

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 577**

51 Int. Cl.:

C07K 14/325 (2006.01)

C12N 15/82 (2006.01)

C12P 21/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.03.2008 PCT/US2008/058182**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2008 WO08121633**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2008 E 08732817 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2137211**

54 Título: **Proteínas insecticidas**

30 Prioridad:

28.03.2007 US 920493 P

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

15.02.2017

73 Titular/es:

**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**HART, HOPE;
CHEN, JENG S.;
STACY, CHERYL y
WALTERS, FREDERICK**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 601 577 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

Proteínas insecticidas

5 ANTECEDENTES

La presente invención se refiere a los campos de diseño de proteínas, de biología molecular de plantas y de control de plagas. Más particularmente, la invención se refiere a nuevas proteínas híbridas diseñadas con actividad insecticida, a ácidos nucleicos de cuya expresión se obtienen las proteínas insecticidas y a los métodos de síntesis de las proteínas insecticidas y los ácidos nucleicos correspondientes para el control de insectos.

Las plagas de insectos son una de las principales causas de pérdidas de cultivos. En los EE. UU. solamente, se pierden miles de millones de dólares cada año debido a la infestación de diversos géneros de insectos. Además de las pérdidas en los cultivos de los campos, las plagas de insectos también son una carga para los cultivadores de hortalizas y frutas, para los productores de flores ornamentales y son una molestia para los jardineros y propietarios de viviendas.

La especie del gusano de la raíz del maíz es considerada como la plaga más destructiva del maíz. En los Estados Unidos, las tres especies principales son la *Diabrotica virgifera virgifera*, el gusano de la raíz del maíz del oeste, la *D. longicornis barberi*, el gusano de la raíz del maíz del norte, y la *D. undecimpunctata howardi*, el gusano de la raíz del maíz del sur. Solamente los gusanos de la raíz del maíz del oeste y del norte se consideran como las plagas principales del espacio agrícola del maíz "Corn Belt" de EE. UU. Una plaga principal de la raíz del maíz en el sureste de EE. UU. es el gusano de la raíz del maíz mexicano, *Diabrotica virgifera zea*. Las larvas del gusano de la raíz del maíz causan el daño más importante a la planta al alimentarse casi exclusivamente de las raíces del maíz. Se ha detectado que este daño aumenta el encamado de la planta, reduce el rendimiento de grano y el rendimiento vegetal así como también altera el contenido de nutrientes de los granos. La alimentación de las larvas también produce efectos indirectos sobre el maíz mediante la apertura de vías a través de las raíces por las que penetran infecciones bacterianas y fúngicas que causan enfermedades de putrefacción de la raíz y el tallo. Los gusanos de la raíz del maíz adultos son activos en los campos de maíz a finales del verano en los cuales se alimentan de mazorcas, sedas y polen, interfiriendo de esta forma con la polinización normal.

Los gusanos de la raíz del maíz se controlan principalmente mediante aplicaciones intensivas de plaguicidas químicos, que son activos mediante la inhibición del crecimiento de los insectos, la prevención de la alimentación o reproducción de los insectos, o causan su muerte. Se puede lograr de esta forma un buen control del gusano de la raíz del maíz, pero, a veces, estos productos químicos pueden afectar también a otros organismos beneficiosos. Otro problema derivado de la extensa utilización de plaguicidas químicos es la aparición de variedades de insectos resistentes. Otro problema más se debe al hecho de que las larvas del gusano de la raíz del maíz se alimentan bajo tierra por lo que resulta difícil aplicar tratamientos de recuperación con insecticidas. Por lo tanto, la mayoría de las aplicaciones de insecticidas se hacen de manera profiláctica en el momento de la siembra. Esta práctica supone una gran carga para el medioambiente. Esto se ha paliado parcialmente mediante diversas prácticas de gestión agrícola, pero existe una creciente necesidad de mecanismos alternativos para el control de plagas.

Los agentes de control biológico de plagas, tal como las cepas del *Bacillus thuringiensis* (Bt) que expresan toxinas plaguicidas como las δ -endotoxinas (delta-endotoxinas; también llamadas toxinas cristal o proteínas Cry), también se han aplicado a las plantas de cultivo con resultados satisfactorios fundamentalmente contra plagas de insectos lepidópteros. Las δ -endotoxinas son proteínas conservadas dentro de una matriz cristalina de las que se sabe que presentan actividad insecticida cuando son ingeridas por ciertos insectos. Las diferentes δ -endotoxinas han sido clasificadas según su espectro de actividad y homología secuencial. Antes de 1990, las principales clases se definían según su espectro de actividad con las proteínas Cry1 activas contra los Lepidópteros (mariposas y polillas), las proteínas Cry2 activas contra ambos, los Lepidópteros y los Dípteros (moscas y mosquitos), las proteínas Cry3 activas contra los Coleópteros (escarabajos) y las proteínas Cry4 activas contra los Dípteros (Hofte y Whitely, 1989, Microbiol. Rev. 53:242-255). En 1998 se desarrolló una nueva nomenclatura que clasifica sistemáticamente las proteínas Cry según la homología entre secuencias de aminoácidos en vez de según las especificidades de ataque a insectos (Crickmore *et al.* 1998, Microbiol. Molec. Biol. Rev. 62:807-813).

El espectro de actividad insecticida de una δ -endotoxina individual del Bt es muy estrecho, siendo una δ -endotoxina dada activa únicamente contra unas pocas especies dentro de un Orden. Por ejemplo, se sabe que la toxina Cry3A es muy tóxica para el escarabajo de la papa de Colorado, *Leptinotarsa decemlineata*, pero tiene muy poca o ninguna toxicidad para los escarabajos relacionados del género *Diabrotica* (Johnson *et al.*, 1993, J. Econ. Entomol 86:330-333). Según Slaney *et al.* (1992, Insect Biochem. Molec. Biol. 22:9-18) una toxina Cry3A es al menos 2000 veces menos tóxica para las larvas del gusano de la raíz del maíz del sur que para el escarabajo de la papa de Colorado. También se sabe que la Cry3A tiene poca o ninguna toxicidad para el gusano de la raíz del maíz del oeste o el gusano de la raíz del maíz del norte.

La especificidad de las δ -endotoxinas es el resultado de la eficacia de los diferentes pasos implicados en la producción de una proteína tóxica activa y su posterior interacción con las células epiteliales en el intestino medio de

un insecto. Para ser insecticidas, las δ -endotoxinas más conocidas deben ser ingeridas primero por el insecto y activadas de manera proteolítica para formar una toxina activa. La activación de las proteínas cristal insecticidas (Cry) es un proceso en múltiples pasos. Después de la ingestión, los cristales se deben solubilizar previamente en el intestino del insecto. Una vez solubilizadas, las δ -endotoxinas se activan mediante escisiones proteolíticas específicas. Las proteasas en el intestino del insecto pueden desempeñar una función en la especificidad determinando dónde se procesa la δ -endotoxina. Una vez que se ha solubilizado y procesado la δ -endotoxina, esta se une a receptores específicos en la superficie del epitelio del intestino medio de los insectos y posteriormente se integra a la bicapa lipídica de la membrana de ribete en cepillo. Se forman entonces canales iónicos que interrumpen la función normal del intestino medio, lo que produce finalmente la muerte del insecto.

En los Lepidópteros, que tienen intestinos con pH alcalino, las proteasas del intestino procesan las δ -endotoxinas, por ejemplo, Cry1Aa, Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1B y Cry1F, de protoxinas de 130-140 kDa para dar proteínas tóxicas de aproximadamente 60-70 kDa. Se ha informado de que el procesamiento de la protoxina para dar la toxina se realiza por eliminación tanto de los aminoácidos N-terminales como de los C-terminales, siendo la localización exacta del procesamiento dependiente de la δ -endotoxina específica y de los fluidos específicos del intestino de los insectos implicados (Ogiwara *et al.*, 1992, J. Invert. Pathol. 60:121-126). Por lo tanto, la activación requiere que la escisión de la región completa de la cola de la protoxina C-terminal. Esta activación proteolítica de una δ -endotoxina puede desempeñar una función significativa en la determinación de su especificidad.

Los insectos coleópteros tienen intestinos que son de más neutros a ácidos, y las δ -endotoxinas específicas para Coleópteros son similares en tamaño a las toxinas activadas específicas para Lepidópteros. Por lo tanto, el procesamiento de las δ -endotoxinas específicas para Coleópteros se consideró anteriormente como innecesario para su toxicidad. Sin embargo, los datos sugieren que las δ -endotoxinas activas contra Coleópteros se solubilizan y proteolizan para dar polipéptidos tóxicos más pequeños. La proteína de δ -endotoxinas Cry3A de 73 kDa producida por *B. thuringiensis var. tenebrionis* se procesa fácilmente en la bacteria en el N-terminal, con la pérdida de 49-57 residuos durante o después de la formación de cristales para producir la forma de 67 kDa comúnmente aislada (Carroll *et al.*, 1989, Biochem. J. 261:99-105). McPherson *et al.*, (1988, Biotechnology 6:61-66) también demostraron que una secuencia codificante de *cry3A* nativa contiene dos codones de iniciación de la traducción funcionales en el mismo marco de lectura, uno que codifica una proteína de 73 kDa y el otro que codifica una proteína de 67 kDa comenzando en Met-1 y Met-48 respectivamente, de la secuencia de aminoácidos deducida. Ambas proteínas entonces se pueden considerar como proteínas naturales Cry3A de longitud completa.

A medida que se han ido adquiriendo más conocimientos sobre cómo funcionan las δ -endotoxinas, se han incrementado los intentos para diseñar δ -endotoxinas que presenten nuevas actividades. La resolución de la estructura tridimensional de la Cry3A en 1991 (Li *et al.*, 1991, Nature 353:815-821) facilitó el diseño de δ -endotoxinas. Li *et al.* determinaron que una proteína Cry3A posee tres dominios estructurales: el dominio N-terminal I, de los residuos 58-290, conformado por 7 hélices α ; el dominio II, de los residuos 291-500, que contiene tres láminas β en la llamada conformación de clave Griega; y el dominio C-terminal III, de los residuos 501-644, es un sándwich β en la llamada conformación enrollada "jellyroll". La estructura tridimensional para la toxina Cry1Aa activa contra Lepidópteros también ha sido resuelta (Grochulski *et al.*, 1995, J. Mol. Biol. 254:447-464). La toxina Cry1Aa también posee tres dominios: el dominio N-terminal I, de los residuos 33-253; el dominio II de los residuos 265-461; y el dominio III de los residuos 463-609 con una hebra exterior adicional en una de las láminas β formadas por los residuos 254-264. Si las estructuras de Cry3A y Cry1Aa se proyectan sobre otras secuencias de Cry1, el dominio I se extiende desde alrededor del residuo de aminoácido 28 al 260, el dominio II desde alrededor del 260 al 460 y el dominio III desde alrededor del 460 al 600. Véase, Nakamura *et al.*, Agric. Biol. Chem. 54 (3): 715-724 (1990), Li *et al.*, Nature 353: 815-821 (1991); Ge *et al.*, J. Biol. Chem. 266(27): 17954-17958 (1991), y Honee *et al.*, Mol. Microbiol. 5 (11): 2799-2806 (1991). Así pues, en la actualidad se sabe, basándose en la homología de las secuencias de aminoácidos, que las δ -endotoxinas del Bt conocidas presentan una estructura tridimensional similar que comprende tres dominios.

Las porciones de la toxina de las proteínas Cry del Bt también se caracterizan por poseer cinco bloques conservados a través de su secuencia de aminoácidos numerados de CB1 a CB5 desde el N-terminal al C-terminal, respectivamente (Hofte y Whiteley, *supra*). El bloque conservado 1 (CB1) comprende aproximadamente 29 aminoácidos, el bloque conservado 2 (CB2) comprende aproximadamente 67 aminoácidos, el bloque conservado 3 (CB3) comprende aproximadamente 48 aminoácidos, el bloque conservado 4 (CB4) comprende aproximadamente 10 aminoácidos y el bloque conservado 5 (CB5) comprende aproximadamente 12 aminoácidos. Las secuencias previas y posteriores a estos cinco bloques conservados son sumamente variables y, por lo tanto, se designan como las "regiones variables", V1-V6. El dominio I de una δ -endotoxina del Bt normalmente comprende la región variable 1, el bloque conservado 1, la región variable 2 y 52 aminoácidos N-terminal del bloque conservado 2. El dominio II normalmente comprende aproximadamente 15 aminoácidos C-terminal del bloque conservado 2, la región variable 3, y aproximadamente 10 aminoácidos N-terminal del bloque conservado 3. El dominio III normalmente comprende aproximadamente 38 aminoácidos C-terminal del bloque conservado 3, la región variable 4, el bloque conservado 4, la región variable 5 y el bloque conservado 5. Las toxinas activas contra Lepidópteros Cry1, entre otras delta-endotoxinas, tienen una región variable 6 con aproximadamente 1-3 aminoácidos situada dentro del dominio III.

Muchas cepas del Bt y δ -endotoxinas son activas contra diferentes especies de insectos y Nematodos. Sin embargo, relativamente pocas de estas cepas y toxinas presentan actividad contra insectos coleópteros. Además, la mayoría de las δ -endotoxinas nativas activas contra Coleópteros conocidas en la actualidad, por ejemplo, la Cry3A, la Cry3B, la Cry3C, la Cry7A, la Cry8A, la Cry8B y la Cry8C, tienen insuficiente toxicidad oral contra el gusano de la raíz del maíz para proporcionar el control adecuado del campo si se suministran, por ejemplo, a través de microbios o plantas transgénicas. Por lo tanto, se necesitan explorar otros enfoques para la producción de nuevas toxinas activas contra el gusano de la raíz del maíz.

Las δ -endotoxinas activas contra lepidópteros han sido diseñadas intentando mejorar la actividad específica o para ampliar el espectro de la actividad insecticida. Por ejemplo, el dominio de especificidad de la polilla de la seda (*Bombyx mori*) de una proteína Cry1Aa se transfirió a una proteína Cry1Ac, de este modo se confirió una nueva actividad insecticida a la proteína del Bt híbrida resultante (Ge *et al.* 1989, PNAS 86: 4037-4041). Además, Bosch *et al.* 1998 (Patente de EE. UU. 5 736 131) describe toxinas de *Bacillus thuringiensis* híbridas que comprenden en su C-terminal el dominio III de una primera proteína Cry y en su N-terminal los dominios I y II de una segunda proteína Cry. Se comprobó que tales toxinas híbridas tienen una especificidad insecticida alterada contra insectos lepidópteros. Por ejemplo, la toxina híbrida H04, que también se describe en De Maagd *et al.*, *Appl. Environ. Microbiol.* 62 (5): 1537-1543 (1996), comprende en su N-terminal los dominios I y II de una Cry1Ab y en su C-terminal el dominio III de una Cry1C. La H04 se describe como altamente tóxica para los insectos lepidópteros *Spodoptera exigua* (gardama de la remolacha) en comparación con la toxina Cry1Ab parental y significativamente más tóxica que la toxina Cry1C parental. También se ha demostrado que la sustitución del dominio III de las toxinas, que no son activas contra la gardama de la remolacha tal como la Cry1E y la Cry1Ab, por el dominio III de la Cry1C, que es activa contra la gardama de la remolacha, puede producir toxinas híbridas que son activas contra este insecto. Todos los híbridos descritos en Bosch *et al.* usan dominios de proteínas Cry activas contra Lepidópteros para sintetizar nuevas toxinas con actividad contra los Lepidópteros. Los resultados sugieren que el dominio III de la Cry1C es un importante determinante de la especificidad para la gardama de la remolacha. Véanse también, Bosch *et al.*, *FEMS Microbiology Letters* 118: 129-134 (1994), Bosch *et al.*, *Bio/Technology* 12: 915-918 (1994); De Maagd y otros, *Appl. Environ. Microbiol.* 62(8): 2753-2757 (1996); y De Maagd *et al.*, *Mol. Microbiol.* 31(2): 463-471 (1999).

Existe constancia de varios intentos de diseño de las δ -endotoxinas activas contra Coleópteros. Chen y Stacy (Patente de EE. UU. 7 030 295) crearon con éxito una toxina activa contra el gusano de la raíz del maíz activa mediante la inserción de un sitio de reconocimiento de la proteasa no natural en el dominio I, dominio III, o ambos dominios I y III de una proteína Cry3A. Una de las proteínas Cry3A modificadas resultantes, designada Cry3A055, que tiene un sitio de reconocimiento de la proteasa insertado en el dominio I, fue activa contra varias especies de *Diabrotica*. Van Rie *et al.*, 1997, (Patente de EE. UU. N.º 5 659 123) diseñaron una Cry3A sustituyendo aminoácidos aleatoriamente, considerados importantes en lo referente a la accesibilidad del solvente, en el dominio II por el aminoácido alanina. Se constató que varias de estas sustituciones aleatorias limitadas al dominio II estaban implicadas en el aumento de la toxicidad contra el gusano de la raíz del maíz del oeste. Sin embargo, otros han demostrado que algunas sustituciones de alanina en el dominio II de la Cry3A producen perturbación de la unión de los receptores o inestabilidad estructural (Wu y Dean, 1996, *J. Mol. Biol.* 255: 628-640). English *et al.*, 1999, (Publ. Sol. Pat. Intern. N.º WO 99/31248) informaron de sustituciones de aminoácidos en la Cry3Bb que causaron un aumento en la toxicidad contra el gusano de la raíz del maíz del oeste y del sur. Sin embargo, de las 35 mutaciones de Cry3Bb de las que se informa, solamente tres, con mutaciones fundamentalmente en el dominio II y en la interfase dominio I-dominio II, fueron activas contra el gusano de la raíz del maíz del oeste. Además, la variación de la toxicidad de la Cry3Bb de tipo salvaje contra el gusano de la raíz del maíz del oeste en el mismo ensayo parece ser mayor que cualquiera de las diferencias entre las toxinas Cry3Bb mutadas y la Cry3Bb de tipo salvaje. Shadenkov *et al.* (1993, *Mol. Biol.* 27:586-591) sintetizaron una proteína híbrida mediante la fusión de los aminoácidos 48-565 de una proteína Cry3A con los aminoácidos 526-725 de una proteína Cry1Aa. Por lo tanto, el entrecruzamiento entre la secuencia de Cry3A y Cry1Aa fue en el bloque conservado 4, situado en el dominio III. La Cry3A es muy activa contra el escarabajo de la papa de Colorado (*Leptinotarsa decemlineata*). Sin embargo, la proteína híbrida descrita por Shadenkov *et al.* no fue activa contra el escarabajo de la papa de Colorado aunque más del 75% de la proteína híbrida se componía de la secuencia de Cry3A. De esta manera, la adición de sólo un 25% de la secuencia de Cry1Aa destruyó la actividad contra un insecto coleóptero contra el cual la Cry3A de partida era activa. Esto sugiere que las proteínas híbridas sintetizadas por porciones fusionadas de una proteína Cry activa contra Coleópteros, p. ej., Cry3A, y una proteína Cry activa contra Lepidópteros, p. ej., Cry1A, puede que no presenten actividad contra insectos coleópteros, particularmente, un insecto coleóptero que no es vulnerable a la Cry3A de forma natural tal como el gusano de la raíz del maíz.

En vista de la anterior discusión, sigue existiendo una necesidad de diseñar agentes de control de plagas nuevos y eficaces que proporcionen un beneficio económico a los agricultores y que sean ambientalmente aceptables. En concreto, se necesitan proteínas que sean tóxicas contra la especie *Diabrotica*, una plaga principal del maíz, que actúen de forma diferente a los productos para el control de insectos existentes como forma de mitigar el desarrollo de resistencia. Además, el suministro de productos a través de agentes de control que reduzcan al mínimo la carga sobre el medioambiente, como a través de las plantas transgénicas, es deseable.

COMPENDIO

En vista de estas necesidades, es un objeto de la presente invención proporcionar nuevas proteínas híbridas insecticidas diseñadas (eHIP). Dichas eHIP nuevas se elaboran fusionando combinaciones únicas de las regiones variables y los bloques conservados de al menos dos proteínas Cry diferentes y opcionalmente incluyen una región de la cola de la protoxina de una proteína Cry del Bt en el C-terminal o un fragmento peptídico N-terminal o ambos. Por ejemplo, sin carácter limitante, combinando bloques conservados y regiones variables totales o parciales de una primera proteína Cry, que presenta actividad contra los Coleópteros, con bloques conservados y regiones variables totales o parciales de una segunda proteína Cry que presenta actividad contra los Lepidópteros y que es diferente de la primera proteína Cry, y que incluye opcionalmente una región de la cola de la protoxina de una proteína Cry del Bt activa contra Lepidópteros, o un fragmento peptídico N-terminal o ambos, las nuevas proteínas híbridas insecticidas diseñadas se crean para que presenten actividad contra un espectro de diferentes insectos a partir de la primera o la segunda proteína Cry de partida o ambas. Dichas eHIP nuevas pueden comprender dominios, bloques conservados o regiones variables totales o parciales de una proteína Cry3A modificada y una proteína Cry diferente de la proteína Cry3A modificada. El fragmento peptídico puede conferir actividad insecticida a la eHIP, o puede aumentar la actividad insecticida de la eHIP sobre una eHIP sin el fragmento peptídico, o hacer la eHIP más estable que una eHIP sin el fragmento peptídico. Las eHIP de la invención tienen una sorprendente e inesperada toxicidad contra el gusano de la raíz del maíz (*Diabrotica sp.*). La invención también contempla ácidos nucleicos que codifican los eHIP o que son complementarios a aquellos que se hibridan en condiciones rigurosas con los ácidos nucleicos híbridos recombinantes de acuerdo con la invención.

También se incluyen en la invención los vectores que contienen tales ácidos nucleicos recombinantes (o los complementarios de estos); una planta o microorganismo que incluye y permite la expresión de tales ácidos nucleicos; plantas transformadas con tales ácidos nucleicos, por ejemplo, plantas de maíz transgénicas; la progenie de tales plantas que contienen ácidos nucleicos incorporados de forma estable y heredables de forma mendeliana, y/o las semillas de dichas plantas y dicha progenie.

La invención también incluye composiciones que contienen la eHIP, que son capaces de inhibir la capacidad de las plagas de insectos para sobrevivir, crecer y reproducirse, o de limitar el daño relacionado con los insectos o la pérdida en las plantas de cultivo, por ejemplo, la aplicación de las eHIP o composiciones a las áreas infestadas por insectos, o para el tratamiento profiláctico de las áreas o plantas vulnerables a ser infestadas por insectos para conferir protección contra las plagas de insectos.

La invención contempla además un método de síntesis de las eHIP.

Las nuevas eHIP descritas en la presente son sumamente activas contra insectos. Por ejemplo, las eHIP de la presente invención se pueden utilizar para controlar plagas de insectos de importancia económica como el gusano de la raíz del maíz del oeste (*Diabrotica virgifera virgifera*), el gusano de la raíz del maíz del norte (*D. longicornis barberi*) y el gusano de la raíz del maíz mexicano (*D. virgifera zea*). Ciertas eHIP también se pueden utilizar para el control del barrenador del maíz europeo (*Ostrinia nubilalis*) y otros insectos lepidópteros. Las eHIP se pueden utilizar solas o combinadas con otras estrategias de control de insectos para conferir la máxima eficacia en el control de plagas con un impacto mínimo sobre el medioambiente.

Otros aspectos y ventajas de la presente invención serán evidentes para los expertos en la materia a partir de un estudio de la siguiente descripción de la invención y los ejemplos no limitativos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las siguientes figuras forman parte de la presente descripción y se incluyen para demostrar adicionalmente algunos aspectos de la presente invención. La invención puede ser mejor comprendida con referencia a uno o más de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de las realizaciones específicas presentadas en la presente.

Las Fig. 1A-1E muestran una alineación de las secuencias de algunas realizaciones de las eHIP con las proteínas Cry parentales o Cry 3A modificadas usadas para la construcción de las eHIP, incluidas, una Cry3A, Cry1Ab y Cry3A055, y se indica el porcentaje de identidad. Los fragmentos peptídico N-terminal están subrayados. Los 5 bloques conservados están marcados CB1-CB5. Las ubicaciones de las uniones entre los dominios I, II y III están designadas por una línea discontinua vertical. Una secuencia de reconocimiento de la proteasa cathepsina G, AAPF, está en negrita.

Las Fig.2A-2E muestran una alineación de las realizaciones de las eHIP que son activas contra al menos el gusano de la raíz del maíz del oeste y se indica el porcentaje de identidad en comparación con la eHIP 8AF. Los fragmentos peptídico N-terminal están subrayados con una única línea. Las regiones de la cola de la protoxina C-terminal están subrayadas con dos líneas. Los 5 bloques conservados están marcados CB1-CB5. Las ubicaciones de las uniones entre los dominios I, II y III están indicadas con "↓" y marcadas correspondientemente. Las ubicaciones de las posiciones de entrecruzamiento están indicadas por un "◆". Una secuencia de reconocimiento de la proteasa cathepsina G, AAPF, está en negrita.

La Fig. 3 muestra un mapa del vector recombinante 12207 usado para transformar el maíz que comprende un casete de expresión con un promotor de ubiquitina del maíz unido operablemente a una secuencia codificante de *FRCG* unida operablemente a un terminador NOS.

5 La Fig. 4 muestra un mapa del vector recombinante 12161 usado para transformar el maíz que comprende un casete de expresión con un promotor de ubiquitina del maíz unido operablemente a una secuencia codificante de *FR8a* unida operablemente a un terminador NOS.

10 La Fig. 5 muestra un mapa del vector recombinante 12208 usado para transformar el maíz que comprende un casete de expresión con un promotor del virus del rizado amarillo del Cestrum (cmp) unido operablemente a una secuencia codificante de *FRCG* unida operablemente a un terminador NOS.

15 La Fig. 6 muestra un mapa del vector recombinante 12274 usado para transformar el maíz que comprende un casete de expresión con un promotor del virus del rizado amarillo del Cestrum (cmp) unido operablemente a una secuencia codificante de *FR8a* unida operablemente a un terminador NOS.

20 La Fig. 7 muestra un mapa del vector recombinante 12473 usado para transformar el maíz que comprende un casete de expresión con un promotor de ubiquitina del maíz (ubi) unido operablemente a una secuencia codificante de *FRD3* unida operablemente a un terminador NOS.

La Fig. 8 muestra un mapa del vector recombinante 12474 usado para transformar el maíz que comprende un casete de expresión con un promotor del virus del rizado amarillo del Cestrum (cmp) unido operablemente a una secuencia codificante de *FRD3* unida operablemente a un terminador NOS.

25

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS SECUENCIAS EN EL LISTADO DE SECUENCIAS

SEQ ID NO: 1 es la secuencia de nucleótidos *2OL-8a*.
 SEQ ID NO: 2 es la *2OL-8a* codificada por SEQ ID NO: 1.
 30 SEQ ID NO: 3 es la secuencia de nucleótidos *FR8a*.
 SEQ ID NO: 4 es la *FR8a* codificada por SEQ ID NO: 3.
 SEQ ID NO: 5 es la secuencia de nucleótidos *FRCG*.
 SEQ ID NO: 6 es la *FRCG* codificada por SEQ ID NO: 5.
 SEQ ID NO: 7 es la secuencia de nucleótidos *FR8a-9F*.
 35 SEQ ID NO: 8 es la *FR8a-9F* codificada por SEQ ID NO: 7.
 SEQ ID NO: 9 es la secuencia de nucleótidos *FR-9F-catg*.
 SEQ ID NO: 10 es la *FR-9F-catg* codificada por SEQ ID NO: 9.
 SEQ ID NO: 11 es la secuencia de nucleótidos *FR8a-12AA*.
 SEQ ID NO: 12 es la *FR8a-12AA* codificada por SEQ ID NO: 11.
 40 SEQ ID NO: 13 es la secuencia de nucleótidos *WR-9mut*.
 SEQ ID NO: 14 es la *WR-9mut* codificada por SEQ ID NO: 13.
 SEQ ID NO: 15 es la secuencia de nucleótidos *FRD3*.
 SEQ ID NO: 16 es la *FRD3* codificada por SEQ ID NO: 15.
 SEQ ID NO: 17 es la secuencia de nucleótidos *FR-12-cg-dm3*.
 45 SEQ ID NO: 18 es la *FR-12-cg-dm3* codificada por SEQ ID NO: 17.
 SEQ ID NO: 19 es la secuencia de nucleótidos *9F-cg-del6*.
 SEQ ID NO: 20 es la *9F-cg-del6* codificada por SEQ ID NO: 19.
 SEQ ID NO: 21 es la secuencia de nucleótidos *FR-cg-dm3*.
 SEQ ID NO: 22 es la *FR-cg-dm3* codificada por SEQ ID NO: 21.
 50 SEQ ID NO: 23 es la secuencia de nucleótidos *9F-cg-dm3*.
 SEQ ID NO: 24 es la *9F-cg-dm3* codificada por SEQ ID NO:
 SEQ ID NO: 25 es la secuencia de nucleótidos *B8a*.
 SEQ ID NO: 26 es la *B8a* codificada por SEQ ID NO: 25.
 SEQ ID NO: 27 es la secuencia de nucleótidos *5*B8a*.
 55 SEQ ID NO: 28 es la *5*B8a* codificada por SEQ ID NO: 27.
 SEQ ID NO: 29 es la secuencia de nucleótidos *V3A*.
 SEQ ID NO: 30 es la *V3A* codificada por SEQ ID NO: 29.
 SEQ ID NO: 31 es la secuencia de nucleótidos *V4F*.
 SEQ ID NO: 32 es el *V4F* codificada por SEQ ID NO: 31.
 60 SEQ ID NO: 33 es la secuencia de nucleótidos *5*V4F*.
 SEQ ID NO: 34 es la *5*V4F* codificada por SEQ ID NO: 33.
 SEQ ID NO: 35 es la secuencia de nucleótidos *2OL-7*.
 SEQ ID NO: 36 es la *2OL-7* codificada por SEQ ID NO: 35.
 SEQ ID NO: 37 es la secuencia de nucleótidos *T7-2OL-7*.
 65 SEQ ID NO: 38 es la *T7-2OL-7* codificada por SEQ ID NO: 37.
 SEQ ID NO: 39 es la secuencia de nucleótidos *5*2OL-7*.

- SEQ ID NO: 40 es la 5*OL-7 codificada por SEQ ID NO: 39.
 SEQ ID NO: 41 es la secuencia de nucleótidos 2OL-10.
 SEQ ID NO: 42 es la 2OL-10 codificada por SEQ ID NO: 41.
 SEQ ID NO: 43 es la secuencia de nucleótidos 5*2OL-10.
 5 SEQ ID NO: 44 es la 5*OL-10 codificada por SEQ ID NO: 43.
 SEQ ID NO: 45 es la secuencia de nucleótidos 2OL-12A.
 SEQ ID NO: 46 es la 2OL-12A codificada por SEQ ID NO: 45.
 SEQ ID NO: 47 es la secuencia de nucleótidos 2OL-13.
 SEQ ID NO: 48 es la 2OL-13 codificada por SEQ ID NO: 47.
 10 SEQ ID NO: 49 es la secuencia de nucleótidos V5 y 6.
 SEQ ID NO: 50 es la V5 y 6 codificada por SEQ ID NO: 49.
 SEQ ID NO: 51 es la secuencia de nucleótidos 5*V5 y 6.
 SEQ ID NO: 52 es la 5*V5 y 6 codificada por SEQ ID NO: 51.
 SEQ ID NO: 53 es la secuencia de nucleótidos 88A-dm3.
 15 SEQ ID NO: 54 es la 88A-dm3 codificada por SEQ ID NO: 53.
 SEQ ID NO: 55 es la secuencia de nucleótidos FR(1Fa).
 SEQ ID NO: 56 es la FR(1Fa) codificada por SEQ ID NO: 55.
 SEQ ID NO: 57 es la secuencia de nucleótidos FR(1Ac).
 SEQ ID NO: 58 es la FR(1Ac) codificada por SEQ ID NO: 57.
 20 SEQ ID NO: 59 es la secuencia de nucleótidos FR(1Ia).
 SEQ ID NO: 60 es la FR(1Ia) codificada por SEQ ID NO: 59.
 SEQ ID NO: 61 es la secuencia de nucleótidos DM23A.
 SEQ ID NO: 62 es la DM23A codificada por SEQ ID NO: 61.
 SEQ ID NO: 63 es la secuencia de nucleótidos 8AF.
 25 SEQ ID NO: 64 es el 8AF codificada por SEQ ID NO: 63.
 SEQ ID NO: 65 es la secuencia de nucleótidos 5*cry3A055.
 SEQ ID NO: 66 es la 5*Cry3A055 codificada por SEQ ID NO: 65.
 SEQ ID NO: 67 es una secuencia de nucleótidos cry3A optimizada de maíz.
 SEQ ID NO: 68 es la Cry3A codificada por SEQ ID NO: 67.
 30 SEQ ID NO: 69 es la secuencia de nucleótidos cry3A055.
 SEQ ID NO: 70 es la Cry3A055 codificada por SEQ ID NO: 69.
 SEQ ID NO: 71 es una secuencia de nucleótidos cry1Ab optimizada de maíz.
 SEQ ID NO: 72 es la Cry1Ab codificada por SEQ ID NO: 71.
 SEQ ID NO: 73 es una secuencia de nucleótidos cry1Ba optimizada de maíz.
 35 SEQ ID NO: 74 es la Cry1Ba codificada por SEQ ID NO: 73.
 SEQ ID NO: 75 es una secuencia de nucleótidos cry1Fa optimizada de maíz.
 SEQ ID NO: 76 es la Cry1Fa codificada por SEQ ID NO: 75.
 SEQ ID NO: 77 es una secuencia de nucleótidos cry8Aa.
 SEQ ID NO: 78 es la Cry8Aa codificada por SEQ ID NO: 77.
 40 SEQ ID NO: 79 es una secuencia de nucleótidos cry1Ac.
 SEQ ID NO: 80 es la Cry1Ac codificada por SEQ ID NO: 79.
 SEQ ID NO: 81 es una secuencia de nucleótidos cry1Ia.
 SEQ ID NO: 82 es la Cry1Ia codificada por SEQ ID NO: 81.
 SEQ ID NOs 83-125 son secuencias cebadoras útiles en la presente invención.
 45 SEQ ID NOs 126-134 son fragmentos peptídico N-terminal.
 SEQ ID NO: 135 es una proteína Cry3A de longitud completa.
 SEQ ID NO: 136-143 son secuencias cebadoras útiles en la presente invención.
 SEQ ID NO: 144 es la secuencia codificante de T7-8AF.
 SEQ ID NO: 145 es la T7-8AF codificada por SEQ ID NO: 144.
 50 SEQ ID NO: 146 es la secuencia codificante de catG8AF.
 SEQ ID NO: 147 es la CatG8AF codificada por SEQ ID NO: 146.
 SEQ ID NO: 148 es la secuencia codificante de 8AFdm3.
 SEQ ID NO: 149 es la 8AFdm3 codificada por SEQ ID NO: 148.
 SEQ ID NO: 150 es la secuencia codificante de 8AFlongdm3.
 55 SEQ ID NO: 151 es la 8AFlongdm3 codificada por SEQ ID NO: 150.
 SEQ ID NO: 152 es la secuencia codificante de cap8AFdm3.
 SEQ ID NO: 153 es la cap8AFdm3 codificada por SEQ ID NO: 152.
 SEQ ID NO: 154 es la secuencia codificante de 8AFdm3T.
 SEQ ID NO: 155 es la 8AFdm3T codificada por SEQ ID NO: 154.
 60 SEQ ID NO: 156 es la secuencia codificante de 8AFlongdm3T.
 SEQ ID NO: 157 es la 8AFlongdm3T codificada por SEQ ID NO: 156.
 SEQ ID NO: 158 es la secuencia codificante de cap8AFdm3T.
 SEQ ID NO: 159 es la cap8AFdm3T codificada por SEQ ID NO: 158.
 SEQ ID NO: 160 es la eHIP FR8a +34.

65

DEFINICIONES

A modo de aclaración, se definen y presentan algunos términos usados en la descripción como se indica a continuación:

5 “Actividad” de las eHIP de la invención significa que las eHIP funcionan como agentes de control de insectos oralmente activos, tienen un efecto tóxico o son capaces de interrumpir o impedir la alimentación de los insectos, que puede o no causar la muerte de los insectos. Cuando se suministra una eHIP de la invención al insecto, el resultado suele ser la muerte del insecto o que el insecto no se alimenta de la fuente que pone la eHIP a disposición del insecto.

10 “Asociado con / unido operablemente” se refiere a dos ácidos nucleicos que están relacionados física o funcionalmente. Por ejemplo, un promotor o secuencia de ADN reguladora se dice que está “asociada con” una secuencia de ADN que codifica para una proteína o ARN, si las dos secuencias están unidas operablemente o situadas de manera que la secuencia de ADN reguladora produzca un efecto sobre el nivel de expresión de la secuencia de ADN estructural o codificante.

15 En el contexto de la presente invención, una “proteína insecticida quimérica” (CIP) es una proteína insecticida que comprende un fragmento peptídico fundido en el N-terminal de una eHIP. El fragmento peptídico puede conferir actividad insecticida a la eHIP, puede aumentar la actividad insecticida de la eHIP en comparación con una eHIP sin el fragmento peptídico, o puede hacer que la eHIP sea más estable que una eHIP sin el fragmento peptídico, en particular, al menos contra el gusano de la raíz del maíz del oeste. El fragmento peptídico es una secuencia de aminoácidos que normalmente es heteróloga de (no derivada de) una proteína Cry del Bt pero que se puede derivar de una proteína Cry del Bt. Tales fragmentos peptídicos se extienden desde el N-terminal de la proteína insecticida y no son de origen natural en el N-terminal de las proteínas Cry del Bt. Un ejemplo de un fragmento peptídico N-terminal tiene la secuencia de aminoácidos MTSNGRQCAGIRP (SEQ ID NO: 129) que no se deriva de una proteína Cry del Bt.

20 Una “secuencia codificante” es una secuencia de ácidos nucleicos que se transcribe en ARN tal como ARNm, ARNr, ARNt, ARNnp, ARN sentido o ARN antisentido. Preferiblemente el ARN se traduce posteriormente en un organismo para producir una proteína.

25 En el contexto de la presente invención, “conectar” los ácidos nucleicos significa unir dos o más ácidos nucleicos utilizando cualquier medio conocido en la materia. Por ejemplo, sin carácter limitante, los ácidos nucleicos se pueden unir utilizando, por ejemplo, ADN ligasa, o pueden ser hibridados utilizando la PCR. Los ácidos nucleicos también se pueden unir sintetizando químicamente un ácido nucleico utilizando la secuencia de dos o más ácidos nucleicos separados.

30 El “control” de insectos significa inhibir, a través de un efecto tóxico, la capacidad de las plagas de insectos para sobrevivir, crecer, alimentarse, y/o reproducirse, o limitar la pérdida o el daño relacionados con los insectos o en las plantas de cultivo. El “control” de insectos puede o no significar matar a los insectos, aunque preferiblemente significa matar los insectos.

35 En el contexto de la presente invención, “correspondiente a” significa que cuando las secuencias de aminoácidos de ciertas proteínas (por ejemplo, proteínas Cry del Bt o proteínas Cry3A modificadas) están alineadas entre sí, los aminoácidos que se alinean con algunas posiciones enumeradas en, por ejemplo, pero sin limitarse a, una toxina Cry3A (ya sea SEQ ID NO: 68 o SEQ ID NO: 134); una toxina Cry3A055 (SEQ ID NO: 70); o una toxina Cry1Ab (SEQ ID NO: 72), pero que no necesariamente están en esas posiciones numéricas exactas en relación con la secuencia de aminoácidos de referencia, en particular, en lo que se refiere a la identificación de los dominios I, II y III, y/o los bloques conservados y las regiones variables, estas posiciones de los aminoácidos se “corresponden” entre sí. Por ejemplo, en la delineación del Dominio I de una proteína híbrida, los aminoácidos 11-244 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70) corresponden a los aminoácidos 58-290 de una toxina Cry3A nativa (SEQ ID NO: 135) o a los aminoácidos 11-243 de una toxina Cry3A nativa (SEQ ID NO: 68) o a los aminoácidos 33-254 de una toxina Cry1Ab nativa.

