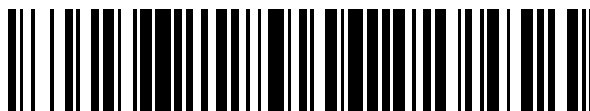


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 495**

51 Int. Cl.:

A61K 8/37	(2006.01)
A61K 8/65	(2006.01)
A61K 8/66	(2006.01)
A61K 8/35	(2006.01)
A61Q 11/00	(2006.01)
C12N 9/18	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2011 PCT/US2011/065912**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12087970**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2011 E 11850480 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2020 EP 2654695**

54 Título: **Generación enzimática de perácidos para su uso en productos para el cuidado bucodental**

30 Prioridad:

20.12.2010 US 201061424903 P

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

28.09.2020

73 Titular/es:

**DUPONT US HOLDING, LLC (100.0%)
Chestnut Run Plaza 974 Centre Road
Wilmington, DE 19805, US**

72 Inventor/es:

**BUTTERICK, LISA, A.;
CUNNINGHAM, SCOTT, D.;
DICOSIMO, ROBERT;
FOSSER, KARI, A.;
GRUBER, TANJA, MARIA;
HAYNIE, SHARON, L.;
PAYNE, MARK, S.;
ROUVIERE, PIERRE, E. y
WANG, HONG**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 784 495 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

Generación enzimática de perácidos para su uso en productos para el cuidado bucodental

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de los productos para el cuidado personal que comprenden al menos un perácido como agente beneficioso para el cuidado bucodental. El perácido se produce enzimáticamente en presencia de al menos un sustrato de éster de ácido carboxílico adecuado y una fuente de peróxígeno. Específicamente, se usa un catalizador enzimático que tiene actividad perhidrolítica para producir un agente beneficioso de perácido para su uso en un producto para el cuidado bucodental. La enzima perhidrolítica puede estar en forma de una proteína de fusión (una "perhidrolasa dirigida") modificada por ingeniería genética para que contenga al menos un componente peptídico que tenga afinidad por una superficie de la cavidad bucal de manera que el perácido producido enzimáticamente se produzca sobre la superficie deseada o cerca de la misma.

Antecedentes de la invención

15 Los ácidos peroxycarboxílicos ("perácidos") son agentes antimicrobianos eficaces. Se han descrito métodos para limpiar, desinfectar y/o higienizar superficies duras, productos alimenticios, tejidos de plantas vivas y dispositivos médicos contra el crecimiento microbiano no deseado (por ejemplo, Patente de los EE.UU. 6.545.047; Patente de los EE.UU. 6.183.807; Patente de los EE.UU. 6.518.307; Patente de los EE.UU. 5.683.724; y Patente de los EE.UU. 6.635.286). También se ha publicado que los perácidos son útiles en la preparación de composiciones blanqueadoras para aplicaciones de detergentes para el lavado de ropa (por ejemplo, Patente de los EE.UU. 3.974.082; Patente de los EE.UU. 5.296.161; y Patente de los EE.UU. N.º 5.364.554).

20 También se han descrito composiciones para el cuidado bucodental que comprenden un perácido. La Patente de los EE.UU. 5.302.375 de Viscio, D., describe composiciones orales para blanquear los dientes que comprenden ácido peracético disuelto en un vehículo, en donde el ácido peracético se genera dentro del vehículo *in situ* combinando agua, ácido acetilsalicílico y un percarbonato de metal alcalino hidrosoluble. La Patente de los EE.UU. 5.279.816 de Church et al. describe el uso de una composición que comprende ácido peracético para blanquear dientes manchados o decolorados. Las Patentes de los EE.UU. 6.221.341 y 7.189.385 de Montgomery, R., describen composiciones de blanqueamiento dental con de peroxiacido adecuadas para su uso en un método para blanquear los dientes. Más específicamente, una composición de ácido peracético se produce combinando un precursor de peróxido de hidrógeno, un éster de ácido acético de glicerina y agua para generar, a través de perhidrólisis química, ácido peracético. La perhidrólisis enzimática no se describe.

30 La Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2010-0196287 describe composiciones que comprenden perhidrolasas y diacetatos de alquilenglicol como agentes de lavado y limpieza, y como preparaciones cosméticas y farmacéuticas.

35 La Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2009-0311198 de Concar et al. describe una composición oral que comprende una enzima de *M. smegmatis* que tiene actividad perhidrolítica para blanquear los dientes. El uso de una perhidrolasa CE-7 para producir un agente beneficioso de perácido no se describe. Concar *et al.* tampoco menciona el uso de una enzima perhidrolítica dirigida en una composición para el cuidado bucodental.

La inclusión de proteasas Carlsberg de subtilisina variantes específicas que tienen actividad perhidrolítica en un producto para el cuidado corporal se describe en la Patente de los EE.UU. 7.510.859 de Wieland et al. No se describen enzimas perhidrolíticas más allá de las variantes de proteasas específicas ni existen ejemplos de trabajo que demuestren la producción enzimática de perácido como agente beneficioso para el cuidado personal.

40 Las Publicaciones de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2008-0176783 A1; 2008-0176299 A1; 2009-0005590 A1; y 2010-0041752 A1 de DiCosimo et al. describen enzimas clasificadas estructuralmente como miembros de la familia CE-7 de hidrato de carbono esterasas (es decir, cefalosporina C desacetilasas [CAH] y acetil xilano esterasas [AXE]) que se caracterizan por una actividad perhidrolítica significativa para convertir sustratos de éster de ácido carboxílico (en presencia de una fuente adecuada de peróxígeno, tal como peróxido de hidrógeno) en ácidos peroxycarboxílicos a concentraciones suficientes para su uso como desinfectantes y/o agentes blanqueadores. También se describen acetil xilano esterasas con actividad perhidrolítica en el documento WO 2011/119714.

45 Se ha demostrado que algunos miembros de la familia CE-7 de hidrato de carbono esterasas tienen una actividad perhidrolítica suficiente para producir 4000-5000 ppm de ácido peracético a partir de acetil ésteres de alcoholes, dioles y gliceroles en 1 minuto y hasta 9000 ppm entre 5 minutos y 30 minutos una vez que se mezclaron los componentes de la reacción (DiCosimo et al., documento US 2009-0005590 A1). La Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2010-0087529 A1 describe enzimas CE-7 variantes que tienen una actividad perhidrolítica mejorada. Aunque las perhidrolasas CE-7 tienen una actividad perhidrolítica excepcional, su uso en productos para el cuidado personal no se ha descrito. De este modo, un problema que ha de resolverse es proporcionar composiciones y métodos para el cuidado personal que comprendan el uso de al menos una perhidrolasa CE-7 para la producción de un agente beneficioso de perácido.

55 Los perácidos son agentes oxidantes fuertes que pueden ser reactivos frente a una diversidad de materiales,

incluyendo materiales no destinados al beneficio deseado. De este modo, determinadas aplicaciones para el cuidado personal pueden beneficiarse de la capacidad de dirigir/enfocar el agente beneficioso de perácido a la superficie corporal deseada mediante la localización de la producción de perácido sobre la superficie corporal deseada o cerca de la misma. La producción enzimática de perácidos puede beneficiarse dirigiendo la perhidrolasa a la superficie corporal. Puede conseguirse un beneficio adicional dirigiendo la perhidrolasa a un material de entrega de manera de limitar la concentración enzimática y la exposición del usuario.

Se han publicado composiciones para el cuidado bucodental y/o métodos de tratamiento de una superficie para el cuidado bucodental con una enzima acoplada a un material de la cavidad bucal. La Patente de los EE.UU. 4.138.476 de Simonson et al. describe un proceso para tratar la placa que comprende el uso de una enzima que degrada el glucano acoplada covalentemente, a través de un reactivo de formación de complejos, a un grupo transportador de fosfato que tiene afinidad por la superficie de un diente. Se dice que la degradación enzimática de los depósitos de glucano promueve la disolución y la dispersión del material de la placa.

La Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2005-0158253, la Patente de los EE.UU. 6.830.745 de Budny et al. describe una composición de dos componentes que comprende un complejo enzimático de anclaje para degradar enzimáticamente estructuras biopelículas y un segundo componente enzimático de anclaje capaz de actuar directamente sobre las bacterias. Las enzimas que degradan biopelículas son aquellas que degradan directamente las estructuras de la cadena principal del exopolisacárido.

La Patente de los EE.UU. 5.871.714 de Budny, J., describe una composición para controlar el crecimiento/colonización bacteriano (por ejemplo, reduciendo la placa dental) que comprende una enzima que degrada la matriz de la placa acoplada a una molécula de anclaje. El uso de una perhidrolasa dirigida no se describe.

La Patente de los EE.UU. 5.490.988 y la patente europea EP 0479.600 B1 de Beggs et al. describe el uso de fragmentos de anticuerpos como medio para unirse a un sitio diana, en donde un agente terapéutico se conecta a través de un péptido adicional añadido al fragmento de anticuerpo para unir el agente terapéutico al sitio diana. Se describe un producto para el cuidado bucodental que comprende un fragmento de anticuerpo modificado que tiene afinidad por un componente antigénico de bacterias en la placa dental para entregar un agente terapéutico. El agente terapéutico puede ser un agente citotóxico producido por una enzima o una combinación de enzimas, tal como una oxidasa en combinación con una peroxidasa para formar haluros oxidados. El uso de una perhidrolasa dirigida para producir un agente beneficioso de perácido no se describe.

La patente europea EP 0450.800 B1 de Beggs et al. describe la utilización de dos enzimas diferentes que trabajan juntas para atacar especies que aparecen en la microflora oral. La primera enzima genera un producto intermedio que se usa como sustrato para la segunda enzima para producir un agente activo contra una diana dentro de la boca. Cada enzima se une a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que tiene afinidad por una superficie diana dentro de la boca, por lo que durante el uso las enzimas se acoplan al sitio diana con proximidad entre sí. Se ejemplifica una combinación de una glucosa oxidasa para producir peróxido de hidrógeno que después puede ser convertido por una peroxidasa, en presencia de un haluro o tiocianato, para producir un hipohalito o hipotiocianato, respectivamente. El uso de una perhidrolasa dirigida para producir un agente beneficioso de perácido no se describe.

La patente europea EP 0451.972 B1 de Beggs et al. describe un producto que comprende dos enzimas, comprendiendo el producto una primera enzima para generar un agente activo contra una diana y una segunda enzima para generar un intermedio que es un sustrato para la primera enzima; comprendiendo dicho producto adicionalmente un medio de enlace (es decir, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo) unido o que puede unirse a ambas enzimas para acoplar las enzimas entre sí, formando de este modo un complejo que se une a una célula diana. Se ejemplifica una oxidasa (capaz de generar peróxido de hidrógeno) acoplada a una peroxidasa que cataliza la formación de un agente activo de hipohalito o hipotiocianato.

La patente europea EP 0453.097 B1 de Beggs et al. describe la entrega de un agente activo a un sitio diana usando una pluralidad de anticuerpos o fragmentos de anticuerpos que pueden autoensamblarse para formar una unión entre el agente y el sitio diana. El agente activo es glucosa oxidasa o una combinación de glucosa oxidasa y peroxidasa. El uso de perhidrolasa dirigida para producir un agente beneficioso de perácido no se describe.

El uso de anticuerpos, fragmentos de anticuerpos (F_{ab}), anticuerpos de región variable condensada monocatenarios (scFv), anticuerpos de *Camelidae* y proteínas de presentación de armazón grande como materiales de afinidad peptídicos puede no ser adecuado para algunas aplicaciones para el cuidado personal debido a su tamaño y coste. De este modo, sigue siendo necesario en determinadas aplicaciones cosméticas de bajo coste usar materiales de afinidad peptídicos más cortos y menos caros para la entrega dirigida de un agente beneficioso.

Se ha descrito el uso de péptidos seleccionados por afinidad (biopanning) y más cortos que tienen una fuerte afinidad por una superficie corporal para dirigir un agente cosmético beneficioso a una superficie corporal (Patentes de los EE.UU. N.º 7.220.405; 7.309.482; 7.285.264 y 7.807.141; Publicaciones de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2005-0226839 A1; 2007-0196305 A1; 2006-0199206 A1; 2007-0065387 A1; 2008-0107614 A1; 2007-0110686 A1; 2006-0073111 A1; 2010-0158846; 2010-0158847; y 2010-0247589; y solicitudes PCT publicadas WO2008/054746; WO2004/048399 y WO2008/073368). La Patente de los EE.UU. 7.807.141 de Huang et al. describe reactivos de

superficie para el cuidado bucodental a base de péptidos adecuados para acoplar un agente beneficioso para el cuidado bucodental a una superficie de un diente. El uso de un material peptídico que tenga afinidad por una superficie de la cavidad bucal para acoplar una perhidrolasa CE-7 activa (es decir, "perhidrolasas dirigidas") para la producción de un agente beneficioso de perácido no se ha descrito.

- 5 De este modo, un problema adicional que ha de resolverse es proporcionar composiciones y métodos adecuados para dirigir la producción enzimática de perácidos a una superficie de la cavidad bucal.

Compendio de la invención

Se proporcionan métodos y composiciones que comprenden componentes para producir enzimáticamente y entregar un agente beneficioso a base de perácido a una superficie de la cavidad bucal.

- 10 En una realización, se proporcionan composiciones y métodos para el cuidado bucodental que usan una perhidrolasa CE-7 para producir enzimáticamente un agente beneficioso de perácido para su uso en aplicaciones para el cuidado bucodental, tales como blanqueamiento de superficies de la cavidad bucal, blanqueamiento dental, desinfección, eliminación de manchas, desodorización, tratamiento de caries dentales, prevención de caries dentales, reducción de las bacterias bucales asociadas a la caries dental y tratar o retirar biopelículas bucales (por ejemplo, placa dental).

- 15 En una realización, se proporciona un método que comprende:

1) proporcionar un conjunto de componentes de reacción que comprende:

a) al menos un sustrato seleccionado del grupo que consiste en:

i) ésteres que tienen la estructura



- 20 en donde X = un grupo éster de fórmula $R_6C(O)O$

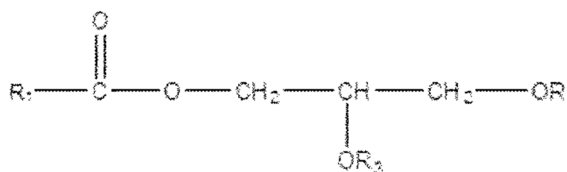
R_6 = resto hidrocarbilo C1 a C7 lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido con grupos hidroxilo o grupos alcoxi C1 a C4, en donde R_6 opcionalmente comprende uno o más enlaces éter para $R_6 = C2$ a C7;

- 25 R_5 = un resto hidrocarbilo C1 a C6 lineal, ramificado o cíclico o un resto heteroaromático cíclico de cinco miembros o un resto aromático o heteroaromático cíclico de seis miembros opcionalmente sustituido con grupos hidroxilo; en donde 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; en donde R_5 opcionalmente comprende uno o más enlaces éter;

m es un número entero que varía de 1 al número de átomos de carbono en R_5 ; y

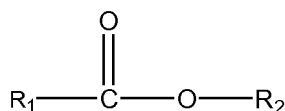
en donde dichos ésteres tienen una solubilidad en agua de al menos 5 ppm a 25°C;

ii) glicéridos que tienen la estructura



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

iii) uno o más ésteres de fórmula



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

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

b) una fuente de peroxígeno; y

c) un catalizador enzimático que tiene actividad perhidrolítica, en donde dicho catalizador enzimático comprende: una enzima que tiene un motivo distintivo de CE-7 que comprende:

i) un motivo RGQ en las posiciones correspondientes a las posiciones 118-120 de la SEQ ID NO: 2;

5 ii) un motivo GXSQG en las posiciones correspondientes a las posiciones 179-183 de la SEQ ID NO: 2; y

iii) un motivo HE en las posiciones correspondientes a las posiciones 298-299 de la SEQ ID NO: 2;

en donde dicha enzima tiene una identidad de secuencia de al menos el 90% con la SEQ ID NO: 28 y el aminoácido en la posición correspondiente a la posición 277 de la SEQ ID NO: 28 es Ala, Val, Ser o Thr; y

10 2) combinar los componentes de reacción de (1) en condiciones de reacción adecuadas, por las que se produce enzimáticamente al menos un perácido; y

3) poner en contacto una superficie de la cavidad bucal con al menos un perácido, por lo que la superficie de la cavidad bucal recibe un beneficio basado en perácido seleccionado del grupo que consiste en blanqueamiento, blanqueamiento dental, desinfección, eliminación de manchas, desodorización, disminución o retirada de biopelícula y combinaciones de los mismos.

15 En una realización, la superficie de la cavidad bucal es esmalte dental, película dental, un tejido blando dentro de la cavidad bucal (por ejemplo, encías, lengua) o una biopelícula de la cavidad bucal (por ejemplo, placa bucal).

20 En otra realización, se proporcionan composiciones y métodos que comprenden el uso de una proteína de fusión (es decir, una "perhidrolasa dirigida") que comprende dicha enzima perhidrolítica CE-7 como se ha definido anteriormente y un componente peptídico que tiene afinidad por una superficie de la cavidad bucal, en donde los dos componentes pueden estar separados opcionalmente por un espaciador peptídico.

En una realización, se proporciona un método que comprende:

1) proporcionar un conjunto de componentes de reacción que comprende:

a) al menos un sustrato seleccionado del grupo que consiste en:

i) ésteres que tienen la estructura

25 $[X]_m R_5$

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

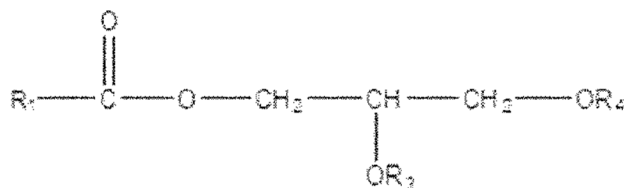
R_6 = resto hidrocarbilo C1 a C7 lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido con grupos hidroxilo o grupos alcoxi C1 a C4, en donde R_6 opcionalmente comprende uno o más enlaces éter para $R_6 = C2$ a C7;

30 R_5 = un resto hidrocarbilo C1 a C6 lineal, ramificado o cíclico o un resto heteroaromático cíclico de cinco miembros o un resto aromático o heteroaromático cíclico de seis miembros opcionalmente sustituido con grupos hidroxilo; en donde 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; en donde R_5 opcionalmente comprende uno o más enlaces éter;

m es un número entero que varía de 1 al número de átomos de carbono en R_5 ; y

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

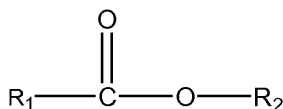
35 ii) glicéridos que tienen la estructura



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

iii) uno o más ésteres de fórmula

ES 2 784 495 T3



en donde R₁ es un alquilo C1 a C7 de cadena lineal o cadena ramificada opcionalmente sustituido con un hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C4 y R₂ es un alquilo, alqueno, alquino, arilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroarilo, (CH₂CH₂O)_n o (CH₂CH(CH₃)-O)_n H C1 a C10 de cadena lineal o cadena ramificada y n es de 1 a 10; y

5 iv) sacáridos acetilados seleccionados del grupo que consiste en monosacáridos acetilados, disacáridos acetilados y polisacáridos acetilados;

b) una fuente de peróxido; y

c) un catalizador enzimático CE-7 que tiene actividad perhidrolítica, en donde dicho catalizador enzimático comprende: una enzima que tiene un motivo distintivo de CE-7 que comprende:

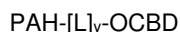
10 i) un motivo RGQ en las posiciones correspondientes a las posiciones 118-120 de la SEQ ID NO: 2;

ii) un motivo GXSQG en las posiciones correspondientes a las posiciones 179-183 de la SEQ ID NO: 2; y

iii) un motivo HE en las posiciones correspondientes a las posiciones 298-299 de la SEQ ID NO: 2;

en donde dicha enzima tiene una identidad de secuencia de al menos el 90% con la SEQ ID NO: 28 y el aminoácido en la posición correspondiente a la posición 277 de la SEQ ID NO: 28 es Ala, Val, Ser o Thr;

15 en donde dicho catalizador enzimático CE-7 que tiene actividad perhidrolítica comprende una proteína de fusión con un componente peptídico que tiene afinidad por una superficie de la cavidad bucal y que tiene la siguiente estructura general:



o

20 OCBD-[L]_y-PAH en donde

PAH es dicha enzima CE-7 que tiene actividad perhidrolítica;

OCBD es un componente peptídico que tiene afinidad por la superficie de la cavidad bucal; y

L es un enlazador peptídico opcional que varía de 1 a 100 aminoácidos de longitud; e

y es 0 o 1;

25 2) combinar los componentes de reacción de (1) en condiciones de reacción adecuadas, por las que se produce enzimáticamente al menos un perácido; y

3) poner en contacto una superficie de la cavidad bucal con al menos un perácido, por lo que la superficie de la cavidad bucal recibe un beneficio basado en perácido seleccionado del grupo que consiste en blanqueamiento, blanqueamiento dental, desinfección, eliminación de manchas, desodorización, disminución o retirada de biopelícula y combinaciones de los mismos.

30 En una realización, la proteína de fusión comprende una enzima perhidrolítica que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450 y 476.

35 En otra realización, el componente peptídico que tiene afinidad por una superficie de la cavidad bucal es preferiblemente un péptido monocatenario que comprende al menos un péptido de unión a la superficie de la cavidad bucal. En una realización adicional más, el péptido de unión a la superficie de la cavidad bucal es un péptido que tiene afinidad por el esmalte dental, la película dental o tanto el esmalte dental como la película dental.

En otra realización, se proporciona un producto para el cuidado bucodental que comprende:

40 1) un catalizador enzimático que comprende una proteína de fusión perhidrolítica que comprende una hidrato de carbono esterasa CE-7 que tiene actividad perhidrolítica (PAH, por sus siglas en inglés), como se ha definido anteriormente;

2) al menos un sustrato seleccionado del grupo que consiste en:

a) ésteres que tienen la estructura



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

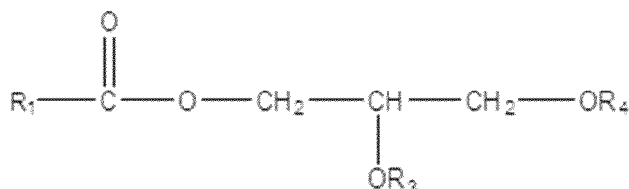
5 R_6 = resto hidrocarbilo C1 a C7 lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido con grupos hidroxilo o grupos alcoxi C1 a C4, en donde R_6 opcionalmente comprende uno o más enlaces éter para $R_6 = C2$ a C7;

R_5 = un resto hidrocarbilo C1 a C6 lineal, ramificado o cíclico o un resto heteroaromático cíclico de cinco miembros o un resto aromático o heteroaromático cíclico de seis miembros opcionalmente sustituido con grupos hidroxilo; en donde 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; en donde R_5 opcionalmente comprende uno o más enlaces éter;

10 m es un número entero que varía de 1 al número de átomos de carbono en R_5 ; y

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

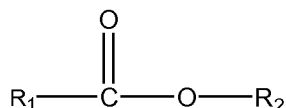
b) glicéridos que tienen la estructura



15 en donde R_1 = alquilo C1 a C7 de cadena lineal o cadena ramificada opcionalmente sustituido con un hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C4

y R_3 y R_4 son individualmente H o $R_1C(O)$;

c) uno o más ésteres de fórmula



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

d) sacáridos acetilados seleccionados del grupo que consiste en monosacáridos acetilados, disacáridos acetilados y polisacáridos acetilados;

3) una fuente de peroxígeno; y

25 4) un medio de vehículo aceptable por vía oral.

En otra realización, se proporciona un producto para el cuidado bucodental que comprende:

1) un catalizador enzimático que tiene actividad perhidrolítica, en donde dicho catalizador enzimático comprende una enzima que tiene un motivo distintivo de CE-7 que comprende:

a) un motivo RGQ en las posiciones correspondientes a las posiciones 118-120 de la SEQ ID NO: 2;

30 b) un motivo GXSQG en las posiciones correspondientes a las posiciones 179-183 de la SEQ ID NO: 2; y

c) un motivo HE en las posiciones correspondientes a las posiciones 298-299 de la SEQ ID NO: 2;

en donde dicha enzima tiene una identidad de secuencia de al menos el 90% con la SEQ ID NO: 28 y el aminoácido en la posición correspondiente a la posición 277 de la SEQ ID NO: 28 es Ala, Val, Ser o Thr; y

2) al menos un sustrato seleccionado del grupo que consiste en:

35 a) ésteres que tienen la estructura



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

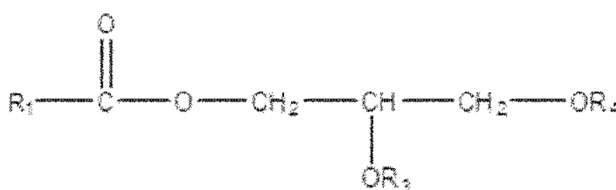
R_6 = resto hidrocarbilo C1 a C7 lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido con grupos hidroxilo o grupos alcoxi C1 a C4, en donde R_6 opcionalmente comprende uno o más enlaces éter para $R_6 = C2$ a C7;

- 5 R_5 = un resto hidrocarbilo C1 a C6 lineal, ramificado o cíclico o un resto heteroaromático cíclico de cinco miembros o un resto aromático o heteroaromático cíclico de seis miembros opcionalmente sustituido con grupos hidroxilo; en donde 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; en donde R_5 opcionalmente comprende uno o más enlaces éter;

m es un número entero que varía de 1 al número de átomos de carbono en R_5 ; y

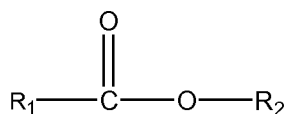
en donde dichos ésteres tienen una solubilidad en agua de al menos 5 ppm a 25°C;

- 10 b) glicéridos que tienen la estructura



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

- c) uno o más ésteres de fórmula



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

- 20 d) sacáridos acetilados seleccionados del grupo que consiste en monosacáridos acetilados, disacáridos acetilados y polisacáridos acetilados;

3) una fuente de peróxígeno; y

4) un medio de vehículo aceptable por vía oral.

- 25 En la presente memoria también se describe un polipéptido aislado que tiene afinidad por una superficie de la cavidad bucal, teniendo dicho polipéptido una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421 y 422.

- 30 En otra realización, también se proporciona el uso de (i) una hidrato de carbono esterasa CE-7 que tiene actividad perhidrolítica, (ii) un sustrato como se ha definido anteriormente en la presente memoria y (iii) una fuente de peróxígeno en un producto para el cuidado bucodental para producir una concentración eficaz de al menos un perácido para blanquear, aclarar, desinfectar, eliminar manchas, desodorizar o retirar biopelícula de un material/superficie de la cavidad bucal, en donde la enzima que tiene actividad perhidrolítica comprende una enzima que tiene un motivo distintivo de CE-7 que comprende:

i) un motivo RGQ en las posiciones correspondientes a las posiciones 118-120 de la SEQ ID NO: 2;

ii) un motivo GXSQG en las posiciones correspondientes a las posiciones 179-183 de la SEQ ID NO: 2; y

- 35 iii) un motivo HE en las posiciones correspondientes a las posiciones 298-299 de la SEQ ID NO: 2;

y en donde dicha enzima tiene una identidad de secuencia de al menos el 90% con la SEQ ID NO: 28 y el aminoácido en la posición correspondiente a la posición 277 de la SEQ ID NO: 28 es Ala, Val, Ser o Thr.

En otra realización, se proporciona una composición de generación de perácidos que comprende:

- a) un catalizador enzimático que tiene actividad perhidrolítica, en donde dicho catalizador enzimático comprende una

enzima que tiene un motivo distintivo de CE-7 que comprende:

- i) un motivo RGQ en las posiciones correspondientes a las posiciones 118-120 de la SEQ ID NO: 2;
- ii) un motivo GXSQG en las posiciones correspondientes a las posiciones 179-183 de la SEQ ID NO: 2; y
- iii) un motivo HE en las posiciones correspondientes a las posiciones 298-299 de la SEQ ID NO: 2;

5 en donde la enzima tiene una identidad de secuencia de al menos el 90% con la SEQ ID NO: 28 y el aminoácido en la posición correspondiente a la posición 277 de la SEQ ID NO: 28 es Ala, Val, Ser o Thr; y

b) al menos un sustrato seleccionado del grupo que consiste en:

1) ésteres que tienen la estructura



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

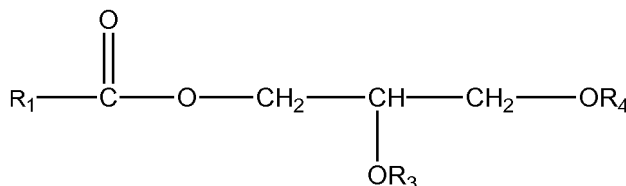
R_6 = resto hidrocarbilo C1 a C7 lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido con grupos hidroxilo o grupos alcoxi C1 a C4, en donde R_6 opcionalmente comprende uno o más enlaces éter para $R_6 = C2$ a C7;

15 R_5 = un resto hidrocarbilo C1 a C6 lineal, ramificado o cíclico o un grupo heteroaromático cíclico de cinco miembros o un resto aromático o heteroaromático cíclico de seis miembros opcionalmente sustituido con grupos hidroxilo; en donde 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; en donde R_5 opcionalmente comprende uno o más enlaces éter;

m es un número entero que varía de 1 al número de átomos de carbono en R_5 ; y

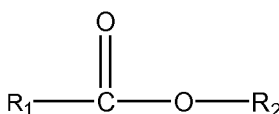
en donde dichos ésteres tienen una solubilidad en agua de al menos 5 ppm a 25°C;

2) glicéridos que tienen la estructura



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

3) uno o más ésteres de fórmula



25 en donde R_1 es un alquilo C1 a C7 de cadena lineal o cadena ramificada opcionalmente sustituido con un hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C4 y R_2 es un alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroarilo, $(CH_2CH_2O)_n$ o $(CH_2CH(CH_3)-O)_nH$ C1 a C10 de cadena lineal o cadena ramificada y n es de 1 a 10; y d) sacáridos acetilados seleccionados del grupo que consiste en monosacáridos acetilados, disacáridos acetilados y polisacáridos acetilados; y

30 c) una fuente de peróxigeno;

por la que se forma un perácido tras mezclarlo simultáneamente o en etapas (pero sin un orden particular), (a), (b) y (c); para el tratamiento o la prevención de caries dentales, gingivitis, candidiasis bucal o periodontitis.

35 Varios de los sustratos de éster que se describen en la presente memoria (Tabla 20) fueron particularmente susceptibles a la perhidrólisis química cuando se hicieron reaccionar con peróxido de hidrógeno para producir ácido peracético. En la presente memoria también se describe un producto para el cuidado personal que comprende un precursor de perácido seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 5-tetra-O-acetil-ribofuranosa; 1,2,3,4-tetra-O-acetil-ribopiranososa; 2-acetamido-2-desoxi-1,3,4,6-tetraacetil-β-D-glucopiranososa; β-D-glucopiranososa, 1,2,3,4-tetraacetato; 2,3,4,6-tetraacetil-β-D-glucopiranososa; 1,3,4,6-tetra-O-acetil-manopiranososa; y pentaacetato de α-D-

manopiranosas. El producto para el cuidado personal puede ser un producto para el cuidado bucodental.

En la presente memoria también se describe un método que comprende:

a) proporcionar un conjunto de componentes de reacción que comprende

5 i) un precursor de perácido seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 5-tetra-O-acetil-ribofuranosa; 1,2,3,4-tetra-O-acetil-ribopiranosas; 2-acetamido-2-desoxi-1,3,4,6-tetraacetil-β-D-glucopiranosas; β-D-glucopiranosas, 1,2,3,4-tetraacetatos; 2,3,4,6-tetraacetil-β-D-glucopiranosas; 1,3,4,6-tetra-O-acetil-manopiranosas; y pentaacetato de α-D-manopiranosas; y

ii) una fuente de peróxido;

10 b) poner en contacto una superficie corporal con una cantidad eficaz de ácido peracético producido mediante la combinación del conjunto de componentes de reacción en presencia de agua; por lo que el ácido peracético proporciona un beneficio para la superficie corporal. En un aspecto preferido, la superficie corporal en el método anterior es un tejido de la cavidad bucal, tal como dientes y/o encías.

Breve descripción de las secuencias biológicas

15 Las siguientes secuencias cumplen con 37 C.F.R. §§ 1.821-1.825 ("Requisitos para Solicitudes de Patente que contienen descripciones de secuencias de nucleótidos y/o secuencias de aminoácidos - las Reglas de las Secuencias") y son coherentes con la Norma de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI (WIPO, por sus siglas en inglés)) ST.25 (2009) y los requisitos de los listados de secuencias del Convenio Europeo de Patentes (EPC, por sus siglas en inglés) y las Reglas 5.2 y 49.5(a-bis) del Tratado de Cooperación en materia de Patentes (PCT, por sus siglas en inglés) y la Sección 208 y el Anexo C de las Instrucciones Administrativas. Los símbolos y el formato utilizados para los datos de secuencia de nucleótidos y aminoácidos cumplen con las reglas establecidas en 37 C.F.R. § 1.822.

20 La SEQ ID NO: 1 es la secuencia de ácido nucleico que codifica una cefalosporina C desacetilasa de *Bacillus subtilis* ATCC® 31954™.

La SEQ ID NO: 2 es la secuencia de aminoácidos de una cefalosporina C desacetilasa de *Bacillus subtilis* ATCC® 31954™.

25 La SEQ ID NO: 3 es la secuencia de ácido nucleico que codifica una cefalosporina C desacetilasa de la cepa 168 de *Bacillus subtilis* subsp. *subtilis*.

La SEQ ID NO: 4 es la secuencia de aminoácidos de una cefalosporina C desacetilasa de la cepa 168 de *Bacillus subtilis* subsp. *subtilis*.

30 La SEQ ID NO: 5 es la secuencia de ácido nucleico que codifica una cefalosporina C desacetilasa de *B. subtilis* ATCC® 6633™.

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

La SEQ ID NO: 7 es la secuencia de ácido nucleico que codifica una cefalosporina C desacetilasa de *B. licheniformis* ATCC® 14580™.

35 La SEQ ID NO: 8 es la secuencia de aminoácidos deducida de una cefalosporina C desacetilasa de *B. licheniformis* ATCC® 14580™.

La SEQ ID NO: 9 es la secuencia de ácido nucleico que codifica una acetil xilano esterasa de *B. pumilus* PS213.

La SEQ ID NO: 10 es la secuencia de aminoácidos deducida de una acetil xilano esterasa de *B. pumilus* PS213.

La SEQ ID NO: 11 es la secuencia de ácido nucleico que codifica una acetil xilano esterasa de *Clostridium thermocellum* ATCC®27405™.

40 La SEQ ID NO: 12 es la secuencia de aminoácidos deducida de una acetil xilano esterasa de *Clostridium thermocellum* ATCC®27405™.

La SEQ ID NO: 13 es la secuencia de ácido nucleico que codifica una acetil xilano esterasa de *Thermotoga neapolitana*.

La SEQ ID NO: 14 es la secuencia de aminoácidos de una acetil xilano esterasa de *Thermotoga neapolitana*.

45 La SEQ ID NO: 15 es la secuencia de ácido nucleico que codifica una acetil xilano esterasa de *Thermotoga maritima* MSB8.

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

- La SEQ ID NO: 17 es la secuencia de ácido nucleico que codifica una acetil xilano esterasa de *Thermoanaerobacterium sp.* JW/SL YS485.
- La SEQ ID NO: 18 es la secuencia de aminoácidos deducida de una acetil xilano esterasa de *Thermoanaerobacterium sp.* JW/SL YS485.
- 5 La SEQ ID NO: 19 es la secuencia de ácido nucleico de una cefalosporina C desacetilasa de *Bacillus sp.* NRRL B-14911. Cabe señalar que la secuencia de ácido nucleico que codifica la cefalosporina C desacetilasa de *Bacillus sp.* NRRL B-14911 como se publica en el Número de Acceso de GENBANK® ZP_01168674 parece codificar una adición N-terminal de 15 aminoácidos que probablemente sea incorrecta basándose en alineaciones de secuencia con otras cefalosporina C desacetilasas y una comparación de la longitud publicada (340 aminoácidos) frente a la longitud observada de otras enzimas CAH (normalmente 318-325 aminoácidos de longitud; véase la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º US-2010-0087528-A1). De este modo, la secuencia de ácido nucleico que se publica en la presente memoria codifica la secuencia de cefalosporina C desacetilasa de *Bacillus sp.* NRRL B-14911 sin los 15 aminoácidos N-terminales publicada con el Número de Acceso de GENBANK® ZP_01168674.
- 10
- La SEQ ID NO: 20 es la secuencia de aminoácidos deducida de la cefalosporina C desacetilasa de *Bacillus sp.* NRRL B-14911 codificada por la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 19.
- 15
- La SEQ ID NO: 21 es la secuencia de ácido nucleico que codifica una cefalosporina C desacetilasa de *Bacillus halodurans* C-125.
- La SEQ ID NO: 22 es la secuencia de aminoácidos deducida de una cefalosporina C desacetilasa de *Bacillus halodurans* C-125.
- 20
- La SEQ ID NO: 23 es la secuencia de ácido nucleico que codifica una cefalosporina C desacetilasa de *Bacillus clausii* KSM-K16.
- La SEQ ID NO: 24 es la secuencia de aminoácidos deducida de una cefalosporina C desacetilasa de *Bacillus clausii* KSM-K16.
- La SEQ ID NO: 25 es la secuencia de ácido nucleico que codifica una cefalosporina C desacetilasa (CAH) de *Bacillus subtilis* ATCC® 29233™.
- 25
- La SEQ ID NO: 26 es la secuencia de aminoácidos deducida de una cefalosporina C desacetilasa (CAH) de *Bacillus subtilis* ATCC® 29233™.
- La SEQ ID NO: 27 es la secuencia de aminoácidos deducida de una variante de acetil xilano esterasa de *Thermotoga neapolitana* de la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2010-0087529, donde el resto Xaa en la posición 277 es Ala, Val, Ser o Thr.
- 30
- La SEQ ID NO: 28 es la secuencia de aminoácidos deducida de una variante de acetil xilano esterasa de *Thermotoga maritima* MSB8 de la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2010-0087529, donde el resto Xaa en la posición 277 es Ala, Val, Ser o Thr.
- La SEQ ID NO: 29 es la secuencia de aminoácidos deducida de una variante de acetil xilano esterasa de *Thermotoga lettingae* de la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2010-0087529, donde el resto Xaa en la posición 277 es Ala, Val, Ser o Thr.
- 35
- La SEQ ID NO: 30 es la secuencia de aminoácidos deducida de una variante de acetil xilano esterasa de *Thermotoga petrophila* de la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2010-0087529, donde el resto Xaa en la posición 277 es Ala, Val, Ser o Thr.
- 40
- La SEQ ID NO: 31 es la secuencia de aminoácidos deducida de una variante de acetil xilano esterasa de *Thermotoga sp.* RQ2 derivada de "RQ2(a)" de la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2010-0087529, donde el resto Xaa en la posición 277 es Ala, Val, Ser o Thr.
- La SEQ ID NO: 32 es la secuencia de aminoácidos deducida de una variante de acetil xilano esterasa de *Thermotoga sp.* RQ2 derivada de "RQ2(b)" de la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2010-0087529, donde el resto Xaa en la posición 278 es Ala, Val, Ser o Thr.
- 45
- La SEQ ID NO: 33 es la secuencia de aminoácidos deducida de una acetil xilano esterasa de *Thermotoga lettingae*.
- La SEQ ID NO: 34 es la secuencia de aminoácidos deducida de una acetil xilano esterasa de *Thermotoga petrophila*.
- La SEQ ID NO: 35 es la secuencia de aminoácidos deducida de una primera acetil xilano esterasa de *Thermotoga sp.* RQ2 que se describe en la presente memoria como "RQ2(a)".
- 50
- La SEQ ID NO: 36 es la secuencia de aminoácidos deducida de una segunda acetil xilano esterasa de *Thermotoga*

ES 2 784 495 T3

sp. RQ2 que se describe en la presente memoria como "RQ2(b)".

La SEQ ID NO: 37 es la secuencia de ácido nucleico optimizada por codones que codifica una cefalosporina C desacetilasa de *Thermoaneorobacterium saccharolyticum*.

5 La SEQ ID NO: 38 es la secuencia de aminoácidos deducida de una cefalosporina C desacetilasa de *Thermoaneorobacterium saccharolyticum*.

La SEQ ID NO: 39 es la secuencia de ácido nucleico que codifica la acetil xilano esterasa de *Lactococcus lactis* (Número de Acceso de GENBANK® EU255910).

La SEQ ID NO: 40 es la secuencia de aminoácidos de la acetil xilano esterasa de *Lactococcus lactis* (Número de Acceso de GENBANK® ABX75634.1).

10 La SEQ ID NO: 41 es la secuencia de ácido nucleico que codifica la acetil xilano esterasa de *Mesorhizobium loti* (Número de Acceso de GENBANK® NC_002678.2).

La SEQ ID NO: 42 es la secuencia de aminoácidos de la acetil xilano esterasa de *Mesorhizobium loti* (Número de Acceso de GENBANK® BAB53179.1).

15 La SEQ ID NO: 43 es la secuencia de ácido nucleico que codifica la acetil xilano esterasa de *Geobacillus stearothermophilus* (Número de Acceso de GENBANK® AF038547.2).

La SEQ ID NO: 44 es la secuencia de aminoácidos de la acetil xilano esterasa de *Geobacillus stearothermophilus* (Número de Acceso de GENBANK® AAF70202.1).

20 La SEQ ID NO: 45 es la secuencia de ácido nucleico que codifica una variante de acetil xilano esterasa (variante "A3") que tiene las siguientes sustituciones con respecto a la secuencia de aminoácidos de la acetil xilano esterasa de *Thermotoga maritima* de tipo silvestre: (F241/S35T/Q179L/N275D/C277S/S308G/F317S).

La SEQ ID NO: 46 es la secuencia de aminoácidos de la variante "A3" de acetil xilano esterasa.

La SEQ ID NO: 47 es la secuencia de ácido nucleico que codifica la variante N275D/C277S de acetil xilano esterasa.

La SEQ ID NO: 48 es la secuencia de aminoácidos de la variante N275D/C277S de acetil xilano esterasa.

La SEQ ID NO: 49 es la secuencia de ácido nucleico que codifica la variante C277S/F317S de acetil xilano esterasa.

25 La SEQ ID NO: 50 es la secuencia de aminoácidos de la variante C277S/F317S de acetil xilano esterasa.

La SEQ ID NO: 51 es la secuencia de ácido nucleico que codifica la variante S35T/C277S de acetil xilano esterasa.

La SEQ ID NO: 52 es la secuencia de aminoácidos de la variante S35T/C277S de acetil xilano esterasa.

La SEQ ID NO: 53 es la secuencia de ácido nucleico que codifica la variante Q179L/C277S de acetil xilano esterasa.

La SEQ ID NO: 54 es la secuencia de aminoácidos de la variante Q179L/C277S de acetil xilano esterasa.

30 La SEQ ID NO: 55 es la secuencia de ácido nucleico que codifica la acetil xilano esterasa variante 843H9 que tiene las siguientes sustituciones con respecto a la secuencia de aminoácidos de acetil xilano esterasa de *Thermotoga maritima* de tipo silvestre: (L8R/L125Q/Q176L/V183D/F247)/C277S/P292L).

La SEQ ID NO: 56 es la secuencia de aminoácidos de la acetil xilano esterasa variante 843H9.

35 La SEQ ID NO: 57 es la secuencia de ácido nucleico que codifica la acetil xilano esterasa variante 843F12 que tiene las siguientes sustituciones con respecto a la secuencia de aminoácidos de acetil xilano esterasa de *Thermotoga maritima* de tipo silvestre: K77E/A266E/C277S.

La SEQ ID NO: 58 es la secuencia de aminoácidos de la acetil xilano esterasa variante 843F12.

40 La SEQ ID NO: 59 es la secuencia de ácido nucleico que codifica la acetil xilano esterasa variante 843C12 que tiene las siguientes sustituciones con respecto a la secuencia de aminoácidos de acetil xilano esterasa de *Thermotoga maritima* de tipo silvestre: F27Y/I149V/A266V/C277S/I295T/N302S.

La SEQ ID NO: 60 es la secuencia de aminoácidos de la acetil xilano esterasa variante 843C12.

La SEQ ID NO: 61 es la secuencia de ácido nucleico que codifica la acetil xilano esterasa variante 842H3 que tiene las siguientes sustituciones con respecto a la secuencia de aminoácidos de acetil xilano esterasa de *Thermotoga maritima* de tipo silvestre: L195Q/C277S.

45 La SEQ ID NO: 62 es la secuencia de aminoácidos de la acetil xilano esterasa variante 842H3.

La SEQ ID NO: 63 es la secuencia de ácido nucleico que codifica la acetil xilano esterasa variante 841A7 que tiene las siguientes sustituciones con respecto a la secuencia de aminoácidos de acetil xilano esterasa de *Thermotoga maritima* de tipo silvestre: Y110F/C277S.

La SEQ ID NO: 64 es la secuencia de aminoácidos de la acetil xilano esterasa variante 841A7.

5 Las SEQ ID NO: 65-221, 271 y 368 son una lista no limitante de secuencias de aminoácidos de péptidos que tienen afinidad por el cabello. Las SEQ ID NO: 217-269 son las secuencias de aminoácidos de péptidos que tienen afinidad por la piel.

Las SEQ ID NO: 270-271 son las secuencias de aminoácidos de péptidos que tienen afinidad por las uñas.

10 Las SEQ ID NO: 272-382 son las secuencias de aminoácidos de péptidos que tienen afinidad por una superficie de la cavidad bucal. Las SEQ ID NO: 272-291 y 312-382 tienen afinidad por la película dental. Las SEQ ID NO: 292-311 tienen afinidad por el esmalte dental.

Las SEQ ID NO: 383-396 son las secuencias de aminoácidos de los enlazadores/espaciadores peptídicos.

La SEQ ID NO: 397 es la secuencia de ácido nucleico del plásmido de expresión pLD001.

La SEQ ID NO: 398 es la secuencia de ácido nucleico de un cebador de secuenciación.

15 Las SEQ ID NO: 399-410 son las secuencias de aminoácidos de péptidos de unión al esmalte dental y de unión a la película dental del Ejemplo 2.

La SEQ ID NO: 411 es la secuencia de aminoácidos de péptidos de unión al diente DenP03 con una lisina C-terminal como se muestra en la Tabla 4.

20 Las SEQ ID NO: 412-422 son la secuencia de aminoácidos de péptidos de unión al esmalte dental y péptidos de unión a la película dental con una lisina C-terminal como se muestra en la Tabla 4.

La SEQ ID NO: 423 es la secuencia de aminoácidos del péptido HC263.

La SEQ ID NO: 424 es la secuencia de aminoácidos de la variante C277S de *Thermotoga maritima*, también denominada en la presente solicitud enzima "EZ-1".

25 Las SEQ ID NO: 425-430 y 437-467 y 479 son las secuencias de aminoácidos de diversas construcciones de perhidrolasa como se describen en la Tabla 5 y/o la Tabla 6.

Las SEQ ID NO: 431-436 y 468-475 son las secuencias de aminoácidos de diversas secuencias de direccionamiento que se describen en el Ejemplo 4.

La SEQ ID NO: 476 es la secuencia de aminoácidos de una variante HTS-007-D5 de *Thermotoga maritima* que tiene las siguientes sustituciones: C277T/R296P.

30 La SEQ ID NO: 477 es la secuencia de aminoácidos de una esterasa de *Pseudomonas fluorescens* que tiene actividad perhidrolítica (Patente de los EE.UU. 7.384.787; variante "L29P". Obsérvese que la numeración de la sustitución va seguida de la patente citada que no incluía el resto de metionina inicial. La SEQ ID NO: 477 comprende la sustitución L29P en la posición del resto número 30 ya que la metionina inicial está incluida en la presente secuencia).

35 La SEQ ID NO: 478 es la secuencia de aminoácidos de la aril esterasa de *Mycobacterium smegmatis* de tipo silvestre (Patente de los EE.UU. 7.754.460).

Descripción detallada de la invención

En la presente descripción, se usan varios términos y abreviaturas. Las siguientes definiciones son aplicables a menos que se indique específicamente lo contrario.

40 Como se emplean en la presente memoria, se pretende que los artículos "un", "una", "el" y "la" que preceden a un elemento o componente de la invención no sean restrictivos con respecto al número de instancias (es decir, apariciones) del elemento o componente. Por tanto, "un", "una", "el" y "la" deben leerse como que incluyen uno o al menos uno, y la forma de la palabra singular del elemento o componente también incluye el plural a menos que se pretenda que el número sea obviamente singular.

45 Como se emplea en la presente memoria, la expresión "que comprende" significa la presencia de las características, números enteros, etapas o componentes a las que se hace referencia en las reivindicaciones, pero no excluye la presencia o adición de una o más de otras características, números enteros, etapas, componentes o grupos de los mismos. Se pretende que la expresión "que comprende" incluya realizaciones abarcadas por las expresiones "que consiste esencialmente en" y "que consiste en". De manera similar, la expresión "que consiste esencialmente en" pretende incluir realizaciones abarcadas por la expresión "que consiste en".

Como se emplea en la presente memoria, el término "aproximadamente" que modifica la cantidad de un ingrediente o reactivo empleado se refiere a la variación en la cantidad numérica que puede ocurrir, por ejemplo, a través de procedimientos típicos de medición y manipulación de líquidos utilizados para preparar concentrados o usar soluciones en el mundo real; a través de error inadvertido en estos procedimientos; a través de diferencias en la fabricación, fuente o pureza de los ingredientes empleados para preparar las composiciones o realizar los métodos; y similares. El término "aproximadamente" también abarca cantidades que difieren debido a diferentes condiciones de equilibrio para una composición que es resultado de una mezcla inicial particular. Ya sea modificadas o no por el término "aproximadamente", las reivindicaciones incluyen equivalentes a las cantidades.

Donde están presentes, todos los intervalos son inclusivos y combinables. Por ejemplo, cuando se cita un intervalo de "de 1 a 5", el intervalo citado debe interpretarse como que incluye los intervalos "de 1 a 4", "de 1 a 3", "1-2", "1-2 y 4-5", "1-3 y 5" y similares.

Como se emplea en la presente memoria, "poner en contacto" se refiere a poner una composición en contacto con la superficie corporal diana durante un período de tiempo suficiente para conseguir el resultado deseado (unión a la superficie diana, efectos basados en perácidos, etc.). En una realización, "poner en contacto" puede referirse a poner una composición que comprende (o es capaz de producir) una concentración eficaz de perácido en contacto con una superficie corporal diana durante un período de tiempo suficiente para conseguir el resultado deseado. En otra realización, "poner en contacto" también puede referirse a poner al menos un componente de una composición para el cuidado personal, tal como uno o más de los componentes de reacción utilizados para la perhidrólisis enzimática, en contacto con una superficie corporal diana. Poner en contacto incluye pulverizar, tratar, sumergir, lavar abundantemente, verter sobre o en, mezclar, combinar, pintar, recubrir, aplicar, fijar y comunicar de otro modo una solución de perácido o una composición que comprende una concentración eficaz de perácido, una solución o composición que forma una concentración eficaz de perácido o un componente de la composición que forma una concentración eficaz de perácido con la superficie corporal.

Como se emplean en la presente memoria, las expresiones "sustrato", "sustrato adecuado" y "sustrato de éster de ácido carboxílico" indistintamente se refieren específicamente a:

(a) uno o más ésteres que tienen la estructura



en donde

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

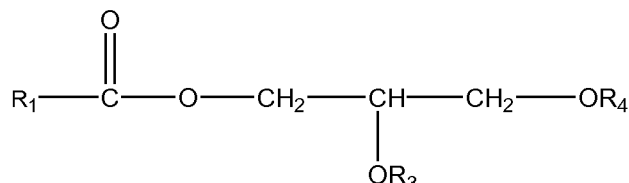
R_6 es un resto hidrocarbilo C1 a C7 lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C4, en donde R_6 opcionalmente comprende uno o más enlaces éter donde R_6 es C2 a C7;

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

m es un número entero que varía de 1 al número de átomos de carbono en R_5 ,

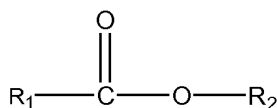
teniendo dicho uno o más ésteres una solubilidad en agua de al menos 5 ppm a 25°C; o

(b) uno o más glicéridos que tienen la estructura



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

(c) uno o más ésteres de fórmula



en donde R₁ es un alquilo C1 a C7 de cadena lineal o cadena ramificada opcionalmente sustituido con un hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C4 y R₂ es un alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroarilo, (CH₂CH₂O)_n o (CH₂CH(CH₃)-O)_n H C1 a C10 de cadena lineal o cadena ramificada y n es de 1 a 10; o

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

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

Como se emplea en la presente memoria, el término "perácido" es sinónimo de peroxiacido, ácido peroxicarboxílico, peroxi ácido, ácido percarboxílico y ácido peroxoico.

10 Como se emplea en la presente memoria, la expresión "ácido peracético" se abrevia como "PAA" y es sinónimo de ácido peroxiacético, ácido etanoperoxoico y todos los demás sinónimos del Número de Registro de CAS 79-21-0.

Como se emplea en la presente memoria, el término "monoacetina" es sinónimo de monoacetato de glicerol, monoacetato de glicerina y monoacetato de glicerilo.

Como se emplea en la presente memoria, el término "diacetina" es sinónimo de diacetato de glicerol; diacetato de glicerina, diacetato de glicerilo y todos los demás sinónimos del Número de Registro de CAS 25395-31-7.

15 Como se emplea en la presente memoria, el término "triacetina" es sinónimo de triacetato de glicerina; triacetato de glicerol; triacetato de glicerilo, 1,2,3-triacetoxipropano; triacetato de 1,2,3-propanotriol y todos los demás sinónimos del Número de Registro de CAS 102-76-1.

Como se emplea en la presente memoria, el término "monobutirina" es sinónimo de monobutirato de glicerol, monobutirato de glicerina y monobutirato de glicerilo.

20 Como se emplea en la presente memoria, el término "dibutirina" es sinónimo de dibutirato de glicerol y dibutirato de glicerilo.

Como se emplea en la presente memoria, el término "tributirina" es sinónimo de tributirato de glicerol, 1,2,3-tributirilglicerol y todos los demás sinónimos del Número de Registro de CAS 60-01-5.

25 Como se emplea en la presente memoria, el término "monopropionina" es sinónimo de monopropionato de glicerol, monopropionato de glicerina y monopropionato de glicerilo.

Como se emplea en la presente memoria, el término "dipropionina" es sinónimo de dipropionato de glicerol y dipropionato de glicerilo.

30 Como se emplea en la presente memoria, el término "tripropionina" es sinónimo de tripropionato de glicerilo, tripropionato de glicerol, 1,2,3-tripropionilglicerol y todos los demás sinónimos del Número de Registro de CAS 139-45-7.

Como se emplea en la presente memoria, 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 sin limitación, pentaacetato de glucosa; tetraacetato de xilosa; xilano acetilado; fragmentos de xilano acetilado; β-D-ribofuranosa-1,2,3,5-tetraacetato; tri-O-acetil-D-galactal; y tri-O-acetil-glucal.

35 Como se emplean en la presente memoria, los términos "hidrocarbilo", "grupo hidrocarbilo" y "resto hidrocarbilo" significan una disposición de cadena lineal, ramificada o cíclica de átomos de carbono conectados por enlaces de carbono a carbono simples, dobles o triples y/o por uniones éter, y sustituidos por consiguiente con átomos de hidrógeno. Dichos grupos hidrocarbilo puede 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 de carbono a carbono simples y/o por uniones éter, y sustituidos por consiguiente con átomos de hidrógeno.

45 Como se emplean en la presente memoria, 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 donde R es un resto hidrocarbilo lineal C1 a C7. En una realización, el sustrato de éster de ácido carboxílico se selecciona del grupo que consiste en diacetato de propilenglicol (PGDA), diacetato de etilenglicol (EDGA) y mezclas de los mismos.

Como se emplea en la presente memoria, la expresión "diacetato de propilenglicol" es sinónimo de 1,2-diacetoxipropano, diacetato de propileno, diacetato de 1,2-propanodiol y todos los demás sinónimos del Número de Registro de CAS 623-84-7.

5 Como se emplea en la presente memoria, la expresión "diacetato de etilenglicol" es sinónimo de 1,2-diacetoxietano, diacetato de etileno, diacetato de glicol y todos los demás sinónimos del Número de Registro de CAS 111-55-7.

10 Como se emplean en la presente memoria, las expresiones "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 generadores de perácido" se refieren a los materiales y el agua en los que los reactivos y el catalizador enzimático perhidrolítico entran en contacto. Los componentes generadores de perácidos incluirán al menos una enzima que tenga actividad perhidrolítica, en donde la enzima perhidrolítica es al menos una perhidrolasa CE-7 (opcionalmente en forma de una proteína de fusión dirigida a la superficie corporal), al menos un sustrato de éster de ácido carboxílico adecuado, una fuente de peróxígeno y agua (solución acuosa que comprende una fuente de peróxígeno, por ejemplo, peróxido de hidrógeno). También se describe, pero no se reivindica en la presente memoria, el uso de cualquier enzima perhidrolítica que no pertenezca a la clase CE-7 de hidrato de carbono esterasas en forma de una proteína de fusión que tenga al menos un componente peptídico que tenga afinidad por una superficie diana, preferiblemente una superficie de la cavidad bucal.

20 Como se emplea en la presente memoria, 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. Como se emplea en la presente memoria, la expresión "perhidrólisis química" incluye reacciones de perhidrólisis en las que se combina un sustrato (un precursor de ácido peroxicarboxílico) con una fuente de peróxido de hidrógeno en donde se forma ácido peroxicarboxílico en ausencia de un catalizador enzimático. Como se emplea en la presente memoria, la expresión "perhidrólisis enzimática" incluye reacciones de perhidrólisis en las que un sustrato de éster de ácido carboxílico (un precursor de perácido) se combina con una fuente de peróxido de hidrógeno y agua por lo que el catalizador enzimático cataliza la formación de perácido.

25 Como se emplea en la presente memoria, la expresión "actividad perhidrolasa" se refiere a la actividad del catalizador por unidad de masa (por ejemplo, miligramo) de proteína, peso de células secas o peso de catalizador inmovilizado.

30 Como se emplea en la presente memoria, "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.

35 Como se emplean en la presente memoria, las expresiones "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 microbiana o células 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 por pegilación o por 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 forma no covalente o covalente en una tira para el cuidado bucodental (por ejemplo, una tira de blanqueamiento) o una cubeta dental. La enzima inmovilizada puede acoplarse directamente con el soporte polimérico y/o con un componente dentro de la tira para el cuidado bucodental o cubeta dental (por ejemplo, dióxido de titanio, hidroxapatita, un adhesivo aceptable por vía oral, polietileno, polipropileno, etc.). En una realización adicional, la inmovilización no covalente a la tira o cubeta dental puede ser a través del uso de un dominio de unión peptídico que tiene una afinidad fuerte por un material en o sobre la tira o cubeta (por ejemplo, una proteína de fusión que comprende una enzima perhidrolítica acoplada a través de un espaciador peptídico opcional con un dominio de unión peptídico). En otra realización, la cubeta dental es una cubeta deformable. En una realización adicional más, el catalizador de perhidrolasa se inmoviliza en o sobre la cubeta deformable después de la formación de la impresión dental.