40 En el contexto de la presente invención, las palabras “proteínas Cry” se pueden utilizar indistintamente a las palabras “delta-endotoxina” o “δ-endotoxina”.

45 En el contexto de la presente invención, una “proteína insecticida híbrida diseñada” (eHIP) es una proteína insecticida creada mediante la fusión de combinaciones únicas de regiones variables y bloques conservados de al menos dos proteínas Cry diferentes. Dichas eHIP nuevas comprenden dominios, bloques conservados o regiones variables totales o parciales de una proteína Cry3A modificada y una proteína Cry diferente de la proteína Cry3A modificada. Las eHIP de la invención pueden incluir opcionalmente una región de la cola de la protoxina de una proteína Cry del Bt o un fragmento peptídico N-terminal o ambos. Por ejemplo, sin carácter limitante, una eHIP se crea al combinar en una dirección desde N-terminal hasta el C-terminal, los aminoácidos 1-468 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70), que comprende la región variable 1, el bloque conservado 1, la región variable 2, el bloque conservado 2, la región variable 3, y los 24 aminoácidos N-terminal del bloque conservado 3, y los

aminoácidos 477-648 de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72), que comprende los 24 aminoácidos C-terminal del bloque conservado 3, la región variable 4, el bloque conservado 4, la región variable 5, el bloque conservado 5 y la región variable 6, y una región de 38 aminoácidos de la cola de la protoxina de Cry1Ab. Una eHIP que comprende un fragmento peptídico N-terminal también puede ser designado como una "proteína insecticida quimérica (CIP)".

"Suministrar" una eHIP significa que la eHIP entra en contacto con un insecto, lo cual da como resultado un efecto tóxico y el control del insecto. La eHIP puede ser suministrada en muchas formas reconocidas, por ejemplo, a través de una planta transgénica que expresa la eHIP, una o más composiciones de proteínas formuladas, una o más composiciones de proteínas pulverizables, una matriz de cebo o cualquier otro sistema de suministro de toxinas reconocido en la materia.

"Cantidad eficaz para el control de insectos" significa la concentración de una eHIP que inhibe, a través de un efecto tóxico, la capacidad de los insectos de sobrevivir, crecer, alimentarse y/o reproducirse, o limitar la pérdida o el daño relacionado con los insectos en las plantas de cultivo. "Cantidad eficaz para el control de insectos" puede o no significar matar a los insectos, aunque significa preferentemente matar a los insectos.

"Casete de expresión", como se utiliza en la presente, significa una secuencia de ácidos nucleicos capaz de dirigir la expresión de una secuencia de nucleótidos particular en una célula huésped apropiada, que comprende un promotor unido operablemente a la secuencia de nucleótidos de interés la cual está unida operablemente a señales de terminación. También comprende normalmente las secuencias necesarias para la correcta traducción de la secuencia de nucleótidos. El casete de expresión que comprende la secuencia de nucleótidos de interés puede tener al menos uno de sus componentes heterólogos con respecto a al menos uno de sus otros componentes. El casete de expresión también puede ser de los de origen natural, pero que se ha obtenido en una forma recombinante útil para la expresión heteróloga. Sin embargo, normalmente el casete de expresión es heterólogo con respecto al huésped, es decir, la secuencia de ácidos nucleicos particular del casete de expresión no se encuentra de forma natural en la célula huésped y debe haber sido introducido en la célula huésped o en un antecesor de la célula huésped mediante un evento de transformación. La expresión de la secuencia de nucleótidos en el casete de expresión puede estar controlada por un promotor constitutivo o un promotor inducible que inicia la transcripción sólo cuando la célula huésped se expone a algunos estímulos externos particulares. En el caso de un organismo pluricelular, como una planta, el promotor también puede ser específico para un tejido particular, u órgano, o etapa de desarrollo.

Un "gen" es una región definida que está situada dentro de un genoma y que, además de la secuencia de ácidos nucleicos codificante mencionada, comprende otros ácidos nucleicos, principalmente reguladores, responsables del control de la expresión, es decir, la transcripción y la traducción, de la parte codificante. Un gen puede también comprender otras secuencias 5' y 3' sin traducir, y secuencias de terminación. Otros elementos que pueden estar presentes son, por ejemplo, los intrones. La secuencia de ácido nucleico reguladora del gen puede normalmente no estar unida operablemente a la secuencia de ácidos nucleicos asociada de forma natural y por tanto sería un gen quimérico.

"Gen de interés" se refiere a cualquier gen que, cuando se transfiere a una planta, confiere a la planta las características deseadas, tales como resistencia a antibióticos, resistencia a virus, resistencia a insectos, resistencia a enfermedades, o resistencia a otras plagas, tolerancia a herbicidas, valor nutricional mejorado, rendimiento mejorado en un proceso industrial o capacidad reproductiva alterada. El "gen de interés" también puede ser aquel que se transfiere a las plantas para la producción de enzimas de valor comercial o de metabolitos en la planta.

Una secuencia de ácidos nucleicos "heteróloga" es una secuencia de ácidos nucleicos asociada de forma no natural con una célula huésped en la que se introduce, incluidas copias múltiples que no son de origen natural de una secuencia de ácidos nucleicos de origen natural. Una secuencia de aminoácidos heteróloga es aquella que no se asocia de forma natural con una secuencia de aminoácidos nativa, por ejemplo, una secuencia de aminoácidos de una proteína Cry.

Una secuencia de ácidos nucleicos "homóloga" es una secuencia de ácidos nucleicos que se asocia de forma natural con una célula huésped en la que se introduce.

"Recombinación homóloga" es el intercambio recíproco de fragmentos de ácido nucleico entre moléculas de ácido nucleico homólogas.

"Identidad" o "porcentaje de identidad" se refiere al grado de similitud entre dos secuencias de proteínas o de ácidos nucleicos. A la hora de comparar secuencias, normalmente una secuencia actúa como una secuencia de referencia con la que se comparan las secuencias de examen. Cuando se utiliza un algoritmo para la comparación de secuencias, se introducen las secuencias de examen y de referencia en una computadora, se designan las coordenadas de las subsecuencias, en caso necesario, y se designan los parámetros del programa del algoritmo de las secuencias. El algoritmo para la comparación de las secuencias calcula entonces el porcentaje de identidad entre las secuencias para una o más secuencias de examen en relación con la secuencia de referencia, en función de los parámetros del programa designados.

- La alineación óptima de las secuencias para su comparación puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante el algoritmo por homología local de Smith y Waterman, *Adv. Appl. Math.* 2: 482 (1981), mediante el algoritmo de alineación por homología de Needleman y Wunsch, *J. Mol. Biol.* 48: 443 (1970), mediante el método de búsqueda de similitud de Pearson y Lipman, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. EE.UU.* 85: 2444 (1988), por implementaciones computarizadas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, FASTA y TFASTA en el paquete software de Wisconsin Genetics, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WI), o por inspección visual (véase, en general, Ausubel *et al.*, *infra*).
- Un ejemplo de un algoritmo que es adecuado para la determinación del porcentaje de identidad de la secuencia y la similitud de la secuencia es el algoritmo BLAST, que se describe en Altschul *et al.*, *J. Mol. Biol.* 215: 403-410 (1990). Se dispone de un software de acceso público para la realización de los análisis BLAST en el Centro Nacional de Información Biotecnológica (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). Este algoritmo incluye identificar primero los pares de las secuencias de puntuación alta (HSP) mediante la identificación de palabras cortas de longitud W en la secuencia de búsqueda, que igualan o satisfacen alguna puntuación T de umbral evaluado positivo cuando son alineadas con una palabra de la misma longitud en una secuencia de la base de datos. Se hace referencia a T como al umbral de puntuación de la palabra vecina (Altschul *et al.*, 1990). Estas coincidencias iniciales de las palabras vecinas actúan como semillas para iniciar las búsquedas para encontrar los HSP más largos que las contienen. Las coincidencias de las palabras se extienden posteriormente en ambas direcciones a lo largo de cada secuencia en la medida en que se pueda aumentar la puntuación de alineación acumulada. Las puntuaciones acumuladas se calculan utilizando, para las secuencias de nucleótidos, los parámetros M (puntuación de recompensa para un par de residuos coincidentes; siempre > 0) y N (puntuación de penalización para residuos no coincidentes; siempre < 0). Para secuencias de aminoácidos, se utiliza una matriz de puntuación para calcular la puntuación acumulada. La extensión de las coincidencias de las palabras en cada dirección se ve interrumpida cuando la puntuación de alineación acumulada disminuye una cantidad X respecto a su valor máximo alcanzado, la puntuación acumulada tiende a cero o por debajo de cero debido a la acumulación de una o más alineaciones de residuos con puntuación negativa, o se alcanza el final de la secuencia. Los parámetros W , T , y X del algoritmo BLAST determinan la sensibilidad y la velocidad de la alineación. El programa BLASTN (para las secuencias de nucleótidos) utiliza por defecto una longitud de palabra (W) de 11, una expectativa (E) de 10, un corte de 100, $M = 5$, $N = -4$, y una comparación de las dos hebras. Para las secuencias de aminoácidos, el programa BLASTP utiliza por defecto una longitud de palabra (W) de 3, una expectativa (E) de 10 y la matriz de puntuación BLOSUM62 (véase Henikoff y Henikoff, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. EE.UU.* 89: 10915 (1989)).
- Además de calcular el porcentaje de identidad de la secuencia, el algoritmo BLAST también lleva a cabo un análisis estadístico de la similitud entre dos secuencias (véase, por ejemplo, Karlin y Altschul, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. EE. UU.* 90: 5873-5787 (1993)). Una medida de la similitud proporcionada por el algoritmo BLAST es la probabilidad de la suma más pequeña ($P(N)$), que proporciona una indicación de la probabilidad de que una igualdad entre dos secuencias de nucleótidos o de aminoácidos se produzca por casualidad. Por ejemplo, una secuencia de ácidos nucleicos de examen se considera similar a una secuencia de referencia si la probabilidad de la suma más pequeña en una comparación de la secuencia de ácidos nucleicos de examen con la secuencia de ácidos nucleicos de referencia es menor de aproximadamente 0.1, más preferentemente menor de aproximadamente 0.01 y en el caso más preferible menor de aproximadamente 0.001.
- Otro programa de ordenador de uso extendido y aceptado para llevar a cabo las alineaciones de las secuencias es CLUSTALW v1,6 (Thompson, *et al.*, *Nuc. Acids Res.*, 22: 4673-4680, 1994). El número de bases o de aminoácidos coincidentes se divide por el número total de bases o de aminoácidos y se multiplica por 100 para obtener un porcentaje de identidad. Por ejemplo, si dos secuencias de 580 pares de base tenían 145 bases coincidentes, serían un 25 por ciento idénticas. Si las dos secuencias comparadas son de diferentes longitudes, el número de coincidencias se divide por la menor de las dos longitudes. Por ejemplo, si habían 100 aminoácidos coincidentes entre una proteína de 200 y 400 aminoácidos, estas son 50 por ciento idénticas con respecto a la secuencia más corta. Si la secuencia más corta es menor de 150 bases o 50 aminoácidos de longitud, el número de coincidencias se divide por 150 (para bases de ácidos nucleicos) o 50 (para aminoácidos) y se multiplica por 100 para obtener un porcentaje de identidad.
- Otra indicación de que dos ácidos nucleicos son sustancialmente idénticos es que las dos moléculas hibriden entre sí en condiciones rigurosas. La frase "hibridar específicamente con" se refiere a la unión, la duplicación o la hibridación de una molécula solo con una secuencia de nucleótidos particular en condiciones rigurosas cuando esa secuencia está presente en un ADN o ARN de mezcla compleja (por ejemplo, celular total). "Se une o unen sustancialmente" se refiere a la hibridación complementaria entre un ácido nucleico de sondeo y un ácido nucleico diana, e incluye las pocas no coincidencias que puedan tener lugar mediante la reducción de la rigurosidad del medio de hibridación para alcanzar la detección deseada de la secuencia de ácido nucleico diana.
- Las "condiciones de hibridación rigurosas" y "condiciones de lavado de hibridación rigurosas" en el contexto de los experimentos de hibridación de ácidos nucleicos, tales como las hibridaciones Southern y Northern, dependen de la secuencia y son diferentes con parámetros ambientales distintos. Secuencias más largas se hibridan específicamente a temperaturas más altas. Una extensa guía para la hibridación de ácidos nucleicos se encuentra

en Tijssen (1993) *Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology-Hybridization with Nucleic Acid Probes* parte I, capítulo 2 "Overview of principles of hybridization and the strategy of nucleic acid probe assays", Elsevier, Nueva York. En general, se seleccionan condiciones de lavado y de hibridación altamente rigurosas que sean aproximadamente 5°C más bajas que el punto de fusión térmico (T_m) para la secuencia específica a un pH y fuerza iónica definidos. Normalmente, en "condiciones rigurosas" una sonda se hibridará con su subsecuencia diana, pero no con otras secuencias.

La T_m es la temperatura (a un pH y una fuerza iónica definidos) en la que el 50% de la secuencia diana se hibrida para obtener una sonda perfectamente coincidente. Se seleccionan condiciones muy rigurosas para ser iguales a la T_m para una sonda particular. Un ejemplo de condiciones de hibridación rigurosas para la hibridación de ácidos nucleicos complementarios que tienen más de 100 residuos complementarios sobre un filtro en un ensayo de inmunotransferencia de Southern o Northern es un 50% de formamida con 1 mg de heparina a 42°C, llevando a cabo la hibridación durante la noche. Un ejemplo de condiciones de lavado muy rigurosas es NaCl 0.15 M a 72°C durante unos 15 minutos. Un ejemplo de condiciones de lavado rigurosas es un lavado con 0.2x SSC a 65°C durante 15 minutos (véase, Sambrook, *infra*, para obtener una descripción del tampón SSC). A menudo, un lavado de rigurosidad alta va precedido por un lavado de rigurosidad baja para eliminar la señal de fondo de la sonda. Un ejemplo de lavado de rigurosidad media para un dúplex de, por ejemplo, más de 100 nucleótidos, es 1x SSC a 45°C durante 15 minutos. Un ejemplo de lavado de rigurosidad baja para un dúplex de, por ejemplo, más de 100 nucleótidos, es de 4-6x SSC a 40°C durante 15 minutos. Para sondas cortas (por ejemplo, de aproximadamente 10 a 50 nucleótidos), las condiciones rigurosas normalmente incluyen concentraciones de sal menores de aproximadamente 1.0 M de ión Na, normalmente una concentración de ión Na de aproximadamente 0.01 a 1.0 M (u otras sales) a pH 7.0-8.3 y la temperatura es normalmente de al menos aproximadamente 30°C. También se pueden lograr condiciones rigurosas con la adición de agentes de desestabilización, tales como formamida. En general, una proporción de señal respecto a ruido de 2x (o superior) que la observada para una sonda no relacionada en el ensayo de hibridación particular indica la detección de una hibridación específica. Los ácidos nucleicos que no se hibridan entre sí en condiciones rigurosas siguen siendo sustancialmente idénticos si las proteínas que estos codifican son sustancialmente idénticas. Esto ocurre, por ejemplo, cuando una copia de un ácido nucleico se crea usando la la degeneración máxima del codón permitida por el código genético.

Los siguientes son ejemplos de conjuntos de condiciones de hibridación/lavado que se pueden utilizar para clonar secuencias de nucleótidos homólogas que son sustancialmente idénticas a las secuencias de nucleótidos de referencia de la presente invención: una secuencia de nucleótidos de referencia preferentemente se hibrida con la secuencia de nucleótidos de referencia en 7% de dodecilsulfato sódico (SDS), NaPO₄ 0.5 M, EDTA 1 mM a 50°C con lavado en 2X SSC, 0.1% de SDS a 50°C, más deseablemente en 7% de dodecilsulfato sódico (SDS), NaPO₄ 0.5 M, EDTA 1 mM a 50°C con lavado en 1X SSC, 0.1% de SDS a 50°C, aún más deseablemente en 7% de dodecilsulfato sódico (SDS), NaPO₄ 0.5 M, EDTA 1 mM a 50°C con lavado en 0.5X SSC, 0.1% de SDS a 50°C, preferentemente en 7% de dodecilsulfato sódico (SDS), NaPO₄ 0.5 M, EDTA 1 mM a 50°C con lavado en 0.1X SSC, 0.1% de SDS a 50°C, más preferentemente en 7% de dodecilsulfato sódico (SDS), NaPO₄ 0.5 M, EDTA 1 mM a 50°C con lavado en 0.1X SSC, 0.1% de SDS a 65°C.

Una indicación adicional de que dos ácidos nucleicos o proteínas son sustancialmente idénticos es que la proteína codificada por el primer ácido nucleico presente reactividad cruzada inmunológicamente con, o se una específicamente a la proteína codificada por el segundo ácido nucleico. Así pues, normalmente una proteína es sustancialmente idéntica a una segunda proteína, por ejemplo, cuando las dos proteínas se diferencian únicamente por sustituciones conservadoras.

"Insecticida" se define como una actividad biológica tóxica capaz de controlar los insectos, preferentemente matándolos.

Una secuencia de ácidos nucleicos "isocodifica con" una secuencia de ácidos nucleicos de referencia cuando la secuencia de ácidos nucleicos codifica un polipéptido que tiene la misma secuencia de aminoácidos que el polipéptido codificado por la secuencia de ácidos nucleicos de referencia.

Una molécula de ácido nucleico "aislada" o una toxina aislada es una molécula de ácido nucleico o toxina que, debido a la intervención humana, existe en un entorno diferente de su entorno nativo y, por lo tanto, no es un producto natural. Una toxina o molécula de ácido nucleico aislada puede existir en una forma purificada o puede existir en un entorno no nativo como, por ejemplo, sin carácter limitante, una célula microbiana recombinante, una célula vegetal, un tejido vegetal o una planta.

Una "toxina Cry3A modificada" o "Cry3A055" de esta invención se refiere a una toxina derivada de la Cry3A que tiene al menos un sitio de reconocimiento de la proteasa adicional que es reconocido por una proteasa del intestino de un insecto diana, que no es de origen natural en una toxina Cry3A, tal y como se describe en la patente de EE. UU. 7 030 295.

Una "secuencia codificante de *cry3A* modificada", de acuerdo con esta invención se puede derivar de una secuencia codificante de *cry3A* nativa o de una secuencia codificante de *cry3A* sintética y comprende la secuencia codificante

de al menos un sitio de reconocimiento de la proteasa adicional que no es de origen natural en un gen *cry3A* sin modificar.

5 Una “molécula de ácido nucleico” o “secuencia de ácidos nucleicos” es un segmento de ADN o ARN mono- o bicatenario que se puede aislar de cualquier fuente. En el contexto de la presente invención, la molécula de ácido nucleico normalmente es un segmento de ADN.

Una “planta” es cualquier planta en cualquier etapa de desarrollo, en particular, una planta de semillas.

10 Una “célula vegetal” es una unidad estructural y fisiológica de una planta, que comprende un protoplasto y una pared celular. La célula vegetal puede estar en forma de una única célula aislada o una célula cultivada, o como una parte de una unidad más organizada tal como, por ejemplo, un tejido vegetal, un órgano vegetal o una planta entera.

15 “Cultivo de células vegetales” significa los cultivos de unidades vegetales como, por ejemplo, protoplastos, células de cultivo celular, células en los tejidos vegetales, polen, tubos polínicos, óvulos, sacos embrionarios, cigotos y embriones en diferentes etapas de desarrollo.

20 “Material vegetal” se refiere a las hojas, tallos, raíces, flores o partes de las flores, frutas, polen, óvulos, cigotos, semillas, esquejes, cultivos tisulares o celulares, o cualquier otra parte o producto de una planta.

Un “órgano vegetal” es una parte visiblemente diferenciada y estructurada de una planta tal como una raíz, tallo, hoja, brote de la flor o embrión.

25 “Tejido vegetal”, tal como se utiliza en la presente, significa un grupo de células vegetales organizadas en una unidad estructural y funcional. Queda incluido cualquier tejido vegetal *in planta* o en cultivo. Este término incluye, pero no se limita a, plantas enteras, órganos vegetales, semillas de las plantas, el cultivo tisular y cualquier grupo de células vegetales organizado en unidades estructurales y/o funcionales. El uso de este término junto con, o en ausencia de, cualquier tipo específico de tejido vegetal, como el que se indica anteriormente o que esté contemplado por esta definición, no pretende ser exclusivo para cualquier otro tipo de tejido vegetal.

30 Un “promotor” es una secuencia de ADN delantera sin traducir de la región codificante que contiene el sitio de unión para la ARN polimerasa e inicia la transcripción del ADN. La región promotora puede incluir también otros elementos que actúan como reguladores de la expresión génica.

35 “Elementos reguladores” se refiere a las secuencias involucradas en el control de la expresión de una secuencia de nucleótidos. Los elementos reguladores comprenden un promotor unido operablemente a la secuencia de nucleótidos de interés y las señales de terminación. También suelen incluir las secuencias requeridas para la correcta traducción de la secuencia de nucleótidos.

40 “Transformación” es un proceso para la introducción de ácidos nucleicos heterólogos en una célula huésped u organismo. En particular, “transformación” significa la integración estable de una molécula de ADN en el genoma de un organismo de interés.

45 “Transformado / transgénico / recombinante” se refiere a un organismo huésped, tal como una bacteria o una planta, en el que se ha introducido una molécula de ácido nucleico heteróloga. La molécula de ácido nucleico puede estar integrada de forma estable en el genoma del huésped o la molécula de ácido nucleico también puede estar presente como una molécula extracromosómica. Tal molécula extracromosómica puede autoreplicarse. Se sobreentenderá que las células, los tejidos o las plantas transformadas no contemplan únicamente el producto final de un proceso de transformación, sino también la progenie transgénica de este. Un huésped “no transformado”, “no transgénico” o “no recombinante” se refiere a un organismo de tipo salvaje, por ejemplo, una bacteria o planta, que no contiene la molécula de ácido nucleico heteróloga.

50 Los nucleótidos vienen indicados por sus pares de bases mediante las siguientes abreviaturas estándares: adenina (A), citocina (C), timina (T) y guanina (G). Asimismo, los aminoácidos vienen indicados mediante las siguientes abreviaturas estándares: 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) y valina (Val; V).

60 **DESCRIPCIÓN**

Esta invención se relaciona con nuevas proteínas insecticidas híbridas diseñadas (eHIP), creadas para que presenten actividad contra al menos el gusano de la raíz del maíz del oeste y puede incluir además el gusano de la raíz del maíz del norte, el gusano de la raíz del maíz mexicano y/o el escarabajo de la papa de Colorado. Algunas eHIP presentan actividad contra la plaga de Lepidópteros, el barrenador del maíz europeo. Dichas eHIP nuevas se sintetizan mediante la fusión de combinaciones únicas de bloques conservados y regiones variables totales o

parciales de al menos dos proteínas Cry diferentes y opcionalmente incluyen una región de la cola de la protoxina de una proteína Cry del Bt en el fragmento peptidilo C-terminal o N-terminal o ambos. Por ejemplo, sin carácter limitante, combinando bloques conservados y regiones variables totales o parciales de una primera proteína Cry3Aa, que presenta actividad contra los Coleópteros, con bloques conservados y regiones variables totales o parciales de una segunda proteína Cry que presenta actividad contra los Lepidópteros y que es diferente de la primera proteína Cry3Aa del Bt, y que incluye opcionalmente una región de la cola de la protoxina de una proteína Cry del Bt en el C-terminal o un fragmento peptidilo N-terminal o ambos, se crean nuevas proteínas híbridas insecticidas diseñadas que presentan actividad contra un espectro de diferentes insectos a partir de la primera o la segunda proteína Cry de partida o ambas. El fragmento peptidilo N-terminal o la región de la cola de la protoxina puede conferir actividad insecticida a las eHIP, puede aumentar la actividad insecticida de una eHIP en comparación con una eHIP sin el fragmento peptidilo o la región de la cola de la protoxina, y/o puede hacer que la eHIP sea más estable que una eHIP sin el fragmento peptidilo o la región de la cola de la protoxina, en particular, contra al menos el gusano de la raíz del maíz del oeste. La secuencia de aminoácidos del fragmento peptidilo normalmente es heteróloga para (es decir, no se derivada de) una proteína Cry del Bt. Sin embargo, sobre la base de los conocimientos revelados en la presente, el experto en la materia se percatará de que un fragmento peptidilo N-terminal se puede generar utilizando una secuencia de aminoácidos derivada de una proteína Cry del Bt. Las eHIP de la invención presentan una toxicidad sorprendente e inesperada contra el gusano de la raíz del maíz, particularmente el gusano de la raíz del maíz del oeste, del norte y el mexicano. La presente invención se relaciona también con los ácidos nucleicos cuya expresión da como resultado las eHIP y con la síntesis de las eHIP para el control de plagas de insectos. La expresión de los ácidos nucleicos da como resultado eHIP que se pueden utilizar para el control de insectos coleópteros, tales como el gusano de la raíz del maíz del oeste, del norte o el mexicano, o se utiliza para el control de insectos lepidópteros, tales como el barrenador del maíz europeo, particularmente cuando se expresa en una planta transgénica tal como una planta de maíz transgénico.

En una realización, la presente invención contempla una eHIP que comprende una región N-terminal de una primera proteína Cry del Bt fusionada con una región C-terminal de una segunda proteína Cry del Bt diferente de la primera proteína Cry del Bt, donde al menos una posición de entrecruzamiento entre la primera y la segunda proteína Cry del Bt está situada en el bloque conservado 2, el bloque conservado 3, la región variable 4 o el bloque conservado 4, y que comprende opcionalmente: (a) un región de la cola de la protoxina de una proteína Cry del Bt situada en el C-terminal; o (b) un fragmento peptidilo N-terminal; o ambos (a) y (b), donde la eHIP presenta actividad insecticida contra al menos el gusano de la raíz del maíz del oeste.

En otra realización, una eHIP de la invención comprende al menos dos posiciones de entrecruzamiento entre una secuencia de aminoácidos de la primera proteína Cry del Bt y una secuencia de aminoácidos de la segunda proteína Cry del Bt. En una realización, una primera posición de entrecruzamiento está situada en el bloque conservado 2 y una segunda posición de entrecruzamiento está situada en el bloque conservado 3. En otra realización, una primera unión de entrecruzamiento está situada en el bloque conservado 3 y una segunda posición de entrecruzamiento está situada en bloque conservado 4.

En otra realización, una eHIP de la invención comprende en el C-terminal una región de la cola de la protoxina de una proteína Cry del Bt. La región de la cola de la protoxina puede conferir actividad insecticida a la eHIP, lo que significa que sin la región de la cola de la protoxina la eHIP podría no ser activa, puede aumentar la actividad de la eHIP en comparación con una eHIP sin la región de la cola de la protoxina o puede hacer que la eHIP sea más estable que una eHIP sin la región de la cola de la protoxina. En una realización, la región de la cola de la protoxina es de una proteína Cry del Bt activa contra Lepidópteros. En otra realización, la región de la cola de la protoxina es de una proteína Cry1A. En otra realización más, la región de la cola de la protoxina es de una proteína Cry1Aa o una proteína Cry1Ab. La región de la cola de la protoxina de la invención puede comprender al menos 38 aminoácidos del N-terminal de una cola de la protoxina de una proteína Cry1Ab. En otro aspecto de esta realización, la región de la cola de la protoxina comprende una secuencia de aminoácidos correspondiente a los aminoácidos 611-648 de SEQ ID NO: 72. En otro aspecto más de esta realización, la región de la cola de la protoxina comprende los aminoácidos 611-648 de SEQ ID NO: 72.

En otra realización más, una eHIP comprende un fragmento peptidilo N-terminal. El fragmento peptidilo N-terminal puede conferir actividad insecticida a la eHIP, lo que significa que sin el fragmento peptidilo N-terminal la proteína no presenta actividad insecticida, o el fragmento peptidilo N-terminal puede aumentar la actividad insecticida de la eHIP en comparación con una eHIP sin el fragmento peptidilo N-terminal, o el fragmento peptidilo N-terminal puede hacer que la eHIP sea más estable que una eHIP sin un fragmento peptidilo N-terminal. En un aspecto de esta realización, el fragmento peptidilo N-terminal comprende al menos 9 aminoácidos. En otro aspecto de esta realización, el fragmento peptidilo comprende al menos 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 70, 80, 90 ó 100 aminoácidos. En otro aspecto de esta realización, el fragmento peptidilo comprende más de 100 aminoácidos. En otro aspecto más de esta realización, el fragmento peptidilo N-terminal comprende la secuencia de aminoácidos YDGRQQHRG (SEQ ID NO: 133) o TSNGRQCAGIRP (SEQ ID NO: 134). En otro aspecto más de esta realización, el fragmento peptidilo N-terminal comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que conformado por SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131 y SEQ ID NO: 132.

En otra realización, las regiones variables y los bloques conservados de la primera proteína Cry activa contra los insectos coleópteros se utilizan para sintetizar la eHIP de la invención en combinación con las regiones variables y los bloques conservados de una segunda proteína Cry activa contra un insecto lepidóptero. Las proteínas Cry activas contra Lepidópteros incluyen pero no se limitan a Cry1. En un aspecto de esta realización, la primera proteína Cry es una Cry3A y la segunda proteína Cry es una Cry1A. En otro aspecto, la proteína Cry3A se puede sustituir por una Cry3A modificada, por ejemplo, sin limitación, la proteína Cry3A055 descrita en la Patente de EE. UU. 5 659 123. En otro aspecto más de esta realización, la proteína Cry3A es una Cry3Aa y la proteína Cry1A es una Cry1Aa o una Cry1Ab. En otro aspecto de esta realización, la Cry3Aa se selecciona del siguiente grupo y tiene el Número de Acceso a GenBank indicado: Cry3Aa1 (M22472), Cry3Aa2 (J02978), Cry3Aa3 (Y00420), Cry3Aa4 (M30503), Cry3Aa5 (M37207), Cry3Aa6 (U10985), Cry3Aa7 (AJ237900), Cry3Aa8 (AAS79487), Cry3Aa9 (AAW05659), Cry3Aa10 (AAU29411) y Cry3Aa11 (AY882576). En otro aspecto de esta realización, la Cry1Aa se selecciona del siguiente grupo y tiene el Número de Acceso a GenBank indicado: Cry1Aa1 (M11250), Cry1Aa2 (M10917), Cry1Aa3 (D00348), Cry1Aa4 (X13535), Cry1Aa5 (D17518), Cry1Aa6 (U43605), Cry1Aa7 (AF081790), Cry1Aa8 (I26149), Cry1Aa9 (AB026261), Cry1Aa10 (AF154676), Cry1Aa11 (Y09663), Cry1Aa12 (AF384211), Cry1Aa13 (AF510713), Cry1Aa14 (AY197341) y Cry1Aa15 (DQ062690). En otro aspecto más de esta realización, la Cry1Ab se selecciona del siguiente grupo y tiene el Número de Acceso a Genbank indicado: Cry1Ab1 (M13898), Cry1Ab2 (M12661), Cry1Ab3 (M15271), Cry1Ab4 (D00117), Cry1Ab5 (X04698), Cry1Ab6 (M37263), Cry1Ab7 (X13233), Cry1Ab8 (M16463), Cry1Ab9 (X54939), Cry1Ab10 (A29125), Cry1Ab11 (I12419), Cry1Ab12 (AF059670), Cry1Ab13 (AF254640), Cry1Ab14 (U94191), Cry1Ab15 (AF358861), Cry1Ab16 (AF37560), Cry1Ab17 (AAT46415), Cry1Ab18 (AAQ88259), Cry1Ab19 (AY847289), Cry1Ab20 (DQ241675), Cry1Ab21 (EF683163) y Cry1Ab22 (ABW87320). En otro aspecto más de esta realización, la primera proteína Cry3Aa comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo conformado por SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70 y SEQ ID NO: 135, y la segunda proteína Cry comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 72.

En una realización, la presente invención contempla una eHIP de la invención que comprende al menos una posición de entrecruzamiento entre la región N-terminal de la primera proteína Cry y la región C-terminal de la segunda proteína Cry situada en el bloque conservado 3, la región variable 4 o el bloque conservado 4. En un aspecto de esta realización, la posición de entrecruzamiento en el bloque conservado 3 está situada inmediatamente después de un aminoácido correspondiente a Ser451, Phe454 o Leu468 de SEQ ID NO: 70. En otro aspecto de esta realización, la posición de entrecruzamiento está situada en el bloque conservado 3 inmediatamente después de Ser451, Phe454 o Leu468 de SEQ ID: 70 o Ser450, Phe453 o Leu467 de SEQ ID NO: 68; o Ser497, Phe100, Leu114 de SEQ ID NO: 135. Las posiciones de entrecruzamiento en ciertas realizaciones de eHIP Cry3A/Cry1Ab o realizaciones de eHIP Cry3A/Cry1Ab modificadas de acuerdo con la invención se indican en la Figura 2, la cual indica el porcentaje de identidad.

En otra realización, una eHIP de la invención comprende al menos dos posiciones de entrecruzamiento entre una secuencia de aminoácidos de una primera proteína Cry del Bt y una secuencia de aminoácidos de la segunda proteína Cry del Bt. En un aspecto de esta realización, una posición de entrecruzamiento entre una Cry3A o una Cry3A modificada y una Cry1A está situada en el bloque conservado 2, inmediatamente después de un aminoácido correspondiente a Asp232 de SEQ ID NO: 70 y una segunda posición de entrecruzamiento entre Cry1A y Cry3A o Cry3A modificada está situada en el bloque conservado 3 inmediatamente después de un aminoácido correspondiente a Leu476 de SEQ ID NO: 72. En otro aspecto de esta realización, una posición de entrecruzamiento entre Cry3Aa o Cry3Aa modificada y una Cry1Ab está situada en el bloque conservado 2 inmediatamente después de Asp232 de SEQ ID NO: 70, y una segunda posición de entrecruzamiento entre Cry1Ab y Cry3Aa o Cry3Aa modificada está situada en el bloque conservado 3 inmediatamente después de Leu476 de SEQ ID NO: 72.

En otro aspecto de esta realización, la primera posición de entrecruzamiento entre una Cry3A o Cry3A modificada y una Cry1A está situada en el bloque conservado 3 inmediatamente después de un aminoácido correspondiente a Leu468 de SEQ ID NO: 70 y una segunda posición de entrecruzamiento entre una Cry1A y una Cry3A o Cry3A modificada está situada en el bloque conservado 4 inmediatamente después de un aminoácido correspondiente a Ile527 de SEQ ID NO: 72. En otro aspecto de esta realización, la primera posición de entrecruzamiento entre una Cry3Aa o Cry3Aa modificada y una Cry1Ab está situada en el bloque conservado 3 inmediatamente después de Leu468 de SEQ ID NO: 70, y la segunda posición de entrecruzamiento entre una Cry1Ab y una Cry3Aa o Cry3Aa modificada está situada en el bloque conservado 4 inmediatamente después de Ile527 de SEQ ID NO: 72. En otro aspecto más de esta realización, la eHIP comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 o SEQ ID NO: 34.

En otra realización más, la presente invención contempla una proteína eHIP que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo conformado por SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 62; SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 159 y SEQ ID NO: 160.

En una realización, las eHIP de la invención presentan actividad contra otras plagas de insectos incluidos, pero sin limitarse a, el gusano de la raíz del maíz del norte, el gusano de la raíz del maíz mexicano, el escarabajo de la papa de Colorado y/o el barrenador del maíz europeo.

5 En otra realización, la presente invención contempla una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una eHIP de la invención. En un aspecto de esta realización, la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo conformado por SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 61; SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 154 y SEQ ID NO: 158. Específicamente las enseñanzas de los métodos ejemplificados para sintetizar moléculas de ácido nucleico que codifican las eHIP se pueden encontrar en los Ejemplos 1-41. Aquellos expertos en la materia se percatarán de que se pueden realizar modificaciones a los métodos ejemplificados para la síntesis de las eHIP contempladas por la presente invención.

15 La presente invención contempla además casetes de expresión que comprenden las moléculas de ácido nucleico, los vectores recombinantes y las células huésped transgénicas no humanas, tales como las células bacterianas o células vegetales, que comprenden los casetes de expresión de la invención.

20 La presente invención también contempla los vectores recombinantes que comprenden los ácidos nucleicos de esta invención. En dichos vectores, los ácidos nucleicos están preferiblemente comprendidos en casetes de expresión que comprenden elementos reguladores para la expresión de las secuencias de nucleótidos en una célula huésped capaz de expresar las secuencias de nucleótidos. Tales elementos reguladores suelen comprender el promotor y las señales de terminación y, preferentemente, también comprenden elementos que permiten una eficaz traducción de los polipéptidos codificados por los ácidos nucleicos de la presente invención. Los vectores que comprenden los ácidos nucleicos puede que sean capaces de replicarse en células huésped particulares, preferentemente como moléculas extracromosómicas, y, por lo tanto, se utilizan para amplificar los ácidos nucleicos de esta invención en las células huésped. En una realización, las células huésped para tales vectores son microorganismos, tales como bacterias, en particular, el *Bacillus thuringiensis* o la *E. coli*. En otra realización, las células huésped para tales vectores recombinantes son endófitas o epífitas. En otra realización más, tales vectores son vectores virales y se utilizan para la replicación de las secuencias de nucleótidos en particular las células huésped, por ejemplo, las células vegetales. Los vectores recombinantes se utilizan también para la transformación de las secuencias de nucleótidos de esta invención en células huésped, donde las secuencias de nucleótidos están integradas de forma estable en el ADN de un huésped transgénico. En una realización, el huésped transgénico es una planta tal como la planta de maíz.

35 Las eHIP de la presente invención presentan actividad de control de insectos cuando se prueban contra plagas de insectos en bioensayos. En una realización, las eHIP de la invención son activas contra insectos coleópteros o insectos lepidópteros o ambos. En un aspecto de esta realización, las eHIP de la invención son activas contra el gusano de la raíz del maíz del oeste, el gusano de la raíz del maíz del norte y/o el gusano de la raíz del maíz mexicano. En otro aspecto de esta realización, las eHIP de la invención son activas contra el barrenador del maíz europeo. Las propiedades de control de insectos de las eHIP de la invención se ilustran además en los Ejemplos 43, 45 y 46.

45 La presente invención también contempla una composición que comprende una cantidad eficaz para el control de insectos de una eHIP de acuerdo con la invención.

50 En otra realización, la invención contempla un método para producir una eHIP que es activa contra los insectos, que comprende: (a) obtener una célula huésped que comprende un gen, que a su vez comprende una secuencia promotora heteróloga unida operablemente a una molécula de ácido nucleico de la invención; y (b) cultivar las células huésped transgénicas de tal manera que expresen una eHIP que es activa contra los insectos.

55 En otra realización más, la invención contempla un método de producción de una planta transgénica resistente a los insectos, que comprende la introducción de una molécula de ácido nucleico de la invención en la planta transgénica, donde la molécula de ácido nucleico provoca la expresión de una eHIP en la planta transgénica en una cantidad eficaz para el control de insectos. En un aspecto de esta realización, los insectos son insectos coleópteros o insectos lepidópteros. En otro aspecto de esta realización, los insectos coleópteros son el gusano de la raíz del maíz del oeste, el gusano de la raíz del maíz del norte y/o el gusano de la raíz del maíz mexicano. En otro aspecto más de esta realización, los insectos lepidópteros son el barrenador del maíz europeo.

60 En otra realización más, la invención contempla un método para controlar los insectos, que comprende el suministro de una cantidad eficaz de una eHIP de la invención a los insectos. En un aspecto de esta realización, los insectos son insectos coleópteros o insectos lepidópteros. En otro aspecto de esta realización, los insectos coleópteros son el gusano de la raíz del maíz del oeste, el gusano de la raíz del maíz del norte y/o el gusano de la raíz del maíz mexicano. En otro aspecto más de esta realización, los insectos lepidópteros son el barrenador del maíz europeo.

65 Normalmente, la eHIP se suministra a los insectos por vía oral. En un aspecto, la eHIP se suministra por vía oral

mediante una planta transgénica que comprende una secuencia de ácidos nucleicos que expresa una eHIP de la presente invención.

5 La presente divulgación se refiere además a un método para controlar los insectos donde la planta transgénica comprende además una segunda molécula de ácido nucleico o grupos de moléculas de ácido nucleico que codifican un segundo principio plaguicida. Algunos ejemplos de tales ácidos nucleicos secundarios son los que codifican una proteína Cry del Bt, aquellos que codifican una proteína insecticida vegetativa, descritos en las Patentes de EE. UU. 5 849 870 y 5 877 012, o aquellos que codifican un sistema para la producción de un principio no proteínico.

10 La presente invención también contempla un método para sintetizar una proteína insecticida híbrida diseñada (eHIP), que comprende: (a) obtener Cry2Aa como una primera proteína Cry del Bt; (b) obtener una segunda proteína Cry del Bt que es diferente de la primera proteína Cry del Bt o de la proteína Cry del Bt modificada; (c) fusionar en una dirección desde el N-terminal al C-terminal una región N-terminal de la primera proteína Cry del Bt fusionada con una región C-terminal de la segunda proteína Cry del Bt, donde al menos una posición de entrecruzamiento entre la primera y la segunda proteína Cry del Bt está situada en el bloque conservado 2, el bloque conservado 3, la región variable 4 o el bloque conservado 4 para sintetizar una eHIP que presente actividad contra al menos el gusano de la raíz del maíz del oeste; y opcionalmente (d) insertar un fragmento peptidilo en el N-terminal o una región de la cola de la protoxina de una proteína Cry del Bt en el C-terminal de la eHIP, o ambos, donde el fragmento peptidilo N-terminal o la región de la protoxina C-terminal o ambos confieren actividad a la eHIP, o aumentan la actividad insecticida de la eHIP o hacen que la eHIP sea más estable que una eHIP sin el fragmento peptidilo o la región de la cola de la protoxina, o ambos.

25 En otra realización, la presente invención contempla un método para sintetizar una proteína insecticida híbrida diseñada (eHIP), que comprende: (a) obtener un primer ácido nucleico que codifica Cry3Aa como una primera proteína Cry del Bt y un segundo ácido nucleico que codifica una segunda proteína Cry diferente de la primera proteína Cry o de la proteína Cry del Bt modificada; (b) aislar del primer y el segundo ácido nucleico, una secuencia de nucleótidos que codifica los bloques conservados y las regiones variables totales o parciales de la primera proteína Cry del Bt o de la proteína Cry del Bt modificada y de la segunda proteína Cry del Bt; (c) conectar los ácidos nucleicos aislados resultantes de la etapa (b) de tal manera que se forme un nuevo ácido nucleico híbrido que codifica una proteína, y opcionalmente fusionar a un extremo 5' de dicho ácido nucleico híbrido un ácido nucleico que codifica un fragmento peptidilo lo que produce una extensión de 5' o fusionar a un extremo 3' de dicho ácido nucleico híbrido un ácido nucleico que codifica una región de la cola de la protoxina de una proteína Cry del Bt lo que produce una extensión de 3', o ambos; (d) insertar el ácido nucleico híbrido con o sin una o ambas extensiones de 5' o 3' en un casete de expresión; (e) transformar el casete de expresión en una célula huésped, lo que hace que dicha célula huésped produzca una eHIP; y (f) llevar a cabo un bioensayo de la eHIP contra al menos el gusano de la raíz del maíz del oeste, lo que produce la actividad insecticida contra el gusano de la raíz del maíz del oeste.

40 En otras realizaciones de los métodos de la invención, la primera proteína Cry del Bt o la proteína Cry del Bt modificada es una Cry3A o una Cry3A modificada y la segunda proteína Cry del Bt es una Cry1Aa o Cry1Ab.

45 En otra realización de los métodos de la invención, el fragmento peptidilo N-terminal comprende al menos 9 aminoácidos. En otro aspecto de esta realización, el fragmento peptidilo N-terminal se selecciona del grupo conformado por SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131 y SEQ ID NO: 132.

50 En otra realización más de los métodos de la invención, la región de la cola de la protoxina es de una Cry1Aa o Cry1Ab. En un aspecto de esta realización, la región de la cola de la protoxina comprende al menos 38 aminoácidos. En otro aspecto de esta realización, la región de la cola de la protoxina comprende una secuencia de aminoácidos correspondiente a los aminoácidos 611-648 de SEQ ID NO: 72. En otro aspecto más de esta realización, la región de la cola de la protoxina comprende los aminoácidos 611-648 de SEQ ID NO: 72.

Concretamente, los conocimientos ejemplificados de los métodos para sintetizar los ácidos nucleicos híbridos y las eHIP de la invención se pueden encontrar en los Ejemplos 1-41.

55 Las secuencias de nucleótidos de la invención, en particular, una secuencia que codifica el fragmento peptidilo, la cola de la protoxina y/o los bloques conservados 2, 3 y 4, se pueden modificar adicionalmente mediante la incorporación de mutaciones aleatorias en una técnica conocida como recombinación *in vitro* o barajado de ADN. Esta técnica se describe en Stemmer *et al.*, Nature 370:389-391 (1994) y en la Patente de EE. UU. 5 605 793. Se obtienen millones de copias mutantes de una secuencia de nucleótidos en función de una secuencia de nucleótidos original de esta invención y se obtienen variantes con propiedades mejoradas, tal como el aumento de la actividad insecticida, el aumento de la estabilidad o diferentes especificidades o rangos de plagas de insectos diana. El método incluye la formación de un polinucleótido bicatenario mutagenizado a partir de un polinucleótido bicatenario patrón que comprende una secuencia de nucleótidos descrita en la presente, donde el polinucleótido bicatenario patrón ha sido escindido en fragmentos aleatorios bicatenarios de un tamaño deseado, y comprende los pasos de añadir a la población resultante de los fragmentos aleatorios bicatenarios uno o más oligonucleótidos mono- o bicatenarios, donde dichos oligonucleótidos comprenden un área de identidad y un área de heterología con el

- polinucleótido patrón bicatenario; desnaturalizar la mezcla resultante de los fragmentos aleatorios bicatenarios y los oligonucleótidos en fragmentos monocatenarios; incubar la población resultante de los fragmentos monocatenarios con una polimerasa en condiciones que resultan en la hibridación de dichos fragmentos monocatenarios en dichas áreas de identidad para formar pares de fragmentos hibridados, dichas áreas de identidad siendo suficientes para un miembro de un par para la primera replicación de la otra, formando de esta manera un polinucleótido bicatenario mutagenizado; y repetir el segundo y tercer pasos durante al menos dos ciclos más, donde la mezcla resultante en el segundo paso de un nuevo ciclo incluye el polinucleótido bicatenario mutagenizado del tercer paso del ciclo anterior, y el nuevo ciclo forma otro polinucleótido bicatenario mutagenizado. Preferiblemente, la concentración de una sola especie del fragmento aleatorio bicatenario en la población de fragmentos aleatorios bicatenarios es menor del 1% en peso del ADN total. El polinucleótido bicatenario patrón puede comprender al menos alrededor de 100 especies de polinucleótidos. Preferiblemente, el tamaño de los fragmentos aleatorios bicatenarios es de alrededor de 5 pb a 5 kb. El cuarto paso del método puede además comprender repetir el segundo y el tercer paso durante al menos 10 ciclos.
- Como agentes de control biológico de insectos, las eHIP son producidas por la expresión de los ácidos nucleicos en células huésped heterólogas capaces de expresar los ácidos nucleicos. En una realización, se sintetizan células del *B. thuringiensis* que comprenden modificaciones de un ácido nucleico de esta invención. Dichas modificaciones contemplan mutaciones o deleciones de elementos reguladores existentes, lo cual conduce a la expresión alterada del ácido nucleico, o la incorporación de nuevos elementos reguladores que controlan la expresión del ácido nucleico. En otra realización, se añaden copias adicionales de uno o más de los ácidos nucleicos a las células del *Bacillus thuringiensis* ya sea por inserción en el cromosoma o por introducción de moléculas que se replican extracromosómicamente que contienen los ácidos nucleicos.
- En otra realización, se inserta al menos uno de los ácidos nucleicos de la invención en un casete de expresión apropiado, que comprende un promotor y una señal de terminación. La expresión del ácido nucleico es constitutiva o se utiliza un promotor inducible que responde a varios tipos de estímulos para iniciar la transcripción. En otra realización, la célula en la que se expresa la eHIP es un microorganismo, tal como una bacteria.
- Las células bacterianas son huéspedes para la expresión de los ácidos nucleicos de la invención. En una realización, se utilizan las bacterias simbióticas no patógenas, que son capaces de vivir y replicarse dentro de los tejidos vegetales, conocidas como endófitas, o las bacterias simbióticas no patógenas, que son capaces de colonizar la filosfera o la rizosfera, conocidas como epífitas. Esas bacterias incluyen las bacterias de los géneros *Agrobacterium*, *Alcaligenes*, *Azospirillum*, *Azotobacter*, *Bacillus*, *Clavibacter*, *Enterobacter*, *Erwinia*, *Flavobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Rhizobium*, *Serratia*, *Streptomyces* y *Xanthomonas*.
- Las técnicas utilizadas para estas manipulaciones genéticas son específicas para los diferentes huéspedes disponibles y son de uso común en la materia. Por ejemplo, los vectores de expresión pKK223-3 y pKK223-2 se pueden utilizar para expresar genes heterólogos en *E. coli*, ya sea en la fusión traduccional o transcripcional, después del promotor tac o trc. Para la expresión de los operones que codifican múltiples ORF, el procedimiento más sencillo es insertar el operón en un vector tal como pKK223-3 en fusión transcripcional, lo que permite que el ribosoma conocido se una al sitio de los genes heterólogos a utilizar. También son de uso común en la materia las técnicas para la sobreexpresión en especies Gram positivas, tales como *Bacillus*, y se pueden utilizar en el contexto de esta invención (Quax *et al.*, En: *Industrial Microorganisms: Basic and Applied Molecular Genetics*, Eds. Baltz *et al.*, American Society for Microbiology, Washington (1993)). Los sistemas alternativos para la sobreexpresión dependen, por ejemplo, de los vectores de levaduras e incluyen el uso de *Pichia*, *Saccharomyces* y *Kluyveromyces* (Sreekrishna, En: *Industrial microorganisms: basic and applied molecular genetics*, eds. Baltz, Hegeman, y Skatrud., American Society for Microbiology, Washington (1993); Dequin y Barre, *Biotechnology L2*: 173 - 177 (1994), van den Berg *et al.*, *Biotechnology* 8:135-139 (1990)).
- En una realización, al menos una de las eHIP de la invención se expresa en un organismo superior, por ejemplo, una planta. En este caso, las plantas transgénicas que expresan cantidades eficaces de la eHIP se autoprotegen contra las plagas de insectos. Cuando el insecto comienza a alimentarse de una planta transgénica, también ingiere la eHIP expresada. Esto disuadirá al insecto de volver a atacar el tejido de la planta o incluso puede dañar o matar al insecto. Se inserta un ácido nucleico de la presente invención en un casete de expresión, que se puede integrar de forma estable posteriormente en el genoma de la planta. Las plantas transformadas de acuerdo con la presente invención pueden ser monocotiledóneas o dicotiledóneas e incluyen, pero no se limitan a, maíz, trigo, cebada, centeno, batata, alubias, guisante, achicoria, lechuga, col, coliflor, brócoli, nabo, rábano, espinacas, espárragos, cebolla, ajo, pimienta, apio, calabaza, cáñamo, calabacín, manzana, pera, membrillo, melón, ciruela, cereza, melocotón, nectarina, albaricoque, fresa, uva, frambuesa, mora, piña, aguacate, papaya, mango, plátano, soja, tomate, sorgo, caña de azúcar, remolacha azucarera, girasol, colza, trébol, tabaco, zanahoria, algodón, alfalfa, arroz, papa, berenjena, pepino, *Arabidopsis* y plantas leñosas tales como coníferas y árboles deciduos.
- Una vez que un ácido nucleico deseado se ha transformado en una especie de planta particular, se puede propagar en esa especie o trasladar a otras variedades de la misma especie, incluidas, en particular, las variedades comerciales, utilizando técnicas de cultivo selectivo tradicionales.

Un ácido nucleico de esta invención se expresa preferentemente en plantas transgénicas, de este modo se produce la biosíntesis de la eHIP correspondiente en las plantas transgénicas. De esta manera, se generan plantas transgénicas con una resistencia mejorada a los insectos, en particular al gusano de la raíz del maíz. Para su expresión en plantas transgénicas, los ácidos nucleicos de la invención podrán requerir otras modificaciones y optimización. Aunque en muchos casos los genes de los organismos microbianos se pueden expresar en las plantas en niveles altos sin modificación, puede que se presente una baja expresión en plantas transgénicas debido a ácidos nucleicos microbianos con codones que no son preferidos en las plantas. Se sabe en la materia que todos los organismos presentan preferencias específicas para el uso de codones y que los codones de los ácidos nucleicos descritos en esta invención se puede modificar para ajustarse a las preferencias de las plantas, al mismo tiempo que se mantienen los aminoácidos codificados por estos. Además, es mejor lograr una alta expresión en las plantas a partir de las secuencias codificantes que tienen al menos aproximadamente un 35% de contenido GC, preferentemente más de aproximadamente un 45%, más preferiblemente más de aproximadamente un 50% y como más preferente de más de aproximadamente un 60%. Puede que los ácidos nucleicos microbianos con contenidos GC bajos se expresen débilmente en las plantas debido a la existencia de motivos ATTTA, que pueden desestabilizar los mensajes, y de motivos AATAAA que pueden causar una poliadenilación inadecuada. Aunque las secuencias génicas preferidas se puedan expresar debidamente tanto en especies de plantas monocotiledóneas como en dicotiledóneas, se pueden modificar las secuencias para que tengan en cuenta las preferencias del codón específico y las preferencias del contenido GC de las monocotiledóneas o dicotiledóneas, ya que se ha demostrado que estas preferencias difieren (Murray *et al.*, Nucl. Acids Res. 17:477-498 (1989)). Además, se examinan los ácidos nucleicos para detectar la existencia de sitios de unión ilegítimos que puedan provocar el truncado del mensaje. Todos los cambios requeridos a realizar en los ácidos nucleicos, tales como aquellos descritos anteriormente, se realizan utilizando técnicas de uso común de mutagénesis dirigida, PCR y la construcción de genes sintéticos utilizando los métodos descritos en las Solicitudes de Patente Publicadas EP 0 385 962, EP 0 359 472 y WO 93/07278.

En una realización de la invención, se sintetiza o sintetizan una secuencia codificante de eHIP y/o una secuencia codificante de una proteína Cry del Bt de acuerdo con el procedimiento descrito en la Patente de EE. UU. 5 625 136. En este procedimiento, se utilizan codones preferidos del maíz, es decir, el único codón que codifica con más frecuencia ese aminoácido en el maíz. El codón preferido del maíz para un aminoácido particular podría obtenerse, por ejemplo, a partir de secuencias de genes conocidas del maíz. El uso del codón del maíz para 28 genes de las plantas de maíz se refleja en Murray *et al.*, Nucleic Acids Research 17:477-498 (1989).

De esta forma, se pueden optimizar las secuencias de nucleótidos para la expresión en cualquier planta. Se reconoce que la totalidad o cualquier parte de la secuencia genética puede ser optimizada o sintética. Es decir, también se pueden utilizar secuencias sintéticas o parcialmente optimizadas.

Para una iniciación eficaz de la traducción, las secuencias adyacentes a la metionina de iniciación pueden requerir ser modificadas. Por ejemplo, se pueden modificar mediante la inclusión de secuencias que se sabe son eficaces en las plantas. Joshi ha propuesto un consenso apropiado para las plantas (NAR 15:6643-6653 (1987)) y Clonotech propone un iniciador de la traducción de consenso adicional (catálogo 1993/1994, página 210). Estos consensos son adecuados para emplear con los ácidos nucleicos de esta invención. Las secuencias se incorporan a las construcciones que comprenden los ácidos nucleicos, hasta e incluido el ATG (dejando el segundo aminoácido sin modificaciones), o como alternativa hasta e incluido el GTC subsiguiente al ATG (con la posibilidad de modificar el segundo aminoácido del transgén).

La expresión de los ácidos nucleicos en las plantas transgénicas es llevada a cabo por los promotores que funcionan en las plantas. La selección del promotor variará dependiendo de los requisitos temporales y espaciales para la expresión y también dependiendo de la especie diana. Así pues, se prefiere la expresión de los ácidos nucleicos de esta invención en hojas, en tallos o vástagos, en espigas, en inflorescencias (por ejemplo, espigas, panículas, mazorcas, etc), en raíces, y/o en plántulas. En muchos casos, sin embargo, se busca la expresión en tejidos múltiples. Aunque se ha demostrado que muchos promotores dicotiledóneos son operativos en monocotiledóneas y viceversa, los promotores dicotiledóneos se seleccionan idealmente para la expresión en dicotiledóneas y los promotores monocotiledóneos para la expresión en monocotiledóneas. Sin embargo, no existe ninguna restricción sobre la procedencia de los promotores seleccionados; es suficiente que sean operativos en la conducción de la expresión de los ácidos nucleicos en la célula deseada.

En una realización se utilizan promotores que se expresan constitutivamente incluidos los promotores de actina o ubiquitina o *cmp*, o los promotores de CaMV 35S y de 19S. Los ácidos nucleicos de esta invención también se pueden expresar bajo la regulación de promotores que se regulan químicamente. Esto permite sintetizar las eHIP sólo cuando se tratan las plantas de cultivo con los productos químicos inductores. La tecnología preferida para la inducción química de la expresión génica se detalla en la Solicitud Publicada EP 0 332 104 (de Ciba-Geigy) y la Patente de EE. UU. 5 614 395. Un promotor preferido para la inducción química es el promotor de PR-1a del tabaco.

En otra realización, se puede utilizar una categoría de promotores que es inducible por herida. Se han descrito muchos promotores que son expresados en los sitios de heridas y también en los sitios de infección por

fitopatógenos. Idealmente, un promotor de este tipo debería ser activo únicamente en los sitios de infección y de esta forma las eHIP solo se acumulan en las células que necesitan sintetizar las eHIP para matar la plaga de insectos invasores. Los promotores preferidos de este tipo incluyen los descritos por Stanford *et al.* Mol. Gen. Genet. 215:200-208 (1989), Xu *et al.* Plant Molec. Biol. 22:573-588 (1993), Logemann *et al.* Plant Cell 1:151-158 (1989), Rohrmeier & Lehle, Plant Molec. Biol. 22:783-792 (1993), Firek *et al.* Plant Molec. Biol. 22:129-142 (1993) y Warner *et al.* Plant J. 3:191-201 (1993).

Los promotores de tejido específico o de tejido preferencial útiles para la expresión de genes que codifican eHIP en plantas, particularmente el maíz, son aquellos que dirigen la expresión en la raíz, médula, hojas o polen, en particular la raíz. Esos promotores, por ejemplo, los aislados de PEPC o trpA, se describen en la Pat. de EE. UU. N.º 5 625 136, o MTL, descrito en la Pat. de EE. UU. N.º 5 466 785.

Otras realizaciones son las plantas transgénicas que expresan los ácidos nucleicos de forma inducible por herida o inducible por infección de patógenos.

Además de los promotores, también se dispone de varios terminadores transcripcionales para utilizar en la construcción de ácidos nucleicos híbridos usando los genes de las eHIP de la presente invención. Los terminadores transcripcionales son responsables de la terminación de la transcripción más allá del transgén y de su correcta poliadenilación. Los terminadores transcripcionales apropiados y aquellos que se sabe que funcionan en las plantas incluyen el terminador de CaMV 35S, el terminador tml, el terminador de la sintasa nopalina (NOS), el terminador de rbcS E9 de guisante y otros de uso común en la materia. Estos se puede utilizar tanto en monocotiledóneas como en dicotiledóneas. Cualquier terminador disponible que se sabe funciona en las plantas se puede utilizar en el contexto de esta invención.

Se pueden incorporar otras muchas secuencias en los casetes de expresión descritos en esta invención. Estos incluyen secuencias que han demostrado mejorar la expresión tal como las secuencias de intrón (por ejemplo, de Adhl y bronzel) y secuencias virales líderes (por ejemplo, de TMV, MCMV y AMV).

Puede ser preferible dirigir la expresión de los ácidos nucleicos de la presente invención a diferentes localizaciones celulares en la planta. En algunos casos, la localización en el citosol puede ser deseable, mientras que en otros casos, se puede preferir la localización de algunos orgánulos subcelulares. La localización subcelular de enzimas de transgenes codificados se lleva a cabo usando técnicas de uso común en la materia. Normalmente, se manipula el ADN que codifica el péptido diana de un producto génico dirigido al orgánulo conocido y se fusiona antes del ácido nucleico. Muchas de estas secuencias diana son conocidas por el cloroplasto y se ha demostrado su funcionamiento en construcciones heterólogas. La expresión de los ácidos nucleicos de la presente invención también está dirigida al retículo endoplasmático o a las vacuolas de las células huésped. Las técnicas para lograr esto son de uso común en la materia.

Los vectores adecuados para la transformación de la planta se describen en otras secciones de esta especificación. Para la transformación mediada por Agrobacterium, los vectores binarios o vectores portadores de al menos una secuencia frontera T-ADN son adecuados, mientras que para la transferencia directa de genes cualquier vector es adecuado y puede que se prefiera el ADN lineal que contenga sólo la construcción de interés. En el caso de la transferencia directa de genes, se pueden utilizar la transformación con una sola especie de ADN o la transformación conjunta (Schocher *et al.*, Biotechnology 4:1093- 1096 (1986)). Tanto para la transferencia directa de genes como para la transferencia mediada por Agrobacterium, la transformación se suele llevar a cabo (pero no necesariamente) con un marcador seleccionable que puede presentar resistencia a un antibiótico (kanamicina, higromicina o metotrexato) o a un herbicida (basta). Los vectores de transformación de la planta que comprenden los genes de la eHIP de la presente invención pueden incluir también genes (por ejemplo, fosfomanosa isomerasa; PMI) que proporcionan una selección positiva de las plantas transgénicas, como se describió en las Patentes de EE. UU. 5 767 378 y 5 994 629. Sin embargo, la selección del marcador seleccionable no es crucial para la invención.

En otra realización, un ácido nucleico de la presente invención se transforma directamente en el genoma del plasto. Una ventaja principal de la transformación de plastos es que los plastos son, por lo general, capaces de expresar genes bacterianos sin una optimización sustancial del codón, y los plastos son capaces de expresar múltiples marcos de lectura abiertos controlados por un único promotor. La tecnología de transformación de plastos se describe con todo detalle en las Patentes de EE. UU. N.ºs 5 451 513, 5 545 817 y 5 545 818, en la solicitud PCT N.º WO 95/16783 y en McBride *et al.*, (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 7301-7305. La técnica básica para la transformación de cloroplastos incluye la introducción de las regiones de ADN del plasto clonadas flanqueando un marcador seleccionable junto con el gen de interés en un tejido diana adecuado, por ejemplo, mediante la transformación biolística o del protoplasto (por ejemplo, la transformación mediada por cloruro de calcio o PEG). Las regiones de acompañamiento de 1 a 1.5 kb, denominadas secuencias dianas, facilitan la recombinación homóloga con el genoma del plasto y de esta forma permiten la sustitución o modificación de regiones específicas del plastoma. Inicialmente, se utilizan mutaciones puntuales en los genes del cloroplasto 16S rARN y rps12 que confieren resistencia a la espectinomomicina y/o estreptomomicina como marcadores seleccionables para la transformación (Svab, Z., Hajdukiewicz, P., y Maliga, P. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 87, 8526-8530; Staub, JM, y Maliga, P. (1992) Plant Cell 4, 39-45). Esto resultó en transformantes homoplásmicos estables con una

frecuencia de aproximadamente uno por cada 100 bombardeos de las hojas diana. La presencia de sitios de clonación entre estos marcadores permitió la creación de un vector diana del plasto para la introducción de genes extraños (Staub, J.M., y Maliga, P. (1993) EMBO J. 12, 601-606). Se obtienen aumentos sustanciales en la frecuencia de transformación mediante la sustitución de los genes recesivos de resistencia a antibióticos de proteína-r o rARN con un marcador seleccionable dominante, el gen *aadA* bacteriano que codifica la enzima aminoglucósido-3'-adeniltransferasa cletoxicadora de espectinomomicina (Svab, Z., y Maliga, P. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU. 90, 913-917). Anteriormente, este marcador se había usado con éxito para la transformación a alta frecuencia del genoma del plasto del alga verde *Chlamydomonas reinhardtii* (Goldschmidt-Clermont, M. (1991) Nucl. Acids Res. 19:4083-4089). Existen en la materia otros marcadores seleccionables útiles para la transformación de plastos y estos quedan incluidos en el alcance de la invención. Normalmente, se requieren aproximadamente 15-20 ciclos de división celular después de la transformación para alcanzar un estado homoplástico. La expresión del plasto, en la que los genes se insertan por recombinación homóloga en la totalidad de los varios miles de copias del genoma del plasto circular presentes en cada célula vegetal, se aprovecha del enorme número de copias en comparación con los genes expresados nuclearmente para obtener niveles de expresión que pueden fácilmente exceder el 10% de la proteína vegetal soluble total. En una realización preferida, se inserta un ácido nucleico de la presente invención en un vector diana del plasto y se transforma en el genoma del plasto de un huésped de una planta deseada. Se obtienen plantas homoplásticas para los genomas del plasto que contienen un ácido nucleico de la presente invención y son preferentemente capaces de presentar una alta expresión del ácido nucleico.

Las eHIP de la invención se pueden utilizar en combinación con otros principios pesticidas (p. ej., proteínas Cry del Bt) para aumentar el rango de plagas diana. Además, el uso de las eHIP de la invención en combinación con toxinas Cry3A modificadas, proteínas Cry del Bt u otros principios activos contra el CRW, tales como un ARNi, con un modo de acción diferente o que se dirigen a un receptor diferente en el intestino del insecto, tiene particular utilidad para la prevención y/o la gestión de la resistencia del gusano de la raíz del maíz. Otros principios insecticidas incluyen, pero no se limitan a, lectinas, α -amilasa, peroxidasa y colesterol oxidasa. Los genes de las VIP, como los que se exponen en la Pat. de EE. UU. N.º 5 889 174, también son útiles en combinación con las eHIP de la presente invención.

Esta expresión conjunta de más de un principio insecticida en la misma planta transgénica se puede conseguir sintetizando un único vector recombinante que comprende secuencias codificantes de más de un principio insecticida en el llamado depósito molecular y diseñando genéticamente una planta para que contenga y exprese todos los principios insecticidas en la planta transgénica. Dichos depósitos moleculares también se pueden crear utilizando minicromosomas como se describe, por ejemplo, en la Patente de EE. UU. 7 235 716. Como alternativa, una planta transgénica que comprende un ácido nucleico que codifica un primer principio insecticida se puede volver a transformar con un ácido nucleico diferente que codifica un segundo principio insecticida y así sucesivamente. Como alternativa, una planta, Madre 1, se puede diseñar genéticamente para la expresión de genes de la presente invención. Una segunda planta, Madre 2, se puede diseñar genéticamente para la expresión de un principio de control de insectos complementario. Al cruzar Madre 1 con Madre 2, se obtienen una progenie de plantas que expresan todos los genes introducidos en las Madres 1 y 2.

Las semillas transgénicas de la presente invención también se pueden tratar con un recubrimiento insecticida para semillas como se describe en las Patentes de EE. UU. N.ºs 5 849 320 y 5 876 739. Cuando tanto el recubrimiento insecticida para semillas como las semillas transgénicas de la invención sean activas contra el mismo insecto diana, la combinación es útil (i) en un método para mejorar la actividad de una eHIP de la invención contra el insecto diana y (ii) en un método para prevenir el desarrollo de resistencia a una eHIP de la invención mediante la disposición de un segundo mecanismo de acción contra el insecto diana. Por lo tanto, la invención proporciona un método para mejorar la actividad contra un insecto diana o prevenir el desarrollo de resistencia en este, por ejemplo, el gusano de la raíz del maíz, que comprende la aplicación de un recubrimiento insecticida para semillas sobre una semilla transgénica que comprende una o más eHIP de la invención.

Incluso cuando el recubrimiento insecticida para semillas es activo contra un insecto diferente, el recubrimiento insecticida para semillas es útil para expandir el rango de control de insectos, por ejemplo, añadiendo a la semilla transgénica de la invención, la cual presenta actividad contra insectos coleópteros, un recubrimiento insecticida para semillas que presenta actividad contra los insectos lepidópteros, la semilla transgénica recubierta controló tanto las plagas de insectos lepidópteros como de coleópteros.

EJEMPLOS

La invención se describirá además con referencia a los siguientes ejemplos detallados. Estos ejemplos se proporcionan únicamente a efectos ilustrativos y no se pretende que sean limitantes a menos que se especifique lo contrario. Las técnicas de clonación molecular y de ADN recombinante estándares usadas en la presente son de uso común en la materia y están descritas por J. Sambrook, *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3.^a Ed., Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001); por T.J. Silhavy, M.L. Berman, y L.W. Enquist, *Experiments with Gene Fusions*, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY (1984) y por Ausubel, *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology*, Nueva York, John Wiley and Sons Inc., (1988), Reiter, *et al.*, *Methods in Arabidopsis Research*, World Scientific Press (1992) y Schultz *et al.*, *Plant Molecular Biology Manual*, Kluwer Academic Publishers (1998).

Ejemplo 1. Secuencias codificantes parenterales

5 Las secuencias codificantes de *cry3Aa*, *cry1Ab*, *cry1Ba* y *cry1Fa* de maíz optimizadas; designadas en la presente como *mocry3Aa*, *mocry1Ab*, *mocry1Ba* y *mocry1Fa*, respectivamente, se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito en la Patente de EE. UU. 5 625 136.

10 La secuencia codificante de *cry3A055* (SEQ ID NO: 67), la cual codifica una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 68), se sintetizó modificando la secuencia codificante de *mocry3A* por inserción de una secuencia de nucleótidos que codifica un sitio de reconocimiento de la proteasa catepsina G en el dominio I de acuerdo con la Patente de EE. UU. 7 030 295.

15 La *mocry3Aa* (SEQ ID NO: 67), que codifica la proteína expuesta en SEQ ID NO: 68, la *cry3A055* (SEQ ID NO: 69), que codifica la proteína expuesta en SEQ ID NO: 70, la *mocry1Ab* (SEQ ID NO: 71), que codifica la proteína expuesta en SEQ ID NO: 72, la *mocry1Ba* (SEQ ID NO: 73), que codifica la proteína expuesta en SEQ ID NO: 74, la *mocry1Fa* (SEQ ID NO: 75), que codifica la proteína expuesta en SEQ ID NO: 76, la *cry8Aa* (SEQ ID NO: 77), que codifica la proteína expuesta en SEQ ID NO: 78, la *cry1Ac* (SEQ ID NO: 79), que codifica la proteína expuesta en SEQ ID NO: 80 y la *cry1a* (SEQ ID NO: 81), que codifica la proteína expuesta en SEQ ID NO: 82, se utilizaron en la construcción de los ácidos nucleicos híbridos y de las proteínas que estos codifican y que se describen en los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 2. Uso de cebadores de PCR para construir ácidos nucleicos híbridos.

25 La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una síntesis repetitiva y enzimática con cebadores de una secuencia de ácidos nucleicos. Este procedimiento es de uso común y los expertos en la materia estarán familiarizados con él (véase Mullis, Pat. de EE. UU. N.ºs 4 683 195, 4 683 202 y 4 800 159; Saiki, Randall K., Stephen Scharf, Fred Faloona, Kary B. Mullis, Glenn T. Horn, Henry A. Erlich, Norman Arnheim [1985] "Enzymatic Amplification of .beta.-Globin Genomic Sequences and Restriction Site Analysis for Diagnosis of Sickle Cell Anemia", Science 230:1350-1354.). La PCR se basa en la amplificación enzimática de un fragmento de ADN de interés que está flanqueado por dos cebadores oligonucleótidos que se hibridan con hebras opuestas de la secuencia diana. Los cebadores se orientan con los extremos 3' apuntando uno hacia el otro. Los ciclos repetidos de desnaturalización por calor del patrón, la hibridación de los cebadores con sus secuencias complementarias y la extensión de los cebadores hibridados con una ADN polimerasa da como resultado la amplificación del segmento definido por los extremos 5' de los cebadores de PCR. Debido a que el producto de la extensión de cada cebador puede servir como un patrón para el otro cebador, cada ciclo esencialmente duplica la cantidad de fragmentos de ADN producidos en el ciclo anterior. Esto produce la acumulación exponencial del fragmento diana específico hasta varios millones de veces en unas pocas horas. Usando una ADN polimerasa termoestable, tal como la Taq polimerasa, la cual se aísla de la bacteria termofílica *Thermus aquaticus*, se puede automatizar el proceso de amplificación completamente.

40 Las secuencias codificantes quiméricas descritas en los siguientes ejemplos se construyeron usando varias combinaciones de los cebadores ejemplificados que se muestran en la Tabla 1. Las mezclas de reacción de la PCR y los protocolos de termociclado de la PCR usados en los experimentos se enumeran en las Tablas 2 y 3, respectivamente. En cada uno de los siguientes ejemplos, se hace referencia a los cebadores de PCR utilizando su nombre y "SEQ ID NO:", y se hace referencia a las mezclas de reacción de la PCR y a los protocolos de termociclado de la PCR utilizando sus respectivos números. Un experto se percatará de que se pueden utilizar otros cebadores de PCR y otras condiciones de la reacción PCR para construir las secuencias codificantes quiméricas de la invención, y no se pretende que al enumerar los cebadores ejemplificados y de las condiciones de la PCR que se utilizaron en la presente invención esto suponga ningún tipo de limitación.

50 Tabla 1. Cebadores utilizados para la construcción de las secuencias codificantes que codifican las eHIP.

Nombre del cebador	Secuencia	SEQ ID NO:
5'3A-1-bam	5'-CCGGATCCATGACGGCCGACAACAACACCGAGGC-3'	83
C3-3A-6	5'-CAGGGGCAGCTGGGTGATCT-3'	84
C3-1Ab-3	5'-AGATCACCCAGATCCCCCTG-3'	85
1Ab-6-sac	5'-CCGAGCTCAGCTCCTACACCTGATCGATGTGGTAGTCGG-3'	86
8A-atg-delRI	5'-CCGGATCCACCATGACTAGTAACGGCCGCCAGTGTGCTGGTATTCGCCCTTATGAC-3'	87
C2-3A-4	5'-GTCCAGCACGGTCAGGGTCA-3'	88
inverso	5'-GCGTGCAGTCAAGTCAGATC-3'	89
FR8a-OL-1	5'-GGTGTGTTGTGTCGGCCGTCATAGGGCGAATACCAGCAC-3'	90
FR8a-OL-2	5'-GCCGACAACAACACCGAGGCCCTGGACAGCAGCACCACC-3'	91
C1-3A-2	5'-CAGGTGGGTGTTGGCGCCTGGGCGTA-3'	92
5'FR8a	5'-GGATCCACCATGACTAGTAAC-3'	93
5'FR8a-12aa	5'-CCGGATCCACCATGTATGACGGCCGACAACAACACC-3'	94

C2-3A-3	5'-TGACCCTGACCGTGCTGGAC-3'	95
3'1Ab-dm3	5'-GAGCTCCTAGGTCACCTCGGCGGGCAC-3'	96
5'FR-del6	5'-GGATCCACCATGTGTGCTGGTATTCGCCCTAT-3'	97
5'1Ab-bam	5'-CCGGATCCATGGACAACAACCCCAACATCAAC-3'	98
C3-3A-8	5'-GATGTCGCCCGCCGGTGAAGC-3'	99
C3-3A-7	5'-GCTTCACCGGCGGCGACATC-3'	100
1B-5	5'-CCGCCGCGACCTGACCCTGGGCGTGCTGGAC-3'	101
1B-10	5'-CCGAGCTCCTAGAACAGGGCGTTCAC-3'	102
3A-22	5'-GGCCTTACCAGGGGCAGCTGGGTGAT-3'	103
1B-7	5'-ATCACCCAGATCCCCATGGTGAAGGCC-3'	104
C3-1Ab-2	5'-CAGGGGGATCTGGGTGATCT-3'	105
C3-3A-5	5'-AGATCACCCAGCTGCCCCCTG-3'	106
3A-12-sac	5'-CCGAGCTCAGCTCAGATCTAGTTCACGGGGATGAACTCGATCTT-3'	107
C4-3A-10	5'-TGGTGCTGGCGTAGTGGATGCGG-3'	108
C4-3A-9	5'-CCGCATCCACTACGCCAGCACCA-3'	109
C1-1Ab-1	5'-TACGTGCAGGCCGCCAACCTGCACCTG-3'	110
5'8Aa-dm3	5'-AGATCACCCAGCTGCCCCCTGGTAAAGGGAGACATGTTATATC-3'	111
3'8Aa-dm3	5'-GAGCTCCTATGTCTCATCTACTGGGATGAA-3'	112
tant-OL-2	5'-GAGGGTGTGGCCCTTACCAGGGGCAGCTGGGT-3'	113
tant-OL-1	5'-ACCCAGCTGCCCCCTGGTGAAGGCCACACCCCTC-3'	114
tant-3'sac	5'-GAGCTCTAGCTTAAGCAGTCCACGAGGTT-3'	115
1Ac-OL-2	5'-TAAAAAGAAAGTTTCCCTTACCAGGGGCAGCTGGGT-3'	116
1Ac-OL-1	5'-ACCCAGCTGCCCCCTGGTGAAGGGAAACTTTCTTTTAA-3'	117
1Ac-3'sac	5'-GAGCTCCTATGTTGCAGTAACTGGAATAAA-3'	118
1la-OL-2	5'-AAGACAGATTGAAAGCTTTTACTCAGGGGCAGCTGGGT-3'	119
1la-OL-1	5'-ACCCAGCTGCCCCCTGAGTAAAGCTTTCAATCTGTCTT-3'	120
1la-3'sac	5'-GAGCTCCTACATGTTACGCTCAATATGGAGT-3'	121
FR-1Ab-2	5'-GATGTTGTTGAACTCGGCGCTCTTGTGGGTCCA-3'	122
FR-1Ab-1	5'-TGGACCCACAAGAGCGCCGAGTTCACAACATC-3'	123
FR-1Ab-4	5'-GGCTCGTGGGGATGATGTTGTTGAAAGTCAGCCTCTTGTGG-3'	124
FR-1Ab-3	5'-CCACAAGAGCGTCTGACTTCAACACATCATCCCCAGCAGCC-3'	125
CMS94	5'-GGCGCGCCACCATGGCTAGCATGACTGGTGG-3'	136
CMS95	5'-GCAGGAACAGGTGGGTGTTG-3'	137
CMS96	5'-CCTGAACACCATCTGGCCCA-3'	138
CMS97	5'-CTGGCTGCTGGGGATGATGTTGTTGAAGTCGACGCTCTT-3'	139
CMS98	5'-GAGCTCTTAGGTCACCTCGGC-3'	140
CMS99	5'-AAGAGCGTCTGACTTCAACAACATCATCCCCAGCAGCCAG-3'	141
CMS100	5'-GAAGTACCGCGCCCGCATCCGCTACGCCAGCACCACCAAC-3'	142
CMS101	5'-GTTGGTGGTGTGGCGTAGCGGATGCGGGCGCGGTACTTC-3'	143

Tabla 2. Mezclas de reacción de la PCR.