50 Como se emplea en la presente memoria, "acetil xilano esterasas" se refiere a una enzima (E.C. 3.1.1.72; AXE) que cataliza la desacetilación de xilanos acetilados y otros sacáridos acetilados. Como se ilustra en la presente memoria, se proporcionan varias enzimas clasificadas como acetil xilano esterasas que tienen una actividad perhidrolítica significativa.

55 Como se emplea en la presente memoria, las expresiones "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). Las secuencias de aminoácidos de varias cefalosporinas C desacetilasas que tienen una actividad perhidrolítica significativa se proporcionan en la presente memoria.

Como se emplea en la presente memoria, la expresión "*Bacillus subtilis* ATCC® 31954™" se refiere a una célula

bacteriana depositada en la Colección Americana de Cultivos Tipo (American Type Culture Collection, ATCC) que tiene el número de acceso de depósito internacional ATCC® 31954™. Como se describe en la presente memoria, se proporciona una enzima que tiene una actividad perhidrolasa significativa de *B. subtilis* ATCC® 31954™ como la SEQ ID NO: 2 (véase la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2010-0041752).

- 5 Como se emplea en la presente memoria, la expresión "*Thermotoga maritima* MSB8" se refiere a una célula bacteriana que se publica que tiene actividad acetil xilano esterasa (GENBANK® NP_227893.1; véase la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2008-0176299). La secuencia de aminoácidos de la enzima que tiene actividad perhidrolasa de *Thermotoga maritima* MSB8 se proporciona como la SEQ ID NO: 16.

- 10 Como se emplea en la presente memoria, se usará una "molécula de ácido nucleico aislada", "polinucleótido aislado" y "fragmento de ácido nucleico aislado" indistintamente y se refieren a un polímero de ARN o ADN que es monocatenario o bicatenario, que contiene opcionalmente bases nucleotídicas 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.

- 15 El término "aminoácido" se refiere a la unidad estructural química básica de una proteína o polipéptido. Las siguientes abreviaturas se emplean en la presente memoria 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
Valina	Val	V
Cualquier aminoácido o como se define en la presente memoria	Xaa	X

Por ejemplo, es bien sabido en la técnica que son comunes las alteraciones en un gen que dan como resultado la producción de un aminoácido químicamente equivalente en un sitio dado, pero que no afectan a las propiedades funcionales de la proteína codificada. Para los fines de la presente invención, las sustituciones se definen como intercambios dentro de uno de los siguientes cinco grupos:

- 20 1. Restos pequeños alifáticos, no polares o ligeramente polares: Ala, Ser, Thr (Pro, Gly);

2. Restos polares, cargados negativamente y sus amidas: Asp, Asn, Glu, Gln;

3. Restos polares, cargados positivamente: His, Arg, Lys;

4. Restos grandes alifáticos, no polares: Met, Leu, Ile, Val (Cys); y

5. Restos aromáticos grandes: Phe, Tyr y Trp.

5 Por tanto, un codón para el aminoácido alanina, un aminoácido hidrófobo, puede sustituirse por un codón que codifique otro resto menos hidrófobo (tal como la glicina) o un resto más hidrófobo (tal como valina, leucina o isoleucina). De manera similar, también puede esperarse que los cambios que dan como resultado la sustitución de un resto cargado negativamente por otro (tal como ácido aspártico por ácido glutámico) o un resto cargado positivamente por otro (tal como lisina por arginina) produzcan un producto funcionalmente equivalente. En muchos casos, tampoco se esperaría que los cambios de nucleótidos que dan como resultado la alteración de las porciones N-terminal y C-terminal de la molécula de proteína alteren la actividad de la proteína. Cada una de las modificaciones propuestas está dentro de la experiencia habitual en la técnica, al igual que la determinación de la conservación de la actividad biológica de los productos codificados.

10 Como se emplean en la presente memoria, las expresiones "motivo distintivo" y "motivo de diagnóstico" se refieren a estructuras conservadas compartidas entre una familia de enzimas que tienen una actividad definida. El motivo distintivo puede usarse para definir y/o identificar la familia de enzimas relacionadas estructuralmente que tienen una actividad enzimática similar para una familia definida de sustratos. El motivo distintivo puede ser una secuencia de aminoácidos contigua única o una colección de motivos conservados no contiguos, que juntos forman el motivo distintivo. Normalmente, el motivo o motivos conservados se representan mediante una secuencia de aminoácidos. Según la invención como se reivindica, la enzima perhidrolítica comprende un motivo distintivo de hidrato de carbono esterasa CE-7.

15 Como se emplea en la presente memoria, la expresión "optimizado por codones", ya que se refiere a genes o regiones codificantes de moléculas de ácido nucleico para la transformación de diversos hospedadores, se refiere a la alteración de codones en el gen o regiones codificantes de las moléculas de ácido nucleico para reflejar el uso típico de codones del organismo hospedador sin alterar el polipéptido que codifica el ADN.

20 Como se emplea en la presente memoria, pueden ensamblarse "genes sintéticos" a partir de componentes básicos oligonucleotídicos que se sintetizan químicamente usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Estos componentes básicos se ligan e hibridan para formar segmentos de genes que después se ensamblan enzimáticamente para construir todo el gen. "Sintetizado químicamente", en referencia a una secuencia de ADN, significa que los nucleótidos componentes se ensamblaron *in vitro*. La síntesis química manual de ADN puede lograrse usando procedimientos bien establecidos, o la síntesis química automatizada puede realizarse usando una de varias máquinas disponibles en el mercado. Por consiguiente, los genes pueden adaptarse para una expresión génica óptima basada en la optimización de secuencias de nucleótidos para reflejar el sesgo de codones de la célula hospedadora. El experto en la técnica aprecia la probabilidad de una expresión génica satisfactoria si el uso de codones está sesgado hacia aquellos codones favorecidos por el hospedador. La determinación de los codones preferidos puede basarse en una investigación de genes derivados de la célula hospedadora cuando la información de secuencia esté disponible.

25 Como se emplea en la presente memoria, "gen" se refiere a una molécula de ácido nucleico que expresa una proteína específica, incluyendo secuencias reguladoras que anteceden (secuencias no codificantes 5') y van después (secuencias no codificantes 3') de la secuencia codificante. "Gen nativo" se refiere a un gen que se encuentra en la naturaleza con sus propias secuencias reguladoras. "Gen quimérico" se refiere a cualquier gen que no sea un gen nativo, que comprende secuencias reguladoras y codificantes que no se encuentran juntas en la naturaleza. Por consiguiente, un gen quimérico puede comprender secuencias reguladoras y secuencias codificantes que derivan de diferentes fuentes, o secuencias reguladoras y secuencias codificantes derivadas de la misma fuente, pero dispuestas de manera diferente a la que se encuentra en la naturaleza. "Gen endógeno" se refiere a un gen nativo en su ubicación natural en el genoma de un organismo. Un gen "extraño" se refiere a un gen que normalmente no se encuentra en el organismo hospedador, pero que se introduce en el organismo hospedador mediante transferencia génica. Los genes extraños pueden comprender genes nativos insertados en un organismo no nativo o genes quiméricos. Un "transgen" es un gen que se ha introducido en el genoma mediante un procedimiento de transformación.

30 Como se emplea en la presente memoria, "secuencia codificante" se refiere a una secuencia de ADN que codifica una secuencia de aminoácidos específica. Las "secuencias reguladoras adecuadas" se refieren a secuencias de nucleótidos ubicadas corriente arriba (secuencias no codificantes 5'), dentro o corriente abajo (secuencias no codificantes 3') de una secuencia codificante y que influyen en la transcripción, el procesamiento o la estabilidad del ARN, o la traducción de la secuencia codificante asociada. Las secuencias reguladoras pueden incluir promotores, secuencias líderes de traducción, sitio de procesamiento de ARN, sitio de unión a efector y estructura de tallo-bucle.

35 Como se emplea en la presente memoria, la expresión "unido operativamente" se refiere a la asociación de secuencias de ácido nucleico en una única molécula de ácido nucleico de manera que la función de una se vea afectada por la otra. Por ejemplo, un promotor está unido operativamente con una secuencia codificante cuando es capaz de afectar a la expresión de esa secuencia codificante, es decir, la secuencia codificante está bajo el control transcripcional del

promotor. Las secuencias codificantes pueden estar unidas operativamente a secuencias reguladoras en orientación sentido o antisentido.

Como se emplea en la presente memoria, el término "expresión" se refiere a la transcripción y la acumulación estable de ARN sentido (ARNm) o antisentido derivado de la molécula de ácido nucleico de la invención. La expresión también puede referirse a la traducción de ARNm en un polipéptido.

Como se emplea en la presente memoria, "transformación" se refiere a la transferencia de una molécula de ácido nucleico en el genoma de un organismo hospedador, dando como resultado una herencia genéticamente estable. En la presente invención, el genoma de la célula hospedadora incluye genes cromosómicos y extracromosómicos (por ejemplo, plásmido). Los organismos hospedadores que contienen las moléculas de ácido nucleico transformado se denominan organismos "transgénicos", "recombinantes" o "transformados".

Como se emplea en la presente memoria, la expresión "software de análisis de secuencia" 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 secuencia" puede estar disponible en el mercado o puede desarrollarse independientemente. El software de análisis de secuencia típico incluirá, pero sin limitación, el conjunto de programas GCG (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 Smith-Waterman (W. R. Pearson, *Comput. Methods Genome Res.*, [Proc. Int. Symp.] (1994), Reunión 1992, 111-20. Editor o editores: Suhai, Sandor. Editor: Plenum, Nueva York, NY), Vector NTI (Informax, Bethesda, MD) y Sequencher v. 4.05. Dentro del contexto de la presente solicitud, se entenderá que cuando se usa software de análisis de secuencia para el análisis, los resultados del análisis se basarán en los "valores por defecto" del programa al que se hace referencia, a menos que se indique lo contrario. Como se emplea en la presente memoria, "valores por defecto" significará cualquier conjunto de valores o parámetros establecido por el fabricante del software que se carga originariamente con el software cuando se inicia por primera vez.

La expresión "superficie corporal" se refiere a cualquier superficie corporal humano que pueda servir como diana para un agente beneficioso, tal como un agente beneficioso de perácido. Los presentes métodos y composiciones se refieren a aplicaciones y productos para el cuidado bucodental. De este modo, la superficie corporal comprende un material/superficie de la cavidad bucal. En una realización, el material de la cavidad bucal comprende esmalte dental, película dental, tejidos blandos tales como las mejillas, la lengua y las encías, y biopelículas de la cavidad bucal (por ejemplo, placa bucal).

Como se emplea en la presente memoria, la expresión "contaminantes biológicos" se refiere a una o más entidades biológicas no deseadas y/o patógenas incluyendo, pero sin limitación, microorganismos, esporas, virus, priones y mezclas de los mismos. En una realización, se proporciona un proceso para producir enzimáticamente una concentración eficaz de al menos un perácido útil para reducir y/o eliminar la presencia de los contaminantes biológicos.

Como se emplea en la presente memoria, el término "desinfectar" se refiere al proceso de destrucción o prevención del crecimiento de contaminantes biológicos. Como se emplea en la presente memoria, el término "desinfectante" se refiere a un agente que desinfecta destruyendo, neutralizando o inhibiendo el crecimiento de contaminantes biológicos, que pueden incluir contaminantes biológicos dentro de una cavidad bucal humana, tales como microorganismos asociados a caries dentales, gingivitis, candidiasis bucal o periodontitis. Como se emplea en la presente memoria, el término "desinfección" se refiere al acto o proceso de desinfección. Como se emplea en la presente memoria, el término "antiséptico" se refiere a un agente químico que inhibe el crecimiento de microorganismos vehículos de enfermedades. En un aspecto, los contaminantes biológicos son microorganismos patógenos.

Como se emplea en la presente memoria, el término "higiénico" significa o se relaciona con la restauración o conservación de la salud, normalmente retirando, previniendo o controlando un agente que puede ser perjudicial para la salud. Como se emplea en la presente memoria, el término "higienizar" significa convertir en higiénico. Como se emplea en la presente memoria, el término "higienizador" se refiere a un agente de higienización. Como se emplea en la presente memoria, el término "higienización" se refiere al acto o proceso de higienizar.

Como se emplea en la presente memoria, el término "biocida" se refiere a un agente químico, normalmente de amplio espectro, que inactiva o destruye microorganismos. Un agente químico que presenta la capacidad de inactivar o destruir microorganismos se describe como que tiene actividad "biocida". Los perácidos pueden tener actividad biocida. Los biocidas alternativos típicos pueden incluir, por ejemplo, cloro, dióxido de cloro, cloroisocianuratos, hipocloritos, ozono, acroleína, aminas, compuestos fenólicos clorados, sales de cobre, compuestos de organo-azufre y sales de amonio cuaternario.

Como se emplea en la presente memoria, la frase "concentración biocida mínima" se refiere a la concentración mínima de un agente biocida que, durante un tiempo de contacto específico, producirá una reducción letal irreversible deseada en la población viable de los microorganismos diana. La eficacia puede medirse mediante la reducción de log₁₀ en microorganismos viables después del tratamiento. En un aspecto, la reducción dirigida en microorganismos viables

después del tratamiento es al menos una reducción de 3-log_{10} , más preferiblemente al menos una reducción de 4-log_{10} y lo más preferiblemente al menos una reducción de 5-log_{10} . En otro aspecto, la concentración biocida mínima es al menos una reducción de 6-log_{10} en células microbianas viables.

5 Como se emplea en la presente memoria, "composiciones de limpieza" y "formulaciones de limpieza" se refieren a composiciones que encuentran uso en la retirada de compuestos no deseados de los dientes (enjuagues bucales, pastas dentales, etc.). El término abarca cualquier material/compuesto seleccionado para el tipo particular de composición de limpieza deseada y la forma del producto (por ejemplo, líquido, pasta, gel, emulsión, gránulos o composición de pulverización), siempre que la composición sea compatible con la perhidrolasa y otra enzima o enzimas utilizadas en la composición.

10 Como se emplea en la presente memoria, "composiciones de limpieza orales" se refiere a dentífricos, pastas dentales, geles dentales, polvos dentales, enjuagues bucales, pulverizaciones bucales, geles bucales, chicles, pastillas para chupar, sobrecitos, comprimidos, biogeles, pastas de profilaxis, soluciones de tratamiento dental y similares. Las composiciones para el cuidado bucodental que encuentran uso junto con las perhidrolasas de la presente invención son bien conocidas en la técnica (véanse por ejemplo, las Patentes de los EE.UU. N.º 5.601.750; 6.379.653; y 15 5.989.526).

Como se emplea en la presente memoria, "farmacéuticamente aceptable" significa que los fármacos, medicamentos y/o ingredientes inertes que el término describe son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y otros animales sin toxicidad innecesaria, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica y similares, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

20 Como se emplea en la presente memoria, "productos para el cuidado personal" se refiere a los productos utilizados en la limpieza, blanqueamiento y/o desinfección del cabello, la piel, el cuero cabelludo y los dientes, incluyendo, pero sin limitación, champús, lociones corporales, geles de ducha, hidratantes tópicos, pasta de dientes, geles dentales, enjuagues bucales, colutorios, enjuagues antiplaca y/u otros limpiadores tópicos. En algunas realizaciones particularmente preferidas, estos productos se utilizan en seres humanos, mientras que, en otras realizaciones, estos 25 productos se usan con animales no humanos (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias).

Como se emplea en la presente memoria, las expresiones "blanqueamiento dental" y "aclaramiento dental" se usan indistintamente para referirse a la mejora de la claridad (por ejemplo, blanqueamiento) de un diente o dientes. Se pretende que el término abarque cualquier método adecuado para blanquear los dientes, incluyendo la presente invención, así como el tratamiento químico, el tratamiento con ácido suave, el blanqueamiento dental abrasivo y el 30 blanqueamiento dental con láser. En realizaciones particularmente preferidas, la presente invención proporciona una perhidrolasa y composiciones que contienen perhidrolasa adecuadas para blanquear los dientes.

Como se emplea en la presente memoria, "manchas intrínsecas" en los 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 al oscurecimiento de la dentina amarilla 35 subyacente. La retirada de la mancha intrínseca por lo general requiere el uso de peróxidos u otros productos químicos oxidantes, que penetran en el esmalte y decoloran los cromógenos internos.

A diferencia de las manchas intrínsecas, las "manchas extrínsecas" se forman sobre la superficie de los dientes cuando los materiales cromógenos exógenos se unen al esmalte, por lo general dentro de la película que recubre los dientes de forma natural. La mayoría de las personas acumulan cierto grado de manchas extrínsecas antiestéticas en sus 40 dientes con el tiempo. Este proceso de tinción se ve promovido por factores tales como: (1) la ingestión de alimentos y bebidas que contienen taninos tales como el café, el té o el 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 produce decoloración de los dientes y una reducción concomitante de la blancura de los dientes. Durante un período de años, las manchas extrínsecas pueden penetrar la 45 capa de esmalte y dar como resultado manchas intrínsecas.

Como se emplea en la presente memoria, el término "desodorizar" significa eliminar o prevenir el olor desagradable.

Como se emplea en la presente memoria, el término "decolorar" o "decoloración" se refiere al proceso de retirar una mancha de una superficie de la cavidad bucal. La mancha o manchas pueden ser manchas intrínsecas, manchas extrínsecas o una combinación de las mismas.

50 Como se emplea en la presente memoria, "rendimiento potenciado" en una composición que contiene perhidrolasa se define como una limpieza creciente de las manchas sensibles al blanqueador en comparación con otras composiciones, según se determina usando métodos convencionales en la técnica dental. En realizaciones particulares, la perhidrolasa de la presente invención proporciona un rendimiento potenciado en la oxidación y retirada de manchas coloreadas. En realizaciones adicionales, la perhidrolasa de la presente invención proporciona un 55 rendimiento potenciado en la retirada y/o decoloración de manchas.

Como se emplea en la presente memoria, "cantidad eficaz de enzima perhidrolasa" se refiere a la cantidad de enzima perhidrolasa necesaria para conseguir la actividad enzimática requerida en la aplicación específica. Dichas cantidades

eficaces se determinan fácilmente por un experto habitual en la técnica y se basan en muchos factores, tales como la variante enzimática particular utilizada, la aplicación de limpieza, la composición específica de la composición de limpieza y si se requiere una composición líquida o no líquida (por ejemplo, emulsión) y similares.

5 Como se emplea en la presente memoria, las expresiones "fuente de peróxido" y "fuente de peróxido" se refieren a compuestos capaces de proporcionar peróxido de hidrógeno a una concentración de aproximadamente 1 mM o más cuando están en una solución acuosa incluyendo, pero sin limitación, peróxido de hidrógeno, aductos de peróxido de hidrógeno (por ejemplo, aducto de urea-peróxido de hidrógeno (peróxido de carbamida)), perboratos y percarbonatos. Como se describe en la presente memoria, la concentración del peróxido de hidrógeno proporcionado por el compuesto de peróxido en la formulación de reacción acuosa es inicialmente de al menos 0,1 mM o más tras combinar los componentes de 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 otra realización más, la concentración de peróxido de hidrógeno en la formulación de reacción acuosa es de 1000 mM o más. La relación molar del peróxido de hidrógeno con respecto al sustrato enzimático, por ejemplo, triglicérido, (H₂O₂:sustrato) en la formulación de reacción acuosa puede ser de aproximadamente 0,002 a 20, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 10 y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 5.

Como se emplea en la presente memoria, el término "oligosacárido" se refiere a compuestos que contienen entre 2 y al menos 24 unidades de monosacárido unidas por enlaces glucosídicos. El término "monosacárido" se refiere a un compuesto de fórmula empírica (CH₂O)_n, donde n≥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 cetona en el carbono átomo 1. El término "monosacárido" también se refiere a las formas intracelulares de hemicetal o hemiacetal cíclico.

Como se emplea en la presente memoria, el término "excipiente" se refiere a la sustancia inactiva utilizada como vehículo para principios activos en una formulación. El excipiente puede usarse para estabilizar el principio activo en una formulación, tal como la estabilidad de almacenamiento del principio activo. Los excipientes también se usan en ocasiones para aumentar el volumen de las formulaciones que contienen principios activos. Como se describe en la presente memoria, el "principio activo" puede ser una enzima que tenga actividad perhidrolítica, un perácido producido por la enzima perhidrolítica en condiciones de reacción adecuadas o una combinación de los mismos.

La expresión "sustancialmente sin agua" se referirá a una concentración de agua en una formulación que no afecta negativamente a la estabilidad de almacenamiento de la enzima o un polvo de enzima cuando está presente en el éster de ácido carboxílico. El éster de ácido carboxílico puede contener una concentración de agua muy baja, por ejemplo, la triacetina normalmente tiene entre 180 ppm y 300 ppm de agua. En una realización, la enzima perhidrolítica se almacena en el sustrato de éster de ácido carboxílico sustancialmente sin agua. En una realización adicional, "sustancialmente sin agua" puede significar menos de 2000 ppm, preferiblemente menos de 1000 ppm, más preferiblemente menos de 500 ppm e incluso más preferiblemente menos de 250 ppm de agua en la formulación que comprende la enzima (o polvo de enzima) y el éster de ácido carboxílico. En una realización, la enzima perhidrolítica puede almacenarse en una solución acuosa si el sistema de generación está diseñado de manera que la enzima sea estable en la solución acuosa (por ejemplo, una solución que no contenga una concentración significativa de un sustrato de éster de ácido carboxílico susceptible de ser hidrolizado por la enzima durante el almacenamiento). En una realización, la enzima perhidrolítica puede almacenarse en una mezcla que comprende el sustrato de éster de ácido carboxílico sustancialmente sin agua y uno o más tampones (por ejemplo, sales de sodio y/o potasio de bicarbonato, citrato, acetato, fosfato, pirofosfato, metilfosfonato, succinato, malato, fumarato, tartrato y maleato).

Enzimas que tienen actividad perhidrolítica

Las enzimas que tienen actividad perhidrolítica pueden incluir algunas enzimas clasificadas como lipasas, proteasas, esterases, acil transferasas, aril esterases, hidrato de carbono esterases y combinaciones, siempre que la enzima tenga actividad perhidrolítica para uno o más de los presentes sustratos. Los ejemplos pueden incluir, pero sin limitación, proteasas perhidrolíticas (variante de subtilisina Carlsberg; Patente de los EE.UU. 7.510.859), aril esterases perhidrolíticas (*Pseudomonas fluorescens*; SEQ ID NO: 477; Patente de los EE.UU. 7.384.787), la acil transferasa/aril esterasa perhidrolítica de *Mycobacterium smegmatis* (SEQ ID NO: 460 y 478; Patente de los EE.UU. 7.754.460; documento WO2005/056782; y patente europea EP1689859 B1) e hidrato de carbono esterases perhidrolasas. Según la presente invención como se reivindica, la hidrato de carbono esterasa perhidrolítica es una hidrato de carbono esterasa CE-7.

Como se describe en la presente memoria, una perhidrolasa puede incluir enzimas que comprenden una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de aminoácidos de al menos el 30%, el 33%, el 40%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 85%, el 90%, el 91%, el 92%, el 93%, el 94%, el 95%, el 96%, el 97%, el 98% o el 99% con cualquiera de las secuencias de aminoácidos que se publican en la presente memoria. Sin embargo, la invención se refiere a enzimas perhidrolíticas que pertenecen a la familia de la hidrato de carbono esterasa CE-7 según se define en las

reivindicaciones.

En la presente memoria se describe pero no se reivindica una proteína de fusión que comprende una enzima perhidrolítica que tiene una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos el 95% con la aril esterasa de *Mycobacterium smegmatis* S54V proporcionada como la SEQ ID NO: 460.

- 5 En la presente memoria se describe pero no se reivindica una proteína de fusión que comprende una esterasa perhidrolítica de *Pseudomonas fluorescens*. Una proteína de fusión de este tipo puede comprender una enzima perhidrolítica que tiene una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos el 95% con la esterasa de *Pseudomonas fluorescens* proporcionada como la SEQ ID NO: 477.

- 10 En la presente memoria se describe pero no se reivindica una proteína de fusión que comprende una enzima perhidrolítica que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 476, 477, 478 y 479.

- 15 Como se describe en la presente memoria, las enzimas perhidrolíticas sustancialmente similares pueden incluir aquellas codificadas por secuencias polinucleotídicas que se hibridan en condiciones de hibridación altamente rigurosas (SSC 0,1X, SDS al 0,1%, 65°C y se lavan con SSC 2X, SDS al 0,1% seguido de un lavado final de SSC 0,1X, SDS al 0,1%, 65°C) con las secuencias polinucleotídicas que codifican cualquiera de las presentes enzimas perhidrolíticas.

Perhidrolasas CE-7

- 20 Según la invención, las composiciones y el método para el cuidado bucodental comprenden enzimas que tienen actividad perhidrolítica que se clasifican estructuralmente como miembros de la familia 7 de hidrato de carbono estererasas (familia CE-7) de enzimas (véase Coutinho, P.M., Henrissat, B. "*Carbohydrate-active enzymes: an integrated database approach*" en *Recent Advances in Carbohydrate Bioengineering*, H.J. Gilbert, G. Davies, B. Henrissat y B. Svensson eds., (1999) *The Royal Society of Chemistry*, Cambridge, págs. 3-12). Se ha demostrado que la familia de enzimas CE-7 es particularmente eficaz para producir ácidos peroxicarboxílicos a partir de una diversidad de sustratos de éster de ácido carboxílico cuando se combinan con una fuente de peroxígeno (Patentes de los EE.UU. 7.794.378; 7.951.566; 7.723.083; y 7.964.378 y Publicaciones de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2008-0176299, 2010-0087529, 2011-0081693 y 2011-0236335 de DiCosimo et al.).

- 30 Los miembros de la familia CE-7 incluyen cefalosporina C desacetilasas (CAH; E.C. 3.1.1.41) y acetil xilano estererasas (AXE; E.C. 3.1.1.72). Los miembros de la familia de esterasa CE-7 comparten un motivo distintivo conservado (Vincent et al., *J. Mol. Biol.*, 330: 593-606 (2003)). En la presente memoria se describe que las perhidrolasas que comprenden el motivo distintivo de CE-7 ("perhidrolasas CE-7") y/o una estructura sustancialmente similar son adecuadas para su uso en las composiciones y métodos que se describen en la presente memoria. Los medios para identificar moléculas biológicas sustancialmente similares son bien conocidos en la técnica (por ejemplo, protocolos de alineación de secuencias, hibridaciones de ácido nucleico y/o la presencia de un motivo distintivo conservado). Como se describe en la presente memoria, la perhidrolasa incluye una enzima que comprende el motivo distintivo de CE-7 y una identidad de aminoácidos 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 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 que se proporcionan en la presente memoria.

- 35 Como se emplea en la presente memoria, la frase "la enzima se clasifica estructuralmente como una enzima CE-7", "perhidrolasa CE-7" o "se clasifica estructuralmente como una enzima de la familia 7 de hidrato de carbono estererasas" se usará para referirse a enzimas que tienen actividad de perhidrólisis que se clasifican estructuralmente como una hidrato de carbono esterasa CE-7. Esta familia de enzimas puede definirse por la presencia de un motivo distintivo (Vincent et al., citado anteriormente). El motivo distintivo para las estererasas CE-7 comprende tres motivos conservados (numeración de la posición del resto con respecto a la secuencia de referencia SEQ ID NO: 2; la perhidrolasa CE-7 de *B. subtilis* ATCC® 31954™):

a) Arg118-Gly119-Gln120;

b) Gly179-Xaa180-**Ser181**-Gln182-Gly183; y

- 50 c) His298-Glu299.

Normalmente, el Xaa en la posición de resto de aminoácido 180 es glicina, alanina, prolina, triptófano o treonina. Dos de los tres restos de aminoácidos que pertenecen a la tríada catalítica están en negrita. En una realización, el Xaa en la posición de resto de aminoácido 180 se selecciona del grupo que consiste en glicina, alanina, prolina, triptófano y treonina.

- 55 Un análisis adicional de los motivos conservados dentro de la familia de hidrato de carbono estererasas CE-7 indica la

presencia de un motivo conservado adicional (LXD en las posiciones de aminoácidos 267-269 de la SEQ ID NO: 2) que puede usarse para definir adicionalmente una perhidrolasa que pertenece a la familia de hidrato de carbono esterasas CE-7. En una realización adicional, el motivo distintivo definido anteriormente puede incluir un motivo conservado adicional (cuarto) definido como:

5 Leu267-Xaa268-Asp269.

El Xaa en la posición de resto de aminoácido 268 es normalmente isoleucina, valina o metionina. El cuarto motivo incluye el resto ácido aspártico (en negrita) perteneciente a la tríada catalítica (Ser181-Asp269-His298).

10 Las perhidrolasas CE-7 pueden estar en forma de proteínas de fusión que tengan al menos un componente peptídico que tenga afinidad por al menos una superficie corporal. En una realización, todas las alineaciones utilizadas para determinar si una perhidrolasa dirigida (proteína de fusión) comprende el motivo distintivo de CE-7 se basará en la secuencia de aminoácidos de la enzima perhidrolítica sin que el componente peptídico tenga la afinidad por una superficie corporal.

15 Pueden usarse varios algoritmos de alineación globales bien conocidos (es decir, software de análisis de secuencia) para alinear dos o más secuencias de aminoácidos que representan enzimas que tienen actividad perhidrolasa para determinar si la enzima está compuesta por el presente motivo distintivo. La secuencia o secuencias alineadas se comparan con la secuencia de referencia (SEQ ID NO: 2) para determinar la existencia del motivo distintivo. En una realización, se usa una alineación CLUSTAL (tal como CLUSTALW) usando una secuencia de aminoácidos de referencia (como se emplea en la presente memoria la secuencia de perhidrolasa (SEQ ID NO: 2) de *Bacillus subtilis* ATCC® 31954™) para identificar perhidrolasas que pertenecen a la familia de esterasas CE-7. La numeración relativa de los restos de aminoácidos conservados se basa en la numeración de restos de la secuencia de aminoácidos de referencia para representar pequeñas inserciones o supresiones (por ejemplo, normalmente cinco aminoácidos o menos) dentro de la secuencia alineada.

20 Los ejemplos de otros algoritmos adecuados que pueden usarse para identificar secuencias que comprenden el presente motivo distintivo (en comparación con la secuencia de referencia) incluyen, pero sin limitación, 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 una penalización de apertura de GAP = 10 y una penalización de extensión de GAP = 0,5.

30 Una comparación del porcentaje de identidad global entre las perhidrolasas indica que las enzimas que tienen una identidad de aminoácidos tan pequeña como del 33% con la SEQ ID NO: 2 (conservando al mismo tiempo el motivo distintivo) presentan una actividad perhidrolasa significativa y se clasifican estructuralmente como hidrato de carbono esterasas CE-7. En una realización, las perhidrolasas adecuadas incluyen enzimas que comprenden el motivo distintivo CE-7 y una identidad de aminoácidos de al menos el 20%, preferiblemente al menos el 30%, el 33%, el 40%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 85%, el 90%, el 91%, el 92%, el 93%, el 94%, el 95%, el 96%, el 97%, el 98% o el 99% con la SEQ ID NO: 2.

35 Los ejemplos de hidrato de carbono esterasas CE-7 que tienen actividad perhidrolítica incluyen, pero sin limitación, enzimas que tienen una secuencia de aminoácidos tal como las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 424, 437 y 476. En una realización, la enzima comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en 28424, 437 y 476.

40 Como se emplea en la presente memoria, la expresión "variante CE-7", "variante de perhidrolasa" o "variante" se referirá a perhidrolasas CE-7 que tienen una modificación genética que da como resultado al menos una adición, supresión y/o sustitución de aminoácidos en comparación con la enzima correspondiente (normalmente la enzima de tipo silvestre) de la que deriva la variante; siempre que se mantenga el motivo distintivo de CE-7 y la actividad perhidrolítica asociada. Se proporcionan ejemplos de variantes de CE-7 como las SEQ ID NO: 27, 28, 29, 30, 31, 32, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 424, 437 y 476. En una realización, las variantes pueden incluir las SEQ ID NO: 28, 424, 437 y 476.

45 El experto en la técnica reconoce que también pueden usarse secuencias de perhidrolasa CE-7 sustancialmente similares (que conservan los motivos distintivos) en las presentes composiciones y métodos. En una realización, las secuencias sustancialmente similares se definen por su capacidad de hibridarse, en condiciones altamente rigurosas con las moléculas de ácido nucleico asociadas a las secuencias que se ejemplifican en la presente memoria. En otra realización, pueden usarse algoritmos de alineación de secuencias para definir enzimas sustancialmente similares basándose en el porcentaje de identidad con las secuencias de ADN o aminoácidos que se proporcionan en la presente memoria.

55 Como se emplea en la presente memoria, una molécula de ácido nucleico es "hibridable" con otra molécula de ácido nucleico, tal como un ADNc, ADN genómico o ARN, cuando una única cadena de la primera molécula puede hibridarse con la otra molécula en condiciones apropiadas de temperatura y fuerza iónica de solución. Las condiciones de

hibridación y lavado son bien conocidas 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 rigurosas pueden ajustarse para detectar moléculas moderadamente similares, tales como secuencias homólogas de organismos remotamente relacionados, a moléculas muy similares, tales como genes que duplican enzimas funcionales de organismos estrechamente relacionados. Los lavados post-hibridación normalmente determinan condiciones rigurosas. Un conjunto de condiciones preferidas usa una serie de lavados que comienzan con SSC 6X, SDS al 0,5% a temperatura ambiente durante 15 min, después se repiten con SSC 2X, SDS al 0,5% a 45°C durante 30 min y después se repiten dos veces con SSC 0,2X, SDS al 0,5% a 50°C durante 30 min. Un conjunto de condiciones más preferido usa temperaturas más altas en las que los lavados son idénticos a los anteriores excepto por que la temperatura de los dos lavados finales de 30 min en SSC 0,2X, SDS al 0,5% se aumentó a 60°C. Otro conjunto preferido de condiciones de hibridación altamente rigurosas es SSC 0,1X, SDS al 0,1%, 65°C y se lavan con SSC 2X, SDS al 0,1% seguido de un lavado final de SSC 0,1X, SDS al 0,1%, 65°C.

La hibridación requiere que los dos ácidos nucleicos contengan secuencias complementarias, aunque dependiendo de la rigurosidad de la hibridación, son posibles desapareamientos 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 sea el grado de similitud u homología entre dos secuencias de nucleótidos, mayor será el valor de T_m para los híbridos de ácidos nucleicos que tienen esas secuencias. La estabilidad relativa (correspondiente a una T_m más alta) de las hibridaciones de ácido nucleico disminuye en el siguiente orden: ARN:ARN, ADN:ARN, ADN:ADN. Para los híbridos de más de 100 nucleótidos de longitud, se han derivado ecuaciones para calcular la T_m (Sambrook y Russell, citado anteriormente). Para hibridaciones con ácidos nucleicos más cortos, es decir, oligonucleótidos, la posición de los desapareamientos 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 hibridable es de al menos aproximadamente 10 nucleótidos. Preferiblemente, una longitud mínima para un ácido nucleico hibridable es de al menos aproximadamente 15 nucleótidos de longitud, más preferiblemente de al menos aproximadamente 20 nucleótidos de longitud, incluso más preferiblemente de al menos 30 nucleótidos de longitud, incluso más preferiblemente de al menos 300 nucleótidos de longitud y lo más preferiblemente de al menos 800 nucleótidos de longitud. Además, el experto en la técnica reconocerá que la temperatura y la concentración de sal de la solución de lavado pueden ajustarse según sea necesario según factores tales como la longitud de la sonda.

Como se emplea en la presente memoria, la expresión "porcentaje de identidad" es una relación entre dos o más secuencias polipeptídicas o dos o más secuencias polinucleotídicas, según se determina comparando las secuencias. En la técnica, "identidad" también significa el grado de relación de secuencia entre secuencias polipeptídicas o polinucleótidos, según sea el caso, según se determina por el apareamiento entre cadenas de dichas secuencias. La "identidad" y la "similitud" pueden calcularse fácilmente mediante métodos conocidos, incluyendo pero sin limitación los que se describen 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*, Parte 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). Se codifican métodos para determinar la identidad y la similitud en programas informáticos disponibles al público. Las alineaciones de secuencia y los cálculos de porcentaje de identidad pueden realizarse usando el programa Megalign del paquete informático bioinformático LASERGENE (DNASTAR Inc., Madison, WI), el programa AlignX de Vector NTI v. 7.0 (Informax, Inc., Bethesda, MD) o EMBOSS Open Software Suite (EMBL-EBI; Rice et al., *Trends in Genetics* 16, (6): 276-277 (2000)). La alineación múltiple de las secuencias puede realizarse usando el método CLUSTAL (tal como CLUSTALW; por ejemplo, la 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 en el Laboratorio Europeo de Biología Molecular a través del Instituto Europeo de Bioinformática) con los parámetros por defecto. Los parámetros adecuados para las alineaciones de proteínas CLUSTALW incluyen la penalización por existencia de GAP = 15, extensión de GAP = 0,2, matriz = Gonnet (por ejemplo, Gonnet250), ENDGAP de proteína = -1, GAPDIST de proteína = 4 y KTUPLE = 1. En una realización, se usa una alineación rápida o lenta con las configuraciones por defecto donde se prefiere una alineación lenta. Como alternativa, los parámetros que usan el método CLUSTALW (por ejemplo, versión 1.83) pueden modificarse para usar también KTUPLE = 1, GAP PENALTY = 10, extensión de GAP = 1, matriz = BLOSUM (por ejemplo, BLOSUM64), WINDOW = 5 y TOP DIAGONALS SAVED = 5.

Como se describe en la presente memoria, las moléculas de ácido nucleico aisladas codifican un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente el 20%, preferiblemente al menos el 30%, el 33%, el 40%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 85%, el 90%, el 91%, el 92%, el 93%, el 94%, el 95%, el 96%, el 97%, el 98% o el 99% idéntica a las secuencias de aminoácidos que se publican en la presente memoria. Como se describe adicionalmente en la presente memoria, las moléculas de ácido nucleico aisladas adecuadas codifican un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente el 20%, preferiblemente al menos el 30%, el 33%, el 40%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 85%, el 90%, el 91%, el 92%, el 93%, el 94%, el 95%, el 96%, el 97%, el 98% o el 99% idéntica a las secuencias de aminoácidos que se publican en la presente memoria; a condición de que el polipéptido conserve el motivo distintivo de CE-7. Las moléculas de ácido nucleico que se describen no solo tienen las homología anteriores, sino que también codifican normalmente un polipéptido que tiene aproximadamente

de 210 a 340 aminoácidos de longitud, de aproximadamente 300 a aproximadamente 340 aminoácidos, preferiblemente de aproximadamente 310 a aproximadamente 330 aminoácidos y lo más preferiblemente de aproximadamente 318 a aproximadamente 325 aminoácidos de longitud en donde cada polipéptido se caracteriza por tener actividad perhidrolítica.

5 Perhidrolasas dirigidas

Como se emplea en la presente memoria, la expresión "perhidrolasa dirigida" y "enzima dirigida que tiene actividad perhidrolítica" se referirá a proteínas de fusión que comprenden al menos una enzima perhidrolítica (de tipo silvestre o variante de la misma) fusionada/acoplada con al menos un componente peptídico que tenga afinidad por una superficie diana, preferiblemente una superficie corporal diana. Como se describe en la presente memoria, la enzima perhidrolítica dentro de la perhidrolasa diana puede ser cualquier enzima perhidrolítica y puede incluir lipasas, proteasas, esterasas, acil transferasas, aril esterasas, hidrato de carbono esterasas y combinaciones, siempre que la enzima tenga actividad perhidrolítica para uno o más de los presentes sustratos. Los ejemplos pueden incluir, pero sin limitación, proteasas perhidrolíticas (por ejemplo, variante de subtilisina; Patente de los EE.UU. 7.510.859), esterasas perhidrolíticas (por ejemplo, *Pseudomonas fluorescens*; Patente de los EE.UU. 7.384.787; SEQ ID NO: 477) y aril esterasas perhidrolíticas (por ejemplo, *Mycobacterium smegmatis*; Patente de los EE.UU. 7.754.460; documento WO2005/056782; y patente europea EP1689859 B1; SEQ ID NO: 460 [variante S54V] y 478 [tipo silvestre]).

Como se emplea en la presente memoria, las expresiones "componente peptídico", "componente peptídico que tiene afinidad por una superficie de la cavidad bucal" y "OCBD" se referirán al 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 donde el componente tiene afinidad por la superficie diana de la cavidad bucal.

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 única (scFv), un anticuerpo de *Camelidae* (Muyldermans, S., *Rev. Mol. Biotechnol.* (2001) 74: 277-302), una proteína de presentación de armazón no anticuerpo (Hosse et al., *Prot. Sci.* (2006) 15(1): 14-27 y Binz, H. et al. (2005) *Nature Biotechnology* 23, 1257-1268 para una revisión de diversos enfoques asistidos por armazón) o un polipéptido monocatenario que carece de un plegamiento de inmunoglobulina. En otro aspecto, el componente peptídico que tiene afinidad por una superficie corporal es un péptido monocatenario que carece de un plegamiento de inmunoglobulina (es decir, un péptido de unión a la superficie corporal o un dominio de unión a la superficie corporal que comprende al menos un péptido de unión a la superficie corporal que tiene afinidad por una superficie de la cavidad bucal). En una realización preferida, el componente peptídico es un péptido monocatenario que comprende uno o más péptidos de unión a la superficie corporal que tienen afinidad por una superficie de la cavidad bucal.

El componente peptídico que tiene afinidad por una superficie de la cavidad bucal puede separarse de la enzima perhidrolítica mediante un enlazador peptídico opcional. Determinados enlazadores/espaciadores peptídicos tienen de 1 a 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 enlazadores peptídicos. En una realización, hay presente al menos un enlazador peptídico y puede repetirse hasta 10 veces.

Los péptidos identificados anteriormente como que tienen afinidad por una superficie corporal también pueden tener afinidad por una superficie para el cuidado bucodental. De este modo, el péptido de fusión puede comprender al menos uno anteriormente publicado que tenga afinidad por otra superficie corporal, tal como el cabello (SEQ ID NO: 65-221, 271 y 368); la piel (SEQ ID NO: 217-269); o las uñas (SEQ ID NO: 270-271). En una realización, el péptido de fusión comprende al menos un péptido de unión a la superficie de la cavidad bucal del grupo que comprende las SEQ ID NO: 272-382 y 399-422. 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 las SEQ ID NO: 272-382, 399-410 y 412-422; en donde las SEQ ID NO 272-291 y 312-382 tienen afinidad por la película dental; las SEQ ID NO: 292-311 tienen afinidad por el esmalte dental; y las SEQ ID NO: 399-410 y 412-422 tienen afinidad por el esmalte o la película dental. Algunos de los péptidos de unión a la superficie corporal pueden tener una afinidad fuerte por más de una superficie corporal y, como tales, pueden usarse para dirigir enzimas perhidrolíticas a diferentes superficies corporales. En otra realización, el péptido de fusión puede incluir cualquier péptido de unión a la superficie corporal diseñado para tenga atracción electrostática por la superficie corporal diana (por ejemplo, un péptido de unión a la superficie corporal modificado por ingeniería genética para que se una electrostáticamente a la superficie corporal diana).

En otra realización, la superficie diana es un material que forma parte del envase y/o método de entrega a la cavidad bucal. El componente peptídico se selecciona por su afinidad por un material o materiales en uso, tales como polímeros, plásticos y películas. El diseño de la proteína de fusión de perhidrolasa dirigida permite la entrega controlada y la retirada de la perhidrolasa del usuario manteniéndola en un dispositivo extraíble, tal como, pero sin limitación, una cubeta o tira bucal.

Perhidrolasas CE-7 dirigidas

En una realización preferida, la "perhidrolasa dirigida" es un hidrato de carbono esterasa CE-7 dirigida que tiene actividad perhidrolítica. Como se emplean en la presente memoria, las expresiones "perhidrolasa CE-7 dirigida" e "hidrato de carbono esterasa CE-7 dirigida" se referirán a proteínas de fusión que comprendan al menos una perhidrolasa CE-7 (perhidrolasa de tipo silvestre o variante) fusionada/acoplada con al menos un componente peptídico que tenga afinidad por una superficie diana, preferiblemente una superficie corporal diana. El componente peptídico que tiene afinidad por una superficie corporal puede ser cualquiera de los descritos anteriormente. En un aspecto preferido, el componente peptídico en una perhidrolasa CE-7 dirigida es un péptido monocatenario que carece de un plegamiento de inmunoglobulina (es decir, un péptido de unión a la superficie corporal o un dominio de unión a la superficie corporal que comprende al menos un péptido de unión a la superficie corporal que tiene afinidad por una superficie de la cavidad bucal). En una realización preferida, el componente peptídico es un péptido monocatenario que comprende uno o más péptidos de unión a la superficie corporal que tienen afinidad por una superficie de la cavidad bucal.

El componente peptídico que tiene afinidad por una superficie de la cavidad bucal puede separarse de la perhidrolasa CE-7 por un enlazador peptídico opcional. Determinados enlazadores/espaciadores peptídicos tienen de 1 a 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 enlazadores peptídicos.

Como se describe en la presente memoria, Los ejemplos de perhidrolasas CE-7 dirigidas pueden incluir cualquiera de las perhidrolasas CE-7 que tengan una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 424, 437 y 476 acoplada a un componente peptídico que tenga afinidad por una superficie de la cavidad bucal. En una realización, los ejemplos de perhidrolasas dirigidas pueden incluir, pero sin limitación, cualquiera de las perhidrolasas CE-7 que tengan una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 28, 424, 437 y 476 acoplada a uno o más péptidos de unión a la superficie corporal que tengan afinidad por una superficie de la cavidad bucal (opcionalmente a través de un espaciador peptídico).

En otra realización, las perhidrolasas CE-7 dirigidas pueden comprender péptidos identificados anteriormente como que tienen afinidad por una superficie corporal y también pueden tener afinidad por una superficie para el cuidado bucodental. De este modo, el péptido de fusión puede comprender al menos uno anteriormente publicado que tenga afinidad por otra superficie corporal, tal como el cabello (SEQ ID NO: 65-221, 271 y 368); la piel (SEQ ID NO: 217-269); o las uñas (SEQ ID NO: 270-271). En una realización, el péptido de fusión comprende al menos un péptido de unión a la superficie de la cavidad bucal del grupo que comprende las SEQ ID NO: 272-382 y 399-422. En una realización, el péptido de fusión de perhidrolasa CE-7 comprende al menos un péptido de unión a la superficie de la cavidad bucal seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 272-382, 399-410 y 412-422; en donde las SEQ ID NO 272-291 y 312-382 tienen afinidad por la película dental; las SEQ ID NO: 292-311 tienen afinidad por el esmalte dental; y las SEQ ID NO: 399-410 y 412-422 tienen afinidad por el esmalte o la película dental. Algunos de los péptidos de unión a la superficie corporal pueden tener una afinidad fuerte por más de una superficie corporal y, como tales, pueden usarse para dirigir enzimas perhidrolíticas a diferentes superficies corporales. En otra realización, el péptido de fusión de perhidrolasa CE-7 puede incluir cualquier péptido de unión a la superficie corporal diseñado para tenga atracción electrostática por la superficie corporal diana (por ejemplo, un péptido de unión a la superficie corporal modificado por ingeniería genética para que se una electrostáticamente a la superficie corporal diana).

En otra realización, la superficie diana es un material que forma parte del envase y/o entrega a la cavidad bucal. El componente peptídico se selecciona por su afinidad por un material o materiales en uso, tales como polímeros, plásticos y películas. El diseño de la proteína de fusión de perhidrolasa CE-7 dirigida permite la entrega controlada y la retirada de la perhidrolasa del usuario manteniéndola en un dispositivo extraíble, tal como una cubeta o tira bucal.

Péptidos que tienen afinidad por una superficie corporal

Los péptidos monocatenarios que carecen de un plegamiento de inmunoglobulina que son capaces de unirse a una superficie de la cavidad bucal se denominan "péptidos de unión a la superficie de la cavidad bucal" (OCBP) y pueden incluir, por ejemplo, péptidos que se unan a una superficie del diente (péptidos de unión al diente), péptidos que tengan afinidad por un tejido blando tal como las encías o péptidos que tengan afinidad por un material aceptable por vía oral que sea seguro para su uso en la cavidad bucal. Los péptidos de unión a los dientes pueden incluir péptidos que tengan afinidad por el esmalte dental ("péptidos de unión al esmalte dental") y péptidos que tengan afinidad por la película dental ("péptidos de unión a la película dental").

En la presente memoria se proporciona una lista no limitante de péptidos que tienen afinidad por al menos una superficie corporal, incluyendo los que tienen afinidad por el cabello (péptidos de unión al cabello que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 65-221, 271 y 368), la piel (los péptidos de unión a la piel comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 217-269) y las uñas (los péptidos de unión a las uñas comprenden una secuencia de aminoácidos

seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 270-271). Los ejemplos de péptidos que tienen afinidad por una superficie de la cavidad bucal (péptidos de unión a la cavidad bucal) comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 272-382 y 399-422. En un aspecto preferido, los péptidos que tienen afinidad por una superficie de la cavidad bucal se seleccionan del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 272-382, 399-410 y 412-422; en donde las SEQ ID NO 272-291 y 312-382 tienen afinidad por la película dental; las SEQ ID NO: 292-311 tienen afinidad por el esmalte dental; y las SEQ ID NO: 399-410 y 412-422 que tienen afinidad por el esmalte o la película dental.

En una realización, un péptido que también puede tener afinidad por una superficie de la cavidad bucal puede incluir una o más de las SEQ ID NO. 65-382, 399-410 y 412-422. Preferiblemente, los péptidos utilizados en las presentes composiciones y métodos se seleccionan del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 272-382, 399-410 y 412-422. En otra realización, los péptidos de unión a la superficie de la cavidad bucal pueden incluir péptidos de unión a la piel para algunas superficies con la cavidad bucal (por ejemplo, encías). En otra realización, el péptido de fusión puede incluir cualquier péptido de unión a la superficie corporal diseñado para tenga atracción electrostática por la superficie corporal diana (por ejemplo, un péptido de unión a la superficie corporal modificado por ingeniería genética para que se una electrostáticamente a la superficie corporal diana).

En otra realización, las presentes composiciones y métodos comprenden al menos un péptido de unión a la superficie de la cavidad bucal que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 399-410 y 412-422.

En algunas realizaciones, los dominios de unión a la superficie de la cavidad bucal están compuestos por péptidos de unión a la superficie de la cavidad bucal que tienen hasta aproximadamente 60 aminoácidos de longitud. En una realización, los péptidos de unión a la superficie de la cavidad bucal tienen de 5 a 60 aminoácidos de longitud. En otras realizaciones, los péptidos de unión a la superficie tienen de 7 a 50 aminoácidos de longitud o de 7 a 30 aminoácidos de longitud. En otras realizaciones más se encuentran los péptidos de unión a la superficie de la cavidad bucal que tienen de 7 a 27 aminoácidos de longitud.

Aunque determinadas realizaciones de la invención son péptidos de fusión que comprenden péptidos de unión a la superficie de la cavidad bucal, en otras realizaciones de la invención, puede ser ventajoso usar múltiples péptidos de unión a la superficie de la cavidad bucal. La inclusión de múltiples, es decir, dos o más, péptidos de unión a la superficie de la cavidad bucal puede proporcionar un componente peptídico que sea, por ejemplo, incluso más duradero que los elementos de unión que incluyen un péptido de unión a la superficie de la cavidad bucal. En algunas realizaciones, los dominios de unión a la superficie de la cavidad bucal (es decir, múltiples, es decir, dos o más, péptidos de unión a la superficie de la cavidad bucal) incluyen de 2 a aproximadamente 50 o de 2 a aproximadamente 25 péptidos de unión a la superficie de la cavidad bucal. Otras realizaciones incluyen los dominios de unión a la superficie de la cavidad bucal que incluyen de 2 a aproximadamente 10 o de 2 a 5 péptidos de unión a la superficie de la cavidad bucal.

Pueden unirse múltiples elementos de unión (es decir, péptidos de unión a la superficie de la cavidad bucal o dominios de unión a la superficie de la cavidad bucal) directamente entre sí o pueden unirse mediante espaciadores peptídicos. Determinados espaciadores/enlazadores peptídicos tienen de 1 a 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 hay espaciadores que tienen de 1 a aproximadamente 20 o de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 aminoácidos de longitud.

Pueden identificarse dominios de unión a la superficie de la cavidad bucal, y los péptidos de unión a la superficie de la cavidad bucal más cortos de los que están compuestos, usando cualquier número de métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, cualquier técnica de selección por afinidad (biopanning) conocida tal como presentación en fagos, presentación bacteriana, presentación en levaduras, presentación en ribosoma, presentación en ARNm y combinaciones de las mismas. Normalmente, una biblioteca de péptidos aleatoria o sustancialmente aleatoria (en caso de sesgo) se selecciona por afinidad (biopanning) contra la superficie corporal diana para identificar péptidos dentro de la biblioteca que tengan afinidad por la superficie corporal diana.

La generación de bibliotecas aleatorias de péptidos es bien conocida y puede realizarse mediante una diversidad de técnicas incluyendo, presentación bacteriana (Kemp, D.J.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78(7): 4520-4524 (1981) y Helfman et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80(1): 31-35, (1983)), presentación en levaduras (Chien et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88 (21): 9578-82 (1991)), síntesis combinatoria de péptidos en fase sólida (Patente de los EE.UU. 5.449.754, Patente de los EE.UU. 5.480.971, Patente de los EE.UU. 5.585.275, Patente de los EE.UU. 5.639.603) y tecnología de presentación en fagos (Patente de los EE.UU. 5.223.409, Patente de los EE.UU. 5.403.484, Patente de los EE.UU. 5.571.698, Patente de los EE.UU. 5.837.500); presentación en ribosomas (Patente de los EE.UU. 5.643.768; Patente de los EE.UU. 5.658.754; y Patente de los EE.UU. 7.074.557) y tecnología de presentación en ARNm (PROFUSION™; véanse las Patentes de los EE.UU. N.º 6.258.558; 6.518.018; 6.281.344; 6.214.553; 6.261.804; 6.207.446; 6.846.655; 6.312.927; 6.602.685; 6.416.950; 6.429.300; 7.078.197; y 6.436.665).

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 o dominios de unión que tienen una afinidad de unión por el cabello humano, la piel, las uñas o la cavidad bucal de 10^{-5} molar (M) o menos. En algunas realizaciones, los péptidos o dominios de unión tendrán un valor de afinidad de unión de 10^{-5} M o menos en presencia de sal al menos aproximadamente 50-500 mM. La expresión "afinidad de unión" se refiere a la fuerza de la interacción de un péptido de unión con su sustrato respectivo, en este caso, una superficie de la cavidad bucal humana (encías, dientes, etc.). La afinidad de unión puede definirse o medirse en términos de la constante de disociación del péptido de unión (" K_D ") o " MB_{50} ".

" K_D " corresponde a la concentración de péptido a la que el sitio de unión en la diana está semiocupado, es decir, cuando la concentración de diana con péptido unido (material diana unido) es igual a la concentración de diana sin péptido unido. Cuanto más pequeña 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.

" 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 de los EE.UU. 2005/022683. El MB_{50} proporciona una indicación de la fuerza de la interacción de unión o afinidad de los componentes del complejo. Cuanto menor sea el valor de MB_{50} , más fuerte, es decir, "mejor", la interacción del péptido con su sustrato correspondiente. Por ejemplo, un péptido con un MB_{50} nanomolar (nM) se une más fuertemente que un péptido con un MB_{50} micromolar (μ M). Determinadas realizaciones de la invención tendrán un valor de MB_{50} de 10^{-5} M o menos.

En algunas realizaciones, el componente peptídico que tiene afinidad por una superficie de la cavidad bucal puede tener una afinidad de unión, medida mediante 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.

En algunas realizaciones, los péptidos de unión a la superficie de la cavidad bucal y/o los dominios de unión a la superficie de la cavidad bucal pueden tener una afinidad de unión, medida mediante 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.

Como se emplea en la presente memoria, la expresión "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 de menos de o igual a aproximadamente 10^{-6} M, más preferiblemente de menos de o igual a aproximadamente 10^{-7} M, más preferiblemente de menos de o igual a aproximadamente 10^{-8} M, de menos de o igual a aproximadamente 10^{-9} M o lo más preferiblemente de menos de o igual a aproximadamente 10^{-10} M.

Sistemas de generación de ácido peroxicarboxílico multicomponente

Se conoce en la técnica el diseño de sistemas y medios para separar y combinar múltiples componentes activos es conocido en la técnica y generalmente dependerá de la forma física de los componentes de reacción individuales. Por ejemplo, múltiples sistemas de fluidos activos (líquido-líquido) normalmente usan frascos dispensadores de múltiples cámaras o sistemas de dos fases (por ejemplo, Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2005/0139608; Patente de los EE.UU. 5.398.846; Patente de los EE.UU. 5.624.634; Patente de los EE.UU. 6.391.840; Patente Europea E.P. 0807156B1; Pub. de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2005/0008526; y Publicación PCT N.º WO 00/61713) tal como se encuentra en algunas aplicaciones de blanqueamiento en donde el agente blanqueador deseado se produce tras mezclar los fluidos reactivos. Otras formas de sistemas multicomponentes utilizados para generar ácido peroxicarboxílico pueden incluir, pero sin limitación, aquellas diseñadas para uno o más componentes sólidos o combinaciones de componentes sólidos-líquidos, tales como polvos (por ejemplo, Patente de los EE.UU. 5.116.575), comprimidos multicapa (por ejemplo, Patente de los EE.UU. 6.210.639), paquetes hidrosolubles que tienen múltiples compartimentos (por ejemplo, Patente de los EE.UU. 6.995.125) y aglomerados sólidos que reaccionan tras la adición de agua (por ejemplo, Patente de los EE.UU. 6.319.888).

En otra realización, el éster de ácido carboxílico en el primer componente se selecciona del grupo que consiste en monoacetina, diacetina, triacetina y combinaciones de las mismas. En otra realización, el éster de ácido carboxílico en el primer componente es un sacárido acetilado. En otra realización, el catalizador enzimático en el primer componente puede ser un sólido en forma de partículas, un líquido o gel. En otra realización, el primer componente de reacción puede ser un comprimido sólido o polvo.

Los ácidos peroxicarboxílicos son bastante reactivos y generalmente disminuyen su concentración con el tiempo. Esto es especialmente cierto para las composiciones comerciales de ácido peroxicarboxílico preformadas que con frecuencia carecen de estabilidad a largo plazo. Las soluciones acuosas de ácidos peroxicarboxílicos preformadas

también pueden presentar dificultades de manipulación y/o transporte, especialmente cuando se envían contenedores grandes y/o soluciones de ácido peroxycarboxílico altamente concentradas a distancias más largas. Adicionalmente, las soluciones de ácido peroxycarboxílico preformadas pueden no ser capaces de proporcionar la concentración deseada de ácido peroxycarboxílico para una aplicación diana particular. De este modo, es altamente deseable mantener separados los diversos componentes de reacción, especialmente para formulaciones líquidas.

Se ha publicado el uso de sistemas de generación de ácido peroxycarboxílico multicomponentes que comprenden dos o más componentes que se combinan para producir el ácido peroxycarboxílico deseado. Los componentes individuales deben ser seguros de manipular y estables durante períodos de tiempo prolongados (es decir, según se mide mediante la concentración de ácido peroxycarboxílico producida tras mezclar). En una realización, la estabilidad de almacenamiento de un sistema de generación de ácido peroxycarboxílico enzimático multicomponente puede medirse en términos de estabilidad del catalizador enzimático.

En la presente memoria se proporcionan productos para el cuidado personal que comprenden una formulación de generación de ácido peroxycarboxílico multicomponente que usan un catalizador enzimático para producir rápidamente una solución acuosa de perácido que tiene una concentración deseada de ácido peroxycarboxílico. La mezcla puede producirse inmediatamente antes del uso y/o en el sitio (*in situ*) de aplicación. En una realización, la formulación del producto para el cuidado personal estará compuesta por al menos dos componentes que permanecerán separados hasta su uso. La mezcla de los componentes forma rápidamente una solución acuosa de perácido. Cada componente se diseña para que la solución acuosa de perácido resultante comprenda una concentración eficaz de perácido adecuada para el uso final previsto. La composición de los componentes individuales debería diseñarse para (1) proporcionar una estabilidad de almacenamiento prolongada y/o (2) proporcionar la capacidad de potenciar la formación de una formulación de reacción acuosa adecuada compuesta por ácido peroxycarboxílico.

La formulación multicomponente puede estar compuesta por al menos dos componentes sustancialmente líquidos. En una realización, la formulación multicomponente puede ser una formulación de dos componentes que comprenda un primer componente líquido y un segundo componente líquido. El uso de los términos "primer" o "segundo" componente líquido es relativo a condición de que dos componentes líquidos diferentes que comprendan los ingredientes especificados permanezcan separados hasta su uso. Como mínimo, la formulación de ácido peroxycarboxílico multicomponente comprende (1) al menos un catalizador enzimático que tiene actividad de perhidrólisis, en donde dicha al menos una enzima se clasifica preferiblemente como una esterasa CE-7, (2) un sustrato de éster de ácido carboxílico y (3) una fuente de peróxígeno y agua en donde la formulación produce enzimáticamente el perácido deseado tras combinar los componentes.

El tipo y la cantidad de los diversos ingredientes utilizados en la formulación de dos componentes deben seleccionarse cuidadosamente y equilibrarse para proporcionar (1) estabilidad de almacenamiento de cada componente, especialmente la actividad de perhidrólisis del catalizador enzimático y (2) características físicas que potencian la solubilidad y/o la capacidad de formar eficazmente la solución acuosa de ácido peroxycarboxílico deseada (por ejemplo, ingredientes que potencian la solubilidad del sustrato de éster en la mezcla de reacción acuosa y/o ingredientes que modifican la viscosidad y/o concentración de al menos uno de entre los componentes líquidos [es decir, al menos un cosolvente que no tenga un efecto adverso significativo sobre la actividad de perhidrólisis enzimática]).

Se han descrito diversos métodos para mejorar el rendimiento y/o la estabilidad del catalizador de sistemas de generación de perácidos enzimáticos. La Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2010-0048448 A1 describe el uso de al menos un cosolvente para potenciar la solubilidad y/o las características de mezcla de determinados sustratos de éster. Las presentes composiciones y métodos para el cuidado personal también pueden usar un cosolvente. En una realización, el componente que comprende el sustrato de éster de ácido carboxílico y el catalizador de perhidrolasa comprende un disolvente orgánico que tiene un valor de Log P de menos de aproximadamente 2, en donde Log P se define como el logaritmo del coeficiente de partición de una sustancia entre octanol y agua, expresado como $P = \frac{[\text{solute}]_{\text{octanol}}}{[\text{solute}]_{\text{agua}}}$. Se describen varios cosolventes que tienen un valor de log P de 2 o menos que no tienen un impacto adverso significativo sobre la actividad enzimática. En otra realización, el cosolvente es de aproximadamente el 20% en peso a aproximadamente el 70% en peso dentro del componente de reacción que comprende el sustrato de éster de ácido carboxílico y la enzima. El componente de reacción que comprende el sustrato de éster de ácido carboxílico y la enzima puede comprender opcionalmente uno o más tampones (por ejemplo, sales de sodio y/o potasio de bicarbonato, citrato, acetato, fosfato, pirofosfato, metilfosfonato, succinato, malato, fumarato, tartrato y maleato).

La Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2010-0086534 A1 describe el uso de un sistema de dos componentes en donde el primer componente comprende una formulación de un éster de ácido carboxílico líquido y un polvo de enzima sólido; en donde dicho polvo de enzima comprende una formulación de (a) al menos una esterasa CE-7 que tiene actividad de perhidrólisis y (b) al menos un excipiente oligosacárido; y el segundo componente comprende agua que tiene una fuente de peróxígeno y un estabilizador de peróxido de hidrógeno. Las presentes composiciones y métodos para el cuidado personal pueden usar una formulación de dos componentes similar al sistema que se describe en el documento US 2010-0086534 A1. De este modo, puede usarse un excipiente oligosacárido para ayudar a estabilizar la actividad enzimática. En una realización, el excipiente oligosacárido puede tener un peso molecular promedio en número de al menos aproximadamente 1250 y un peso molecular

promedio en peso de al menos aproximadamente 9000. En otra realización, el excipiente 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. En otra realización, el oligosacárido es maltodextrina.

5 La Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2010-0086535-A1 también describe un sistema de dos componentes en donde el primer componente comprende una formulación de un éster de ácido carboxílico líquido y un polvo de enzima sólido, dicha formulación comprende (a) un polvo de enzima que comprende al menos una esterasa CE-7 que tiene actividad de perhidrólisis y al menos un excipiente oligosacárido y al menos un tensioactivo; y (b) al menos un tampón, donde en una realización preferida el tampón se añade como un componente insoluble separado (es decir, separado del polvo de enzima) al sustrato de éster de ácido carboxílico; y el segundo componente
10 comprende agua que tiene una fuente de peróxido y un estabilizador de peróxido de hidrógeno. Las presentes composiciones y métodos para el cuidado personal pueden usar una formulación de dos componentes similar al sistema que se describe en el documento US 2010-0086535 A1. En una realización, el excipiente puede ser un excipiente oligosacárido que tenga un peso molecular promedio en número de al menos aproximadamente 1250 y un peso molecular promedio en peso de al menos aproximadamente 9000. En otra realización, el excipiente
15 oligosacárido puede tener un peso molecular promedio en número de al menos aproximadamente 1700 y un peso molecular promedio en peso de al menos aproximadamente 15000. En otra realización, el oligosacárido es maltodextrina. En una realización adicional, el tampón de pH opcional es un tampón de bicarbonato. En una realización adicional más, el estabilizador de peróxido de hidrógeno es TURPINAL® SL.

Polvos de enzima

20 En algunas realizaciones, las composiciones para el cuidado personal pueden usar un catalizador enzimático en forma de un polvo de enzima estabilizado. Los métodos para preparar y estabilizar formulaciones que comprenden un polvo de enzima se describen en las Publicaciones de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2010-0086534 y 2010-0086535.

25 En una realización, la enzima puede estar en el polvo de enzima en una cantidad en un intervalo de aproximadamente el 5 por ciento en peso (% en peso) a aproximadamente el 75% en peso basada en el peso seco del polvo de enzima. Un intervalo de porcentaje en peso preferido de la enzima en el polvo de enzima/mezcla secada por pulverización es de aproximadamente el 10% en peso al 50% en peso y un intervalo de porcentaje en peso más preferido de la enzima en el polvo de enzima/mezcla secada por pulverización es de aproximadamente el 20% en peso a 33% en peso

30 En una realización, el polvo de enzima puede comprender adicionalmente un excipiente. En un aspecto, el excipiente se proporciona en una cantidad en un intervalo de aproximadamente el 95% en peso a aproximadamente el 25% en peso basada en el peso seco del polvo de enzima. Un intervalo de % en peso preferido de excipiente en el polvo de enzima es de aproximadamente el 90% en peso al 50% en peso y un intervalo de % en peso más preferido de excipiente en el polvo de enzima es de aproximadamente el 80% en peso al 67% en peso.

35 En una realización, el excipiente utilizado para preparar un polvo de enzima puede ser un excipiente oligosacárido. En una realización, el excipiente 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. En algunas realizaciones, el excipiente 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 sin limitación, 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 las mismas. En una realización preferida, el excipiente oligosacárido es maltodextrina. Los excipientes a base de oligosacáridos también pueden incluir, pero sin limitación, éteres de celulosa hidrosolubles no iónicos, tales como hidroximetil-celulosa e hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de las mismas. En una realización adicional más, el
45 excipiente puede seleccionarse de, pero sin limitación, uno o más de los siguientes compuestos: trehalosa, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, glucosa, celobiosa, α -ciclodextrina y carboximetilcelulosa.

Las formulaciones pueden comprender al menos un tensioactivo opcional, donde se prefiere la presencia de al menos un tensioactivo. Los tensioactivos pueden incluir, pero sin limitación, tensioactivos iónicos y no iónicos o agentes humectantes, tales como aceite de ricino etoxilado, glicéridos poliglicolizados, monoglicéridos acetilados, ésteres de ácido graso de sorbitano, poloxámeros, ésteres de ácido graso de sorbitano polioxi-etileno, derivados de polioxi-etileno, monoglicéridos o derivados etoxilados de los mismos, diglicéridos o derivados de polioxi-etileno de los mismos, docusato de sodio, laurilsulfato de sodio, ácido cólico o derivados de los mismos, lecitinas, fosfolípidos, copolímeros de bloque de etilenglicol y propilenglicol, y organosiliconas no iónicas. Preferiblemente, el tensioactivo es un éster de ácido graso de sorbitano polioxi-etileno, siendo más preferido el polisorbato 80.

55 Cuando la formulación comprende un polvo de enzima, el tensioactivo utilizado para preparar el polvo puede estar presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 5% en peso al 0,1% en peso basada en el peso de proteína presente en el polvo de enzima, preferiblemente de aproximadamente el 2% en peso al 0,5% en peso basada en el peso de proteína presente en el polvo de enzima.

El polvo de enzima puede comprender adicionalmente uno o más tampones (por ejemplo, sales de sodio y/o potasio de bicarbonato, citrato, acetato, fosfato, pirofosfato, metilfosfonato, succinato, malato, fumarato, tartrato y maleato) y un estabilizador enzimático (por ejemplo, ácido etilendiaminotetraacético, ácido (1-hidroxietilideno) bisfosfónico).

5 El secado por pulverización de la formulación para formar el polvo de enzima se realiza, por ejemplo, como se describe en general en el *Spray Drying Handbook*, 5ª ed., K. Masters, John Wiley & Sons, Inc., NY, N.Y. (1991) y en las Publicaciones de Patente PCT N.º WO 97/41833 y WO 96/32149 de Platz, R. et al.

En general, el secado por pulverización consiste en reunir un líquido altamente disperso y un volumen suficiente de aire caliente para producir la evaporación y el secado de las gotitas de líquido. Normalmente, la alimentación se pulveriza en una corriente de aire filtrado caliente que evapora el disolvente y transporta el producto seco a un colector. El aire gastado después se ventila con el disolvente. Los expertos en la técnica apreciarán que pueden usarse varios tipos diferentes de aparatos para proporcionar el producto deseado. Por ejemplo, los secadores por pulverización comerciales fabricados por Buchi Ltd. (Postfach, Suiza) o GEA Niro Corp. (Copenhague, Dinamarca) producirán eficazmente partículas del tamaño deseado. Se apreciará adicionalmente que estos secadores por pulverización y específicamente sus atomizadores, pueden modificarse o personalizarse para aplicaciones especializadas, tales como la pulverización simultánea de dos soluciones usando una técnica de doble boquilla. Más específicamente, una emulsión de agua en aceite puede atomizarse desde una boquilla y una solución que contiene un antiadherente tal como manitol puede coatomizarse desde una segunda boquilla. En otros casos, puede ser deseable empujar la solución de alimentación a través de una boquilla de diseño a medida usando una bomba de cromatografía líquida de alta presión (HPLC). A condición de que se produzcan microestructuras que comprendan la morfología y/o la composición correctas, la elección del aparato no es crítica y sería evidente para el experto en la técnica a la vista del contenido de la presente memoria.

La temperatura tanto de la entrada como de la salida del gas utilizado para secar el material pulverizado es de manera que no provoca degradación de la enzima en el material pulverizado. Dichas temperaturas normalmente se determinan experimentalmente, aunque en general, la temperatura de entrada variará de aproximadamente 50°C a aproximadamente 225°C, mientras que la temperatura de salida variará de aproximadamente 30°C a aproximadamente 150°C. Los parámetros preferidos incluyen presiones de atomización que varían de aproximadamente 20-150 psi (0,14 MPa-1,03 MPa) y preferiblemente de aproximadamente 30-40 a 100 psi (de 0,21-0,28 MPa a 0,69 MPa). Normalmente, la presión de atomización empleada será una de las siguientes (MPa) 0,14, 0,21, 0,28, 0,34, 0,41, 0,48, 0,55, 0,62, 0,69, 0,76, 0,83 o superior.

En una realización, "conserva sustancialmente su actividad enzimática" significa que el polvo de enzima o una formulación del polvo de enzima en éster de ácido carboxílico conserva al menos aproximadamente el 75 por ciento de la actividad enzimática de la enzima en el polvo de enzima o una formulación del polvo de enzima después de un período de almacenamiento prolongado a temperatura ambiente y/o después de un período de almacenamiento corto a temperatura elevada (por encima de la temperatura ambiente) en una formulación compuesta por un éster de ácido carboxílico y el polvo de enzima en comparación con la actividad enzimática inicial del polvo de enzima antes de la preparación de una formulación compuesta por el éster de ácido carboxílico y el polvo de enzima. El período de almacenamiento prolongado es un período de tiempo de aproximadamente un año a aproximadamente dos años a temperatura ambiente. En una realización, el período de almacenamiento corto a una temperatura elevada es un período de tiempo desde el momento en que la formulación compuesta por un éster de ácido carboxílico y el polvo de enzima se produce a 40°C hasta aproximadamente ocho semanas a 40°C. En otra realización, la temperatura elevada está en un intervalo de aproximadamente 30°C a aproximadamente 52°C. En una realización preferida, la temperatura elevada está en un intervalo de aproximadamente 30°C a aproximadamente 40°C.

En algunas realizaciones, el polvo de enzima conserva al menos el 75 por ciento de la actividad enzimática después de ocho semanas de almacenamiento a 40°C en una formulación compuesta por un éster de ácido carboxílico y el polvo de enzima en comparación con la actividad enzimática inicial del polvo de enzima antes de la preparación de una formulación compuesta por el éster de ácido carboxílico y el polvo de enzima a 40°C. En otras realizaciones, el polvo de enzima conserva al menos el 76, el 77, el 78, el 79, el 80, el 81, el 82, el 83, el 84, el 85, el 86, el 87, el 88, el 89, el 90, el 91, el 92, el 93, el 94, el 95, el 96, el 97, el 98, el 99 o el 100 por ciento de la actividad enzimática de al menos una enzima después de ocho semanas de almacenamiento a 40°C en una formulación compuesta por un éster de ácido carboxílico y el polvo de enzima en comparación con la actividad enzimática inicial del polvo de enzima antes de la preparación de una formulación compuesta por el éster de ácido carboxílico y el polvo de enzima a 40°C. Preferiblemente, la actividad de perhidrólisis se mide como se describe en los Ejemplos 8-13 de la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2010-0086510; pero puede usarse cualquier método para medir la actividad de perhidrólisis.

Puede conseguirse una mejora adicional en la actividad enzimática durante los períodos de tiempo establecidos mediante la adición de un tampón que tenga una capacidad de tamponamiento en un intervalo de pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 9,5 a la formulación compuesta por el éster de ácido carboxílico y el polvo de enzima secado por pulverización como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2010-0086534. Un tampón adecuado puede incluir, pero sin limitación, sal de sodio, sal de potasio o mezclas de sales de sodio o potasio de bicarbonato, pirofosfato, fosfato, metilfosfonato, citrato, acetato, malato, fumarato, tartrato, maleato o succinato. Los tampones preferidos para su uso en la formulación compuesta por el éster de ácido

carboxílico y el polvo de enzima secado por pulverización incluyen sal de sodio, sal de potasio o mezclas de sales de sodio o potasio de bicarbonato, pirofosfato, fosfato, metilfosfonato, citrato, acetato, malato, fumarato, tartrato, maleato o succinato.

5 En realizaciones donde puede haber presente un tampón en la formulación de éster de ácido carboxílico y polvo de enzima, el tampón puede estar presente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente el 0,01% en peso a aproximadamente el 50% en peso basada en el peso de éster de ácido carboxílico en la formulación compuesta por éster de ácido carboxílico y polvo de enzima. El tampón puede estar presente en un intervalo más preferido de aproximadamente el 0,10% a aproximadamente el 10% basado en el peso de éster de ácido carboxílico en la formulación compuesta por éster de ácido carboxílico y polvo de enzima. Adicionalmente, en estas realizaciones, la comparación entre la actividad de perhidrólisis de la enzima se determina como entre un polvo de enzima que conserva al menos el 75 por ciento de la actividad de perhidrólisis de al menos una enzima después de ocho semanas de almacenamiento a 40°C en una formulación compuesta por un éster de ácido carboxílico, un tampón que tiene una capacidad de tamponamiento en un intervalo de pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 9,5, y el polvo de enzima en comparación con la actividad de perhidrólisis inicial del polvo de enzima antes de la preparación de una formulación compuesta por el éster de ácido carboxílico, teniendo el tampón una capacidad de tamponamiento en un intervalo de pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 9,5, y el polvo de enzima.

20 Se pretende que el polvo de enzima seco se almacene como una formulación en el compuesto orgánico que es un sustrato para la al menos una enzima, tal como la triacetina. En ausencia de peróxido de hidrógeno añadido, la triacetina se hidroliza normalmente en solución acuosa mediante un hidrato de carbono esterasa CE-7 para producir diacetina y ácido acético, y la producción de ácido acético da como resultado una disminución en el pH de la mezcla de reacción. Un requisito para la estabilidad de almacenamiento a largo plazo de la enzima en triacetina es que no hay una reacción significativa de la triacetina con cualquier cantidad de agua que pueda estar presente en la triacetina; la especificación para el contenido de agua en una triacetina comercial (suministrada por Tessengerlo Group, Bruselas, Bélgica) es agua al 0,03% en peso (300 ppm). Cualquier hidrólisis de triacetina que se produzca durante el almacenamiento de la enzima en triacetina produciría ácido acético, lo que podría dar como resultado una disminución de la actividad o la inactivación de las perhidrolasas CE-7; las perhidrolasas se inactivan normalmente a un pH de 5,0 o menos (véase la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2009-0005590 de DiCosimo, R., et al.). El excipiente seleccionado para su uso en la presente solicitud debe proporcionar estabilidad de la enzima en el sustrato orgánico para la enzima en condiciones en las que se pueda generar ácido acético debido a la presencia de concentraciones bajas de agua en la formulación. El polvo de enzima seco puede almacenarse como una formulación en el compuesto orgánico que es un sustrato para al menos una enzima, donde la formulación comprende adicionalmente un excipiente y uno o más tampones (por ejemplo, sales de sodio y/o potasio de bicarbonato, citrato, acetato, fosfato, pirofosfato, metilfosfonato, succinato, malato, fumarato, tartrato y maleato).

35 Condiciones de reacción adecuadas para la preparación catalizada por enzimas de perácidos a partir de ésteres de ácidos carboxílicos y peróxido de hidrógeno

Pueden usarse una o más enzimas que tengan actividad perhidrolítica para generar una concentración eficaz del perácido o perácidos deseados en las presentes composiciones y métodos para el cuidado personal. El ácido peroxycarboxílico deseado puede prepararse haciendo reaccionar ésteres de ácidos carboxílicos con una fuente de peróxido incluyendo, pero sin limitación, peróxido de hidrógeno, peróxido de cinc, peróxido de sodio, peróxido de urea, peróxido de calcio, perborato de sodio, percarbonato de sodio o complejos de peróxido de hidrógeno, en presencia de un catalizador enzimático que tiene actividad de perhidrólisis.

45 Como se ha descrito anteriormente, la perhidrolasa CE-7 puede ser una proteína de fusión que tenga una primera porción que comprenda perhidrolasa CE-7 y una segunda porción que comprenda un componente peptídico que tenga afinidad por la superficie corporal diana de manera que la perhidrolasa se "dirija" a la superficie corporal deseada. La perhidrolasa CE-7 (como se define en las reivindicaciones de la presente memoria) puede fusionarse con cualquier componente peptídico/elemento de unión capaz de dirigir la enzima a una superficie corporal. En un aspecto, el componente peptídico que tiene afinidad por una superficie de la cavidad bucal puede incluir anticuerpos, fragmentos de anticuerpos (F_{ab}), así como fragmentos variables monocatenarios (scFv; una fusión de las regiones variables de las cadenas pesadas (V_H) y ligeras (V_L) de inmunoglobulinas), anticuerpos de camélido de dominio único, proteínas de presentación de armazón y péptidos de afinidad monocatenarios que carecen de plegamientos de inmunoglobulina. Las composiciones que comprenden anticuerpos, fragmentos de anticuerpos y otros elementos de unión derivados de inmunoglobulina, así como proteínas de presentación de armazón grande, con frecuencia no son económicamente viables. De este modo, y en un aspecto preferido, el componente peptídico/elemento de unión es un péptido de afinidad monocatenario que carece de un plegamiento de inmunoglobulina y/o dominio de inmunoglobulina. Los péptidos de unión a la superficie corporal monocatenarios cortos pueden generarse empíricamente (por ejemplo, polipéptidos cargados positivamente dirigidos a superficies cargadas negativamente) o pueden generarse usando selección por afinidad (biopanning) contra una superficie corporal diana. Se conocen bien en la técnica métodos para identificar/obtener péptidos de afinidad usando cualquier número de técnicas de presentación (por ejemplo, presentación en fagos, presentación en levaduras, presentación bacteriana, presentación en ribosomas y presentación en ARNm). Los péptidos de unión a la superficie de la cavidad bucal individuales pueden acoplarse entre sí, a través de espaciadores/enlazadores opcionales, para formar "dominios" de unión más grandes (también denominados en la presente memoria "manos" de unión) para potenciar la unión/localización de la enzima perhidrolítica a la superficie de

la cavidad bucal diana.

5 Las proteínas de fusión también pueden incluir uno o más enlazadores/espaciadores peptídicos que separan la enzima perhidrolasa CE-7 y el dominio de unión a la superficie de la cavidad bucal y/o entre diferentes péptidos de unión a la superficie de la cavidad bucal (por ejemplo, cuando una pluralidad de los péptidos de unión a la superficie de la cavidad bucal se acopla entre sí para formar un dominio de unión a la superficie de la cavidad bucal diana más grande). Puede haber presentes múltiples enlazadores/espaciadores peptídicos y la cantidad de enlazadores puede repetirse hasta 10 veces. Las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 383-396 y las ilustradas en la Tabla 5 proporcionan una lista no limitante de espaciadores peptídicos de ejemplo.

10 Se describen en la presente memoria, citado anteriormente, péptidos adecuados que tienen afinidad por una superficie de la cavidad bucal. Los métodos para identificar péptidos de unión a la superficie de la cavidad bucal adicionales usando cualquiera de las técnicas de "presentación" anteriores son bien conocidos y pueden usarse para identificar péptidos de unión a la superficie de la cavidad bucal adicionales.

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

(a) uno o más ésteres que tienen la estructura

15 $[X]_m R_5$

en donde

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

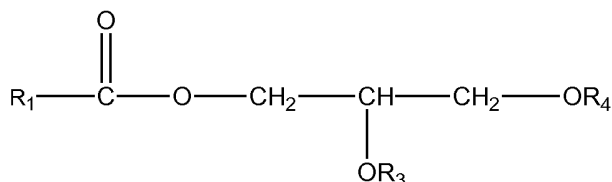
R_6 es un resto hidrocarbilo C1 a C7 lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C4, en donde R_6 opcionalmente comprende uno o más enlaces éter donde R_6 es C2 a C7;

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

m es un número entero que varía de 1 al número de átomos de carbono en R_5 ,

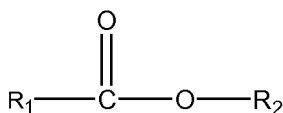
25 dicho uno o más ésteres que tienen una solubilidad en agua de al menos 5 ppm a 25°C; o

(b) uno o más glicéridos que tienen la estructura



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

30 (c) uno o más ésteres de fórmula



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

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

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

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

En otra realización, los sustratos adecuados adicionales también pueden incluir 5-acetoximetil-2-furaldehído; 3,4-diacetoxi-1-buteno; ácido 4-acetoxibenzoico; acetato de vainillina; acetato de propilenglicol metil éter; lactato de metilo; lactato de etilo; glicolato de metilo; glicolato de etilo; metilacetato de metilo; metoxiacetato de etilo; 3-hidroxiacetato de metilo; 3-hidroxiacetato de etilo; y citrato de trietil 2-acetilo.

En otra realización, los sustratos adecuados se seleccionan 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; β -D-ribofuranosa-1,2,3,5-tetraacetato; 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 acetoxi (tales como diacetato de 1,3-propanodiol; diacetato de 1,2-propanodiol; diacetato de 1,4-butanodiol; diacetato de 1,5-pentanodiol, etc.). En una realización adicional, el sustrato es diacetato de propilenglicol (PGDA), diacetato de etilenglicol (EGDA) o una mezcla de los mismos.

En una realización adicional, se seleccionan sustratos adecuados del grupo que consiste en monoacetina, diacetina, triacetina, monopropionina, dipropionina, tripropionina, monobutirina, dibutirina y tributirina. En otro aspecto más, el sustrato se selecciona del grupo que consiste en diacetina y triacetina. En una realización más preferida, el sustrato adecuado comprende triacetina.

En una realización preferida, el éster de ácido carboxílico es un sustrato líquido seleccionado del grupo que consiste en monoacetina, diacetina, triacetina y combinaciones (es decir, mezclas) de las mismas. El éster de ácido carboxílico está presente en la formulación de reacción a una concentración suficiente para producir la concentración deseada de ácido peroxycarboxílico tras la perhidrólisis catalizada por enzimas. No es necesario que el éster de ácido carboxílico sea completamente soluble en la formulación de reacción, pero tiene suficiente solubilidad para permitir la conversión del éster por el catalizador de perhidrolasa en el ácido peroxycarboxílico correspondiente. El éster de 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 puede incluir, pero sin limitación, peróxido de hidrógeno, 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 variar del 0,0033% en peso a aproximadamente el 50% en peso, preferiblemente del 0,033% en peso a aproximadamente el 40% en peso, más preferiblemente del 0,1% en peso a aproximadamente el 30% en peso.

La fuente de peroxígeno (es decir, peróxido de hidrógeno) también puede generarse enzimáticamente usando una enzima capaz de producir y una cantidad eficaz de peróxido de hidrógeno. Por ejemplo, pueden usarse diversas oxidasas en las presentes composiciones y métodos para producir una cantidad eficaz de peróxido de hidrógeno incluyendo, pero sin limitación, glucosa oxidasa, lactosa oxidasa, hidrato de carbono oxidasa, alcohol oxidasa, etilenglicol oxidasa, glicerol oxidasa y aminoácido oxidasa.

Se ha publicado que muchos catalizadores de perhidrolasa (células enteras, células enteras permeabilizadas y extractos de células enteras 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 varía de 0,1 mM a aproximadamente 1 M; preferiblemente de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 50 mM; más preferiblemente de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 20 mM.

En otra realización, el catalizador enzimático carece de una actividad catalasa significativa o puede modificarse por ingeniería genética para disminuir o eliminar la actividad catalasa. La actividad catalasa en una célula hospedadora puede regularse negativamente o eliminarse interrumpiendo la expresión del gen o genes responsables de la actividad catalasa usando técnicas bien conocidas incluyendo, pero sin limitación, mutagénesis de transposón, expresión antisentido de ARN, mutagénesis dirigida y mutagénesis aleatoria. En una realización preferida, el gen o genes que codifican la actividad catalasa endógena están regulados negativamente o están alterados (es decir, inactivados).

Como se emplea en la presente memoria, un gen "alterado" es aquel en el que la actividad y/o la función de la proteína codificada por el gen modificado ya no está presente. Se conocen bien en la técnica medios para alterar un gen y pueden incluir, pero sin limitación, inserciones, supresiones o mutaciones en el gen siempre que la actividad y/o la función de la proteína correspondiente ya no estén presentes. En una realización preferida adicional, el hospedador de producción es un hospedador de producción *E. coli* que comprende un gen de catalasa alterado seleccionado del grupo que consiste en *katG* y *katE* (véase la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2008-0176299). En otra realización, el hospedador de producción es una cepa de *E. coli* que comprende una regulación negativa y/o alteración en los genes de catalasa *katG* y *katE*.

La concentración del catalizador en la formulación de reacción acuosa depende de la actividad catalítica específica del catalizador y se elige para obtener la velocidad de reacción deseada. El peso del catalizador en las reacciones de perhidrólisis varía normalmente de 0,0001 mg a 10 mg por ml del volumen total de reacción, preferiblemente de 0,001 mg a 2,0 mg por ml. El catalizador 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. El uso de catalizadores inmovilizados permite la recuperación y reutilización del catalizador en reacciones posteriores. El catalizador enzimático puede estar en forma de células microbianas completas, células microbianas permeabilizadas, extractos de células microbianas, enzimas parcialmente purificadas o purificadas y mezclas de los mismos.

En un aspecto, la concentración de ácido peroxicarboxílico generada por la combinación de perhidrólisis química y perhidrólisis enzimática del éster de ácido carboxílico es suficiente para proporcionar una concentración eficaz de ácido peroxicarboxílico para la aplicación para el cuidado personal elegida. En otro aspecto, los presentes métodos proporcionan combinaciones de enzimas y sustratos enzimáticos para producir la concentración eficaz deseada de ácido peroxicarboxílico, donde, en ausencia de enzima añadida, se produce una concentración significativamente menor de ácido peroxicarboxílico. Aunque en algunos casos puede haber una perhidrólisis química sustancial del sustrato enzimático por reacción química directa del peróxido inorgánico con el sustrato enzimático, puede no haber una concentración suficiente de ácido peroxicarboxílico generado para proporcionar una concentración eficaz de ácido peroxicarboxílico en las aplicaciones deseadas y se consigue un aumento significativo en la concentración total de ácido peroxicarboxílico mediante la adición de un catalizador de perhidrolasa apropiado a la formulación de reacción.

La concentración de ácido peroxicarboxílico generada (ácido peracético) por la perhidrólisis de al menos un éster de ácido carboxílico es de al menos aproximadamente 0,1 ppm, preferiblemente 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 10 minutos, preferiblemente en 5 minutos, desde el inicio de la reacción de perhidrólisis. La formulación del producto que comprende el ácido peroxicarboxílico puede diluirse opcionalmente con agua o una solución compuesta principalmente por agua, para producir una formulación con la concentración más baja deseada de base de ácido peroxicarboxílico en la aplicación diana. Claramente, un experto en la técnica puede ajustar los componentes de reacción y/o las cantidades de dilución para conseguir la concentración de perácido deseada para el producto para el cuidado personal elegido.

En un aspecto, el tiempo de reacción requerido para producir la concentración deseada de perácido no es superior a aproximadamente dos horas, preferiblemente no superior a aproximadamente 30 minutos, más preferiblemente no superior a aproximadamente 10 minutos y lo más preferiblemente en aproximadamente 5 minutos o menos. En otros aspectos, una superficie de la cavidad bucal se pone en contacto con el ácido peroxicarboxílico formado según los procesos que se describen en la presente memoria en los 5 minutos posteriores a la combinación de los componentes de reacción. En una realización, la superficie diana de la cavidad bucal se pone en contacto con el ácido peroxicarboxílico producido con los procesos que se describen en la presente memoria en aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 168 horas de combinar dichos componentes de reacción, o en aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 48 horas o en aproximadamente 5 minutos a 2 horas de combinar dichos componentes de reacción o cualquier intervalo de tiempo de este tipo en los mismos.

El perácido formado según los procesos que se describen en la presente memoria se usa en un producto/aplicación para el cuidado personal en donde el perácido se pone en contacto con una superficie diana de la cavidad bucal para proporcionar un beneficio basado en perácido a la cavidad bucal. En una realización, el proceso para producir un perácido para una superficie corporal diana se realiza *in situ*.

La temperatura de la reacción puede elegirse para controlar tanto la velocidad de reacción como la estabilidad de la actividad del catalizador enzimático. Claramente, para determinadas aplicaciones para el cuidado personal, la temperatura de la superficie corporal diana (por ejemplo, 37°C dentro de la cavidad bucal) puede ser la temperatura de la reacción. La temperatura de la reacción puede variar desde justo por encima del punto de congelación de la formulación de reacción (aproximadamente 0°C) hasta aproximadamente 95°C, con un intervalo preferido de 5°C a aproximadamente 75°C y un intervalo más preferido de temperatura de reacción de aproximadamente 5°C a aproximadamente 55°C.

El pH de la formulación de reacción final que contiene ácido peroxicarboxílico es de aproximadamente 2 a aproximadamente 9, preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 8, más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 8, incluso más preferiblemente de aproximadamente 5,5 a aproximadamente

8 y aún más preferiblemente de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 7,5. El pH de la reacción y de la formulación de reacción final, puede controlarse opcionalmente mediante la adición de un tampón adecuado incluyendo, pero sin limitación, fosfato, pirofosfato, bicarbonato, acetato o citrato. La concentración de tampón, cuando se emplea, es normalmente de 0,1 mM a 1,0 M, preferiblemente de 1 mM a 300 mM, lo más preferiblemente de 10 mM a 100 mM.

5 En otro aspecto, la formulación de reacción de perhidrólisis enzimática puede contener un disolvente orgánico que actúe como dispersante para potenciar la velocidad de disolución del éster de ácido carboxílico en la formulación de reacción. Dichos disolventes incluyen, pero sin limitación, propilenglicol metil éter, acetona, ciclohexanona, dietilenglicol butil éter, tripropilenglicol metil éter, dietilenglicol metil éter, propilenglicol butil éter, dipropilenglicol metil éter, ciclohexanol, alcohol bencílico, isopropanol, etanol, propilenglicol y mezclas de los mismos.

10 Métodos de aplicación de una sola etapa frente a múltiples etapas

Normalmente, el conjunto mínimo de componentes de reacción para producir enzimáticamente un agente beneficioso de perácido incluirá (1) al menos una enzima perhidrolasa CE-7 que tiene actividad perhidrolítica como se describe en la presente memoria (opcionalmente en forma de una proteína de fusión dirigida), (2) al menos un sustrato de éster de ácido carboxílico adecuado y (3) una fuente de peróxígeno.

15 Los componentes de reacción generadores de perácidos de la composición para el cuidado personal pueden permanecer separados hasta su uso. En una realización, los componentes generadores de perácidos se combinan y después se ponen en contacto con la superficie corporal diana, por lo que el agente beneficioso a base de perácido resultante proporciona un beneficio a la superficie corporal. Los componentes pueden combinarse y después ponerse en contacto con la superficie corporal diana o pueden combinarse sobre la superficie corporal diana. En una realización, los componentes generadores de perácidos se combinan de manera que el perácido se produzca *in situ*.

20 También puede usarse una aplicación de múltiples etapas. Uno o dos de los componentes individuales del sistema generador de perácidos (es decir, una aplicación secuencial sobre la superficie corporal de al menos uno de los tres componentes básicos de la reacción) pueden ponerse en contacto con la superficie de la cavidad bucal antes de aplicar los componentes restantes requeridos para la producción enzimática de perácidos. En una realización, la enzima perhidrolítica se pone en contacto con la superficie de la cavidad bucal antes de poner en contacto la superficie de la cavidad bucal con el sustrato de éster de ácido carboxílico y/o la fuente de peróxígeno (es decir, una "aplicación en dos etapas"). En una realización, la enzima que tiene actividad perhidrolítica es una perhidrolasa dirigida que se aplica a la superficie de la cavidad bucal antes de combinar los componentes restantes necesarios para la producción enzimática de perácidos.

30 En una realización preferida, la enzima que tiene actividad perhidrolítica es una "perhidrolasa CE-7 dirigida" (es decir, proteína de fusión CE-7) que se aplica a la superficie de la cavidad bucal antes de combinar los componentes restantes necesarios para la producción enzimática de perácidos (es decir, un método de aplicación de dos etapas). La perhidrolasa diana se pone en contacto con la superficie de la cavidad bucal en condiciones adecuadas para promover la unión no covalente de la proteína de fusión a la superficie de la cavidad bucal. Puede usarse una etapa de aclarado opcional para retirar la proteína de fusión en exceso y/o no unida antes de combinar los componentes de reacción restantes.

En una realización adicional, la enzima perhidrolítica (opcionalmente en forma de una proteína de fusión dirigida a la superficie de la cavidad bucal) y el éster de ácido carboxílico se aplican a la superficie de la cavidad bucal diana antes de la adición de la fuente de peróxígeno.

40 En una realización adicional, la enzima perhidrolítica (opcionalmente en forma de una proteína de fusión dirigida a la superficie de la cavidad bucal) y la fuente de peróxígeno (por ejemplo, una solución acuosa que comprende peróxido de hidrógeno) se aplican a la superficie de la cavidad bucal antes de la adición del sustrato de éster de ácido carboxílico.

45 En una realización adicional, el sustrato de éster de ácido carboxílico y la fuente de peróxígeno (por ejemplo, una solución acuosa que comprende peróxido de hidrógeno) se aplican a la superficie de la cavidad bucal antes de la adición de la enzima perhidrolítica (opcionalmente en forma de una proteína de fusión dirigida a la superficie de la cavidad bucal).

50 En otra realización más, cualquiera de las composiciones o métodos que se describen en la presente memoria puede incorporarse en un kit para poner en práctica la invención. Los kits pueden comprender materiales y reactivos para facilitar la producción enzimática de perácido. Un kit de ejemplo comprende un sustrato, una fuente de peróxígeno y un catalizador enzimático que tiene actividad perhidrolítica, en donde el catalizador enzimático puede dirigirse opcionalmente a una superficie de la cavidad bucal. Otros componentes del kit pueden incluir, sin limitación, uno o más de los siguientes: tubos de muestra, soportes sólidos, material de instrucción y otras soluciones u otros reactivos químicos útiles en la producción enzimática de perácidos, tales como componentes o vehículos aceptables.

55 Composiciones para el cuidado bucodental

Componentes/vehículos aceptables por vía oral

Las presentes composiciones y métodos también pueden incluir vehículos aceptables por vía oral, así como agentes beneficiosos para el cuidado bucodental adicionales (es decir, además del agente beneficioso a base de perácido). Como se emplea en la presente memoria, la expresión "agente beneficioso para el cuidado bucodental" es un término general que se aplica a un compuesto o sustancia que proporciona un efecto o atributo deseado/beneficioso para una superficie oral. En una realización, los agentes beneficiosos para superficies bucales pueden comprender (además del agente beneficioso a base de perácido) colorantes incluyendo, pero sin limitación, pigmentos de color blanco tales como dióxido de titanio y minerales de color blanco tales como hidroxiapatita o circona. En otra realización, los agentes beneficiosos para el cuidado bucodental también pueden incluir agentes blanqueadores y enzimas adicionales tales como, por ejemplo, oxidasas, peroxidasas, proteasas, lipasas, glucosidasas, esterasas y polisacárido hidrolasas. En otro aspecto, los agentes beneficiosos pueden incluir agentes antiplaca, agentes antimanchas y agentes antimicrobianos. Los agentes antimicrobianos pueden incluir, pero sin limitación, péptidos antimicrobianos, magaininas, cecropinas, microbiocidas, triclosán, clorhexidina, cloruro de cetilpiridinio, compuestos de amonio cuaternario, clorxilenol, cloroxietanol, ácido ftálico y sus sales, timol y combinaciones de los mismos. Los agentes beneficiosos para el cuidado bucodental también pueden incluir agentes anticaries, tales como fluoruro de sodio o monofluorofosfato de sodio y agentes aromatizantes tales como el aceite de gaulteria, menta o hierbabuena, o salicilato de metilo, eucaliptol o vainillina. Los agentes beneficiosos para el cuidado bucodental también pueden incluir refrescantes, tales como compuestos refrescantes a base de succinato y agentes de salivación, por nombrar algunos. Como se emplea en la presente memoria, la expresión "agente de salivación" se refiere a un material que promueve una mayor salivación en el usuario cuando está presente en la composición para el cuidado bucodental. En una realización, el agente beneficioso es un material aceptable por vía oral aprobado para su uso en productos para el cuidado bucodental. En otra realización, el agente beneficioso aceptable por vía oral se usa para mejorar el aspecto cosmético de los dientes.

White et al. describen una lista no limitante de componentes utilizados con frecuencia en un medio de vehículo aceptable por vía oral en la Patente de los EE.UU. N.º 6.740.311; Lawler et al. en la Patente de los EE.UU. N.º 6.706.256; Fuglsang et al. en la Patente de los EE.UU. N.º 6.264.925; e Ibrahim et al. en la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2005-0069501. Por ejemplo, la composición para el cuidado bucodental puede comprender uno o más de los siguientes: abrasivos, tensioactivos, antioxidantes, agentes quelantes, fuentes de fluoruro, agentes espesantes, agentes tamponantes, disolventes, humectantes, vehículos, agentes de carga, agentes antiplaca, agentes antimanchas, agentes antimicrobianos, agentes anticaries, agentes antiinflamatorios, agentes desensibilizantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes refrescantes del aliento, refrescantes, nutrientes y agentes de salivación.

Se apreciará que los componentes en la mezcla se eligen de manera que la composición para el cuidado bucodental conserve la capacidad de producir enzimáticamente el agente beneficioso de perácido deseado. Pueden determinarse mezclas adecuadas de sistemas para el cuidado bucodental que se describen en la presente memoria por un experto en la técnica usando experimentación de rutina. La concentración total de los agentes beneficiosos para el cuidado bucodental con la formulación para el cuidado bucodental puede ser de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 90% en peso con respecto al peso total de la composición para el cuidado bucodental.

Las composiciones para el cuidado bucodental pueden incluir, pero sin limitación, pasta de dientes, crema dental, gel dental o polvo dental, enjuague bucal, refrescante del aliento e hilo dental. Las realizaciones adicionales incluyen la aplicación de los componentes de reacción en una pasta o gel que se aplica en el entorno oral a través de una cubeta bucal. Uno o más de los componentes de reacción también pueden depositarse en primer lugar sobre una tira de plástico que se adhiere al esmalte para entregar uno o más de los componentes de reacción para generar el agente beneficioso de perácido. En el caso de la deposición de la fusión de perhidrolasa sobre un dispositivo de entrega tal como una tira, la fusión de perhidrolasa puede diseñarse para incluir elementos de unión con afinidad por el material de la tira para ayudar en la deposición y retención de la perhidrolasa en la tira durante el uso y la retirada del dispositivo después de su uso.

Productos para el cuidado bucodental a base de perácido para reducir los microbios asociados a enfermedades de la cavidad bucal o retirar una biopelícula no deseada.

Pueden usarse productos para el cuidado bucodental a base de perácido para reducir las bacterias de la cavidad bucal asociadas a caries dental (tales como *Streptococcus mutans*), gingivitis, candidiasis bucal o periodontitis. Los productos para el cuidado bucodental a base de perácido pueden usarse para reducir o retirar la biopelícula o biopelículas orales.

En una realización, el uso de una enzima como se define en la presente memoria que tiene actividad perhidrolítica en un producto para el cuidado bucodental para producir una concentración eficaz de al menos un perácido se proporciona para blanquear, aclarar, desinfectar, eliminar manchas, desodorizar o retirar una biopelícula de una superficie de la cavidad bucal.

En una realización, la enzima que tiene actividad perhidrolítica es una perhidrolasa dirigida.

En otra realización, el uso de un hidrato de carbono esterasa CE-7 como se define en la presente memoria que tiene actividad perhidrolítica en un producto para el cuidado bucodental para producir una concentración eficaz de al menos

un perácido se proporciona para blanquear, aclarar, desinfectar, eliminar manchas, desodorizar o retirar una biopelícula de una superficie de la cavidad bucal.

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

5 Una diversidad de métodos analíticos puede usarse en los presentes métodos para analizar los reactivos y productos, incluyendo, pero sin limitación, titulación, cromatografía líquida de alto rendimiento (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-etilbenzotazolina)-6-sulfonato (ABTS) (U. Pinkernell et. al. *Analyst*, 122: 567-571 (1997) y Dinu et. al. *Adv. Funct. Mater.*, 20: 392-398 (2010)) como se describe en los presentes ejemplos.

10 Determinación de la concentración biocida mínima de ácidos peroxicarboxílicos

Determinadas aplicaciones para el cuidado personal pueden asociarse a la retirada de microbios no deseados, tales como los asociados al orden corporal, las infecciones fúngicas y el desarrollo de caries dentales, por nombrar algunos. De este modo, puede quererse medir la concentración biocida mínima para la aplicación para el cuidado personal objetivo. El método descrito por J. Gabrielson, et al. (*J. Microbiol. Methods* 50: 63-73 (2002)) puede emplearse para la
 15 determinación de la Concentración Biocida Mínima (CBM) de ácidos peroxicarboxílicos, o de peróxido de hidrógeno y sustratos enzimáticos. El método de ensayo se basa en la inhibición de la reducción de XTT, donde XTT ((2,3-bis[2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil]-5-[(fenilamino)carbonil]-2H-tetrazolio, sal interna, sal monosódica) es un colorante redox que indica la actividad respiratoria microbiana mediante un cambio en la densidad óptica (DO) medida a 490 nm o 450 nm. Sin embargo, existe una diversidad de otros métodos disponibles para someter a ensayo la actividad de
 20 desinfectantes y antisépticos incluyendo, pero sin limitación, recuentos de placas viables, recuentos microscópicos directos, peso seco, mediciones de turbidez, absorbancia y bioluminiscencia (véase, por ejemplo, Brock, Semour S., *Disinfection, Sterilization, and Preservation*, 5a edición, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA, EE.UU.; 2001).

Expresión microbiana recombinante

25 Los genes y productos génicos de las presentes secuencias pueden producirse en células hospedadoras heterólogas, en particular en las células de hospedadores microbianos. Las células hospedadoras heterólogas preferidas para la expresión de los presentes genes y moléculas de ácido nucleico son hospedadores microbianos que pueden encontrarse dentro de las familias de hongos o bacterias y que crecen en un amplio intervalo de temperaturas, valores de pH y tolerancias a disolventes. Por ejemplo, se contempla que cualquiera de las bacterias, levaduras y hongos filamentosos pueda alojar adecuadamente la expresión de las presentes moléculas de ácido nucleico. La perhidrolasa
 30 puede expresarse intracelularmente, extracelularmente o una combinación de intracelular y extracelularmente, donde la expresión extracelular hace que la recuperación de la proteína deseada de un producto de fermentación sea más fácil que los métodos para la recuperación de proteína producida por expresión intracelular. La transcripción, la traducción y el aparato biosintético proteico permanecen invariables con respecto a la materia prima celular utilizada para generar biomasa celular; los genes funcionales se expresarán independientemente. Los ejemplos de cepas
 35 hospedadoras incluyen, pero sin limitación, especies bacterianas, fúngicas o de levaduras tales como *Aspergillus*, *Trichoderma*, *Saccharomyces*, *Pichia*, *Phaffia*, *Kluyveromyces*, *Candida*, *Hansenula*, *Yarrowia*, *Salmonella*, *Bacillus*, *Acinetobacter*, *Zymomonas*, *Agrobacterium*, *Erythrobacter*, *Chlorobium*, *Chromatium*, *Flavobacterium*, *Cytophaga*, *Rhodobacter*, *Rhodococcus*, *Streptomyces*, *Brevibacterium*, *Corynebacteria*, *Mycobacterium*, *Deinococcus*, *Escherichia*, *Erwinia*, *Pantoea*, *Pseudomonas*, *Sphingomonas*, *Methylomonas*, *Methylobacter*, *Methylococcus*,
 40 *Methylosinus*, *Methylomicrobium*, *Methylocystis*, *Alcaligenes*, *Synechocystis*, *Synechococcus*, *Anabaena*, *Thiobacillus*, *Methanobacterium*, *Klebsiella* y *Myxococcus*. En una realización, las cepas hospedadoras bacterianas incluyen *Escherichia*, *Bacillus*, *Kluyveromyces*, y *Pseudomonas*. En una realización preferida, la célula hospedadora bacteriana es *Bacillus subtilis* o *Escherichia coli*.

45 El crecimiento microbiano a gran escala y la expresión génica funcional pueden usar una amplia gama de hidratos de carbono simples o complejos, ácidos orgánicos y alcoholes o hidrocarburos saturados, tales como metano o dióxido de carbono en el caso de hospedadores fotosintéticos o quimioautótrofos, la forma y la cantidad de nitrógeno, fósforo, azufre, oxígeno, carbono o cualquier micronutriente traza incluyendo iones inorgánicos pequeños. La regulación de la tasa de crecimiento puede verse afectada por la adición, o no, de moléculas reguladoras específicas al cultivo y que normalmente no se consideran fuentes de nutrientes o energía.

50 Se conocen bien en la técnica vectores o casetes útiles para la transformación de células hospedadoras adecuadas. Normalmente, el vector o casete contiene secuencias que dirigen la transcripción y traducción del gen pertinente, un marcador seleccionable y secuencias que permiten la replicación autónoma o la integración cromosómica. Los vectores adecuados comprenden una región 5' del gen que alberga controles de inicio de la transcripción y una región
 55 3' del fragmento de ADN que controla la terminación de la transcripción. Se prefiere más cuando ambas regiones de control derivan de genes homólogos a la célula hospedadora transformada y/o nativos del hospedador de producción, aunque no es necesario que dichas regiones de control se deriven de este modo.

Las regiones o promotores de control del inicio que son útiles para impulsar la expresión de la presente región codificante de cefalosporina C desacetilasa en la célula hospedadora deseada son numerosos y familiares para los

expertos en la técnica. Prácticamente cualquier promotor capaz de impulsar estos genes es adecuado para la presente invención incluyendo, pero sin limitación, *CYC1*, *HIS3*, *GAL1*, *GAL10*, *ADH1*, *PGK*, *PHO5*, *GAPDH*, *ADC1*, *TRP1*, *URA3*, *LEU2*, *ENO*, *TPI* (útil para expresión en *Saccharomyces*); *AOX1* (útil para la expresión en *Pichia*); y *lac*, *araB*, *tet*, *trp*, *IP_L*, *IP_R*, *T7*, *tac* y *trc* (útiles para la expresión en *Escherichia coli*), así como los promotores *amy*, *apr*, *npr* y diversos promotores de fagos útiles para la expresión en *Bacillus*.

Las regiones de control de la terminación también pueden derivar de diversos genes nativos de la célula hospedadora preferida. En una realización, la inclusión de una región de control de la terminación es opcional. En otra realización, el gen quimérico incluye una región de control de la terminación derivada de la célula hospedadora preferida.

Producción industrial

10 Puede aplicarse una diversidad de metodologías de cultivo para producir el catalizador de perhidrolasa. Por ejemplo, la producción a gran escala de un producto génico específico sobreexpresado a partir de un hospedador microbiano recombinante puede producirse mediante metodologías de cultivo discontinuas, alimentadas por lotes y continuas. Los métodos de cultivo discontinuos y alimentados por lotes son habituales y bien conocidos en la técnica, y pueden encontrarse ejemplos en Thomas D. Brock en *Biotechnology: A Textbook of Industrial Microbiology*, Segunda Edición, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (1989) y Deshpande, Mukund V., *Appl. Biochem. Biotechnol.*, 36: 227-234 (1992).

20 La producción comercial del catalizador de perhidrolasa deseado también puede lograrse con un cultivo continuo. Los cultivos continuos son un sistema abierto donde un medio de cultivo definido se añade de forma continua a un biorreactor y una cantidad igual de medios acondicionados se retira simultáneamente para su procesamiento. Los cultivos continuos generalmente mantienen las células a una densidad de fase líquida constante alta donde las células están principalmente en crecimiento en fase logarítmica. Como alternativa, el cultivo continuo puede ponerse en práctica con células inmovilizadas donde se añaden de forma continua carbono y nutrientes, y se retiran de la masa celular de forma continua productos valiosos, subproductos o productos de desecho. La inmovilización celular puede realizarse usando una amplia gama de soportes sólidos compuestos por materiales naturales y/o sintéticos.

25 La recuperación de los catalizadores de perhidrolasa deseados de una fermentación discontinua, una fermentación alimentada por lotes o un cultivo continuo, puede lograrse mediante cualquiera de los métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, cuando el catalizador enzimático se produce intracelularmente, la pasta celular se separa del medio de cultivo por centrifugación o filtración por membrana, opcionalmente se lava con agua o un tampón acuoso a un pH deseado, después una suspensión de la pasta celular en un tampón acuoso a un pH deseado se homogeneiza para producir un extracto celular que contiene el catalizador enzimático deseado. El extracto celular puede filtrarse opcionalmente a través de un filtro auxiliar apropiado, tal como celite o sílice, para retirar los residuos celulares antes de una etapa de tratamiento térmico para precipitar la proteína no deseada de la solución de catalizador enzimático. Después, la solución que contiene el catalizador enzimático deseado puede separarse de los residuos celulares y las proteínas precipitados por filtración de membrana o centrifugación, y la solución catalizadora enzimática parcialmente purificada resultante se concentra por filtración de membrana adicional, y después se mezcla opcionalmente con un vehículo apropiado (por ejemplo, maltodextrina, tampón de fosfato, tampón citrato o mezclas de los mismos) y se seca por pulverización para producir un polvo sólido que comprende el catalizador enzimático deseado.

40 Cuando una cantidad, concentración u otro valor o parámetro se proporciona como un intervalo, intervalo preferido o una lista de valores preferibles superiores y valores preferibles inferiores, ha de comprenderse que describe específicamente todos los intervalos formados a partir de cualquier par de cualquier límite de intervalo o valor preferido superior y cualquier límite de intervalo o valor preferido inferior, independientemente de si los intervalos se describen por separado. Cuando en la presente memoria se cita un intervalo de valores numéricos, a menos que se indique lo contrario, se pretende que el intervalo incluya los puntos finales del mismo y todos los números enteros y fracciones dentro del intervalo. No se pretende que el alcance se limite a los valores específicos que se citan cuando se define un intervalo.

Métodos generales

50 Los siguientes ejemplos se proporcionan para demostrar aspectos preferidos de la invención. Los expertos en la técnica deben apreciar que las técnicas que se describen en los ejemplos siguen técnicas para funcionar bien en la puesta en práctica de la invención y, por tanto, pueden considerarse modos preferidos para su puesta en práctica.

Todos los reactivos y materiales 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) or Sigma/Aldrich Chemical Company (St. Louis, MO), a menos que se indique lo contrario.

55 Las siguientes abreviaturas en la memoria descriptiva corresponden a unidades de medida, técnicas, propiedades o compuestos de la siguiente manera: "seg" o "s" significa segundo o segundos, "min" significa minuto o minutos, "h" o "hr" significa hora u horas, "μl" significa microlitro o microlitros, "ml" significa mililitro o mililitros, "l" significa litro o litros, "mM" significa milimolar, "M" significa molar, "mmol" significa milimol o milimoles, "ppm" significa parte o partes por

millón, "p" significa peso, "% en peso" significa porcentaje en peso, "g" significa gramo o gramos, "mg" significa miligramo o miligramos, "µg" significa microgramo o microgramos, "ng" significa nanogramo o nanogramos, "g" significa gravedad, "HPLC" significa cromatografía líquida de alto rendimiento, "H₂O dd" significa agua destilada y desionizada, "pcs" significa peso celular seco, "ATCC" o "ATCC®" significan la Colección Americana de Cultivos Tipo (American Type Culture Collection, Manassas, VA), "U" significa unidad o unidades de actividad perhidrolasa, "rpm" significa revolución o revoluciones por minuto, "Tv" significa temperatura de transición vítrea y "EDTA" significa ácido etilendiaminotetraacético.

Vector de expresión pLD001

El plásmido pLD001 (SEQ ID NO: 397) se ha publicado anteriormente como vector de expresión adecuado para *E. coli* (véase la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2010-0158823 A1 de Wang et al.).

El vector pLD001 se derivó del vector pDEST17 disponible en el mercado (Invitrogen, Carlsbad, CA). Incluye secuencias derivadas del vector pET31 b disponible en el mercado (Novagen, Madison, WI) que codifica un fragmento de la enzima cetosteroido isomerasa (KSI). El fragmento KSI se incluyó como un compañero de fusión para promover el reparto de los péptidos en cuerpos de inclusión insolubles en *E. coli*. La secuencia que codifica KSI a partir de pET31b se modificó usando procedimientos de mutagénesis convencionales (QuickChange II, Stratagene, La Jolla, CA) para incluir tres codones de Cys adicionales, además del codón de Cys que se encuentra en la secuencia de KSI de tipo silvestre. Además, todos los codones de Asp en la secuencia codificante fueron reemplazados por codones de Glu. El plásmido pLD001, proporcionado por la SEQ ID NO: 397, se construyó usando métodos de ADN recombinante convencionales, que son bien conocidos por los expertos en la técnica.

Ejemplo 1

Eficacia del ácido peracético como agente de blanqueamiento dental

Este ejemplo describe el uso de ácido peracético para conseguir un efecto blanqueador sobre superficies de esmalte manchadas modelo. Se obtuvieron incisivos de esmalte bovino en SE Dental (Baton Rouge, LA). Se seccionaron dientes y se cortaron en placas de esmalte de aproximadamente 7 mm a cada lado usando una sierra rotativa DREMEL® (Robert Bosch Power Tool Corporation; Chicago, IL) con una cuchilla de diamante. Las placas de esmalte se limpiaron y se pulieron ligeramente para retirar residuos de la superficie. El esmalte se pretrató con una mezcla de café y té durante 1-5 días con el fin de manchar a un color similar al de los dientes humanos manchados.

Cada bloque de esmalte se hidrató en agua durante al menos 1 h antes de su uso. Se obtuvieron mediciones de color para el sustrato antes de la exposición a las soluciones de ensayo. Se prepararon soluciones de ácido peracético a partir de una solución madre al 32% en tampón de fosfato de sodio 500 mM, pH 7,2. También se preparó una solución de H₂O₂ al 2,5% en el mismo tampón. Se expusieron múltiples bloques de esmalte a cada solución durante 1 minuto seguido de exposiciones adicionales de 5 min, 10 min, 15 min y 30 min. Para cada tratamiento, se preparó una solución nueva de ácido peracético y peróxido de hidrógeno a partir de las soluciones madre. Después de cada tratamiento, los bloques de esmalte se aclararon con agua y se midieron con un espectrofotómetro Konica-Minolta 2600d. El índice de blancura se determinó para cada muestra como se enumera en la Tabla 1 y 2.

El índice de blancura (IB) se define por la Comisión Internacional de Iluminación (CIE) y se describe en el método ASTM E313-05 y se calcula para la luz incidente D65/10 como:

$$IB = Y + 800*(0,3138-x) + 1700*(0,3310-y)$$

Donde Y, x e y son el factor de luminancia y las coordenadas de cromaticidad respectivamente del sustrato de esmalte.