Mezcla 1	Mezcla 2	Mezcla 3
50-100ng de patrón ADN 0.8 µM de cebador 1 0.8 µM de cebador 2 Tampón Pfu 1X 0.4 mM de dNTPs Formamida 2% 1.25 unidades de Pfu polimerasa (Stratagene) 2.5 unidades de Taq polimerasa (Qiagen) agua hasta un volumen total de 50 µl	50-100ng de patrón ADN 0.8 µM de cebador 1 0.8 µM de cebador 2 Tampón Tqa 1X 0.4 mM de dNTPs Formamida 2% 2.5 unidades de Taq polimerasa (Qiagen) agua hasta un volumen total de 50 µl	50-100ng de patrón ADN 0.8 µM de cebador 1 0.8 µM de cebador 2 Tampón ADNc Advantage 1X 0.4 mM de dNTPs x unidades de ADNc polimerasa Advantage (Clontech) agua hasta un volumen total de 50 µl
Mezcla 4	Mezcla 5	

50-100ng de patrón ADN 0.4 µM de cebador 1 0.4 µM de cebador 2 Tampón PCR 1X (Invitrogen) 0.4 mM de dNTPs 2.5 unidades de Taq Polimerasa HotStart agua hasta un volumen total de 50 µl	50-100ng de patrón ADN 0.4 µM de cebador 1 0.4 µM de cebador 2 Tampón Pfu 1X (Stratagene) 0.2 mM de dNTPs 1.25 unidades de Pfu Polimerasa Turbo agua hasta un volumen total de 50 µl	
--	--	--

Tabla 3. Perfiles de termociclado de la PCR.

Perfil del termociclo 1	Perfil del termociclo 2	Perfil del termociclo 3
94°C – 5 minutos 20 ciclos: 94°C – 30 segundos 65°C – 30 segundos 72°C – 30 segundos 72°C – 7 minutos mantenido a 4°C	94°C – 5 minutos 20 ciclos: 94°C – 30 segundos 55°C – 30 segundos 72°C – 30 segundos 72°C – 7 minutos mantenido a 4°C	94°C – 5 minutos 20 ciclos: 94°C – 30 segundos 55°C – 30 segundos 68°C – 30 segundos 68°C – 7 minutos mantenido a 4°C

DOMINIO	REGIÓN	Cry3A055 (SEQ ID NO: 70)	Cry1Ab (SEQ ID NO: 72)	Cry3A (SEQ ID NO: 68)	Cry3A (SEQ ID NO: 131)
	V1	1-10	1-32	1-10	1-57
I	V1	11-142	33-152	11-141	58-188
	CB1	143-172	153-182	142-171	189-218
	V2	173-192	183-202	172-191	219-238
	CB2	193-244	203-254	192-243	239-290
II		245-259	255-269	244-258	291-305
	V3	260-444	270-452	259-443	306-490
	CB3	445-454	453-462	444-453	491-500
III		455-492	463-500	454-491	501-538
	V4	493-513	501-520	492-512	539-559
	CB4	514-523	521-531	513-522	560-569
	V5	524-586	532-596	523-585	570-632
	CB5	587-598	597-606	586-597	633-644
	V6		607-610		
	Protoxina		611-648		

5 La Tabla 4 muestra la relación entre los tres dominios de la Cry3A055, Cry1Ab y Cry3A con sus respectivas regiones variables y bloques conservados. Se muestran los aminoácidos comprendidos en los dominios, los bloques conservados y las regiones variables para cada proteína.

10 Tabla 4.

Ejemplo 3. Construcción de 2OL-8a.

15 Un primer fragmento de ácido nucleico que codificaba una porción N-terminal de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70) se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *cry3A055* (SEQ ID NO: 69) usando los cebadores 5'3A-1-*bam* (SEQ ID NO: 83) y C3-3A-6 (SEQ ID NO: 84) y la mezcla de reacción 1 de la PCR y el perfil del termociclo 1. Esta reacción PCR introdujo una mutación puntual mediante la eliminación del nucleótido 28 de SEQ ID NO: 69 (*cry3A055*), que causó un cambio de marco de lectura en el marco de lectura de la *cry3A055*, y eliminó el sitio BamHI y la secuencia de Kozak (Kozak, M., 1986. Cell 44: 283-92) en el extremo 5' del amplicón resultante.

20 Un segundo fragmento de ácido nucleico que codificaba una porción C-terminal de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72) se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *mocry1Ab* (SEQ ID NO: 71) usando los

cebadores C3-1Ab-3 (SEQ ID NO: 85) y 1Ab-6-Sac (SEQ ID NO: 86) y la mezcla de reacción 1 y el perfil del termociclo 1 de la PCR.

5 El primer y el segundo ácido nucleico descritos anteriormente se conectaron utilizándolos como patrones en una reacción PCR de solapamiento (Horton *et al.*, 1989. Gene 77: 61-68) con los cebadores 5'3A-1-bam (SEQ ID NO: 83) y 1Ab-6-Sac (SEQ ID NO: 86) utilizando la mezcla de reacción 2 y el perfil del termociclo 1 de la PCR, a excepción de un gradiente de 45-65°C que se utilizó para la temperatura de hibridación.

10 El amplicón resultante se ligó como un fragmento de extremos romos con un vector pCR2.1-TOPO (Invitrogen, Carlsbad, CA) cortado con SmaI para formar el plásmido p2OL8a/CR2.1. Posteriormente, se ligó un fragmento BamHI-SacI de p2OL8a/CR2.1 con pET21a (EMD Biosciences, Inc, San Diego, CA), que se cortó con BamHI-SacI y se transformó en *E. coli*. El fragmento BamHI-SacI de p2OL8a/CR2.1 comprendía 40 nucleótidos derivados del vector pCR2.1-TOPO adyacente al amplicón desfasado de la primera reacción PCR. Al ligar este fragmento BamHI-SacI con pET21a se creó un marco de lectura abierto que comenzaba con el codón de inicio (ATG) de una etiqueta T7 y terminaba en el sitio SacI del ADN insertado. Este marco de lectura abierto se designó como 2OL-8a (SEQ ID NO: 1) y codifica la proteína insecticida quimérica 2OL-8a (SEQ ID NO: 2). De esta manera, la proteína insecticida quimérica 2OL-8a comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, un fragmento peptídico que comprende la secuencia de aminoácidos MASMTGGQQMGRGSTSNGRQCAGIRPYDGRQQHRG (SEQ ID NO: 126), los aminoácidos 10-468 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70), que comprende las regiones variables 1, el bloque conservado 1, la región variable 2, el bloque conservado 2, la región variable 3 y los 24 aminoácidos N-terminal del bloque conservado 3; los aminoácidos 477-648 de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72), que comprende los 24 aminoácidos C-terminal del bloque conservado 3, la región variable 4, el bloque conservado 4, la región variable 5, el bloque conservado 5 y la región variable 6; y 38 aminoácidos de la región de la cola de la protoxina de Cry1Ab.

25 Los nucleótidos que codifican los aminoácidos 1-14 del fragmento peptídico se derivan de la etiqueta-T7 y el sitio de escisión BamHI del vector pET21a. Los nucleótidos que codifican los aminoácidos 15-26 del fragmento peptídico se derivan del vector pCR2.1-TOPO. Y los nucleótidos que codifican los aminoácidos 27 - 35 del fragmento peptídico se derivan de la cry3A055 que no están en fase con el resto de la secuencia codificante de cry3A055.

30 Ejemplo 4. Construcción de FR8a.

La secuencia codificante de *FR8a* se construyó colocando una secuencia de Kozak (ACC) y un codón de inicio (ATG) justo antes de un sitio BamHI N-terminal en 2OL-8a (véase el Ejemplo 3). Además, se interrumpió un sitio EcoRI en 2OL-8a para facilitar la futura vectorización de *FR8a*. Todos estos cambios se llevaron a cabo utilizando una reacción PCR con 2OL-8a como patrón y los cebadores: 8a-atg-delRI (SEQ ID NO: 87) y C2-3A-4 (SEQ ID NO: 88) usando la mezcla de reacción 2 y el perfil del termociclo 2 de la PCR.

40 El amplicón resultante se ligó con un vector pCR2.1-TOPO (Invitrogen). Posteriormente, se ligó un fragmento BamHI-PpuMI del producto de la PCR clonado con un fragmento PpuMI-NcoI de 2OL8a/pCR2.1 (véase el Ejemplo 3) y un fragmento BamHI-NcoI de 2OL8a/pCR2.1 para crear la *FR8a* (SEQ ID NO: 3) que codifica la proteína insecticida quimérica FR8a (SEQ ID NO: 4). Así pues, la proteína insecticida quimérica FR8a comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, un fragmento peptídico que comprende la secuencia de aminoácidos MTSNGRQCAGIRPYDGRQQHRG (SEQ ID NO: 127), los aminoácidos 10-468 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70), que comprende las regiones variables 1, el bloque conservado 1, la región variable 2, el bloque conservado 2, la región variable 3 y los 24 aminoácidos N-terminal del bloque conservado 3, y los aminoácidos 477-648 de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72), que comprende los 24 aminoácidos C-terminal del bloque conservado 3, la región variable 4, el bloque conservado 4, la región variable 5, el bloque conservado 5, y la región variable 6; y 38 aminoácidos de la región de la cola de la protoxina de Cry1Ab.

50 La eHIP FR8a fue muy activa contra el gusano de la raíz del maíz del oeste, como se muestra en la Tabla 5. Por lo tanto, la eliminación de la secuencia de aminoácidos T7 del fragmento peptídico N-terminal de la eHIP 2OL-8a no tuvo un impacto negativo sobre la actividad insecticida.

55 La adición de 34 aminoácidos adicionales al N-terminal de FR8a creó una eHIP, designada como FRa+34 (SEQ ID NO: 160), con un fragmento peptídico N-terminal de 56 aminoácidos (SEQ ID NO: 131). El fragmento peptídico N-terminal de 56 aminoácidos no tuvo efecto negativo sobre la actividad de FR8a contra el gusano de la raíz del maíz del oeste (véase la Tabla 5).

60 Ejemplo 5. Construcción de FRCG.

65 Con el fin de determinar si se requería un sitio de reconocimiento de la proteasa catépsina G para la actividad insecticida de una proteína híbrida que comprendía un fragmento N-terminal de la Cry3A055, se realizó una construcción que eliminó el sitio catépsina G de la proteína híbrida FR8a (Ejemplo 4). Un primer fragmento de ácido nucleico MluI-PpuMI de un plásmido que comprendía la *FR8a* (SEQ ID NO: 3) y un segundo fragmento de ácido nucleico PpuMI/MluI de un plásmido que comprendía la *mcry3Aa* (SEQ ID NO: 67) se ligaron usando técnicas de biología molecular estándares para crear la *FRCG* (también designada como *FR8a-catg*) (SEQ ID NO: 5) que

codifica la proteína híbrida FRCG (SEQ ID NO: 6). Así pues, la proteína insecticida quimérica FRCG comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, un fragmento peptídico que comprende la secuencia de aminoácidos MTSNGRQCAGIRPYDGRQQRG (SEQ ID NO: 127), los aminoácidos 10-467 de una proteína Cry3A (SEQ ID NO: 68), que comprende las regiones variables 1, el bloque conservado 1, la región variable 2, el bloque conservado 2, la región variable 3 y los 24 aminoácidos N-terminal del bloque conservado 3, y los aminoácidos 477-648 de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72), que comprende los 24 aminoácidos C-terminal del bloque conservado 3, la región variable 4, el bloque conservado 4, la región variable 5, el bloque conservado 5, y la región variable 6; y 38 aminoácidos de la región de la cola de la protoxina de Cry1Ab.

La proteína FRCG fue tan activa contra el gusano de la raíz del maíz del oeste, como la proteína FR8a (véase la Tabla 5) lo que sugiere que no se requiere un sitio de la proteasa catépsina G para la actividad insecticida de una eHIP.

Ejemplo 6. Construcción de FR8a-9F.

Un primer fragmento de ácido nucleico de aproximadamente 323 pb se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *FR8a* (SEQ ID NO: 3) usando cebadores inversos (SEQ ID NO: 89) y *FR8a-OL-1* (SEQ ID NO: 90) y la mezcla de reacción 2 y el perfil del termociclo 2 de la PCR. Un segundo fragmento de ácido nucleico de aproximadamente 470 pb se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *FR8a* usando los cebadores *FR8a-OL-2* (SEQ ID NO: 91) y *C1-3A-2* (SEQ ID NO: 92) y la mezcla de reacción 2 y el perfil del termociclo 2 de la PCR. Los dos amplicones resultantes se conectaron utilizándolos como patrones en una reacción PCR de solapamiento con los cebadores *5'FR8a* (SEQ ID NO: 93) y *C1-3A-2* (SEQ ID NO: 92) usando la mezcla de reacción 2 y el perfil del termociclo 2 de la PCR para amplificar el extremo 5' de *FR8a-9F*. El producto de la PCR de solapamiento se clonó en un vector pCR2.1-TOPO (Invitrogen) designado como 5'FR-9F/pCR2.1. Posteriormente, se ligó un fragmento BamHI/PpuMI de 5'FR-9F/pCR2.1 con un fragmento PpuMI/BamHI de *FR8a* para crear la *FR8a-9F* (SEQ ID NO: 7) que codifica la proteína quimérica FR8a-9F (SEQ ID NO: 8). Así pues, la proteína insecticida quimérica FR8a-9F comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, un fragmento peptídico que comprende la secuencia de aminoácidos MTSNGRQCAGIRP (SEQ ID NO: 129), los aminoácidos 1-468 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70), que comprende las regiones variables 1, el bloque conservado 1, la región variable 2, el bloque conservado 2, la región variable 3 y los 24 aminoácidos N-terminal del bloque conservado 3; los aminoácidos 477-648 de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72), que comprende los 24 aminoácidos C-terminal del bloque conservado 3, la región variable 4, el bloque conservado 4, la región variable 5, el bloque conservado 5, y la región variable 6; y 38 aminoácidos de la región de la cola de la protoxina de Cry1Ab.

La eHIP FR8a-9F fue ligeramente menos activa contra el gusano de la raíz del maíz del oeste que la eHIP FR8a (véase la Tabla 5) lo que sugiere que los 9 aminoácidos C-terminal del fragmento peptídico de SEQ ID NO: 127 desempeñan una función en la concesión de actividad insecticida total a FR8a.

Ejemplo 7. Construcción de FR-9F-catg.

La secuencia codificante de *FR-9F-catg* se creó para volver a colocar en fase los nucleótidos derivados de la *cry3A055* desfasados de *FR8a* y para eliminar el sitio de reconocimiento de la proteasa catépsina G. Se ligó un fragmento BamHI/PpuMI de 5'FR-9F/pCR2.1 (véase el Ejemplo 6) con un fragmento PpuMI/BamHI de *FRCG* (véase el Ejemplo 5) para crear la secuencia codificante de *FR-9F-catg* (SEQ ID NO: 9) que codifica la proteína quimérica FR-9F-catg (SEQ ID NO: 10). Así pues, la proteína quimérica FR-9F-catg comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, un fragmento peptídico que comprende la secuencia de aminoácidos MTSNGRQCAGIRP (SEQ ID NO: 129), los aminoácidos 1-467 de una proteína Cry3Aa (SEQ ID NO: 68), que comprende las regiones variables 1, el bloque conservado 1, la región variable 2, el bloque conservado 2, la región variable 3 y los 24 aminoácidos N-terminal del bloque conservado 3, y los aminoácidos 477-648 de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72), que comprende los 24 aminoácidos C-terminal del bloque conservado 3, la región variable 4, el bloque conservado 4, la región variable 5, el bloque conservado 5, y la región variable 6; y 38 aminoácidos de la región de la cola de la protoxina de Cry1Ab.

La eHIP FR8a-9F-catg proporcionó el mismo nivel de actividad que la FR8a contra el gusano de la raíz del maíz del oeste (véase la Tabla 5), lo que confirma que una eHIP se puede elaborar ya sea a partir de una secuencia Cry3A modificada o una Cry3 nativa.

Ejemplo 8. Construcción de FR8a-12aa.

Los nucleótidos que codifican los aminoácidos 2-13 del fragmento peptídico comprendido en *FR8a* (SEQ ID NO: 4) se eliminaron utilizando la PCR. Un fragmento se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *FR8a* (SEQ ID NO: 3) usando los cebadores *5'FR8a-12aa* (SEQ ID NO: 94) y *C1-3A-2* (SEQ ID NO: 90) y la mezcla de reacción 1 y el perfil del termociclo 1 de la PCR. El amplicón resultante se clonó en pCR2.1-TOPO (Invitrogen). Posteriormente, se ligó un fragmento BamHI-PpuMI del clon pCR2.1-TOPO con un fragmento PpuMI-BamHI de un plásmido que comprendía la *FR8a* para crear la *FR8a-12aa* (SEQ ID NO: 11) que codifica la proteína insecticida quimérica FR8a-12aa (SEQ ID NO: 12). Así pues, la proteína insecticida quimérica FR8a-12aa comprende, desde el

N-terminal hasta el C-terminal, un fragmento peptídico que comprende la secuencia de aminoácidos MYDGRQQHRG (SEQ ID NO: 128), los aminoácidos 10-468 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70), que comprende las regiones variables 1, el bloque conservado 1, la región variable 2, el bloque conservado 2, la región variable 3 y los 24 aminoácidos N-terminal del bloque conservado 3, y los aminoácidos 477-648 de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72), que comprende los 24 aminoácidos C-terminal del bloque conservado 3, la región variable 4, el bloque conservado 4, la región variable 5, el bloque conservado 5, y la región variable 6; y 38 aminoácidos de la región de la cola de la protoxina de Cry1Ab.

La eHIP FR8a-12aa proporcionó el mismo nivel de actividad que la FR8a contra el gusano de la raíz del maíz del oeste (véase la Tabla 5) lo que sugiere que los 12 aminoácidos N-terminal del fragmento peptídico de SEQ ID NO: 127 no son necesarios para la actividad insecticida total de FR8a.

Ejemplo 9. Construcción de Wr-9mut.

Un fragmento de ácido nucleico se amplificó por PCR a partir de FR8a/pCR2.1 (Ejemplo 2) usando los cebadores 5'*FR8a-12aa* (SEQ ID NO: 94) y *C1-3A-2* (SEQ ID NO: 92) y la mezcla de reacción 1 y el perfil del termociclo 2 de la PCR. El amplicón resultante se clonó en pCR2.1-TOPO (Invitrogen). Posteriormente, un fragmento BamHI/PpuMI se ligó con un fragmento PpuMI/BamHI de *FR8a* (SEQ ID NO: 3) para crear la *Wr-9mut* (SEQ ID NO: 13) que codifica la proteína WR-9mut (SEQ ID NO: 14), que comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, un fragmento peptídico que comprende la secuencia de aminoácidos MYDGRQQHRG (SEQ ID NO: 128) y los aminoácidos 10-598 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70). Así pues, la proteína WR-9mut es la Cry3A055 con un fragmento peptídico N-terminal de la invención.

La proteína WR-9mut no fue activa contra el gusano de la raíz del maíz del oeste. Por lo tanto, la adición de un fragmento peptídico N-terminal a una proteína Cry3a modificada no híbrida anuló la actividad insecticida. Esto sugiere que puede haber alguna interacción entre la porción C-terminal de Cry1Ab de FR8a y el fragmento peptídico N-terminal que confiere actividad insecticida total a FR8a.

Ejemplo 10. Construcción de FRD3.

El extremo 3' de esta secuencia codificante se sintetizó mediante la amplificación por PCR de un fragmento de un plásmido que comprende la *FR8a* (SEQ ID NO: 3) usando los cebadores *C2-3A-3* (SEQ ID NO: 95) y *3'1Ab-dm3* (SEQ ID NO: 96) y la mezcla de reacción 2 y el perfil del termociclo 2 de la PCR. El amplicón resultante se clonó en pCR2.1-TOPO (Invitrogen). Se ligó un fragmento de 364bp Apal/SacI del amplicón clonado, designado como 3'*FRD3/pCR2.1*, con el fragmento SacI/Apal de *FR8a* para crear la *FRD3* (SEQ ID NO: 15) que codifica la proteína quimérica FRD3 (SEQ ID NO: 16). La proteína quimérica FRD3 comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, un fragmento peptídico que comprende la secuencia de aminoácidos MTSNGRQCAGIRPYDGRQQHRG (SEQ ID NO: 127), los aminoácidos 10-468 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70), que comprende la región variable 1 completa, el bloque conservado 1, la región variable 2, el bloque conservado 2, la región variable 3 y los 24 aminoácidos N-terminal del bloque conservado 3, y los aminoácidos 477-610 de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72), que comprende los 24 aminoácidos C-terminal del bloque conservado 3, la región variable 4, el bloque conservado 4, la región variable 5, el bloque conservado 5 y la región variable 6. Así pues, la proteína insecticida quimérica FRD3 es una variante de una proteína insecticida quimérica FR8a con la región de 38 aminoácidos de la cola de la protoxina de Cry1Ab eliminados.

La eHIP FRD3 proporcionó el mismo nivel de actividad que la FR8a contra el gusano de la raíz del maíz del oeste (véase la Tabla 5) lo que sugiere que los 38 aminoácidos de la región de la cola de la protoxina de FR8a no son necesarios para la actividad insecticida total.

Ejemplo 11. Construcción de FR-12-cg-dm3

Se combinaron un fragmento SacI/PpuMI de 3082bp de un plásmido que comprende la *FR8a-12* (véase el Ejemplo 8), un fragmento PpuMI/MluI de 721bp de *FRCG* (véase el Ejemplo 5) y un fragmento MluI/SacI de 923bp de *FRD3* (véase el Ejemplo 10) para crear la secuencia codificante de *FR-12-cg-dm3* (SEQ ID NO: 17) que codifica la proteína quimérica FR-12-cg-dm3 (SEQ ID NO: 18). La proteína quimérica FR-12-cg-dm3 comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, un fragmento peptídico que comprende la secuencia de aminoácidos MYDGRQQHRG (SEQ ID NO: 129), los aminoácidos 10-467 de una proteína Cry3Aa (SEQ ID NO: 70), que comprende la región variable 1 completa, el bloque conservado 1, la región variable 2, el bloque conservado 2, la región variable 3 y los 24 aminoácidos N-terminal del bloque conservado 3, y los aminoácidos 477-610 de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72), que comprende los 24 aminoácidos C-terminal del bloque conservado 3, la región variable 4, el bloque conservado 4, la región variable 5, el bloque conservado 5, y la región variable 6. Así pues, la proteína insecticida quimérica FR-12-cg-dm3 es una variante de FR8a con 12 aminoácidos N-terminal del fragmento peptídico, el sitio de reconocimiento de la proteasa catépsina G y la región de 38 aminoácidos de la cola de la protoxina de Cry1Ab eliminados.

La eHIP FR-12-cg-dm3 no fue tan activa contra el gusano de la raíz del maíz del oeste como la FR8a (véase la Tabla 5) lo que sugiere que se requiere alguna interacción entre la porción C-terminal de FR8a y el fragmento peptídico N-terminal para la actividad insecticida total.

5 Ejemplo 12. Construcción de 9F-cg-del6

El extremo 5' de esta secuencia codificante se sintetizó amplificando por PCR un fragmento de un plásmido que comprende la *FR-9F-catg* (véase el Ejemplo 7) usando los cebadores 5'*FR-del6* (SEQ ID NO: 97) y *C1-3A-2* (SEQ ID NO: 92) y la mezcla de reacción 3 y el perfil del termociclo 3 de la PCR. El amplicón resultante fue clonado en pCR2.1-TOPO. Posteriormente, se ligó un fragmento BamHI/PpuMI de 215bp con un fragmento PpuMI/BamHI de 4668bp de *FR-9F-catg* para crear la *FR-9F-cg-del6* (SEQ ID NO: 19) que codifica la proteína quimérica FR-9F-cg-del6 (SEQ ID NO: 20). La proteína quimérica FR-9F-cg-del6 comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, un fragmento peptídico que comprende la secuencia de aminoácidos MCAGIRP (SEQ ID NO: 130), los aminoácidos 1-467 de una proteína Cry3A (SEQ ID NO: 68), que comprende las regiones variables 1, el bloque conservado 1, la región variable 2, el bloque conservado 2, la región variable 3 y los 24 aminoácidos N-terminal del bloque conservado 3, y los aminoácidos 477-648 de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72), que comprende los 24 aminoácidos C-terminal del bloque conservado 3, la región variable 4, el bloque conservado 4, la región variable 5, el bloque conservado 5, y la región variable 6; y 38 aminoácidos de la región de la cola de la protoxina de Cry1Ab. De esta manera, la proteína quimérica FR-9F-cg-del6 es una variante de FR8a-9F-catg con los aminoácidos 2 a 7 del fragmento peptídico eliminados.

La FR-9F-cg-del6 no fue activa contra el gusano de la raíz del maíz del oeste, lo que sugiere que el fragmento peptídico N-terminal necesita al menos 7 aminoácidos de los 9 aminoácidos C-terminal de SEQ ID NO: 127 para ser activa contra el gusano de la raíz del maíz del oeste.

25 Ejemplo 13. Construcción de FR-cg-dm3

Se ligaron un fragmento MluI/SacI de 3839bp de *FRCG* (Ejemplo 5) y un fragmento MluI/SacI de 923bp de *FRD3* (Ejemplo 10) para crear la FR-cg-dm3 (SEQ ID NO: 21) que codifica la proteína FR-cg-dm (SEQ ID NO: 22). La proteína insecticida quimérica FR-cg-dm3 comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, un fragmento peptídico que comprende la secuencia de aminoácidos MTSNGRQCAGIRPYDGRQQHRG (SEQ ID NO: 127), los aminoácidos 10-467 de una proteína Cry3A (SEQ ID NO: 68), que comprende las regiones variables 1, el bloque conservado 1, la región variable 2, el bloque conservado 2, la región variable 3 y los 24 aminoácidos N-terminal del bloque conservado 3, y los aminoácidos 477-610 de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72), que comprende los 24 aminoácidos C-terminal del bloque conservado 3, la región variable 4, el bloque conservado 4, la región variable 5, el bloque conservado 5 y la región variable 6.

La eHIP FRD3 proporcionó el mismo nivel de actividad contra el gusano de la raíz del maíz del oeste que la FR8a (véase la Tabla 5), lo que confirma que el sitio catepsina G y la región de la cola de la protoxina de FR8a no eran necesarios para la actividad insecticida total contra el gusano de la raíz del maíz del oeste.

Ejemplo 14. Construcción de 9F-cg-dm3.

Se ligó un fragmento MluI/SacI de un plásmido que comprendía la *FR-9F-cg* (véase el Ejemplo 7) con un fragmento MluI/SacI de 923bp de un plásmido que comprendía la *FRD3* (véase el Ejemplo 10) para crear la *9F-cg-dm3* (SEQ ID NO: 23) que codifica la proteína quimérica 9F-cg-dm3 (SEQ ID NO: 24). La proteína 9F-cg-dm3 comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, un fragmento peptídico que comprende la secuencia de aminoácidos MTSNGRQCAGIRP (SEQ ID NO: 129), los aminoácidos 1-467 de una proteína Cry3A (SEQ ID NO: 68), que comprende las regiones variables 1, el bloque conservado 1, la región variable 2, el bloque conservado 2, la región variable 3 y los 24 aminoácidos N-terminal del bloque conservado 3, y los aminoácidos 477-610 de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72), que comprende los 24 aminoácidos C-terminal del bloque conservado 3, la región variable 4, el bloque conservado 4, la región variable 5, el bloque conservado 5 y la región variable 6.

La eHIP 9F-cg-dm3 proporcionó el mismo nivel de actividad contra el gusano de la raíz del maíz del oeste (véase la Tabla 5), lo que confirma que los 9 aminoácidos C-terminal del fragmento peptídico pudieron conferir actividad cuando el dominio I de la eHIP estaba compuesto de las regiones variables y bloques conservados de la Cry3A modificada (Cry3A055) o de las regiones variables y bloques conservados de Cry3A.

60 Ejemplo 15. Construcción de B8a.

Un fragmento de ácido nucleico que codificaba una porción N-terminal de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70) se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *cry3A055* (SEQ ID NO: 69) usando los cebadores 5'*3A-1-bam* (SEQ ID NO: 83) y *C3-3A-8* (SEQ ID NO: 99) y la mezcla de reacción 1 y el perfil de termociclado 1 de la PCR. Un fragmento de ácido nucleico que codificaba una porción C-terminal de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72), que comprendía las regiones variable 4-6, se amplificó a partir de un plásmido que comprendía la *mocry1Ab*

(SEQ ID NO: 71) usando los cebadores C3-3A-7 (SEQ ID NO: 100) y 1Ab-6-sac (SEQ ID NO: 86) y la mezcla de reacción 1 y el perfil de termociclado 1 de la PCR. El amplicón resultante se designó como 2OL-8b.

5 Un fragmento de ácido nucleico que codificaba una porción N-terminal de la proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70) se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *cry3A055* (SEQ ID NO: 69) usando los cebadores 5'3A-1-bam (SEQ ID NO: 83) y C2-3A-4 (SEQ ID NO: 88) y la mezcla de reacción 1 y el perfil de termociclado 1 de la PCR.

10 Un fragmento de ácido nucleico que codificaba una porción C-terminal de una proteína Cry1Ba (SEQ ID NO: 74) se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *mocry1Ba* (SEQ ID NO: 73) usando los cebadores 1B-5 (SEQ ID NO: 101) y 1B-10 (SEQ ID NO: 102) y la mezcla de reacción 1 y el perfil de termociclado 1 de la PCR 1, salvo porque se utilizó una temperatura de hibridación de 60°C.

15 Las dos productos de la PCR anteriormente descritos se utilizaron posteriormente como patrones en una reacción PCR de solapamiento con los cebadores 5'3A-1-bam (SEQ ID NO: 83) y 1B-10 (SEQ ID NO: 102) usando la mezcla de reacción 1 y el perfil de termociclado 2 de la PCR. El amplicón resultante se designó como B10.

20 A continuación, un fragmento de ácido nucleico de *cry3A055* (SEQ ID NO: 69) se amplificó por PCR usando 2OL-8b (véase lo descrito anteriormente) como patrón y los cebadores 5'3A-1-bam (SEQ ID NO: 83) y 3A-22 (SEQ ID NO: 103) con las siguientes condiciones de la PCR: mezcla 1, perfil de termociclado: 94°C - 45 segundos, gradiente de 50°C-70°C - 45 segundos, 72°C - 90 segundos para 30 ciclos. Otro fragmento de ácido nucleico se amplificó por PCR usando B10 (véase lo descrito anteriormente) como patrón y los cebadores 1B-7 (SEQ ID NO: 104) y 1B-10 (SEQ ID NO: 102) usando la mezcla de reacción 1 y el perfil de termociclado 2 de la PCR, salvo que se utilizó una temperatura de hibridación de 60°C. Los dos productos de la PCR resultantes se utilizaron como patrones en una
25 reacción PCR de solapamiento con los cebadores 5'3A-1-bam (SEQ ID NO: 83) y 1B-10 (SEQ ID NO: 102) usando las siguientes condiciones para la PCR: mezcla 2, perfil de termociclado: 94°C - 30 segundos, gradiente de 40°C-60°C - 30 segundos, 72°C - 60 segundos para 30 ciclos.

30 El producto de la PCR resultante se ligó con un vector pCR2.1-TOPO (Invitrogen) y se designó como B10/pCR2.1. Posteriormente, se ligó un fragmento BamHI-SacI de B8a/pCR2.1 con pET21a (Novagen), cortada con BamHI/SacI, para crear la secuencia codificante de B8a (SEQ ID NO: 25), que codifica una toxina híbrida B8a (SEQ ID NO: 26). La proteína híbrida B8a comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, los aminoácidos 1-468 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70) y los aminoácidos 505-656 de una proteína Cry1Ba (SEQ ID NO: 74).

35 Ejemplo 16. Construcción de 5*B8a.

40 Se ligaron un fragmento BamHI-XbaI de un plásmido que comprendía la 2OL-8a (véase el Ejemplo 3) y un fragmento XbaI-SacI de un plásmido que comprendía la B8a (véase el Ejemplo 15) para crear la 5*B8a (SEQ ID NO: 27), que codifica la proteína quimérica 5*B8a (SEQ ID NO: 28). La proteína quimérica 5*B8a comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, un fragmento peptídico que comprende la secuencia de aminoácidos MTSNGRQCAGIRPYDGRQQHRG (SEQ ID NO: 127), los aminoácidos 10-467 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70) y los aminoácidos 505-656 de una proteína Cry1Ba (SEQ ID NO: 74). Así pues, la proteína quimérica 5*B8a es la proteína híbrida B8a a la cual se ha añadido un fragmento peptídico N-terminal.

45 Ejemplo 17. Construcción de V3A.

Este gen se amplificó por PCR usando 3 fragmentos juntos como patrones: el primer fragmento se amplificó a partir de un plásmido que comprendía la *cry3A055* (SEQ ID NO: 69) usando los cebadores 5'3A-1-bam (SEQ ID NO: 83) y C2-3A-4 (SEQ ID NO: 88) y la mezcla de reacción 1 y el perfil de termociclado 1 de la PCR; el segundo fragmento se
50 amplificó a partir de un plásmido que comprendía la *mocry1Ab* (SEQ ID NO: 71) usando los cebadores C2-3A-3 (SEQ ID NO: 95) y C3-1Ab-2 (SEQ ID NO: 105) y la mezcla de reacción 1 y el perfil de termociclado 1 de la PCR; y el tercer fragmento se amplificó a partir de un plásmido que comprendía la *cry3A055* (SEQ ID NO: 69) usando los cebadores C3-3A-5 (SEQ ID NO: 106) y 3A-12-sac (SEQ ID NO: 107) y la mezcla de reacción 1 y el perfil de termociclado 1 de la PCR. Estos 3 productos de la PCR se utilizaron como patrones en una reacción PCR de solapamiento con los cebadores 5'3A-1-bam (SEQ ID NO: 83) y 3A-12-sac (SEQ ID NO: 107) usando la mezcla de la reacción 1 y el perfil de termociclado 1 de la PCR, para producir la secuencia codificante de v3A (SEQ ID NO: 29), que codifica la proteína híbrida V3A (SEQ ID NO: 30). La proteína híbrida V3A comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, los aminoácidos 1-226 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70), que comprende la región variable 1, el bloque conservado 1, la región variable 2 y los 34 aminoácidos N-terminal del bloque conservado 2, los
55 aminoácidos 237-474 de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72), que comprende los 33 aminoácidos C-terminal del bloque conservado 2, la región variable 3 y los de 20 aminoácidos N-terminal del bloque conservado 3, y los aminoácidos 467-598 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70), que comprende los 28 aminoácidos C-terminal del bloque conservado 3, la región variable 4, el bloque conservado 4, la región variable 5 y el bloque conservado 5.

65 La eHIP V3A comprende dos posiciones de entrecruzamiento. El primer entrecruzamiento entre Cry3A055 y Cry1Ab está situado en el bloque conservado 2 y el segundo entrecruzamiento entre Cry1Ab y Cry3A055 está situado en el

bloque conservado 3. Por lo tanto, la V3A es una variante de Cry3A055 en la cual la totalidad de la región variable 3 ha sido sustituida por la región variable 3 de una proteína Cry1Ab. La eHIP V3A no fue tan activa contra el gusano de la raíz del maíz del oeste como la FR8a, lo que sugiere que el hecho de tener la secuencia Cry1Ab en el bloque conservado 3, la región variable 4, el bloque conservado 4, la región variable 5, el bloque conservado 5 y/o la región variable 6 es importante para la actividad insecticida total de FR8a.

La secuencia codificante de v3A se ligó con un vector TOPO-pCR2.1 y, posteriormente, se subclonó en pET21a usando un fragmento BamHI/SacI. La proteína V3A expresada por el vector pET21a tiene una etiqueta T7 en el N-terminal. Esta proteína se designó como T7-V3A.

Ejemplo 18. Construcción de V4F.

Un primer fragmento de ácido nucleico que codifica las regiones variables 1-3 de una Cry3A055 se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *cry3A055* (SEQ ID NO: 69) usando los cebadores 5'3A-1-bam (SEQ ID NO: 83) y C3-3A-6 (SEQ ID NO: 84) y la mezcla de reacción 1 y el perfil de termociclado 1 de la PCR.

Un segundo fragmento de ácido nucleico que codifica la región variable 4 de una Cry1Ab se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *mocry1Ab* (SEQ ID NO: 71) usando los cebadores C3-1Ab-3 (SEQ ID NO: 85) y C4-3A-10 (SEQ ID NO: 108) y la mezcla de reacción 1 y el perfil de termociclado 1 de la PCR.

Un tercer fragmento de ácido nucleico que codifica las regiones variables 5-6 de Cry3A055 se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprende la *cry3A055* (SEQ ID NO: 69) usando los cebadores C4-3A-9 (SEQ ID NO: 109) y 3A-12-sac (SEQ ID NO: 107) y la mezcla de reacción 1 y el perfil de termociclado 1 de la PCR.

Los tres amplicones de la PCR se combinaron y se utilizaron como patrón en una reacción PCR de solapamiento con los cebadores 5'3A-1-bam (SEQ ID NO: 83) y 3A-12-sac (SEQ ID NO: 107) usando las siguientes condiciones para la PCR: mezcla 1 y perfil de termociclado: 94°C - 30 segundos, gradiente de 50°C-70°C - 30 segundos, 72°C - 30 segundos para 20 ciclos. El amplicón resultante, designado como la secuencia codificante de v4F (SEQ ID NO: 31) que codifica la toxina híbrida V4F (SEQ ID NO: 32), se clonó en un vector pCR2.1-TOPO y se designó como v4F/pCR2.1. La proteína V4F híbrida comprende, desde el N-terminal al C-terminal, los aminoácidos 1-468 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70), los aminoácidos 477-520, que comprenden la región variable 4, de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72), y los aminoácidos 512-598 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70).

La proteína V4F tiene dos posiciones de entrecruzamiento. El primer entrecruzamiento entre Cry3A055 y Cry1Ab está situado en el bloque conservado 3 y el segundo entrecruzamiento Cry3A055 y Cry1Ab está situado en el bloque conservado 4. Por lo tanto, la V4F es una variante de la Cry3A055 en la cual la totalidad de la región variable 4 ha sido sustituida con la región variable 4 de una proteína Cry1Ab. La proteína híbrida V4F no fue activa contra el gusano de la raíz del maíz del oeste, lo que sugiere que la secuencia Cry1Ab en la porción C-terminal de FR8a contribuye a la actividad insecticida de FR8a.

Un fragmento BamHI-SacI de v4F/pCR2.1 se subclonó en pET21. La proteína expresada por el plásmido resultante se designó como T7-V4F.

Ejemplo 19. Construcción de 5*V4F.

Un fragmento BamHI-XbaI de un plásmido que comprende la *FR8a* (véase el Ejemplo 4) y un fragmento XbaI-SacI de V4F/pCR2.1 (véase el Ejemplo 18) se ligaron con pET21 cortada con BamHI-SacI para formar el 5*V4F/PET21. La secuencia codificante de 5*V4F (SEQ ID NO: 33) codifica la proteína quimérica 5*V4F (SEQ ID NO: 34). La proteína insecticida quimérica 5*V4F comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, un fragmento peptídico que comprende la secuencia de aminoácidos MTSNGRQCAGIRPYDGRQQHRG (SEQ ID NO: 127), los aminoácidos 10-491 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70), los aminoácidos 501-520, que comprenden la región variable 4, de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72) y los aminoácidos 512-598 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70).

La eHIP 5*V4F es la proteína híbrida V4F con un fragmento peptídico N-terminal (SEQ ID NO: 127) añadido. La eHIP 5*V4F proporcionó actividad insecticida contra el gusano de la raíz del maíz del oeste, aunque no al mismo nivel que la FR8a. Por lo tanto, el N-terminal confirió actividad insecticida a V4F, lo que confirma que puede haber alguna interacción contribuyente entre la porción C-terminal y el fragmento peptídico N-terminal de la FR8a.

La proteína expresada por el plásmido 5*V4F/pET21 se designó como T7-5*V4F y posee un N-terminal con etiqueta T7 para el fragmento peptídico de 5*V4F.

Ejemplo 20. Construcción de 2OL-7.