Tabla 1. Comparación de blanqueamiento con ácido peracético con respecto a peróxido de hidrógeno sobre esmalte bovino manchado.

Muestra	Índice de blancura						ΔIB
	0 min	1 min	6 min	16 min	31 min	61 min	
Tampón	-135,1	-136,4	-131,6	-135,7	-129,2	-124,0	11,1
H ₂ O ₂ al 2,5%	-127,5	-127,2	-124,5	-118,4	-103,6	-84,9	42,6
PAA al 0,5%	-129,1	-111,6	-80,7	-56,5	-44,5	-38,3	90,8

Tabla 2. Comparación de blanqueamiento con ácido peracético con respecto a peróxido de hidrógeno sobre esmalte bovino manchado a diversas concentraciones.

Muestra	Índice de blancura						Δ IB
	0 min	1 min	6 min	16 min	31 min	61 min	
Tampón	-100,8	-98,6	-100,0	-97,1	-89,5	-84,0	16,8
H ₂ O ₂ al 2,5%	-93,8	-92,6	-86,4	-79,5	-68,3	-56,4	37,4
PAA al 0,05%	-103,4	-97,1	-93,1	-70,1	-59,0	-34,7	68,7
PAA al 0,2%	-90,6	-85,5	-67,0	-47,5	-31,7	-16,2	74,4
PAA al 0,5%	-97,5	-86,6	-64,1	-46,4	-32,7	-24,7	72,8
PAA al 1%	-102,8	-89,3		-36,0	-20,6	-5,1	97,7

5 El cambio en el índice de blancura a un valor más positivo indicó un efecto blanqueador. La inspección visual de las muestras también mostró un efecto blanqueador perceptible para muestras tratadas con ácido peracético en comparación con los controles de tampón y peróxido de hidrógeno. Estos datos demuestran que el ácido peracético es un agente blanqueador eficaz y proporciona un rendimiento superior al peróxido de hidrógeno a concentraciones más bajas.

Ejemplo 2

Selección de péptidos de unión a esmalte y película dentales usando selección por afinidad (biopanning) convencional

10 El fin de este Ejemplo fue identificar péptidos de fagos que unen el esmalte dental y la película usando selección por afinidad (biopanning) de presentación en fagos convencional.

15 Se obtuvieron incisivos de esmalte bovino en SE Dental (Baton Rouge, LA). Los dientes se cortaron en cuadrados de aproximadamente 5 mm y se pulieron para retirar residuos de superficie. Los bloques de esmalte se esterilizaron antes de su uso. Los bloques de esmalte se incluyeron en una placa de pocillos que contenía material de moldeo de manera de exponer solamente la superficie del esmalte en el pocillo. La película se formó sobre bloques de esmalte adicionales montando los bloques sobre montaje de cera para su incubación en la boca durante 30 min para formar una superficie recubierta con película. Los sustratos de esmalte recubiertos con película se cepillaron con una suspensión 1:2 de pasta de dientes COLGATE® MAXFRESH® (Colgate-Palmolive, Nueva York, NY) y se volvieron a incubar durante 30 min adicionales. Una porción de los bloques se retiró de la cera y se incluyó en una placa de pocillos, mientras que otros se volvieron a cepillar antes de incluir en una placa de pocillos. El proceso de inclusión permitió el contacto de la solución solamente con las superficies de esmalte y de esmalte recubierto con película.

25 Después, los sustratos se incubaron en tampón de bloqueo durante 1 hora a temperatura ambiente (~22°C; albúmina sérica bovina 1 mg/ml en solución salina tamponada con fosfato pH 7,2 (Pierce BUPH™ n.º 28372) con Tween®20 al 0,1% (PBST), seguido de 2 lavados con PBST. Se añadieron a cada pocillo bibliotecas de fagos que contenían insertos de péptidos aleatorios (10¹¹ ufp) de 15 a 20 aminoácidos de longitud. La solución de unión final contenía fagos 10¹¹ ufp, saliva entera tratada con UV al 10% y BSA 1 mg/ml en Tween®20 al 0,1% (PBST). Después de 30 minutos de incubación a 37°C con agitación a 50 rpm, los fagos no unidos se retiraron por aspiración del líquido fuera de cada pocillo, seguido de 6 lavados con PBST 1,0 ml.

30 Después, los bloques de esmalte se transfirieron a tubos limpios y se añadió 1 ml de tampón de elución que consistía BSA 1 mg/ml en glicina-HCl 0,2 M, pH 2,2, a cada pocillo y se incubó durante 10 min para eluir los fagos unidos. Después, se añadieron 167 µl de tampón de neutralización que consistía en Tris-HCl 1 M, pH 9,1, a cada pocillo. Las partículas de fago, que estaban en el tampón de elución, así como en los bloques de esmalte, se amplificaron incubando con 20 ml de células de *E. coli* ER2738 diluidas, de un cultivo durante la noche diluido 1:100 en medio LB, a 37°C durante 4,5 h. Después de este tiempo, el cultivo celular se centrifugó durante 2 min y los 15 ml superiores del sobrenadante se transfirieron a un tubo nuevo, se añadieron 2,5 ml de PEG/NaCl (polietilenglicol-800 al 20%, cloruro de sodio 2,5 M) y se permitió que el fago precipitara durante la noche a 4°C. El precipitado se recogió por centrifugación a 10.000 x g a 4°C y el sedimento resultante se resuspendió en 1 ml de PBS. Esta fue la primera ronda de solución madre amplificada. La solución madre de fagos de la primera ronda amplificada se tituló según el protocolo convencional. Para las rondas posteriores de selección por afinidad (biopanning), se usaron más de 2 x 10¹¹ ufp de solución madre de fagos de la ronda anterior. Cada ronda adicional después de la primera también incluyó un lavado adicional con saliva humana completa (tratada con UV durante 2 horas a temperatura ambiente), dos lavados con tampón de carbonato pH 9,4 (tampón de carbonato-bicarbonato Pierce BUPH™ n.º 28382), 2 lavados con tampón de fosfato 50 mM, pH 2,5 y seguido de 2 lavados con PBST normal.

45 Después de la tercera ronda de selección por afinidad (biopanning) y de cada ronda posterior, se aislaron 95 placas de fago único al azar y se preparó el ADN genómico de fago monocatenario usando el kit de amplificación Illustra

Templphi 500 (GE Healthcare, Piscataway, NJ) y se secuenció en la instalación de secuenciación DuPont usando cebador de secuenciación de agalla -96 (5'-CCCTCATAGTTAGCGTAACG-3'; SEQ ID NO: 398). El péptido que se presenta se ubica inmediatamente después del péptido señal del gen III. Basándose en las secuencias de péptidos, se identificaron 12 candidatos de fago para el análisis de unión adicional como se indica en la Tabla 3.

5 Tabla 3. Secuencias de péptidos de unión a esmalte dental y de unión a película dental.

ID de secuencia	Secuencia	SEQ ID NO:
P301	SNATMYNIQSHSHHQ	399
P302	QAAQVHMMQHSRPTT	400
P303	HDPYTMKSALRQSTS	401
P304	DLGTFPNRTLKMAAH	402
P305	DTIHPNKMKSPSSPL	403
P306	GSNNHLPSTVPRLTV	404
P307	SNPIPFAHDLRHSHKYN	405
P308	TKPPRTPTANTSRPHHNF	406
P309	ANSGFPIWLQKYPWSEVQQE	407
P310	ATPRLTPEAHHKAGNHWYAS	408
P311	ATPSQHRYGLMQNHAPNGIE	409
P312	GGMSEVLSQYPQAPVG	410

Ejemplo 3

Caracterización de candidatos de unión a dientes sobre esmalte

El fin de este ejemplo es confirmar la unión de composiciones peptídicas sobre superficies de esmalte usando péptidos producidos de forma sintética.

10 Se fabricaron un total de 11 péptidos sintéticos usando secuencias obtenidas de la Tabla 3. Los péptidos se obtuvieron en SynBioSci Corp. (Livermore, CA) con lisina marcada con biotina en el extremo C-terminal.

15 Los sustratos de esmalte se prepararon como se describe en el Ejemplo 2. Cada sustrato se incubó durante 1 h a temperatura ambiente (~22°C) con 1 ml de tampón de bloqueo, que consiste en BSA 1 mg/ml en PBST (Pierce BUPH™ n.º 28372 con TWEEN® 20 al 0,1%). El tampón de bloqueo se retiró aspirando el líquido de cada pocillo. El tubo se aclaró 2 veces con tampón de lavado que consiste en PBST. Los pocillos se llenaron con 500 µl de solución de péptido 20 µM que se preparó diluyendo en tampón de bloqueo. Las muestras se incubaron durante 30 min con agitación lenta a 37°C. El péptido no de unión se retiró lavando 6 veces con PBST. Después, se añadieron 500 µl de conjugado de peroxidasa de rábano picante/estreptavidina (Pierce n.º 22127), diluido 1:1000 en PBST, y se incubaron durante 1 h a temperatura ambiente (~22°C). La solución de conjugado se retiró y los bloques de esmalte se lavaron 4 veces con PBST.

20 Cada sustrato de esmalte se retiró del pocillo y se lavó nuevamente en un tubo de ensayo de 15 ml con 10 ml de PBST. Después, cada sustrato de esmalte se montó en una placa de pocillos limpia con solamente la superficie del esmalte expuesta. Se añadieron 200 µl de una solución de sustrato QUANTABLU™ (Thermo-Fisher, Rockford, IL; n.º 1856187) directamente a cada bloque de esmalte. La solución se incubó durante 20 min a temperatura ambiente. Se añadieron 200 µl de solución de parada QUANTABLU™ (Thermo Fisher). Después de mezclar, se transfirieron 200 µl de solución a una placa de microcentrífuga de color negro limpia de 96 pocillos. La fluorescencia de la placa se midió con excitación a 325 nm y emisión a 420 nm sin longitud de onda de corte usando un espectrofotómetro de microplaca (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Los valores de fluorescencia resultantes se proporcionan en la Tabla 4. El análisis de los 11 candidatos de unión a película/esmalte se comparó con un péptido de unión conocido, DenP03. Cada
30 secuencia se sometió a ensayo con tres sustratos de esmalte replicados.

Tabla 4. Resultados de ELISA de péptidos sintéticos sobre esmalte bovino para la unión de candidatos obtenidos a partir de selección por afinidad (biopanning).

ID del péptido	Secuencia de aminoácidos	Fluorescencia promedio 325/420	SEQ ID NO
Sin péptido	---	494,2	---
DenP03	TTYHYKNIYQESYQQRNPAVK(Biotina)	3448,3	411
DenP301	SNATMYNIQSHSHHQB(Biotina)	1098,4	412
DenP302	QAAQVHMMQHSRPTTK(Biotina)	608,6	413
DenP303	HDPYTMKSALRQSTSK(Biotina)	948,6	414
DenP304	DLGTFPNRTLKMAAHK(Biotina)	642,8	415
DenP305	DTIHPNKMKSPSSPLK(Biotina)	581,2	416
DenP306	GSNHLPSTVPRLTVK(Biotina)	1300,0	417
DenP307	SNPIPFAHDLRHSHKYNK(Biotina)	861,6	418
DenP308	TKPRTPTANTSRPHHNFK(Biotina)	12302,6	419
DenP309	ANSGFPIWLQKYPWSEVQKEK(Biotina)	1729,5	420
DenP311	ATPSQHRYGLMQNHAPNGIEK(Biotina)	795,3	421
DenP312	GMGSEVLSQYPQAPVGK(Biotina)	2301,0	422

Ejemplo 4

Construcción de perhidrolasa y fusiones de perhidrolasa

- 5 Este ejemplo describe el diseño de un sistema de expresión para la producción de perhidrolasas dirigidas al esmalte a través de secuencias de unión a esmalte.

Los genes que codifican fusiones de una enzima que tiene actividad perhidrolítica (una "perhidrolasa") a dominios de unión a esmalte se diseñaron para que tuvieran la secuencia de polinucleótidos de las diversas enzimas enumeradas en la Tabla 5 fusionada en el extremo 3' con la secuencia de nucleótidos que codifica diversos enlazadores de aminoácidos flexibles; cada enlazador se fusionó adicionalmente con los dominios de unión a esmalte o controles de secuencia no de unión como se describe en la Tabla 6. Los genes se optimizaron con codones para la expresión en *E. coli* y se sintetizaron mediante DNA2.0 (Menlo Park, California). Las secuencias codificantes se clonaron en plásmidos detrás del promotor T7 (vector de expresión pLD001 (SEQ ID NO: 397)) o el promotor pBAD, entre los sitios de restricción *NdeI* y *Ascl* produciendo plásmidos. Para expresar la proteína de fusión, los plásmidos se transfirieron en un hospedador de expresión apropiado: cepa BL21AI de *E. coli* (Invitrogen, Carlsbad, California) para construcciones con el promotor T7 o en un derivado de AraBAD de *E. coli* MG1655 para construcciones con el promotor pBAD.

Las variantes de perhidrolasa no dirigidas enumeradas en la Tabla 5 se clonaron de manera similar. La preparación y expresión recombinante de las variantes de *Thermotoga maritima* se ha publicado anteriormente por DiCosimo et al. en la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2010-0087529.

Se clonaron perhidrolasas CE-7 adicionales de *Lactococcus lactis* (una acetil xilano esterasa; SEQ ID NO: 40), *Mesorhizobium loti* (una acetil xilano esterasa; SEQ ID NO: 42) y *Bacillus pumilus* (una acetil xilano esterasa; SEQ ID NO: 10) de manera similar. La clonación y expresión de las perhidrolasas CE-7 de *Lactococcus lactis*, *Mesorhizobium loti* y *Bacillus pumilus* se ha publicado anteriormente por DiCosimo et al. en la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2011-0081693 y en la Patente de los EE.UU. 7.951.566.

También se clonaron enzimas perhidrolíticas que no pertenecen a la familia de perhidrolasas CE-7 de manera similar. La aril esterasa de *Mycobacterium smegmatis* ("ArE"; la secuencia de tipo silvestre es SEQ ID NO: 478; la variante S54V se proporciona como la SEQ ID NO: 460) que tiene actividad perhidrolítica se describe en la Patente de los EE.UU. 7.754.460. Una variante L29P de esterasa de *Pseudomonas fluorescens* ("Pfl"; SEQ ID NO: 477) que tiene actividad perhidrolítica se describe en la Patente de los EE.UU. 7.384.787.

Tabla 5. Descripción y secuencias para construcciones de perhidrolasa.

ID de enzima	Descripción abreviada	Secuencia (SEQ ID NO:)
TS	<i>T. maritima</i> de tipo silvestre	MAFFDLPLEELKRYPERYEEKDFDEFWEETLAESEKFPDPVFERMESHKTV EAYDVTFSGYRGQRIKGWLLVPKLEEEKLPCVVQYIGYNGGRRGFPHDWLFWPS MGYICFVMDTRGGSGWLKGDTPDYPEGVDPQYPGFMTRGILDPRTTYRRV FTDAVRAVEAAASFQVDQERIVIAGGSQGGIALAVSALSKKAKALLCDVPFLC HFRRAVQLVDTHPYAEITNFLKTHRDKEEIVFRTL SYFDGVNFAARAKIPALFSVG LMDNICPPSTVFAAYNYAGPKAIRIYPYNNHEGGGSFQAVEQVKFLKLFKEG (SEQ ID NO: 16)
C277S (EZ-1)	<i>T. maritima</i> C277S	MAFFDLPLEELKRYPERYEEKDFDEFWEETLAESEKFPDPVFERMESHKTV EAYDVTFSGYRGQRIKGWLLVPKLEEEKLPCVVQYIGYNGGRRGFPHDWLFWPS MGYICFVMDTRGGSGWLKGDTPDYPEGVDPQYPGFMTRGILDPRTTYRRV FTDAVRAVEAAASFQVDQERIVIAGGSQGGIALAVSALSKKAKALLCDVPFLC HFRRAVQLVDTHPYAEITNFLKTHRDKEEIVFRTL SYFDGVNFAARAKIPALFSVG LMDNISPSTVFAAYNYAGPKAIRIYPYNNHEGGGSFQAVEQVKFLKLFKEG (SEQ ID NO: 424)

(continuación)

ID de enzima	Descripción abreviada	Secuencia (SEQ ID NO:)
C277T (EZ-12)	<i>T. maritima</i> C277T	<p>MAFFDLPLEELKKYRPERYEEKDFDEFWEETLAESEKFPDLPVFERMESHKTV EAYDVTFSGYRGQRIKGWLLVPKLEEEKLPVQYIGYNGGRRGFPDHLFWPS MGYICFVMDTRGGSGWLKGDTPDYPEGVDPQYPGFMTRGILDPRTYYYRRV FTDAVRAVEAAAASFQVDQERIVAGGSQGGIALAVSALSKKAKALLCDVPFLC HFRRAVQLVDTHPYAEITNFKLTKHRDKEEIVFRTLSTYFDGVNFAARAKIPALFSVG LMDNITPPSTVFAAYNYAGPKEIRIYPYNNHEGGGSFQAVEQVKFLKLFKEG (SEQ ID NO: 437)</p>
HTS-007-D5	<i>T. maritima</i> C277T/R296P	<p>MAFFDLPLEELKKYRPERYEEKDFDEFWEETLAESEKFPDLPVFERMESHKTV EAYDVTFSGYRGQRIKGWLLVPKLEEEKLPVQYIGYNGGRRGFPDHLFWPS MGYICFVMDTRGGSGWLKGDTPDYPEGVDPQYPGFMTRGILDPRTYYYRRV FTDAVRAVEAAAASFQVDQERIVAGGSQGGIALAVSALSKKAKALLCDVPFLC HFRRAVQLVDTHPYAEITNFKLTKHRDKEEIVFRTLSTYFDGVNFAARAKIPALFSVG LMDNITPPSTVFAAYNYAGPKEIPIYPYNNHEGGGSFQAVEQVKFLKLFKEG (SEQ ID NO: 476)</p>

(continuación)

ID de enzima	Descripción abreviada	Secuencia (SEQ ID NO:)
Bpu	<i>B. pumilus</i> de tipo silvestre	<p>MQLFDLSLEELKYYKPKKTARPDFSDFWKKSLEELRQVEAEP TLESYDYPVKGV KVYRLTYQSFHSGKIEGFYAVPDQTPHPALVRFHGYNASYDGGIHDIVN WALH GYATFGMLVRGQGSSEDSVTPGGHALGWMTKGILSKDTYYRGGVYLD A V R A L EVIQSFPEVDEHRIGVIGGSQGGALAIAAAALSDIPKVVVADYPYLSNFERA V D V A LEQPYLEINSYFRRNSDPKVEEKAFETLSYFDLINLAGWVKQPTLMAIGLIDKITPP STVFAAYNHLETDKDLKVYRYFGHEFIPAFQTEKLSFLQKHLLLS T</p> <p>(SEQ ID NO: 10)</p>
Mlo	<i>M. loti</i> de tipo silvestre	<p>MPFPDLIQPELGAYVSSVGMPPDDFAQFWTSTIAEARQAGGEVSIVQAQTTLKAV QSFVDVTFPGYGGHPKIGWLILPTHHKGRPLVQYIGYGGRRGLAHEQLHWAAS GFAYFRMDTRGQGSWSVGETADPVGSTSSIPGFMTRGVLDKNDYYYRRLFTD AVRAIDALLGLDFVDPERIAVCGDSQGGISLAVGGIDPRVKAVMPDVPFLCDFP RAVQTAVRDPYLEIVRFLAQHREKKAAVFETLNYFDCVNFARRSKAPALFSVALM DEVCPPSTVYGAFNAYAGEKTTITEYEFNNHEGGQGYQERQQMTWLSRRLFVGVG</p> <p>(SEQ ID NO: 42)</p>

ID de enzima	Descripción abreviada	Secuencia (SEQ ID NO:)
Lla	<i>L. lactis</i> de tipo silvestre	<p>MTKINNWDYQGSSSLKPEDFDKFWDEKINL VSNHQFEFELIEKNLSSKVWNFYHL WFTAIDGAKIHAQLIVPKNLKEKYPAILQFHGYHCDSDGDWVDKIGVAEGNVVVAL DCRGQGLSQDNIQTMGMTMKGLIVRGIDEGYENLYYVRQFMDLITATKILSEFD FVDETNISAQGASQGGALAVACAALSPLIKKVTATYPFLSDYRKAYELGAEESAF EELPYWFQFKDPLHLREDWFFNQLEYIDIQNLAPRIKAIEVWILGGKDTVVPPITQ MAAYNKIQSKKSLYVLPYEGHEYLPKISDWLRENQ (SEQ ID NO: 40)</p>
ArE	<i>M. smegmatis</i> S54V	<p>MAKRILCFGDSL TWGWVPVEDGAPTERFAPDVRWTGVLAAQQLGADFEVIEEGL VARTTNIDDPDPRNLNGASYLP SCLATHPLDLVIIMLGTNDTKAYFRRTPLDIALG MSVLVTQVLT SAGGVGTTY PPKV LVVSPPLAPMPHPWFQIFEGGEQKTTEL ARVYSALASFMMKVPFFDAGSVISTDGV DGIHFTEANNRDLGV ALAEQVRSL (SEQ ID NO: 460)</p>
Pfl	<i>P. fluorescens</i> L29P	<p>MSTFVAKDGTQIYFKDWGSGKPVLF SHGWPLDADMMWEYQMEYLSRRGYRTIAF DRRGFRSDQPWTGNDYDTFADDIAQLIEHLDLKEVTLVGFSGMGGDVARYIAR HGSARVAGLVLLGAVTPLFGQKPDYPQGVPLDVFARFKTELLKDRAQFISDFNAP FYGINKGQVVSQGVQQTQLQIALLASLKATVDCVTAFAETDFRPDMAKIDVPTLVI HGDGDQIVPFETT GKVAELIKGAELKVYKDAPHGFVTHAQQLNEDLLAFLKR (SEQ ID NO: 477)</p>

(continuación)

Tabla 6. Construcciones de perhidrolasa con secuencias de direccionamiento producidas para su uso en el cuidado bucodental.

ID de construcción (SEQ ID NO:)	Abrev. Descripción	Secuencia de direccionamiento ^a de la proteína de fusión (SEQ ID NO:)
EZ-1 (SEQ ID NO: 424)	C277S	N/A
EZ-2 (SEQ ID NO: 425)	C277S-enlace1-HC263-H6	<p>GP G S G G A G S P G S A G G P G S P S A Q S Q L P D K H S G L H E R A P Q R Y G P E P E</p> <p>P E P E I P E P P K E A P V V I E K P K P K P K P P A H D H K N Q K E T H Q R H A A G</p> <p>S G G G G S P H H H H H H</p> <p>(SEQ ID NO:431)</p>
EZ-3 (SEQ ID NO: 426)	C277S-enlace2-H6	<p>G S H H H H H H</p> <p>(SEQ ID NO:432)</p>
EZ-4 (SEQ ID NO: 427)	C277S-enlace1-(GK)	<p>G P G S G G A G S P G S A G G P G S G K G K G K G K</p> <p>(SEQ ID NO:433)</p>
EZ-5 (SEQ ID NO: 428)	C277S-enlace1-(GK) _s -H6	<p>G P G S G G A G S P G S A G G P G S G K G K G K G K H H H H H H</p> <p>(SEQ ID NO:434)</p>
EZ-7 (SEQ ID NO: 429)	C277S-enlace1-DenP308-H6	<p>GP G S G G A G S P G S A G G P G S T K P R P T A N T S R P H H N F G S G G G G S P H</p> <p>H H H H H</p> <p>(SEQ ID NO:435)</p>
EZ-9 (SEQ ID NO: 430)	C277S-enlace1-H6	<p>GP G S G G A G S P G S A G G P G S H H H H H</p> <p>(SEQ ID NO:436)</p>
EZ-12 (SEQ ID NO: 437)	C277T	N/A
EZ-14 (SEQ ID NO: 438)	C277T-enlace1-DenP308-H6	<p>GP G S G G A G S P G S A G G P G S T K P R P T A N T S R P H H N F G S G G G G S P H</p> <p>H H H H H</p> <p>(SEQ ID NO:435)</p>
EZ-15 (SEQ ID NO: 439)	C277T-enlace1-H6	<p>GP G S G G A G S P G S A G G P G S H H H H H</p> <p>(SEQ ID NO:436)</p>

(continuación)		Secuencia de direccionamiento ^a de la proteína de fusión (SEQ ID NO:)	
ID de construcción (SEQ ID NO:)	Abrev. Descripción		
EZ-16 (SEQ ID NO: 440)	C277T-enlace1-HC263-H6	<p>GPGGGAGSPGSAQSQLPDKHSLHERAPQRYGPEPE PEPEIPEPPKEAPVIEKPKPKPKPPAHDHKNQKETHQRHAAG SGGGGSPHHHHHH</p> <p>(SEQ ID NO:431)</p>	
EZ-17 (SEQ ID NO: 441)	C277T-enlace2-H6	GSHHHHHH	(SEQ ID NO:432)
EZ-18 (SEQ ID NO: 442)	C277T-enlace1-(GK) _s -H6	<p>GPGGGAGSPGSAQGGPGSGKGGKGGKGGKHHHHHH</p> <p>(SEQ ID NO:434)</p>	
EZ-19 (SEQ ID NO: 443)	C277S-EPEPE-enlace1-EPEPE-CXH201-H6	<p>EPEPEGPGSGGAGSPGSAQGGPGSEPEPEWTKKILLSRTRRMRQVV RSMHKKIWHHHHHH</p> <p>(SEQ ID NO: 468)</p>	
EZ-20 (SEQ ID NO: 444)	C277S-EPEPEPEPEPE -enlace1-CXH201-H6	<p>EPEPEPEPEGPGSGGAGSPGSAQGGPGSWTKKILLSRTRRMRQVV VRSVMHKIWHHHHHH</p> <p>(SEQ ID NO: 469)</p>	
EZ-21 (SEQ ID NO: 445)	C277S-EPEPE-enlace1-EPEPE-CXH2-H6	<p>EPEPEGPGSGGAGSPGSAQGGPGSEPEPEPLWRRITKRKLVPRVATL MWYWFVTSKRHHHHHHH</p> <p>(SEQ ID NO: 470)</p>	
EZ-22 (SEQ ID NO: 446)	C277S-EPEPEPEPEPEPE -Enlazador1-CXH2-H6	<p>EPEPEPEPEGPGSGGAGSPGSAQGGPGSPLWRRITKRKLVPRVATL MWYWFVTSKRHHHHHHH</p> <p>(SEQ ID NO: 471)</p>	

(continuación)		Secuencia de direccionamiento ^a de la proteína de fusión (SEQ ID NO:)	
ID de construcción (SEQ ID NO:)	Abrev. Descripción		
EZ-23 (SEQ ID NO: 447)	C277S-EPEPE-Enlazador1-EPEPE-CXH104-H6	EPEPGSGGAGSPGSAGGSEPERMLSRILRMFVILKRERLSQVR GLFVHHHHHH (SEQ ID NO: 472)	
EZ-24 (SEQ ID NO: 448)	C277S-EPEPEPEPE -Enlazador1-CXH104-H6	EPEPEPGSGGAGSPGSAGGSRMLSRILRMFVILKRERLSQV RGLFVHHHHHH (SEQ ID NO: 473)	
EZ-25 (SEQ ID NO: 449)	C277S-EPEPE-Enlazador1-EPEPE-CXH102-H6	EPEPEPGSGGAGSPGSAGGSEPEPELFLARRFLKLRRA RKWWNAWKVWVTRHHHHHH (SEQ ID NO: 474)	
EZ-26 (SEQ ID NO: 450)	C277S-EPEPEPEPE -Enlazador1-CXH102-H6	EPEPEPEPEPEPGSGGAGSPGSAGGSLRFLARRFLKLRRA RKWWNAWKVWVTRHHHHHH (SEQ ID NO: 475)	
EZ-27 (SEQ ID NO: 451)	Bpu-enlace1-H6	GP GSGGAGSPGSAGGSHHHHHH (SEQ ID NO:436)	
EZ-28 (SEQ ID NO: 452)	Bpu-enlace1-HC263-H6	GP GSGGAGSPGSAGGSPSAQSQLPDKHSLHERAPQRYGPEPE PEPEIPEPPKEAPVVEIKPKPKPKPPAHDHKNQKETHQRHAAG SGGGGSPHHHHHH (SEQ ID NO:431)	
EZ-29 (SEQ ID NO: 453)	Bpu-enlace1-DenP308-H6	GP GSGGAGSPGSAGGSGTKPPRTPRTPANTSRPHHNF GSGGGGSPH HHHHH (SEQ ID NO:435)	

(continuación)		
ID de construcción (SEQ ID NO:)	Abrev. Descripción	Secuencia de direccionamiento ^a de la proteína de fusión (SEQ ID NO:)
EZ-30 (SEQ ID NO: 454)	Mlo-enlace1-H6	GPGSGGAGSPGSAGGPGSHHHHHH (SEQ ID NO:436)
EZ-31 (SEQ ID NO: 455)	Mlo-enlace1-HC263-H6	GPGSGGAGSPGSAGGPGSPSAQSQLPDKHSLHERAPQRYGPEPE PEPEIPEPPKEAPVIEKPKPKPKPPAHDHKNQKETHQRHAAG SGGGGSPHHHHHH (SEQ ID NO:431)
EZ-32 (SEQ ID NO: 456)	Mlo-enlace1-DenP308-H6	GPGSGGAGSPGSAGGPGSTKPRPTANTSRPHHNFSGGGGSPH HHHHH (SEQ ID NO:435)
EZ-33 (SEQ ID NO: 457)	Lla-enlace1-H6	GPGSGGAGSPGSAGGPGSHHHHHH (SEQ ID NO:436)
EZ-34 (SEQ ID NO: 458)	Lla-enlace1-HC263-H6	GPGSGGAGSPGSAGGPGSPSAQSQLPDKHSLHERAPQRYGPEPE PEPEIPEPPKEAPVIEKPKPKPKPPAHDHKNQKETHQRHAAG SGGGGSPHHHHHH (SEQ ID NO:431)
EZ-35 (SEQ ID NO: 459)	Lla-enlace1-DenP308-H6	GPGSGGAGSPGSAGGPGSTKPRPTANTSRPHHNFSGGGGSPH HHHHH (SEQ ID NO:435)
EZ-36 (SEQ ID NO: 460)	AtE de <i>M. smegmatis</i> S54V	N/A
EZ-37 (SEQ ID NO: 461)	AtE-enlace1-H6	GPGSGGAGSPGSAGGPGSHHHHHH (SEQ ID NO:436)

(continuación)		
ID de construcción (SEQ ID NO:)	Abrev. Descripción	Secuencia de direccionamiento ^a de la proteína de fusión (SEQ ID NO:)
EZ-38 (SEQ ID NO: 462)	ArE-enlace1-HC263-H6	GPGSGGAGSPGSAGGPGSPSAQSQLPDKHSLHERAPQRYGPEPE PEPEIPEPPKEAPVIEKPKPKPKPPAHDHKNQKETHQRHAAG SGGGGSPHHHHH (SEQ ID NO:431)
EZ-39 (SEQ ID NO: 463)	ArE-enlace1-(GK) ₅ -H6	GPGSGGAGSPGSAGGPGSGKGGKGGKHHHHH (SEQ ID NO:434)
EZ-40 (SEQ ID NO: 464)	ArE-enlace1-DenP308-H6	GPGSGGAGSPGSAGGPGSTKPPRTRPTANTSRPHHNFSGGGGSPH HHHHH (SEQ ID NO:435)
EZ-41 (SEQ ID NO: 465)	Pfl-enlace1-H6	GPGSGGAGSPGSAGGPGSPSAQSQLPDKHSLHERAPQRYGPEPE PEPEIPEPPKEAPVIEKPKPKPKPPAHDHKNQKETHQRHAAG SGGGGSPHHHHH (SEQ ID NO:431)
EZ-42 (SEQ ID NO: 466)	Pfl-enlace1-(GK) ₅ -H6	GPGSGGAGSPGSAGGPGSGKGGKGGKHHHHH (SEQ ID NO:434)
EZ-43 (SEQ ID NO: 467)	Pfl-enlace1-DenP308-H6	GPGSGGAGSPGSAGGPGSTKPPRTRPTANTSRPHHNFSGGGGSPH HHHHH (SEQ ID NO:435)

(continuación)

ID de construcción (SEQ ID NO:)	Abrev. Descripción	Secuencia de direccionamiento ^a de la proteína de fusión (SEQ ID NO:)
EZ-44 (SEQ ID NO: 479)	Pfl-enlace1-HC263-H6	<p>GPGGGAGSPGSAGGPGSPSAQSQLPDKHSGLHERAPQRYGPEPE PEPEPIPEPPKEAPVWIEKPKPKPKPPAHDHKNQKETHQRHAAG SGGGGSPHHHHH (SSEQ ID NO:431)</p>
a = el enlazador o enlazadores flexibles están en cursiva.		

Ejemplo 5

Producción de las proteínas de fusión

Este ejemplo describe la expresión y purificación de perhidrolasas con y sin secuencias de direccionamiento para la unión a superficies bucales.

- 5 Las cepas se cultivaron en 1 l de medio de autoinducción (triptona 10 g/l, extracto de levadura 5 g/l, NaCl 5 g/l, Na₂HPO₄ 50 mM, KH₂PO₄ 50 mM, (NH₄)₂SO₄ 25 mM, MgSO₄ 3 mM, glicerol al 0,75%, glucosa al 0,075% y arabinosa al 0,05%) que contiene espectinomycin 50 mg/l a 37°C durante 20 horas con agitación de 200 rpm. La producción de la perhidrolasa no dirigida se ha descrito anteriormente en la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2010-0087529 de DiCosimo et al. La producción de las perhidrolasas dirigidas siguió un protocolo similar. Las células se recogieron por centrifugación a 8000 rpm y se lavaron resuspendiendo el sedimento celular en 20 ml de tampón de fosfato de potasio 50 mM, pH 7,1 que contenía DTT 1 mM. La solución se centrifugó nuevamente a 8000 rpm, el sobrenadante se retiró y se volvió a dispersar el sedimento en el tampón de fosfato que contenía DTT. Después, la solución se homogeneizó durante 30 s para dispersar el sedimento (Homogeneizador Brinkman modelo PCU11). Después, las células se lisaron procesando la solución a través de una prensa francesa (SLM Instruments) a 13.000 psi (~89,6 MPa). La solución se procesó a través de la prensa dos veces más para conseguir la lisis completa. Después, la solución celular se transfirió a un tubo cónico y se centrifugó a 8500 rpm durante 5 min. Para las construcciones de *T. maritima*, el sobrenadante se retiró y se calentó a 80°C durante 30 min. La solución se centrifugó nuevamente y el sobrenadante se transfirió a un vial limpio.

- 20 Para las enzimas no termófilas no se usó tratamiento térmico para purificar las enzimas de los componentes celulares contaminantes. En cambio, las muestras se purificaron usando un marcador His6 fusionado al extremo C-terminal de las enzimas mediante cromatografía de quelación de metales usando agarosa Co-NTA (Resina de Cobalto HisPur, Thermo Scientific, número de producto: 89965). Normalmente, se cargaron extractos celulares en una columna de agarosa Co-NTA de 5 a 10 ml equilibrada con 4 volúmenes de tampón de equilibrio (Tris HCl 10 mM pH 7,5, glicerol al 10%, imidazol 1 mM y NaCl 150 mM). La cantidad de cada extracto cargado en la columna se ajustó para contener entre 5 y 10 mg de fusión de perhidrolasa por ml de perlas de agarosa Co-NTA. La resina se lavó con dos volúmenes de lecho de tampón de equilibrio y se eluyó con dos volúmenes de tampón de elución (Tris HCl 10 mM, pH 7,5, glicerol al 10%, imidazol 150 mM, NaCl 500 mM). Se recogieron las fracciones y se confirmó la presencia de las proteínas purificadas de longitud completa mediante PAGE.

- 30 Para la producción de construcciones EZ-19- a EZ-26, después de la producción celular, las células se cosecharon por centrifugación a 8000 rpm y se lavaron resuspendiendo el sedimento celular en 20 ml de tampón de fosfato de potasio 50 mM, pH 7,2. La solución se centrifugó nuevamente a 8000 rpm, el sobrenadante se retiró y el sedimento se volvió a dispersar en el tampón de fosfato. Después, la solución se homogeneizó durante 30 s para dispersar el sedimento (Homogeneizador Brinkman modelo PCU11). Después, las células se lisaron procesando la solución a través de una prensa francesa (SLM Instruments) a 13.000 psi (-89,6 MPa). La solución se procesó a través de la prensa dos veces más para conseguir la lisis completa. Después, la solución celular se transfirió a un tubo cónico y se centrifugó a 8500 rpm durante 5 min. Los sedimentos de lisado insolubles se disolvieron en tampón de Sarkosyl (tampón de fosfato 50 mM a pH 7,2, TRITON®-X100 al 2% y Sarkosyl al 1,5%) a 3 ml de tampón por 50 ml de sedimento de lisado celular. La solución se centrifugó y el sobrenadante se transfirió a un tubo nuevo. Las proteínas de fusión se purificaron usando un kit de resina de cobalto HisPur™ de Thermo Scientific (Rockford, IL).

- 40 La producción de estos protocolos de producción y purificación normalmente produjo 2-10 mg de proteína por ml con una pureza de la perhidrolasa de fusión de entre el 90% y el 75% de la proteína según se estimó mediante análisis por electroforesis en gel de poliacrilamida (PAGE). La proteína total se cuantificó mediante el ensayo de ácido bicinonínico (BCA) (Thermo Scientific) usando una solución de albúmina sérica bovina como patrón.

Ejemplo 6

- 45 Unión de la fusión de perhidrolasa dirigida a esmalte a hidroxiapatita

Este ejemplo describe la unión de la perhidrolasa a partículas de hidroxiapatita. La hidroxiapatita es un mimético eficaz para el esmalte.

- 50 Se evaluaron enzimas perhidrolasas enumeradas en la Tabla 6 para la unión a hidroxiapatita. Se realizó una dispersión de nanopartículas de hidroxiapatita (Aldrich 677418) a un 0,5% de sólidos en tampón de fosfato 10 mM a pH 7,2. Se añadió solución madre de enzima a la dispersión de hidroxiapatita a una concentración final de 10 µM y se incubaron durante 30 min en un tubo de microcentrífuga con agitación suave. Cada muestra se centrifugó durante 5 min a 10000 rpm. El sobrenadante se retiró y se añadió tampón adicional. Las partículas se resuspendieron y se transfirieron a un tubo nuevo. El proceso se repitió dos veces más. Se prepararon muestras de la aportación original de enzima, el sobrenadante retirado de las partículas con cada etapa de lavado y las partículas finales para el análisis por SDS-PAGE combinando 60 µl de muestra, 20 µl de tampón LDS y 8 µl de agente reductor (Nu-PAGE). Las muestras se calentaron a 85°C durante 10 min. Se cargaron 25 µl de cada muestra en un gel BisTris al 4-12% (Invitrogen) y se ejecutaron a 115 voltios durante 1,5 h. El gel se retiró y se tiñó con una dilución 1:1 de la tinción Simply Blue (Invitrogen) durante la noche y se destiñó durante 4 h en agua desionizada. Se analizó el gel y se estimó la detección de enzima

en cada fracción basándose en la presencia de una banda. Los resultados del análisis se proporcionan en la Tabla 7 con una indicación de la fuerza relativa de cada banda en el gel en comparación con la aportación de enzima (aportación = 1) para determinar la fuerza de unión entre la superficie de hidroxiapatita y cada enzima.

Tabla 7. Retención de perhidrolasa sobre hidroxiapatita.

Enzima	Aportación	Sin unir	Lavado 1	Lavado 2	Partículas de HAP
EZ-1	1	0,98	0,01	0,0	0,01
EZ-2	1	0,5	0,0	0,0	0,5
EZ-3	1	0,8	0,05	0,05	0,1
EZ-4	1	0,5	0,05	0,05	0,4
EZ-5	1	0,2	0,05	0,05	0,7
EZ-7	1	0,5	0,01	0,0	0,5
EZ-9	1	0,9	0,01	0,00	0,05

- 5 Los datos de la Tabla 7 demuestran que las fusiones de perhidrolasa con secuencias de direccionamiento se retuvieron sobre hidroxiapatita después de los lavados, mientras que la perhidrolasa no dirigida, no.

Ejemplo 7

Cuantificación de la actividad de la enzima perhidrolasa en solución y unida a hidroxiapatita

- 10 Este ejemplo describe el método para la detección y la cuantificación de la perhidrolasa a través de su actividad perhidrolasa usando triacetina y peróxido de hidrógeno para generar ácido peracético.

- 15 La detección del ácido peracético siguió el método descrito en Pinkernell et. al. (*Analyst*, 1997, 122, 567) usando detección colorimétrica de oxidación de 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina(-6-sulfonato (ABTS) mediante ácido peracético). Después de la formación de ácido peracético con la adición de triacetina y peróxido de hidrógeno, se añadieron 90 μ l de solución a 10 μ l de H_3PO_4 0,1 M en una placa de pocillos. Se añadieron 50 μ l de ácido acético 1 M, 50 μ l de ABTS 0,5 g/l y 50 μ l de KI 0,002 g/l. La solución se dejó desarrollar durante 5 min. La absorbancia de la solución se midió a 405 nm usando un lector de microplacas. La concentración de ácido peracético se calculó basándose en una curva patrón desarrollada simultáneamente usando solución de reactivo de ácido peracético.

- 20 La actividad enzimática en solución se midió preparando una solución de 0,625 μ g/ml de cada enzima en tampón de fosfato 50 mM, pH 7,2. Se mezclaron 10 μ l de solución enzimática con 90 μ l de tampón, 30 μ l de triacetina al 3% en agua, 30 μ l de H_2O_2 30 mM. La solución se incubó durante 5 min. Se extrajo una alícuota de 90 μ l para su detección a través de oxidación ABTS como se ha señalado anteriormente. Los resultados se enumeran en la Tabla 8.

Tabla 8. Detección de ácido peracético con oxidación ABTS para enzima con triacetina y peróxido de hidrógeno en solución

ID de enzima	Absorbancia promedio 405 nm Fondo restado
Sin enzima	0,000
EZ-1	1,830
EZ-2	1,577
EZ-3	1,751
EZ-5	1,658
EZ-7	1,619

- 25 La actividad perhidrolasa de las fusiones una vez unidas a las superficies de los discos de HAP se determinó con el mismo método de ABTS. Se incubaron discos de hidroxiapatita (HiMed Inc, Old Bethpage, NY; 5 mm de diámetro X 1,8 mm de espesor) en una solución enzimática 20 μ M (tampón de fosfato de potasio 50 mM, pH 7,2) durante 60 min, seguido de 6 lavados (fosfato tampón de potasio 50 mM, pH 7,2). Los discos con enzima adsorbida se transfirieron a pocillos nuevos y se añadieron 200 μ l de tampón de fosfato (10 mM pH 7,2), 30 μ l de triacetina al 3% (concentración final del 0,346%) y 30 μ l de H_2O_2 30 mM (concentración final de 3,46 mM). La solución se dejó incubar a temperatura ambiente durante 5 min. Se pipetearon 90 μ l de solución a un pocillo nuevo que contenía 10 μ l de H_3PO_4 100 mM. Se añadieron 50 μ l de ácido acético, 50 μ l de KI, 50 μ l de ABTS como se ha descrito anteriormente. La solución se desarrolló durante 5 min a temperatura ambiente y se leyó a A405 nm. Los resultados se enumeran en la Tabla 9.
- 30

Tabla 9. Detección de ácido peracético con ABTS con enzima unida a hidroxiapatita

Enzima	Absorbancia promedio a los 5 min	Absorbancia promedio Resta de fondo	Conc de PAA μM por disco
Sin enzima, Sin HAP	0,775	0	0
Sin control enzimático	0,840	0,065	1,2
EZ-1	0,901	0,126	3,5
EZ-5	2,154	1,379	49,7
EZ-7	1,45	1,450	23,5

Este experimento demuestra que EZ-5 y EZ-7 son enzimas activas cuando se unen a hidroxiapatita y producen ácido peracético con la adición de triacetina y peróxido de hidrógeno. El valor bajo de ácido peracético detectado con EZ-1 coincidió con otras observaciones de que EZ-1 no se une a hidroxiapatita (Ejemplo 6) y no está presente sobre la superficie para generar ácido peracético.

Ejemplo 8

Quantificación de la actividad de la enzima perhidrolasa en solución y unida a hidroxiapatita para construcciones de perhidrolasa CE-7 adicionales

Este ejemplo describe las actividades perhidrolíticas de la perhidrolasa CE-7 y proteínas de fusión respectivas en solución y cuando se unen a hidroxiapatita de *Thermotoga maritima*, *Bacillus pumilus* (Bpu), *Mesorhizobium loti* (Mlo) y *Lactobacillus lactis* (LLa) usando triacetina y peróxido de hidrógeno para generar ácido peracético.

Las enzimas perhidrolasas enumeradas en la Tabla 6 se evaluaron para determinar las actividades en solución. El método para medir la actividad perhidrolasa en solución se describió en el Ejemplo 7 preparando 500 μl de una solución que contenía 0,5 μM de enzima, triacetina 100 mM, H_2O_2 100 mM en tampón de fosfato 100 mM, pH 7,2. La solución se mezcló y se incubó durante 10 min a 37°C. Se extrajo una alícuota de 10 μl y se diluyó para la detección como se describe en el Ejemplo 7. La concentración de ácido peracético se determinó usando una curva patrón generada con una solución madre de ácido peracético (Aldrich). El experimento también se realizó sin enzima presente como control.

Tabla 10. Ácido peracético generado en solución en una reacción de 10 minutos para diversas fusiones de perhidrolasa CE-7.

ID de enzima	Descripción	PAA (ppm)
Sin enzima	---	378,9
EZ-7	C277S-DenP308	4877,2
EZ-27	Bpu-H6	2332,9
EZ-28	Bpu-HC263	2512,7
EZ-29	Bpu-DenP308	2273,5
EZ-30	Mlo-H6	468,8
EZ-31	Mlo-HC263	434,9
EZ-32	Mlo-DenP308	497,7
EZ-33	LLA-H6	1062,5
EZ-34	LLA-HC263	786
EZ-35	LLA-DenP308	998

Para evaluar la unión de estas construcciones a hidroxiapatita, se lavaron 33 mg de partículas de hidroxiapatita (Hidroxiapatita Cerámica Macro-prep de TIPO I, BioRad de 80 μm de tamaño, Hercules, CA), con tampón de fosfato 10 mM a pH 7,2. Después de retirar el sobrenadante, se añadió solución madre de enzima a la dispersión de hidroxiapatita a una concentración final de 10 μM y se incubaron durante 30 min en un tubo de microcentrífuga con agitación suave. Cada muestra se centrifugó durante 1 min a 10000 rpm. El sobrenadante se retiró y se añadió tampón adicional. Las partículas se resuspendieron y se transfirieron a un tubo nuevo. El proceso se repitió dos veces más. La actividad de la enzima unida a hidroxiapatita se midió añadiendo 500 μl de una solución que contenía triacetina

100 mM, H₂O₂ 100 mM en tampón de fosfato 100 mM, pH 7,2. La solución se incubó durante 30 min, a 37°C. Se retiró una alícuota y se mezcló con H₃PO₄ y la mezcla se diluyó adecuadamente para la detección a través de oxidación ABTS como se describe en el Ejemplo 7. Los experimentos se realizaron en un día diferente sin enzima como control para cada experimento. Los resultados se enumeran en la Tabla 11.

5 Tabla 11. Generación de ácido peracético a partir de fusiones de perhidrolasa CE-7 unida a hidroxiapatita.

ID de enzima	Descripción	Ácido peracético (ppm)
Sin enzima		118,8
EZ-9	C277S-H6	1885,1
EZ-27	Bpu-H6	634,9
EZ-30	Mlo-H6	658,5
EZ-33	LLA-H6	359,1
Sin enzima		30
EZ-2	C277S-HC263	3666,4
EZ-28	Bpu-HC263	534,2
EZ-31	Mlo-HC263	241,4
EZ-34	LLA-HC263	242,2
Sin enzima		113,9
EZ7	C277S-DenP308	4453,7
EZ-29	Bpu-DenP308	1299,8
EZ-32	Mlo-DenP308	419,3
EZ-35	LLA-DenP308	260

Los experimentos demostraron que todas las fusiones de perhidrolasa CE-7 de la enzima Bpu, Mlo y Llo mostraron actividad perhidrolasa significativa en solución, así como después de la unión a superficies de hidroxiapatita en comparación con un control sin enzima. Las tres fusiones de perhidrolasas CE-7 de *B. pumilus* tienen una mayor actividad enzimática en comparación con las enzimas de fusión de *M. luti* o *L. lactis*. La EZ-29 dirigida de *B. pumilus* mostró una mayor actividad de unión en comparación con la EZ-27 no dirigida.

Ejemplo 9

Cuantificación de la actividad enzimática en solución y unida a hidroxiapatita para fusiones de perhidrolasa C277S dirigidas con péptidos CXH

Este ejemplo describe CE-7 C277S y fusiones con péptidos CXH y sus actividades perhidrolasa usando triacetina y peróxido de hidrógeno para generar ácido peracético en solución y cuando se unen a hidroxiapatita. La hidroxiapatita es un mimético eficaz para el esmalte.

Las enzimas perhidrolasas EZ-19 a EZ-26 enumeradas en la Tabla 6 se evaluaron para determinar su actividad enzimática en solución. El método para medir la actividad perhidrolasa en solución se describió en el Ejemplo 7. La actividad enzimática en solución se midió haciendo 500 µl de una solución tampón de Sarkosyl de 0,5 µM de cada enzima en triacetina 100 mM, H₂O₂ 100 mM y tampón de fosfato 10 mM, pH 7,2. La solución se incubó durante 10 min, a 37°C. Después de detener la reacción mezclando con H₃PO₄, se retiró una alícuota de 10 µl para una dilución adecuada y después se detectó a través de oxidación ABTS como se describe en el Ejemplo 7. Los resultados se enumeran en la Tabla 12.

También se evaluó la unión de las mismas enzimas de fusión de perhidrolasa a hidroxiapatita. Se usaron discos de hidroxiapatita hidratada con agua (5 mm de diámetro x 1,8 mm de espesor, de HiMed Inc). Los discos se equilibraron en tampón de fosfato 10 mM a pH 7,2 durante 10 min. Se añadieron 200 µl de solución enzimática a los discos de hidroxiapatita a una concentración final de 10 µM en tampón de fosfato 10 mM y se incubaron durante 30 min en un tubo de microcentrífuga con agitación suave. El sobrenadante se retiró y se usó para ensayos de actividad enzimática sin unión. Los discos se transfirieron a un tubo nuevo y se aclararon con tampón de fosfato. El proceso se repitió dos veces más. La actividad enzimática de los discos de hidroxiapatita con enzimas unidas se midió añadiendo 500 µl de una solución que contenía triacetina 100 mM, H₂O₂ 100 mM y tampón de fosfato 100 mM, pH 7,2, al disco e incubando durante 30 min, a 37°C. Después de detener la reacción mezclando con H₃PO₄, se retiró una alícuota de 10 µl para una dilución adecuada y después se detectó a través de oxidación ABTS como se describe en el Ejemplo 7. Los

experimentos se realizaron durante varios días con una solución sin enzima utilizada como control para cada día. Los resultados después de restar el control sin enzimas se enumeran en la Tabla 12.

Tabla 12. Ácido peracético generado a partir de proteínas de fusión de perhidrolasa C277 y CXH en solución y cuando se unen a discos de hidroxiapatita.

ID de enzima	Ácido peracético (ppm)		
	En solución	Expuesta a hidroxiapatita	
		Sobrenadante	Disco
EZ-7	5471	4864	2017
EZ-19	4088	1665	3136
EZ-20	2265	1229	2795
EZ-21	2764	1581	3109
EZ-22	2305	477	2495
EZ-23	2212	1712	4463
EZ-24	2951	719	3453
EZ-25	1703	1029	1791
EZ-26	2273	1636	1849

- 5 Los experimentos demostraron que todas las variantes de C277S con secuencias de direccionamiento CXH son activas y generan cantidades suficientes de ácido peracético en solución y cuando se unen a hidroxiapatita.

Ejemplo 10

Cuantificación de la actividad de la enzima perhidrolasa en solución y unida a hidroxiapatita para construcciones no de perhidrolasa CE-7

- 10 El fin de este ejemplo es demostrar el uso de variantes de enzima aril esterasa dirigidas o no dirigidas de *M. smegmatis* y variantes de perhidrolasa de *P. fluorescens* enumeradas en la Tabla 6 para generar ácido peracético en solución y cuando se unen a hidroxiapatita.

- 15 Para construcciones de aril esterasa, la actividad enzimática en solución se midió preparando una solución de 1 ml de 0,5 μ M de cada enzima, triacetina 100 mM y H₂O₂ 100 mM en tampón de fosfato 100 mM, pH 7,2. La solución se mezcló y se incubó durante 30 min, a 37°C. Como se describe en el Ejemplo 7, la reacción se detuvo retirando una porción a H₃PO₄ y se retiró una alícuota de 10 μ l y se diluyó para la detección a través de oxidación ABTS.

- 20 Para la evaluación de la unión y la actividad en hidroxiapatita, las enzimas aril estererasas se expusieron a partículas de hidroxiapatita como se describe en el Ejemplo 8 usando 33 mg de partículas de HAP lavadas con tampón (Hidroxiapatita Cerámica Macro-prep de TIPO I, BioRad de 80 μ m de tamaño, Hercules, CA) usando una solución 10 μ M en tampón de fosfato 10 mM. Después de la centrifugación y retirada de la solución enzimática, las partículas se aclararon con tampón de fosfato por centrifugación y retirando el sobrenadante. Se añadieron 200 μ l de una solución que contenía triacetina 100 mM, H₂O₂ 100 mM y tampón de fosfato 100 mM, pH 7,2, a las partículas, y la mezcla se incubó a 37°C durante 30 min. Como se describe en el Ejemplo 7, la reacción se detuvo retirando una porción de H₃PO₄ y se retiró una alícuota de 10 μ l diluida para la detección a través de oxidación ABTS. Los resultados para los ensayos de solución y de unión a la superficie se enumeran en la Tabla 13.

Tabla 13. Generación de solución y de unión a la superficie de ácido peracético para muestras de aril esterasa de *M. smegmatis*

ID de enzima	Descripción (SEQ ID NO.)	Ácido peracético (ppm)	
		En solución	Sobre hidroxiapatita
Sin enzima		158	323
EZ-36	ArE (SEQ ID NO: 460)	2697	452
EZ-37	ArE-H6 (SEQ ID NO: 461)	No medida	927
EZ-39	ArE-(GK) ₅ H6 (SEQ ID NO: 463)	1366	3553
EZ-40	ArE-DenP308-H6 (SEQ ID NO: 464)	3605	2476

Para construcciones de *P. fluorescens*, la actividad de la solución se midió mezclando 1 ml de una solución que contenía enzima 2 μM , H_2O_2 100 mM en un tampón de acetato de sodio 1 M, pH 5,5. La solución se incubó a 37°C durante 30 min. Como se describe en el Ejemplo 7, la reacción se detuvo retirando una porción a H_3PO_4 y se retiró una alícuota de 10 μl y se diluyó para la detección a través de oxidación ABTS. Para la evaluación de la unión y la actividad en hidroxiapatita, las enzimas de *P. fluorescens* se expusieron a partículas de hidroxiapatita a 20 μM en tampón de fosfato 10 mM como se describe en el Ejemplo 8 usando 100 mg de partículas HAP lavadas con tampón (Hidroxiapatita Cerámica Macro-prep de TIPO I, tamaño 80 μm BioRad, Hercules, CA). Después de la centrifugación y retirada de la solución enzimática, las partículas se aclararon con tampón de fosfato por centrifugación y retirando el sobrenadante. Se añadieron 200 μl de una solución que contenía H_2O_2 300 mM en tampón de acetato de sodio 1 M, pH 5,5, a las partículas, y la mezcla se incubó a 37°C durante 10 min. Como se describe en el Ejemplo 7, la reacción se detuvo retirando una porción a H_3PO_4 y se retiró una alícuota de 10 μl y se diluyó para la detección a través de oxidación ABTS. Los resultados para los ensayos de solución y de unión a la superficie se enumeran en la Tabla 14.

Tabla 14. Generación de solución y de unión a la superficie de ácido peracético para muestras de perhidrolasa de *P. fluorescens*

ID de enzima	Descripción (SEQ ID NO.)	Ácido peracético (ppm)	
		En solución	Sobre hidroxiapatita
Sin enzima		9	17
EZ-41	Pfl-enlace1-H6 (SEQ ID NO: 465)	No medida	18
EZ-42	Pfl-enlace1-(GK) ₅ -H6 (SEQ ID NO: 466)	64	63
EZ-43	Pfl-enlace1-DenP308-H6 (SEQ ID NO: 467)	79	68
EZ-44	Pfl-enlace1-HC263-H6 (SEQ ID NO: 479)	58	97

Estos experimentos demuestran que perhidrolasas de familias más allá de la familia CE-7 son activas en solución y cuando están unidas a hidroxiapatita para construcciones que incluyen una secuencia de direccionamiento.

Ejemplo 11

Cuantificación de la actividad perhidrolítica de C277S dirigida a esmalte y fusiones de perhidrolasa de variante C277T en solución y unida a esmalte bovino

Este ejemplo describe la unión de las proteínas de fusión de perhidrolasa a esmalte bovino y la medición de la actividad enzimática en solución y cuando se une a esmalte bovino.

Las enzimas perhidrolasas enumeradas en la Tabla 5 se evaluaron para determinar la actividad enzimática en solución como se describe en el Ejemplo 7. La actividad enzimática en solución se midió preparando 500 μl de una solución de 0,5 μM de cada enzima en triacetina 100 mM, H_2O_2 100 mM y tampón de fosfato 10 mM, pH 7,2. La solución se incubó durante 10 min, a 37°C. Después de detener la reacción mezclando una alícuota con H_3PO_4 , se retiró una alícuota de 10 μl para una dilución adecuada y después se detectó a través de oxidación ABTS como se describe en el Ejemplo 7. Los resultados se enumeran en la Tabla 15.

Las enzimas perhidrolasas también se evaluaron para determinar la unión a sustratos de esmalte bovino. Se prepararon sustratos de esmalte como se describe en los Ejemplos 2 y 3. Cada bloque de esmalte se hidrató en agua durante la noche a temperatura ambiente (~ 22°C). Los bloques de esmalte se equilibraron después con tampón de fosfato de potasio 10 mM, pH7.2, durante 10 min. Los sustratos de esmalte se aclararon 3 veces del tampón. Los pocillos de esmalte se llenaron con 500 μl de soluciones enzimáticas 10 μM que se prepararon diluyendo en tampón de fosfato 10 mM. Las muestras se incubaron durante 30 min con agitación lenta a 37°C. La enzima no de unión se retiró lavando 4 veces con tampón de fosfato. Después, cada bloque de esmalte se incluyó dentro de una placa de 24 pocillos llena de masilla, con solamente la superficie superior del esmalte expuesta. La actividad perhidrolasa de la enzima unida a esmalte se midió como se describe en el Ejemplo 8. Se añadieron 100 μl de mezclas de reacción (tampón de fosfato 100 mM, pH 7,2, y H_2O_2 100 mM y triacetina 100 mM) encima del esmalte y se incubaron durante 30 min a 37°C. Se extrajo una alícuota de 90 μl para la detección a través de oxidación ABTS como se indica en el Ejemplo 8. Los resultados se enumeran en la Tabla 15. Cada punto de datos de muestra representa un promedio de 3 bloques de esmalte independientes.

Tabla 15. Ácido peracético generado en solución y cuando se une a una superficie de esmalte bovino para construcciones de *T. maritima*.

ID de enzima	Descripción (SEQ ID NO:)	Ácido peracético (ppm)	
		En solución	Sobre esmalte
Sin enzima		114	570
EZ-1	C277S (SEQ ID NO: 424)	4270	628
EZ-2	C277S-HC263-H6 (SEQ ID NO: 425)	4761	2549
EZ-3	C277S-enlace2-H6 (SEQ ID NO: 426)	5187	733
EZ-5	C277S-(GK) ₅ H6 (SEQ ID NO: 428)	3956	1344
EZ-7	C277S-DenP308-H6 (SEQ ID NO: 429)	5519	1040
EZ-9	C277S-H6 (SEQ ID NO: 430)	5499	612
EZ-12	C277T (SEQ ID NO: 437)	4918	612
EZ-16	C277T-HC263-H6 (SEQ ID NO: 440)	6496	1832
EZ-17	C277T-link2-H6 (SEQ ID NO: 441)	5360	616
EZ-14	C277T-DenP308-H6 (SEQ ID NO: 438)	4689	1418
EZ-18	C277T-(GK) ₅ H6 (SEQ ID NO: 442)	5537	1158
EZ-15	C277T-H6 (SEQ ID NO: 439)	5921	631

Este experimento demuestra que fusiones usando variantes de secuencia C227S y C277T de *T. maritima* son activas en solución y cuando se unen a esmalte bovino, para construcciones que incluyen una secuencia de direccionamiento, y generan niveles suficientes de ácido peracético para blanquear los dientes.

Ejemplo 12

Eficacia del blanqueamiento dental usando enzimas perhidrolíticas en una aplicación de una sola etapa

El fin de este ejemplo es mostrar el efecto del blanqueamiento dental del ácido peracético generado enzimáticamente en una aplicación de una sola etapa y compararlo con el rendimiento conseguido con ácido peracético derivado químicamente. Se desarrollaron dos métodos para usar un sistema de enzima perhidrolítica (perhidrolasa CE-7) para conseguir el nivel objetivo de blanqueamiento dental. El primer método (denominado en la presente memoria "enfoque de una sola etapa") comprende combinar diferentes cantidades de al menos una perhidrolasa CE-7 con triacetina (un ejemplo de un sustrato de éster adecuado) y peróxido de hidrógeno para generar ácido peracético usando sustratos de esmalte manchados modelo. Se prepararon incisivos de esmalte bovino como se indica en el Ejemplo 1. Se hidrataron bloques de esmalte bovino manchados en agua al menos 1 hora antes de su uso para estabilizar el color del sustrato. El color de cada bloque de esmalte se midió después de la hidratación antes del inicio del experimento. Se trataron tres muestras de esmalte para cada tipo de solución. Las soluciones utilizadas fueron un control de solo tampón, H₂O₂ al 2,5%, ácido peracético al 1%, una composición de perhidrolasa que incluye EZ-1 10 µM (C277S; SEQ ID NO: 424), triacetina 100 mM y H₂O₂ 250 mM y un control sin enzima de triacetina 100 mM y H₂O₂ 250 mM. Todas las soluciones se prepararon en tampón de fosfato de sodio 500 mM, pH 7,2. La alta concentración del tampón fue necesaria para mantener la solución de ácido peracético al 1% a pH neutro. Todas las soluciones fueron recién preparadas para cada punto de tratamiento. La combinación enzima-triacetina-H₂O₂ y la combinación de triacetina-H₂O₂ se mezclaron inmediatamente antes de la exposición del esmalte. Después de cada etapa de tratamiento, cada bloque de esmalte se aclaró con agua y se obtuvo una medición de color. Se usó un tiempo de tratamiento total de 61 min con duraciones de exposición de 1 min, 5 min, 10 min, 15 min y 30 min. La concentración de ácido peracético en solución después de los tratamientos de 1 min, 10 min y 30 min se evaluó mediante detección colorimétrica de oxidación ABTS. Los resultados se proporcionan en las Tablas 16 y 17.

Tabla 16. Eficacia de blanqueamiento del sistema de perhidrolasa en una aplicación de 1 etapa sobre esmalte bovino manchado

Muestra	Índice de blancura						ΔIB
	0 min	1 min	6 min	16 min	31 min	61 min	
Tampón	-136,9	-134,9	-130,9	-130,4	-125,5	-121,2	15,6
H ₂ O ₂	-149,3	-146,3	-142,5	-134,7	-125,2	-103,1	46,2
Triacetina/ H ₂ O ₂	-144,1	-137,4	-138,2	-125,3	-111,0	-80,9	63,2
PAA al 1%	-145,7	-119,6	-73,4	-62,9	-59,0	-59,4	86,3
EZ-1/Triacetina/H ₂ O ₂	-141,2	-115,6	-54,0	-37,3	-32,4	-27,9	113,3

Se realizó la determinación de la concentración de ácido peracético (PAA) en las mezclas de reacción mediante un método colorimétrico según el método descrito por Dinu *et. al.* (citado anteriormente). Se preparó una solución de reactivo de 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina)-6-sulfonato (ABTS) 1 mM, yoduro de potasio 50 μM en tampón de citrato de potasio 125 mM a pH 5,0. Se mezclaron 25 μl de muestra con 975 μl de este reactivo de detección y se dejaron incubar durante 5 min. Se analizó la absorbancia de la solución a 405 nm usando un lector de microplacas. Se determinó una comparación de cantidades relativas de ácido peracético en solución comparando los valores de absorbancia directamente.

10 Tabla 17. Evaluación de la concentración de ácido peracético en solución al final del tiempo de tratamiento según se indica. Cada muestra es una dilución 1:100 en reactivo de detección ABTS medida a 405 nm.

Muestra	Absorbancia a 405 nm		
	1 min	10 min	30 min
Tampón	0,055	0,059	0,055
H ₂ O ₂	0,056	0,060	0,054
Triacetina/ H ₂ O ₂	0,061	0,069	0,052
PAA al 1%	2,579	1,863	2,874
EZ-1/Triacetina/ H ₂ O ₂	1,245	1,330	0,735

Los datos de la Tabla 16 confirman que la composición de enzima-éster-peróxido es eficaz para blanquear los dientes. Los datos de la Tabla 17 demuestran que el ácido peracético se produce a partir de la combinación de la enzima EZ-1 (C277S; SEQ ID NO: 424), triacetina y H₂O₂. La comparación de los datos de absorbancia para el ácido peracético químico también muestra que, sorprendentemente, el sistema de blanqueamiento enzimático muestra un mejor rendimiento de blanqueamiento con menos ácido peracético detectable. Con el tiempo, también se produce un nivel bajo de ácido peracético para la triacetina y el H₂O₂ que no contenían enzima, que se detectó con una dilución 1:10 en el reactivo ABTS (no incluido en la Tabla). Esto da como resultado un rendimiento de blanqueamiento detectable pero a una velocidad mucho más lenta en comparación con la producción catalizada por enzimas de un alto nivel de ácido peracético.

Ejemplo 13

Eficacia del blanqueamiento dental usando enzimas perhidrolíticas dirigidas a esmalte en una aplicación de una sola etapa

El fin de este ejemplo es mostrar el efecto del blanqueamiento dental del ácido peracético generado enzimáticamente en una aplicación de una sola etapa usando una perhidrolasa CE-7 dirigida y comparar con el rendimiento conseguido con ácido peracético derivado químicamente.

Se prepararon incisivos de esmalte bovino como se indica en el Ejemplo 1. Los bloques de esmalte bovino manchados se hidrataron en agua al menos 1 h antes de su uso para estabilizar el color del sustrato. El color de cada bloque de esmalte se midió después de la hidratación antes del inicio del experimento. Se trataron dos muestras de esmalte para cada tipo de solución. Las soluciones utilizadas fueron un control de solo tampón, ácido peracético al 0,1%, una composición de perhidrolasa que incluía EZ-7 0,52 μM (C277S con dominio de unión a esmalte; SEQ ID NO: 429), triacetina 100 mM y H₂O₂ 32,6 mM. Todas las soluciones se prepararon en tampón de fosfato de sodio 100 mM, pH 7,2. Todas las soluciones fueron recién preparadas para cada punto de tratamiento. La combinación enzima-triacetina-H₂O₂ se mezcló inmediatamente antes de la exposición al esmalte. Después de cada etapa de tratamiento, cada bloque de esmalte se aclaró con agua y se obtuvo una medición de color. Se repitió un tiempo de tratamiento de 30 min 4 veces para cada conjunto de sustratos de esmalte. La concentración de ácido peracético en solución después

de un tratamiento de 30 min se evaluó mediante detección colorimétrica de oxidación ABTS. Los resultados se proporcionan en las Tablas 18 y 19.

Tabla 18. Eficacia del blanqueamiento de una perhidrolasa dirigida en una aplicación de 1 etapa sobre esmalte bovino manchado. Los datos se promedian a partir de dos sustratos.

Muestra	Índice de blancura					ΔIB
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	
Tampón	-133,5	-128,7	-123,4	-123,0	-127,8	5,8
PAA al 0,1%	-125,8	-101,9	-91,9	-80,2	-70,8	55,0

- 5 Tabla 19. Evaluación de la concentración de ácido peracético en solución al final del tiempo de tratamiento según se indica. Cada muestra es una dilución 1:10 en reactivo de detección ABTS medida a 405 nm.

Muestra	Absorbancia a 405 nm		[PAA] (ppm)
	Diente1	Diente2	
Tampón	0,073	0,070	0
PAA al 0,1%	1,103	1,043	920
EZ-7/Triacetina/ H ₂ O ₂	1,575	1,533	1350

Los datos de la Tabla 18 confirman que la composición de enzima-éster-peróxido dirigida es eficaz en el blanqueamiento dental en un proceso de 1 etapa. Los datos de la Tabla 19 demuestran que el ácido peracético se produce a partir de la combinación de la enzima EZ-7, triacetina y H₂O₂.

10 Ejemplo 14

Producción de ácido peracético usando perhidrolasas CE-7 contra una diversidad de sustratos de éster

El fin de este ejemplo era demostrar que una amplia diversidad de perhidrolasas CE-7, incluyendo una perhidrolasa dirigida al esmalte, catalizan la formación de ácido peracético a partir de una amplia diversidad de ésteres en condiciones específicas para el cuidado bucodental.

- 15 Las variantes de la perhidrolasa de *Thermotoga maritima* se clonaron, se expresaron de forma recombinante y se purificaron de manera similar a la descrita en el Ejemplo 4. Los cambios de secuencia en estas variantes de perhidrolasa se enumeran en la Tabla 5.

- 20 Se sometieron a ensayo diversos sustratos de éster contra al menos dos o más de las variantes de perhidrolasa enumeradas en la Tabla 5. Con la excepción de tres ésteres que se sintetizaron a medida, todos los demás ésteres se obtuvieron en Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), TCI America (Portland, OR), Alpha Aesar (Ward Hill, MA) o Tessendo Company (Phoenix, AZ).

- 25 Para someter a ensayo diversas enzimas contra un sustrato de éster, fue conveniente realizar hasta 4 reacciones simultáneamente escalonando el comienzo de cada reacción individual en 0,5-1 min. Cada reacción individual se realizó en un recipiente de vidrio (altura: 76 mm; d.o.: 33 mm; d.i.: 24 mm) equipado con una barra de agitación magnética. Se unieron entre sí cuatro recipientes de reacción y se mantuvieron a temperatura constante en un vaso de precipitados de un litro con camisa, de acero inoxidable, (KGW IsoTherm, n.º TSS-G 1000W) con agua circulante controlada por un baño de recirculación Thermo NesLab (Modelo n.º RTE-7 Digital Uno). Se añadió tampón (6 ml, tampón de fosfato de sodio 100 mM, pH 7,2) a cada recipiente de reacción y se dejó equilibrar a 37°C. El sustrato de éster de interés se añadió para conseguir una concentración 100 mM. La reacción se inició mediante la adición
- 30 simultánea de 40 ppm de enzima y H₂O₂ 60 mM (37 µl, solución de peróxido de hidrógeno al 30%). Para seguir la producción de ácido peracético, se retiraron muestras de 80 µl de cada reacción a intervalos específicos de 1 a 15 minutos. La muestra se inactivó inmediatamente en un tubo de filtro de microcentrífuga (NanoSep 30K VWR n.º de cat. 82031-354) que contenía un volumen y concentración de solución de ácido fosfórico que fue suficiente para detener la reacción enzimática (disminuyendo el pH entre 2 y 3) y para diluir la muestra para el análisis por HPLC
- 35 conveniente. Las muestras inactivadas con ácido se centrifugaron durante 5 minutos para retirar cualquier partícula. Una vez filtradas, se realizó inmediatamente una reacción de Karst y un análisis por HPLC para el ácido peracético en cada conjunto de muestras usando el método descrito anteriormente en la Patente de los EE.UU. 7.829.315 de DiCosimo et al. El ácido peracético máximo producido por cada sustrato de éster se enumera en la Tabla 20.

Tabla 20. Ácido peracético máximo producido a partir de condiciones neutras.¹

Sustrato de éster (n.º de CAS)	Ácido peracético (PAA) (ppm)				
	Sin enzima	C277S (SEQ ID NO: 424)	C277T (SEQ ID NO: 437)	C277T/R296P (SEQ ID NO: 476)	Tipo silvestre (SEQ ID NO: 16)
1-tio-β-D glucosa-2,3,4,6-tetraacetato (19879-84-6)	10	0	171	147	156
Diacetato de 1,5-pentanodiol (542-59-6)	11	335	484	364	435
Diacetato de dietilenglicol (628-68-2)	17	469	653	530	424
Hexaacetato de sorbitol (7208-47-1)	11	712	705	616	381
Octaacetato de sacarosa (126-14-7)	20	215	493	501	304
Ácido 4-acetoxibenzoico (2345-34-8)	299	604	426	485	398
Acetato de vainillina (881-68-5)	251	660	500	405	564
Acetato de propilenglicol metil éter (108-65-5)	22	173	197	181	177
2-acetamido-2-desoxi-3, 4, 6 triacetil-1-cloruro-α-D-glucopiranososa (3068-34-6)	78	863	899	876	548
5-acetoximetil-2-furaldehído (10551-58-3)	67	1185	1125	1136	778
Diacetato de etilenglicol (111-55-7)	51	1007	1059	1020	794
Diacetato de propilenglicol (623-84-7)	17	1128	1245	1202	780
Diacetina (25395-31-7)	20	1013	1132	1087	1160
Pentaacetato de α-D-glucosa (604-68-2)	406	2091	2542	1678	1188
Pentaacetato de β-D-glucosa (604-69-3)	1124	2178	2531	1716	1158
1, 2, 3, 5-tetra-O-acetil-ribofuranosa (13035-61-5)	2246	3397	3472	3270	2828
1,2,3,4-tetra-O-acetil-ribopiranososa (4049-34-7)	2264	3525	3361	3503	2278
Tri-O-acetil glucal (2873-29-2)	62	1047	1319	1034	729
Triacetina (102-76-1)	51	1977	2311	2291	937
Pentaacetato de β-D-galactosa (4163-60-4)	176	2539	2546	1947	764
2-acetamido-2-desoxi-1,3,4,6-tetraacetil-β-D-glucopiranososa (7772-79-4)	2574	3374	3808	3790	2687
Tetraacetato de β-D-xilofuranosa (CV Chem) ^a	1373	3354	3481	3158	2384

Sustrato de éster (n.º de CAS)	Ácido peracético (PAA) (ppm)				
	Sin enzima	C277S (SEQ ID NO: 424)	C277T (SEQ ID NO: 437)	C277T/R296P (SEQ ID NO: 476)	Tipo silvestre (SEQ ID NO: 16)
3,4-diacetoxi-1-buteno (18085-02-4)	53	2281	2285	2478	1692
β -D-glucopiranososa-1,2,3,4-tetraacetato (13100-46-4)	2102	2309	2225	2235	2129
2,3,4,6-tetraacetil- β -D-glucopiranososa (10343-06-3) ^b	1500	2820	3072	N/A	N/A
β -metilxilósido triacetina (18531-01-6) ^b	412	3856	3635	N/A	N/A
1,3,4,6-tetra-O-acetil-mannopiranososa (18968-05-3)	1803	3593	3436	N/A	2361
Pentaacetato de α -D-manopiranososa (4163-65-9)	3659	4017	4212	3752	4023

NOTAS DE LA TABLA: ¹[éster], 100 mM; [H₂O₂], 60 mM; [enzima perhidrolasa], 40 ppm con fosfato 95 mM, pH (7,2); ²síntesis a medida por CV-Chem (CiVenti Chem, producto n.º CV-3146; número de referencia 121-RM-134); ^bPreparado siguiendo la síntesis de la bibliografía Robertson et al., (1934) *J. Chem. Soc.*, 824-9. N/A = no sometido a ensayo.

Se analizó la producción de ácido peracético en estos sustratos de éster usando una variante de perhidrolasa C277S dirigida, EZ-7 en las mismas condiciones de reacción utilizadas para generar datos para la Tabla 20. La producción de ácido peracético usando diacetato de propilenglicol u octaacetato de sacarosa con el sistema de perhidrolasa EZ-7 se muestra en la Tabla 21. Los datos que se muestran demuestran que los ésteres alternativos son sustratos eficaces para variantes dirigidas de perhidrolasa como se describe en el Ejemplo 5.

Tabla 21. Ácido peracético máximo producido mediante sustratos alternativos usando perhidrolasa CE-7 dirigida y no dirigida.

ID de enzima	Ácido peracético (ppm)	
	Diacetato de propilenglicol	Octaacetato de sacarosa
EZ-1	2165	2768
EZ-7	2109	2070

Ejemplo 15

Blanqueamiento dental usando perhidrolasas CE-7 contra una diversidad de sustratos de éster

- 10 El fin de este ejemplo era demostrar la eficacia del blanqueamiento dental usando una perhidrolasa CE-7 que cataliza la formación de ácido peracético a partir de cuatro ésteres en condiciones pertinentes para el cuidado bucodental.

Para este ejemplo, la variante C277S (EZ-1) de la perhidrolasa de *Thermotoga maritima* se clonó, se expresó de forma recombinante y se purificó como en el Ejemplo 4. Todos los sustratos se adquirieron en Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) con la excepción de la triacetina (Tessendlo Company (Phoenix, AZ)).

- 15 Los sustratos triacetina (TA), pentaacetato de α -D-glucosa (GPA), octaacetato de sacarosa (SOC) y diacetato de propilenglicol (PGDA) se usaron para demostrar el blanqueamiento dental enzimático mediado con EZ-1 (C277S; SEQ ID NO: 424). Las condiciones óptimas utilizadas para la generación de ácido peracético con cada sustrato derivaron de los estudios del Ejemplo 14 y se enumeran a continuación de la siguiente manera:

- 20 EZ-1 40 ppm, sustrato 100 mM, H₂O₂ X mM, fosfato 95 mM, pH 7,2, donde X varía dependiendo de la identidad del sustrato; H₂O₂ 100 mM (TA), H₂O₂ 360 mM (PGDA y SOC), H₂O₂ 60 mM (GPA).

Se prepararon incisivos de esmalte bovino como se indica en el Ejemplo 1. Los bloques de esmalte manchado se colocaron en una placa de 24 pocillos con el lado de la dentina hacia abajo y se hidrataron durante la noche en tampón de fosfato, pH 7,2. Antes del tratamiento, se realizó una medición del color de cada diente usando un espectrofotómetro Konica-Minolta 2600d y se calculó el índice de blancura como se especifica en el Ejemplo 1.

5 Cada solución enzimática se preparó en un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml (Eppendorf, n.º 2243102-1) y 1 ml de la solución se transfirió inmediatamente a la placa de 24 pocillos que contenía los dientes prehidratados. Las muestras de control consistieron en tampón de fosfato 100 mM, pH 7,2, y H₂O₂ al 9% en tampón de citrato/fosfato 100 mM, pH 5,3. Los dientes se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos, se retiraron, se aclararon con fosfato 100 mM, pH 7,2, y se tomó una medición de color. Los dientes se volvieron a colocar en la placa de 24 pocillos, momento en el que se prepararon soluciones enzimáticas nuevas y se añadieron a cada pocillo. Este proceso se repitió para un total de 3 tratamientos de blanqueamiento; de 30 min por tratamiento (Tabla 22).

Tabla 22. Mediciones de color de esmalte bovino manchado con café y té expuesto a EZ-1 40 ppm, sustrato 100 mM, H₂O₂ variable¹, fosfato 95 mM, pH 7,2.

Muestra	Índice de blancura				ΔIB
	Tratamiento 0	Tratamiento 1	Tratamiento 2	Tratamiento 3	
Tampón ^a	-190,4	-183,3	-181,1	-179,0	11,4
H ₂ O ₂ al 9% ^a	-167,6	-129,6	-117,6	-115,2	52,4
TA	-189,9	-108,7	-86,7	-86,1	103,8
PGDA	-181,4	-108,0	-80,9	-80,1	101,3
SOC	-172,8	-135,2	-135,9	-128,8	44,0
GPA	-225,2	-128,7	-105,3	-95,9	129,3

Notas de la tabla: ¹las concentraciones de H₂O₂ varían dependiendo del sustrato y son de la siguiente manera: H₂O₂ 100 mM (TA), H₂O₂ 360 mM (PGDA y SOC), H₂O₂ 60 mM (GPA). ^aLas muestras de control no contenían enzimas.

10 Como se observa en la Tabla 22, todas las muestras de ácido peracético generado enzimáticamente usando TA, PGDA, SOC y GPA muestran un cambio significativo en el índice de blancura, como se indica mediante un desplazamiento a valores más positivos con cada tratamiento sucesivo. El cambio en el índice de blancura para el control de tampón es marginal con un ΔIB de 11,4. Estas medidas también coinciden con la inspección visual de los dientes después de cada tratamiento de 30 minutos. Estos datos demuestran que el ácido peracético generado
 15 enzimáticamente, usando una diversidad de sustratos diferentes con EZ-1, es eficaz para blanquear dientes bovinos manchados con café y té.

Ejemplo 16

Eficacia del blanqueamiento dental usando enzimas perhidrolíticas en una aplicación de dos etapas

20 El fin de este ejemplo era demostrar la eficacia del blanqueamiento dental de los sistemas de perhidrolasas en una aplicación de dos etapas.

25 Se prepararon incisivos de esmalte bovino como se indica en el Ejemplo 1. Los bloques de esmalte manchados se incluyeron en una placa de 48 pocillos para proteger la parte posterior de la dentina de la exposición a la solución. Se preparó una solución de 10 μM de cada enzima en tampón de fosfato 10 mM, pH 7,2, y se incubaron 500 μl de solución con cada sustrato de esmalte durante 60 min. La solución enzimática se retiró y cada pocillo se aclaró tres veces con 500 μl adicionales de tampón. Los bloques de esmalte se colocaron en un pocillo nuevo para el proceso de blanqueamiento. Una solución con una concentración final de triacetina 40 mM, H₂O₂ 100 mM en tampón de fosfato 50 mM pH 7,2 se preparó nueva, y se añadieron 500 μl de solución a cada bloque de esmalte. En el transcurso de 1 hora se retiraron los bloques de esmalte y se obtuvo una medición del color y después cada uno se devolvió a la solución en la placa de pocillos. El índice de blancura para cada muestra se controló. Los resultados se muestran en
 30 la Tabla 23.

Tabla 23. Mediciones de color del esmalte bovino manchado con café y té expuesto a una diversidad de perhidrolasas y triacetina/H₂O₂ en 2 etapas.

Enzima	Índice de blancura						ΔIB
	0 min	5 min	15 min	30 min	45 min	60 min	
Sin enzima	-108,2	-102,7	-104,0	-107,3	-98,3	-96,7	11,4
EZ-1	-152,7	-126,2	-138,9	-144,8	-107,3	-96,1	56,6
EZ-2	-154,5	-134,6	-97,3	-57,2	-35,8	-25,3	129,1
EZ-3	-159,0	-147,4	-161,5	-117,3	104,7	-83,8	75,2

Enzima	Índice de blancura						ΔB
	0 min	5 min	15 min	30 min	45 min	60 min	
EZ-4	-158,9	-143,6	-149,5	-129,4	-106,5	-89,5	69,4
EZ-5	-135,8	-129,8	-97,4	-65,1	-49,9	-42,7	93,2

Este ejemplo demuestra que una perhidrolasa unida a la superficie puede usarse para blanquear los dientes catalizando la formación de ácido peracético en la superficie del esmalte. El rendimiento del blanqueamiento en este ejemplo se correlaciona con la retención observada de cada enzima sobre hidroxiapatita. La EZ-1 no dirigida (C277S; SEQ ID NO: 424) muestra una retención deficiente sobre hidroxiapatita y esmalte y, por tanto, un potencial bajo para conseguir un blanqueamiento adecuado en un proceso de 2 etapas. La adición de una secuencia de direccionamiento eficaz para retener la enzima sobre el esmalte permite la producción de ácido peracético en un proceso de aplicación de 2 etapas.

Ejemplo 17

Eficacia del blanqueamiento dental usando enzimas perhidrolíticas en una aplicación de dos etapas

El fin de este ejemplo era demostrar la eficacia del blanqueamiento dental de los sistemas de perhidrolasas dirigidas y no dirigidas en una aplicación de dos etapas.

Se prepararon incisivos de esmalte bovino como se indica en el Ejemplo 1. Los bloques de esmalte manchados se incluyeron en un pocillo lleno de SILLY PUTTY® (Crayola LLC, Easton, PA), una placa de 24 pocillos para proteger la parte posterior de la dentina de la exposición a la solución. Se preparó una solución de 20 μM de cada enzima en tampón de fosfato 10 mM, pH 7,2, y se añadieron 500 μl de la solución enzimática a cada bloque de esmalte y se incubaron durante 10 min a 37°C. Después se aclaró el bloque de esmalte tres veces con 500 μl adicionales de tampón cada vez. Los bloques de esmalte se transfirieron y se incluyeron en un pocillo de masilla nuevo para el proceso de blanqueamiento. Se añadió una solución (200 μl) que contenía tampón de fosfato 100 mM, triacetina 100 mM, H₂O₂ 100 mM, pH 7,2 al esmalte y se incubaron durante 10 min a 37°C. El bloque de esmalte se retiró del pocillo usando pinzas, después se aclaró y se almacenó en un pocillo lleno de 1,5 ml de agua para mediciones de color. El proceso de 2 etapas se repitió 5 veces (50 min en total). Los resultados de las mediciones de color del esmalte bovino manchado con café y té después del proceso de 2 etapas se mostraron en la Tabla 24. Cada punto de datos de muestra representa 2 repeticiones de bloques de esmalte independientes.

Para medir el nivel de ácido peracético generado en el sistema, se usó el método ABTS, se retiraron 90 μl de las mezclas de reacción a un nuevo pocillo que contenía 10 μl de tampón de detención (H₃PO₄ 1,33 M). Las muestras se diluyeron 1:100 con tampón de fosfato 100 mM y se añadieron al reactivo de detección ABTS como se indica en el Ejemplo 8. Los resultados se enumeran en la Tabla 25. Cada punto de datos de muestra representa 2 repeticiones de bloques de esmalte independientes.

Tabla 24. Mediciones de color de esmalte bovino manchado con café y té expuesto a una diversidad de perhidrolasas y triacetina/H₂O₂ en 2 etapas

Etapa 1	Etapa 2	Índice de blancura						ΔB
		Antes	Rd1	Rd2	Rd3	Rd4	Rd5	
Tampón	Tampón	-122,9	-117,9	-116,3	-126,7	-118,4	-128,6	-5,7
Tampón	Triacetina H ₂ O ₂	-130,9	-150,4	-136,9	-134,4	-145,4	-141,9	-11,1
EZ1	Triacetina H ₂ O ₂	-140,0	-129,5	-129,5	-129,2	-125,1	-122,1	17,9
EZ7	Triacetina H ₂ O ₂	-120,8	-106,7	-96,0	-88,7	-85,7	-76,6	44,2

Tabla 25. Nivel de generación de ácido peracético después de cada ronda de proceso de blanqueamiento.

Etapa 1	Etapa 2	PAA (ppm) generado después de cada ronda de blanqueamiento				
		Rd1	Rd2	Rd3	Rd4	Rd5
Tampón	Tampón	1,2	0,5	8,7	1,3	2,0
Tampón	Triacetina/H ₂ O ₂	31,0	25,8	16,0	45,5	35,9

Etapa 1	Etapa 2	PAA (ppm) generado después de cada ronda de blanqueamiento				
		Rd1	Rd2	Rd3	Rd4	Rd5
EZ1	Triacetina/H ₂ O ₂	33,2	41,0	30,2	39,3	47,1
EZ7	Triacetina/H ₂ O ₂	383,5	496,7	716,5	998,5	1224,5

5 Este ejemplo demuestra que una perhidrolasa unida a la superficie puede usarse para blanquear los dientes catalizando la formación de ácido peracético en la superficie del esmalte. El rendimiento del blanqueamiento en este ejemplo usando esmalte bovino se correlaciona con la retención observada de cada enzima sobre hidroxiapatita. La EZ-1 no dirigida (C277S) muestra una retención deficiente sobre hidroxiapatita y esmalte y, por tanto, un potencial bajo para conseguir un blanqueamiento adecuado en un proceso de 2 etapas. La adición de una secuencia de direccionamiento eficaz para retener la enzima sobre el esmalte permite la producción de ácido peracético en un proceso de aplicación de 2 etapas.

Listado de Secuencias

- 10 <110> E.I. duPont de Nemours and Company Inc.
Di Cosimo, Robert
Cunningham, Scott
Butterick, Lisa
Fosser, Kari
Gruber, Tanja
- 15 <120> Generación enzimática de perácidos para su uso en productos para el cuidado bucodental
<130> CL5256 PCT
- 20 <150> US 61/424,903
<151> 20-12-2010
<160> 479
<170> PatentIn version 3.5
- 25 <210> 1
<211> 960
<212> ADN
<213> Bacillus subtilis
- 30 <220>
<221> CDS
<222> (1)..(960)
<400> 1

ES 2 784 495 T3

atg	caa	cta	ttc	gat	ctg	ccg	ctc	gac	caa	ttg	caa	aca	tat	aag	cct	48
Met	Gln	Leu	Phe	Asp	Leu	Pro	Leu	Asp	Gln	Leu	Gln	Thr	Tyr	Lys	Pro	
1			5					10						15		
gaa	aaa	aca	gca	ccg	aaa	gat	ttt	tct	gag	ttt	tgg	aaa	ttg	tct	ttg	96
Glu	Lys	Thr	Ala	Pro	Lys	Asp	Phe	Ser	Glu	Phe	Trp	Lys	Leu	Ser	Leu	
			20					25					30			
gag	gaa	ctt	gca	aaa	gtc	caa	gca	gaa	cct	gat	tta	cag	ccg	gtt	gac	144
Glu	Glu	Leu	Ala	Lys	Val	Gln	Ala	Glu	Pro	Asp	Leu	Gln	Pro	Val	Asp	
		35					40					45				
tat	cct	gct	gac	gga	gta	aaa	gtg	tac	cgt	ctc	aca	tat	aaa	agc	ttc	192
Tyr	Pro	Ala	Asp	Gly	Val	Lys	Val	Tyr	Arg	Leu	Thr	Tyr	Lys	Ser	Phe	
	50					55					60					
gga	aac	gcc	cgc	att	acc	gga	tgg	tac	gcg	gtg	cct	gac	aag	caa	ggc	240
Gly	Asn	Ala	Arg	Ile	Thr	Gly	Trp	Tyr	Ala	Val	Pro	Asp	Lys	Gln	Gly	
65					70					75					80	
ccg	cat	ccg	gcg	atc	gtg	aaa	tat	cat	ggc	tac	aat	gca	agc	tat	gat	288
Pro	His	Pro	Ala	Ile	Val	Lys	Tyr	His	Gly	Tyr	Asn	Ala	Ser	Tyr	Asp	
				85					90					95		
ggt	gag	att	cat	gaa	atg	gta	aac	tgg	gca	ctc	cat	ggc	tac	gcc	gca	336
Gly	Glu	Ile	His	Glu	Met	Val	Asn	Trp	Ala	Leu	His	Gly	Tyr	Ala	Ala	
			100					105					110			
ttc	ggc	atg	ctt	gtc	cgc	ggc	cag	cag	agc	agc	gag	gat	acg	agt	att	384

ES 2 784 495 T3

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> 2
 <211> 318
 <212> PRT
 5 <213> Bacillus subtilis

<400> 2

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

ES 2 784 495 T3

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

ES 2 784 495 T3

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> 3
 <211> 957
 <212> ADN
 5 <213> Bacillus subtilis

<400> 3
 atgcaactat tcgatctgcc gctcgaccaa ttgcaaacat ataagcctga aaaaacagca 60
 ccgaaagatt tttctgagtt ttggaaattg tctttggagg aacttgcaaa agtccaagca 120
 gaacctgatt tacagccggt tgactatcct gctgacggag taaaagtgt ccgctctcaca 180
 tataaaagct tcggaaacgc ccgcattacc ggatggtacg cgggtgcctga caaggaaggc 240
 ccgcatccgg cgatcgtgaa atatcatggc tacaatgcaa gctatgatgg tgagattcat 300
 gaaatggtaa actgggcact ccatggctac gccacattcg gcatgcttgt ccgcggccag 360
 cagagcagcg aggatacgag tatttcaccg cacggtcacg ctttgggctg gatgacgaaa 420
 ggaattcttg ataaagatac atactattac cgcggtgttt atttggacgc cgtccgcgcg 480
 cttgaggtca tcagcagctt cgacgaggtt gacgaaacaa ggatcgggtg gacaggagga 540
 agccaaggcg gaggtttaac cattgccgca gcagcgctgt cagacattcc aaaagccgcg 600
 gttgccgatt atccttattt aagcaacttc gaacgggcca ttgatgtggc gcttgaacag 660
 ccgtaccttg aaatcaattc cttcttcaga agaaatggca gcccgaaac agaagtgcag 720
 gcgatgaaga cactttcata tttcgatatt atgaatctcg ctgaccgagt gaaggtgcct 780
 gtctgatgt caatcggcct gattgacaag gtcacgccgc cgtccaccgt gtttgccgcc 840
 tacaatcatt tggaaacaaa gaaagagctg aaggtgtacc gctacttcg acatgagtat 900
 atccctgctt ttcaaactga aaaacttgct ttctttaagc agcatcttaa aggctga 957

<210> 4
 <211> 318
 10 <212> PRT
 <213> Bacillus subtilis s

<400> 4
 Met Gln Leu Phe Asp Leu Pro Leu Asp Gln Leu Gln Thr Tyr Lys Pro
 1 5 10 15

ES 2 784 495 T3

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

ES 2 784 495 T3

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> 5
 <211> 957
 <212> ADN
 <213> Bacillus subtilis

5

<400> 5
 atgcaactat tcgatctgcc gctcgaccaa ttgcaaacgt ataagcctga aaaaacaaca 60
 ccgaacgatt tttctgagtt ttggaaatcg tctttggacg aacttgcgaa agtcaaagca 120
 gcacctgatt tacagctggt tgattatcct gctgatggag tcaaggtgta ccgcctcaca 180
 tataaaagct tcggaaacgc ccgcattacc ggatggtacg cagtgcctga caaggaagga 240
 ccgcatccgg cgatcgtcaa atatcatggc tacaacgcta gctatgacgg tgagattcat 300
 gaaatggtaa actggggcgt ccacggttac gccgcattcg gcatgctagt ccgcggccag 360
 cagagcagcg aggatacagag tatttctcca catggccatg ctttgggctg gatgacgaaa 420
 ggaatccttg ataaagatac atactattac cggggcgttt atttggacgc tgtccgcgcg 480
 cttgagggtca tcagcagctt tgacgaagtt gacgaaacaa gaatcgggtg gacaggcgga 540
 agccaaggag gcggcttaac cattgccgca gccgctctgt cagacattcc aaaagccgcg 600
 gttgccgatt atccttattt aagcaacttt gaacggggcca ttgatgtggc gcttgaacag 660
 ccgtaccttg aatcaattc cttctttaga agaaatggaa gcccgaaac ggaagagaag 720
 gcgatgaaga cactttcata tttcgatatt atgaatctcg ctgaccgagt gaaggtccct 780
 gtcctgatgt cgatcggctt gattgacaag gtcacgccgc cgtccaccgt gtttgccgca 840
 tacaaccact tggagacaga gaaagagctc aaagtgtacc gctacttcgg gcatgagtat 900
 atccctgcct ttcaaacaga aaaacttgct ttctttaagc agcatcttaa aggctga 957

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

10

<400> 6
 Met Gln Leu Phe Asp Leu Pro Leu Asp Gln Leu Gln Thr Tyr Lys Pro
 1 5 10 15

ES 2 784 495 T3

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

ES 2 784 495 T3

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> 957
 <212> ADN
 5 <213> Bacillus licheniformis

<400> 7

atgcagcagc cttatgatat gccgcttgaa cagctttatc agtataaacc tgaacggacg 60
 gcaccggccg attttaaaga gttctggaag ggttcattgg aggaattggc aaatgaaaaa 120
 gcgggaccgc agcttgaacc gcatgaatat ccggctgacg gggtaaaagt ctactggcctt 180
 acatacagaa gcatcggggg agcgcgaatt aaaggctggt acgcagtacc cgaccgcaa 240
 gggcctcatc ctgcgatcgt caaataccac ggctataacg caagctatga cggagacatt 300
 cacgatattg tcaattgggc tcttcacggc tatgcggcat tcggtatgct ggtccgcgga 360
 cagaacagca gtgaagatac agagatctct catcacggac atgtaccgga ctggatgaca 420
 aaaggaatcc tcgatccgaa aacatattac tacagagggg tctatttaga tgccgtacga 480
 gcagtogaag tggtcagcgg ttttgctgaa gtcgatgaaa agcggatcgg ggtgatcggg 540
 gcaagccaag gaggggggct ggccgctcgc gtttcggcgc tgtccgatat tccaaaagca 600
 gccgtgtcag aataccctta ttttaagcaat tttcaacgag cgatcgatac agcgatcgac 660
 cagccatatac tcgaaatcaa ctcccttttc agaagaaca ccagtccgga tattgagcag 720
 gcggccatgc ataccctgtc ttatttcgat gtcatgaacc ttgcccaatt ggtcaaagcg 780
 accgtactca tgtcgatcgg actgggtgac accatcactc cgccatccac cgtctttgcg 840
 gcttacaatc acttggaac ggataaagaa ataaaagtgt accgttattt tggacacgaa 900
 tacatccgcg cgttccaaac cgaaaagctg gcgtttctga gaaagcatct gaaataa 957

<210> 8
 <211> 318
 <212> PRT
 10 <213> Bacillus licheniformis

<400> 8

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

ES 2 784 495 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 784 495 T3

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> 9
 <211> 963
 <212> ADN
 5 <213> Bacillus pumilus

<400> 9
 atgcaattgt tcgatttatt actagaagag ctaaaaaaat ataaaccaa gaaaacagca 60
 cgtcctgatt tctcagactt ttggaagaaa tcgctcgaag aactgcgcca agtggaggca 120
 gagccaacac ttgaatctta tgactatcca gtgaaaggcg tcaaggtgta cgcctgacg 180
 tatcaaagct ttggacattc taaaattgaa ggcttttatg ctgtgcctga tcaaactggt 240
 cgcctccag cgctcgttog ttttcatggc tataatgcca gctatgacgg cggcattcac 300
 gacatcgtca actgggcgct gcacggctat gcaacatttg gtatgctcgt ccgcggtcaa 360
 ggtggcagtg aagacacatc agtgacacca ggcgggcatg cattagggtg gatgacaaaa 420
 ggcattttat cgaaagatac gtactattat cgaggcgttt atctagatgc tgttcgtgca 480
 cttgaagtca ttcagtcttt ccccgaagta gatgaacacc gtatcggcgt gatcggtgga 540
 agtcaggggg gtgcgttagc gattgcggcc gcagcccttt cagacattcc aaaagtcggt 600
 gtggcagact atccttactt atcaaatttt gagcgtgcag ttgatgttgc cttggagcag 660
 ccttatttag aatcaattc atactttcgc agaaacagtg atccgaaagt ggaggaaaag 720
 gcatttgaga cattaagcta ttttgattta atcaatttag ctggatgggt gaaacagcca 780
 acattgatgg cgatcgggtc gattgacaaa ataaccacc catctactgt gtttgcgga 840
 tacaaccatt tagaaacaga taaagacctg aaagtatatc gctattttgg acacgagttt 900
 atccctgctt ttcaaacaga gaagctgtcc tttttacaaa agcatttgct tctatcaaca 960
 taa 963

<210> 10
 <211> 320
 10 <212> PRT
 <213> Bacillus pumilus

<400> 10
 Met Gln Leu Phe Asp Leu Ser Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Lys Pro
 1 5 10 15

ES 2 784 495 T3

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

ES 2 784 495 T3

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> 11

<211> 963

<212> ADN

5 <213> Clostridium thermocellum

<400> 11

atggcacaat tatatgatat gcctttggag gaattaaaaa aatataagcc tgcgcttaca 60
 aaacagaaag attttgatga gttttgggaa aaaagcctta aagagctggc tgaaattcct 120
 ttaaaatatac aacttataacc ttatgatttt ccggcccgga gggtaaaagt tttcagagtt 180
 gaatatcttg gttttaaagg tgcaaatatt gaaggggtggc ttgccgttcc cgagggagaa 240
 gggttgtatc ccgggcttgt acagtttcac ggatacaact gggcgatgga tggatgtggt 300
 cccgatgtgg taaattgggc tttgaatgga tatgccgcat ttcttatgct tgttcgggga 360
 cagcagggaa gaagcgtgga caatattgtg cccggcagcg gtcattgcttt gggatggatg 420
 tcgaaaggta ttttgtcacc ggaggaatat tattatagag gagtataat ggatgcgggt 480
 cgtgctgttg aaattttggc ttcgcttctt tgtgtggatg aatcgagaat aggagtgaca 540
 gggggcagcc aggggtggagg acttgcactg gcggtggctg ctctgtccgg cataccgaaa 600
 gttgcagccg tgcattatcc gtttctggca cttttgagc gtgccattga cgttgcgccg 660
 gacggccctt atcttgaaat taacgaatat ttaagaagaa acagcgggtga agaaatagaa 720
 agacaggtaa agaaaaccct ttcctatttt gatatcatga atcttgctcc ccgtataaaa 780
 tgccgtactt ggatttgac tggtcttgtg gatgagatta ctctccgctc aacggttttt 840
 gcagtgtaca atcacctcaa atgcccaaag gaaatttcgg tattcagata ttttgggcat 900
 gaacatatgc caggaagcgt tgaaatcaag ctgaggatac ttatggatga gctgaatccg 960
 taa 963

<210> 12

<211> 320

<212> PRT

10 <213> Clostridium thermocellum

<400> 12

ES 2 784 495 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 784 495 T3

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> 13

<211> 978

<212> ADN

5 <213> Thermotoga neapolitana

<400> 13

atggccttct tcgatatgcc ccttgaggaa ctgaaaaagt accggcctga aaggtacgag 60
 gagaaagatt tcgatgagtt ctggagggaa acacttaaag aaagcgaagg attccctctg 120
 gatcccgtct ttgaaaaggt ggactttcat ctcaaaacgg ttgaaacgta cgatgttact 180
 ttctctggat acagggggca gagaataaag ggctggcttc ttgttccgaa gttggcggaa 240
 gaaaagcttc catgcgctcgt gcagtacata ggttacaatg gtggaagggg ttttccacac 300
 gactggctgt tctggccgtc aatgggttac atctgttttg tcatggacac cagggggcag 360
 ggaagcggct ggatgaaggg agacacaccg gattaccctg aggggtccagt cgatccacag 420
 taccocggat tcatgacgag gggcattctg gatccgggaa cctattacta cagggcagtc 480
 ttcgtggatg cggtcagggc ggtggaagca gccatttctt tcccagagat ggattccagg 540
 aaggtggtgg tggccggagg cagtcagggg gggggaatcg cccttgcggt gagtgccttg 600
 tcgaacaggg tgaaggetct gctctgcgat gtgccgtttc tgtgccactt cagaagggcc 660
 gtgcaacttg tcgacacaca cccatacgtg gagatcacca acttcctcaa aaccacagg 720
 gacaaagagg agattgtttt cagaacactt tcctacttcg atggtgtgaa ctttgcagca 780
 agggcaaagg tgcccgcctt gttttccggt gggctcatgg acaccatctg tcctccctcg 840
 acggtcttgc ccgcttacia ccactacgcc ggtccaaagg agatcagaat ctatccgtac 900
 aacaaccacg aaggtggagg ttctttccag gcaattgagc aggtgaaatt cttgaagaga 960
 ctatttgagg aaggctag 978

<210> 14

<211> 325

<212> PRT

10 <213> Thermotoga neapolitana

<400> 14

ES 2 784 495 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 784 495 T3

245 250 255

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

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

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

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

Leu Phe Glu Glu Gly
 325

<210> 15
 <211> 978
 <212> ADN
 <213> Thermotoga maritima

5

<400> 15

atggccttct tcgatttacc actcgaagaa ctgaagaaat atcgtccaga gcggtacgaa 60

gagaaagact tcgatgagtt ctgggaagag aactcgcag agagcgaaaa gttcccctta 120

gaccccgtct tcgagaggat ggagtctcac ctcaaacag tcgaagcgta cgatgtcacc 180

ttctccggat acaggggaca gaggatcaaa ggggtggctcc ttgttccaaa actggaagaa 240

gaaaaacttc cctgcgttgt gcagtacata ggatacaacg gtggaagagg attccctcac 300

gactggctgt tctggccttc tatgggttac atatgtttcg tcatggatac tcgaggtcag 360

ggaagcggct ggctgaaagg agacacaccg gattaccctg aggggtcccgt tgaccctcag 420

tatccaggat tcatgacaag aggaatactg gatcccagaa ctactacta cagacgagtc 480

ttcacggacg ctgtcagagc cgttgaagct gctgcttctt ttccctcaggt agatcaagaa 540

agaatcgtga tagctggagg cagtcagggt ggcggaatag cccttgcggt gagcgccttc 600

tcaaagaaag caaaggctct tctgtgcgat gtgccgtttc tgtgtcactt cagaagagca 660

gtacagcttg tggatacgca tccatacgcg gagatcacga actttctaaa gaccacaga 720

gacaaggaag aaatcgtggt caggactctt tcctatttcg atggagtgaa cttcgcagcc 780

agagcgaaga tccttgcgct gttttctgtg ggtctcatgg acaacatttg tcctccttca 840

acggttttcg ctgcctacaa ttactacgct ggaccgaagg aaatcagaat ctatccgtac 900

aacaaccacg agggaggagg ctctttccaa gcggttgaac aggtgaaatt cttgaaaaaa 960

ctatttgaga aaggctaa 978

<210> 16
 <211> 325

ES 2 784 495 T3

<212> PRT

<213> *Thermotoga maritima*

<400> 16

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 784 495 T3

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

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

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

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

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

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

Leu Phe Glu Lys Gly
325

- <210> 17
- <211> 963
- <212> ADN
- <213> Thermoanaerobacterium sp.

5

<400> 17

```

atgggacttt tcgacatgcc attacaaaaa cttagagaat aactgtgtac aaatccatgc      60
cctgaagatt tcgatgagta ttggaatagg gctttagatg agatgaggtc agttgatcct      120
aaaattgaat tgaagaaag tagctttcaa gtatcctttg cagaatgcta tgacttgtag      180
tttacaggtg ttcgtggtgc cagaattcat gcaaagtata taaaacctaa gacagaaggg      240
aaacatccag cgttgataag atttcatgga tattcgtcaa attcaggcga ctggaacgac      300
aaattaaatt acgtggcggc aggcttcacc gttgtggcta tggatgtaag aggtcaagga      360
gggcagtctc aagatgttgg cgggtgtaact gggaaactt taaatgggca tattataaga      420
gggctagacg atgatgctga taatatgctt ttcaggcata ttttcttaga cactgcccaa      480
ttggctggaa tagttatgaa catgccagaa gttgatgaag atagagtggg agtcatggga      540
ccttctcaag gcggagggct gtcgttggcg tgtgctgcat tggagccaag ggtacgcaaa      600
gtagtatctg aatatacctt tttatctgac tacaagagag tttgggactt agaccttgca      660
aaaaacgcct atcaagagat tacggactat ttcaggcttt ttgaccaag gcatgaaagg      720
gagaatgagg tatttacaaa gcttgatata atagacgtta aaaaccttgc gaaaaggata      780
aaaggcgatg tcttaatgtg cgttgggctt atggaccaag tatgtccgcc atcaactggt      840

```

ES 2 784 495 T3

tttgcagcct acaacaacat acagtcaaaa aaagatataa aagtgtatcc tgattatgga 900

catgaaccta tgagaggatt tggagattta gcgatgcagt ttatgttgga actatattca 960

taa 963

<210> 18

<211> 320

<212> PRT

5 <213> Thermoanaerobacterium sp.

<400> 18

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Leu Glu Pro Arg Val Arg Lys Val Val Ser Glu Tyr Pro Phe Leu

ES 2 784 495 T3

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> 19
 <211> 978
 <212> ADN
 5 <213> Bacillus sp.

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(978)

<400> 19

atg aac ctt ttt gat atg ccc ctt gag gag ctg cag cat tac aag cct	48
Met Asn Leu Phe Asp Met Pro Leu Glu Glu Leu Gln His Tyr Lys Pro	
1 5 10 15	
gcc cag acc agg cag gat gat ttt gag tca ttc tgg aaa aag cgg att	96
Ala Gln Thr Arg Gln Asp Asp Phe Glu Ser Phe Trp Lys Lys Arg Ile	
20 25 30	
gag gag aac agt caa tat ccg ctg aat ata gaa gta atg gag cgg gtt	144
Glu Glu Asn Ser Gln Tyr Pro Leu Asn Ile Glu Val Met Glu Arg Val	
35 40 45	
tat ccg gtt ccg gga gtg aga gta tat gat att tat ttt gac ggg ttc	192
Tyr Pro Val Pro Gly Val Arg Val Tyr Asp Ile Tyr Phe Asp Gly Phe	
50 55 60	
cgg aat tcc cgc atc cat ggg gtg tat gtt act cca gaa act ccg gga	240
Arg Asn Ser Arg Ile His Gly Val Tyr Val Thr Pro Glu Thr Pro Gly	
65 70 75 80	
10 gcg gac act cct gcg gca gtg att ttt cac ggc tat aac tgg aac acg	288

ES 2 784 495 T3

Ala	Asp	Thr	Pro	Ala	Ala	Val	Ile	Phe	His	Gly	Tyr	Asn	Trp	Asn	Thr		
				85					90					95			
ctg	cag	ccg	cat	tac	agc	ttc	aag	cac	gtg	att	cag	ggg	att	cct	gta		336
Leu	Gln	Pro	His	Tyr	Ser	Phe	Lys	His	Val	Ile	Gln	Gly	Ile	Pro	Val		
			100					105					110				
ctg	atg	gtg	gag	gtg	cgg	gga	caa	aat	ctc	ttg	tct	cca	gat	aga	aat		384
Leu	Met	Val	Glu	Val	Arg	Gly	Gln	Asn	Leu	Leu	Ser	Pro	Asp	Arg	Asn		
		115					120					125					
cat	tat	ggg	aat	gga	ggt	ccg	gga	ggc	tgg	atg	aca	ctc	ggc	gtg	atg		432
His	Tyr	Gly	Asn	Gly	Gly	Pro	Gly	Gly	Trp	Met	Thr	Leu	Gly	Val	Met		
	130					135				140							
gat	ccc	gat	caa	tat	tat	tac	agc	ctg	gta	tat	atg	gac	tgc	ttc	cgc		480
Asp	Pro	Asp	Gln	Tyr	Tyr	Tyr	Ser	Leu	Val	Tyr	Met	Asp	Cys	Phe	Arg		
145				150					155					160			
agc	att	gat	gct	gtc	agg	gaa	ctg	tcg	agg	aag	aga	agt	gtg	ttt	gtg		528
Ser	Ile	Asp	Ala	Val	Arg	Glu	Leu	Ser	Arg	Lys	Arg	Ser	Val	Phe	Val		
			165						170					175			
gaa	ggc	gga	agc	cag	gga	ggt	gca	ctg	gcg	att	gcc	gca	gcc	gcc	ctg		576
Glu	Gly	Gly	Ser	Gln	Gly	Gly	Ala	Leu	Ala	Ile	Ala	Ala	Ala	Ala	Leu		
			180					185					190				
cag	gat	gac	atc	ctg	ctt	gca	ctc	gcc	gac	atc	cct	ttt	ctc	acc	cat		624
Gln	Asp	Asp	Ile	Leu	Leu	Ala	Leu	Ala	Asp	Ile	Pro	Phe	Leu	Thr	His		
	195					200					205						
ttc	aag	cgt	tcc	gtg	gag	ctt	tcc	tcg	gat	gga	ccg	tat	cag	gag	att		672
Phe	Lys	Arg	Ser	Val	Glu	Leu	Ser	Ser	Asp	Gly	Pro	Tyr	Gln	Glu	Ile		
	210					215					220						
tcc	cac	tac	ttc	aaa	gtt	cat	gat	cct	ctt	cat	caa	acg	gaa	gag	cag		720
Ser	His	Tyr	Phe	Lys	Val	His	Asp	Pro	Leu	His	Gln	Thr	Glu	Glu	Gln		
225				230						235					240		
gta	tat	cag	acg	ctc	agc	tat	gtg	gac	tgc	atg	aac	atg	gcc	agc	atg		768
Val	Tyr	Gln	Thr	Leu	Ser	Tyr	Val	Asp	Cys	Met	Asn	Met	Ala	Ser	Met		
			245					250					255				
gtt	gaa	tgt	cca	gtc	ctt	ctt	tca	gcc	ggt	ctg	gaa	gac	atc	gtt	tgt		816
Val	Glu	Cys	Pro	Val	Leu	Leu	Ser	Ala	Gly	Leu	Glu	Asp	Ile	Val	Cys		
			260					265					270				
ccc	ccg	tcc	agt	gca	ttt	gca	ctg	ttc	aac	cat	ctc	ggc	ggg	cca	aaa		864
Pro	Pro	Ser	Ser	Ala	Phe	Ala	Leu	Phe	Asn	His	Leu	Gly	Gly	Pro	Lys		
		275					280					285					
gaa	ata	cgg	gcc	tat	ccg	gaa	tac	gcc	cat	gaa	gta	ccg	gct	gtc	cat		912
Glu	Ile	Arg	Ala	Tyr	Pro	Glu	Tyr	Ala	His	Glu	Val	Pro	Ala	Val	His		
	290					295					300						
gaa	gag	gaa	aag	ctg	aag	ttt	ata	tct	tca	agg	cta	aaa	aat	aga	gaa		960
Glu	Glu	Glu	Lys	Leu	Lys	Phe	Ile	Ser	Ser	Arg	Leu	Lys	Asn	Arg	Glu		
305				310						315					320		
aag	agg	tgc	cgg	cca	tga												978
Lys	Arg	Cys	Arg	Pro													
				325													

<210> 20
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> Bacillus sp.