Un fragmento de ácido nucleico que codificaba la región variable 1 de Cry3A055 se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *cry3A055* (SEQ ID NO: 69) usando los cebadores 5'3A-1-bam (SEQ ID NO: 83) y C1-3A-2 (SEQ ID NO: 92) y la mezcla de reacción 1 y el perfil de termociclado 1 de la PCR.

Un fragmento de ácido nucleico que codificaba las regiones variables 2-6 de Cry1Ab se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *mocry1Ab* (SEQ ID NO: 71) usando los cebadores *C1-1Ab-1* (SEQ ID NO: 110) y *1Ab-6-sac* (SEQ ID NO: 86) y la mezcla de reacción 1 y el perfil de termociclado 1 de la PCR.

Los dos amplicones resultantes se utilizaron como patrones en una reacción PCR de solapamiento con los cebadores *5'3A-1-bam* (SEQ ID NO: 83) y *1Ab-6-sac* (SEQ ID NO: 86) usando la mezcla de la reacción 1 y el perfil de termociclado 1 de la PCR, para crear la secuencia codificante de *2OL-7* (SEQ ID NO: 35) que codifica la proteína híbrida *2OL-7* (SEQ ID NO: 36). La proteína híbrida *2OL-7* comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, los aminoácidos 1-156 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70), que comprende la región variable 1 y los 14 aminoácidos N-terminal del bloque conservado 1, y los aminoácidos 167-648 de la proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72), que comprende los 15 aminoácidos C-terminal del bloque conservado 1, la región variable 2, el bloque conservado 2, la región variable 3, el bloque conservado 3, la región variable 4, el bloque conservado 4, la región variable 5, el bloque conservado 5 y la región variable 6, y 38 aminoácidos de la región de la cola de la protoxina de Cry1Ab. Así pues, la *2OL-7* es una variante de una proteína Cry1Ab con la región variable 1 sustituida por la región variable 1 de una proteína Cry3A055.

La secuencia codificante de *2OL-7* se clonó en pCR2.1-TOPO (Invitrogen) y posteriormente se trasladó a pET21a usando BamHI/SacI que se designó como *2OL-7/pET21a*. La secuencia codificante en *2OL-7/pET21a* se designó como *T7-2OL-7* (SEQ ID NO: 37). La proteína expresada por el vector *2OL-7/pET21a* se designó como *T7-2OL-7* (SEQ ID NO: 38).

Ejemplo 21. Construcción de *5*2OL-7*.

Un fragmento BamHI/XbaI de *FR8a* (véase el Ejemplo 4), un fragmento PpuMI/SacI de *2OL-7* (véase el Ejemplo 20) y un fragmento BamHI/SacI de pET21a se ligaron para producir el *5*2OL-7/pET21a*. La secuencia codificante de *5*2OL-7* (SEQ ID NO: 39) codifica la proteína quimérica *5*2OL-7* (SEQ ID NO: 40). La proteína *5*2OL-7* comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, un fragmento peptídico que comprende la secuencia de aminoácidos MTSNGRQCAGIRPYDGRQQHRG (SEQ ID NO: 127), los aminoácidos 10-156 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70) y los aminoácidos 167-643 de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72). Así pues, la proteína híbrida *5*2OL-7* es la proteína híbrida *2OL-7* con un fragmento peptídico N-terminal añadido.

Ejemplo 22. Construcción de *2OL-10*.

Un fragmento de ácido nucleico que codificaba una porción N-terminal de una proteína Cry3A055 se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *cry3A055* (SEQ ID NO: 69) usando los cebadores *5'3A-1-bam* (SEQ ID NO: 83) y *C2-3A-4* (SEQ ID NO: 88) y la mezcla de reacción 1 y el perfil de termociclado 1 de la PCR. Un fragmento de ácido nucleico que codificaba una porción C-terminal de una proteína Cry1Ab se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *mocry1Ab* (SEQ ID NO: 71) usando los cebadores *C2-3A-3* (SEQ ID NO: 95) y *1Ab-6-sac* (SEQ ID NO: 86) y la mezcla de reacción 1 y el perfil de termociclado 1 de la PCR. Posteriormente, estos 2 productos de la PCR se utilizaron como patrones en una reacción PCR de solapamiento con los cebadores *5'3A-1-bam* (SEQ ID NO: 83) y *1Ab-6-sac* (SEQ ID NO: 86) usando las siguientes condiciones para la PCR: mezcla 2, perfil de termociclado: 94°C - 30 segundos, gradiente de 45°C-65°C - 30 segundos, 72°C - 30 segundos para 20 ciclos, lo que dio como resultado la secuencia codificante de *2OL-10* (SEQ ID NO: 41), que codifica la toxina híbrida *2OL-10* (SEQ ID NO: 42). La proteína *2OL-10* comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, los aminoácidos 1-232 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70) y los aminoácidos 243-648 de la proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72). Así pues, la proteína híbrida *2OL-10* es sustancialmente el dominio I de la proteína Cry3A055 y los dominios II y III de una proteína Cry1Ab.

La secuencia codificante de *2OL-10* se clonó en pCR2.1-TOPO (Invitrogen) y posteriormente se trasladó a pET21a usando BamHI/SacI. La proteína expresada por *2OL-10/pET21a* se designó como *T7-2OL-10*.

Ejemplo 23. Construcción de *5*2OL-10*.

Un fragmento BamHI-XbaI de un plásmido que comprendía la *FR8a* (véase el Ejemplo 4) y un fragmento XbaI-SacI de *2OL-10/pCR2.1* (véase el Ejemplo 22) se ligaron con pET21, cortada con BamHI-SacI, para formar el *5*2OL-10/pET21*. La secuencia codificante de *5*2OL-10* (SEQ ID NO: 43) codifica la proteína quimérica *5*2OL-10* (SEQ ID NO: 44). La proteína *5*2OL-10* comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, un fragmento peptídico que comprende la secuencia de aminoácidos MTSNGRQCAGIRPYDGRQQHRG (SEQ ID NO: 127), los aminoácidos 10-232 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70) y los aminoácidos 243-648 de la proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72). Así pues, la proteína quimérica *5*2OL-10* es la proteína híbrida *2OL-10* con un fragmento peptídico N-terminal añadido.

Ejemplo 24. Construcción de *2OL-12A*.

Un primer fragmento de ácido nucleico de una porción de N-terminal de Cry1Ab se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *mocry1Ab* (SEQ ID NO: 71) usando los cebadores *5'1Ab-bam* (SEQ ID NO: 98) y *C3-1Ab-2* (SEQ ID NO: 105) y la mezcla de reacción 1 y el perfil de termociclado 1 de la PCR.

- 5 Un segundo fragmento de ácido nucleico que codificaba una porción C-terminal de Cry3A055 se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *cry3A055* (SEQ ID NO: 69) usando los cebadores *C3-3A-5* (SEQ ID NO: 106) y *3A-12-sac* (SEQ ID NO: 107) y la mezcla de reacción 1 y el perfil de termociclado 1 de la PCR.

10 El primer y el segundo fragmento de ácido nucleico descritos anteriormente se conectaron utilizándolos como patrones en una reacción PCR de solapamiento con los cebadores *5'1Ab-bam* (SEQ ID NO: 98) y *3A-12-sac* (SEQ ID NO: 107) usando la mezcla 1 y el perfil de termociclado 1 para crear la secuencia codificante de *2OL-12A* (SEQ ID NO: 45), que codifica la eHIP *2OL-12A* (SEQ ID NO: 46). La proteína *2OL-12A* comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, los aminoácidos 1-476 de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72) y los aminoácidos 469-598 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70).

15 La eHIP *2OL-12A* no fue activa contra el gusano de la raíz del maíz del oeste pero fue activa contra el barrenador del maíz europeo (véase la Tabla 6). Esto demuestra que la eHIP se puede construir utilizando proteínas Cry activas contra lepidópteros y activas contra coleópteros sin pérdida de actividad contra la especie de insectos lepidópteros.

20 La secuencia codificante de *2OL-12A* se clonó en pCR2.1-TOPO (Invitrogen), y posteriormente se trasladó a pET21a con BamHI/SacI. La proteína expresada por el vector *2OL-12A/pET21a* se designó como T7-*2OL-12A*.

Ejemplo 25. Construcción de *2OL-13*.

25 Se generaron cuatro fragmentos de ácido nucleico como se indica a continuación: el fragmento 1 se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *cry3A055* (SEQ ID NO: 69) usando los cebadores *5'3A-1-bam* (SEQ ID NO: 83) y *C1-3A-2* (SEQ ID NO: 92) y la mezcla de reacción 1 y el perfil de termociclado 1 de la PCR; el fragmento 2 se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *mocry1Ab* (SEQ ID NO: 71) usando los cebadores *C2-3A-3* (SEQ ID NO: 95) y *C3-1Ab-2* (SEQ ID NO: 105) y la mezcla de reacción 1 y el perfil de termociclado 1 de la PCR; el fragmento 3 se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *mocry1Ab* (SEQ ID NO: 71) usando los cebadores *C3-1Ab-3* (SEQ ID NO: 85) y *C4-3A-10* (SEQ ID NO: 108) y la mezcla de reacción 1 y el perfil de termociclado 1 de la PCR; y el fragmento 4 se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprende la *cry3A055* (SEQ ID NO: 69) usando los cebadores *C4-3A-9* (SEQ ID NO: 109) y *3A-12-sac* (SEQ ID NO: 107) y la mezcla de reacción 1 y el perfil de termociclado 1 de la PCR.

35 Todos los cuatro fragmentos se utilizaron posteriormente como patrones en una reacción PCR de solapamiento usando los cebadores *5'3A--bam* (SEQ ID NO: 83) y *3A-12-sac* (SEQ ID NO: 107) usando la mezcla de reacción 1 y el perfil de termociclado 1 de la PCR para crear la secuencia codificante de *2OL-13* (SEQ ID NO: 47), que codifica la toxina híbrida *2OL-13* (SEQ ID NO: 48). La proteína *2OL-13* comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, los aminoácidos 1-159 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70), los aminoácidos 170-522 de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72) y los aminoácidos 515-598 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70). Así pues, la toxina híbrida *2OL-13* está compuesta de V1 y la porción N-terminal del CB1 de una proteína Cry3A055; la porción C-terminal del CB1, V2, CB2, V3, CB3 y V4 de una proteína Cry1Ab; y CB4, V5 y del CB5 de una proteína Cry3A055.

45 La secuencia codificante de *2OL-13* se clonó en pCR2.1-TOPO (Invitrogen) y posteriormente se trasladó a pET21a usando BamHI/SacI. La proteína expresada por el vector *2OL-13/pET21a* se designó como T7-*2OL-13*.

Ejemplo 26. Construcción de *2OL-20*.

50 Un fragmento BamHI/NspI de un plásmido que comprende la *mocry3A* (SEQ ID NO: 67), un fragmento NspI/HindIII de un plásmido que comprende la *2OL-8A* (SEQ ID NO: 1) y un fragmento HindIII/BamHI de pET21a se ligaron para sintetizar el *2OL-20/pET21a*.

Ejemplo 27. Construcción de V5 y 6.

55 Un fragmento de ácido nucleico que codifica una porción N-terminal de Cry3A055 se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *cry3A055* (SEQ ID NO: 69) usando los cebadores *5'3A-1-bam* (SEQ ID NO: 83) y *C4-3A-10* (SEQ ID NO: 108) y la mezcla de reacción 1 y el perfil de termociclado 1 de la PCR.

60 Un fragmento de ácido nucleico que codificaba una porción C-terminal de Cry1Ab se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *mocry1Ab* (SEQ ID NO: 71) usando los cebadores *C4-3A-9* (SEQ ID NO: 109) y *1Ab-6-sac* (SEQ ID NO: 86) y la mezcla de reacción 1 y el perfil de termociclado 1 de la PCR.

65 Estos dos productos de la PCR se utilizaron como patrones en una reacción PCR de solapamiento con los cebadores *5'3A-1-bam* (SEQ ID NO: 83) y *1Ab-6-sac* (SEQ ID NO: 86) usando la mezcla de reacción 1 y el perfil de termociclado 2 de la PCR para crear la secuencia codificante de *V5&6* (SEQ ID NO: 49), que codifica la toxina

híbrida V5&6 (SEQ ID NO: 50). La proteína V5&6 comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, los aminoácidos 1-524 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70), que comprende V1, CB1, V2, CB2, V3, CB3, V4, y CB4, y los aminoácidos 533-648 de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72), que comprende V5, CB5 y V6, y 38 aminoácidos de una región de la cola de la protoxina de Cry1Ab.

La secuencia codificante de V5&6 se clonó en pCR2.1-TOPO y posteriormente se trasladó a pET21 con BamHI/SacI. La proteína expresada por V5&6 /pET21a se designó como T7-V5&6.

Ejemplo 28. Construcción de 5*V5 y 6.

Un fragmento BamHI/XbaI de FR8a (véase el Ejemplo 4), un fragmento XbaI/SacI de V5 y 6 (véase el Ejemplo 27) y un fragmento BamHI/SacI de pET21a se ligaron para formar el 5*V5&6/pET21. La secuencia codificante de 5*V5&6 (SEQ ID NO: 51) codifica la proteína quimérica 5*V5&6 (SEQ ID NO: 52). La proteína insecticida quimérica 5*V5&6 comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, un fragmento peptídico que comprende la secuencia de aminoácidos MTSNGRQCAGIRPYDGRQQHRG (SEQ ID NO: 127), los aminoácidos 10-524 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70), que comprende V1, CB1, V2, CB2, V3, CB3, V4 y CB4, y los aminoácidos 533-648 de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72), que comprende V5, CB5 y V6, y 38 aminoácidos de una región de la cola de la protoxina de Cry1Ab. Así pues, la proteína insecticida quimérica 5*V5&6 es la proteína híbrida V5&6 con un fragmento peptídico N-terminal añadido.

Ejemplo 29. Construcción de 88A-dm3.

Un fragmento de ácido nucleico que codificaba una porción C-terminal de una proteína Cry8Aa (SEQ ID NO: 78) se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *cry8Aa* (SEQ ID NO: 77) usando los cebadores 5'8Aa-dm3 (SEQ ID NO: 111) y 3'8Aa-dm3 (SEQ ID NO: 112) y la mezcla de reacción 2 y el perfil de termociclado 2 de la PCR. El amplicón resultante se clonó en pCR2.1-TOPO (Invitrogen) y se designó con 88A-dm3/pCR2.1.

Un fragmento MluI/SacI de 88A-dm3/pCR2.1 y un fragmento SacI/MluI de un plásmido que comprendía la *FR8a* (véase el Ejemplo 4) se ligaron para crear la secuencia codificante de *88A-dm3* (SEQ ID NO: 53), que codifica la proteína híbrida 88A-dm3 (SEQ ID NO: 54). La proteína 88A-dm3 comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, un fragmento peptídico que comprende la secuencia de aminoácidos MTSNGRQCAGIRPYDGRQQHRG (SEQ ID NO: 127), los aminoácidos 10-468 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70) y los aminoácidos 532-664 de una proteína Cry8Aa (SEQ ID NO: 78).

La secuencia codificante de *88A-dm3* también se transformó en pET21a usando digestión con enzimas de restricción BamHI/SacI y ligadura. La proteína expresada por 88A-dm3/pET21a se designó como T7-88A-dm3.

Ejemplo 30. Construcción de FR (1Fa)

Un fragmento de ácido nucleico que codificaba una porción N-terminal de FR8a (véase el Ejemplo 3) se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *FR8a* (SEQ ID NO: 1) usando los cebadores C2-3A-3 (SEQ ID NO: 95) y *tant-OL-2* (SEQ ID NO: 113), y la mezcla de reacción 3 y el perfil de termociclado 3 de la PCR.

Un fragmento de ácido nucleico que codificaba una porción C-terminal de una proteína Cry1Fa (SEQ ID NO: 76) se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *mocry1Fa* (SEQ ID NO: 75) usando los cebadores *tant-OL-1* (SEQ ID NO: 114) y *tant-3'sac* (SEQ ID NO: 115), y la mezcla de reacción 3 y el perfil de termociclado 3 de la PCR.

Estos dos productos de la PCR se utilizaron posteriormente como patrones en una reacción PCR de solapamiento con los cebadores C2-3A-3 (SEQ ID NO: 95) y *tant-3'sac* (SEQ ID NO: 115) usando la mezcla de la reacción 3 y el perfil de termociclado 3 de la PCR. El producto de la PCR resultante se clonó en pCR2.1-TOPO (Invitrogen). Un fragmento BamHI/MluI de un plásmido que comprendía la *FR8a*, un fragmento MluI/SacI del producto de la PCR de solapamiento en pCR2.1 y un fragmento BamHI/SacI de pET21a se ligaron para crear el FR(1Fa)/pET21a. La secuencia codificante de *FR(1Fa)* (SEQ ID NO: 55) codifica la proteína quimérica FR(1Fa) (SEQ ID NO: 56). La proteína FR(1Fa) comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, un fragmento peptídico que comprende la secuencia de aminoácidos MTSNGRQCAGIRPYDGRQQHRG (SEQ ID NO: 127), los aminoácidos 10-468 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70) y los aminoácidos 470-649 de una proteína Cry1Fa (SEQ ID NO: 76).

Ejemplo 31. Construcción de FR (1Ac)

Los dominios I y II de FR8a se amplificaron por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *FR8a* (SEQ ID NO: 1) usando los cebadores C2-3A-3 (SEQ ID NO: 95) y *1Ac-OL-2* (SEQ ID NO: 116) y la mezcla de reacción 3 y el perfil de termociclado 3 de la PCR. El dominio III de Cry1Ac (SEQ ID NO: 80) se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *cry1Ac* (SEQ ID NO: 79) usando los cebadores *1Ac-OL-1* (SEQ ID NO: 117) y *1Ac-3'sac* (SEQ ID NO: 118) y la mezcla de reacción 3 y el perfil de termociclado 3 de la PCR.

Estos 2 productos de la PCR se utilizaron como patrones en una reacción PCR de solapamiento con los cebadores C2-3A-3 (SEQ ID NO: 95) y 1Ac-3'sac (SEQ ID NO: 118) y las siguientes condiciones: mezcla 3 y perfil de termociclado: 94°C - 30 segundos, 68°C - 30 segundos, 68°C - 30 segundos para 20 ciclos. El producto de la PCR de solapamiento se clonó en pCR2.1-TOPO (Invitrogen). Un fragmento BamHI/MluI de un plásmido que comprendía la *FR8a*, el fragmento MluI/SacI del producto de la PCR de solapamiento en pCR2.1 y el fragmento BamHI/SacI de pET21a se ligaron para crear el FR(1Ac)/pET21a. La proteína FR(1Ac) comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, un fragmento peptídico que comprende la secuencia de aminoácidos MTSNGRQCAGIRPYDGRQQHRG (SEQ ID NO: 127), los aminoácidos 10-468 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70) y los aminoácidos 477-608 de una proteína Cry1Ac (SEQ ID NO: 80).

Ejemplo 32. Construcción de FR (11a)

Un fragmento de nucleótidos que codificaba los dominios I y II de *FR8a* se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *FR8a* (SEQ ID NO: 3) usando los cebadores C2-3A-3 (SEQ ID NO: 95) y 11a-OL-2 (SEQ ID NO: 119) y la mezcla de reacción 3 y el perfil de termociclado 3 de la PCR. Un segundo fragmento de nucleótidos que codificaba el dominio III de una proteína Cry11a (SEQ ID NO: 82) se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *cry11a* (SEQ ID NO: 81) usando los cebadores 11a-OL-1 (SEQ ID NO: 120) y 11a-3'sac (SEQ ID NO: 121) y la mezcla de reacción 3 y el perfil de termociclado 3 de la PCR. Estos dos productos de la PCR se utilizaron como patrones en una reacción PCR de solapamiento con los cebadores C2-3A-3 (SEQ ID NO: 95) y 11a-3'sac (SEQ ID NO: 121) y la mezcla de reacción 3 y el perfil de termociclado de la PCR: 94°C - 30 segundos, 68°C - 45 segundos para 20 ciclos. El producto de la PCR de solapamiento se clonó en pCR2.1-TOPO (Invitrogen). El fragmento BamHI/MluI de un plásmido que comprendía la *FR8a*, el fragmento MluI/SacI del producto de la PCR de solapamiento en pCR2.1 y el fragmento BamHI/SacI de pET21a se ligaron para crear el FR(11a)/pET21a. La proteína FR(11a) comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, un fragmento peptídico que comprende la secuencia de aminoácidos MTSNGRQCAGIRPYDGRQQHRG (SEQ ID NO: 127), los aminoácidos 10-468 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70) y los aminoácidos 513-719 de una proteína Cry11a (SEQ ID NO: 82).

Ejemplo 33. Construcción de Dm2-3A

Parte del extremo 5' de esta secuencia codificante se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *cry3A055* (SEQ ID NO: 69) usando los cebadores C2-3A-3 (SEQ ID NO: 95) y *FR-1Ab-2* (SEQ ID NO: 122) y la mezcla de reacción 3 y el perfil de termociclado 2 de la PCR. Un fragmento de nucleótidos que codificaba el dominio III de Cry1Ab se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *mocry1Ab* (SEQ ID NO: 71) usando los cebadores *FR1Ab-1* (SEQ ID NO: 123) y *1Ab-6-sac* (SEQ ID NO: 86) y la mezcla de reacción 3 y el perfil de termociclado 2 de la PCR. Estos dos productos de la PCR se utilizaron como patrones en una reacción PCR de solapamiento con los cebadores C2-3A-3 (SEQ ID NO: 95) y *1Ab-6-sac* (SEQ ID NO: 86) y la mezcla de reacción 3 y el perfil de termociclado 2 de la PCR. El amplicón resultante se clonó en pCR2.1-TOPO (Invitrogen). Se ligaron *FR8a* BamHI/MluI y el producto de la PCR anterior en pCR2.1-TOPO AflIII, *FR8a* AflIII/SacI en pET21a BamHI/SacI. Posteriormente, se trasladó la secuencia codificante completa (BamHI/SacI) a 1454. La proteína insecticida química DM2-3A comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, un fragmento peptídico que comprende la secuencia de aminoácidos MTSNGRQCAGIRPYDGRQQHRG (SEQ ID NO: 127), los aminoácidos 10-451 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70), que comprende la región variable 1, el bloque conservado 1, la región variable 2, el bloque conservado 2, la región variable 3 y los 7 aminoácidos N-terminal del bloque conservado 3, y los aminoácidos 460-648 de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72), que comprende los 41 aminoácidos C-terminal del bloque conservado 3, la región variable 4, el bloque conservado 4, la región variable 5, el bloque conservado 5 y la región variable 6. Así pues, la eHIP DM2-3A tiene una unión de entrecruzamiento entre Cry1Ab y Cry3A055 situada en el bloque conservado 3, inmediatamente después de Ser451 que está antes de la unión del dominio II y el dominio III. La DM2-3A presenta actividad insecticida contra el gusano de la raíz del maíz del oeste pero la actividad fue menor que la de las eHIP 8AF y *FR8a* como se muestra en la Tabla 5.

Ejemplo 34. Construcción de T7-8AF.

Un fragmento de ácido nucleico que codificaba una porción N-terminal de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70) se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *cry3A055* (SEQ ID NO: 69) usando los cebadores *5'3A-1-bam* (SEQ ID NO: 83) y C3-3A-6 (SEQ ID NO: 84) y la mezcla de reacción 1 y el perfil de termociclado 1 de la PCR.

Un fragmento de ácido nucleico que codificaba una porción C-terminal de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72) se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *mocry1Ab* (SEQ ID NO: 71) usando los cebadores C3-1Ab-3 (SEQ ID NO: 85) y *1Ab-6-Sac* (SEQ ID NO: 86) y la mezcla de reacción 1 y el perfil del termociclo 1 de la PCR.

Los dos productos de la PCR anteriormente descritos se utilizaron a continuación como patrones en una reacción PCR de solapamiento con los cebadores *5'3A-1-bam* (SEQ ID NO: 83) y *1Ab-6-Sac* (SEQ ID NO: 86) usando la mezcla de reacción 2 y el perfil de termociclado 1 de la PCR.

El amplicón resultante se ligó como un fragmento de extremos romos con un vector pCR2.1-TOPO (Invitrogen, Carlsbad, CA) cortado con SmaI para formar el plásmido p8AF/CR2.1. Posteriormente, un fragmento BamHI-SacI de p8AF/CR2.1 se ligó con pET21a (EMD Biosciences, Inc, San Diego, CA), cortada con BamHI-SacI, y se transformó en *E. coli*. El marco de lectura abierto se designó como T7-8AF (SEQ ID NO: 144) y codifica la proteína híbrida T7-8AF (SEQ ID NO: 145). La proteína híbrida T7-8AF comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, un fragmento peptídico que comprende la secuencia de aminoácidos MASMTGGQQMGRGS (1-14 aminoácidos de SEQ ID NO: 126), los aminoácidos 1-468 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70), que comprende la región variable 1, el bloque conservado 1, la región variable 2, el bloque conservado 2, la región variable 3 y los 24 aminoácidos N-terminal del bloque conservado 3, y los aminoácidos 477-648 de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72), que comprende los 24 aminoácidos C-terminal del bloque conservado 3, la región variable 4, el bloque conservado 4, la región variable 5, el bloque conservado 5 y la región variable 6, y una región de 38 aminoácidos de la cola de la protoxina de Cry1Ab. La proteína híbrida T7-8AF presentó poca o ninguna actividad insecticida contra el gusano de la raíz del maíz del oeste.

15 Ejemplo 35. Construcción de 8AF.

Se ligó un fragmento BamHI-SacI del plásmido p8AF/CR2.1 (véase el Ejemplo 34) a un plásmido que contenía un promotor de Cry1Ac constitutivo que había sido modificado a partir del descrito por Schnepf *et al.* (1985. J. Biol. Chem. 260:6264-6272) para transformar un codón de inicio ATG interno que existe en el promotor de Schnepf *et al.* en un codón ATC, que se cortó con BamHI-SacI y se transformó en *E. coli*. El marco de lectura abierto se designó como 8AF (SEQ ID NO: 63) y codifica la eHIP 8AF (SEQ ID NO: 64). La eHIP 8AF es similar a la eHIP FR8a pero no contiene el fragmento peptídico N-terminal opcional. La eHIP 8AF comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, los aminoácidos 1-468 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70), que comprende la región variable 1, el bloque conservado 1, la región variable 2, el bloque conservado 2, la región variable 3 y los 24 aminoácidos N-terminal del bloque conservado 3, y los aminoácidos 477-648 de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72), que comprende los 24 aminoácidos C-terminal del bloque conservado 3, la región variable 4, el bloque conservado 4, la región variable 5, el bloque conservado 5 y la región variable 6, y una región de 38 aminoácidos de la cola de la protoxina de Cry1Ab. Así pues, la eHIP 8AF tiene una unión de entrecruzamiento entre Cry1Ab y Cry3A055 situada en el bloque conservado 3, inmediatamente después de Leu468 de SEQ ID NO: 70, que está después de la unión del dominio II y el dominio III. La eHIP 8AF presentó gran actividad contra el gusano de la raíz del maíz del oeste.

Ejemplo 36. Construcción de -catG8AF.

Se sintetizó un constructo sin el sitio catepsina G (Cat G) para determinar si el sitio Cat G en el dominio I de la eHIP 8AF era necesario para la actividad contra el gusano de la raíz. Un fragmento BamHI/SalI de 1359 bp de un plásmido que comprendía la *mocry3A* (SEQ ID NO: 67) y un fragmento BamHI/SalI de 3483 bp de un plásmido que comprendía la *20L-8a* (SEQ ID NO: 1) se ligaron para crear la -catG8AF (SEQ ID NO: 146), que codifica la eHIP -catG8AF (SEQ ID NO: 147).

40 La eHIP -catG8AF fue muy activa contra el gusano de la raíz del maíz del oeste lo que demuestra que no se requiere el sitio de reconocimiento de la proteasa catepsina G en la eHIP 8AF para la actividad insecticida.

Ejemplo 37. Construcción de 8AFdm3

45 La eHIP 8AF descrita en el Ejemplo 35 tiene un punto de entrecruzamiento entre Cry1Ab y Cry3A055 situado en el CB3 posterior a la unión de los dominios II/III, lo cual hace que el dominio III de la eHIP 8AF tenga una pequeña región N-terminal del dominio III de Cry3A055 y el resto del dominio III sea la secuencia del dominio III de Cry1Ab. Para determinar si se requería la pequeña región N-terminal del dominio III de Cry3A055 para la actividad insecticida en 8AF, se sintetizó otro constructo con el entrecruzamiento entre Cry3A055 y Cry1Ab situado en el CB3 exactamente en la unión del dominio II y el dominio III.

55 Un fragmento de ácido nucleico que codificaba parte del dominio I y del dominio II de Cry3A055 se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *FR8a* (SEQ ID NO: 3) usando los cebadores *CMS96* (SEQ ID NO: 138) y *CMS97* (SEQ ID NO: 139) y la mezcla de reacción 5 y el perfil del termociclo 5 de la PCR.

Un fragmento de ácido nucleico que codificaba el dominio III de moCry1Ab se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *mocry1Ab* (SEQ ID NO: 71) usando los cebadores *CMS98* (SEQ ID NO: 140) y *CMS99* (SEQ ID NO: 141) y la mezcla de reacción 5 y el perfil del termociclo 5 de la PCR.

60 Los dos amplicones resultantes se utilizaron como patrones en una reacción PCR de solapamiento con los cebadores *CMS96* (SEQ ID NO: 138) y *CMS98* (SEQ ID NO: 140) usando la mezcla de reacción 5 y el perfil del termociclo 6 de la PCR. El amplicón resultante se clonó en pCR4 Blunt (Invitrogen, Carlsbad, CA). Un fragmento StuI/SacI de 1633bp del amplicón clonado, designado como pCR4Blunt-OLWrdm3, y un fragmento StuI/SacI de aproximadamente 3089bp de un plásmido que comprendía la *cry3A055* (SEQ ID NO: 69) se combinaron para crear la *8AFdm3* (SEQ ID NO: 148) que codificaba la proteína híbrida 8AFdm3 (SEQ ID NO: 149).

La proteína híbrida 8AFdm3 comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, los aminoácidos 1-454 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70), que comprende los dominios I y II, que comprenden la región variable 1, el bloque conservado 1, la región variable 2, el bloque conservado 2, la región variable 3 y los 10 aminoácidos N-terminal del bloque conservado 3, y los aminoácidos 463-610 de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72), que comprende la totalidad de dominio III, que comprende los 38 aminoácidos C-terminal del bloque conservado 3, la región variable 4, el bloque conservado 4, la región variable 5, el bloque conservado 5 y la región variable 6.

De esta manera, la proteína 8AFdm3 tiene una unión de entrecruzamiento entre Cry1Ab y Cry3A055 inmediatamente después de Phe454 de SEQ ID NO: 70, que se encuentra en la unión del dominio II y el dominio III. La proteína 8AFdm3 no presentó actividad contra el gusano de la raíz del maíz del oeste. Esto sugiere que la región N-terminal de 24 aminoácidos del CB3 de Cry3A055 o Cry3A, ya que tienen la misma secuencia en esta región, es necesaria para la actividad de una eHIP 8AF.

Ejemplo 38. Construcción de 8AFlongdm3

Para determinar si la ubicación de la unión del entrecruzamiento en el CB3 entre Cry3A o Cry3A005 y Cry1Ab era fundamental para la actividad contra el gusano de la raíz se sintetizó un constructo en el que la unión del entrecruzamiento se colocó en el CB4 inmediatamente después del aminoácido 519 de una proteína Cry3A055.

Un fragmento de ácido nucleico que codificaba parte del dominio I y la totalidad del dominio II y parte del dominio III de Cry3A055 se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *cry3A055* (SEQ ID NO: 69) usando los cebadores *CMS96* (SEQ ID NO: 138) y *CMS101* (SEQ ID NO: 143) y la mezcla de reacción 5 y el perfil del termociclo 5 de la PCR.

Un fragmento de ácido nucleico que codificaba parte del dominio III de Cry1Ab se amplificó por PCR a partir de un plásmido que comprendía la *mocry1Ab* (SEQ ID NO: 71) usando los cebadores *CMS98* (SEQ ID NO: 140) y *CMS100* (SEQ ID NO: 142) y la mezcla de reacción 5 y el perfil del termociclo 5 de la PCR.

Los dos amplicones resultantes se utilizaron como patrones en una reacción PCR de solapamiento con los cebadores *CMS96* (SEQ ID NO: 138) y *CMS98* (SEQ ID NO: 140) usando la mezcla de reacción 5 y el perfil del termociclo 6 de la PCR. El amplicón resultante se clonó en pCR4 Blunt (Invitrogen, Carlsbad, CA). Un fragmento Sall/Sacl de aproximadamente 460bp del amplicón clonado, designado como pCR4Blunt-OL8AFlongdm3, y un fragmento Sall/Sacl de aproximadamente 4265bp de un plásmido que comprendía la *8AFdm3* (SEQ ID NO: 147) se combinaron para crear la *8AFlongdm3* (SEQ ID NO: 150), que codifica la proteína híbrida 8AFlongdm3 (SEQ ID NO: 151).

La proteína híbrida 8AFlongdm3 comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, los aminoácidos 1-519 de una proteína Cry3A055 (SEQ ID NO: 70), que comprende los dominios I y II, que comprenden la región variable 1, el bloque conservado 1, la región variable 2, el bloque conservado 2, la región variable 3, el bloque conservado 3, la región variable 4 y los 6 aminoácidos N-terminal del bloque conservado 4, y los aminoácidos 528-610 de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72), que comprende una región C-terminal del dominio III, que comprende los 4 aminoácidos C-terminal del bloque conservado 4, la región variable 5, el bloque conservado 5 y la región variable 6.

Así pues, la proteína 8AFlongdm3 tiene una unión de entrecruzamiento entre Cry3A055 y Cry1Ab en el bloque conservado 4, inmediatamente después de Ile519 de SEQ ID NO: 70. La proteína Cry híbrida 8AFlongdm3 no presentó actividad contra el gusano de la raíz del maíz del oeste. Esto sugiere que una región fundamental para la actividad contra el gusano de la raíz del maíz de una eHIP Cry3A-Cry1A se encuentra en una región entre los aminoácidos correspondientes al aminoácido 6 del CB3 hasta el aminoácido 7 del CB4.

Ejemplo 39. Construcción de cap8AFdm3

Un fragmento BamHI/Sall de aproximadamente 1363bp de un plásmido que comprende la *8AFdm3* (SEQ ID NO: 148) y un fragmento BamHI/Sall de aproximadamente 3362bp de un plásmido que comprendía la *FR8a* (SEQ ID NO: 3) se ligaron para crear la *cap8AFdm3* (SEQ ID NO: 152) que codifica la eHIP *cap8AFdm3* (SEQ ID NO: 153).

La proteína *cap8AFdm3* presentó algo de actividad contra el gusano de la raíz del maíz del oeste, tal como se indica en la Tabla 5. La única diferencia entre la proteína híbrida 8AFdm3, que no era insecticida, y la eHIP *cap8AFdm3* es la presencia de un fragmento peptídico N-terminal (SEQ ID NO: 127). Así pues, la adición de un fragmento peptídico a una proteína Cry híbrida no activa creó una proteína insecticida híbrida diseñada activa contra el gusano de la raíz.

Ejemplo 40. Construcción de 8AFdm3T

Un fragmento PmlI/Sacl de aproximadamente 4654bp de un plásmido que comprendía la *8AFdm3* (SEQ ID NO: 148) y un fragmento PmlI/Sacl de aproximadamente 190bp de un plásmido que comprendía la *FR8a* (SEQ ID NO: 3) se ligaron para crear la *8AFdm3T* (SEQ ID NO: 154), que codifica la eHIP 8AFdm3T (SEQ ID NO: 155). La eHIP 8AFdm3T comprende, desde el N-terminal hasta el C-terminal, los aminoácidos 1-454 de una proteína Cry3A055

(SEQ ID NO: 70), que comprende los dominios I y II, que comprenden la región variable 1, el bloque conservado 1, la región variable 2, el bloque conservado 2, la región variable 3 y los 10 aminoácidos N-terminal del bloque conservado 3, y los aminoácidos 463-610 de una proteína Cry1Ab (SEQ ID NO: 72), que comprende la totalidad del dominio III, que comprende los 38 aminoácidos C-terminal del bloque conservado 3, la región variable 4, el bloque conservado 4, la región variable 5, el bloque conservado 5, la región variable 6 y 38 aminoácidos de una región de la cola de la protoxina de Cry1Ab.

La única diferencia entre la proteína híbrida 8AFdm3 y la eHIP 8AFdm3T es la adición de la región de la cola de la protoxina de Cry1Ab de 38 aminoácidos lo que indica que la adición de una región de la cola de la protoxina puede transformar una proteína Cry híbrida no activa en una eHIP activa.

Ejemplo 41. Construcción de 8AFlongdm3T

Un fragmento PmlI/SacI de aproximadamente 4693bp de un plásmido que comprendía la *8AFlongdm3* (SEQ ID NO: 150) y un fragmento PmlI/SacI de aproximadamente 190bp de un plásmido que comprendía la *FR8a* (SEQ ID NO: 3) se ligaron para crear la *8AFlongdm3T* (SEQ ID NO: 156) que codificaba la proteína Cry híbrida 8AFlongdmT (SEQ ID NO: 157).

La única diferencia entre la proteína Cry híbrida 8AFlongdm3 y la proteína Cry híbrida 8AFlongdm3T, que no era activa contra el gusano de la raíz del maíz del oeste, es la adición de una región de la cola de la protoxina de Cry1Ab de 38 aminoácidos lo que indica que la región de la protoxina no era suficiente por sí sola para conferir actividad insecticida a la proteína Cry híbrida 8AFlongdm3. Esto indica que una combinación de regiones variables y bloques conservados en adición de una región de la cola de la protoxina y/o un fragmento peptídico N-terminal puede ser necesaria para crear algunas eHIP.

Ejemplo 42. Construcción de cap8AFdm3 T

Un fragmento PmlI/SacI de aproximadamente 4693bp de un plásmido que comprendía la *cap8AFdm3* (SEQ ID NO: 152) y un fragmento PmlI/SacI de aproximadamente 190bp de un plásmido que comprendía la *FR8A* (SEQ ID NO: 3) se ligaron para crear la *cap8AFdm3T* (SEQ ID NO: 158) que codificaba la eHIP cap8AFdm3T (SEQ ID NO: 159).

La proteína cap8AFdm3T presentó una actividad incrementada contra el gusano de la raíz del maíz del oeste en comparación con la eHIP cap8AFdm3 como se indica en la Tabla 5. La única diferencia entre la eHIP cap8AFdm3, que presentaba algo de actividad insecticida contra el gusano de la raíz del maíz, y la eHIP cap8AFdm3T es la presencia de una región de la cola de la protoxina de 38 aminoácidos de Cry1Ab. Así pues, algunas proteínas Cry híbridas se pueden hacer activas añadiendo un fragmento peptídico N-terminal y una región de la cola de la protoxina.

Ejemplo 43. Análisis de las proteínas híbridas para determinar su actividad insecticida.

El Gusano de la Raíz del Maíz del Oeste

Las proteínas híbridas generadas en los Ejemplos descritos anteriormente se analizaron para determinar su actividad insecticida contra el gusano de la raíz del maíz del oeste en bioensayos de laboratorio. Los bioensayos se realizaron usando un método de incorporación a la dieta. Se cultivaron clones de *E. coli* que expresaban una de las proteínas durante toda la noche. 500 µl de un cultivo durante toda la noche se sometieron a ultrasonidos y se determinó la cantidad de proteínas a analizar. La solución proteica se mezcló posteriormente con 500 µl de una dieta artificial fundida similar a la descrita en Marrone *et al.* (1985, J. of Economic Entomology 78:290-293). Una vez solidificada la dieta, se dispensó en una placa de Petri y se aplicó la dieta a 20 gusanos de la raíz del maíz recién nacidos. Las placas de Petri se mantuvieron a aproximadamente 30°C. Se registró la mortalidad pasados 6 días.