5

ES 2 784 495 T3

<400> 20

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

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

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

Tyr Pro Val Pro Gly Val Arg Val Tyr Asp Ile Tyr Phe Asp Gly Phe
 50 55 60

Arg Asn Ser Arg Ile His Gly Val Tyr Val Thr Pro Glu Thr Pro Gly
 65 70 75 80

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

Leu Gln Pro His Tyr Ser Phe Lys His Val Ile Gln Gly Ile Pro Val
 100 105 110

Leu Met Val Glu Val Arg Gly Gln Asn Leu Leu Ser Pro Asp Arg Asn
 115 120 125

His Tyr Gly Asn Gly Gly Pro Gly Gly Trp Met Thr Leu Gly Val Met
 130 135 140

Asp Pro Asp Gln Tyr Tyr Tyr Ser Leu Val Tyr Met Asp Cys Phe Arg
 145 150 155 160

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

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

Gln Asp Asp Ile Leu Leu Ala Leu Ala Asp Ile Pro Phe Leu Thr His
 195 200 205

Phe Lys Arg Ser Val Glu Leu Ser Ser Asp Gly Pro Tyr Gln Glu Ile
 210 215 220

ES 2 784 495 T3

Ser His Tyr Phe Lys Val His Asp Pro Leu His Gln Thr Glu Glu Gln
225 230 235 240

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

Val Glu Cys Pro Val Leu Leu Ser Ala Gly Leu Glu Asp Ile Val Cys
260 265 270

Pro Pro Ser Ser Ala Phe Ala Leu Phe Asn His Leu Gly Gly Pro Lys
275 280 285

Glu Ile Arg Ala Tyr Pro Glu Tyr Ala His Glu Val Pro Ala Val His
290 295 300

Glu Glu Glu Lys Leu Lys Phe Ile Ser Ser Arg Leu Lys Asn Arg Glu
305 310 315 320

Lys Arg Cys Arg Pro
325

- <210> 21
- <211> 960
- <212> ADN
- <213> Bacillus halodurans

5

<400> 21

ttagagatca gataaaaatt gaaaaatccg atcacgatgg cctggcaaat cttcgtgagc 60
aaagtctgga tataactcga tactttttgt cgtcgtgagt ttgttataca tggcaaattg 120
tgtagacggc gggcaaaccg tatccattaa cccaacagca agtaagactt ctccctttac 180
gagtggagca agatgctgaa tatcaatata gcctagcttc gtaaagattt cagcctcacg 240
tcggtgctgt ggatcaaagc gacgaaaata cgtttgcaat tcgtcataag ctttctcggc 300
taaatccatc tcccatacgc gttggtaatc gctaaggaaa ggataaacag gagctacctt 360
tttaattttc ggttccaaag ccgcacaagc aatcgctaag gccctcctt gtgaccaacc 420
tgtcactgcc acgcgctcct catcgacttc aggaaggttc atcacaatgt tggcaagctg 480
agcogtatca agaaacacat gacggaacaa taattgatca gcattatcat cgagtccgcg 540
tattatatga ccggaatgag tattcccctt cacgcctcct gtgtcttcag acaagcctcc 600
ttgcccgcga acgtccattg caagaacaga atatccgagg gctgcgtaat gaagtaaacc 660
cgtccattcc cccgattca tcgtatatcc gtgaaaatga ataaccgccg ggtgtgtccc 720
gctcgtgtgt cttgggcgca cgtattttgc gtgaattcta gcaccctaa ccctgtaaa 780
atataggtgg aagcattctg catacgtggg ttgaaaatca ctcggtatga gctctacggt 840
tggatttacc tttctcatct cttgtaaagc acgatcccaa tactcagtaa agtcatctgg 900
ctttggatta cgtcccatgt actcttttaa ttcggttaac ggcattgtcta ttagtggcat 960

ES 2 784 495 T3

<210> 22
 <211> 319
 <212> PRT
 <213> Bacillus halodurans

5 <400> 22

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 784 495 T3

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> 23
- <211> 954
- <212> ADN
- <213> Bacillus clausii

5

<400> 23
 atgccattag tcgatatgcc gttgcgcgag ttgttagctt atgaaggaat aaaccctaaa 60
 ccagcagatt ttgaccaata ctggaaccgg gccaaaacgg aaattgaagc gattgatccc 120
 gaagtcactc tagtcgaatc ttctttccag tgttcgtttg caaactgtta ccatttctat 180
 tatcgaagcg ctggaaatgc aaaaatccat gcgaaatacg tacagccaaa agcaggggag 240
 aagacgccag cagtttttat gttccatggg tatggggggc gttcagccga atggagcagc 300
 ttgttaaatt atgtagcggc gggtttttct gttttctata tggacgtgcg tggacaaggt 360
 ggaacttcag aggatcctgg gggcgtaagg gggaatacat ataggggcca cattattcgc 420
 ggcctcgatg ccgggccaga cgcacttttt taccgcagcg ttttcttga caccgtccaa 480
 ttggttcgtg ctgctaaaac attgcctcac atcgataaaa cacggcttat ggccacaggg 540
 tggtcgcaag ggggcgcctt aacgcttgcc tgtgctgcc ttgttcctga aatcaagcgt 600
 cttgctccag tatacccggt tttaagcgat tacaagcgag tgtggcaaat ggatttagcg 660
 gttcgttcgt ataaagaatt ggctgattat ttccgttcat acgatccgca acataaacgc 720
 catggcgaaa tttttgaacg ccttggctac atcgatgtcc agcatcttgc tgaccgatt 780
 caaggagatg tcctaattggg agttggttta atggatacag aatgcccggc gtctacccaa 840
 tttgctgctt ataataaaat aaaggctaaa aaatcgatg agctctatcc tgattttggc 900
 catgagcacc ttccaggaat gaacgatcat atttttcgct ttttactag ttga 954

<210> 24

ES 2 784 495 T3

<211> 317
 <212> PRT
 <213> Bacillus clausii

<400> 24

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

5

ES 2 784 495 T3

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> 25
 <211> 960
 <212> ADN
 <213> Bacillus subtilis

5

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

<400> 25

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

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

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

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

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

ccg cat ccg gcg atc gtg aaa tat cat gcc 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

10

ES 2 784 495 T3

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 ccg cac ggt cac gct ttg ggc tgg atg acg aaa gga att ctt gat 432
 Ser Pro 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 cca 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> 26
 <211> 318
 <212> PRT
 5 <213> Bacillus subtilis
 <400> 26

ES 2 784 495 T3

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 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

ES 2 784 495 T3

```

                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> 27
<211> 325
<212> PRT
5 <213> Thermotoga neapolitana

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

10 <400> 27

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

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

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

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

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

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

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

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

```

ES 2 784 495 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 Gly Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
 145 150 155 160

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Phe Glu Glu Gly
 325

<210> 28
 <211> 325
 <212> PRT

5 <213> Thermotoga maritima

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

10 <400> 28

ES 2 784 495 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

ES 2 784 495 T3

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> 29
- <211> 326
- <212> PRT
- 5 <213> Thermotoga lettingae

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

10 <400> 29

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 784 495 T3

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> 30
 <211> 325
 <212> PRT

5 <213> Thermotoga petrophilia

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

ES 2 784 495 T3

<400> 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 784 495 T3

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> 31
- <211> 325
- <212> PRT
- 5 <213> Thermotoga sp. RQ2a

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

10 <400> 31

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

ES 2 784 495 T3

				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> 32
 <211> 329
 <212> PRT

ES 2 784 495 T3

<213> Thermotoga sp. RQ2b

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_NUEVA

<222> (278)..(278)

5 <223> Xaa es Ala, Val, Ser, o Thr.

<400> 32

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

ES 2 784 495 T3

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> 33
- <211> 326
- <212> PRT
- 5 <213> Thermotoga lettingae

<400> 33

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

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

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

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

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

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

ES 2 784 495 T3

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> 34
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> Thermotoga petrophilia
 <400> 34

5

ES 2 784 495 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 Gly Thr Leu
20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg

ES 2 784 495 T3

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> 35
 <211> 325
 <212> PRT
 5 <213> Thermotoga sp. RQ2

<400> 35

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

ES 2 784 495 T3

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

<210> 36
 <211> 329
 <212> PRT
 5 <213> Thermotoga sp. RQ2

<400> 36
 Met Ala Leu Phe Asp Met Pro Leu Glu Lys Leu Arg Ser Tyr Leu Pro

ES 2 784 495 T3

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		

ES 2 784 495 T3

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> 37

<211> 960

<212> ADN

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Gen sintético – optimizado por codones

<400> 37

atgggtctgt tcgatatgcc actgcaaaaa ctgctggaat ataccggtac caaccatgt 60
 cctgaggatt tcgatgaata ctgggatcgc gcactggacg aaatgcgtag cgttgatcct 120
 aaaatcaaga tgaagaagag ctcccttcaa gttccgttcg cggaatgta cgatctgtat 180
 tttaccggcg ttcgtggtgc ccgcattcac gcgaaataca ttcgtccgaa aaccgaaggc 240
 aaacaccggy cgctgattcg cttccatggt tactccagca actctggtga ttggaacgac 300
 aagctgaact acgttgcgyc tggttttacc gtagtagcga tggacgctcg tggccagggt 360
 ggccaatctc aggacgtcgy cgggtgtaaat ggcaacacc tgaacggtca catcatccgt 420
 ggcctggacg atgatgcaga taacatgctg ttccgtcata ttttcctgga caccgycgag 480
 ctggctggta tcgttatgaa catgccggaa atcgatgagg accgctagc tgttatgggt 540
 ccgtcccagg gcggcggctc gtccctggcg tgtgcggctc tggaacctaa aatccgtaaa 600
 gtagtgccg aatatccgtt cctgagcgac tacaagcgtg tgtgggatct ggatctggcc 660
 aaaaatgcyt accaagaaat cactgactat ttccgtctgt tcgaccacg ccacgaacgt 720
 gagaacgagg tttttactaa actgggttac attgacgtaa agaacctggc gaaacgtatc 780
 aaaggtgatg ttctgatgtg cgtgggcctg atggatcagg tctgcccgcc gagcaccgta 840
 tttgcagcat acaacaacat ccagtccaag aaggacatca aagtctaccc ggactatggt 900
 cacgaaccga tgcgtggcct cggtgacctg gctatgcagt tcatgctgga actgtattct 960

10 <210> 38

<211> 320

<212> PRT

<213> Thermoanaerobacterium saccharolyticum

ES 2 784 495 T3

<400> 38

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Glu Ile Thr Asp Tyr Phe Arg Leu Phe Asp Pro Arg His Glu Arg

ES 2 784 495 T3

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> 39
 <211> 939
 <212> ADN
 <213> Lactococcus lactis

5

<400> 39

atgacaaaaa	taaacaattg	gcaagattat	caaggaagtt	cacttaaacc	agaggatttt	60
gataaat	gggatgaaa	aattaattg	gtttcaa	atcaattga	atttgaatta	120
atagaaaaa	atcttctc	taaggtagt	aactttatc	atttgtggt	tacagctatt	180
gatggagcta	aaattcatgc	tcagttaatt	gttcccaaga	atttgaaaga	gaaataccca	240
gccatcttac	aatttcatgg	ttatcattgc	gatagtggg	attgggtcga	taaaatagg	300
atagttgccg	aagggaatgt	agttcttgcg	cttgattgtc	gaggacaagg	tggtttaagt	360
caagataata	ttcaactat	ggggatgaca	atgaaggac	tcattgttcg	aggaattgat	420
gaagggatg	aaaatctcta	ttacgttcgc	caatttatgg	acttaataac	tgcaaccaa	480
atcttatccg	agtttgattt	tggtgatgaa	acaaatata	gtgcacaagg	tgcttctcaa	540
ggtggagcgc	ttgccgttgc	ttgcgccgca	cttctctc	ttataaaaa	ggtgactgcc	600
acttaccct	ttcttctcaga	ttatcgcaaa	gcttatgagc	ttggtgccga	ggaatctgct	660
ttcgaagaac	ttccatattg	gtttcagttt	aaagatccac	ttcatctaag	agaagactgg	720
tttttaatc	agttggaata	cattgatatt	caaaatttag	caccaagaat	taaggctgag	780
gtcatttgga	tcctaggcgg	caaagatact	gttgttcctc	cgattacgca	aatggcggct	840
tacaataaaa	tacaaagtaa	aaaatctctc	tatgtcttac	ctgaatacgg	ccatgaatat	900
cttcctaaaa	ttagcgactg	gtaagagag	aatcaataa			939

<210> 40
 <211> 312
 <212> PRT
 <213> Lactococcus lactis

10

<400> 40

ES 2 784 495 T3

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

ES 2 784 495 T3

225	230	235	240
Phe Phe Asn Gln Leu Glu Tyr Ile Asp Ile Gln Asn Leu Ala Pro Arg	245	250	255
Ile Lys Ala Glu Val Ile Trp Ile Leu Gly Gly Lys Asp Thr Val Val	260	265	270
Pro Pro Ile Thr Gln Met Ala Ala Tyr Asn Lys Ile Gln Ser Lys Lys	275	280	285
Ser Leu Tyr Val Leu Pro Glu Tyr Gly His Glu Tyr Leu Pro Lys Ile	290	295	300
Ser Asp Trp Leu Arg Glu Asn Gln	305	310	

<210> 41
 <211> 972
 <212> ADN
 <213> Mesorhizobium loti

5 <400> 41

atgccgttcc cggatctgat ccagcccgaa ctgggcgctt atgtcagcag tgtcggcatg	60
ccggacgact ttgcccaatt ctggacgtcg accatcgccg aggctcgcca ggccggcggt	120
gaggtcagta tcgtgcaggc gcagacgaca ctgaaggcgg tccagtcctt cgatgtcacg	180
tttcaggat acggcggtca tccaatcaaa ggatggctga tcttgccgac gcaccacaag	240
gggcggttc ccctcgtogt gcagtatac ggctatggcg gcggccgcgg cttggcgcac	300
gagcaactgc attgggcggc gtcaggcttt gcctatttcc gaatggatac acgcgggcag	360
ggaagcgact ggagcgtcgg tgagaccgcc gatcccgtcg gctcgacctc gtccattccc	420
ggctttatga cgcgtggcgt gctggacaag aatgactact attaccggcg cctgttcacc	480
gatgccgtga gggcgataga tgctctgctc ggactggact tcgtcgatcc cgaacgcac	540
gcggtttgcg gtgacagtca gggaggcggc atttcgtcgc ccgttggcgg catcgacccg	600
cgcgtcaagg ccgtaatgcc cgacgttcca tttctgtgcg actttccgcg cgctgtgcag	660
actgccgtgc gcgatcccta tttgaaaac gttcgttttc tggcccagca tcgcgaaaag	720
aaggcggcag tctttgaaac gctcaactat ttcgactgcg tcaacttcgc ccggcggtcc	780
aaggcggcgg cgctgttttc ggtggccctg atggacgaag tctgcccgcc ctctaccgtg	840
tatggcgcac tcaatgccta tgcaggcgaa aagaccatca cagagtacga attcaacaat	900
catgaaggcg ggcaaggcta tcaagagcgc caacagatga cgtggctcag caggctgttc	960
ggtgtcggct ga	972

<210> 42
 <211> 323
 <212> PRT

10

ES 2 784 495 T3

<213> Mesorhizobium loti

<400> 42

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

ES 2 784 495 T3

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> 43
- <211> 990
- <212> ADN
- <213> Geobacillus stearothermophilus

5

<400> 43
atggttcgata tgccgtagc acaattacag aaatacatgg ggacaaatcc gaagccggct 60
gattttgctg acttttgag tcgagcggtg gaggaattat ctgcccaatc gttgcattat 120
gagctgattc cggcaacatt tcaaacgaca gtggcgagtt gctaccattt gtatttcacg 180
ggagtcggcg gggctagagt ccattgtcag ttagtaaac cgagagagca gaagcagaaa 240
ggcccggggt tggtaggtt tcatggctac catacgaata gcggcgattg ggtcgataaa 300
ctggcatatg ctgcggcagg ttttactgta ttggcgatgg attgccgcgg ccaaggagga 360
aatcagagg ataatttgca agtgaaaggc ccaacattga agggccatat tattcgcgga 420
attgaggatc caaatcctca tcatctttat tatcgaaatg tttttttaga tacagttcag 480
gcggtaagaa ttttatgctc tatggatcat attgatcgtg aacgaattgg tgtatatggc 540
gcttcccaag gaggagcgtt ggcattagcg tgtgctgctc tggaaccatc ggtggtgaaa 600
aaagcggttg tgctctatcc atttttatcg gattataagc gggcgcaaga gttgatatg 660
aaaaataccg cgtatgagga aattcattat tttttcgat ttttagatcc cacacatgag 720
cggaagaag aagtatttta caaactaggc tatattgata ttcaactctt agccgatcgg 780
atgtgtgccg atgttttatg ggctgttgcg ctagaagacc atatttgtcc cccgtccaca 840

ES 2 784 495 T3

caatttgctg tttataataa aattaagtca aaaaaagaca tggttttggt ttacgagtat 900

ggtcatgagt atttaccgac tatgggagac cgtgcttatc tgtttttttg cccgatcttc 960

tttccaatcc aaaagagaaa cgттаagtaa 990

<210> 44

<211> 329

<212> PRT

5 <213> Geobacillus stearothermophilus

<400> 44

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

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

Leu Ser Ala Gln Ser Leu His Tyr Glu Leu Ile Pro Ala Thr Phe Gln
35 40 45

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

Ala Arg Val His Cys Gln Leu Val Lys Pro Arg Glu Gln Lys Gln Lys
65 70 75 80

Gly Pro Gly Leu Val Trp Phe His Gly Tyr His Thr Asn Ser Gly Asp
85 90 95

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

Met Asp Cys Arg Gly Gln Gly Gly Lys Ser Glu Asp Asn Leu Gln Val
115 120 125

Lys Gly Pro Thr Leu Lys Gly His Ile Ile Arg Gly Ile Glu Asp Pro
130 135 140

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

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

Gly Val Tyr Gly Ala Ser Gln Gly Gly Ala Leu Ala Leu Ala Cys Ala
180 185 190

Ala Leu Glu Pro Ser Val Val Lys Lys Ala Val Val Leu Tyr Pro Phe

ES 2 784 495 T3

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
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
Phe Pro Ile Gln Lys Arg Asn Val Lys 325		

<210> 45
 <211> 978
 <212> ADN

5 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> construcción sintética

<400> 45

atggcgttct tcgacctgcc tctggaagaa ctgaagaaat accgtccaga gcggttacgaa	60
gagaaggaca tcgacgagtt ctgggaggaa actctggcgg agaccgaaaa gtttccgctg	120
gaccagtggt tcgagcgtat ggaatctcac ctgaaaaccg tggaggcata tgacgttact	180
ttttctgggt accgtggcca gcgtatcaaa ggctggctgc tggttccgaa actggaggaa	240
gaaaaactgc cgtgcgtagt tcagtacatc ggttacaacg gtggccgtgg ctttccgcac	300
gattggctgt tctggccgtc tatgggctac atttgcttcg tcatggatac tcgtggtcag	360
ggttccggct ggctgaaagg cgatactccg gattatccgg agggcccggg agaccgcag	420
taccctggct tcatgacgcg tggattctg gatccgcgta cctattacta tcgccgcggt	480
tttaccgatg cagttcgtgc cgtagaggcc gcggcttctt tcctcaggt tgacctggag	540
cgtattgta tgcctggggt ctcccagggt ggcggcatcg ccctggcggg atctgcgctg	600

ES 2 784 495 T3

agcaagaaag ctaaggcact gctgtgtgac gtcccgttcc tgtgtcactt ccgtcgcgct 660
 gttcagctgg tagataccca tccgtacgcg gagattacta acttcctgaa aactcaccgc 720
 gacaaagaag aaatcgtttt ccgcaccctg tcctatttcg acggcgtaa cttcgcggct 780
 cgtgcaaaaa ttccggcact gttctctggt ggtctgatgg acgacatcag ccctccttct 840
 accgttttcg cggcatataa ctattatgcg ggtccgaaag aaatccgtat ctatccgtac 900
 aacaaccacg aaggcggtagg tggctttcag gctggtgaac aagtgaaatc cctgaagaaa 960
 ctgtttgaga agggctaa 978

<210> 46

<211> 325

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 46

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 Ile Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu
 20 25 30

Ala Glu Thr 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

ES 2 784 495 T3

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 Leu 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
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 Asp 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 Gly Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Ser Leu Lys Lys		305		310		315
						320
Leu Phe Glu Lys Gly		325				

<210> 47
 <211> 978
 <212> ADN

5 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> construcción sintética

<400> 47

atggcggttct tgcacctgcc tctggaagaa ctgaagaaat accgtccaga gcgttacgaa	60
gagaaggact tgcacgagtt ctgggaggaa actctggcgg agagcgaaaa gtttccgctg	120
gaccagtgt tcgagcgtat ggaatctcac ctgaaaaccg tggaggcata tgacgttact	180
ttttctgggtt accgtggcca gcgtatcaaa ggctggctgc tggttccgaa actggaggaa	240

ES 2 784 495 T3

gaaaaactgc cgtgcgtagt tcagtacatc ggttacaacg gtggccgtgg ctttccgcac 300
gattggctgt tctggccgtc tatgggctac atttgcttcg tcatggatac tcgtgggtcag 360
ggttccggct ggctgaaagg cgatactccg gattatccgg agggcccggg agacccgcag 420
taccctggct tcatgacgcg tggattctg gatccgcgta cctattacta tcgccgcggt 480
tttaccgatg cagttcgtgc cgtagaggcc gcggcttctt tccctcaggt tgaccaggag 540
cgtattgtta tcgctgggtg ctcccagggt ggcggcatcg ccctggcggt atctgcgctg 600
agcaagaaag ctaaggcact gctgtgtgac gtcccgttcc tgtgtcactt ccgtcgcgct 660
gttcagctgg tagataccca tccgtacgcg gagattacta acttcctgaa aactcaccgc 720
gacaaagaag aaatcgtttt ccgcaccctg tcctatttcg acggcggttaa cttcgcggct 780
cgtgcaaaaa ttccggcact gttctctgtt ggtctgatgg acgacatcag ccctccttct 840
accgttttcg cggcatataa ctattatgcg ggtccgaaag aaatccgtat ctatccgtac 900
aacaaccacg aaggcgggtg tagctttcag gctgttgaac aagtgaaatt cctgaagaaa 960
ctgtttgaga agggctaa 978

<210> 48

<211> 325

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 48

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

ES 2 784 495 T3

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 Asp 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> 49
- <211> 978
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- 5 <220>
- <223> construcción sintética

ES 2 784 495 T3

<400> 49

atggcgttct tcgacctgcc tctggaagaa ctgaagaaat accgtccaga gcgttacgaa 60
 gagaaggact tcgacgagtt ctgggaggaa actctggcgg agagcgaaaa gtttccgctg 120
 gaccagtggt tcgagcgtat ggaatctcac ctgaaaaccg tggaggcata tgacgttact 180
 ttttctgggt accgtggcca gcgtatcaaa ggctggctgc tggttccgaa actggaggaa 240
 gaaaaactgc cgtgcgtagt tcagtacatc ggttacaacg gtggccgtgg ctttccgcac 300
 gattggctgt tctggccgtc tatgggctac atttgcttcg tcatggatac tctgggtcag 360
 ggttccggct ggctgaaagg cgatactccg gattatccgg agggcccggt agaccgcag 420
 taccctggct tcatgacgcg tggattctg gatccgcgta cctattacta tgcgccgctt 480
 tttaccgatg cagttcgtgc cgtagaggcc gcggcttctt tccctcaggt tgaccaggag 540
 cgtattgtta tgcctgggtg ctcccagggt gccggcatcg ccctggcgggt atctgcgctg 600
 agcaagaaag ctaaggcact gctgtgtgac gtcccgttcc tgtgtcactt ccgtcgcgct 660
 gttcagctgg tagataccca tccgtacgcg gagattacta acttcctgaa aactcaccgc 720
 gacaaagaag aaatcgtttt ccgcaccctg tcctatttctg acggcggttaa cttcgcggct 780
 cgtgcaaaaa ttccggcact gttctctggt ggtctgatgg acaacatcag ccctccttct 840
 accgttttctg cggcatataa ctattatgcg ggtccgaaag aaatccgtat ctatccgtac 900
 aacaaccacg aaggcgggtg tagctttcag gctgttgaac aagtgaaatc cctgaagaaa 960
 ctgtttgaga agggctaa 978

<210> 50

<211> 325

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 50

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

5

10

ES 2 784 495 T3

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

ES 2 784 495 T3

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

Leu Phe Glu Lys Gly
 325

- <210> 51
- <211> 978
- <212> ADN
- 5 <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> construcción sintética
- <400> 51

```

atggcgttct tcgacctgcc tctggaagaa ctgaagaaat accgtccaga gcgttacgaa      60
gagaaggact tcgacgagtt ctgggaggaa actctggcgg agaccgaaaa gtttccgctg      120
gaccagtggt tcgagcgtat ggaatctcac ctgaaaaccg tggaggcata tgacgttact      180
ttttctgggt accgtggcca gcgtatcaaa ggctggctgc tggttccgaa actggaggaa      240
gaaaaactgc cgtgcgtagt tcagtacatc ggttacaacg gtggccgtgg ctttccgcac      300
gattggctgt tctggccgtc tatgggctac atttgcttcg tcatggatac tcgtggtcag      360
ggttccggct ggctgaaagg cgatactccg gattatccgg agggcccggg agaccgcag      420
taccctggct tcatgacgcg tggattctg gatccgcgta cctattacta tcgccgcggt      480
tttaccgatg cagttcgtgc cgtagaggcc gcggcttctt tccctcaggt tgaccaggag      540
cgtattgtta tcgctggtgg ctcccagggt ggcgcatcg ccctggcggg atctgcgctg      600
agcaagaaag ctaaggcact gctgtgtgac gtcccgttcc tgtgtcactt ccgtcgcgct      660
gttcagctgg tagataccca tccgtacgcg gagattacta acttcctgaa aactcaccgc      720
gacaaagaag aaatcgtttt ccgcaccctg tcctatttcg acggcgtaa cttcgcggct      780
cgtgcaaaaa ttccggcact gttctctggt ggtctgatgg acaacatcag ccctccttct      840
accgttttcg cggcatataa ctattatgcg ggtccgaaag aaatccgtat ctatccgtac      900
aacaaccacg aagcgggtgg tagctttcag gctgttgaac aagtgaatt cctgaagaaa      960
ctgtttgaga agggctaa      978
    
```

- 10 <210> 52
- <211> 325
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial
- <220>
- 15 <223> construcción sintética
- <400> 52

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro

ES 2 784 495 T3

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	Thr	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		

ES 2 784 495 T3

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> 53
 <211> 978
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> construcción sintética

<400> 53

atggcgttct tcgacctgcc tctggaagaa ctgaagaaat accgtccaga gcgttacgaa 60
 gagaaggact tcgacgagtt ctgggaggaa actctggcgg agagcgaaaa gtttccgctg 120
 gaccctagtgt tcgagcgtat ggaatctcac ctgaaaaccg tggaggcata tgacgttact 180
 ttttctggtt accgtggcca gcgtatcaaa ggctggctgc tggttccgaa actggaggaa 240
 gaaaaactgc cgtgcgtagt tcagtacatc ggttacaacg gtggccgtgg ctttccgcac 300
 gattggctgt tctggccgtc tatgggctac atttgcttcg tcatggatac tcgtggtcag 360
 ggttccggct ggctgaaagg cgatactccg gattatccgg agggcccgtt agaccgcag 420
 taccctggct tcatgacgcg tggattctg gatccgcgta cctattacta tcgccgcgtt 480
 tttaccgatg cagttcgtgc cgtagaggcc gcggtctctt tccctcaggt tgacctggag 540
 cgtattgta tcgctggtgg ctcccagggt ggcggcatcg ccctggcgtt atctgcgctg 600
 agcaagaaag ctaaggcact gctgtgtgac gtcccgttcc tgtgtcactt ccgtcgcgct 660
 gttcagctgg tagataccca tccgtacgcg gagattacta acttcctgaa aactcaccgc 720
 gacaaagaag aaatcgtttt ccgcaccctg tcctatttcg acggcgtaa cttcgcggct 780
 cgtgcaaaaa ttccggcact gttctctgtt ggtctgatgg acaacatcag ccctccttct 840
 accgttttcg cggcatataa ctattatgcg ggtccgaaag aaatccgtat ctatccgtac 900
 aacaaccacg aaggcgggtg tagctttcag gctggtgaac aagtgaaatt cctgaagaaa 960
 ctgtttgaga agggctaa 978

10 <210> 54
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 784 495 T3

<220>

<223> construcción sintética

<400> 54

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	Leu	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			

ES 2 784 495 T3

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> 55
- <211> 978
- <212> ADN
- 5 <213> secuencia artificial
- <220>
- <223> construcción sintética
- <220>
- 10 <221> CDS
- <222> (1)..(978)
- <400> 55

atg gcg ttc ttc gac ctg cct cgg gaa gaa ctg aag aaa tac cgt cca 48
 Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Arg Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
 1 5 10 15

gag cgt tac gaa gag aag gac ttc gac gag ttc tgg gag gaa act ctg 96
 Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu
 20 25 30

gcg gag agc gaa aag ttt ccg ctg gac cca gtg ttc gag cgt atg gaa 144
 Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu
 35 40 45

tct cac ctg aaa acc gtg gag gca tat gac gtt act ttt tct ggt tac 192
 Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
 50 55 60

cgt ggc cag cgt atc aaa ggc tgg ctg ctg gtt ccg aaa ctg gag gaa 240

ES 2 784 495 T3

Arg 65	Gly	Gln	Arg	Ile	Lys 70	Gly	Trp	Leu	Leu	Val 75	Pro	Lys	Leu	Glu	Glu 80	
gaa Glu	aaa Lys	ctg Leu	ccg Pro	tgc Cys	gta Val	gtt Val	cag Gln	tac Tyr	atc Ile	ggt Gly	tac Tyr	aac Asn	ggt Gly	ggc Gly	cgt Arg	288
ggc Gly	ttt Phe	ccg Pro	cac His	gat Asp	tgg Trp	ctg Leu	ttc Phe	tgg Trp	ccg Pro	tct Ser	atg Met	ggc Gly	tac Tyr	att Ile	tgc Cys	336
ttc Phe	gtc Val	atg Met	gat Asp	act Thr	cgt Arg	ggt Gly	cag Gln	ggt Gly	tcc Ser	ggc Gly	tgg Trp	cag Gln	aaa Lys	ggc Gly	gat Asp	384
act Thr	ccg Pro	gat Asp	tat Tyr	ccg Pro	gag Glu	ggc Gly	ccg Pro	gta Val	gac Asp	ccg Pro	cag Gln	tac Tyr	cct Pro	ggc Gly	ttc Phe	432
atg Met	acg Thr	cgt Arg	ggt Gly	att Ile	ctg Leu	gat Asp	ccg Pro	cgt Arg	acc Thr	tat Tyr	tac Tyr	tat Tyr	cgc Arg	cgc Arg	gtt Val	480
ttt Phe	acc Thr	gat Asp	gca Ala	gtt Val	cgt Arg	gcc Ala	gta Val	gag Glu	gcc Ala	gcg Ala	gct Ala	tct Ser	ttc Phe	cct Pro	ctg Leu	528
gtt Val	gac Asp	cag Gln	gag Glu	cgt Arg	att Ile	gat Asp	atc Ile	gct Ala	ggt Gly	ggc Gly	tcc Ser	cag Gln	ggt Gly	ggc Gly	ggc Gly	576
atc Ile	gcc Ala	ctg Leu	gcg Ala	gta Val	tct Ser	gcg Ala	ctg Leu	agc Ser	aag Lys	aaa Lys	gct Ala	aag Lys	gca Ala	ctg Leu	ctg Leu	624
tgt Cys	gac Asp	gtc Val	ccg Pro	ttc Phe	ctg Leu	tgt Cys	cac His	ttc Phe	cgt Arg	cgc Arg	gct Ala	ggt Val	cag Gln	ctg Leu	gta Val	672
gat Asp	acc Thr	cat His	ccg Pro	tac Tyr	gcg Ala	gag Glu	att Ile	act Thr	aac Asn	ttc Phe	ctg Leu	aaa Lys	act Thr	cac His	cgc Arg	720
gac Asp	aaa Lys	gaa Glu	gaa Glu	atc Ile	gtt Val	atc Ile	cgc Arg	acc Thr	ctg Leu	tcc Ser	tat Tyr	ttc Phe	gac Asp	ggc Gly	gtt Val	768
aac Asn	ttc Phe	gcg Ala	gct Ala	cgt Arg	gca Ala	aaa Lys	att Ile	ccg Pro	gca Ala	ctg Leu	ttc Phe	tct Ser	ggt Val	ggc Gly	ctg Leu	816
atg Met	gac Asp	aac Asn	atc Ile	agc Ser	cct Pro	cct Pro	tct Ser	acc Thr	ggt Val	ttc Phe	gcg Ala	gca Ala	tat Tyr	aac Asn	tat Tyr	864
tat Tyr	gcg Ala	ggt Gly	ctg Leu	aaa Lys	gaa Glu	atc Ile	cgt Arg	atc Ile	tat Tyr	ccg Pro	tac Tyr	aac Asn	aac Asn	cac His	gaa Glu	912
ggc Gly	ggt Gly	ggt Gly	agc Ser	ttt Phe	cag Gln	gct Ala	ggt Val	gaa Glu	caa Gln	gtg Val	aaa Lys	ttc Phe	ctg Leu	aag Lys	aaa Lys	960
ctg Leu	ttt Phe	gag Glu	aag Lys	ggc Gly	taa											978

<210> 56

ES 2 784 495 T3

<211> 325
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 5 <223> Construcción sintética

<400> 56

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Arg 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 Gln 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 Leu
 165 170 175

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

ES 2 784 495 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 Ile 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 Leu 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> 57
 <211> 978
 <212> ADN

5 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> construcción sintética

<220>
 <221> CDS
 10 <222> (1)..(978)

<400> 57

atg gcg ttc ttc gac ctg cct ctg gaa gaa ctg aag aaa tac cgt cca 48
 Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
 1 5 10 15

gag cgt tac gaa gag aag gac ttc gac gag ttc tgg gag gaa act ctg 96
 Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu
 20 25 30

gcg gag agc gaa aag ttt ccg ctg gac cca gtg ttc gag cgt atg gaa 144
 Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu
 35 40 45

tct cac ctg aaa acc gtg gag gca tat gac gtt act ttt tct ggt tac 192

ES 2 784 495 T3

Ser	His	Leu	Lys	Thr	Val	Glu	Ala	Tyr	Asp	Val	Thr	Phe	Ser	Gly	Tyr		
	50					55					60						
cgt	ggc	cag	cgt	atc	aaa	ggc	tgg	ctg	ctg	gtt	ccg	gaa	ctg	gag	gaa		240
Arg	Gly	Gln	Arg	Ile	Lys	Gly	Trp	Leu	Leu	Val	Pro	Glu	Leu	Glu	Glu		
65					70					75					80		
gaa	aaa	ctg	ccg	tgc	gta	gtt	cag	tac	atc	ggg	tac	aac	ggg	ggc	cgt		288
Glu	Lys	Leu	Pro	Cys	Val	Val	Gln	Tyr	Ile	Gly	Tyr	Asn	Gly	Gly	Arg		
				85					90					95			
ggc	ttt	ccg	cac	gat	tgg	ctg	ttc	tgg	ccg	tct	atg	ggc	tac	att	tgc		336
Gly	Phe	Pro	His	Asp	Trp	Leu	Phe	Trp	Pro	Ser	Met	Gly	Tyr	Ile	Cys		
			100					105						110			
ttc	gtc	atg	gat	act	cgt	ggg	cag	ggg	tcc	ggc	tgg	ctg	aaa	ggc	gat		384
Phe	Val	Met	Asp	Thr	Arg	Gly	Gln	Gly	Ser	Gly	Trp	Leu	Lys	Gly	Asp		
		115					120						125				
act	ccg	gat	tat	ccg	gag	ggc	ccg	gta	gac	ccg	cag	tac	cct	ggc	ttc		432
Thr	Pro	Asp	Tyr	Pro	Glu	Gly	Pro	Val	Asp	Pro	Gln	Tyr	Pro	Gly	Phe		
	130					135						140					
atg	acg	cgt	ggg	att	ctg	gat	ccg	cgt	acc	tat	tac	tat	cgc	cgc	ggt		480
Met	Thr	Arg	Gly	Ile	Leu	Asp	Pro	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Tyr	Arg	Arg	Val		
145					150					155					160		
ttt	acc	gat	gca	ggt	cgt	gcc	gta	gag	gcc	ggc	gct	tct	ttc	cct	cag		528
Phe	Thr	Asp	Ala	Val	Arg	Ala	Val	Glu	Ala	Ala	Ala	Ser	Phe	Pro	Gln		
				165					170					175			
ggt	gac	cag	gag	cgt	att	ggt	atc	gct	ggg	ggc	tcc	cag	ggg	ggc	ggc		576
Val	Asp	Gln	Glu	Arg	Ile	Val	Ile	Ala	Gly	Gly	Ser	Gln	Gly	Gly	Gly		
				180				185						190			
atc	gcc	ctg	ggc	gta	tct	ggc	ctg	agc	aag	aaa	gct	aag	gca	ctg	ctg		624
Ile	Ala	Leu	Ala	Val	Ser	Ala	Leu	Ser	Lys	Lys	Ala	Lys	Ala	Leu	Leu		
		195					200					205					
tgt	gac	gtc	ccg	ttc	ctg	tgt	cac	ttc	cgt	cgc	gct	ggt	cag	ctg	gta		672
Cys	Asp	Val	Pro	Phe	Leu	Cys	His	Phe	Arg	Arg	Ala	Val	Gln	Leu	Val		
	210					215					220						
gat	acc	cat	ccg	tac	ggc	gag	att	act	aac	ttc	ctg	aaa	act	cac	cgc		720
Asp	Thr	His	Pro	Tyr	Ala	Glu	Ile	Thr	Asn	Phe	Leu	Lys	Thr	His	Arg		
225					230					235					240		
gac	aaa	gaa	gaa	atc	ggt	ttc	cgc	acc	ctg	tcc	tat	ttc	gac	ggc	ggt		768
Asp	Lys	Glu	Glu	Ile	Val	Phe	Arg	Thr	Leu	Ser	Tyr	Phe	Asp	Gly	Val		
				245					250					255			
aac	ttc	ggc	gct	cgt	gca	aaa	att	ccg	gaa	ctg	ttc	tct	ggt	ggg	ctg		816
Asn	Phe	Ala	Ala	Arg	Ala	Lys	Ile	Pro	Glu	Leu	Phe	Ser	Val	Gly	Leu		
			260					265						270			
atg	gac	aac	atc	agc	cct	cct	tct	acc	ggt	ttc	ggc	gca	tat	aac	tat		864
Met	Asp	Asn	Ile	Ser	Pro	Pro	Ser	Thr	Val	Phe	Ala	Ala	Tyr	Asn	Tyr		
		275					280					285					
tat	ggc	ggg	ccg	aaa	gaa	atc	cgt	atc	tat	ccg	tac	aac	aac	cac	gaa		912
Tyr	Ala	Gly	Pro	Lys	Glu	Ile	Arg	Ile	Tyr	Pro	Tyr	Asn	Asn	His	Glu		
	290					295					300						

ES 2 784 495 T3

ggc ggt ggt agc ttt cag gct gtt gaa caa gtg aaa ttc ctg aag aaa 960
 Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys
 305 310 315 320

ctg ttt gag aag ggc taa 978
 Leu Phe Glu Lys Gly
 325

<210> 58

<211> 325

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 58

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 Glu 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

ES 2 784 495 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 Glu 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> 59
 <211> 978
 <212> ADN
 <213> secuencia artificial

5

<220>
 <223> construcción sintética

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(978)

10

<400> 59

atg gcg ttc ttc gac ctg cct ctg gaa gaa ctg aag aaa tac cgt cca 48
 Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
 1 5 10 15

gag cgt tac gaa gag aag gac ttc gac gag tac tgg gag gaa act ctg 96
 Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Tyr Trp Glu Glu Thr Leu
 20 25 30

gcg gag agc gaa aag ttt ccg ctg gac cca gtg ttc gag cgt atg gaa 144

ES 2 784 495 T3

Ala	Glu	Ser	Glu	Lys	Phe	Pro	Leu	Asp	Pro	Val	Phe	Glu	Arg	Met	Glu		
		35					40					45					
tct	cac	ctg	aaa	acc	gtg	gag	gca	tat	gac	gtt	act	ttt	tct	ggt	tac		192
Ser	His	Leu	Lys	Thr	Val	Glu	Ala	Tyr	Asp	Val	Thr	Phe	Ser	Gly	Tyr		
	50					55				60							
cg	ggc	cag	cg	atc	aaa	ggc	tgg	ctg	ctg	g	ccg	aaa	ctg	gag	gaa		240
Arg	Gly	Gln	Arg	Ile	Lys	Gly	Trp	Leu	Leu	Val	Pro	Lys	Leu	Glu	Glu		
65					70					75					80		
gaa	aaa	ctg	ccg	tgc	gta	g	cag	tac	atc	ggt	tac	aac	ggt	ggc	cg		288
Glu	Lys	Leu	Pro	Cys	Val	Val	Gln	Tyr	Ile	Gly	Tyr	Asn	Gly	Gly	Arg		
				85					90					95			
ggc	ttt	ccg	cac	gat	tgg	ctg	ttc	tgg	ccg	tct	atg	ggc	tac	att	tgc		336
Gly	Phe	Pro	His	Asp	Trp	Leu	Phe	Trp	Pro	Ser	Met	Gly	Tyr	Ile	Cys		
			100					105						110			
ttc	gtc	atg	gat	act	cg	ggt	cag	ggt	tcc	ggc	tgg	ctg	aaa	ggc	gat		384
Phe	Val	Met	Asp	Thr	Arg	Gly	Gln	Gly	Ser	Gly	Trp	Leu	Lys	Gly	Asp		
			115				120						125				
act	ccg	gat	tat	ccg	gag	ggc	ccg	gta	gac	ccg	cag	tac	cct	ggc	ttc		432
Thr	Pro	Asp	Tyr	Pro	Glu	Gly	Pro	Val	Asp	Pro	Gln	Tyr	Pro	Gly	Phe		
	130					135						140					
atg	acg	cg	ggt	g	ctg	gat	ccg	cg	acc	tat	tac	tat	cg	cg	g		480
Met	Thr	Arg	Gly	Val	Leu	Asp	Pro	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Tyr	Arg	Arg	Val		
145					150					155					160		
ttt	acc	gat	gca	g	cg	gcc	gta	gag	gcc	gcg	gct	tct	ttc	cct	cag		528
Phe	Thr	Asp	Ala	Val	Arg	Ala	Val	Glu	Ala	Ala	Ala	Ser	Phe	Pro	Gln		
				165					170						175		
g	gac	cag	gag	cg	att	g	atc	gct	ggt	ggc	tcc	cag	ggt	ggc	ggc		576
Val	Asp	Gln	Glu	Arg	Ile	Val	Ile	Ala	Gly	Gly	Ser	Gln	Gly	Gly	Gly		
				180				185						190			
atc	gcc	ctg	gcg	gta	tct	gcg	ctg	agc	aag	aaa	gct	aag	gca	ctg	ctg		624
Ile	Ala	Leu	Ala	Val	Ser	Ala	Leu	Ser	Lys	Lys	Ala	Lys	Ala	Leu	Leu		
				195			200						205				
tgt	gac	gtc	ccg	ttc	ctg	tgt	cac	ttc	cg	cg	gct	g	cag	ctg	gta		672
Cys	Asp	Val	Pro	Phe	Leu	Cys	His	Phe	Arg	Arg	Ala	Val	Gln	Leu	Val		
	210					215						220					
gat	acc	cat	ccg	tac	gcg	gag	att	act	aac	ttc	ctg	aaa	act	cac	cg		720
Asp	Thr	His	Pro	Tyr	Ala	Glu	Ile	Thr	Asn	Phe	Leu	Lys	Thr	His	Arg		
225					230						235				240		
gac	aaa	gaa	gaa	atc	g	ttc	cg	acc	ctg	tcc	tat	ttc	gac	ggc	g		768
Asp	Lys	Glu	Glu	Ile	Val	Phe	Arg	Thr	Leu	Ser	Tyr	Phe	Asp	Gly	Val		
				245					250					255			
aac	ttc	gcg	gct	cg	gca	aaa	att	ccg	gta	ctg	ttc	tct	g	ggt	ctg		816
Asn	Phe	Ala	Ala	Arg	Ala	Lys	Ile	Pro	Val	Leu	Phe	Ser	Val	Gly	Leu		
				260				265						270			
atg	gac	aac	atc	agc	cct	cct	tct	acc	g	ttc	gcg	gca	tat	aac	tat		864
Met	Asp	Asn	Ile	Ser	Pro	Pro	Ser	Thr	Val	Phe	Ala	Ala	Tyr	Asn	Tyr		
		275					280						285				

ES 2 784 495 T3

tat gcg ggt ccg aaa gaa acc cgt atc tat ccg tac aac agc cac gaa 912
 Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Thr Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Ser His Glu
 290 295 300

ggc ggt ggt agc ttt cag gct gtt gaa caa gtg aaa ttc ctg aag aaa 960
 Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys
 305 310 315 320

ctg ttt gag aag ggc taa 978
 Leu Phe Glu Lys Gly
 325

<210> 60

<211> 325

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 60

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 Tyr 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 Val Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
 145 150 155 160

ES 2 784 495 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 Val 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 Thr Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Ser 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> 61
- <211> 978
- <212> ADN
- 5 <213> secuencia artificial

- <220>
- <223> construcción sintética

- <220>
- <221> CDS
- 10 <222> (1)..(978)

<400> 61

atg gcg ttc ttc gac ctg cct ctg gaa gaa ctg aag aaa tac cgt cca 48
 Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
 1 5 10 15

gag cgt tac gaa gag aag gac ttc gac gag ttc tgg gag gaa act ctg 96

ES 2 784 495 T3

Glu	Arg	Tyr	Glu	Glu	Lys	Asp	Phe	Asp	Glu	Phe	Trp	Glu	Glu	Thr	Leu		
			20					25					30				
gcg	gag	agc	gaa	aag	ttt	ccg	ctg	gac	cca	gtg	ttc	gag	cgt	atg	gaa		144
Ala	Glu	Ser	Glu	Lys	Phe	Pro	Leu	Asp	Pro	Val	Phe	Glu	Arg	Met	Glu		
		35					40					45					
tct	cac	ctg	aaa	acc	gtg	gag	gca	tat	gac	ggt	act	ttt	tct	ggt	tac		192
Ser	His	Leu	Lys	Thr	Val	Glu	Ala	Tyr	Asp	Val	Thr	Phe	Ser	Gly	Tyr		
	50					55					60						
cgt	ggc	cag	cgt	atc	aaa	ggc	tgg	ctg	ctg	ggt	ccg	aaa	ctg	gag	gaa		240
Arg	Gly	Gln	Arg	Ile	Lys	Gly	Trp	Leu	Leu	Val	Pro	Lys	Leu	Glu	Glu		
65					70					75					80		
gaa	aaa	ctg	ccg	tgc	gta	ggt	cag	tac	atc	ggt	tac	aac	ggt	ggc	cgt		288
Glu	Lys	Leu	Pro	Cys	Val	Val	Gln	Tyr	Ile	Gly	Tyr	Asn	Gly	Gly	Arg		
				85					90					95			
ggc	ttt	ccg	cac	gat	tgg	ctg	ttc	tgg	ccg	tct	atg	ggc	tac	att	tgc		336
Gly	Phe	Pro	His	Asp	Trp	Leu	Phe	Trp	Pro	Ser	Met	Gly	Tyr	Ile	Cys		
			100					105						110			
ttc	gtc	atg	gat	act	cgt	ggt	cag	ggt	tcc	ggc	tgg	ctg	aaa	ggc	gat		384
Phe	Val	Met	Asp	Thr	Arg	Gly	Gln	Gly	Ser	Gly	Trp	Leu	Lys	Gly	Asp		
			115				120						125				
act	ccg	gat	tat	ccg	gag	ggc	ccg	gta	gac	ccg	cag	tac	cct	ggc	ttc		432
Thr	Pro	Asp	Tyr	Pro	Glu	Gly	Pro	Val	Asp	Pro	Gln	Tyr	Pro	Gly	Phe		
			130			135						140					
atg	acg	cgt	ggt	att	ctg	gat	ccg	cgt	acc	tat	tac	tat	cgc	cgc	ggt		480
Met	Thr	Arg	Gly	Ile	Leu	Asp	Pro	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Tyr	Arg	Arg	Val		
145					150					155					160		
ttt	acc	gat	gca	ggt	cgt	gcc	gta	gag	gcc	gcg	gct	tct	ttc	cct	cag		528
Phe	Thr	Asp	Ala	Val	Arg	Ala	Val	Glu	Ala	Ala	Ala	Ser	Phe	Pro	Gln		
				165					170						175		
ggt	gac	cag	gag	cgt	att	ggt	atc	gct	ggt	ggc	tcc	cag	ggt	ggc	ggc		576
Val	Asp	Gln	Glu	Arg	Ile	Val	Ile	Ala	Gly	Gly	Ser	Gln	Gly	Gly	Gly		
			180					185						190			
atc	gcc	cag	gcg	gta	tct	gcg	ctg	agc	aag	aaa	gct	aag	gca	ctg	ctg		624
Ile	Ala	Gln	Ala	Val	Ser	Ala	Leu	Ser	Lys	Lys	Ala	Lys	Ala	Leu	Leu		
			195				200							205			
tgt	gac	gtc	ccg	ttc	ctg	tgt	cac	ttc	cgt	cgc	gct	ggt	cag	ctg	gta		672
Cys	Asp	Val	Pro	Phe	Leu	Cys	His	Phe	Arg	Arg	Ala	Val	Gln	Leu	Val		
		210				215						220					
gat	acc	cat	ccg	tac	gcg	gag	att	act	aac	ttc	ctg	aaa	act	cac	cgc		720
Asp	Thr	His	Pro	Tyr	Ala	Glu	Ile	Thr	Asn	Phe	Leu	Lys	Thr	His	Arg		
225					230					235					240		
gac	aaa	gaa	gaa	atc	ggt	ttc	cgc	acc	ctg	tcc	tat	ttc	gac	ggc	ggt		768
Asp	Lys	Glu	Glu	Ile	Val	Phe	Arg	Thr	Leu	Ser	Tyr	Phe	Asp	Gly	Val		
				245					250					255			
aac	ttc	gcg	gct	cgt	gca	aaa	att	ccg	gca	ctg	ttc	tct	ggt	ggt	ctg		816
Asn	Phe	Ala	Ala	Arg	Ala	Lys	Ile	Pro	Ala	Leu	Phe	Ser	Val	Gly	Leu		
				260				265						270			

ES 2 784 495 T3

atg gac aac atc agc cct cct tct acc gtt ttc gcg gca tat aac tat 864
 Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr
 275 280 285

tat gcg ggt ccg aaa gaa atc cgt atc tat ccg tac aac aac cac gaa 912
 Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
 290 295 300

ggc ggt ggt agc ttt cag gct gtt gaa caa gtg aaa ttc ctg aag aaa 960
 Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys
 305 310 315 320

ctg ttt gag aag ggc taa 978
 Leu Phe Glu Lys Gly
 325

<210> 62
 <211> 325
 <212> PRT
 5 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 62

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

ES 2 784 495 T3

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 Gln 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> 63
<211> 978
<212> ADN

5 <213> secuencia artificial

<220>
<223> construcción sintética

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(978)

10

<400> 63

atg gcg ttc ttc gac ctg cct ctg gaa gaa ctg aag aaa tac cgt cca

48

ES 2 784 495 T3

Met	Ala	Phe	Phe	Asp	Leu	Pro	Leu	Glu	Glu	Leu	Lys	Lys	Tyr	Arg	Pro		
1				5					10					15			
gag cgt tac gaa gag aag gac ttc gac gag ttc tgg gag gaa act ctg																	96
Glu	Arg	Tyr	Glu	Glu	Lys	Asp	Phe	Asp	Glu	Phe	Trp	Glu	Glu	Thr	Leu		
			20					25					30				
gcg gag agc gaa aag ttt ccg ctg gac cca gtg ttc gag cgt atg gaa																	144
Ala	Glu	Ser	Glu	Lys	Phe	Pro	Leu	Asp	Pro	Val	Phe	Glu	Arg	Met	Glu		
		35					40					45					
tct cac ctg aaa acc gtg gag gca tat gac gtt act ttt tct ggt tac																	192
Ser	His	Leu	Lys	Thr	Val	Glu	Ala	Tyr	Asp	Val	Thr	Phe	Ser	Gly	Tyr		
	50					55					60						
cgt ggc cag cgt atc aaa ggc tgg ctg ctg gtt ccg aaa ctg gag gaa																	240
Arg	Gly	Gln	Arg	Ile	Lys	Gly	Trp	Leu	Leu	Val	Pro	Lys	Leu	Glu	Glu		
65					70					75				80			
gaa aaa ctg ccg tgc gta gtt cag tac atc ggt tac aac ggt ggc cgt																	288
Glu	Lys	Leu	Pro	Cys	Val	Val	Gln	Tyr	Ile	Gly	Tyr	Asn	Gly	Gly	Arg		
				85					90				95				
ggc ttt ccg cac gat tgg ctg ttc tgg ccg tct atg ggc ttc att tgc																	336
Gly	Phe	Pro	His	Asp	Trp	Leu	Phe	Trp	Pro	Ser	Met	Gly	Phe	Ile	Cys		
			100					105					110				
ttc gtc atg gat act cgt ggt cag ggt tcc ggc tgg ctg aaa ggc gat																	384
Phe	Val	Met	Asp	Thr	Arg	Gly	Gln	Gly	Ser	Gly	Trp	Leu	Lys	Gly	Asp		
		115					120					125					
act ccg gat tat ccg gag ggc ccg gta gac ccg cag tac cct ggc ttc																	432
Thr	Pro	Asp	Tyr	Pro	Glu	Gly	Pro	Val	Asp	Pro	Gln	Tyr	Pro	Gly	Phe		
		130				135					140						
atg acg cgt ggt att ctg gat ccg cgt acc tat tac tat cgc cgc gtt																	480
Met	Thr	Arg	Gly	Ile	Leu	Asp	Pro	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Tyr	Arg	Arg	Val		
145					150					155					160		
ttt acc gat gca gtt cgt gcc gta gag gcc gcg gct tct ttc cct cag																	528
Phe	Thr	Asp	Ala	Val	Arg	Ala	Val	Glu	Ala	Ala	Ala	Ser	Phe	Pro	Gln		
				165					170					175			
gtt gac cag gag cgt att gtt atc gct ggt ggc tcc cag ggt ggc ggc																	576
Val	Asp	Gln	Glu	Arg	Ile	Val	Ile	Ala	Gly	Gly	Ser	Gln	Gly	Gly	Gly		
			180					185					190				
atc gcc ctg gcg gta tct gcg ctg agc aag aaa gct aag gca ctg ctg																	624
Ile	Ala	Leu	Ala	Val	Ser	Ala	Leu	Ser	Lys	Lys	Ala	Lys	Ala	Leu	Leu		
		195					200					205					
tgt gac gtc ccg ttc ctg tgt cac ttc cgt cgc gct gtt cag ctg gta																	672
Cys	Asp	Val	Pro	Phe	Leu	Cys	His	Phe	Arg	Arg	Ala	Val	Gln	Leu	Val		
		210				215					220						
gat acc cat ccg tac gcg gag att act aac ttc ctg aaa act cac cgc																	720
Asp	Thr	His	Pro	Tyr	Ala	Glu	Ile	Thr	Asn	Phe	Leu	Lys	Thr	His	Arg		
225					230					235					240		
gac aaa gaa gaa atc gtt ttc cgc acc ctg tcc tat ttc gac ggc gtt																	768
Asp	Lys	Glu	Glu	Ile	Val	Phe	Arg	Thr	Leu	Ser	Tyr	Phe	Asp	Gly	Val		
				245					250					255			

ES 2 784 495 T3

aac ttc gcg gct cgt gca aaa att ccg gca ctg ttc tct gtt ggt ctg 816
 Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu
 260 265 270

atg gac aac atc agc cct cct tct acc gtt ttc gcg gca tat aac tat 864
 Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr
 275 280 285

tat gcg ggt ccg aaa gaa atc cgt atc tat ccg tac aac aac cac gaa 912
 Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
 290 295 300

ggc ggt ggt agc ttt cag gct gtt gaa caa gtg aaa ttc ctg aag aaa 960
 Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys
 305 310 315 320

ctg ttt gag aag ggc taa 978
 Leu Phe Glu Lys Gly
 325

<210> 64

<211> 325

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 64

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 Phe 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 2 784 495 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> 65
 <211> 12
 <212> PRT
 5 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 65

Arg Val Pro Asn Lys Thr Val Thr Val Asp Gly Ala

10 1 5 10

<210> 66
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 66
Asp Arg His Lys Ser Lys Tyr Ser Ser Thr Lys Ser
1 5 10
 <210> 67
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 10 <400> 67
Lys Asn Phe Pro Gln Gln Lys Glu Phe Pro Leu Ser
1 5 10
 <210> 68
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 15 <400> 68
Gln Arg Asn Ser Pro Pro Ala Met Ser Arg Arg Asp
1 5 10
 <210> 69
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 20 <400> 69
Thr Arg Lys Pro Asn Met Pro His Gly Gln Tyr Leu
1 5 10
 <210> 70
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 25 <400> 70
Lys Pro Pro His Leu Ala Lys Leu Pro Phe Thr Thr
1 5 10
 <210> 71
 <211> 12
 <212> PRT

<213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 71

Asn Lys Arg Pro Pro Thr Ser His Arg Ile His Ala
 5 **1** **5** **10**

<210> 72
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

10 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 72

Asn Leu Pro Arg Tyr Gln Pro Pro Cys Lys Pro Leu
 1 **5** **10**

15 <210> 73
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

20 <400> 73

Arg Pro Pro Trp Lys Lys Pro Ile Pro Pro Ser Glu
 1 **5** **10**

<210> 74
 <211> 12
 <212> PRT
 25 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 74

Arg Gln Arg Pro Lys Asp His Phe Phe Ser Arg Pro
 30 **1** **5** **10**

<210> 75
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

35 <220>
 <223> Construcción sintética

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_NUEVA
 <222> (6)..(6)
 40 <223> Xaa = Thr o Pro

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_NUEVA
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa = Thr o Pro

45 <400> 75

Ser Val Pro Asn Lys Xaa Val Thr Val Asp Gly Xaa
1 5 10
 5 <210> 76
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 76
Thr Thr Lys Trp Arg His Arg Ala Pro Val Ser Pro
1 5 10
 10 <210> 77
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Construcción sintética
 <400> 77
Trp Leu Gly Lys Asn Arg Ile Lys Pro Arg Ala Ser
1 5 10
 20 <210> 78
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 78
Ser Asn Phe Lys Thr Pro Leu Pro Leu Thr Gln Ser
1 5 10
 25 <210> 79
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 79
Ser Val Ser Val Gly Met Lys Pro Ser Pro Arg Pro
1 5 10
 35 <210> 80
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 40 <400> 80
Asp Leu His Thr Val Tyr His
1 5
 <210> 81

<211> 7
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Construcción sintética

 <400> 81

His Ile Lys Pro Pro Thr Arg
1 5

 <210> 82
 <211> 7
 10 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Construcción sintética

 <400> 82

His Pro Val Trp Pro Ala Ile
 15 **1 5**

 <210> 83
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Construcción sintética

 <400> 83

Met Pro Leu Tyr Tyr Leu Gln
1 5

 <210> 84
 25 <211> 26
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Construcción sintética

 30 <400> 84

His Leu Thr Val Pro Trp Arg Gly Gly Gly Ser Ala Val Pro Phe Tyr
1 5 10 15

Ser His Ser Gln Ile Thr Leu Pro Asn His
20 25

 <210> 85
 <211> 41
 <212> PRT
 35 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Construcción sintética

 <400> 85

ES 2 784 495 T3

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

Thr Ser Lys Lys Glu Lys Arg Glu Asn Arg Lys Val Pro Phe Tyr Ser
 20 25 30

His Ser Val Thr Ser Arg Gly Asn Val
 35 40

<210> 86
 <211> 7
 <212> PRT
 5 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 86

Lys His Pro Thr Tyr Arg Gln
 1 5

10 <210> 87
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 15 <223> Construcción sintética
 <400> 87

His Pro Met Ser Ala Pro Arg
 1 5

<210> 88
 <211> 7
 20 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 88

Met Pro Lys Tyr Tyr Leu Gln
 1 5

<210> 89
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

30 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 89

Met His Ala His Ser Ile Ala
 1 5

<210> 90
 35 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 90

Ala Lys Pro Ile Ser Gln His Leu Gln Arg Gly Ser
 1 5 10

5 <210> 91
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 10 <223> Construcción sintética

<400> 91

Ala Pro Pro Thr Pro Ala Ala Ala Ser Ala Thr Thr
 1 5 10

15 <210> 92
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 92

Asp Pro Thr Glu Gly Ala Arg Arg Thr Ile Met Thr
 1 5 10

20 <210> 93
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

25 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 93

Leu Asp Thr Ser Phe Pro Pro Val Pro Phe His Ala
 1 5 10

30 <210> 94
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

35 <400> 94

Leu Asp Thr Ser Phe His Gln Val Pro Phe His Gln
 1 5 10

40 <210> 95
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 95

Leu Pro Arg Ile Ala Asn Thr Trp Ser Pro Ser
1 5 10
 <210> 96
 <211> 12
 <212> PRT
 5 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 96
Arg Thr Asn Ala Ala Asp His Pro Ala Ala Val Thr
1 5 10
 10 <210> 97
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Construcción sintética
 <400> 97
Ser Leu Asn Trp Val Thr Ile Pro Gly Pro Lys Ile
1 5 10
 20 <210> 98
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 98
Thr Asp Met Gln Ala Pro Thr Lys Ser Tyr Ser Asn
1 5 10
 25 <210> 99
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 99
Thr Ile Met Thr Lys Ser Pro Ser Leu Ser Cys Gly
1 5 10
 35 <210> 100
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 40 <400> 100
Thr Pro Ala Leu Asp Gly Leu Arg Gln Pro Leu Arg
1 5 10
 <210> 101

<211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Construcción sintética

 <400> 101

Thr Tyr Pro Ala Ser Arg Leu Pro Leu Leu Ala Pro
1 5 10

 <210> 102
 <211> 12
 10 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Construcción sintética

 <400> 102

Ala Lys Thr His Lys His Pro Ala Pro Ser Tyr Ser
 15 **1 5 10**

 <210> 103
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Construcción sintética

 <400> 103

Thr Asp Pro Thr Pro Phe Ser Ile Ser Pro Glu Arg
1 5 10

 <210> 104
 25 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Construcción sintética

 30 <400> 104

Ser Gln Asn Trp Gln Asp Ser Thr Ser Tyr Ser Asn
1 5 10

 <210> 105
 <211> 12
 <212> PRT
 35 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Construcción sintética

 <400> 105

Trp His Asp Lys Pro Gln Asn Ser Ser Lys Ser Thr
1 5 10

 40 <210> 106
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 106

Leu Asp Val Glu Ser Tyr Lys Gly Thr Ser Met Pro
1 5 10

5 <210> 107
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 10 <223> Construcción sintética

<400> 107

Asn Thr Pro Lys Glu Asn Trp
1 5

15 <210> 108
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 108

Asn Thr Pro Ala Ser Asn Arg
1 5

20 <210> 109
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

25 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 109

Pro Arg Gly Met Leu Ser Thr
1 5

30 <210> 110
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

35 <400> 110

Pro Pro Thr Tyr Leu Ser Thr
1 5

40 <210> 111
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 111

Thr Ile Pro Thr His Arg Gln His Asp Tyr Arg Ser
1 5 10

<210> 112

<211> 7

5 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 112

Thr Pro Pro Thr His Arg Leu
1 5

10

<210> 113

<211> 7

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 113

Leu Pro Thr Met Ser Thr Pro
1 5

20

<210> 114

<211> 7

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

25

<400> 114

Leu Gly Thr Asn Ser Thr Pro
1 5

30

<210> 115

<211> 12

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 115

Thr Pro Leu Thr Gly Ser Thr Asn Leu Leu Ser Ser
1 5 10

35

<210> 116

<211> 7

<212> PRT

<213> secuencia artificial

40

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 116

Thr Pro Leu Thr Lys Glu Thr

1 5

<210> 117
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

5

<220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 117

Lys Gln Ser His Asn Pro Pro

1 5

<210> 118
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

10

<220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 118

15

Gln Gln Ser His Asn Pro Pro

1 5

<210> 119
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

20

<220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 119

Thr Gln Pro His Asn Pro Pro

1 5

<210> 120
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

25

<220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 120

30

Ser Thr Asn Leu Leu Arg Thr Ser Thr Val His Pro

1 5 10

<210> 121
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

35

<220>
 <223> Construcción sintética

40

<400> 121

His Thr Gln Pro Ser Tyr Ser Ser Thr Asn Leu Phe

1 5 10

<210> 122
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 122
Ser Leu Leu Ser Ser His Ala
1 5
 10 <210> 123
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 15 <400> 123
Gln Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ser Ser His Ala Val
1 5 10
 <210> 124
 <211> 7
 <212> PRT
 20 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 124
Asn Ala Ser Pro Ser Ser Leu
1 5
 25 <210> 125
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Construcción sintética
 <400> 125
His Ser Pro Ser Ser Leu Arg
1 5
 35 <210> 126
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 40 <221> CARACTERÍSTICA_NUEVA
 <222> (2)..(2)
 <223> X= H, R o N
 <220>
 45 <221> CARACTERÍSTICA_NUEVA
 <222> (2)..(2)

<223> X= His, Arg o Asn

<400> 126

Lys Xaa Ser His His Thr His
1 5

5 <210> 127
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_NUEVA
 <222> (2)..(2)
 <223> X = H, R o N

15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_NUEVA
 <222> (2)..(2)
 <223> X = His, Arg o Asn

<400> 127

Glu Xaa Ser His His Thr His
1 5

20 <210> 128
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

25 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 128

Ser His His Thr His Tyr Gly Gln Pro Gly Pro Val
1 5 10

30 <210> 129
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 129

35 **Leu Glu Ser Thr Ser Leu Leu**
1 5

<210> 130
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

40 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 130

Asp Leu Thr Leu Pro Phe His
1 5

<210> 131
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 131
Arg Thr Asn Ala Ala Asp His Pro
1 5
 10 <210> 132
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 15 <400> 132
Ile Pro Trp Trp Asn Ile Arg Ala Pro Leu Asn Ala
1 5 10
 <210> 133
 <211> 18
 <212> PRT
 20 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 133
Glu Gln Ile Ser Gly Ser Leu Val Ala Ala Pro Trp Glu Gly Glu Gly
1 5 10 15

Glu Arg
 25 <210> 134
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 30 <223> péptido sintético de unión al cabello
 <400> 134
Thr Pro Pro Glu Leu Leu His Gly Ala Pro Arg Ser
1 5 10
 <210> 135
 <211> 18
 35 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 135

Leu Asp Thr Ser Phe His Gln Val Pro Phe His Gln Lys Arg Lys Arg
 1 5 10 15

Lys Asp

<210> 136
 <211> 18
 <212> PRT
 5 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 136

Glu Gln Ile Ser Gly Ser Leu Val Ala Ala Pro Trp Lys Arg Lys Arg
 1 5 10 15

Lys Asp

10 <210> 137
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Construcción sintética
 <400> 137

Thr Pro Pro Glu Leu Leu His Gly Asp Pro Arg Ser Lys Arg Lys Arg
 1 5 10 15

Lys Asp

20 <210> 138
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 138

Asn Thr Ser Gln Leu Ser Thr Glu Gly Glu Gly Glu Asp
 1 5 10

25 <210> 139
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 139

Thr Pro Pro Glu Leu Leu His Gly Asp Pro Arg Ser Cys
 1 5 10

35 <210> 140
 <211> 20
 <212> PRT

ES 2 784 495 T3

<213> secuencia artificial

<220>

<223> péptido sintético de unión al cabello

<400> 140

His Ile Asn Lys Thr Asn Pro His Gln Gly Asn His His Ser Glu Lys
1 5 10 15

Thr Gln Arg Gln
5 20

<210> 141

<211> 15

<212> PRT

<213> secuencia artificial

10 <220>

<223> Construcción sintética

<400> 141

His Ala His Lys Asn Gln Lys Glu Thr His Gln Arg His Ala Ala
1 5 10 15

<210> 142

<211> 15

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15 <220>

<223> Construcción sintética

20 <400> 142

His Glu His Lys Asn Gln Lys Glu Thr His Gln Arg His Ala Ala
1 5 10 15

<210> 143

<211> 20

<212> PRT

25 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 143

His Asn His Met Gln Glu Arg Tyr Thr Glu Pro Gln His Ser Pro Ser
1 5 10 15

Val Asn Gly Leu
20

30 <210> 144

<211> 17

<212> PRT

<213> secuencia artificial

35 <220>

<223> Construcción sintética

<400> 144

Thr His Ser Thr His Asn His Gly Ser Pro Arg His Thr Asn Ala Asp
 1 5 10 15

Ala

- <210> 145
- <211> 20
- <212> PRT
- 5 <213> secuencia artificial
- <220>
- <223> péptido sintético de unión al cabello
- <400> 145

Gly Ser Cys Val Asp Thr His Lys Ala Asp Ser Cys Val Ala Asn Asn
 1 5 10 15

Gly Pro Ala Thr
 20

- 10
- <210> 146
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> secuencia artificial
- 15 <220>
- <223> péptido sintético de unión al cabello
- <400> 146

Ala Gln Ser Gln Leu Pro Asp Lys His Ser Gly Leu His Glu Arg Ala
 1 5 10 15

Pro Gln Arg Tyr
 20

- 20 <210> 147
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> secuencia artificial
- <220>
- <223> Construcción sintética
- 25 <400> 147

Ala Gln Ser Gln Leu Pro Ala Lys His Ser Gly Leu His Glu Arg Ala
 1 5 10 15

Pro Gln Arg Tyr
 20

- 30 <210> 148
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> secuencia artificial
- <220>
- <223> Construcción sintética
- <400> 148

Ala Gln Ser Gln Leu Pro Glu Lys His Ser Gly Leu His Glu Arg Ala
 1 5 10 15

Pro Gln Arg Tyr
 20

- <210> 149
- <211> 20
- <212> PRT
- 5 <213> secuencia artificial
- <220>
- <223> péptido sintético de unión al cabello
- <400> 149

Thr Asp Met Met His Asn His Ser Asp Asn Ser Pro Pro His Arg Arg
 1 5 10 15

Ser Pro Arg Asn
 20

- 10 <210> 150
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> secuencia artificial
- <220>
- 15 <223> péptido sintético de unión al cabello
- <400> 150

Thr Pro Pro Glu Leu Ala His Thr Pro His His Leu Ala Gln Thr Arg
 1 5 10 15

Leu Thr Asp Arg
 20

- 20 <210> 151
- <211> 12
- <212> PRT
- <213> secuencia artificial
- <220>
- <223> Construcción sintética
- <400> 151

Arg Leu Leu Arg Leu Leu Arg Leu Leu Arg Leu Leu
 25 1 5 10

- <210> 152
- <211> 12
- <212> PRT
- <213> secuencia artificial
- 30 <220>
- <223> Construcción sintética
- <400> 152

Thr Pro Pro Glu Leu Leu His Gly Glu Pro Arg Ser
 1 5 10

- <210> 153

<211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Construcción sintética

 <400> 153

Thr Pro Pro Glu Leu Leu His Gly Ala Pro Arg Ser
1 5 10

 <210> 154
 <211> 12
 10 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Construcción sintética

 <400> 154

Glu Gln Ile Ser Gly Ser Leu Val Ala Ala Pro Trp
 15 **1 5 10**

 <210> 155
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Construcción sintética

 <400> 155

Asn Glu Val Pro Ala Arg Asn Ala Pro Trp Leu Val
1 5 10

 <210> 156
 25 <211> 13
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Construcción sintética

 30 <400> 156

Asn Ser Pro Gly Tyr Gln Ala Asp Ser Val Ala Ile Gly
1 5 10

 <210> 157
 <211> 12
 <212> PRT
 35 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Construcción sintética

 <400> 157

Ala Lys Pro Ile Ser Gln His Leu Gln Arg Gly Ser
1 5 10

 40 <210> 158
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 158

Leu Asp Thr Ser Phe Pro Pro Val Pro Phe His Ala
1 5 10

5 <210> 159
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 159

Ser Leu Asn Trp Val Thr Ile Pro Gly Pro Lys Ile
1 5 10

15 <210> 160
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 160

Thr Gln Asp Ser Ala Gln Lys Ser Pro Ser Pro Leu
1 5 10

20 <210> 161
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

25 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 161

Lys Glu Leu Gln Thr Arg Asn Val Val Gln Arg Glu
1 5 10

30 <210> 162
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

35 <400> 162

Gln Arg Asn Ser Pro Pro Ala Met Ser Arg Arg Asp
1 5 10

40 <210> 163
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 163

Thr Pro Thr Ala Asn Gln Phe Thr Gln Ser Val Pro
1 5 10
 <210> 164
 <211> 12
 <212> PRT
 5 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 164

Ala Ala Gly Leu Ser Gln Lys His Glu Arg Asn Arg
1 5 10
 10 <210> 165
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Construcción sintética
 <400> 165

Glu Thr Val His Gln Thr Pro Leu Ser Asp Arg Pro
1 5 10
 20 <210> 166
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 166

Lys Asn Phe Pro Gln Gln Lys Glu Phe Pro Leu Ser
1 5 10
 25 <210> 167
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 167

Leu Pro Ala Leu His Ile Gln Arg His Pro Arg Met
1 5 10
 35 <210> 168
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 40 <400> 168

Gln Pro Ser His Ser Gln Ser His Asn Leu Arg Ser
1 5 10
 <210> 169

<211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Construcción sintética

 <400> 169

Arg Gly Ser Gln Lys Ser Lys Pro Pro Arg Pro Pro
1 5 10

 <210> 170
 <211> 12
 10 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Construcción sintética

 <400> 170

Thr His Thr Gln Lys Thr Pro Leu Leu Tyr Tyr His
 15 **1 5 10**

 <210> 171
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Construcción sintética

 <400> 171

Thr Lys Gly Ser Ser Gln Ala Ile Leu Lys Ser Thr
1 5 10

 <210> 172
 25 <211> 7
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Construcción sintética

 30 <400> 172

Thr Ala Ala Thr Thr Ser Pro
1 5

 <210> 173
 <211> 7
 <212> PRT
 35 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Construcción sintética

 <400> 173

Leu Gly Ile Pro Gln Asn Leu
1 5

 40 <210> 174
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

ES 2 784 495 T3

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 174

Thr His Ser Thr His Asn His Gly Ser Pro Arg His Thr Asn Ala Asp
1 5 10 15

Ala Gly Asn Pro
20

5 <210> 175

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética

<400> 175

Gln Gln His Lys Val His His Gln Asn Pro Asp Arg Ser Thr Gln Asp
1 5 10 15

Ala His His Ser
20

<210> 176

<211> 15

15 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 176

20 His His Gly Thr His His Asn Ala Thr Lys Gln Lys Asn His Val
1 5 10 15

<210> 177

<211> 15

<212> PRT

<213> secuencia artificial

25 <220>

<223> Construcción sintética

<400> 177

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

<210> 178

30 <211> 12

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

35 <400> 178

Ser Val Ser Val Gly Met Lys Pro Ser Pro Arg Pro
1 5 10

<210> 179

<211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 5 <223> péptido sintético de unión al cabello

 <400> 179

Thr Pro Pro Thr Asn Val Leu Met Leu Ala Thr Lys
1 5 10

 <210> 180
 10 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Construcción sintética

 15 <400> 180

Thr Pro Pro Glu Leu Leu His Gly Asp Pro Arg Ser
1 5 10

 <210> 181
 <211> 7
 <212> PRT
 20 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> péptido sintético de unión al cabello

 <400> 181

Asn Thr Ser Gln Leu Ser Thr
1 5

 25 <210> 182
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 30 <223> Construcción sintética

 <400> 182

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

 <210> 183
 <211> 12
 35 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> péptido sintético de unión al cabello

 <400> 183

Gly Met Pro Ala Met His Trp Ile His Pro Phe Ala
 40 **1 5 10**

 <210> 184
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> péptido sintético de unión al cabello

<400> 184

His Asp His Lys Asn Gln Lys Glu Thr His Gln Arg His Ala Ala
1 5 10 15

5 <210> 185
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 10 <223> Construcción sintética

<400> 185

His Asn His Met Gln Glu Arg Tyr Thr Asp Pro Gln His Ser Pro Ser
1 5 10 15

Val Asn Gly Leu
20

<210> 186
 <211> 20
 15 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> péptido sintético de unión al cabello

<400> 186

Thr Ala Glu Ile Gln Ser Ser Lys Asn Pro Asn Pro His Pro Gln Arg
1 5 10 15

Ser Trp Thr Asn
20

20 <210> 187
 <211> 21
 <212> **PRT**
 <213> secuencia artificial

25 <220>
 <223> Péptido de unión al cabello teñido

<400> 187

Ser Ser Ala Asp Phe Ala Ser Phe Gly Phe Phe Gly Phe Ser Ala Ala
1 5 10 15

Ser Ala Asp Ser Arg
20

<210> 188
 30 <211> 23
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido de unión al cabello teñido

35 <400> 188

Ser Ser Phe Ala Glu Ala Trp Ser Arg Ala Trp Pro Arg Ala Glu Val
 1 5 10 15

Phe Phe Pro Ser Arg Gly Tyr
 20

<210> 189
 <211> 17
 <212> PRT
 5 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido de unión al cabello teñido
 <400> 189

Ser Ser Phe Ser Val Asn Glu Pro His Ala Trp Met Ala Pro Leu Ser
 1 5 10 15

Arg

10 <210> 190
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Péptido de unión al cabello teñido
 <400> 190

Ser Ser Phe Ser Trp Val Tyr Gly His Gly Gly Leu Gly Phe Ala Ser
 1 5 10 15

Arg

20 <210> 191
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido de unión al cabello teñido
 <400> 191

Ser Ser Phe Val Ser Trp Ser Pro Tyr Lys Ser Pro Pro Glu Leu Ser
 1 5 10 15

Arg

25 <210> 192
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Péptido de unión al cabello teñido
 <400> 192

Ser Ser Phe Tyr Gly Ser Ser Ala Phe Val Ser Ser Gly Val Ser Val
1 5 10 15

Ala Tyr Gly Ser Arg
20

- <210> 193
- <211> 21
- <212> PRT
- 5 <213> secuencia artificial
- <220>
- <223> Péptido de unión al cabello teñido
- <400> 193

Ser Ser Gly Ser Val Ala Val Ser Ala Glu Ala Ser Trp Phe Ser Gly
1 5 10 15

Val Ala Ala Ser Arg
20

- 10 <210> 194
- <211> 15
- <212> PRT
- <213> secuencia artificial
- <220>
- 15 <223> Péptido de unión al cabello teñido
- <400> 194

Ser Ser His Asp Glu His Tyr Gln Tyr His Tyr Tyr Ser Ser Arg
1 5 10 15

- 20 <210> 195
- <211> 15
- <212> PRT
- <213> secuencia artificial
- <220>
- <223> Péptido de unión al cabello teñido
- <400> 195

Ser Ser His Tyr Tyr Tyr Asn Asp Tyr Asp His Gln Ser Ser Arg
1 5 10 15

- 25 <210> 196
- <211> 17
- <212> PRT
- <213> secuencia artificial
- <220>
- 30 <223> Péptido de unión al cabello teñido
- <400> 196

Ser Ser Leu Phe Asn Met Tyr Gly His Gln Ser Val Leu Gly Pro Ser
1 5 10 15

Arg

- 35 <210> 197
- <211> 17

<212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido de unión al cabello teñido

5 <400> 197

Ser Ser Leu Phe Ser Asp Val His Tyr Gly Ser Asn Lys Ala Leu Ser
 1 5 10 15

Arg

<210> 198
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

10

<220>
 <223> Péptido de unión al cabello teñido
 <400> 198

Ser Ser Leu Leu Ser Asp Phe His Tyr Gly Asp Met Trp Asp Ala Ser
 1 5 10 15

Arg

<210> 199
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

15

<220>
 <223> Péptido de unión al cabello teñido
 <400> 199

20

Ser Ser Asn Tyr Asn Tyr Asn Tyr Asn Tyr Gln Tyr Ser Ser Arg
 1 5 10 15

<210> 200
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

25

<220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 200

Ser Ser Asn Tyr Asn Tyr Asn Tyr Asn Tyr Gln Tyr Ser Ser Arg Glu
 1 5 10 15

Gly Glu Gly Glu Arg
 20

30

<210> 201
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> SECUENCIA ARTIFICIAL

35

<220>
 <223> Construcción sintética

ES 2 784 495 T3

<400> 201

Ser Ser Asn Tyr Asn Tyr Asn Tyr Asn Tyr Gln Tyr Ser Ser Arg Lys
 1 5 10 15

Arg Lys Arg Lys Asp
 20

<210> 202

<211> 15

5 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión al cabello teñido

<400> 202

10 Ser Ser Gln Tyr Tyr Gln Asp Tyr Gln Tyr Tyr His Ser Ser Arg
 1 5 10 15

<210> 203

<211> 23

<212> PRT

15 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión al cabello teñido

<400> 203

Ser Ser Ser Cys Met Gly Ser His Asn Pro Arg Met Ser Val Glu Glu
 1 5 10 15

Ser Thr Arg Asn Cys Ser Arg
 20

20 <210> 204

<211> 23

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido de unión al cabello teñido

<400> 204

Ser Ser Ser Cys Asn Asn Asn Trp Phe Tyr Ser Ser Thr Leu Pro Gly
 1 5 10 15

Gly Asp His Ala Cys Ser Arg
 20

<210> 205

<211> 23

30 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión al cabello teñido

<400> 205

ES 2 784 495 T3

Ser Ser Ser Cys Tyr Asp Val Glu Cys Ser Ser Phe Val Ala Trp Met
 1 5 10 15

Arg Gly Pro Ser Ser Ser Arg
 20

- <210> 206
- <211> 21
- <212> PRT
- 5 <213> secuencia artificial
- <220>
- <223> Péptido de unión al cabello teñido
- <400> 206

Ser Ser Ser Phe Ala Ala Ser Ser Ala Phe Ser Phe Leu Val Asp Ala
 1 5 10 15

Val Ala Trp Ser Arg
 20

- 10 <210> 207
- <211> 17
- <212> PRT
- <213> secuencia artificial
- <220>
- 15 <223> Péptido de unión al cabello teñido
- <400> 207

Ser Ser Ser Phe Ala Tyr Leu Val Pro Asp Asp Gly Trp Leu Ser Ser
 1 5 10 15

Arg

- <210> 208
- <211> 21
- 20 <212> PRT
- <213> secuencia artificial
- <220>
- <223> Péptido de unión al cabello teñido
- <400> 208

Ser Ser Ser Gly Ala Val Phe Ser Ser Gly Gly Ala Asp Ala Gly Trp
 1 5 10 15

Gly Val Trp Ser Arg
 20

- 25 <210> 209
- <211> 23
- <212> PRT
- <213> secuencia artificial
- <220>
- 30 <223> Péptido de unión al cabello teñido
- <400> 209

ES 2 784 495 T3

Ser Ser Ser Ser Ala Asp Ala Ala Tyr Gly His Cys Cys Gly Ala Gly
 1 5 10 15

Phe Ser Thr Phe Ser Ser Arg
 20

5 <210> 210
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido de unión al cabello teñido

<400> 210

Ser Ser Ser Ser Asp Val His Asn Ser Ile Ile Gly Trp Asp Phe Tyr
 1 5 10 15

10 His Ser Arg Gly Ser Ser Arg
 20

<210> 211
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido de unión al cabello teñido

<400> 211

Ser Ser Ser Ser Leu Asp Phe Phe Ser Tyr Ser Ala Phe Ser Gly Gly
 1 5 10 15

Val Ala Glu Ser Arg
 20

20 <210> 212
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido de unión al cabello teñido

25 <400> 212

Ser Ser Ser Ser Asn Asp Ser Asn Val Ser Trp Phe His Tyr Tyr Ala
 1 5 10 15

Ser Gly Leu Thr Ser Ser Arg
 20

30 <210> 213
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido de unión al cabello teñido

<400> 213

Ser Ser Val Asp Tyr Glu Val Pro Leu Ala Val Ala Ala Glu Trp Gly
1 5 10 15

Phe Ser Val Ser Arg
20

<210> 214

<211> 15

5 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión al cabello teñido

<400> 214

10 **Ser Ser Tyr His Tyr Asp Tyr Asp His Tyr Tyr Glu Ser Ser Arg**
1 5 10 15

<210> 215

<211> 15

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15 <220>

<223> Péptido de unión al cabello teñido

<400> 215

Ser Ser Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Gln Tyr Gln Asp Ser Ser Arg
1 5 10 15

20 <210> 216

<211> 15

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión al cabello teñido

25 <400> 216

Ser Ser Tyr Tyr Tyr Asp Tyr Tyr Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Arg
1 5 10 15

<210> 217

<211> 12

<212> PRT

30 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 217

Lys Arg Gly Arg His Lys Arg Pro Lys Arg His Lys
1 5 10

35 <210> 218

<211> 7

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

40 <223> Construcción sintética

<400> 218

Arg Leu Leu Arg Leu Leu Arg

1 5

<210> 219

<211> 12

5 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 219

His Lys Pro Arg Gly Gly Arg Lys Lys Ala Leu His

10 **1 5 10**

<210> 220

<211> 18

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15 <220>

<223> Construcción sintética

<400> 220

Lys Pro Arg Pro Pro His Gly Lys Lys His Arg Pro Lys His Arg Pro

1 5 10 15

Lys Lys

<210> 221

20 <211> 18

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

25 <400> 221

Arg Gly Arg Pro Lys Lys Gly His Gly Lys Arg Pro Gly His Arg Ala

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 222

<211> 12

30 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 222

Thr Pro Phe His Ser Pro Glu Asn Ala Pro Gly Ser

35 **1 5 10**

<210> 223

<211> 13

<212> PRT

<213> secuencia artificial

40 <220>

<223> Construcción sintética

<400> 223

Thr Pro Phe His Ser Pro Glu Asn Ala Pro Gly Ser Lys
1 5 10

5 <210> 224

<211> 16

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

10 <400> 224

Thr Pro Phe His Ser Pro Glu Asn Ala Pro Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 225

<211> 17

<212> PRT

15 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 225

Thr Pro Phe His Ser Pro Glu Asn Ala Pro Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Ser

20 <210> 226

<211> 15

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

25 <223> Construcción sintética

<400> 226

Thr Pro Phe His Ser Pro Glu Asn Ala Pro Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

<210> 227

<211> 7

30 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 227

Phe Thr Gln Ser Leu Pro Arg

35 **1 5**

<210> 228

<211> 12

<212> PRT

<213> secuencia artificial

40 <220>

<223> Construcción sintética

<400> 228

Lys Gln Ala Thr Phe Pro Pro Asn Pro Thr Ala Tyr
1 5 10

<210> 229

<211> 12

5 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 229

His Gly His Met Val Ser Thr Ser Gln Leu Ser Ile
10 1 5 10

<210> 230

<211> 7

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15 <220>

<223> Construcción sintética

<400> 230

Leu Ser Pro Ser Arg Met Lys
1 5

<210> 231

20 <211> 7

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

25 <400> 231

Leu Pro Ile Pro Arg Met Lys
1 5

<210> 232

<211> 7

<212> PRT

30 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 232

His Gln Arg Pro Tyr Leu Thr
1 5

35 <210> 233

<211> 7

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

40 <223> Construcción sintética

<400> 233

Phe Pro Pro Leu Leu Arg Leu
1 5

<210> 234
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 234
Gln Ala Thr Phe Met Tyr Asn
1 5

10 <210> 235
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Construcción sintética
 <400> 235
Val Leu Thr Ser Gln Leu Pro Asn His Ser Met
1 5 10

20 <210> 236
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 236
His Ser Thr Ala Tyr Leu Thr
 25 **1 5**

<210> 237
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 237
Ala Pro Gln Gln Arg Pro Met Lys Thr Phe Asn Thr
1 5 10

35 <210> 238
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 40 <400> 238
Ala Pro Gln Gln Arg Pro Met Lys Thr Val Gln Tyr
1 5 10

<210> 239
 <211> 7
 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 239

Pro Pro Trp Leu Asp Leu Leu

5 **1** **5**

<210> 240

<211> 7

<212> PRT

<213> secuencia artificial

10 <220>

 <223> Construcción sintética

 <400> 240

Pro Pro Trp Thr Phe Pro Leu

1 **5**

15 <210> 241

 <211> 7

 <212> PRT

 <213> secuencia artificial

 <220>

 <223> Construcción sintética

20 <400> 241

Ser Val Thr His Leu Thr Ser

1 **5**

 <210> 242

 <211> 7

 <212> PRT

25 <213> secuencia artificial

 <220>

 <223> Construcción sintética

 <400> 242

Val Ile Thr Arg Leu Thr Ser

1 **5**

30 <210> 243

 <211> 12

 <212> PRT

 <213> secuencia artificial

 <220>

35 <223> Construcción sintética

 <400> 243

Asp Leu Lys Pro Pro Leu Leu Ala Leu Ser Lys Val

1 **5** **10**

40 <210> 244

 <211> 12

 <212> PRT

 <213> secuencia artificial

 <220>

 <223> Construcción sintética

<400> 244

Ser His Pro Ser Gly Ala Leu Gln Glu Gly Thr Phe
1 5 10

<210> 245

<211> 12

5 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 245

10 **Phe Pro Leu Thr Ser Lys Pro Ser Gly Ala Cys Thr**
1 5 10

<210> 246

<211> 12

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15 <220>

<223> Construcción sintética

<400> 246

Asp Leu Lys Pro Pro Leu Leu Ala Leu Ser Lys Val
1 5 10

<210> 247

20 <211> 7

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

25 <400> 247

Pro Leu Leu Ala Leu His Ser
1 5

<210> 248

<211> 7

<212> PRT

30 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 248

Val Pro Ile Ser Thr Gln Ile
1 5

35 <210> 249

<211> 12

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

40 <223> Construcción sintética

<400> 249

Tyr Ala Lys Gln His Tyr Pro Ile Ser Thr Phe Lys
1 5 10

<210> 250
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 250
His Ser Thr Ala Tyr Leu Thr
1 5
 <210> 251
 10 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 15 <400> 251
Ser Thr Ala Tyr Leu Val Ala Met Ser Ala Ala Pro
1 5 10
 <210> 252
 <211> 12
 <212> PRT
 20 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 252
Ser Val Ser Val Gly Met Lys Pro Ser Pro Arg Pro
 25 **1 5 10**
 <210> 253
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 253
Thr Met Gly Phe Thr Ala Pro Arg Phe Pro His Tyr
1 5 10
 <210> 254
 35 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 40 <400> 254
Asn Leu Gln His Ser Val Gly Thr Ser Pro Val Trp
1 5 10
 <210> 255
 <211> 15
 <212> PRT
 45 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 255

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

5 <210> 256

<211> 12

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética

<400> 256

Asn Gln Ala Ala Ser Ile Thr Lys Arg Val Pro Tyr
1 5 10

<210> 257

<211> 14

15 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 257

Ser Gly Cys His Leu Val Tyr Asp Asn Gly Phe Cys Asp His
1 5 10

20 <210> 258

<211> 14

<212> PRT

<213> secuencia artificial

25 <220>

<223> Construcción sintética

<400> 258

Ala Ser Cys Pro Ser Ala Ser His Ala Asp Pro Cys Ala His
1 5 10

30 <210> 259

<211> 14

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

35 <400> 259

Asn Leu Cys Asp Ser Ala Arg Asp Ser Pro Arg Cys Lys Val
1 5 10

40 <210> 260

<211> 12

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 260

Asn His Ser Asn Trp Lys Thr Ala Ala Asp Phe Leu
1 5 10
 <210> 261
 <211> 12
 <212> PRT
 5 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 261
Gly Ser Ser Thr Val Gly Arg Pro Leu Ser Tyr Glu
1 5 10
 <210> 262
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 262
Ser Asp Thr Ile Ser Arg Leu His Val Ser Met Thr
1 5 10
 <210> 263
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 25 <400> 263
Ser Pro Leu Thr Val Pro Tyr Glu Arg Lys Leu Leu
1 5 10
 <210> 264
 <211> 12
 <212> PRT
 30 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 264
Ser Pro Tyr Pro Ser Trp Ser Thr Pro Ala Gly Arg
1 5 10
 <210> 265
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Construcción sintética
 <400> 265
Val Gln Pro Ile Thr Asn Thr Arg Tyr Glu Gly Gly
1 5 10
 <210> 266

<211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Construcción sintética

 <400> 266

Trp Pro Met His Pro Glu Lys Gly Ser Arg Trp Ser
1 5 10

 <210> 267
 <211> 14
 10 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Construcción sintética

 <400> 267

Asp Ala Cys Ser Gly Asn Gly His Pro Asn Asn Cys Asp Arg
 15 **1 5 10**

 <210> 268
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Construcción sintética

 <400> 268

Asp His Cys Leu Gly Arg Gln Leu Gln Pro Val Cys Tyr Pro
1 5 10

 <210> 269
 25 <211> 14
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Construcción sintética

 30 <400> 269

Asp Trp Cys Asp Thr Ile Ile Pro Gly Arg Thr Cys His Gly
1 5 10

 <210> 270
 <211> 12
 <212> PRT
 35 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Construcción sintética

 <400> 270

Ala Leu Pro Arg Ile Ala Asn Thr Trp Ser Pro Ser
 40 **1 5 10**

 <210> 271
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 271

Tyr Pro Ser Phe Ser Pro Thr Tyr Arg Pro Ala Phe
1 5 10

5 <210> 272

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética

<400> 272

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> 273

<211> 20

15 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 273

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

20

<210> 274

<211> 14

<212> PRT

<213> secuencia artificial

25 <220>

<223> Construcción sintética

<400> 274

Asp Glu Cys Met Glu Pro Leu Asn Ala Ala His Cys Trp Arg
1 5 10

30 <210> 275

<211> 14

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

35 <400> 275

Asp Glu Cys Met His Gly Ser Asp Val Glu Phe Cys Thr Ser
1 5 10

<210> 276
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 276
Asp Leu Cys Ser Met Gln Met Met Asn Thr Gly Cys His Tyr
1 5 10
 10 <210> 277
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 15 <400> 277
Asp Leu Cys Ser Ser Pro Ser Thr Trp Gly Ser Cys Ile Arg
1 5 10
 <210> 278
 <211> 20
 <212> PRT
 20 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 278
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
 25 <210> 279
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Construcción sintética
 <400> 279
Glu Pro Thr His Pro Thr Met Arg Ala Gln Met His Gln Ser Leu Arg
1 5 10 15
Ser Ser Ser Pro
20
 35 <210> 280
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética

ES 2 784 495 T3

<400> 280

Gly Asn Thr Asp Thr Thr Pro Pro Asn Ala Val Met Glu Pro Thr Val
 1 5 10 15

Gln His Lys Trp
 20

<210> 281

<211> 15

5 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 281

10 Asn Gly Pro Asp Met Val Gln Ser Val Gly Lys His Lys Asn Ser
 1 5 10 15

<210> 282

<211> 15

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15 <220>

<223> Construcción sintética

<400> 282

Asn Gly Pro Glu Val Arg Gln Ile Pro Ala Asn Phe Glu Lys Leu
 1 5 10 15

<210> 283

20 <211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

25 <400> 283

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> 284

<211> 20

<212> PRT

30 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 284

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> 285
 <211> 20
 <212> PRT
 5 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 285

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

10 <210> 286
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Construcción sintética
 <400> 286

Asn Pro Thr Asp His Ile Pro Ala Asn Ser Thr Asn Ser Arg Val Ser
 1 5 10 15

Lys Gly Asn Thr
 20

<210> 287
 <211> 15
 20 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 287

Asn Pro Thr Asp Ser Thr His Met Met His Ala Arg Asn His Glu
 25 1 5 10 15

<210> 288
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 288

Gln His Cys Ile Thr Glu Arg Leu His Pro Pro Cys Thr Lys
 1 5 10

<210> 289
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 289
Thr Pro Cys Ala Pro Ala Ser Phe Asn Pro His Cys Ser Arg
1 5 10
 <210> 290
 10 <211> 14
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 15 <400> 290
Thr Pro Cys Ala Thr Tyr Pro His Phe Ser Gly Cys Arg Ala
1 5 10
 <210> 291
 <211> 20
 <212> PRT
 20 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 291
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
 25 <210> 292
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Construcción sintética
 <400> 292
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> 293
 <211> 20
 35 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 293

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> 294

<211> 14

5 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 294

10 Gly Tyr Cys Leu Arg Gly Asp Glu Pro Ala Val Cys Ser Gly
 1 5 10

<210> 295

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15 <220>

<223> Construcción sintética

<400> 295

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> 296

20 <211> 14

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

25 <400> 296

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

<210> 297

<211> 14

<212> PRT

30 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 297

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

35 <210> 298

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 298

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

5

<210> 299

<211> 18

<212> PRT

<213> secuencia artificial

10

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 299

Thr His Asn Met Ser His Phe Pro Pro Ser Gly His Pro Lys Arg Thr
1 5 10 15

Ala Thr

15

<210> 300

<211> 14

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

20

<400> 300

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

<210> 301

<211> 20

<212> PRT

25

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 301

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

30

<210> 302

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

35

<223> Construcción sintética

<400> 302

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> 303

<211> 20

5 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 303

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

10

<210> 304

<211> 14

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15 <220>

<223> Construcción sintética

<400> 304

Glu Ser Cys Val Ser Asn Ala Leu Met Asn Gln Cys Ile Tyr
 1 5 10

20

<210> 305

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

25 <400> 305

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> 306

<211> 20

<212> PRT

30 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 306

Leu Asn Asp Gln Arg Lys Pro Gly Pro Pro Thr Met Pro Thr His Ser
 1 5 10 15

Pro Ala Val Gly
 20

- <210> 307
- <211> 14
- <212> PRT
- 5 <213> secuencia artificial
- <220>
- <223> Construcción sintética
- <400> 307

Asn Thr Cys Ala Thr Ser Pro Asn Ser Tyr Thr Cys Ser Asn
 1 5 10

- 10 <210> 308
- <211> 14
- <212> PRT
- <213> secuencia artificial
- <220>
- 15 <223> Construcción sintética
- <400> 308

Ser Asp Cys Thr Ala Gly Leu Val Pro Pro Leu Cys Ala Thr
 1 5 10

- 20 <210> 309
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> secuencia artificial
- <220>
- <223> Construcción sintética
- <400> 309

Thr Ile Glu Ser Ser Gln His Ser Arg Thr His Gln Gln Asn Tyr Gly
 1 5 10 15

25 Ser Thr Lys Thr
 20

- <210> 310
- <211> 20
- <212> PRT
- 30 <213> secuencia artificial
- <220>
- <223> Construcción sintética
- <400> 310

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

ES 2 784 495 T3

<210> 311
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 311

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

10 <210> 312
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

15 <400> 312

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

20 <210> 313
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

<400> 313

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

25 <210> 314
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

<400> 314

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

ES 2 784 495 T3

<210> 315
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

<400> 315

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

10 <210> 316
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

15 <400> 316

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

20 <210> 317
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

<400> 317

Ala Ser Asn Leu Asp Ser Thr Phe Thr Ala Ile Asn Thr Pro Ala Cys
1 5 10 15

25 **Cys Thr**

<210> 318
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

<400> 318

Glu Phe Pro Tyr Tyr Asn Asp Asn Pro Pro Asn Pro Glu Arg His Thr
1 5 10 15

Leu Arg

ES 2 784 495 T3

<210> 319
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

<400> 319

Gly Met Pro Thr Arg Tyr Tyr His Asn Thr Pro Pro His Leu Thr Pro
1 5 10 15

Lys Phe

10 <210> 320
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

15 <400> 320

His Lys Asn Ala Ile Gln Pro Val Asn Asp Ala Thr Thr Leu Asp Thr
1 5 10 15

Thr Met

20 <210> 321
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

<400> 321

Ala Val Val Pro Ala Asp Leu Asn Asp His Ala Asn His Leu Ser
1 5 10 15

25 <210> 322
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

30 <400> 322

Asp Leu Gly Thr Phe Pro Asn Arg Thr Leu Lys Met Ala Ala His
1 5 10 15

35 <210> 323
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

<400> 323

Phe Asp Gly Ile Gly Leu Gly Thr Ala Thr Arg His Gln Asn Arg
1 5 10 15

<210> 324
 <211> 15
 <212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

<400> 324

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

<210> 325
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

15

<400> 325

Ser Glu Ala Arg Ala Arg Thr Phe Asn Asp His Thr Thr Pro Met Pro
1 5 10 15

Ile Ile

<210> 326
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

<400> 326

Glu Leu Asp His Asp Ser Arg His Tyr Met Asn Gly Leu Gln Arg Lys
1 5 10 15

Val Thr

<210> 327
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

30

<400> 327

Gly Pro Gln His Val Leu Met Gln Asp Thr His Gln Gly Tyr Ala Phe
1 5 10 15

Asp Asn

<210> 328
 <211> 20
 <212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

<400> 328

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

5

<210> 329

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

<400> 329

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

Val Ala

15

<210> 330

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

20

<400> 330

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

Arg Arg

25

<210> 331

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

<400> 331

Val Asn Pro Asn Trp Val Glu Thr Gln Ala Leu His Gln Pro Pro Gly
 1 5 10 15

30

Asn Thr

<210> 332

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

ES 2 784 495 T3

<223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

<400> 332

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

5 <210> 333
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

10 <400> 333

Ile Tyr Pro Asn Glu Ser Met Ser Thr Ser Asn Val Arg Gly Pro Tyr
 1 5 10 15

His Pro

15 <210> 334
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

<400> 334

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

20 <210> 335
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

<400> 335

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

30 <210> 336
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

<400> 336

ES 2 784 495 T3

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

<210> 337
 <211> 15
 <212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética
 <400> 337

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

10 <210> 338
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética
 <400> 338

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

20 <210> 339
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética
 <400> 339

Gln Val Pro Asp Tyr Leu Ser Pro Thr His Gln Lys Lys Ala Phe Leu
 1 5 10 15

25 Glu Ile Pro Thr
 20

<210> 340
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética
 <400> 340

Thr Asn Asp Leu His Ala Asn Pro Phe Thr Gly Thr Tyr Ile Ala Pro
 1 5 10 15

Asp Pro Thr Ser
 20

<210> 341

ES 2 784 495 T3

<211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

<400> 341

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> 342
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

<400> 342

Ile Asp Gly Pro His His Ser Pro Val His Arg Tyr His Thr Pro Ser
 1 5 10 15

15 Ile Thr

<210> 343
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

<400> 343

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> 344
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

30 <400> 344

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> 345

<211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 5 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

<400> 345

Gly Val His Gln Tyr Ser Arg Pro Thr Val Pro Ser Tyr Leu Trp Thr
 1 5 10 15

Ser Gly Gln His
 20

<210> 346
 <211> 20
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

<400> 346

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

15 <210> 347
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

<400> 347

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

25 <210> 348
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

30 <400> 348

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

ES 2 784 495 T3

<210> 349
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética
 <400> 349
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
 10 <210> 350
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética
 15 <400> 350
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
 20 <210> 351
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética
 <400> 351
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
 25 <210> 352
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética
 <400> 352

ES 2 784 495 T3

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

5 <210> 353
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética
 <400> 353

Asp Gly Tyr Lys Leu Gln Thr Ser Leu Asp Trp Gln Met Trp Asn Pro
 1 5 10 15

10 <210> 354
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética
 <400> 354

Phe Pro Ser Lys Trp Tyr Asn His His Arg His Ile Thr Gly His Val
 1 5 10 15

20 <210> 355
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética
 <400> 355

Gly Gly Met Gly Ala Leu Glu Ser Tyr Arg Gln Trp Asn His Leu Ala
 1 5 10 15

25 <210> 356
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética
 <400> 356

Gly Ile Asn Lys Gly Gln Arg Pro Pro Trp Glu Ser Trp His Glu Asn
 1 5 10 15

35 <210> 357
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética

40 <400> 357

ES 2 784 495 T3

Gly Tyr Gly Gln Tyr Val Ser Gln Gln Thr Trp Ala His Ser Asn Lys
1 5 10 15
 <210> 358
 <211> 16
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética
 <400> 358

His Asp His Leu Ser Trp Trp Gly Gln Phe Asp Arg Gln Asn Leu Leu
1 5 10 15
 10 <210> 359
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética
 <400> 359

Met Pro Gly His Gln Glu Ser Ile Lys Val Gln Asn Trp Asn Arg Val
1 5 10 15
 <210> 360
 <211> 16
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética
 <400> 360

Asn Leu His Ser Pro Trp Pro Ser His Ala Ala His His Trp Ser Thr
1 5 10 15
 25 <210> 361
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética
 <400> 361

Asn Gln Gln Met Lys Leu Val Pro Gln His Trp His Arg Ala Gln Pro
1 5 10 15
 35 <210> 362
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie oral sintética
 40 <400> 362

Ser Glu Lys Trp Phe Asn Pro Gly Pro Trp Pro Lys Leu Ala Thr Gln
1 5 10 15

ES 2 784 495 T3

<210> 363
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> construcción sintética
 <400> 363
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

10 <210> 364
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> construcción sintética
 15 <400> 364
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

20 <210> 365
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> construcción sintética
 <400> 365
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

25 <210> 366
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> construcción sintética
 <400> 366

ES 2 784 495 T3

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

5 <210> 367
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> construcción sintética
 <400> 367

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

10 <210> 368
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> construcción sintética
 <400> 368

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

20 <210> 369
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> construcción sintética
 <400> 369

25 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

30 <210> 370
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> construcción sintética

<400> 370

Ser Ser Arg Pro Phe Asp Gly Ile Gly Leu Gly Thr Ala Thr Arg His
 1 5 10 15

Gln Asn Arg Lys
 20

<210> 371

<211> 20

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 371

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

10

<210> 372

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> construcción sintética

<400> 372

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

20

<210> 373

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

25

<400> 373

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

30

<210> 374

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 374

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> 375

<211> 25

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 375

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

10

<210> 376

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> construcción sintética

<400> 376

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

20

<210> 377

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> construcción sintética

<400> 377

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

30

<210> 378

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 378

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

5 <210> 379

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

10 <400> 379

Ser Ser Arg Pro His Asp Pro Asn His Leu Thr His Gln Ala Arg Thr
 1 5 10 15

Ile Tyr Arg Asn Ala Asn His Thr Lys
 20 25

<210> 380

<211> 25

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 380

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

20 <210> 381

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> construcción sintética

<400> 381

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

Lys Ala Phe Leu Glu Ile Pro Thr Lys
 20 25

<210> 382

<211> 25

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 382

Ser Ser Arg Pro His Lys Asn Glu Asn Ile Met Gln Tyr Asn Val Asn
1 5 10 15

Asp Arg Trp His Ile Thr Pro Ala Lys
20 25

5 <210> 383

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética – enlazador de escisión para caspasa 3

<400> 383

Leu Glu Ser Gly Asp Glu Val Asp
1 5

15 <210> 384

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

20 <400> 384

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

<210> 385

<211> 22

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 385

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

30 <210> 386

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> construcción sintética
 <400> 386

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

<210> 387
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> construcción sintética
 <400> 387

Gly Gly Ser Gly Pro Gly Ser Gly Gly
 1 5

15 <210> 388
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> construcción sintética

20 <400> 388

Gly Gly Pro Lys Lys
 1 5

<210> 389
 <211> 5
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> construcción sintética
 <400> 389

Gly Pro Gly Val Gly
 1 5

30 <210> 390
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 35 <223> construcción sintética
 <400> 390

Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly
 1 5

40 <210> 391
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> construcción sintética

<400> 391

Gly Gly Gly Cys

1

<210> 392

<211> 14

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 392

Pro His Met Ala Ser Met Thr Gly Gly Gln Gln Met Gly Ser

10 **1**

5

10

<210> 393

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> construcción sintética

<400> 393

Gly Pro Glu Glu Ala Ala Lys Lys Glu Glu Ala Ala Lys Lys Pro Ala

1

5

10

15

<210> 394

<211> 14

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

25 <400> 394

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1

5

10

<210> 395

<211> 37

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 395

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

35 <210> 396

<211> 18

<212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> construcción sintética

5 <400> 396

Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro
 1 5 10 15

Gly Ser

<210> 397
 <211> 6368
 <212> ADN
 <213> secuencia artificial

10

<220>
 <223> construcción sintética
 <400> 397

```

agatctcgat cccgcgaaat taatacgact cactataggg agaccacaac ggtttcctc      60
tagaaataat tttgtttaac tttaagaagg agatatacat atgcacactc cagaacatat      120
caccgcagta gtacagcgtt ttgtggcagc tctgaacgcg ggcgagctgg aaggattgt      180
ggcgctgttc gcggaagaag ccaccgtgga agaaccggtg ggttctgaac cgcgttccgg      240
caccgcagcc tgccgtgaat ttacgcaa cagcctgaag ctgccgctgg cggttgaact      300
gaccaagaa tgtcgtgcgg tggctaacga agccgctttc gcgttcaccg tgccttcga      360
ataccagggt cgtaagaccg ttgtggcgcc atgcgaacac tttcgtttca acggcgcagg      420
caaagtgggt tccatccgcg cactgttcgg tgaaaagaac atccatgctt gtcagggatc      480
cgatccgact ccgccgacga atgtactgat gctggcaacc aaaggcgggtg gtacgcattc      540
cacgcacaac catggcagcc cgcgccacac gaatgctgac gcaggcaatc cgggcggcgg      600
caccaccacca accaatgtcc tgatgctggc tactaaaggc ggcggcacgc attctacca      660
caaccatggt agcccgcgcc atactaatgc agatgccggc aaccggggcg gtggtacccc      720
gccaaccaac gttctgatgc tggcgacgaa aggtggcggt acccattcca cgcataatca      780
tggcagccct cgccacacca acgctgatgc tggtaatcct ggtggcggtg agaagaaata      840
ataaggcgcg ccgaccacgc tttctgttac aaagtgggtg attcgaggct gctaacaaag      900
cccgaaagga agctgagttg gctgctgcca ccgctgagca ataactagca taacccttg      960
gggcctctaa acgggtcttg aggggttttt tgctgaaagg aggaactata tccggatata     1020
  
```

ES 2 784 495 T3

cacaggacgg gtgtggtcgc catgatcgcg tagtcgatag tggctccaag tagcgaagcg 1080
agcaggactg ggcggcgcc aaagcggcgc gacagtgcctc cgagaacggg tgcgcataga 1140
aattgcatca acgcatatag cgctagcagc acgccatagt gactggcgat gctgtcggaa 1200
tggacgatat cccgcaagag gcccggcagt accggcataa ccaagcctat gcctacagca 1260
tccaggggtga cggtgccgag gatgacgatg agcgcattgt tagatttcat acacggtgcc 1320
tgactgcggt agcaatttaa ctgtgataaa ctaccgcatt aaagcttgca gtggcggttt 1380
tcatggcttg ttatgactgt ttttttgggg tacagtctat gcctcgggca tccaagcagc 1440
aagcgcgcta cgccgtgggt cgatgtttga tgttatggag cagcaacgat gttacgcagc 1500
agggcagtcg ccctaaaaca aagttaaaca tcatgagggg agcggtgatc gccgaagtat 1560
cgactcaact atcagaggta gttggcgtca tcgagcgcca tctcgaaccg acgttgctgg 1620
ccgtacattt gtacggctcc gcagtggatg gcggcctgaa gccacacagt gatattgatt 1680
tgctggttac ggtgaccgta aggcttgatg aaacaacgcg gcgagctttg atcaacgacc 1740
ttttgaaac ttcggcttcc cctggagaga gcgagattct ccgcgctgta gaagtcacca 1800
ttgttgca cgacgacatc attccgtggc gttatccagc taagcgcgaa ctgcaatttg 1860
gagaatggca gcgcaatgac attcttgca gttatcttca gccagccacg atcgacattg 1920
atctggctat cttgctgaca aaagcaagag aacatagcgt tgccctggta ggtccagcgg 1980
cggaggaact ctttgatccg gttcctgaac aggatctatt tgaggcgcta aatgaaacct 2040
taacgctatg gaactcgccg cccgactggg ctggcgatga gcgaaatgta gtgcttacgt 2100
tgtcccgc at ttggtacagc gcagtaaccg gcaaaatcgc gccgaaggat gtcgctgccg 2160
actgggcaat ggagcgcctg ccggcccagt atcagcccgt catacttgaa gctagacagg 2220
cttatcttg acaagaagaa gatcgcttg cctcgcgcgc agatcagttg gaagaatttg 2280
tccactacgt gaaagggcag atcaccaagg tagtcggcaa ataatgtcta acaattcgtt 2340
caagcttatc gatgataagc tgtcaaacat gagaattctt gaagacgaaa gggcctcgtg 2400
atacgcctat ttttataggt taatgtcatg ataataatgg tttcttagac gtcaggtggc 2460
acttttcggg gaaatgtgcg cggaaccctc atttgtttat ttttctaaat acattcaaat 2520
atgtatccgc tcatgagaca ataaccctga taaatgcttc aataatattg aaaaaggaag 2580
agtatgagta ttcaacattt ccgtgtcgc cttattccct tttttgcggc attttgcctt 2640
cctgtttttg ctcacccaga aacgctggtg aaagtaaaag atgctgaaga tcagttgggt 2700
gcacgagtgg gttacatcga actggatctc aacagcggta agatccttga gagttttcgc 2760
cccgaagaac gttttccaat gatgagcact tttaaagttc tgctatgtgg cgcggtatta 2820
tcccgtgttg acgcccggca agagcaactc ggtcgcgcga tacactattc tcagaatgac 2880
ttggttgagt actcaccagt cacagaaaag catcttacgg atggcatgac agtaagagaa 2940

ES 2 784 495 T3

ttatgcagtg ctgccataac catgagtgat aacctgcgg ccaacttact tctgacaacg 3000
 atcggaggac cgaaggagct aaccgctttt ttgcacaaca tgggggatca tgtaactcgc 3060
 cttgatcgtt ggaaccgga gctgaatgaa gccataccaa acgacgagcg tgacaccacg 3120
 atgcctgcag caatggcaac aacgttgcg aaactattaa ctggcgaact acttactcta 3180
 gcttcccggc aacaattaat agactggatg gaggcggata aagttgcagg accacttctg 3240
 cgctcggccc ttccggctgg ctggtttatt gctgataaat ctggagccgg tgagcgtggg 3300
 tctcgcggta tcattgcagc actggggcca gatggtaagc cctcccgtat cgtagttatc 3360
 tacacgacgg ggagtcaggc aactatggat gaacgaaata gacagatcgc tgagataggt 3420
 gcctcactga ttaagcattg gtaactgtca gaccaagttt actcatatat actttagatt 3480
 gatttaaaac ttcattttta atttaaaagg atctaggtga agatcctttt tgataatctc 3540
 atgaccaaaa tcccttaacg tgagttttcg ttccactgag cgtcagaccc cgtagaaaag 3600
 atcaaaggat cttcttgaga tccttttttt ctgcgcgtaa tctgctgctt gcaaacaaaa 3660
 aaaccaccgc taccagcggg ggtttgtttg ccggatcaag agctaccaac tctttttccg 3720
 aaggtaactg gcttcagcag agcgcagata ccaaatactg tccttctagt gtagccgtag 3780
 ttaggccacc acttcaagaa ctctgtagca ccgcctacat acctcgtctt gctaactctg 3840
 ttaccagtgg ctgctgccag tggcgataag tcgtgtctta ccgggttggg ctcaagacga 3900
 tagttaccgg ataaggcgca gcggtcgggc tgaacggggg gttcgtgcac acagcccagc 3960
 ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga tacctacagc gtgagctatg agaaagcgcc 4020
 acgcttcccg aaggagagaaa ggccgacagg tatccggtaa gcggcagggt cggaacagga 4080
 gagcgcacga gggagcttcc agggggaaac gcctggtatc tttatagtcc tgtcgggttt 4140
 cgccacctct gacttgagcg tcgatttttg tgatgctcgt cagggggggc gagcctatgg 4200
 aaaaacgcca gcaacgcggc ctttttacgg ttctggcct tttgctggcc ttttgcac 4260
 atgttctttc ctgcgttatc ccctgattct gtggataacc gtattaccgc ctttgagtga 4320
 gctgataccg ctcgccgag ccgaacgacc gagcgcagcg agtcagtgag cgaggaagcg 4380
 gaagagcgcc tgatgcggta ttttctcctt acgcatctgt gcggtatttc acaccgcata 4440
 tatggtgcac tctcagtaca atctgctctg atgccgcata gttaagccag tataactcc 4500
 gctatcgcta cgtgactggg tcatggctgc gccccgacac ccgccaacac ccgctgacgc 4560
 gccctgacgg gcttgtctgc tcccggcatc cgcttacaga caagctgtga ccgtctccgg 4620
 gagctgcatg tgtcagaggt tttcaccgtc atcaccgaaa cgcgcgaggg agctgcggta 4680
 aagctcatca gcgtggtcgt gaagcgattc acagatgtct gcctgttcat ccgctccag 4740
 ctcgttgagt ttctccagaa gcgttaatgt ctggcttctg ataaagcggg ccattgtaag 4800

ES 2 784 495 T3

ggcgggttttt tcctgtttgg tcaactgatgc ctccgtgtaa gggggatttc tgttcatggg 4860
 ggtaatgata ccgatgaaac gagagaggat gctcacgata cgggttactg atgatgaaca 4920
 tgccccgtta ctggaacggt gtgagggtaa acaactggcg gtatggatgc ggcgggacca 4980
 gagaaaaatc actcagggtc aatgccagcg cttcgttaat acagatgtag gtgttccaca 5040
 gggtagccag cagcatcctg cgatgcagat ccggaacata atgggtgcagg gcgctgactt 5100
 ccgcgtttcc agactttacg aaacacggaa accgaagacc attcatggtg ttgctcaggt 5160
 cgcagacggt ttgcagcagc agtcgcttca cgttcgctcg cgtatcgggtg attcattctg 5220
 ctaaccagta aggcaacccc gccagcctag ccgggtcctc aacgacagga gcacgatcat 5280
 gcgcacccgt ggccaggacc caacgctgcc cgagatgcgc cgcgtgcggc tgctggagat 5340
 ggcggacgcg atggatatgt tctgccaaagg gttggtttgc gcattcacag ttctccgcaa 5400
 gaattgattg gctccaattc ttggagtggg gaatccgtta gcgaggtgcc gccgggttcc 5460
 attcaggtcg aggtggcccg gctccatgca ccgcgacgca acgcggggag gcagacaagg 5520
 tatagggcg cgcctacaat ccatgccaac ccgttccatg tgctcgccga ggcggcataa 5580
 atcgccgtga cgatcagcgg tccagtgatc gaagttaggc tggtaagagc cgcgagcgat 5640
 ccttgaagct gtccctgatg gtcgtcatct acctgcctgg acagcatggc ctgcaacgcg 5700
 ggcatcccga tgccgcccga agcgagaaga atcataatgg ggaaggccat ccagcctcgc 5760
 gtcgcgaacg ccagcaagac gtagcccagc gcgtcggccg ccatgccggc gataatggcc 5820
 tgcttctcgc cgaaacgttt ggtggcggga ccagtacga aggcttgagc gagggcgtgc 5880
 aagattccga ataccgcaag cgacaggccg atcatcgtcg cgctccagcg aaagcgggtcc 5940
 tcgccgaaaa tgaccagag cgctgccggc acctgtccta cgagttgcat gataaagaag 6000
 acagtcataa gtgcggcgac gatagtcatg ccccgcgcc accggaagga gctgactggg 6060
 ttgaaggctc tcaagggcat cggtcgatcg acgctctccc ttatgcgact cctgcattag 6120
 gaagcagccc agtagtaggt tgaggccgtt gagcaccgcc gccgcaagga atgggtgatg 6180
 caaggagatg gcgcccaca gtccccggc cacggggcct gccaccatac ccacgccgaa 6240
 acaagcgtc atgagcccga agtggcgagc ccgatcttcc ccatcgggtga tgtcggcgat 6300
 ataggcgcca gcaaccgcac ctgtggcgcc ggtgatgcc gccacgatgc gtccggcgta 6360
 gaggatcg 6368
 <210> 398
 <211> 20
 <212> ADN
 5 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> cebador
 <400> 398

ES 2 784 495 T3

ccctcatagt tagcgtaacg 20

<210> 399
 <211> 15
 <212> PRT
 5 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> construcción sintética

<400> 399

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

10 <210> 400
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 15 <223> construcción sintética

<400> 400

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

<210> 401
 <211> 15
 20 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> construcción sintética

<400> 401

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

25 <210> 402
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 30 <223> construcción sintética

<400> 402

Asp Leu Gly Thr Phe Pro Asn Arg Thr Leu Lys Met Ala Ala His
1 5 10 15

<210> 403
 <211> 15
 35 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> construcción sintética

<400> 403

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

<210> 404
 <211> 15

<212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> construcción sintética

5 <400> 404

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

<210> 405
 <211> 18
 <212> PRT

10 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> construcción sintética

<400> 405

Ser Asn Pro Ile Pro Asn Phe Ala His Asp Leu Arg His Ser Lys Tyr
 1 5 10 15

Asn Ser

15 <210> 406
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

20 <220>
 <223> construcción sintética

<400> 406

Thr Lys Pro Pro Arg Thr Pro Thr Ala Asn Thr Ser Arg Pro His His
 1 5 10 15

Asn Phe

25 <210> 407
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> construcción sintética