Los resultados de los bioensayos se muestran en la Tabla 5. La columna 1 indica los nombres de las proteínas Cry híbridas, las proteínas insecticidas híbridas diseñadas y las proteínas insecticidas químicas. La columna 2 indica los niveles relativos de la actividad contra el gusano de la raíz del maíz del oeste (“-“ = <40% de mortalidad; “+“ = 40-49% de mortalidad; “+ +“ = 50-59% de mortalidad; “+++“ = 60-80% de mortalidad y “++++“ = >80% de mortalidad). La columna 3 indica los niveles relativos de la proteína adecuada detectados por inmunotransferencia de Western. La columna 4 indica la presencia de un fragmento peptídico (“-“ = No hay fragmento peptídico; # 1 = SEQ ID NO: 126; # 2 = SEQ ID NO: 127; # 3 = SEQ ID NO: 128; # 4 = SEQ ID NO: 129; # 5 = SEQ ID NO: 130; # 6 = SEQ ID NO: 131; # 7 = SEQ ID NO: 132). Las columnas 5-7 muestran las combinaciones y la disposición de las regiones variables (V1-V6), de los bloques conservados (C1-C5) y de los dominios asociados (dominio I-III) de una primera proteína Cry del Bt o de una proteína Cry modificada y una segunda proteína Cry del Bt diferente de la primera proteína Cry o de la proteína Cry modificada que constituyen una proteína híbrida núcleo, que no son activas contra el gusano de la raíz del maíz del oeste y las eHIP, que presentan actividad contra el gusano de la raíz del maíz del oeste. La columna 8 indica el número de aminoácidos en una región de la cola de la protoxina, si está presente, y la proteína Cry de la cual la región de la cola se deriva (“1Ab-38“ = 38 aminoácidos de una cola de la protoxina de Cry1Ab; “1Ba-18“ = 18 aminoácidos de una cola de la protoxina de Cry1Ba).

5 Las proteínas insecticidas quiméricas, 2OL-8a y FR8a, y la eHIP 2OL-12A, se analizaron para varias especies de insectos para determinar el espectro de su actividad. Los insectos examinados incluyeron el gusano de la raíz del maíz del oeste (WCR), el gusano de la raíz del maíz del norte (NCR), el gusano de la raíz del maíz del sur (SCR), el escarabajo de la papa de Colorado (CPB) y el barrenador del maíz europeo (ECB). Los resultados de los ensayos se muestran en la Tabla 6. Un “+” indica actividad insecticida. Un “-” indica que no hay actividad. Las CIP 2OL-8a y FR8a fueron activas contra el WCR, el NCR y el CPB. La eHIP 2OL-12A fue sorprendentemente activa contra el ECB.

10 Tabla 6. Espectro de la actividad de las CIP.

Proteína	Espectro de la actividad				
	WCR	NCR	SCR	CPB	ECB
2OL-8a	+	+	-	+	-
FR8a	+	+	-	+	-
2OL-12A	-	ne	ne	ne	+
Cry3A055	+	+	-	+	-
Cry3A	-	-	-	+	-
Cry1Ab	-	-	-	-	+

Tabla 5. Resultados de los bioensayos para el gusano de la raíz del maíz del oeste.

Proteínas analizadas	Actividad contra CRW	Fragmento proteico	Fragmento peptídico	Dominio I			Dominio II			Dominio III						Región de la protoxina	
				V1	C1	V2	C2	V3	C3	V4	C4	V5	C5	V6			
8AF	++++	++	-	3A055			3A055			3A055	1Ab						1Ab-38
T7-8AF	-	+	#7	3A055			3A055			3A055	1Ab						1Ab-38
-Cat68AF	++++	++	-	3A			3A			3A	1Ab						1Ab-38
8AFdm3	-	+	-	3A055			3A055			1Ab							-
8AFdm3T	+++	++	-	3A055			3A055			1Ab							1Ab-38
8AFlongdm3	-	+	-	3A055			3A055			3A055	1Ab						-
8AFlongdm3T	-	+	-	3A055			3A055			3A055	1Ab						1Ab-38
Cap8AFdm3	+	++	#2	3A055			3A055			3A055	1Ab						-
Cap8AFdm3T	++	++	#2	3A055			3A055			1Ab							1Ab-38
2OL-8a	++++	++	#1	3A055			3A055			3A055	1Ab						1Ab-38
FR8a +34	++++	++	#6	3A055			3A055			3A055	1Ab						1Ab-38
FR8a	++++	++	#2	3A055			3A055			3A055	1Ab						1Ab-38
FRCG	++++	++	#2	3A			3A			3A	1Ab						1Ab-38
FR8a-9F	+++	++	#5	3A055			3A055			3A055	1Ab						1Ab-38
FR8a-9F-catg	++++	++	#5	3A			3A			3A	1Ab						1Ab-38
FR8a-12aa	++++	++	#3	3A055			3A055			3A055	1Ab						1Ab-38
Cry3A055	++++	++	-	3A055			3A055			3A055							-
5*Cry3A055	-	++	#2	3A055			3A055			3A055							-
Wr-9mut	-	++	#3	3A055			3A055			3A055							-
FRD3	++++	++	#2	3A055			3A055			3A055	1Ab						-
FR-12-cg-dm3	++	++	#3	3A055			3A055			3A055	1Ab						-
9F-cg-del6	-	++	#5	3A			3A			3A	1Ab						1Ab-38
FR-cg-dm3	++++	++	#2	3A			3A			3A	1Ab						-
9F-cg-dm3	++++	++	#5	3A			3A			3A	1Ab						-
B8a	-	+	-	3A055			3A055			3A055	1Ba						1Ba-18
5*B8a	-	+	#2	3A055			3A055			3A055	1Ba						1Ba-18
V3A	++	+	-	3A055			1Ab			3A055							-
V4F	-	++	-	3A055			3A055			1Ab							-
5*V4F	++	+	#2	3A055			3A055			1Ab							-
2OL-7	-	++	-	3A055		1Ab				1Ab							1Ab-38
5*2OL-7	-	+	#2	3A055		1Ab				1Ab							1Ab-38
2OL-10	-	+	-	3A055			1Ab			1Ab							1Ab-38
5*2OL-10	+/-	+/-	#2	3A055			1Ab			1Ab							1Ab-38
2OL-12A	-	++	-	1Ab			1Ab			3A							-
2OL-13	-	-	-	3A055			1Ab			1Ab					3A055		-
2OL-20	-	+	-	3A			3A			3A	1Ab						1Ab-38
V5y6	-	++	-	3A055			3A055			3A055					1Ab		1Ab-38
5*V5y6	-	++	#2	3A055			3A055			3A055					1Ab		1Ab-38
88A-dm3	-	++	#2	3A055			3A055			3A055	8Aa						-

FR(1Fa)	-	++	#2	3A055	3A055	3A055	3A055	1Fa	-
FR(1Ac)	-	+	#2	3A055	3A055	3A055	3A055	1Ac	-
FR(1Ia)	-	-	#2	3A055	3A055	3A055	3A055	1Ia	-
DM23A	+	+	#2	3A055	3A055	3A055	3A055	1Ab	1Ab-38

Ejemplo 44. Inserción de genes que codifican las eHIP en las plantas

- 5 Se eligieron tres genes que codifican las proteínas insecticidas quiméricas FR8a, FRCG y FRD3 para la transformación en las plantas de maíz. Se transfirió un casete de expresión que comprende la secuencia FR8a o FRCG o FRD3 a un vector adecuado para la transformación del maíz mediada por *Agrobacterium*. Para este ejemplo, se utilizaron los siguientes vectores en los experimentos de transformación: 12207 (Fig. 3), 12161 (Fig. 4), 12208 (Fig. 5), 12274 (Fig. 6), 12473 (Fig. 7) y 12474 (Fig. 8).
- 10 La transformación de embriones inmaduros de maíz se realizó esencialmente tal como se describe en Negrotto *et al.*, 2000, Plant Cell Reports 19: 798-803. Para este ejemplo, todos los constituyentes del medio fueron esencialmente como los descritos en Negrotto *et al.*, *supra*. Sin embargo, se pueden sustituir varios constituyentes del medio de uso común en la materia.
- 15 Los genes empleados para la transformación se clonaron en un vector adecuado para la transformación del maíz. Los vectores empleados en este ejemplo contienen el gen de la fosfomanosa isomerasa (PMI) para la selección de líneas transgénicas (Negrotto *et al.*, *supra*).
- 20 En resumen, la cepa LBA4404 de *Agrobacterium* (pSB1) que contiene un plásmido de transformación vegetal se cultivó en un medio sólido YEP (extracto de levadura (5 g/L), peptona (10g/L), NaCl (5g/L), 15g/l de agar, pH 6.8) durante 2 – 4 días a 28°C. Aproximadamente 0.8×10^9 de *Agrobacterium* se suspendieron en un medio LS-inf suplementado con 100 μ M de As (Negrotto *et al.*, *supra*). Las bacterias se preincubaron en este medio durante 30-60 minutos.
- 25 Se extirparon embriones inmaduros de A188 o de otro genotipo adecuado de mazorcas de 8 - 12 días de edad en LS-inf líquido + 100 μ M de As. Los embriones se enjuagaron una vez con medio de infección fresco. Posteriormente, se añade la solución de *Agrobacterium* y los embriones se agitan en un vórtex 30 segundos y se dejan reposar con las bacterias durante 5 minutos. Posteriormente, los embriones se transfieren con el escutelo hacia arriba al medio LSAs y se cultivaron en la oscuridad dos o tres días. Después de lo cual, se transfirieron entre 20 y 25 embriones por cada placa de Petri al medio LSDc suplementado con cefotaxima (250 mg/l) y nitrato de plata (1.6 mg/l) y se cultivaron en la oscuridad a 28°C 10 días.
- 30 Los embriones inmaduros, productores de callos embriogénicos, se transfirieron al medio LSD1M0.5S. Los cultivos se seleccionaron en este medio durante unas 6 semanas con un paso de subcultivo pasadas unas 3 semanas. Los callos sobrevivientes se transfirieron a un medio Reg1 suplementado con manosa. Después del cultivo a la luz (régimen de 16 horas de luz / 8 horas de oscuridad), los tejidos verdes se transfirieron a un medio Reg2 sin reguladores de crecimiento y se incubaron durante aproximadamente 1-2 semanas. Las plántulas se transfirieron a cajas Magenta GA-7 (Magenta Corp, Chicago Ill) que contienen un medio Reg3 y se cultivaron en presencia de luz. Pasadas unas 2-3 semanas, las plantas se analizaron para detectar la presencia del gen *pmi* y los genes *FR8a* o *FRCG* por PCR. Las plantas que dieron positivo en el ensayo PCR se transfirieron al invernadero y se analizaron para determinar su resistencia al gusano de la raíz del maíz.

Ejemplo 45. Análisis de las plantas de maíz transgénicas para determinar su eficacia contra el gusano de la raíz del maíz: Bioensayo de la escisión de la raíz

- 45 Normalmente las plantas de maíz se muestrean cuando estas están siendo trasplantadas de las cajas Magenta GA-7 al suelo. Esto permite muestrear las raíces desde un ambiente razonablemente estéril en lo referente a las condiciones del suelo. El muestreo consiste en extirpar un trozo pequeño de la raíz (ca. 2-4 cm de largo) y colarlo sobre fitagar (fitagar, 12 g, sacarosa, 9 g, sales MS, 3 ml, vitaminas MS, 3 ml, Nistatina (25mg/ml), 3 ml, Cefotaxima (50mg/ml), 7 ml, Aureomicina (50 mg/ml), 7 ml, Estreptomina (50mg/ml), 7 ml, dH₂O, 600 ml) en una placa de Petri pequeña. Los controles negativos son plantas transgénicas que son negativas en la PCR para el gen *FR8a* o *FRCG* del mismo experimento de transformación o de plantas no transgénicas (de un tamaño similar a las plantas a analizar) que se cultivaron en el fitotrón.
- 50 Las raíces también se muestrean después de que las plantas han sido cultivadas en el suelo. Si se realiza el muestreo de raíces de la tierra, se lavan los trozos de las raíces se lavan con agua para eliminar los residuos sólidos, se sumergen en solución de Nistatina (5mg/ml), se extraen de la inmersión, se secan con toallas de papel y se colocan en una placa de fitagar como se describió anteriormente.
- 55 Las muestras de las raíces se inoculan con gusanos de la raíz del maíz del oeste colocando alrededor de 10 larvas recién nacidas en el interior de la superficie de la tapa de cada placa de fitagar y, posteriormente, se vuelven a sellar las tapas herméticamente sobre el trozo de la raíz expuesto. Las larvas se manipulan con un pincel de punta fina. Después de inocular todas las placas, la bandeja de las placas se mantuvo en la oscuridad a temperatura ambiente hasta la recopilación de los datos.
- 60

ES 2 601 577 T3

Los datos se recopilaron unos 2-4 días tras la inoculación de la raíz. Se calculó el porcentaje de mortalidad de las larvas y también se realizó una evaluación visual del daño de la raíz. El daño por alimentación se registró mediante la observación del número de agujeros debidos a alimentación (FH) en la pieza de la raíz causados por las larvas del gusano de la raíz y se calificó como alto, moderado, bajo o ausente y se le dio un valor numérico de categoría 3, 2 ó 1, respectivamente (en la Categoría 1 se incluyen las evaluaciones del daño como ausente y/o bajo). Las plantas de la Categoría 1 suelen tener de 0-FH a 2-FH; las plantas de la Categoría 2 tienen de 3 a 4-FH y las plantas de la Categoría 3 tienen >5-FH. Las muestras de las raíces con una evaluación del daño en la Categoría 1 se consideraron excelentes ejecutores, en la Categoría 2: ejecutores promedio y en la Categoría 3: ejecutores pobres. Se seleccionaron plantas de la Categoría 1 para la realización de análisis más exhaustivos en el invernadero y en el campo.

Los resultados de la Tabla 7 muestran que las plantas que expresan las eHIP FR8a y FRCG protegieron las raíces del daño por alimentación causados por el gusano de la raíz del maíz del oeste. La mayoría de los casos que expresaban la proteína insecticida quimérica se consideraron plantas de la Categoría 1, mientras las plantas de control que no expresaban una proteína insecticida quimérica entraban en la Categoría 3. Las plantas que expresaban la eHIP FRD3 proporcionaron niveles comparables de control del gusano de la raíz del maíz del oeste.

Tabla 7. Eficacia de las plantas transgénicas que expresan FR8a y FRCG contra el WCR.

Vector	Caso	Evaluación del daño (N.º de FH)	Categoría	Vector	Caso	Evaluación del daño (N.º de FH)	Categoría	
12161	1	1	1	12207	1	0	1	
	2	1	1		2	2	1	
	3	0	1		3	1	1	
	4	3	2		4	2	1	
	5	2	1		5	1	1	
	6	0	1		6	2	1	
	7	0	1		7	4	2	
	8	0	1		8	3	2	
	9	1	1		9	4	2	
	10	1	1					
	11	4	2		Control	1	7	3
	12	0	1			2	9	3
Control					3	8	3	
	1	6	3		4	11	3	
	2	6	3		5	7	3	
	3	6	3		6	12	3	
	4	18	3					
12208	1	0	1	12274	1	3	2	
	2	0	1		2	0	1	
	3	3	2		3	3	2	
	4	4	2		4	3	2	
	5	1	1		5	0	1	
	6	4	2		6	3	2	
	7	0	1		7	3	2	
	8	4	2		8	0	1	
	9	4	2		9	3	2	
	10	1	1		10	3	2	
	11	1	1		11	0	1	
	12	1	1					
	13	0	1		Control	1	10	3
Control					2	10	3	
	1	10	3		3	10	3	
	2	5	3		4	7	3	
	3	7	3		5	8	3	
	4	7	3		6	6	3	
	5	8	3					
6	8	3						

Ejemplo 46. Análisis de las plantas de maíz transgénicas para determinar la eficacia contra el gusano de la raíz del maíz en el campo

- 5 Se evaluaron en el campo algunas plantas positivas identificadas usando el bioensayo de la escisión de la raíz descrito anteriormente. Se extrajeron dieciocho plantas de cada caso de las parcelas del campo y se evaluaron para determinar el daño a las raíces. El daño a las raíces se evaluó usando la escala lineal del daño a las raíces de 0 a 3 del Estado de Iowa (Oleson, J.D. *et al.*, 2005. J. Econ Entomol. 98(1): 1-8), donde 0.00 = no existe daño por alimentación (la calificación más baja que se puede otorgar); 1.00 = un nodo (círculo de raíces) o el equivalente de un nodo entero, comido hacia dentro hasta aproximadamente 1 ½ pulgadas del tallo (línea del suelo en el 7.º nodo); 2.00 = dos nodos completos comidos; 3.00 = tres o más nodos comidos (la calificación más alta que se puede dar); y el daño entre nodos comidos completos se indica como el porcentaje de nodos desaparecidos, es decir, 1.50 = 1 1/2 de nodos comidos, 0.25 = 1/4 de un nodo comido, etc.
- 10
- 15 Los resultados de los ensayos de campo contra el gusano de la raíz del maíz del oeste y del norte se muestran en la Tabla 8 y contra el gusano de la raíz del maíz mexicano en la Tabla 9. Todo el maíz transgénico que expresa la proteína insecticida quimérica FR8a logró mejores resultados que un insecticida químico comercial estándar contra el gusano de la raíz del maíz del oeste, del norte y mexicano.
- 20 Tabla 8. Resultados de los ensayos de campo para el gusano de la raíz del maíz del oeste y del norte.

Caso	Plásmido	Evaluación de la raíz
1	12161 (ubi:FR8a)	0.08
2	12161	0.05
3	12161	0.09
4	12161	0.04
5	12274 (cmp:FR8a)	0.04
6	12274	0.08
7	12274	0.05
Químico		0.15
Verif. Neg.		0.87

Tabla 9. Resultados de los ensayos de campo para el gusano de la raíz del maíz mexicano.

Caso	Plásmido	Evaluación de la raíz
1	12161 (ubi:FR8a)	0.04
5	12274 (cmp:FR8a)	0.22
6	12274	0.05
Químico		0.15
Verif. Neg.		1.04

25

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Syngenta Participations AG
 Stacy, Cheryl
 Hart, Hope
 Walters, Frederick
 Chen, Jeng S.

<120> Proteínas insecticidas

<130> 70231WOPCT

<150> 60/920,493

< 151> 2007-03-28

<160> 160

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

< 211> 2001

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia codificante de 2OL-8a

<400> 1

atggctagca tgactggtgg acagcaaatg ggtcgcggat ccactagtaa cggccgcccag	60
tgtgctggaa ttcgccctta tgacggccga caacaacacc gaggcctgga cagcagcacc	120
accaaggacg tgatccagaa gggcatcagc gtggtggcg acctgctggg cgtggtgggc	180
ttccccttcg gcggcgccct ggtgagcttc tacaccaact tctgaacac catctggccc	240
agcgaggacc cctggaaggc cttcatggag caggtggagg ccctgatgga ccagaagatc	300
gccgactacg ccaagaacaa ggcactggcc gagctacagg gcctccagaa caacgtggag	360
gactatgtga gcgccctgag cagctggcag aagaaccccg ctgcaccgtt ccgcaacccc	420
cacagccagg gccgcatccg cgagctgttc agccaggccg agagccactt ccgcaacagc	480
atgcccagct tcgccatcag cggctacgag gtgctgttcc tgaccaccta cgcccaggcc	540
gccaacaccc acctgttcct gctgaaggac gcccaaatct acggagagga gtggggctac	600
gagaaggagg acatcgccga gttctacaag cgccagctga agctgaccca ggagtacacc	660
gaccactgcg tgaagtggta caacgtgggt ctagacaagc tccgcggcag cagctacgag	720
agctgggtga acttcaaccg ctaccgccgc gagatgacc tgaccgtgct ggacctgatc	780
gccctgttcc ccctgtacga cgtgcccctg taccccaagg aggtgaagac cgagctgacc	840
cgcgacgtgc tgaccgaccc catcgtgggc gtgaacaacc tgcgcggcta cggcaccacc	900
ttcagcaaca tcgagaacta catccgcaag cccacctgt tcgactacct gcaccgcatc	960
cagttccaca cgcgtttcca gcccggttac tacggcaacg acagcttcaa ctactggagc	1020

ES 2 601 577 T3

ggcaactacg tgagcaccgg ccccagcacc ggcagcaacg acatcatcac cagccccttc 1080
 tacggcaaca agagcagcga gccctgacg aaccttgagt tcaacggcga gaaggtgtac 1140
 cgcgccgtgg ctaacaccaa cctggccgtg tggccctctg cagtgtacag cggcgtgacc 1200
 aaggtggagt tcagccagta caacgaccag accgacgagc ccagcaccga gacctacgac 1260
 agcaagcgca acgtgggccc cgtgagctgg gacagcatcg accagctgcc ccccgagacc 1320
 accgacgagc cctggagaa gggctacagc caccagctga actacgtgat gtgcttctg 1380
 atgcagggca gccggcgacc catccccgtg ctgacctgga cccacaagag cgtcgacttc 1440
 ttcaacatga tcgacagcaa gaagatcacc cagctgcccc tgaccaagag caccaacctg 1500
 ggcagcggca ccagcgtggt gaagggcccc ggcttcaccg gggcgacat cctgcgccc 1560
 accagccccg gccagatcag caccctgccc gtgaacatca cggccccct gagccagcgc 1620
 taccgcgtcc gcatecgcta cggcagcacc accaacctgc agttccacac cagcatcgac 1680
 ggccgccccca tcaaccaggg caacttcagc gccaccatga gcagcggcag caacctgcag 1740
 agcggcagct tccgcaccgt gggcttcacc acccccttca acttcagcaa cggcagcagc 1800
 gtgttcccc tgagcggcca cgtgttcaac agcggcaacg aggtgtacat cgaccgcatc 1860
 gagttcgtgc ccgcccaggt gaccttcgag gccgagtagc acctggagag ggctcagaag 1920
 gccgtgaacg agctgttcac cagcagcaac cagatcggcc tgaagaccga cgtgaccgac 1980
 taccacatcg atcaggtgta g 2001
 <210> 2
 < 211> 668
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Proteína 2OL-8a
 <400> 2
 Met Ala Ser Met Thr Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Gly Ser Gly Ser
 1 5 10 15
 Thr Ser Asn Gly Arg Gln Cys Ala Gly Ile Arg Pro Tyr Asp Gly Arg
 20 25 30
 Gln Gln His Arg Gly Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys Asp Val Ile Gln
 35 40 45
 Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val Val Gly Phe Pro
 50 55 60

ES 2 601 577 T3

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

ES 2 601 577 T3

Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe Asp Tyr Leu His
 305 310 315 320
 Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr Tyr Gly Asn Asp
 325 330 335
 Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr Arg Pro Ser Ile
 340 345 350
 Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly Asn Lys Ser Ser
 355 360 365
 Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys Val Tyr Arg Ala
 370 375 380
 Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala Val Tyr Ser Gly
 385 390 395 400
 Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln Thr Asp Glu Ala
 405 410 415
 Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly Ala Val Ser Trp
 420 425 430
 Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp Glu Pro Leu Glu
 435 440 445
 Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys Phe Leu Met Gln
 450 455 460
 Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr His Lys Ser Val
 465 470 475 480
 Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile Thr Gln Leu Pro Leu
 485 490 495
 Thr Lys Ser Thr Asn Leu Gly Ser Gly Thr Ser Val Val Lys Gly Pro
 500 505 510
 Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Ser Pro Gly Gln Ile
 515 520 525
 Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Tyr Arg
 530 535 540
 Val Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu Gln Phe His Thr Ser

ES 2 601 577 T3

ctccgcgga gcagctacga gagctgggtg aacttcaacc gctaccgccc cgagatgacc 720
ctgaccgtgc tggacctgat cgccctgttc cccctgtacg acgtgcccct gtaccccaag 780
gaggtgaaga ccgagctgac ccgcgacgtg ctgaccgacc ccatcgtggg cgtgaacaac 840
ctgcgcggtc acggcaccac cttcagcaac atcgagaact acatccgcaa gccccacctg 900
ttcgactacc tgcaccgat ccagttccac acgctttcc agcccggcta ctacggcaac 960
gacagcttca actactggag cggcaactac gtgagcacc gcccagcat cggcagcaac 1020
gacatcatca ccagcccctt ctacggcaac aagagcagcg agcccgtgca gaaccttgag 1080
ttcaacggcg agaaggtgta ccgcccgtg gctaacacca acctggccgt gtggccctct 1140
gcagtgata gcggcgtgac caaggtggag ttcagccagt acaacgacca gaccgacgag 1200
gccagcacc agacctacga cagcaagcgc aacgtggcg ccgtgagctg ggacagcatc 1260
gaccagctgc ccccagagc caccgacgag cccctggaga agggctacag ccaccagctg 1320
aactacgtga tgtcttct gatgcagggc agcccggca ccatcccgt gctgacctg 1380
accacaaga gcgtcgactt cttcaacatg atcgacagca agaagatcac ccagctgccc 1440
ctgaccaaga gcaccaacct gggcagcggc accagcgtg tgaagggccc cggttcacc 1500
ggcggcgaca tcctgcgcc caccagccc gccagatca gcacctgcg cgtgaacatc 1560
accgcccc tgagccagcg ctaccgctc cgcacccgt acgccagcac caccaacctg 1620
cagttccaca ccagcatga cggccgccc atcaaccagg gcaactcag cgccaccatg 1680
agcagcggca gcaacctgca gagcggcagc ttcgcaccg tgggttcac cacccttc 1740
aacttcagca acggcagcag cgtgttcacc ctgagcggc acgtgttcaa cagcggcaac 1800
gaggtgtaca tcgaccgat cgagttcgtg cccgcccagg tgacctcga ggccgagtac 1860
gacctggaga gggtcagaa ggccgtgaac gagctgttca ccagcagcaa ccagatcggc 1920
ctgaagaccg acgtgaccga ctaccacatc gatcaggtg ag 1962

<210> 4

<211> 653

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína FR8a

<400> 4

Met Thr Ser Asn Gly Arg Gln Cys Ala Gly Ile Arg Pro Tyr Asp Gly
1 5 10 15

Arg Gln Gln His Arg Gly Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys Asp Val Ile

ES 2 601 577 T3

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

ES 2 601 577 T3

Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly Thr Thr Phe
275 280 285

Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe Asp Tyr Leu
290 295 300

His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr Tyr Gly Asn
305 310 315 320

Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr Arg Pro Ser
325 330 335

Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly Asn Lys Ser
340 345 350

Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys Val Tyr Arg
355 360 365

Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala Val Tyr Ser
370 375 380

Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln Thr Asp Glu
385 390 395 400

Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly Ala Val Ser
405 410 415

Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp Glu Pro Leu
420 425 430

Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys Phe Leu Met
435 440 445

Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr His Lys Ser
450 455 460

Val Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile Thr Gln Leu Pro
465 470 475 480

Leu Thr Lys Ser Thr Asn Leu Gly Ser Gly Thr Ser Val Val Lys Gly
485 490 495

Pro Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Ser Pro Gly Gln
500 505 510

ES 2 601 577 T3

Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Tyr
 515 520 525

Arg Val Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu Gln Phe His Thr
 530 535 540

Ser Ile Asp Gly Arg Pro Ile Asn Gln Gly Asn Phe Ser Ala Thr Met
 545 550 555 560

Ser Ser Gly Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ser Phe Arg Thr Val Gly Phe
 565 570 575

Thr Thr Pro Phe Asn Phe Ser Asn Gly Ser Ser Val Phe Thr Leu Ser
 580 585 590

Ala His Val Phe Asn Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile Asp Arg Ile Glu
 595 600 605

Phe Val Pro Ala Glu Val Thr Phe Glu Ala Glu Tyr Asp Leu Glu Arg
 610 615 620

Ala Gln Lys Ala Val Asn Glu Leu Phe Thr Ser Ser Asn Gln Ile Gly
 625 630 635 640

Leu Lys Thr Asp Val Thr Asp Tyr His Ile Asp Gln Val
 645 650

<210> 5

<211> 1959

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia codificante de FRCG

<400> 5

atgactagta acggcgcgcca gtgtgctggt attcgccctt atgacggccg acaacaacac 60
 cgaggcctgg acagcagcac caccaaggac gtgatccaga agggcatcag cgtggtgggc 120
 gacctgctgg gcgtggtggg cttccccttc ggcggcgccc tggtagctt ctacaccaac 180
 ttctgaaca ccatctggcc cagcgaggac ccctggaagg ccttcatgga gcaggtggag 240
 gccctgatgg accagaagat cgccgactac gccagaaca aggcactggc cgagctacag 300
 ggctccaga acaacgtgga ggactatgtg agcgcctga gcagctggca gaagaacccc 360
 gtctcgagcc gcaaccccca cagccagggc cgcacccgag agctgttcag ccaggccgag 420
 agccacttcc gcaacagcat gccagcttc gccatcagcg gctacgaggt gctgttcctg 480

ES 2 601 577 T3

```

accacctacg cccaggccgc caacacccac ctgttcctgc tgaaggacgc ccaaatctac 540
ggagaggagt ggggctacga gaaggaggac atcgccgagt tctacaagcg ccagctgaag 600
ctgacccagc agtacaccga ccaactgcgtg aagtgggtaca acgtgggtct agacaagctc 660
cgcggcagca gctacgagag ctgggtgaac ttcaaccget accgccgcga gatgaccctg 720
accgtgctgg acctgatcgc cctgttcccc ctgtacgacg tgcgcctgta cccaaggag 780
gtgaagaccg agctgacccg cgacgtgctg accgacccca tcgtgggcgt gaacaacctg 840
cgcggctacg gcaccacctt cagcaacatc gagaactaca tccgcaagcc ccacctgttc 900
gactacctgc accgcatcca gttccacacg cgtttccagc ccggctacta cggcaacgac 960
agcttcaact actggagcgg caactacgtg agcaccgcc ccagcatcgg cagcaacgac 1020
atcatcacca gccccttcta cggcaacaag agcagcgcgc ccgtgcagaa ccttgagttc 1080
aacggcgaga aggtgtaccg cgccgtggct aacaccaacc tggccgtgtg gccctctgca 1140
gtgtacagcg gcgtgaccaa ggtggagttc agccagtaca acgaccagac cgacgaggcc 1200
agcaccacga cctacgacag caagcgcaac gtgggcgccg tgagctggga cagcatcgac 1260
cagctgcccc ccgagaccac cgacgagccc ctggagaagg gctacagcca ccagctgaac 1320
tacgtgatgt gcttcctgat gcagggcagc cgcggcacca tccccgtgct gacctggacc 1380
cacaagagcg tcgacttctt caacatgatc gacagcaaga agatcaccca gctgcccctg 1440
accaagagca ccaacctggg cagcggcacc agcgtggtga agggccccgg cttcaccggc 1500
ggcgacatcc tgcgccgcac cagccccggc cagatcagca ccctgcgcgt gaacatcacc 1560
gccccctga gccagcgcga ccgcgtccgc atccgctacg ccagcaccac caacctgcag 1620
ttccacacca gcatcgacgg ccgccccatc aaccagggca acttcagcgc caccatgagc 1680
agcggcagca acctgcagag cggcagcttc cgcaccgtgg gcttcaccac ccccttcaac 1740
ttcagcaacg gcagcagcgt gttcaccctg agcggccacg tgttcaacag cggcaacgag 1800
gtgtacatcg accgcatcga gttcgtgcc gccgaggtga ccttcgaggc cgagtacgac 1860
ctggagaggg ctcagaaggc cgtgaacgag ctgttcacca gcagcaacca gatcggcctg 1920
aagaccgacg tgaccgacta ccacatcgat caggtgtag 1959
<210> 6
< 211> 652
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Proteína FRCG

```

ES 2 601 577 T3

<400> 6

Met Thr Ser Asn Gly Arg Gln Cys Ala Gly Ile Arg Pro Tyr Asp Gly
 1 5 10 15

Arg Gln Gln His Arg Gly Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys Asp Val Ile
 20 25 30

Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val Val Gly Phe
 35 40 45

Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe Leu Asn Thr
 50 55 60

Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu Gln Val Glu
 65 70 75 80

Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn Lys Ala Leu
 85 90 95

Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr Val Ser Ala
 100 105 110

Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Val Ser Ser Arg Asn Pro His Ser
 115 120 125

Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu Ser His Phe Arg
 130 135 140

Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu Val Leu Phe Leu
 145 150 155 160

Thr Thr Tyr Ala Gln Ala Ala Asn Thr His Leu Phe Leu Leu Lys Asp
 165 170 175

Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys Glu Asp Ile Ala
 180 185 190

Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu Tyr Thr Asp His
 195 200 205

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

Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg Glu Met Thr Leu
 225 230 235 240

ES 2 601 577 T3

Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr Asp Val Arg Leu
 245 250 255

Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp Val Leu Thr Asp
 260 265 270

Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly Thr Thr Phe Ser
 275 280 285

Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe Asp Tyr Leu His
 290 295 300

Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr Tyr Gly Asn Asp
 305 310 315 320

Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr Arg Pro Ser Ile
 325 330 335

Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly Asn Lys Ser Ser
 340 345 350

Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys Val Tyr Arg Ala
 355 360 365

Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala Val Tyr Ser Gly
 370 375 380

Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln Thr Asp Glu Ala
 385 390 395 400

Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly Ala Val Ser Trp
 405 410 415

Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp Glu Pro Leu Glu
 420 425 430

Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys Phe Leu Met Gln
 435 440 445

Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr His Lys Ser Val
 450 455 460

Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile Thr Gln Leu Pro Leu
 465 470 475 480

Thr Lys Ser Thr Asn Leu Gly Ser Gly Thr Ser Val Val Lys Gly Pro

ES 2 601 577 T3

485

490

495

Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Ser Pro Gly Gln Ile
500 505 510

Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Tyr Arg
515 520 525

Val Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu Gln Phe His Thr Ser
530 535 540

Ile Asp Gly Arg Pro Ile Asn Gln Gly Asn Phe Ser Ala Thr Met Ser
545 550 555 560

Ser Gly Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ser Phe Arg Thr Val Gly Phe Thr
565 570 575

Thr Pro Phe Asn Phe Ser Asn Gly Ser Ser Val Phe Thr Leu Ser Ala
580 585 590

His Val Phe Asn Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile Asp Arg Ile Glu Phe
595 600 605

Val Pro Ala Glu Val Thr Phe Glu Ala Glu Tyr Asp Leu Glu Arg Ala
610 615 620

Gln Lys Ala Val Asn Glu Leu Phe Thr Ser Ser Asn Gln Ile Gly Leu
625 630 635 640

Lys Thr Asp Val Thr Asp Tyr His Ile Asp Gln Val
645 650

<210> 7

< 211> 1962

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia codificante de FR8a-9F

<400> 7

```
atgactagta acggcgcgcca gtgtgctggt attcgcccta tgacggccga caacaacacc    60
gaggccctgg acagcagcac caccaaggac gtgatccaga agggcatcag cgtggtgggc    120
gacctgctgg gcgtggtggg cttccccttc ggcggcgccc tggtagcctt ctacaccaac    180
ttcctgaaca ccatctggcc cagcgaggac ccctggaagg ccttcatgga gcaggtggag    240
gcctgatgg accagaagat cgccgactac gccaagaaca aggcactggc cgagctacag    300
```

ES 2 601 577 T3

```

ggcctccaga acaacgtgga ggactatgtg agcgccctga gcagctggca gaagaacccc 360
gctgcaccgt tccgcaaccc ccacagccag ggccgcatcc gcgagctggt cagccaggcc 420
gagagccact tccgcaacag catgccccagc ttcgccaatca ggggtacga ggtgctgttc 480
ctgaccacct acgcccaggc cgccaacacc cacctgttcc tgctgaagga cgcccaaatc 540
tacggagagg agtggggcta cgagaaggag gacatcgccg agttctacaa gcgccagctg 600
aagctgacct aggagtacac cgaccactgc gtgaagtggg acaacgtggg tctagacaag 660
ctccgcggca gcagctacga gagctgggtg aacttcaacc gctaccgccc cgagatgacc 720
ctgaccgtgc tggacctgat cgccctgttc cccctgtacg acgtgcccct gtacccaag 780
gaggtgaaga ccgagctgac ccgcgacgtg ctgaccgacc ccatcgtggg cgtgaacaac 840
ctgcgcggct acggcaccac cttcagcaac atcgagaact acatccgcaa gccccacctg 900
ttcgactacc tgcaccgcat ccagttccac acgctgttcc agcccggcta ctacggcaac 960
gacagcttca actactggag cggcaactac gtgagcaccg gcccagcat cggcagcaac 1020
gacatcatca ccagcccctt ctacggcaac aagagcagcg agcccgtgca gaaccttgag 1080
ttcaacggcg agaaggtgta ccgcgcccgtg gctaacacca acctggcccgt gtggccctct 1140
gcagtgtaca gggcgctgac caaggtggag ttcagccagt acaacgacca gaccgacgag 1200
gccagcaccg agacctacga cagcaagcgc aacgtgggcg ccgtgagctg ggacagcatc 1260
gaccagctgc cccccgagac caccgacgag cccctggaga agggctacag ccaccagctg 1320
aactacgtga tgtgcttccct gatgcagggc agcccgggca ccatccccgt gctgacctgg 1380
accacaaga gcgtcgactt ctccaacatg atcgacagca agaagatcac ccagctgcc 1440
ctgaccaaga gcaccaacct gggcagcggc accagcgtgg tgaagggccc cggcttcacc 1500
ggcggcgaca tcctgcgccg caccagcccc ggccagatca gcaccctgcg cgtgaacatc 1560
accgcccccc tgagccagcg ctaccgcgtc cgcacccgct acgccagcac caccaacctg 1620
cagttccaca ccagcatcga cggcgcgccc atcaaccagg gcaacttcag cgccaccatg 1680
agcagcggca gcaacctgca gagcggcagc ttcgcaccg tgggcttcac caccacctc 1740
aacttcagca acggcagcag cgtgttcacc ctgagcgcgc acgtgttcaa cagcggcaac 1800
gaggtgtaca tcgaccgcat cgagtccgtg cccgcccagg tgaccttcga ggccgagtac 1860
gacctggaga gggctcagaa ggccgtgaac gagctgttca ccagcagcaa ccagatcggc 1920
ctgaagaccg acgtgaccga ctaccacatc gatcaggtgt ag 1962
<210> 8
< 211> 653
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Proteína FR8a-9F

```

ES 2 601 577 T3

<400> 8

Met Thr Ser Asn Gly Arg Gln Cys Ala Gly Ile Arg Pro Met Thr Ala
 1 5 10 15

Asp Asn Asn Thr Glu Ala Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys Asp Val Ile
 20 25 30

Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val Val Gly Phe
 35 40 45

Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe Leu Asn Thr
 50 55 60

Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu Gln Val Glu
 65 70 75 80

Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn Lys Ala Leu
 85 90 95

Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr Val Ser Ala
 100 105 110

Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg Asn Pro His
 115 120 125

Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu Ser His Phe
 130 135 140

Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu Val Leu Phe
 145 150 155 160

Leu Thr Thr Tyr Ala Gln Ala Ala Asn Thr His Leu Phe Leu Leu Lys
 165 170 175

Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys Glu Asp Ile
 180 185 190

Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu Tyr Thr Asp
 195 200 205

His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu Arg Gly Ser
 210 215 220

ES 2 601 577 T3

Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg Glu Met Thr
 225 230 235 240

Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr Asp Val Arg
 245 250 255

Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp Val Leu Thr
 260 265 270

Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly Thr Thr Phe
 275 280 285

Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe Asp Tyr Leu
 290 295 300

His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr Tyr Gly Asn
 305 310 315 320

Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr Arg Pro Ser
 325 330 335

Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly Asn Lys Ser
 340 345 350

Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys Val Tyr Arg
 355 360 365

Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala Val Tyr Ser
 370 375 380

Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln Thr Asp Glu
 385 390 395 400

Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly Ala Val Ser
 405 410 415

Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp Glu Pro Leu
 420 425 430

Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys Phe Leu Met
 435 440 445

Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr His Lys Ser
 450 455 460

ES 2 601 577 T3

Val Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile Thr Gln Leu Pro
465 470 475 480