<400> 407

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

30 <210> 408
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

35 <220>
 <223> construcción sintética

<400> 408

Ala Thr Pro Arg Leu Thr Pro Glu Ala His His Lys Ala Gly Asn Trp
 1 5 10 15

Tyr Ala Ser

<210> 409

<211> 20

5 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 409

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

10

<210> 410

<211> 16

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15

<220>

<223> construcción sintética

<400> 410

Gly Met Gly Ser Glu Val Leu Ser Gln Tyr Pro Gln Ala Pro Val Gly
 1 5 10 15

20

<210> 411

<211> 21

<212> PRT

<213> secuencia artificial

25

<220>

<223> construcción sintética

<400> 411

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

30

<210> 412

<211> 16

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 412

35

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

<210> 413
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

5 <220>
 <223> construcción sintética

<400> 413

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

10 <210> 414
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> construcción sintética

15 <400> 414

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

<210> 415
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

20 <220>
 <223> construcción sintética

<400> 415

Asp Leu Gly Thr Phe Pro Asn Arg Thr Leu Lys Met Ala Ala His Lys
1 5 10 15

25 <210> 416
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> construcción sintética

30 <400> 416

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

<210> 417
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

35 <220>
 <223> construcción sintética

<400> 417

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

40 <210> 418
 <211> 19
 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 418

Ser Asn Pro Ile Pro Asn Phe Ala His Asp Leu Arg His Ser Lys Tyr
 1 5 10 15

5 **Asn Ser Lys**

<210> 419

<211> 19

<212> PRT

<213> secuencia artificial

10 <220>

<223> construcción sintética

<400> 419

Thr Lys Pro Pro Arg Thr Pro Thr Ala Asn Thr Ser Arg Pro His His
 1 5 10 15

Asn Phe Lys

15

<210> 420

<211> 21

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

20

<400> 420

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

25

<210> 421

<211> 21

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 421

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

30

<210> 422

<211> 17

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 422

Gly Met Gly Ser Glu Val Leu Ser Gln Tyr Pro Gln Ala Pro Val Gly
 1 5 10 15

5 Lys

<210> 423

<211> 88

<212> PRT

<213> secuencia artificial

10 <220>

<223> construcción sintética

<400> 423

Pro Ser Ala Gln Ser Gln Leu Pro Asp Lys His Ser Gly Leu His Glu
 1 5 10 15

Arg Ala Pro Gln Arg Tyr Gly Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro
 20 25 30

Ile Pro Glu Pro Pro Lys Glu Ala Pro Val Val Ile Glu Lys Pro Lys
 35 40 45

Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Pro Ala His Asp His Lys Asn
 50 55 60

Gln Lys Glu Thr His Gln Arg His Ala Ala Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 65 70 75 80

Ser Pro His His His His His His
 85

15 <210> 424

<211> 325

<212> PRT

<213> Thermotoga maritima

<400> 424

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

ES 2 784 495 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Phe Glu Lys Gly
325

<210> 425

<211> 431

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 425

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

ES 2 784 495 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 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> 426
 <211> 333

ES 2 784 495 T3

<212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> construcción sintética

5 <400> 426

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

ES 2 784 495 T3

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 Ser His His His His His His
325 330

<210> 427

<211> 353

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 427

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

ES 2 784 495 T3

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

ES 2 784 495 T3

<210> 428
 <211> 359
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

5 <220>
 <223> construcción sintética

<400> 428

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

ES 2 784 495 T3

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> 429

<211> 375

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 429

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

ES 2 784 495 T3

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

ES 2 784 495 T3

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> 430

<211> 349

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 430

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

ES 2 784 495 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 Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly
 325 330 335

Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser His His His His His His
 340 345

<210> 431

<211> 106

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

ES 2 784 495 T3

<400> 431

Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro
1 5 10 15

Gly Ser Pro Ser Ala Gln Ser Gln Leu Pro Asp Lys His Ser Gly Leu
20 25 30

His Glu Arg Ala Pro Gln Arg Tyr Gly Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro
35 40 45

Glu Pro Ile Pro Glu Pro Pro Lys Glu Ala Pro Val Val Ile Glu Lys
50 55 60

Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Ala His Asp His
65 70 75 80

Lys Asn Gln Lys Glu Thr His Gln Arg His Ala Ala Gly Ser Gly Gly
85 90 95

Gly Gly Ser Pro His His His His His His
100 105

<210> 432

<211> 8

5 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 432

Gly Ser His His His His His His

10 1 5

<210> 433

<211> 28

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15 <220>

<223> construcción sintética

<400> 433

Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro
1 5 10 15

Gly Ser Gly Lys Gly Lys Gly Lys Gly Lys Gly Lys
20 25

<210> 434

<211> 34

20 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

ES 2 784 495 T3

<223> construcción sintética

<400> 434

Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro
1 5 10 15

Gly Ser Gly Lys Gly Lys Gly Lys Gly Lys Gly Lys His His His His
20 25 30

His His

5 <210> 435

<211> 50

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

10 <400> 435

Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro
1 5 10 15

Gly Ser Thr Lys Pro Pro Arg Thr Pro Thr Ala Asn Thr Ser Arg Pro
20 25 30

His His Asn Phe Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro His His His His
35 40 45

His His

50

<210> 436

<211> 24

<212> PRT

15 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 436

Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro
1 5 10 15

Gly Ser His His His His His His

20 20

<210> 437

<211> 325

<212> PRT

<213> secuencia artificial

25 <220>

<223> construcción sintética

<400> 437

ES 2 784 495 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

ES 2 784 495 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 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
 325

<210> 438

<211> 375

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 438

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

ES 2 784 495 T3

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> 439

<211> 349

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 439

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

ES 2 784 495 T3

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

<210> 440

<211> 431

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 440

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

ES 2 784 495 T3

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

ES 2 784 495 T3

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> 441

<211> 333

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 441

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

ES 2 784 495 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu

ES 2 784 495 T3

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 Ser His His His His His His
325 330

<210> 442

<211> 359

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 442

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

ES 2 784 495 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 Thr Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr
 275 280 285

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

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

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

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

Lys His His His His His
 355

<210> 443

<211> 386

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 443

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

ES 2 784 495 T3

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

ES 2 784 495 T3

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

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

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

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

Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Glu Pro Glu Pro
 340 345 350

Glu Trp Lys Thr Lys Lys Ile Leu Leu Ser Arg Thr Arg Arg Ile Met
 355 360 365

Arg Gln Val Val Arg Ser Val Met His Lys Ile Trp His His His His
 370 375 380

His His
 385

<210> 444

<211> 387

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 444

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

ES 2 784 495 T3

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

ES 2 784 495 T3

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> 445

<211> 386

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 445

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

ES 2 784 495 T3

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

ES 2 784 495 T3

<210> 446
 <211> 387
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

5 <220>
 <223> construcción sintética

<400> 446

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

ES 2 784 495 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro
 340 345 350

Gly Ser Pro Leu Trp Arg Arg Ile Thr Lys Arg Lys Leu Val Arg Pro
 355 360 365

Val Ala Thr Leu Met Trp Tyr Trp Phe Thr Ser Lys Arg His His His
 370 375 380

His His His
 385

<210> 447

<211> 382

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 447

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

ES 2 784 495 T3

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

ES 2 784 495 T3

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> 448

<211> 383

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 448

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 2 784 495 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 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

ES 2 784 495 T3

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> 449

<211> 390

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 449

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

ES 2 784 495 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 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> 450

<211> 391

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

ES 2 784 495 T3

<400> 450

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

ES 2 784 495 T3

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> 451

<211> 344

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 451

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

ES 2 784 495 T3

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 His His His His His His
340

<210> 452

<211> 426

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 452

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

Gly Gly Ser Pro His His His His His His
 420 425

<210> 453
 <211> 372
 <212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> construcción sintética

<400> 453

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Asp Ile Pro Lys Val Val Val Ala Asp Tyr Pro Tyr Leu Ser

ES 2 784 495 T3

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> 454

<211> 347

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 454

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

ES 2 784 495 T3

Ala Glu Ala Arg Gln Ala Gly Gly Glu Val Ser Ile Val Gln Ala Gln
35 40 45

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

Gly Gly His Pro Ile Lys Gly Trp Leu Ile Leu Pro Thr His His Lys
65 70 75 80

Gly Arg Leu Pro Leu Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Gly Gly Gly Arg
85 90 95

Gly Leu Ala His Glu Gln Leu His Trp Ala Ala Ser Gly Phe Ala Tyr
100 105 110

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

Thr Ala Asp Pro Val Gly Ser Thr Ser Ser Ile Pro Gly Phe Met Thr
130 135 140

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

Asp Ala Val Arg Ala Ile Asp Ala Leu Leu Gly Leu Asp Phe Val Asp
165 170 175

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

Leu Ala Val Gly Gly Ile Asp Pro Arg Val Lys Ala Val Met Pro Asp
195 200 205

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

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

Lys Ala Ala Val Phe Glu Thr Leu Asn Tyr Phe Asp Cys Val Asn Phe
245 250 255

Ala Arg Arg Ser Lys Ala Pro Ala Leu Phe Ser Val Ala Leu Met Asp
260 265 270

Glu Val Cys Pro Pro Ser Thr Val Tyr Gly Ala Phe Asn Ala Tyr Ala

ES 2 784 495 T3

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 His His His His His His
 340 345

<210> 455

<211> 429

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 455

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

ES 2 784 495 T3

Arg Gly Val Leu Asp Lys Asn Asp Tyr Tyr Tyr Arg Arg Leu Phe Thr
 145 150 155 160
 Asp Ala Val Arg Ala Ile Asp Ala Leu Leu Gly Leu Asp Phe Val Asp
 165 170 175
 Pro Glu Arg Ile Ala Val Cys Gly Asp Ser Gln Gly Gly Gly Ile Ser
 180 185 190
 Leu Ala Val Gly Gly Ile Asp Pro Arg Val Lys Ala Val Met Pro Asp
 195 200 205
 Val Pro Phe Leu Cys Asp Phe Pro Arg Ala Val Gln Thr Ala Val Arg
 210 215 220
 Asp Pro Tyr Leu Glu Ile Val Arg Phe Leu Ala Gln His Arg Glu Lys
 225 230 235 240
 Lys Ala Ala Val Phe Glu Thr Leu Asn Tyr Phe Asp Cys Val Asn Phe
 245 250 255
 Ala Arg Arg Ser Lys Ala Pro Ala Leu Phe Ser Val Ala Leu Met Asp
 260 265 270
 Glu Val Cys Pro Pro Ser Thr Val Tyr Gly Ala Phe Asn Ala Tyr Ala
 275 280 285
 Gly Glu Lys Thr Ile Thr Glu Tyr Glu Phe Asn Asn His Glu Gly Gly
 290 295 300
 Gln Gly Tyr Gln Glu Arg Gln Gln Met Thr Trp Leu Ser Arg Leu Phe
 305 310 315 320
 Gly Val Gly Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala
 325 330 335
 Gly Gly Pro Gly Ser Pro Ser Ala Gln Ser Gln Leu Pro Asp Lys His
 340 345 350
 Ser Gly Leu His Glu Arg Ala Pro Gln Arg Tyr Gly Pro Glu Pro Glu
 355 360 365
 Pro Glu Pro Glu Pro Ile Pro Glu Pro Pro Lys Glu Ala Pro Val Val
 370 375 380
 Ile Glu Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Pro Ala

ES 2 784 495 T3

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

Leu Ala Val Gly Gly Ile Asp Pro Arg Val Lys Ala Val Met Pro Asp
 195 200 205

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

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

Lys Ala Ala Val Phe Glu Thr Leu Asn Tyr Phe Asp Cys Val Asn Phe
 245 250 255

Ala Arg Arg Ser Lys Ala Pro Ala Leu Phe Ser Val Ala Leu Met Asp
 260 265 270

Glu Val Cys Pro Pro Ser Thr Val Tyr Gly Ala Phe Asn Ala Tyr Ala
 275 280 285

Gly Glu Lys Thr Ile Thr Glu Tyr Glu Phe Asn Asn His Glu Gly Gly
 290 295 300

Gln Gly Tyr Gln Glu Arg Gln Gln Met Thr Trp Leu Ser Arg Leu Phe
 305 310 315 320

Gly Val Gly Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala
 325 330 335

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

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

Pro His His His His His His
 370 375

<210> 457

<211> 336

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 457

ES 2 784 495 T3

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

ES 2 784 495 T3

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 His His His His His His
 325 330 335

<210> 458

<211> 418

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 458

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

ES 2 784 495 T3

Met Thr Met Lys Gly Leu Ile Val Arg Gly Ile Asp Glu Gly Tyr Glu
 130 135 140

Asn Leu Tyr Tyr Val Arg Gln Phe Met Asp Leu Ile Thr Ala Thr Lys
 145 150 155 160

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

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

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

Arg Lys Ala Tyr Glu Leu Gly Ala Glu Glu Ser Ala Phe Glu Glu Leu
 210 215 220

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

Phe Phe Asn Gln Leu Glu Tyr Ile Asp Ile Gln Asn Leu Ala Pro Arg
 245 250 255

Ile Lys Ala Glu Val Ile Trp Ile Leu Gly Gly Lys Asp Thr Val Val
 260 265 270

Pro Pro Ile Thr Gln Met Ala Ala Tyr Asn Lys Ile Gln Ser Lys Lys
 275 280 285

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

Ser Asp Trp Leu Arg Glu Asn Gln Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly
 305 310 315 320

Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Pro Ser Ala Gln Ser Gln
 325 330 335

Leu Pro Asp Lys His Ser Gly Leu His Glu Arg Ala Pro Gln Arg Tyr
 340 345 350

Gly Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Ile Pro Glu Pro Pro Lys
 355 360 365

Glu Ala Pro Val Val Ile Glu Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys
 370 375 380

ES 2 784 495 T3

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> 459

<211> 363

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 459

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

ES 2 784 495 T3

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 His
 355 360

<210> 460

<211> 216

<212> PRT

5 <213> Mycobacterium smegmatis

<400> 460

Met Ala Lys Arg Ile Leu Cys Phe Gly Asp Ser Leu Thr Trp Gly Trp
 1 5 10 15

ES 2 784 495 T3

Val Pro Val Glu Asp Gly Ala Pro Thr Glu Arg Phe Ala Pro Asp Val
20 25 30

Arg Trp Thr Gly Val Leu Ala Gln Gln Leu Gly Ala Asp Phe Glu Val
35 40 45

Ile Glu Glu Gly Leu Val Ala Arg Thr Thr Asn Ile Asp Asp Pro Thr
50 55 60

Asp Pro Arg Leu Asn Gly Ala Ser Tyr Leu Pro Ser Cys Leu Ala Thr
65 70 75 80

His Leu Pro Leu Asp Leu Val Ile Ile Met Leu Gly Thr Asn Asp Thr
85 90 95

Lys Ala Tyr Phe Arg Arg Thr Pro Leu Asp Ile Ala Leu Gly Met Ser
100 105 110

Val Leu Val Thr Gln Val Leu Thr Ser Ala Gly Gly Val Gly Thr Thr
115 120 125

Tyr Pro Ala Pro Lys Val Leu Val Val Ser Pro Pro Pro Leu Ala Pro
130 135 140

Met Pro His Pro Trp Phe Gln Leu Ile Phe Glu Gly Gly Glu Gln Lys
145 150 155 160

Thr Thr Glu Leu Ala Arg Val Tyr Ser Ala Leu Ala Ser Phe Met Lys
165 170 175

Val Pro Phe Phe Asp Ala Gly Ser Val Ile Ser Thr Asp Gly Val Asp
180 185 190

Gly Ile His Phe Thr Glu Ala Asn Asn Arg Asp Leu Gly Val Ala Leu
195 200 205

Ala Glu Gln Val Arg Ser Leu Leu
210 215

<210> 461

<211> 240

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 461

ES 2 784 495 T3

Met Ala Lys Arg Ile Leu Cys Phe Gly Asp Ser Leu Thr Trp Gly Trp
 1 5 10 15

Val Pro Val Glu Asp Gly Ala Pro Thr Glu Arg Phe Ala Pro Asp Val
 20 25 30

Arg Trp Thr Gly Val Leu Ala Gln Gln Leu Gly Ala Asp Phe Glu Val
 35 40 45

Ile Glu Glu Gly Leu Val Ala Arg Thr Thr Asn Ile Asp Asp Pro Thr
 50 55 60

Asp Pro Arg Leu Asn Gly Ala Ser Tyr Leu Pro Ser Cys Leu Ala Thr
 65 70 75 80

His Leu Pro Leu Asp Leu Val Ile Ile Met Leu Gly Thr Asn Asp Thr
 85 90 95

Lys Ala Tyr Phe Arg Arg Thr Pro Leu Asp Ile Ala Leu Gly Met Ser
 100 105 110

Val Leu Val Thr Gln Val Leu Thr Ser Ala Gly Gly Val Gly Thr Thr
 115 120 125

Tyr Pro Ala Pro Lys Val Leu Val Val Ser Pro Pro Pro Leu Ala Pro
 130 135 140

Met Pro His Pro Trp Phe Gln Leu Ile Phe Glu Gly Gly Glu Gln Lys
 145 150 155 160

Thr Thr Glu Leu Ala Arg Val Tyr Ser Ala Leu Ala Ser Phe Met Lys
 165 170 175

Val Pro Phe Phe Asp Ala Gly Ser Val Ile Ser Thr Asp Gly Val Asp
 180 185 190

Gly Ile His Phe Thr Glu Ala Asn Asn Arg Asp Leu Gly Val Ala Leu
 195 200 205

Ala Glu Gln Val Arg Ser Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly
 210 215 220

Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser His His His His His His
 225 230 235 240

<210> 462
 <211> 322
 <212> PRT

ES 2 784 495 T3

<213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 462

Met Ala Lys Arg Ile Leu Cys Phe Gly Asp Ser Leu Thr Trp Gly Trp
1 5 10 15

Val Pro Val Glu Asp Gly Ala Pro Thr Glu Arg Phe Ala Pro Asp Val
20 25 30

Arg Trp Thr Gly Val Leu Ala Gln Gln Leu Gly Ala Asp Phe Glu Val
35 40 45

Ile Glu Glu Gly Leu Val Ala Arg Thr Thr Asn Ile Asp Asp Pro Thr
50 55 60

Asp Pro Arg Leu Asn Gly Ala Ser Tyr Leu Pro Ser Cys Leu Ala Thr
65 70 75 80

His Leu Pro Leu Asp Leu Val Ile Ile Met Leu Gly Thr Asn Asp Thr
85 90 95

Lys Ala Tyr Phe Arg Arg Thr Pro Leu Asp Ile Ala Leu Gly Met Ser
100 105 110

Val Leu Val Thr Gln Val Leu Thr Ser Ala Gly Gly Val Gly Thr Thr
115 120 125

Tyr Pro Ala Pro Lys Val Leu Val Val Ser Pro Pro Pro Leu Ala Pro
130 135 140

Met Pro His Pro Trp Phe Gln Leu Ile Phe Glu Gly Gly Glu Gln Lys
145 150 155 160

Thr Thr Glu Leu Ala Arg Val Tyr Ser Ala Leu Ala Ser Phe Met Lys
165 170 175

Val Pro Phe Phe Asp Ala Gly Ser Val Ile Ser Thr Asp Gly Val Asp
180 185 190

Gly Ile His Phe Thr Glu Ala Asn Asn Arg Asp Leu Gly Val Ala Leu
195 200 205

Ala Glu Gln Val Arg Ser Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly
210 215 220

5

ES 2 784 495 T3

Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Pro Ser Ala Gln Ser Gln
225 230 235 240

Leu Pro Asp Lys His Ser Gly Leu His Glu Arg Ala Pro Gln Arg Tyr
245 250 255

Gly Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Ile Pro Glu Pro Pro Lys
260 265 270

Glu Ala Pro Val Val Ile Glu Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys
275 280 285

Pro Lys Pro Pro Ala His Asp His Lys Asn Gln Lys Glu Thr His Gln
290 295 300

Arg His Ala Ala Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro His His His His
305 310 315 320

His His

<210> 463

<211> 250

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 463

Met Ala Lys Arg Ile Leu Cys Phe Gly Asp Ser Leu Thr Trp Gly Trp
1 5 10 15

Val Pro Val Glu Asp Gly Ala Pro Thr Glu Arg Phe Ala Pro Asp Val
20 25 30

Arg Trp Thr Gly Val Leu Ala Gln Gln Leu Gly Ala Asp Phe Glu Val
35 40 45

Ile Glu Glu Gly Leu Val Ala Arg Thr Thr Asn Ile Asp Asp Pro Thr
50 55 60

Asp Pro Arg Leu Asn Gly Ala Ser Tyr Leu Pro Ser Cys Leu Ala Thr
65 70 75 80

His Leu Pro Leu Asp Leu Val Ile Ile Met Leu Gly Thr Asn Asp Thr
85 90 95

Lys Ala Tyr Phe Arg Arg Thr Pro Leu Asp Ile Ala Leu Gly Met Ser

ES 2 784 495 T3

100 105 110

Val Leu Val Thr Gln Val Leu Thr Ser Ala Gly Gly Val Gly Thr Thr
115 120 125

Tyr Pro Ala Pro Lys Val Leu Val Val Ser Pro Pro Pro Leu Ala Pro
130 135 140

Met Pro His Pro Trp Phe Gln Leu Ile Phe Glu Gly Gly Glu Gln Lys
145 150 155 160

Thr Thr Glu Leu Ala Arg Val Tyr Ser Ala Leu Ala Ser Phe Met Lys
165 170 175

Val Pro Phe Phe Asp Ala Gly Ser Val Ile Ser Thr Asp Gly Val Asp
180 185 190

Gly Ile His Phe Thr Glu Ala Asn Asn Arg Asp Leu Gly Val Ala Leu
195 200 205

Ala Glu Gln Val Arg Ser Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly
210 215 220

Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Gly Lys Gly Lys Gly Lys
225 230 235 240

Gly Lys Gly Lys His His His His His His
245 250

<210> 464

<211> 268

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 464

Met Ala Lys Arg Ile Leu Cys Phe Gly Asp Ser Leu Thr Trp Gly Trp
1 5 10 15

Val Pro Val Glu Asp Gly Ala Pro Thr Glu Arg Phe Ala Pro Asp Val
20 25 30

Arg Trp Thr Gly Val Leu Ala Gln Gln Leu Gly Ala Asp Phe Glu Val
35 40 45

Ile Glu Glu Gly Leu Val Ala Arg Thr Thr Asn Ile Asp Asp Pro Thr
50 55 60

ES 2 784 495 T3

Asp Pro Arg Leu Asn Gly Ala Ser Tyr Leu Pro Ser Cys Leu Ala Thr
65 70 75 80

His Leu Pro Leu Asp Leu Val Ile Ile Met Leu Gly Thr Asn Asp Thr
85 90 95

Lys Ala Tyr Phe Arg Arg Thr Pro Leu Asp Ile Ala Leu Gly Met Ser
100 105 110

Val Leu Val Thr Gln Val Leu Thr Ser Ala Gly Gly Val Gly Thr Thr
115 120 125

Tyr Pro Ala Pro Lys Val Leu Val Val Ser Pro Pro Pro Leu Ala Pro
130 135 140

Met Pro His Pro Trp Phe Gln Leu Ile Phe Glu Gly Gly Glu Gln Lys
145 150 155 160

Thr Thr Glu Leu Ala Arg Val Tyr Ser Ala Leu Ala Ser Phe Met Lys
165 170 175

Val Pro Phe Phe Asp Ala Gly Ser Val Ile Ser Thr Asp Gly Val Asp
180 185 190

Gly Ile His Phe Thr Glu Ala Asn Asn Arg Asp Leu Gly Val Ala Leu
195 200 205

Ala Glu Gln Val Arg Ser Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly
210 215 220

Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Asp Pro Thr Lys Pro Pro
225 230 235 240

Arg Thr Pro Thr Ala Asn Thr Ser Arg Pro His His Asn Phe Gly Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Gly Ser Pro His His His His His His
260 265

<210> 465

<211> 296

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 465

ES 2 784 495 T3

Met Ser Thr Phe Val Ala Lys Asp Gly Thr Gln Ile Tyr Phe Lys Asp
1 5 10 15

Trp Gly Ser Gly Lys Pro Val Leu Phe Ser His Gly Trp Pro Leu Asp
20 25 30

Ala Asp Met Trp Glu Tyr Gln Met Glu Tyr Leu Ser Ser Arg Gly Tyr
35 40 45

Arg Thr Ile Ala Phe Asp Arg Arg Gly Phe Gly Arg Ser Asp Gln Pro
50 55 60

Trp Thr Gly Asn Asp Tyr Asp Thr Phe Ala Asp Asp Ile Ala Gln Leu
65 70 75 80

Ile Glu His Leu Asp Leu Lys Glu Val Thr Leu Val Gly Phe Ser Met
85 90 95

Gly Gly Gly Asp Val Ala Arg Tyr Ile Ala Arg His Gly Ser Ala Arg
100 105 110

Val Ala Gly Leu Val Leu Leu Gly Ala Val Thr Pro Leu Phe Gly Gln
115 120 125

Lys Pro Asp Tyr Pro Gln Gly Val Pro Leu Asp Val Phe Ala Arg Phe
130 135 140

Lys Thr Glu Leu Leu Lys Asp Arg Ala Gln Phe Ile Ser Asp Phe Asn
145 150 155 160

Ala Pro Phe Tyr Gly Ile Asn Lys Gly Gln Val Val Ser Gln Gly Val
165 170 175

Gln Thr Gln Thr Leu Gln Ile Ala Leu Leu Ala Ser Leu Lys Ala Thr
180 185 190

Val Asp Cys Val Thr Ala Phe Ala Glu Thr Asp Phe Arg Pro Asp Met
195 200 205

Ala Lys Ile Asp Val Pro Thr Leu Val Ile His Gly Asp Gly Asp Gln
210 215 220

Ile Val Pro Phe Glu Thr Thr Gly Lys Val Ala Ala Glu Leu Ile Lys
225 230 235 240

Gly Ala Glu Leu Lys Val Tyr Lys Asp Ala Pro His Gly Phe Ala Val
245 250 255

ES 2 784 495 T3

Thr His Ala Gln Gln Leu Asn Glu Asp Leu Leu Ala Phe Leu Lys Arg
 260 265 270

Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro
 275 280 285

Gly Ser His His His His His His
 290 295

<210> 466

<211> 306

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 466

Met Ser Thr Phe Val Ala Lys Asp Gly Thr Gln Ile Tyr Phe Lys Asp
 1 5 10 15

Trp Gly Ser Gly Lys Pro Val Leu Phe Ser His Gly Trp Pro Leu Asp
 20 25 30

Ala Asp Met Trp Glu Tyr Gln Met Glu Tyr Leu Ser Ser Arg Gly Tyr
 35 40 45

Arg Thr Ile Ala Phe Asp Arg Arg Gly Phe Gly Arg Ser Asp Gln Pro
 50 55 60

Trp Thr Gly Asn Asp Tyr Asp Thr Phe Ala Asp Asp Ile Ala Gln Leu
 65 70 75 80

Ile Glu His Leu Asp Leu Lys Glu Val Thr Leu Val Gly Phe Ser Met
 85 90 95

Gly Gly Gly Asp Val Ala Arg Tyr Ile Ala Arg His Gly Ser Ala Arg
 100 105 110

Val Ala Gly Leu Val Leu Leu Gly Ala Val Thr Pro Leu Phe Gly Gln
 115 120 125

Lys Pro Asp Tyr Pro Gln Gly Val Pro Leu Asp Val Phe Ala Arg Phe
 130 135 140

Lys Thr Glu Leu Leu Lys Asp Arg Ala Gln Phe Ile Ser Asp Phe Asn
 145 150 155 160

ES 2 784 495 T3

Ala Pro Phe Tyr Gly Ile Asn Lys Gly Gln Val Val Ser Gln Gly Val
165 170 175

Gln Thr Gln Thr Leu Gln Ile Ala Leu Leu Ala Ser Leu Lys Ala Thr
180 185 190

Val Asp Cys Val Thr Ala Phe Ala Glu Thr Asp Phe Arg Pro Asp Met
195 200 205

Ala Lys Ile Asp Val Pro Thr Leu Val Ile His Gly Asp Gly Asp Gln
210 215 220

Ile Val Pro Phe Glu Thr Thr Gly Lys Val Ala Ala Glu Leu Ile Lys
225 230 235 240

Gly Ala Glu Leu Lys Val Tyr Lys Asp Ala Pro His Gly Phe Ala Val
245 250 255

Thr His Ala Gln Gln Leu Asn Glu Asp Leu Leu Ala Phe Leu Lys Arg
260 265 270

Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro
275 280 285

Gly Ser Gly Lys Gly Lys Gly Lys Gly Lys Gly Lys His His His His
290 295 300

His His
305

<210> 467

<211> 324

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 467

Met Ser Thr Phe Val Ala Lys Asp Gly Thr Gln Ile Tyr Phe Lys Asp
1 5 10 15

Trp Gly Ser Gly Lys Pro Val Leu Phe Ser His Gly Trp Pro Leu Asp
20 25 30

Ala Asp Met Trp Glu Tyr Gln Met Glu Tyr Leu Ser Ser Arg Gly Tyr
35 40 45

ES 2 784 495 T3

Arg Thr Ile Ala Phe Asp Arg Arg Gly Phe Gly Arg Ser Asp Gln Pro
50 55 60

Trp Thr Gly Asn Asp Tyr Asp Thr Phe Ala Asp Asp Ile Ala Gln Leu
65 70 75 80

Ile Glu His Leu Asp Leu Lys Glu Val Thr Leu Val Gly Phe Ser Met
85 90 95

Gly Gly Gly Asp Val Ala Arg Tyr Ile Ala Arg His Gly Ser Ala Arg
100 105 110

Val Ala Gly Leu Val Leu Leu Gly Ala Val Thr Pro Leu Phe Gly Gln
115 120 125

Lys Pro Asp Tyr Pro Gln Gly Val Pro Leu Asp Val Phe Ala Arg Phe
130 135 140

Lys Thr Glu Leu Leu Lys Asp Arg Ala Gln Phe Ile Ser Asp Phe Asn
145 150 155 160

Ala Pro Phe Tyr Gly Ile Asn Lys Gly Gln Val Val Ser Gln Gly Val
165 170 175

Gln Thr Gln Thr Leu Gln Ile Ala Leu Leu Ala Ser Leu Lys Ala Thr
180 185 190

Val Asp Cys Val Thr Ala Phe Ala Glu Thr Asp Phe Arg Pro Asp Met
195 200 205

Ala Lys Ile Asp Val Pro Thr Leu Val Ile His Gly Asp Gly Asp Gln
210 215 220

Ile Val Pro Phe Glu Thr Thr Gly Lys Val Ala Ala Glu Leu Ile Lys
225 230 235 240

Gly Ala Glu Leu Lys Val Tyr Lys Asp Ala Pro His Gly Phe Ala Val
245 250 255

Thr His Ala Gln Gln Leu Asn Glu Asp Leu Leu Ala Phe Leu Lys Arg
260 265 270

Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro
275 280 285

Gly Ser Asp Pro Thr Lys Pro Pro Arg Thr Pro Thr Ala Asn Thr Ser
290 295 300

ES 2 784 495 T3

Arg Pro His His Asn Phe Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro His His
305 310 315 320

His His His His

- <210> 468
- <211> 61
- <212> PRT
- 5 <213> secuencia artificial
- <220>
- <223> construcción sintética
- <400> 468

Glu Pro Glu Pro Glu Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly
1 5 10 15

Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Glu Pro Glu Pro Glu Trp Lys Thr Lys
20 25 30

Lys Ile Leu Leu Ser Arg Thr Arg Arg Ile Met Arg Gln Val Val Arg
35 40 45

Ser Val Met His Lys Ile Trp His His His His His His
50 55 60

- 10 <210> 469
- <211> 62
- <212> PRT
- <213> secuencia artificial
- <220>
- 15 <223> construcción sintética
- <400> 469

Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gly Pro Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Trp Lys Thr
20 25 30

Lys Lys Ile Leu Leu Ser Arg Thr Arg Arg Ile Met Arg Gln Val Val
35 40 45

Arg Ser Val Met His Lys Ile Trp His His His His His His
50 55 60

- 20 <210> 470
- <211> 61
- <212> PRT
- <213> secuencia artificial
- <220>
- <223> construcción sintética
- <400> 470

ES 2 784 495 T3

Glu Pro Glu Pro Glu Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly
1 5 10 15

Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Glu Pro Glu Pro Glu Pro Leu Trp Arg
20 25 30

Arg Ile Thr Lys Arg Lys Leu Val Arg Pro Val Ala Thr Leu Met Trp
35 40 45

Tyr Trp Phe Thr Ser Lys Arg His His His His His His
50 55 60

<210> 471

<211> 62

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 471

Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gly Pro Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Pro Leu Trp
20 25 30

Arg Arg Ile Thr Lys Arg Lys Leu Val Arg Pro Val Ala Thr Leu Met
35 40 45

Trp Tyr Trp Phe Thr Ser Lys Arg His His His His His His
50 55 60

10 <210> 472

<211> 57

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15 <223> construcción sintética

<400> 472

Glu Pro Glu Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala
1 5 10 15

Gly Gly Pro Gly Ser Glu Pro Glu Arg Met Leu Ser Arg Ile Leu Arg
20 25 30

Met Phe Val Arg Ile Leu Lys Arg Glu Arg Leu Ser Gln Val Arg Gly
35 40 45

Leu Phe Val His His His His His His
50 55

<210> 473

<211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 5 <223> construcción sintética

<400> 473

Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser
 1 5 10 15

Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Arg Met Leu Ser Arg Ile Leu
 20 25 30

Arg Met Phe Val Arg Ile Leu Lys Arg Glu Arg Leu Ser Gln Val Arg
 35 40 45

Gly Leu Phe Val His His His His His His
 50 55

<210> 474
 <211> 65
 10 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> construcción sintética

<400> 474

Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser
 1 5 10 15

Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu
 20 25 30

Leu Arg Phe Leu Ala Arg Arg Phe Leu Lys Leu Arg Arg Ala Arg Lys
 35 40 45

Trp Trp Asn Ala Trp Lys Val Trp Val Thr Arg His His His His His
 50 55 60
 15 His
 65

<210> 475
 <211> 66
 <212> PRT
 20 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> construcción sintética

<400> 475

ES 2 784 495 T3

Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gly
 1 5 10 15

Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro Gly
 20 25 30

Ser Leu Arg Phe Leu Ala Arg Arg Phe Leu Lys Leu Arg Arg Ala Arg
 35 40 45

Lys Trp Trp Asn Ala Trp Lys Val Trp Val Thr Arg His His His His
 50 55 60

His His
 65

<210> 476

<211> 325

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 476

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

ES 2 784 495 T3

65					70						75					80
Glu	Lys	Leu	Pro	Cys	Val	Val	Gln	Tyr	Ile	Gly	Tyr	Asn	Gly	Gly	Arg	
				85					90					95		
Gly	Phe	Pro	His	Asp	Trp	Leu	Phe	Trp	Pro	Ser	Met	Gly	Tyr	Ile	Cys	
			100					105					110			
Phe	Val	Met	Asp	Thr	Arg	Gly	Gln	Gly	Ser	Gly	Trp	Leu	Lys	Gly	Asp	
		115					120					125				
Thr	Pro	Asp	Tyr	Pro	Glu	Gly	Pro	Val	Asp	Pro	Gln	Tyr	Pro	Gly	Phe	
	130					135					140					
Met	Thr	Arg	Gly	Ile	Leu	Asp	Pro	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Tyr	Arg	Arg	Val	
145					150					155					160	
Phe	Thr	Asp	Ala	Val	Arg	Ala	Val	Glu	Ala	Ala	Ala	Ser	Phe	Pro	Gln	
				165					170						175	
Val	Asp	Gln	Glu	Arg	Ile	Val	Ile	Ala	Gly	Gly	Ser	Gln	Gly	Gly	Gly	
			180					185					190			
Ile	Ala	Leu	Ala	Val	Ser	Ala	Leu	Ser	Lys	Lys	Ala	Lys	Ala	Leu	Leu	
		195					200					205				
Cys	Asp	Val	Pro	Phe	Leu	Cys	His	Phe	Arg	Arg	Ala	Val	Gln	Leu	Val	
	210					215					220					
Asp	Thr	His	Pro	Tyr	Ala	Glu	Ile	Thr	Asn	Phe	Leu	Lys	Thr	His	Arg	
225					230					235					240	
Asp	Lys	Glu	Glu	Ile	Val	Phe	Arg	Thr	Leu	Ser	Tyr	Phe	Asp	Gly	Val	
				245					250					255		
Asn	Phe	Ala	Ala	Arg	Ala	Lys	Ile	Pro	Ala	Leu	Phe	Ser	Val	Gly	Leu	
			260					265						270		
Met	Asp	Asn	Ile	Thr	Pro	Pro	Ser	Thr	Val	Phe	Ala	Ala	Tyr	Asn	Tyr	
		275					280						285			
Tyr	Ala	Gly	Pro	Lys	Glu	Ile	Pro	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> 477

<211> 272

<212> PRT

5 <213> Pseudomonas fluorescens

<400> 477

Met Ser Thr Phe Val Ala Lys Asp Gly Thr Gln Ile Tyr Phe Lys Asp
1 5 10 15

Trp Gly Ser Gly Lys Pro Val Leu Phe Ser His Gly Trp Pro Leu Asp
20 25 30

Ala Asp Met Trp Glu Tyr Gln Met Glu Tyr Leu Ser Ser Arg Gly Tyr
35 40 45

Arg Thr Ile Ala Phe Asp Arg Arg Gly Phe Gly Arg Ser Asp Gln Pro
50 55 60

Trp Thr Gly Asn Asp Tyr Asp Thr Phe Ala Asp Asp Ile Ala Gln Leu
65 70 75 80

Ile Glu His Leu Asp Leu Lys Glu Val Thr Leu Val Gly Phe Ser Met
85 90 95

Gly Gly Gly Asp Val Ala Arg Tyr Ile Ala Arg His Gly Ser Ala Arg
100 105 110

Val Ala Gly Leu Val Leu Leu Gly Ala Val Thr Pro Leu Phe Gly Gln
115 120 125

Lys Pro Asp Tyr Pro Gln Gly Val Pro Leu Asp Val Phe Ala Arg Phe
130 135 140

Lys Thr Glu Leu Leu Lys Asp Arg Ala Gln Phe Ile Ser Asp Phe Asn
145 150 155 160

Ala Pro Phe Tyr Gly Ile Asn Lys Gly Gln Val Val Ser Gln Gly Val
165 170 175

Gln Thr Gln Thr Leu Gln Ile Ala Leu Leu Ala Ser Leu Lys Ala Thr
180 185 190

Val Asp Cys Val Thr Ala Phe Ala Glu Thr Asp Phe Arg Pro Asp Met
195 200 205

ES 2 784 495 T3

Ala Lys Ile Asp Val Pro Thr Leu Val Ile His Gly Asp Gly Asp Gln
 210 215 220

Ile Val Pro Phe Glu Thr Thr Gly Lys Val Ala Ala Glu Leu Ile Lys
 225 230 235 240

Gly Ala Glu Leu Lys Val Tyr Lys Asp Ala Pro His Gly Phe Ala Val
 245 250 255

Thr His Ala Gln Gln Leu Asn Glu Asp Leu Leu Ala Phe Leu Lys Arg
 260 265 270

<210> 478

<211> 216

<212> PRT

5 <213> Mycobacterium smegmatis

<400> 478

Met Ala Lys Arg Ile Leu Cys Phe Gly Asp Ser Leu Thr Trp Gly Trp
 1 5 10 15

Val Pro Val Glu Asp Gly Ala Pro Thr Glu Arg Phe Ala Pro Asp Val
 20 25 30

Arg Trp Thr Gly Val Leu Ala Gln Gln Leu Gly Ala Asp Phe Glu Val
 35 40 45

Ile Glu Glu Gly Leu Ser Ala Arg Thr Thr Asn Ile Asp Asp Pro Thr
 50 55 60

Asp Pro Arg Leu Asn Gly Ala Ser Tyr Leu Pro Ser Cys Leu Ala Thr
 65 70 75 80

His Leu Pro Leu Asp Leu Val Ile Ile Met Leu Gly Thr Asn Asp Thr
 85 90 95

Lys Ala Tyr Phe Arg Arg Thr Pro Leu Asp Ile Ala Leu Gly Met Ser
 100 105 110

Val Leu Val Thr Gln Val Leu Thr Ser Ala Gly Gly Val Gly Thr Thr
 115 120 125

Tyr Pro Ala Pro Lys Val Leu Val Val Ser Pro Pro Pro Leu Ala Pro
 130 135 140

Met Pro His Pro Trp Phe Gln Leu Ile Phe Glu Gly Gly Glu Gln Lys
 145 150 155 160

ES 2 784 495 T3

Thr Thr Glu Leu Ala Arg Val Tyr Ser Ala Leu Ala Ser Phe Met Lys
 165 170 175

Val Pro Phe Phe Asp Ala Gly Ser Val Ile Ser Thr Asp Gly Val Asp
 180 185 190

Gly Ile His Phe Thr Glu Ala Asn Asn Arg Asp Leu Gly Val Ala Leu
 195 200 205

Ala Glu Gln Val Arg Ser Leu Leu
 210 215

<210> 479

<211> 376

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 479

Met Ser Thr Phe Val Ala Lys Asp Gly Thr Gln Ile Tyr Phe Lys Asp
 1 5 10 15

Trp Gly Ser Gly Lys Pro Val Leu Phe Ser His Gly Trp Pro Leu Asp
 20 25 30

Ala Asp Met Trp Glu Tyr Gln Met Glu Tyr Leu Ser Ser Arg Gly Tyr
 35 40 45

Arg Thr Ile Ala Phe Asp Arg Arg Gly Phe Gly Arg Ser Asp Gln Pro
 50 55 60

Trp Thr Gly Asn Asp Tyr Asp Thr Phe Ala Asp Asp Ile Ala Gln Leu
 65 70 75 80

Ile Glu His Leu Asp Leu Lys Glu Val Thr Leu Val Gly Phe Ser Met
 85 90 95

Gly Gly Gly Asp Val Ala Arg Tyr Ile Ala Arg His Gly Ser Ala Arg
 100 105 110

Val Ala Gly Leu Val Leu Leu Gly Ala Val Thr Pro Leu Phe Gly Gln
 115 120 125

Lys Pro Asp Tyr Pro Gln Gly Val Pro Leu Asp Val Phe Ala Arg Phe
 130 135 140

Lys Thr Glu Leu Leu Lys Asp Arg Ala Gln Phe Ile Ser Asp Phe Asn

ES 2 784 495 T3

145					150						155					160
Ala	Pro	Phe	Tyr	Gly	Ile	Asn	Lys	Gly	Gln	Val	Val	Ser	Gln	Gly	Val	
				165					170					175		
Gln	Thr	Gln	Thr	Leu	Gln	Ile	Ala	Leu	Leu	Ala	Ser	Leu	Lys	Ala	Thr	
			180					185					190			
Val	Asp	Cys	Val	Thr	Ala	Phe	Ala	Glu	Thr	Asp	Phe	Arg	Pro	Asp	Met	
		195					200					205				
Ala	Lys	Ile	Asp	Val	Pro	Thr	Leu	Val	Ile	His	Gly	Asp	Gly	Asp	Gln	
	210					215					220					
Ile	Val	Pro	Phe	Glu	Thr	Thr	Gly	Lys	Val	Ala	Ala	Glu	Leu	Ile	Lys	
225					230					235					240	
Gly	Ala	Glu	Leu	Lys	Val	Tyr	Lys	Asp	Ala	Pro	His	Gly	Phe	Ala	Val	
				245					250					255		
Thr	His	Ala	Gln	Gln	Leu	Asn	Glu	Asp	Leu	Leu	Ala	Phe	Leu	Lys	Arg	
			260					265					270			
Gly	Pro	Gly	Ser	Gly	Gly	Ala	Gly	Ser	Pro	Gly	Ser	Ala	Gly	Gly	Pro	
		275					280					285				
Gly	Ser	Pro	Ser	Ala	Gln	Ser	Gln	Leu	Pro	Asp	Lys	His	Ser	Gly	Leu	
	290					295					300					
His	Glu	Arg	Ala	Pro	Gln	Arg	Tyr	Gly	Pro	Glu	Pro	Glu	Pro	Glu	Pro	
305					310					315					320	
Glu	Pro	Ile	Pro	Glu	Pro	Pro	Lys	Glu	Ala	Pro	Val	Val	Ile	Glu	Lys	
				325					330					335		
Pro	Lys	Pro	Lys	Pro	Lys	Pro	Lys	Pro	Lys	Pro	Pro	Ala	His	Asp	His	
			340					345					350			
Lys	Asn	Gln	Lys	Glu	Thr	His	Gln	Arg	His	Ala	Ala	Gly	Ser	Gly	Gly	
		355					360					365				
Gly	Gly	Ser	Pro	His	His	His	His									
	370						375									

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir enzimáticamente y entregar un agente beneficioso a base de perácido a una superficie de la cavidad bucal que comprende:

1) proporcionar un conjunto de componentes de reacción que comprende:

5 a) al menos un sustrato seleccionado del grupo que consiste en:

i) ésteres que tienen la estructura



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

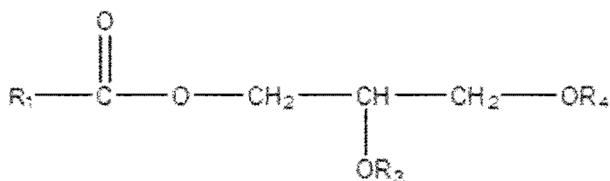
10 R_6 = resto hidrocarbilo C1 a C7 lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido con grupos hidroxilo o grupos alcoxi C1 a C4, en donde R_6 opcionalmente comprende uno o más enlaces éter para R_6 = C2 a C7;

R_5 = un resto hidrocarbilo C1 a C6 lineal, ramificado o cíclico o un resto heteroaromático cíclico de cinco miembros o un resto aromático o heteroaromático cíclico de seis miembros opcionalmente sustituido con grupos hidroxilo; en donde 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; en donde R_5 opcionalmente comprende uno o más enlaces éter;

15 m es un número entero que varía de 1 al número de átomos de carbono en R_5 ; y

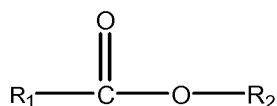
en donde dichos ésteres tienen una solubilidad en agua de al menos 5 ppm a 25°C;

ii) glicéridos que tienen la estructura



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

iii) uno o más ésteres de fórmula



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

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

b) una fuente de peroxígeno; y

c) un catalizador enzimático que tiene actividad perhidrolítica, en donde dicho catalizador enzimático comprende:

30 una enzima que tiene un motivo distintivo de CE-7 que comprende:

i) un motivo RGQ en las posiciones correspondientes a las posiciones 118-120 de la SEQ ID NO: 2;

ii) un motivo GXSQG en las posiciones correspondientes a las posiciones 179-183 de la SEQ ID NO: 2; y

iii) un motivo HE en las posiciones correspondientes a las posiciones 298-299 de la SEQ ID NO: 2;

35 en donde dicha enzima tiene una identidad de secuencia de al menos el 90% con la SEQ ID NO: 28 y el aminoácido en la posición correspondiente a la posición 277 de la SEQ ID NO: 28 es Ala, Val, Ser o Thr;

y

2) combinar los componentes de reacción de (1) en condiciones de reacción adecuadas por las que se produce enzimáticamente al menos un perácido; y

5 3) poner en contacto una superficie de la cavidad bucal con al menos un perácido, por lo que la superficie de la cavidad bucal recibe un beneficio basado en perácido seleccionado del grupo que consiste en blanqueamiento, blanqueamiento dental, desinfección, eliminación de manchas, desodorización, disminución o retirada de biopelícula y combinaciones de los mismos.

2. El método de la reivindicación 1, en donde:

(i) los componentes de reacción se combinan en la cavidad bucal, o

10 (ii) los componentes de reacción se combinan fuera de la cavidad bucal antes de poner en contacto la superficie de la cavidad bucal; o

(iii) la enzima que tiene actividad perhidrolítica está presente en la cavidad bucal antes de producir el agente beneficioso de perácido.

15 3. El método de la reivindicación 1, en donde dicho catalizador enzimático CE-7 que tiene actividad perhidrolítica está en forma de una proteína de fusión con un componente peptídico que tiene afinidad por una superficie de la cavidad bucal y tiene la siguiente estructura general:

PAH-[L]y-OCBD

o

OCBD-[L]y-PAH

20 en donde

PAH es dicha enzima CE-7 que tiene actividad perhidrolítica;

OCBD es un componente peptídico que tiene afinidad por la superficie de la cavidad bucal;

L es un enlazador peptídico opcional que varía de 1 a 100 aminoácidos de longitud; e y es 0 o 1.

25 4. El método de la reivindicación 3, en donde el componente peptídico que tiene afinidad por una superficie de la cavidad bucal es un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo F_{ab} , un anticuerpo de fragmento variable de cadena única (scFv), un anticuerpo de *Camelidae*, una proteína de presentación de armazón o un polipéptido monocatenario que carece de un plegamiento de inmunoglobulina, preferiblemente en donde el polipéptido monocatenario comprende:

(i) al menos un péptido de unión a la superficie de la cavidad bucal que varía de 5 a 60 aminoácidos de longitud y que tiene un valor de K_D o un valor de MB_{50} de 10^{-5} M o menos para la superficie de la cavidad bucal, o

30 (ii) de 2 a 50 péptidos de unión a la superficie de la cavidad bucal en donde los péptidos de unión a la superficie de la cavidad bucal están separados de forma independiente y opcional mediante un espaciador polipeptídico que varía de 1 a 100 aminoácidos de longitud.

35 5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la superficie de la cavidad bucal es una superficie del diente, preferiblemente en donde la superficie del diente comprende esmalte dental, película dental o una combinación de los mismos.

6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde:

(i) el perácido se produce a una concentración de 500 ppb a 10.000 ppm a los 5 minutos de la combinación del conjunto de componentes de reacción; y/o

(ii) el perácido se pone en contacto con la superficie de la cavidad bucal durante menos de 1 hora; y/o

40 (iii) el perácido es ácido peracético, preferiblemente en donde una concentración eficaz de ácido peracético se produce enzimáticamente y se pone en contacto con la superficie de la cavidad bucal a los 5 minutos de la combinación de los componentes de reacción; y/o

(iv) el sustrato comprende triacetina.

7. Un producto para el cuidado bucodental que comprende:

45 1) un catalizador enzimático que tiene actividad perhidrolítica que comprende una enzima que tiene un distintivo CE-

7 que comprende:

- a) un motivo RGQ en las posiciones correspondientes a las posiciones 118-120 de la SEQ ID NO: 2;
- b) un motivo GXSQG en las posiciones correspondientes a las posiciones 179-183 de la SEQ ID NO: 2; y
- c) un motivo HE en las posiciones correspondientes a las posiciones 298-299 de la SEQ ID NO: 2;

5 en donde dicha enzima tiene una identidad de secuencia de al menos el 90% con la SEQ ID NO: 28 y el aminoácido en la posición correspondiente a la posición 277 de la SEQ ID NO: 28 es Ala, Val, Ser o Thr;

2) al menos un sustrato seleccionado del grupo que consiste en:

a) ésteres que tienen la estructura



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

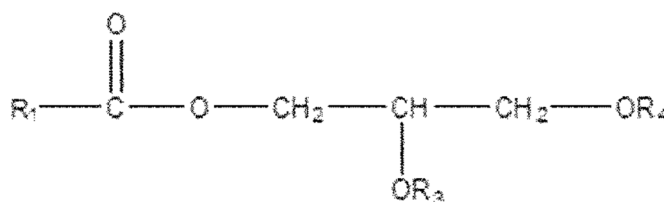
R_6 = resto hidrocarbilo C1 a C7 lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido con grupos hidroxilo o grupos alcoxi C1 a C4, en donde R_6 opcionalmente comprende uno o más enlaces éter para $R_6 = C2$ a C7; R_5 = un resto hidrocarbilo C1 a C6 lineal, ramificado o cíclico o un resto heteroaromático cíclico de cinco miembros o un resto aromático o heteroaromático cíclico de seis miembros opcionalmente sustituido con grupos hidroxilo; en donde 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; en donde R_5 opcionalmente comprende uno o más enlaces éter;

15

M es un número entero que varía de 1 al número de átomos de carbono en R_5 ; y

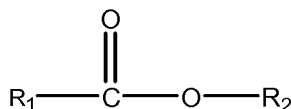
en donde dichos ésteres tienen una solubilidad en agua de al menos 5 ppm a 25°C;

b) glicéridos que tienen la estructura



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

c) uno o más ésteres de fórmula



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

d) sacáridos acetilados seleccionados del grupo que consiste en monosacáridos acetilados, disacáridos acetilados y polisacáridos acetilados;

30 3) una fuente de peroxígeno; y

4) un medio de vehículo aceptable por vía oral.

8. El producto para el cuidado bucodental de la reivindicación 7, en donde el catalizador enzimático está en forma de una proteína de fusión con un componente peptídico que tiene afinidad por una superficie de la cavidad bucal y tiene la siguiente estructura general:

35 PAH-[L]_y-OCBD

o

OCBD-[L]_y-PAH

en donde

- 1) PAH es una enzima CE-7 que tiene actividad perhidrolítica;
- 2) OCBD es un componente peptídico que tiene afinidad por una superficie de la cavidad bucal;
- 5 3) L es un enlazador peptídico opcional que varía de 1 a 100 aminoácidos de longitud; y
- 4) y es 0 o 1.

9. El producto para el cuidado bucodental de la reivindicación 8, en donde el componente peptídico que tiene afinidad por una superficie de la cavidad bucal es:

(a) un polipéptido monocatenario que carece de un plegamiento de inmunoglobulina, preferiblemente en donde,

10 (i) el polipéptido monocatenario comprende al menos un péptido de unión a la superficie de la cavidad bucal que varía de 5 a 60 aminoácidos de longitud, preferiblemente en donde dicho al menos un péptido de unión a la superficie de la cavidad bucal tiene un valor de KD o un valor de MB50 de 10^{-5} M o menos, o

15 (ii) el polipéptido monocatenario comprende de 2 a 50 péptidos de unión a la superficie de la cavidad bucal, en donde los péptidos de unión a la superficie de la cavidad bucal están separados de forma independiente y opcional mediante un espaciador polipeptídico que varía de 1 a 100 aminoácidos en longitud, o

(b) el componente peptídico que tiene afinidad por una superficie de la cavidad bucal comprende una longitud de no más de 200 aminoácidos.

10. El producto para el cuidado bucodental de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde:

20 (i) el producto para el cuidado bucodental está en forma de un polvo, pasta, gel, líquido, pomada, comprimido, enjuague o cualquier combinación de los mismos; o

(ii) el producto para el cuidado bucodental es una pasta dental, una crema dental, un gel dental, un polvo dental, un enjuague bucal, un refrescante del aliento, una tira o una seda dental; o

(iii) el producto para el cuidado bucodental está en forma de una tira de blanqueamiento o cubeta dental; o

25 (iv) el catalizador enzimático permanece separado del sustrato, la fuente de peroxígeno o tanto el sustrato como la fuente de peroxígeno antes del uso del producto para el cuidado bucodental.

30 11. Uso de (i) una hidrato de carbono esterasa CE-7 que tiene actividad perhidrolítica, (ii) un sustrato como se define en la reivindicación 1 parte a) y (iii) una fuente de peroxígeno en un producto para el cuidado bucodental para producir una concentración eficaz de al menos un perácido para blanquear, aclarar, desinfectar, eliminar manchas, desodorizar o retirar una biopelícula de una superficie de la cavidad bucal, en donde la enzima que tiene actividad perhidrolítica comprende una enzima que tiene un motivo distintivo de CE-7 que comprende:

i) un motivo RGQ en las posiciones correspondientes a las posiciones 118-120 de la SEQ ID NO: 2;

ii) un motivo GXSQG en las posiciones correspondientes a las posiciones 179-183 de la SEQ ID NO: 2; y

iii) un motivo HE en las posiciones correspondientes a las posiciones 298-299 de la SEQ ID NO: 2;

35 y en donde la enzima tiene una identidad de secuencia de al menos el 90% con la SEQ ID NO: 28 y el aminoácido en la posición correspondiente a la posición 277 de la SEQ ID NO: 28 es Ala, Val, Ser o Thr.

12. Una composición de generación de perácidos que comprende:

1) un catalizador enzimático que tiene actividad perhidrolítica, en donde dicho catalizador enzimático comprende una enzima que tiene un motivo distintivo de CE-7 que comprende:

a) un motivo RGQ en las posiciones correspondientes a las posiciones 118-120 de la SEQ ID NO: 2;

40 b) un motivo GXSQG en las posiciones correspondientes a las posiciones 179-183 de la SEQ ID NO: 2; y

c) un motivo HE en las posiciones correspondientes a las posiciones 298-299 de la SEQ ID NO: 2;

en donde la enzima tiene una identidad de secuencia de al menos el 90% con la SEQ ID NO: 28 y el aminoácido en la posición correspondiente a la posición 277 de la SEQ ID NO: 28 es Ala, Val, Ser o Thr; y

2) al menos un sustrato seleccionado del grupo que consiste en:

a) ésteres que tienen la estructura

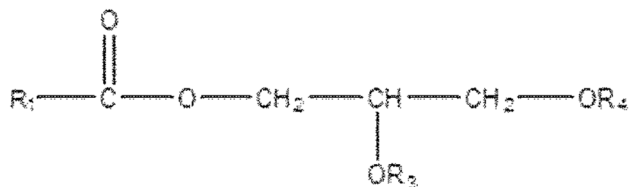


en donde X = un grupo éster de fórmula $R_6C(O)O$

5 R_6 = resto hidrocarbilo C1 a C7 lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido con grupos hidroxilo o grupos alcoxi C1 a C4, en donde R_6 opcionalmente comprende uno o más enlaces éter para $R_6 = C2$ a C7; R_5 = un resto hidrocarbilo C1 a C6 lineal, ramificado o cíclico o un resto heteroaromático cíclico de cinco miembros o un resto aromático o heteroaromático cíclico de seis miembros opcionalmente sustituido con grupos hidroxilo; en donde 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; en donde R_5 opcionalmente comprende uno o más enlaces éter;

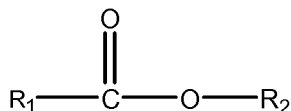
10 M es un número entero que varía de 1 al número de átomos de carbono en R_5 ; y en donde dichos ésteres tienen una solubilidad en agua de al menos 5 ppm a 25°C;

b) glicéridos que tienen la estructura



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

c) uno o más ésteres de fórmula



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

d) sacáridos acetilados seleccionados del grupo que consiste en monosacáridos acetilados, disacáridos acetilados y polisacáridos acetilados; y

3) una fuente de peroxígeno;

en donde tras mezclar (1), (2) y (3) puede formarse un perácido;

25 para su uso en el tratamiento o la prevención de caries dentales, gingivitis, candidiasis bucal o periodontitis.

13. La composición de generación de perácidos de la reivindicación 12, en donde la enzima que tiene actividad perhidrolítica está en forma de una proteína de fusión que comprende al menos una porción que tiene afinidad por una superficie de la cavidad bucal.