Leu Thr Lys Ser Thr Asn Leu Gly Ser Gly Thr Ser Val Val Lys Gly
485 490 495

Pro Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Ser Pro Gly Gln
500 505 510

Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Tyr
515 520 525

Arg Val Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu Gln Phe His Thr
530 535 540

Ser Ile Asp Gly Arg Pro Ile Asn Gln Gly Asn Phe Ser Ala Thr Met
545 550 555 560

Ser Ser Gly Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ser Phe Arg Thr Val Gly Phe
565 570 575

Thr Thr Pro Phe Asn Phe Ser Asn Gly Ser Ser Val Phe Thr Leu Ser
580 585 590

Ala His Val Phe Asn Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile Asp Arg Ile Glu
595 600 605

Phe Val Pro Ala Glu Val Thr Phe Glu Ala Glu Tyr Asp Leu Glu Arg
610 615 620

Ala Gln Lys Ala Val Asn Glu Leu Phe Thr Ser Ser Asn Gln Ile Gly
625 630 635 640

Leu Lys Thr Asp Val Thr Asp Tyr His Ile Asp Gln Val
645 650

<210> 9

<211> 1959

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia codificante de FR-9F-catg

<400> 9

atgactagta acggcgcgcca gtgtgctggt attcgccta tgacggccga caacaacacc 60

gagccctgg acagcagcac caccaaggac gtgatccaga agggcatcag cgtggtgggc 120

ES 2 601 577 T3

gacctgctgg gcgtggtggg ctcccccttc ggcgcgccc tggtagctt ctacaccaac 180
ttcctgaaca ccatctggcc cagcgaggac ccctggaagg ccttcatgga gcaggtggag 240
gccctgatgg accagaagat cgccgactac gccaaagaaca aggactggc cgagctacag 300
ggcctccaga acaacgtgga ggactatgtg agcgccctga gcagctggca gaagaacccc 360
gtctcgagcc gcaaccccca cagccagggc cgcacccgag agctgttcag ccaggccgag 420
agccacttcc gcaacagcat gccagcttc gccatcagcg gctacgaggt gctgttctctg 480
accacctacg cccaggccgc caacacccac ctgttctctg tgaaggacgc ccaaatctac 540
ggagaggagt ggggctacga gaaggaggac atcgccgagt tctacaagcg ccagctgaag 600
ctgaccagag agtacaccga ccaactgcgtg aagtgggtaca acgtgggtct agacaagctc 660
cgcggcagca gctacgagag ctgggtgaac ttcaaccgct accgcccga gatgacctg 720
accgtgctgg acctgatcgc cctgttcccc ctgtacgacg tgcgctgta cccaaggag 780
gtgaagaccg agctgacccc cgacgtgctg accgaccca tcgtgggctg gaacaacctg 840
cgcggctacg gcaccacctt cagcaacatc gagaactaca tccgcaagcc ccacctgttc 900
gactacctgc accgcatcca gttccacacg cgtttccagc ccggctacta cggcaacgac 960
agcttcaact actggagcgg caactacgtg agcaccgcc ccagcatcgg cagcaacgac 1020
atcatacca gcccttctca cggcaacaag agcagcagc ccgtgcagaa ccttgagttc 1080
aacggcgaga aggtgtaccg cgccgtggct aacaccaacc tggccgtgtg gccctctgca 1140
gtgtacagcg gcgtgaccaa ggtggagttc agccagtaca acgaccagac cgacgaggcc 1200
agcaccaga cctacgacag caagcgcaac gtggcgccg tgagctggga cagcatcgac 1260
cagctgcccc ccgagaccac cgacgagccc ctggagaagg gctacagcca ccagctgaac 1320
tacgtgatgt gcttctgat gcagggcagc cgcggcacca tccccgtgct gacctggacc 1380
cacaagagcg tcgacttctt caacatgatc gacagcaaga agatcaccca gctgcccctg 1440
accaagagca ccaacctggg cagcggcacc agcgtggtga agggcccgg cttcaccggc 1500
ggcgacatcc tgcgcccgcac cagccccggc cagatcagca ccctgcgctg gaacatcacc 1560
gccccctga gccagcgeta ccgctccgc atccgctacg ccagcaccac caacctgcag 1620
ttccacacca gcatcgacgg ccgccccatc aaccagggca acttcagcgc caccatgagc 1680
agcggcagca acctgcagag cggcagcttc cgcaccgtgg gcttcaccac ccccttcaac 1740
ttcagcaacg gcagcagcgt gttcaccctg agcggcccag tgttcaacag cggcaacgag 1800
gtgtacatcg accgcatcga gttcgtgcc gccgaggtga ccttcgaggc cgagtacgac 1860
ctggagaggg ctcaagaagg cgtgaacgag ctgttcacca gcagcaacca gatcggcctg 1920
aagaccgacg tgaccgacta ccacatcgat caggtgtag 1959
<210> 10
< 211> 652
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Proteína FR-9F-catg

ES 2 601 577 T3

<400> 10

Met Thr Ser Asn Gly Arg Gln Cys Ala Gly Ile Arg Pro Met Thr Ala
 1 5 10 15

Asp Asn Asn Thr Glu Ala Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys Asp Val Ile
 20 25 30

Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val Val Gly Phe
 35 40 45

Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe Leu Asn Thr
 50 55 60

Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu Gln Val Glu
 65 70 75 80

Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn Lys Ala Leu
 85 90 95

Ala Glu Leu Gln Gly Leu Glu Asn Asn Val Glu Asp Tyr Val Ser Ala
 100 105 110

Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Val Ser Ser Arg Asn Pro His Ser
 115 120 125

Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu Ser His Phe Arg
 130 135 140

Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu Val Leu Phe Leu
 145 150 155 160

Thr Thr Tyr Ala Gln Ala Ala Asn Thr His Leu Phe Leu Leu Lys Asp
 165 170 175

Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys Glu Asp Ile Ala
 180 185 190

ES 2 601 577 T3

Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu Tyr Thr Asp His
 195 200 205

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

Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg Glu Met Thr Leu
 225 230 235 240

Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr Asp Val Arg Leu
 245 250 255

Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp Val Leu Thr Asp
 260 265 270

Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly Thr Thr Phe Ser
 275 280 285

Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe Asp Tyr Leu His
 290 295 300

Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr Tyr Gly Asn Asp
 305 310 315 320

Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr Arg Pro Ser Ile
 325 330 335

Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly Asn Lys Ser Ser
 340 345 350

Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys Val Tyr Arg Ala
 355 360 365

Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala Val Tyr Ser Gly
 370 375 380

Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln Thr Asp Glu Ala
 385 390 395 400

Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly Ala Val Ser Trp
 405 410 415

Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp Glu Pro Leu Glu
 420 425 430

Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys Phe Leu Met Gln

ES 2 601 577 T3

435 440 445
 Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr His Lys Ser Val
 450 455 460
 Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile Thr Gln Leu Pro Leu
 465 470 475 480
 Thr Lys Ser Thr Asn Leu Gly Ser Gly Thr Ser Val Val Lys Gly Pro
 485 490 495
 Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Ser Pro Gly Gln Ile
 500 505 510
 Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Tyr Arg
 515 520 525
 Val Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu Gln Phe His Thr Ser
 530 535 540
 Ile Asp Gly Arg Pro Ile Asn Gln Gly Asn Phe Ser Ala Thr Met Ser
 545 550 555 560
 Ser Gly Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ser Phe Arg Thr Val Gly Phe Thr
 565 570 575
 Thr Pro Phe Asn Phe Ser Asn Gly Ser Ser Val Phe Thr Leu Ser Ala
 580 585 590
 His Val Phe Asn Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile Asp Arg Ile Glu Phe
 595 600 605
 Val Pro Ala Glu Val Thr Phe Glu Ala Glu Tyr Asp Leu Glu Arg Ala
 610 615 620
 Gln Lys Ala Val Asn Glu Leu Phe Thr Ser Ser Asn Gln Ile Gly Leu
 625 630 635 640
 Lys Thr Asp Val Thr Asp Tyr His Ile Asp Gln Val
 645 650

<210> 11

< 211> 1926

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia codificante de FR8a-12AA

ES 2 601 577 T3

```

<400> 11
atgtatgacg gccgacaaca acaccgagge ctggacagca gcaccaccaa ggacgtgatc      60
cagaaggcca tcagcgtggt gggcgacctg ctgggcgtgg tgggcttccc cttcggcggc     120
gccctggtga gcttctacac caacttctctg aacaccatct ggcccagcga ggaccctctg     180
aaggccttca tggagcaggt ggagggcctg atggaccaga agatcgccga ctacgccaag     240
aacaaggcac tggccgagct acagggcctc cagaacaacg tggaggacta tgtgagcgcc     300
ctgagcagct ggcagaagaa ccccgtgca cegtccgca acccccacag ccaggggccg     360
atccgcgagc tgttcagcca ggccgagagc cacttccgca acagcatgcc cagcttcgcc     420
atcagcggct acgaggtgct gttcctgacc acctacgcc aggccgcca caccacctg     480
ttcctgctga aggacgcccc aatctacgga gaggagtggg gctacgagaa ggaggacatc     540
gccgagttct acaagcgcca gctgaagctg acccaggagt acaccgacca ctgctgaag     600
tggtaacaac tgggtctaga caagctccgc ggcagcagct acgagagctg ggtgaacttc     660
aacctgctacc gccgcgagat gaccctgacc gtgctggacc tgatcgccct gttccccctg     720
tacgacgtgc gcctgtacc caaggaggtg aagaccgagc tgaccgcga cgtgctgacc     780
gaccccatcg tgggcgtgaa caacctgccc ggctacggca ccaccttcag caacatcgag     840
aactacatcc gcaagcccca cctgttcgac tacctgcacc gcatccagtt ccacacqct     900
ttccagcccg gctactacgg caacgacagc ttcaactact ggagcggcaa ctacgtgagc     960
accgccecca gcatcgccag caacgacatc atcaccagcc ctttctacgg caacaagagc    1020
agcgagcccg tgcagaacct tgagttcaac ggcgagaagg tgtaccgccc cgtggctaac    1080
accaacctgg ccgtgtggcc ctctgcagtg tacagcggcg tgaccaaggt ggagttcagc    1140
cagtacaacg accagaccga cgaggccagc acccagacct acgacagcaa gcgcaacctg    1200
ggcgccctga gctgggacag catcgaccag ctgccccccg agaccaccga cgagcccctg    1260
gagaagggct acagccacca gctgaactac gtgatgtgct tcctgatgca gggcagcccg    1320
ggcaccatcc ccgtgctgac ctggaccac aagagcgtcg acttcttcaa catgatcgac    1380
agcaagaaga tcaccagct gccctgacc aagagcacca acctgggag cggcaccagc    1440
gtggtgaagg gccccggtt caccggcggc gacatcctgc gccgcaccag ccccggccag    1500
atcagcacc tcgctgctgaa catcaccgcc cccctgagcc agcgtaccg cgtccgcatc    1560
cgctacgcca gcaccaccaa cctgcagttc cacaccagca tcgacggccg ccccatcaac    1620
cagggcaact tcagcggcac catgagcagc ggcagcaacc tgagagcgg cagcttccgc    1680
accgtgggct tcaccacccc cttaacttc agcaacggca gcagcgtgtt caccctgagc    1740
gccacgtgt tcaacagcgg caacgaggtg tacatcgacc gcatcgagtt cgtgcccgcc    1800
gaggtgacct tcgagggcga gtacgacctg gagagggtc agaaggccgt gaacgagctg    1860
ttcaccagca gcaaccagat cggcctgaag accgacgtga ccgactacca catcgatcag    1920
gtgtag                                           1926
<210> 12
< 211> 641
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Proteína FR8a-12AA

```

ES 2 601 577 T3

<400> 12

Met Tyr Asp Gly Arg Gln Gln His Arg Gly Leu Asp Ser Ser Thr Thr
 1 5 10 15

Lys Asp Val Ile Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly
 20 25 30

Val Val Gly Phe Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn
 35 40 45

Phe Leu Asn Thr Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met
 50 55 60

Glu Gln Val Glu Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys
 65 70 75 80

Asn Lys Ala Leu Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp
 85 90 95

Tyr Val Ser Ala Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe
 100 105 110

Arg Asn Pro His Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala
 115 120 125

Glu Ser His Phe Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr
 130 135 140

Glu Val Leu Phe Leu Thr Thr Tyr Ala Gln Ala Ala Asn Thr His Leu
 145 150 155 160

Phe Leu Leu Lys Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu
 165 170 175

ES 2 601 577 T3

Lys Glu Asp Ile Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln
 180 185 190

Glu Tyr Thr Asp His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys
 195 200 205

Leu Arg Gly Ser Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg
 210 215 220

Arg Glu Met Thr Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu
 225 230 235 240

Tyr Asp Val Arg Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg
 245 250 255

Asp Val Leu Thr Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr
 260 265 270

Gly Thr Thr Phe Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu
 275 280 285

Phe Asp Tyr Leu His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly
 290 295 300

Tyr Tyr Gly Asn Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser
 305 310 315 320

Thr Arg Pro Ser Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr
 325 330 335

Gly Asn Lys Ser Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu
 340 345 350

Lys Val Tyr Arg Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser
 355 360 365

Ala Val Tyr Ser Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp
 370 375 380

Gln Thr Asp Glu Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val
 385 390 395 400

Gly Ala Val Ser Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr
 405 410 415

ES 2 601 577 T3

Asp Glu Pro Leu Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met
 420 425 430

Cys Phe Leu Met Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp
 435 440 445

Thr His Lys Ser Val Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile
 450 455 460

Thr Gln Leu Pro Leu Thr Lys Ser Thr Asn Leu Gly Ser Gly Thr Ser
 465 470 475 480

Val Val Lys Gly Pro Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr
 485 490 495

Ser Pro Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu
 500 505 510

Ser Gln Arg Tyr Arg Val Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu
 515 520 525

Gln Phe His Thr Ser Ile Asp Gly Arg Pro Ile Asn Gln Gly Asn Phe
 530 535 540

Ser Ala Thr Met Ser Ser Gly Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ser Phe Arg
 545 550 555 560

Thr Val Gly Phe Thr Thr Pro Phe Asn Phe Ser Asn Gly Ser Ser Val
 565 570 575

Phe Thr Leu Ser Ala His Val Phe Asn Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile
 580 585 590

Asp Arg Ile Glu Phe Val Pro Ala Glu Val Thr Phe Glu Ala Glu Tyr
 595 600 605

Asp Leu Glu Arg Ala Gln Lys Ala Val Asn Glu Leu Phe Thr Ser Ser
 610 615 620

Asn Gln Ile Gly Leu Lys Thr Asp Val Thr Asp Tyr His Ile Asp Gln
 625 630 635 640

- Val
- <210> 13
- < 211> 1800
- < 212> ADN
- < 213> Secuencia artificial
- <220>
- < 223> Secuencia codificante de WR-9mut

ES 2 601 577 T3

```

<400> 13
atgtatgacg gccgacaaca acaccgaggc ctggacagca gcaccaccaa ggacgtgatc    60
cagaagggca tcagcgtggt gggcgacctg ctgggcgtgg tgggcttccc cttcggcggc    120
gccctggtga gtttctacac caacttctctg aacaccatct ggcccagcga ggaccctgg    180
aaggccttca tggagcaggt ggaggccctg atggaccaga agatcgccga ctacgccaag    240
aacaaggcac tggccgagct acagggcctc cagaacaacg tggaggacta tgtgagcgcc    300
ctgagcagct ggcagaagaa ccccgtgca ccgttccgca acccccacag ccagggccgc    360
atccgcgagc tgttcagcca ggccgagagc cacttccgca acagcatgcc cagcttcgcc    420
atcagcggct acgaggtgct gttcctgacc acctacgccc aggcgcgcaa caccacctg    480
ttcctgctga aggacgcccc aatctacgga gaggagtggg gctacgagaa ggaggacatc    540
gccgagttct acaagcgcca gctgaagctg acccaggagt acaccgacca ctgcgtgaag    600
tggtaacaac tgggtctaga caagctccgc ggcagcagct acgagagctg ggtgaacttc    660
aaccgctacc gccgcgagat gaccctgacc gtgctggacc tgatcgccct gttccccctg    720
tacgacgtgc gcctgtacc caaggaggtg aagaccgagc tgaccgcgca cgtgctgacc    780
gaccccatcg tgggcgtgaa caacctgcgc ggetacggca ccaccttcag caacatcgag    840
aactacatcc gcaagcccca cctgttcgac tacctgcacc gcattccagtt ccacacgcgt    900
ttccagcccg gctactacgg caacgacagc ttcaactact ggagcggcaa ctacgtgagc    960
accgcgcccc gcacgcgag caacgacatc atcaccagcc ccttctacgg caacaagagc   1020
agcgagcccg tgcagaacct tgagttcaac ggcgagaagg tgtaccgcgc cgtggctaac   1080
accaacctgg ccgtgtggcc ctctgcagtg tacagcggcg tgaccaaggt ggagttcagc   1140
cagtacaacg accagaccga cgaggccagc acccagacct acgacagcaa gcgcaacgtg   1200
ggcgccgtga gctgggacag catcgaccag ctgccccccg agaccaccga cgagcccctg   1260
gagaagggct acagccacca gctgaactac gtgatgtgct tcctgatgca gggcagccgc   1320
ggcaccatcc ccgtgctgac ctggaccac aagagcgtcg acttcttcaa catgatcgac   1380
agcaagaaga tcaccagct gccctggtg aaggcctaca agtccagag cggcgccagc   1440
gtggtggcag gccccgctt caccggcggc gacatcatcc agtgcaccga gaacggcagc   1500
gccgccacca tctacgtgac ccccgacgtg agctacagcc agaagtaccg cgcccgcac   1560
cactacgcca gcaccagcca gatcaccttc accctgagcc tggacggggc ccccttcaac   1620
caatactact tcgacaagac catcaacaag ggcgacaccc tgacctaaa cagcttcaac   1680
ctggccagct tcagcaccce tttcgagctg agcggcaaca acctccagat cggcgtgacc   1740
ggcctgagcg ccggcgacaa ggtgtacatc gacaagatcg agttcatccc cgtgaactag   1800
<210> 14
< 211> 599
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Proteína WR-9mut

```

ES 2 601 577 T3

<400> 14

Met Tyr Asp Gly Arg Gln Gln His Arg Gly Leu Asp Ser Ser Thr Thr
1 5 10 15

Lys Asp Val Ile Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly
20 25 30

Val Val Gly Phe Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn
35 40 45

Phe Leu Asn Thr Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met
50 55 60

Glu Gln Val Glu Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys
65 70 75 80

Asn Lys Ala Leu Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp
85 90 95

Tyr Val Ser Ala Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe
100 105 110

Arg Asn Pro His Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala
115 120 125

Glu Ser His Phe Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr
130 135 140

Glu Val Leu Phe Leu Thr Thr Tyr Ala Gln Ala Ala Asn Thr His Leu
145 150 155 160

Phe Leu Leu Lys Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu
165 170 175

ES 2 601 577 T3

Lys Glu Asp Ile Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln
 180 185 190

Glu Tyr Thr Asp His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys
 195 200 205

Leu Arg Gly Ser Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg
 210 215 220

Arg Glu Met Thr Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu
 225 230 235 240

Tyr Asp Val Arg Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg
 245 250 255

Asp Val Leu Thr Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr
 260 265 270

Gly Thr Thr Phe Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu
 275 280 285

Phe Asp Tyr Leu His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly
 290 295 300

Tyr Tyr Gly Asn Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser
 305 310 315 320

Thr Arg Pro Ser Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr
 325 330 335

Gly Asn Lys Ser Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu
 340 345 350

Lys Val Tyr Arg Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser
 355 360 365

Ala Val Tyr Ser Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp
 370 375 380

Gln Thr Asp Glu Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val
 385 390 395 400

Gly Ala Val Ser Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr
 405 410 415

ES 2 601 577 T3

Asp Glu Pro Leu Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met
 420 425 430

Cys Phe Leu Met Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp
 435 440 445

Thr His Lys Ser Val Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile
 450 455 460

Thr Gln Leu Pro Leu Val Lys Ala Tyr Lys Leu Gln Ser Gly Ala Ser
 465 470 475 480

Val Val Ala Gly Pro Arg Phe Thr Gly Gly Asp Ile Ile Gln Cys Thr
 485 490 495

Glu Asn Gly Ser Ala Ala Thr Ile Tyr Val Thr Pro Asp Val Ser Tyr
 500 505 510

Ser Gln Lys Tyr Arg Ala Arg Ile His Tyr Ala Ser Thr Ser Gln Ile
 515 520 525

Thr Phe Thr Leu Ser Leu Asp Gly Ala Pro Phe Asn Gln Tyr Tyr Phe
 530 535 540

Asp Lys Thr Ile Asn Lys Gly Asp Thr Leu Thr Tyr Asn Ser Phe Asn
 545 550 555 560

Leu Ala Ser Phe Ser Thr Pro Phe Glu Leu Ser Gly Asn Asn Leu Gln
 565 570 575

Ile Gly Val Thr Gly Leu Ser Ala Gly Asp Lys Val Tyr Ile Asp Lys
 580 585 590

Ile Glu Phe Ile Pro Val Asn
 595

<210> 15

< 211> 1848

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia codificante de FRD3

<400> 15

atgactagta acggcgcca gtgtgctggt attcgccctt atgacggccg acaacaacac 60
 cgaggcctgg acagcagcac caccaaggac gtgatccaga agggcatcag cgtgtgggc 120

ES 2 601 577 T3

gacctgctgg gcgtggtggg cttccccttc ggcggcgccc tggtagctt ctacaccaac	180
ttcctgaaca ccatctggcc cagcgaggac ccctggaagg ccttcatgga gcaggtggag	240
gccctgatgg accagaagat cgcgactac gccagaaca aggcactggc cgagctacag	300
ggcctccaga acaacgtgga ggactatgtg agcgcctga gcagctggca gaagaacccc	360
gctgcaccgt tccgcaaccc ccacagccag ggcccatcc gcgagctgtt cagccaggcc	420
gagagccact tccgcaacag catgcccagc ttcgcatca gcggtacga ggtgctgttc	480
ctgaccacct acgcccaggc cgccaacacc cacctgttcc tgctgaagga cgcccaaatc	540
tacggagagg agtggggcta cgagaaggag gacatcgccg agttctataa gcgccagctg	600
aagctgacct aggagtacac cgaccactgc gtgaagtggg acaacgtggg tctagacaag	660
ctccgcgca gcagctacga gagctgggtg aacttcaacc gctaccgccg cgagatgacc	720
ctgaccgtgc tggacctgat cgccctgttc cccctgtacg acgtgcgctt gtacccaag	780
gaggtgaaga ccgagctgac ccgcgactg ctgaccgacc ccatcgtggg cgtgaacaac	840
ctgcgcgct acggcaccac cttcagcaac atcgagaact acatccgca gccccactg	900
ttcgactacc tgcaccgat ccagttccac acgcgttcc agcccggcta ctacggcaac	960
gacagcttca actactggag cggcaactac gtgagcacc gccccagcat cggcagcaac	1020
gacatcatca ccagcccctt ctacggcaac aagagcagcg agcccgtgca gaaccttgag	1080
ttcaacggcg agaaggtgta ccgcgccgtg gctaacacca acctggccgt gtggccctct	1140
gcagtgtaca gggcgctgac caaggtggag ttcagccagt acaacgacca gaccgacgag	1200
gccagcacc agacctacga cagcaagcgc aacgtggcg ccgtgagctg ggacagcatc	1260
gaccagctgc cccccagac caccgacgag cccctggaga agggctacag ccaccagctg	1320
aactacgtga tgtgcttct gatgcagggc agccgcgca ccatcccgt gctgacctgg	1380
accacaaga gcgtcgactt cttcaacatg atcgacagca agaagatcac ccagctgccc	1440
ctgaccaaga gcaccaacct gggcagcggc accagcgtgg tgaagggccc cgcttcacc	1500
ggcggcgaca tcctgcgccg caccagcccc ggccagatca gcacctgcg cgtgaacatc	1560
accgcccc tgagccagcg ctaccggtc cgcacccgt acgccagcac caccaacctg	1620
cagttccaca ccagcatcga cggccgcccc atcaaccag gcaacttcag cgccaccatg	1680
agcagcggca gcaacctgca gagcggcagc ttccgcaccg tgggttcac ccccccttc	1740
aacttcagca acggcagcag cgtgttcacc ctgagcgccc acgtgttcaa cagcggcaac	1800
gaggtgtaca tcgaccgat cgagttcgtg cccgcccagg tgacctag	1848
<210> 16	
<211> 615	
<212> PRT	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Proteína FRD3	

ES 2 601 577 T3

<400> 16

Met Thr Ser Asn Gly Arg Gln Cys Ala Gly Ile Arg Pro Tyr Asp Gly
 1 5 10 15

Arg Gln Gln His Arg Gly Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys Asp Val Ile
 20 25 30

Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val Val Gly Phe
 35 40 45

Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe Leu Asn Thr
 50 55 60

Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu Gln Val Glu
 65 70 75 80

Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn Lys Ala Leu
 85 90 95

Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr Val Ser Ala
 100 105 110

Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg Asn Pro His
 115 120 125

Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu Ser His Phe
 130 135 140

Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu Val Leu Phe
 145 150 155 160

Leu Thr Thr Tyr Ala Gln Ala Ala Asn Thr His Leu Phe Leu Leu Lys
 165 170 175

Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys Glu Asp Ile
 180 185 190

Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu Tyr Thr Asp
 195 200 205

ES 2 601 577 T3

His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu Arg Gly Ser
 210 215 220

Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg Glu Met Thr
 225 230 235 240

Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr Asp Val Arg
 245 250 255

Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp Val Leu Thr
 260 265 270

Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly Thr Thr Phe
 275 280 285

Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe Asp Tyr Leu
 290 295 300

His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr Tyr Gly Asn
 305 310 315 320

Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr Arg Pro Ser
 325 330 335

Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly Asn Lys Ser
 340 345 350

Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys Val Tyr Arg
 355 360 365

Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala Val Tyr Ser
 370 375 380

Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln Thr Asp Glu
 385 390 395 400

Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly Ala Val Ser
 405 410 415

Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp Glu Pro Leu
 420 425 430

Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys Phe Leu Met
 435 440 445

Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr His Lys Ser

ES 2 601 577 T3

450	455	460	
Val Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile Thr Gln Leu Pro 465	470	475	480
Leu Thr Lys Ser Thr Asn Leu Gly Ser Gly Thr Ser Val Val Lys Gly 485	490		495
Pro Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Ser Pro Gly Gln 500	505	510	
Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Tyr 515	520	525	
Arg Val Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu Gln Phe His Thr 530	535	540	
Ser Ile Asp Gly Arg Pro Ile Asn Gln Gly Asn Phe Ser Ala Thr Met 545	550	555	560
Ser Ser Gly Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ser Phe Arg Thr Val Gly Phe 565	570	575	
Thr Thr Pro Phe Asn Phe Ser Asn Gly Ser Ser Val Phe Thr Leu Ser 580	585	590	
Ala His Val Phe Asn Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile Asp Arg Ile Glu 595	600	605	
Phe Val Pro Ala Glu Val Thr 610	615		
<210> 17			
< 211> 1809			
< 212> ADN			
< 213> Secuencia artificial			
<220>			
< 223> Secuencia codificante de FR-12-cg-dm3			
<400> 17			
atgtatgacg gccgacaaca acaccgaggc ctggacagca gcaccaccaa ggacgtgatc			60
cagaaggcca tcagcgtggt gggcgacctg ctggcgtgg tggcctccc ettcggcggc			120
gccctggtga gcttctacac caacttctctg aacaccatct ggcccagcga ggaccctgg			180
aaggccttca tggagcaggt ggaggccctg atggaccaga agatcgccga ctacgccaag			240
aacaaggcac tggccgagct acaggccctc cagaacaacg tggaggacta tgtgagcgcc			300

ES 2 601 577 T3

```

ctgagcagct ggcagaagaa ccccgctctcg agccgcaacc cccacagcca gggccgcatc 360
cgcgagctgt tcagccagge cgagagccac ttccgcaaca gcatgcccag cttegccatc 420
agcggctacg aggtgctggt cctgaccacc tacgcccagc ccgccaacac ccacctgttc 480
ctgctgaagg acgcccfaat ctacggagag gagtggggct acgagaagga ggacatcgcc 540
gagttctaca agcggcagct gaagctgacc caggagtaca ccgaccactg cgtgaagtgg 600
tacaacgtgg gtctagacaa gctccgcggc agcagctacg agagctgggt gaacttcaac 660
cgctaccgcc gcgagatgac cctgaccgtg ctggacctga tcgccctytt ccccctgtac 720
gacgtgccc tgtaccccaa ggaggtgaag accgagctga cccgcgactg gctgaccgac 780
cccatcgtgg gcgtgaacaa cctgcgcggc tacggcacca ccttcagcaa catcgagaac 840
tacatccgca agccccact gttecgactac ctgcaccgca tccagttcca cacgcgtttc 900
cagcccggct actacggcaa cgacagcttc aactactgga gcggcaacta cgtgagcacc 960
cgcgccagca tcggcagcaa cgacatcadc accagcccct tctacggcaa caagagcagc 1020
gagcccgtgc agaacctga gttcaacggc gagaaggtgt accgcgccgt ggctaacacc 1080
aacctggccg tgtggccctc tgcagtgtac agcggcgtga ccaaggtgga gttcagccag 1140
tacaacgacc agaccgacga ggccagcacc cagacctacg acagcaagcg caactgggc 1200
gccgtgagct gggacagcat cgaccagctg cccccgaga ccaccgacga gccctggag 1260
aagggctaca gccaccagct gaactacgtg atgtgcttcc tgatgcaggg cagccgccc 1320
accatccccg tgctgacctg gaccacaag agcgtcgact tcttcaacat gatcgacagc 1380
aagaagatca cccagctgcc cctgaccaag agcaccaacc tgggcagcgg caccagcgtg 1440
gtgaagggcc cgggcttcac cggcgcgac atcctgcgcc gcaccagccc cggccagatc 1500
agcaccctgc gcgtgaacat caccgcccc ctgagccagc gctaccgct ccgcatccgc 1560
tacgccagca ccaccaacct gcagttccac accagcatcg acggccgccc catcaaccag 1620
ggcaacttca gcgccaccat gagcagcggc agcaacctgc agagcggcag ctteccgacc 1680
gtgggcttca ccaccccctt caacttcagc aacggcagca gcgtgttcac cctgagcggc 1740
cacgtgttca acagcggcaa cgaggtgtac atcgaccgca tcgagttcgt gcccgccgag 1800
gtgacctag 1809
<210> 18
< 211> 602
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Proteína FR-12-cg-dm3

```

ES 2 601 577 T3

<400> 18

Met Tyr Asp Gly Arg Gln Gln His Arg Gly Leu Asp Ser Ser Thr Thr
 1 5 10 15

Lys Asp Val Ile Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly
 20 25 30

Val Val Gly Phe Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn
 35 40 45

Phe Leu Asn Thr Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met
 50 55 60

Glu Gln Val Glu Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys
 65 70 75 80

Asn Lys Ala Leu Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp
 85 90 95

Tyr Val Ser Ala Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Val Ser Ser Arg
 100 105 110

Asn Pro His Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu
 115 120 125

Ser His Phe Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu
 130 135 140

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

Leu Leu Lys Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys
 165 170 175

Glu Asp Ile Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu
 180 185 190

Tyr Thr Asp His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu
 195 200 205

Arg Gly Ser Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg
 210 215 220

Glu Met Thr Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr
 225 230 235 240

ES 2 601 577 T3

Asp Val Arg Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp
 245 250 255

Val Leu Thr Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly
 260 265 270

Thr Thr Phe Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe
 275 280 285

Asp Tyr Leu His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr
 290 295 300

Tyr Gly Asn Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr
 305 310 315 320

Arg Pro Ser Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly
 325 330 335

Asn Lys Ser Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys
 340 345 350

Val Tyr Arg Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala
 355 360 365

Val Tyr Ser Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln
 370 375 380

Thr Asp Glu Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly
 385 390 395 400

Ala Val Ser Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp
 405 410 415

Glu Pro Leu Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys
 420 425 430

Phe Leu Met Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr
 435 440 445

His Lys Ser Val Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile Thr
 450 455 460

Gln Leu Pro Leu Thr Lys Ser Thr Asn Leu Gly Ser Gly Thr Ser Val
 465 470 475 480

ES 2 601 577 T3

Val Lys Gly Pro Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Ser
 485 490 495

Pro Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser
 500 505 510

Gln Arg Tyr Arg Val Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu Gln
 515 520 525

Phe His Thr Ser Ile Asp Gly Arg Pro Ile Asn Gln Gly Asn Phe Ser
 530 535 540

Ala Thr Met Ser Ser Gly Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ser Phe Arg Thr
 545 550 555 560

Val Gly Phe Thr Thr Pro Phe Asn Phe Ser Asn Gly Ser Ser Val Phe
 565 570 575

Thr Leu Ser Ala His Val Phe Asn Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile Asp
 580 585 590

Arg Ile Glu Phe Val Pro Ala Glu Val Thr
 595 600

<210> 19

< 211> 1941

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia codificante de 9F-cg-de16

<400> 19

atgtgtgctg gtattcgcgc tatgacggcc gacaacaaca ccgaggccct ggacagcagc	60
accaccaagg acgtgatcca gaagggcatc agcgtggtgg ggcacctgct ggcgtggtg	120
ggcttccct tcggcggcgc cctggtgagc ttctacacca acttcctgaa caccatctgg	180
cccagcgagg acccctggaa ggccttcacg ggcaggtgg aggcctgat ggaccagaag	240
atcgcctgact acgccaaaga caaggcactg gccgagctac aggcctcca gaacaacgtg	300
gaggactatg tgagcgcctt gagcagctgg cagaagaacc ccgtctcgag ccgcaacccc	360
cacagccagg gccgatccg cgagctgctt agccagggcg agagccactt ccgcaacagc	420
atgcccagct tcgcatcag cggtacgag gtgctgttcc tgaccaccta cccccaggcc	480
gccaacaccc acctgttctt gctgaaggac gcccaaatct acggagagga gtggggctac	540
gagaaggagg acatcgccga gttctacaag cgccagctga agctgaccca ggagtacacc	600

ES 2 601 577 T3

gaccactgcg tgaagtggta caacgtgggt ctagacaagc tccgcggcag cagctacgag 660
agctgggtga acttcaaccg ctaccgccgc gagatgacc tgaccgtgct ggacctgac 720
gcctgttcc cctgtacga cgtgcgcctg taccccaagg aggtgaagac cgagctgacc 780
cgcgacgtgc tgaccgacc catcgtgggc gtgaacaacc tgcgcggcta cggcaccacc 840
ttcagcaaca tcgagaacta catccgcaag ccccacctgt tcgactacct gcaccgcatc 900
cagttccaca cgcgtttcca gcccggtac tacggcaacg acagcttcaa ctactggagc 960
ggcaactacg tgagcaccgc ccccgatc gccagcaacg acatcatcac cagccccttc 1020
tacggcaaca agagcagcga gcccggtcag aaccttgagt tcaacggcga gaaggtgtac 1080
cgcgccgtgg ctaacaccaa cctggcgtg tggccctctg cagtgtacag cggcgtgacc 1140
aaggtggagt tcagccagta caacgaccag accgacgag ccagcaccca gacctacgac 1200
agcaagcga acgtgggcgc cgtgagctgg gacagcatcg accagctgcc ccccgagacc 1260
accgacgagc cctggagaa gggctacagc caccagctga actacgtagt gtgcttctg 1320
atgcagggca gccgcggcac catccccgtg ctgacctgga cccacaagag cgtcgacttc 1380
ttcaacatga tcgacagcaa gaagatcacc cagctgcccc tgaccaagag caccaacctg 1440
ggcagcggca ccagcgtggt gaagggcccc ggcttcaccg gcggcgacat cctgcgccgc 1500
accagccccg gccagatcag caccctgcgc gtgaacatca cgcccccct gagccagcgc 1560
taccgcgtcc gcatccgcta cgcagcacc accaacctgc agttccacac cagcatcgac 1620
ggccgcccc acaaccagg caacttcagc gccaccatga gcagcggcag caacctgcag 1680
agcggcagct tccgcaccgt gggcttcacc accccctca acttcagcaa cggcagcagc 1740
gtgttcccc tgagcggcca cgtgttcaac agcggcaacg aggtgtacat cgaccgcatc 1800
gagttcgtgc ccgccaggt gaccttcgag gccgagtag acctggagag ggctcagaag 1860
gccgtgaacg agctgttcac cagcagcaac cagatcggcc tgaagaccga cgtgaccgac 1920
taccacatcg atcaggtgta g 1941
<210> 20
<211> 646
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Proteína 9F-cg-de16
<400> 20
Met Cys Ala Gly Ile Arg Pro Met Thr Ala Asp Asn Asn Thr Glu Ala
1 5 10 15

ES 2 601 577 T3

Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys Asp Val Ile Gln Lys Gly Ile Ser Val
 20 25 30

Val Gly Asp Leu Leu Gly Val Val Gly Phe Pro Phe Gly Gly Ala Leu
 35 40 45

Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe Leu Asn Thr Ile Trp Pro Ser Glu Asp
 50 55 60

Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu Gln Val Glu Ala Leu Met Asp Gln Lys
 65 70 75 80

Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn Lys Ala Leu Ala Glu Leu Gln Gly Leu
 85 90 95

Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr Val Ser Ala Leu Ser Ser Trp Gln Lys
 100 105 110

Asn Pro Val Ser Ser Arg Asn Pro His Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu
 115 120 125

Leu Phe Ser Gln Ala Glu Ser His Phe Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe
 130 135 140

Ala Ile Ser Gly Tyr Glu Val Leu Phe Leu Thr Thr Tyr Ala Gln Ala
 145 150 155 160

Ala Asn Thr His Leu Phe Leu Leu Lys Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu
 165 170 175

Glu Trp Gly Tyr Glu Lys Glu Asp Ile Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln
 180 185 190

Leu Lys Leu Thr Gln Glu Tyr Thr Asp His Cys Val Lys Trp Tyr Asn
 195 200 205

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

Phe Asn Arg Tyr Arg Arg Glu Met Thr Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile
 225 230 235 240

Ala Leu Phe Pro Leu Tyr Asp Val Arg Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys
 245 250 255

ES 2 601 577 T3

Thr Glu Leu Thr Arg Asp Val Leu Thr Asp Pro Ile Val Gly Val Asn
 260 265 270

Asn Leu Arg Gly Tyr Gly Thr Thr Phe Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile
 275 280 285

Arg Lys Pro His Leu Phe Asp Tyr Leu His Arg Ile Gln Phe His Thr
 290 295 300

Arg Phe Gln Pro Gly Tyr Tyr Gly Asn Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser
 305 310 315 320

Gly Asn Tyr Val Ser Thr Arg Pro Ser Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile
 325 330 335

Thr Ser Pro Phe Tyr Gly Asn Lys Ser Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu
 340 345 350

Glu Phe Asn Gly Glu Lys Val Tyr Arg Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu
 355 360 365

Ala Val Trp Pro Ser Ala Val Tyr Ser Gly Val Thr Lys Val Glu Phe
 370 375 380

Ser Gln Tyr Asn Asp Gln Thr Asp Glu Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp
 385 390 395 400

Ser Lys Arg Asn Val Gly Ala Val Ser Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu
 405 410 415

Pro Pro Glu Thr Thr Asp Glu Pro Leu Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln
 420 425 430

Leu Asn Tyr Val Met Cys Phe Leu Met Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile
 435 440 445

Pro Val Leu Thr Trp Thr His Lys Ser Val Asp Phe Phe Asn Met Ile
 450 455 460

Asp Ser Lys Lys Ile Thr Gln Leu Pro Leu Thr Lys Ser Thr Asn Leu
 465 470 475 480

Gly Ser Gly Thr Ser Val Val Lys Gly Pro Gly Phe Thr Gly Gly Asp
 485 490 495

Ile Leu Arg Arg Thr Ser Pro Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn

ES 2 601 577 T3

agccacttcc gcaacagcat gccagcttc gccatcagcg gctacgaggt gctgttcctg 480
 accacctaag cccaggccgc caacacccac ctgttctctg tgaaggacgc ccaaatactac 540
 ggagaggagt ggggctacga gaaggaggac atcgccgagt tctacaagcg ccagctgaag 600
 ctgacccagg agtacaccga ccaactgcgtg aagtggtaga acgtgggtct agacaagctc 660
 cgcggcagca gctacgagag ctgggtgaac ttcaaccgct accgccgcga gatgaccctg 720
 accgtgctgg acctgatcgc cctgttcccc ctgtacgacg tgcgcctgta cccaaggag 780
 gtgaagaccg agctgacccg cgacgtgctg accgacccca tcgtgggctg gaacaacctg 840
 cgcggctacg gcaccacctt cagcaacatc gagaactaca tccgcaagcc ccacctgttc 900
 gactacctgc accgcatcca gttccacacg cgtttccagc ccggctacta cggcaacgac 960
 agcttcaact actggagcgg caactacgtg agcaccgcc ccagcatcgg cagcaacgac 1020
 atcatcacca gcccttcta cggcaacaag agcagcagc ccgtgcagaa ccttgagttc 1080
 aacggcgaga aggtgtaccg cgccgtggct aacaccaacc tggccgtgtg gccctctgca 1140
 gtgtacagcg gcgtgaccaa ggtggagttc agccagtaca acgaccagac cgacgaggcc 1200
 agcaccacga cctacgacag caagcgcaac gtgggcgccc tgagctggga cagcatcgac 1260
 cagctgcccc ccgagaccac cgacgagccc ctggagaagg gctacagcca ccagctgaac 1320
 tacgtgatgt gtttctgat gcagggcagc cgcggcacca tccccgtgct gacctggacc 1380
 cacaagagcg tcgacttctt caacatgatc gacagcaaga agatcaccca gctgcccctg 1440
 accaagagca ccaacctggg cagcggcacc agcgtggtga agggccccgg cttcacccggc 1500
 ggcgacatcc tgcgccgcac cagccccggc cagatcagca ccctgcgcgt gaacatcacc 1560
 gccccctga gccagcgtca ccgcgtccgc atccgctacg ccagcaccac caacctgcag 1620
 ttccacacca gcatcgacgg ccgccccatc aaccagggca acttcagcgc caccatgagc 1680
 agcggcagca acctgcagag cggcagcttc cgcaccgtgg gcttcaccac ccccttcaac 1740
 ttcagcaacy gcagcagcgt gttcaccctg agcggccacg tgttcaacag cggcaacgag 1800
 gtgtacatcg accgcatcga gttcgtgccc gccgaggtga cctag 1845
 <210> 22
 < 211> 614
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Proteína FR-cg-dm3
 <400> 22
 Met Thr Ser Asn Gly Arg Gln Cys Ala Gly Ile Arg Pro Tyr Asp Gly

ES 2 601 577 T3

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

ES 2 601 577 T3

Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp Val Leu Thr Asp
 260 265 270

Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly Thr Thr Phe Ser
 275 280 285

Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe Asp Tyr Leu His
 290 295 300

Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr Tyr Gly Asn Asp
 305 310 315 320

Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr Arg Pro Ser Ile
 325 330 335

Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly Asn Lys Ser Ser
 340 345 350

Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys Val Tyr Arg Ala
 355 360 365

Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala Val Tyr Ser Gly
 370 375 380

Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln Thr Asp Glu Ala
 385 390 395 400

Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly Ala Val Ser Trp
 405 410 415

Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp Glu Pro Leu Glu
 420 425 430

Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys Phe Leu Met Gln
 435 440 445

Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr His Lys Ser Val
 450 455 460

Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile Thr Gln Leu Pro Leu
 465 470 475 480

Thr Lys Ser Thr Asn Leu Gly Ser Gly Thr Ser Val Val Lys Gly Pro
 485 490 495

ES 2 601 577 T3

Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Ser Pro Gly Gln Ile
 500 505 510

Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Tyr Arg
 515 520 525

Val Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu Gln Phe His Thr Ser
 530 535 540

Ile Asp Gly Arg Pro Ile Asn Gln Gly Asn Phe Ser Ala Thr Met Ser
 545 550 555 560

Ser Gly Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ser Phe Arg Thr Val Gly Phe Thr
 565 570 575

Thr Pro Phe Asn Phe Ser Asn Gly Ser Ser Val Phe Thr Leu Ser Ala
 580 585 590

His Val Phe Asn Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile Asp Arg Ile Glu Phe
 595 600 605

Val Pro Ala Glu Val Thr
 610

<210> 23

< 211> 1845

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia codificante de 9F-cg-dm3

<400> 23

```

atgactagta acggccgcca gtgtgctggt attcgcccta tgacggccga caacaacacc    60
gaggccctgg acagcagcac caccaaggac gtgatccaga agggcatcag cgtggtgggc    120
gacctgctgg gcgtggtggg cttccccttc ggcgcgccc tggtgagctt ctacaccaac    180
ttcctgaaca ccatctggcc cagcgaggac ccctggaagg ccttcatgga gcaggtggag    240
gcctgatgag accagaagat cgccgactac gccaagaaca aggcactggc cgagctacag    300
ggcctccaga acaacgtgga ggactatgtg agcgcctga gcagctggca gaagaacccc    360
gtctcgagcc gcaaccccc aagccagggc cgcacccgag agctgttcag ccaggccgag    420
agccacttcc gcaacagcat gccagcttc gccatcagcg gctacgaggt gctgttcctg    480
accacctacg cccaggccgc caacacccac ctgttctgc tgaaggacgc ccaaatctac    540
ggagaggagt ggggctacga gaaggaggac atcgccgagt tctacaagcg ccagctgaag    600
    
```

ES 2 601 577 T3

```

ctgacccagg agtacaccga ccaactgcgtg aagtgggtaca acgtgggtct agacaagctc 660
cgcggcagca gctacgagag ctgggtgaac ttcaaccgct accgccgcga gatgaccctg 720
accgtgctgg acctgatcgc cctgttcccc ctgtacgacg tgcgcctgta ccccaaggag 780
gtgaagaccg agctgaccgg cgacgtgctg accgacccca tcgtgggcgt gaacaacctg 840
cgcggctacg gcaccacctt cagcaacatc gagaactaca tccgcaagcc ccacctgttc 900
gactacctgc accgcatcca gttccacacg cgtttccagc ccggctacta eggcaacgac 960
agcttcaact actggagcgg caactacgtg agcacccgcc ccagcatcgg cagcaacgac 1020
atcatcacca gccccttcta cggcaacaag agcagcgcgc ccgtgcagaa ccttgagttc 1080
aacggcgaga aggtgtaccg cgcctgtgct aacaccaacc tggccgtgtg gcctctgca 1140
gtgtacagcg gcgtgaccaa ggtggagttc agccagtaca acgaccagac cgacgaggcc 1200
agcaccacga cctacgacag caagcgcacg gtgggcgcgc tgagctggga cagcatcgac 1260
cagctgcccc ccgagaccac cgacgagccc ctggagaagg gctacagcca ccagctgaac 1320
tacgtgatgt gcttctgat gcagggcagc cgcggcacca tccccgtgct gacctggacc 1380
cacaagagcg tcgacttctt caacatgatc gacagcaaga agatcaccca gctgccctg 1440
accaagagca ccaacctggg cagcggcacc agcgtggtga agggccccgg cttcacccggc 1500
ggcgacatcc tgcgcgcgac cagccccggc cagatcagca ccctgcgcgt gaacatcacc 1560
gccccctga gccagcgcta ccgcgtccgc atccgctacg ccagcaccac caacctgcag 1620
ttccacacca gcatcgacgg ccgccccatc aaccagggca acttcagcgc caccatgagc 1680
agcggcagca acctgcagag cggcagcttc cgcaccgtgg gcttcaccac ccccttcaac 1740
ttcagcaacg gcagcagcgt gttcacctg agcgcacca cgttcaacag cggcaacgag 1800
gtgtacatcg accgcatcga gttcgtgccc gccgaggtga cctag 1845
<210> 24
< 211> 614
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Proteína 9F-cg-dm3
<400> 24
Met Thr Ser Asn Gly Arg Gln Cys Ala Gly Ile Arg Pro Met Thr Ala
1 5 10 15

Asp Asn Asn Thr Glu Ala Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys Asp Val Ile
20 25 30

```

ES 2 601 577 T3

Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val Val Gly Phe
 35 40 45

Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe Leu Asn Thr
 50 55 60

Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu Gln Val Glu
 65 70 75 80

Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn Lys Ala Leu
 85 90 95

Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr Val Ser Ala
 100 105 110

Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Val Ser Ser Arg Asn Pro His Ser
 115 120 125

Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu Ser His Phe Arg
 130 135 140

Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu Val Leu Phe Leu
 145 150 155 160

Thr Thr Tyr Ala Gln Ala Ala Asn Thr His Leu Phe Leu Leu Lys Asp
 165 170 175

Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys Glu Asp Ile Ala
 180 185 190

Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu Tyr Thr Asp His
 195 200 205

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

Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg Glu Met Thr Leu
 225 230 235 240

Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr Asp Val Arg Leu
 245 250 255

Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp Val Leu Thr Asp
 260 265 270

ES 2 601 577 T3

Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly Thr Thr Phe Ser
275 280 285

Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe Asp Tyr Leu His
290 295 300

Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr Tyr Gly Asn Asp
305 310 315 320

Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr Arg Pro Ser Ile
325 330 335

Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly Asn Lys Ser Ser
340 345 350

Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys Val Tyr Arg Ala
355 360 365

Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala Val Tyr Ser Gly
370 375 380

Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln Thr Asp Glu Ala
385 390 395 400

Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly Ala Val Ser Trp
405 410 415

Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp Glu Pro Leu Glu
420 425 430

Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys Phe Leu Met Gln
435 440 445

Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr His Lys Ser Val
450 455 460

Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile Thr Gln Leu Pro Leu
465 470 475 480

Thr Lys Ser Thr Asn Leu Gly Ser Gly Thr Ser Val Val Lys Gly Pro
485 490 495

Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Ser Pro Gly Gln Ile
500 505 510

Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Tyr Arg

ES 2 601 577 T3

515		520		525	
Val Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu Gln Phe His Thr Ser					
530		535		540	
Ile Asp Gly Arg Pro Ile Asn Gln Gly Asn Phe Ser Ala Thr Met Ser					
545		550		555	560
Ser Gly Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ser Phe Arg Thr Val Gly Phe Thr					
		565		570	575
Thr Pro Phe Asn Phe Ser Asn Gly Ser Ser Val Phe Thr Leu Ser Ala					
		580		585	590
His Val Phe Asn Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile Asp Arg Ile Glu Phe					
		595		600	605
Val Pro Ala Glu Val Thr					
610					
<210> 25					
< 211> 1863					
< 212> ADN					
< 213> Secuencia artificial					
<220>					
< 223> Secuencia codificante de B8a					
<400> 25					
atgacggccg acaacaacac cgagccctg gacagcagca ccaccaagga cgtgatccag					60
aagggcatca gcgtggtggg cgacctgctg ggogtgggtg gttcccctt cggcggcgcc					120
ctggtgagct tctacaccaa cttcctgaac accatctggc ccagcgagga cccctggaag					180
gccttcatgg agcaggtgga ggccctgatg gaccagaaga tcgcccacta cgccaagaac					240
aaggcactgg ccgagctaca gggcctccag aacaacgtgg aggactatgt gagcgcctg					300
agcagctggc agaagaacct cgctgcaccg ttccgcaacc cccacagcca gggccgcatc					360
cgcgagctgt tcagccaggc cgagagccac ttccgcaaca gcatgcccag cttcgccatc					420
agcggctacg aggtgctggt cctgaccacc tacgcccagg ccgccaacac ccacctgttc					480
ctgctgaagg acgccc aaat ctacggagag gagtggggct acgagaagga ggacatcgcc					540
gagttctaca agcgcagct gaagctgacc caggagtaca ccgaccactg cgtgaagtgg					600
tacaacgtgg gtctagacaa gctccgcggc agcagctacg agagctgggt gaacttcaac					660
cgctaccgcc gcgagatgac cctgaccctg ctggacctga tcgcccgtgt cccctgtac					720
gacgtgcgcc tgtaccccaa ggaggtgaag accgagctga cccgcgacgt gctgaccgac					780

ES 2 601 577 T3

cccatcgtgg gcgtgaacaa cctgcgcggc tacggcacca ccttcagcaa catcgagaac 840
 tacatccgca agccccacct gttcgactac ctgcaccgca tccagttcca cacgcgtttc 900
 cagccccggt actacggcaa cgacagcttc aactactgga ggggcaacta cgtgagcacc 960
 cgccccagca tcggcagcaa cgacatcadc accagcccct tctacggcaa caagagcagc 1020
 gagccccgtg agaaccttga gttcaacggc gagaaggtgt accgcgcctg ggctaacacc 1080
 aacctggccg tgtggccctc tgcagtgtac ageggcgtga ccaaggtgga gttcagccag 1140
 tacaacgacc agaccgacga ggccagcacc cagacctacg acagcaagcg caacgtgggc 1200
 gccgtgagct gggacagcat cgaccagctg cccccgaga ccaccgacga gcccttgag 1260
 aagggctaca gccaccagct gaactacgtg atgtgcttcc tgatgcaggg cagccgcggc 1320
 accatccccg tgctgacctg gaccacaag agcgtcgact tcttcaacat gatcgacagc 1380
 aagaagatca cccagctgcc cctggtgaag gccagcagc tgccccaggg caccaccgtg 1440
 gttcgcggcc cgggttccac cggaggcgc atcctgcgac gcaccaaac cggcggcttc 1500
 ggccccatcc gcgtgacctg gaacggcccc ctgaccagc gctaccgcat cggttccgc 1560
 tacgccagca ccgtggactt cgacttcttc gtgagccgcg gcggcaccac cgtgaacaac 1620
 ttccgcttcc tgcgcacat gaacagcggc gacgagctga agtacggcaa ctctgtgcgc 1680
 cgcgccttca ccacccctt caccttcacc cagatccagg acatcatccg caccagcatc 1740
 cagggcctga cgggcaacgg cgaggtgtac atcgacaaga tcgagatcat ccccgtgacc 1800
 gccaccttcg aggccgagta cgacctagag cgcgccagc aggccgtgaa cgccctgttc 1860

tag 1863

<210> 26

< 211> 620

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Proteína B8a

<400> 26

Met Thr Ala Asp Asn Asn Thr Glu Ala Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys
 1 5 10 15

Asp Val Ile Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val
 20 25 30

Val Gly Phe Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe
 35 40 45

ES 2 601 577 T3

Leu Asn Thr Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu
50 55 60

Gln Val Glu Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn
65 70 75 80

Lys Ala Leu Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr
85 90 95

Val Ser Ala Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg
100 105 110

Asn Pro His Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu
115 120 125

Ser His Phe Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu
130 135 140

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

Leu Leu Lys Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys
165 170 175

Glu Asp Ile Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu
180 185 190

Tyr Thr Asp His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu
195 200 205

Arg Gly Ser Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg
210 215 220

Glu Met Thr Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr
225 230 235 240

Asp Val Arg Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp
245 250 255

Val Leu Thr Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly
260 265 270

Thr Thr Phe Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe
275 280 285

ES 2 601 577 T3

Asp Tyr Leu His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr
 290 295 300

Tyr Gly Asn Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr
 305 310 315 320

Arg Pro Ser Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly
 325 330 335

Asn Lys Ser Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys
 340 345 350

Val Tyr Arg Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala
 355 360 365

Val Tyr Ser Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln
 370 375 380

Thr Asp Glu Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly
 385 390 395 400

Ala Val Ser Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp
 405 410 415

Glu Pro Leu Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys
 420 425 430

Phe Leu Met Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr
 435 440 445

His Lys Ser Val Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile Thr
 450 455 460

Gln Leu Pro Leu Val Lys Ala Ser Glu Leu Pro Gln Gly Thr Thr Val
 465 470 475 480

Val Arg Gly Pro Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Asn
 485 490 495

Thr Gly Gly Phe Gly Pro Ile Arg Val Thr Val Asn Gly Pro Leu Thr
 500 505 510

Gln Arg Tyr Arg Ile Gly Phe Arg Tyr Ala Ser Thr Val Asp Phe Asp
 515 520 525

Phe Phe Val Ser Arg Gly Gly Thr Thr Val Asn Asn Phe Arg Phe Leu

ES 2 601 577 T3

530	535	540	
Arg Thr Met Asn Ser Gly Asp Glu Leu Lys Tyr Gly Asn Phe Val Arg			
545	550	555	560
Arg Ala Phe Thr Thr Pro Phe Thr Phe Thr Gln Ile Gln Asp Ile Ile			
	565	570	575
Arg Thr Ser Ile Gln Gly Leu Ser Gly Asn Gly Glu Val Tyr Ile Asp			
	580	585	590
Lys Ile Glu Ile Ile Pro Val Thr Ala Thr Phe Glu Ala Glu Tyr Asp			
	595	600	605
Leu Glu Arg Ala Gln Glu Ala Val Asn Ala Leu Phe			
610	615	620	
<210> 27			
< 211> 1902			
< 212> ADN			
< 213> Secuencia artificial			
<220>			
< 223> Secuencia codificante de 5*B8a			
<400> 27			
atgactagta acggccgcca gtgtgctggt attcgcctt atgacggccg acaacaacac			60
cgaggcctgg acagcagcac caccaaggac gtgatccaga agggcatcag cgtggtgggc			120
gacctgctgg gcgtggtggg cttccccttc ggcggcgccc tggtagctt ctacaccaac			180
ttcctgaaca ccatctggcc cagcagggac ccctggaagg ccttcatgga gcaggtggag			240
gccctgatgg accagaagat cgccgactac gccaagaaca aggcactggc cgagctacag			300
ggcctccaga acaacgtgga ggactatgtg agcgcctga gcagctggca gaagaacccc			360
gctgcaccgt tccgcaaccc ccacagccag ggccgcatcc gcgagctgtt cagccaggcc			420
gagagccact tccgcaacag catgcccagc ttcgccatca gcggctacga ggtgctgttc			480
ctgaccacct acgcccaggc cgccaacacc cacctgttcc tgctgaagga cgcccaaatc			540
tacggagagg agtggggcta cgagaaggag gacatcgccg agttctacaa gcgccagctg			600
aagctgacct aggagtacac cgaccactgc gtgaagtggg acaacgtggg tctagacaag			660
ctccgcggca gcagctacga gagctgggtg aacttcaacc gctaccgccg cgagatgacc			720
ctgaccctgc tggacctgat cgccctgttc ccctgtacg acgtgcgect gtaccccaag			780
gaggtgaaga ccgagctgac ccgcgacgtg ctgaccgacc ccatcgtggg cgtgaacaac			840
ctgcgcggct acggcaccac cttcagcaac atcgagaact acatccgcaa gccccacctg			900

ES 2 601 577 T3

ttcgactacc tgcaccgcat ccagttccac acgcgtttcc agccccgcta ctacggcaac 960
 gacagcttca actactggag cggcaactac gtgagcacc gccccagcat cggcagcaac 1020
 gacatcatca ccagcccctt ctacggcaac aagagcagcg agccccgtgca gaaccttgag 1080
 ttcaacggcg agaaggtgta ccgcgcctg gctaacacca acctggcctg gtggccctct 1140
 gcagtgata gcggcgtgac caaggtggag ttcagccagt acaacgacca gaccgacgag 1200
 gccagcacc agacctacga cagcaagcgc aacgtgggcy cegtgagctg ggacagcacc 1260
 gaccagctgc cccccgagac caccgacgag cccctggaga agggctacag ccaccagctg 1320
 aactacgtga tgtgcttct gatgcagggc agccgcggca ccacccccgt getgacctgg 1380
 acccacaaga gcgtcgactt cttcaacatg atcgacagca agaagatcac ccagctgccc 1440
 ctggtgaagg ccagcgagct gccccagggc accaccgtgg ttcgcggccc cggcttcacc 1500
 ggaggcgaca tctctgcgac caccaacacc ggcgcttcg gccccatccg cgtgacctg 1560
 aacggcccc tgaccagcgc ctaccgcacc ggttccgct accccagcac cgtggacttc 1620
 gacttcttcg tgagccgcgg cggcaccacc gtgaacaact tccgcttct gcgcaccatg 1680
 aacagcgcg acgagctgaa gtacggcaac ttcgtgcgcc gcgccttcac cacccttc 1740
 accttcccc agatccagga catcatccgc accagcatcc agggcctgag cggcaacggc 1800
 gaggtgtaca tcgacaagat cgagatcacc cccgtgaccg ccaccttoga ggccgagtac 1860
 gacctagac gcgccagga ggcctggaac gcctgttct ag 1902
 <210> 28
 <211> 633
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Proteína 5*B8a
 <400> 28
 Met Thr Ser Asn Gly Arg Gln Cys Ala Gly Ile Arg Pro Tyr Asp Gly
 1 5 10 15
 Arg Gln Gln His Arg Gly Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys Asp Val Ile
 20 25 30
 Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val Val Gly Phe
 35 40 45
 Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe Leu Asn Thr
 50 55 60

ES 2 601 577 T3

Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu Gln Val Glu
65 70 75 80

Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn Lys Ala Leu
85 90 95

Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr Val Ser Ala
100 105 110

Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg Asn Pro His
115 120 125

Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu Ser His Phe
130 135 140

Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu Val Leu Phe
145 150 155 160

Leu Thr Thr Tyr Ala Gln Ala Ala Asn Thr His Leu Phe Leu Leu Lys
165 170 175

Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys Glu Asp Ile
180 185 190

Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu Tyr Thr Asp
195 200 205

His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu Arg Gly Ser
210 215 220

Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg Glu Met Thr
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr Asp Val Arg
245 250 255

Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp Val Leu Thr
260 265 270

Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly Thr Thr Phe
275 280 285

Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe Asp Tyr Leu
290 295 300

ES 2 601 577 T3

His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr Tyr Gly Asn
305 310 315 320

Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr Arg Pro Ser
325 330 335

Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly Asn Lys Ser
340 345 350

Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys Val Tyr Arg
355 360 365

Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala Val Tyr Ser
370 375 380

Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln Thr Asp Glu
385 390 395 400

Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly Ala Val Ser
405 410 415

Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp Glu Pro Leu
420 425 430

Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys Phe Leu Met
435 440 445

Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr His Lys Ser
450 455 460

Val Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile Thr Gln Leu Pro
465 470 475 480

Leu Val Lys Ala Ser Glu Leu Pro Gln Gly Thr Thr Val Val Arg Gly
485 490 495

Pro Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Asn Thr Gly Gly
500 505 510

Phe Gly Pro Ile Arg Val Thr Val Asn Gly Pro Leu Thr Gln Arg Tyr
515 520 525

Arg Ile Gly Phe Arg Tyr Ala Ser Thr Val Asp Phe Asp Phe Phe Val
530 535 540

Ser Arg Gly Gly Thr Thr Val Asn Asn Phe Arg Phe Leu Arg Thr Met

ES 2 601 577 T3

545 550 555 560
 Asn Ser Gly Asp Glu Leu Lys Tyr Gly Asn Phe Val Arg Arg Ala Phe
 565 570 575
 Thr Thr Pro Phe Thr Phe Thr Gln Ile Gln Asp Ile Ile Arg Thr Ser
 580 585 590
 Ile Gln Gly Leu Ser Gly Asn Gly Glu Val Tyr Ile Asp Lys Ile Glu
 595 600 605
 Ile Ile Pro Val Thr Ala Thr Phe Glu Ala Glu Tyr Asp Leu Glu Arg
 610 615 620

Ala Gln Glu Ala Val Asn Ala Leu Phe
 625 630

<210> 29

< 211> 1791

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia codificante de V3A

<400> 29

```

atgacggccg acaacaacac cgaggccctg gacagcagca ccaccaagga cgtgatccag   60
aagggcatca gcgtggtggg cgacctgctg ggcgtggtgg gcttcccctt cggcggcgcc   120
ctggtgagct tctacaccaa ctctctgaac accatctggc ccagcgagga cccctggaag   180
gccttcatgg agcaggtgga ggccctgatg gaccagaaga tcgccgacta cgccaagaac   240
aaggcactgg ccgagctaca gggcctccag aacaacgtgg aggactatgt gagcgccctg   300
agcagctggc agaagaacct cgctgcaccg ttccgcaacc cccacagcca gggccgcatc   360
cgcgagctgt tcagccaggc cgagagccac ttccgcaaca gcatgccagc cttcgccatc   420
agcggctacg aggtgctggt cctgaccacc tacgcccagg ccgccaacac ccacctgttc   480
ctgctgaagg acgcccfaat ctacggagag gagtggggct acgagaagga ggacatcgcc   540
gagttctaca agcggcagct gaagctgacc caggagtaca ccgaccactg cgtgaagtgg   600
tacaacgtgg gtctagacaa gctccgaggc agcagctacg agagctgggt gaacttcaac   660
cgctaccgcc gcgagatgac cctgaccgtg ctggacatcg tgagcctggt ccccaactac   720
gacagccgca cctaccccat ccgcaccgtg agccagctga cccgcgagat ttacaccaac   780
cccgtgctgg agaacttcga cggcagcttc cgcggcagcg cccagggcat cgagggcagc   840
atccgcagcc cccacctgat ggacatcctg aacagcatca ccatctacac cgacgcccac   900
  
```

ES 2 601 577 T3

cggggcaggt actactggag cgccaccag atcatggcca gcccgcggtg cttcagcggc 960
 cccgagttca ccttccccct gtacggcacc atgggcaacg ctgcacctca gcagcgcatac 1020
 gtggcacagc tgggcccagg agtgtaccgc accctgagca gcaccctgta ccgtcgcact 1080
 ttcaacatcg gcatcaacaa ccagcagctg agcgtgctgg acggcaccga gttcgcctac 1140
 ggcaccagca gcaacctgcc cagcgcctg taccgcaaga gcggcaccgt ggacagcctg 1200
 gacgagatcc cccctcagaa caacaacgtg ccacctcgac agggcttcag ccaccgtctg 1260
 agccacgtga gcatgttccg cagtggcttc agcaacagca gcgtgagcat catccgtgca 1320
 cctatgttca gctggattca ccgagtgcc gaggtaaca acatcatccc cagcagccag 1380
 atcaccaga tccccctggt gaaggcctac aagctccaga gcggcgcag cgtggtggca 1440
 gccccccgct tcaccggcgg cgacatcatc cagtgcaccg agaacggcag gcgccacc 1500
 atctacgtga cccccgagct gagctacagc cagaagtacc gcgccgcat ccaactacgcc 1560
 agcaccagcc agatcacctt caccctgagc ctggacgggg ccccttcaa ccaatactac 1620
 ttcgacaaga ccatcaacaa gggcgacacc ctgacctaca acagcttcaa cctggccagc 1680
 ttcagcacc ctttcgagct gagcggcaac aacctccaga tcggcgtgac cggcctgagc 1740
 gccggcgaca aggtgtacat cgacaagatc gaggctcatcc ccgtgaacta g 1791
 <210> 30
 < 211> 596
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Proteína V3A
 <400> 30
 Met Thr Ala Asp Asn Asn Thr Glu Ala Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys
 1 5 10 15
 Asp Val Ile Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val
 20 25 30
 Val Gly Phe Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe
 35 40 45
 Leu Asn Thr Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu
 50 55 60
 Gln Val Glu Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn
 65 70 75 80

ES 2 601 577 T3

Lys Ala Leu Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr
 85 90 95

Val Ser Ala Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg
 100 105 110

Asn Pro His Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu
 115 120 125

Ser His Phe Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu
 130 135 140

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

Leu Leu Lys Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys
 165 170 175

Glu Asp Ile Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu
 180 185 190

Tyr Thr Asp His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu
 195 200 205

Arg Gly Ser Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg
 210 215 220

Glu Met Thr Leu Thr Val Leu Asp Ile Val Ser Leu Phe Pro Asn Tyr
 225 230 235 240

Asp Ser Arg Thr Tyr Pro Ile Arg Thr Val Ser Gln Leu Thr Arg Glu
 245 250 255

Ile Tyr Thr Asn Pro Val Leu Glu Asn Phe Asp Gly Ser Phe Arg Gly
 260 265 270

Ser Ala Gln Gly Ile Glu Gly Ser Ile Arg Ser Pro His Leu Met Asp
 275 280 285

Ile Leu Asn Ser Ile Thr Ile Tyr Thr Asp Ala His Arg Gly Glu Tyr
 290 295 300

Tyr Trp Ser Gly His Gln Ile Met Ala Ser Pro Val Gly Phe Ser Gly
 305 310 315 320

ES 2 601 577 T3

Pro Glu Phe Thr Phe Pro Leu Tyr Gly Thr Met Gly Asn Ala Ala Pro
 325 330 335

Gln Gln Arg Ile Val Ala Gln Leu Gly Gln Gly Val Tyr Arg Thr Leu
 340 345 350

Ser Ser Thr Leu Tyr Arg Arg Pro Phe Asn Ile Gly Ile Asn Asn Gln
 355 360 365

Gln Leu Ser Val Leu Asp Gly Thr Glu Phe Ala Tyr Gly Thr Ser Ser
 370 375 380

Asn Leu Pro Ser Ala Val Tyr Arg Lys Ser Gly Thr Val Asp Ser Leu
 385 390 395 400

Asp Glu Ile Pro Pro Gln Asn Asn Asn Val Pro Pro Arg Gln Gly Phe
 405 410 415

Ser His Arg Leu Ser His Val Ser Met Phe Arg Ser Gly Phe Ser Asn
 420 425 430

Ser Ser Val Ser Ile Ile Arg Ala Pro Met Phe Ser Trp Ile His Arg
 435 440 445

Ser Ala Glu Phe Asn Asn Ile Ile Pro Ser Ser Gln Ile Thr Gln Ile
 450 455 460

Pro Leu Val Lys Ala Tyr Lys Leu Gln Ser Gly Ala Ser Val Val Ala
 465 470 475 480

Gly Pro Arg Phe Thr Gly Gly Asp Ile Ile Gln Cys Thr Glu Asn Gly
 485 490 495

Ser Ala Ala Thr Ile Tyr Val Thr Pro Asp Val Ser Tyr Ser Gln Lys
 500 505 510

Tyr Arg Ala Arg Ile His Tyr Ala Ser Thr Ser Gln Ile Thr Phe Thr
 515 520 525

Leu Ser Leu Asp Gly Ala Pro Phe Asn Gln Tyr Tyr Phe Asp Lys Thr
 530 535 540

Ile Asn Lys Gly Asp Thr Leu Thr Tyr Asn Ser Phe Asn Leu Ala Ser
 545 550 555 560

Phe Ser Thr Pro Phe Glu Leu Ser Gly Asn Asn Leu Gln Ile Gly Val
 565 570 575

Thr Gly Leu Ser Ala Gly Asp Lys Val Tyr Ile Asp Lys Ile Glu Phe
 580 585 590

Ile Pro Val Asn
 595

<210> 31
 <211> 1797

ES 2 601 577 T3

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia codificante de V4F

<400> 31

```

atgacggccg acaacaacac cgaggccctg gacagcagca ccaccaagga cgtgatccag    60
aagggcatca gcgtggtggg cgacctgctg ggcgtggtgg gcttcccctt cggcggcgcc    120
ctggtgagct tctacaccaa cttcctgaac accatctggc ccagcgagga ccctggaag    180
gccttcatgg agcaggtgga ggccctgatg gaccagaaga tcgcogacta cgccaagaac    240
aaggcactgg ccgagctaca gggcctccag aacaacgtgg aggactatgt gagcgccctg    300
agcagctggc agaagaacce cgctgcaccg ttccgcaacc cccacagcca gggccgcac    360
cgcgagctgt tcagccaggc cgagagccac ttccgcaaca gcatgccagc cttcgccatc    420
agcggctacg aggtgctggt cctgaccacc tacgcccagg ccgccaacac ccacctgttc    480
ctgctgaagg acgcccfaat ctacggagag gagtggggct acgagaagga ggacatcgcc    540
gagttctaca agcggcagct gaagctgacc caggagtaca ccgacctg cgtgaagtgg    600
tacaacgtgg gtctagacaa gctccgcggc agcagctacg agagctgggt gaacttcaac    660
cgctaccgcc gcgagatgac cctgacctg ctggacctga tcgcctgtt ccccctgtac    720
gacgtgccc tgtaccccaa ggaggtgaag accgagctga cccgcgacgt gctgaccgac    780
cccctcgtgg gcgtgaacaa cctgcgcggc tacggcacca ccttcagcaa catcgagaac    840
tacatccgca agccccacct gttcgactac ctgcaccgca tccagttcca cagcgtttc    900
cagcccggct actacggcaa cgacagcttc aactactgga gcggcaacta cgtgagcacc    960
cgccccagca tcggcagcaa cgacatcacc accagcccct tctacggcaa caagagcagc   1020
gagcccgtgc agaaccttga gttcaacggc gagaaggtgt accgcgcccgt ggctaacacc   1080
aacctggccg tgtggccctc tgcagtgtae agcggcgtga ccaaggtgga gttcagccag   1140
tacaacgacc agaccgacga ggccagcacc cagacctacg acagcaagcg caacgtgggc   1200
gccgtgagct gggacagcat cgaccagctg cccccgaga ccaccgacga gccctggag   1260
aagggctaca gccaccagct gaactacgtg atgtgcttcc tgatgcaggg cagccgcggc   1320
accatccccg tgetgacctg gaccacaag agcgtcgact tcttcaacat gatcgacagc   1380
aagaagatca cccagctcgc cctgaccaag agcaccaacc tgggcagcgg caccagcgtg   1440
gtgaagggcc ccggttcac cggcggcgac atcctgcgcc gcaccagccc cggccagatc   1500
agcacctgc gcgtgaacat caccgcccc ctgagccagc gctaccgct cgcacccac   1560
tacgccagca ccagccagat caccttacc ctgagcctgg acggggcccc cttcaaccaa   1620
tactacttcg acaagacat caacaaggc gacacctga cctacaacag cttcaacctg   1680
gccagcttca gcacccttt cgagctgagc ggaacaacc tccagatcgg cgtgaccggc   1740
ctgagcgcgg gcgacaaggt gtacatcgac aagatcgagt tcatccccgt gaactag   1797

```

<210> 32

< 211> 598

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Proteína V4F

ES 2 601 577 T3

<400> 32

Met Thr Ala Asp Asn Asn Thr Glu Ala Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys
 1 5 10 15
 Asp Val Ile Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val
 20 25 30
 Val Gly Phe Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe
 35 40 45
 Leu Asn Thr Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu
 50 55 60
 Gln Val Glu Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn
 65 70 75 80
 Lys Ala Leu Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr
 85 90 95
 Val Ser Ala Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg
 100 105 110
 Asn Pro His Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu
 115 120 125

ES 2 601 577 T3

Ser His Phe Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu
 130 135 140

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

Leu Leu Lys Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys
 165 170 175

Glu Asp Ile Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu
 180 185 190

Tyr Thr Asp His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu
 195 200 205

Arg Gly Ser Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg
 210 215 220

Glu Met Thr Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr
 225 230 235 240

Asp Val Arg Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp
 245 250 255

Val Leu Thr Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly
 260 265 270

Thr Thr Phe Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe
 275 280 285

Asp Tyr Leu His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr
 290 295 300

Tyr Gly Asn Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr
 305 310 315 320

Arg Pro Ser Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly
 325 330 335

Asn Lys Ser Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys
 340 345 350

Val Tyr Arg Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala
 355 360 365

ES 2 601 577 T3

Val Tyr Ser Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln
370 375 380

Thr Asp Glu Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly
385 390 395 400

Ala Val Ser Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp
405 410 415

Glu Pro Leu Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys
420 425 430

Phe Leu Met Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr
435 440 445

His Lys Ser Val Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile Thr
450 455 460

Gln Leu Ala Leu Thr Lys Ser Thr Asn Leu Gly Ser Gly Thr Ser Val
465 470 475 480

Val Lys Gly Pro Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Ser
485 490 495

Pro Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser
500 505 510

Gln Arg Tyr Arg Val Arg Ile His Tyr Ala Ser Thr Ser Gln Ile Thr
515 520 525

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Gly Ala Pro Phe Asn Gln Tyr Tyr Phe Asp
530 535 540

Lys Thr Ile Asn Lys Gly Asp Thr Leu Thr Tyr Asn Ser Phe Asn Leu
545 550 555 560

Ala Ser Phe Ser Thr Pro Phe Glu Leu Ser Gly Asn Asn Leu Gln Ile
565 570 575

Gly Val Thr Gly Leu Ser Ala Gly Asp Lys Val Tyr Ile Asp Lys Ile
580 585 590

Glu Phe Ile Pro Val Asn
595

<210> 33

<211> 1836

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia codificante de 5*V4F

ES 2 601 577 T3

<400> 33
atgactagta acggccgcca gtgtgctggt attcgccctt atgacggccg acaacaacac 60
cgaggcctgg acagcagcac caccaaggac gtgatccaga agggcatcag cgtggtgggc 120
gacctgctgg gcgtggtggg cttccccttc ggccggcgccc tggtagctt ctacaccaac 180
ttcctgaaca ccatctggcc cagcagggac ccctggaagg ccttcatgga gcaggtggag 240
gccctgatgg accagaagat cgccgactac gccagaaca aggcactggc cgagctacag 300
ggcctccaga acaacgtgga ggactatgtg agcgcctga gcagctggca gaagaacccc 360
gctgcaccgt tccgcaaccc ccacagccag ggccgcatcc gcgagctgtt cagccaggcc 420
gagagccact tccgcaacag catgccacgc ttcgccatca gggctacga ggtgctgttc 480
ctgaccacct acgcccaggc cgccaacacc cacctgttcc tgctgaagga cgcccaaatc 540
tacggagagg agtggggcta cgagaaggag gacatcgccg agttctaaa gcgccagctg 600
aagctgaccc aggagtacac cgaccactgc gtgaagtggc acaacgtggg tctagacaag 660
ctccgcgcca gcagctacga gagctgggtg aactcaacc gctaccgccc cgagatgacc 720
ctgaccgtgc tggacctgat cgccctgttc ccctgtacg acgtgcgccc gtaccccaag 780
gaggtgaaga ccgagetgac ccgcgactg ctgaccgacc ccatcgtggg cgtgaacaac 840
ctgcgcggtt acggcaccac cttcagcaac atcgagaact acatccgcaa gccccacctg 900
ttcgactacc tgaccgcat ccagttccac acgcgtttcc agcccggcta ctacggcaac 960
gacagcttca actactggag cggcaactac gtgagcacc gccccagcat cggcagcaac 1020
gacatcatca ccagcccctt ctacggcaac aagagcagcg agcccgtgca gaacctgag 1080
ttcaacggcg agaaggtgta ccgcccgtg gctaacacca acctggccgt gtggccctct 1140
gcagtgata gcggcgtgac caaggtggag ttcagccagt acaacgacca gaccgacgag 1200
gccagcacc agacctacga cagcaagcgc aacgtgggcg ccgtgagctg ggacagcatc 1260
gaccagctgc cccccgagac caccgacgag ccctggaga agggctacag ccaccagctg 1320
aactacgtga tgtgtctct gatgacggc agccgcgcca ccatccccgt gctgacctg 1380
accacaaga gcgtcgactt cttcaacatg atcgacagca agaagatcac ccagctcgcc 1440
ctgaccaaga gcaccaacct gggcagcggc accagcgtgg tgaaggccc cggcttcacc 1500
ggcggcgaca tcctgcgccc caccagcccc ggccagatca gcaccctgcg cgtgaacatc 1560
accgcccccc tgagccagcg ctaccgctc cgcacccact acgccagcac cagccagatc 1620
accttcccc tgagcctgga cggggcccc ttcaaccaat actactcga caagaccatc 1680
aacaaggcg acaccctgac ctacaacagc ttaacctgg ccagcttcag caccctttc 1740
gagctgagcg gcaacaacct ccagatcggc gtgaccggcc tgagcggcgg cgacaaggtg 1800
tacatcgaca agatcgagtt catccccgtg aactag 1836
<210> 34
< 211> 611
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Proteína 5*V4F

ES 2 601 577 T3

<400> 34

Met Thr Ser Asn Gly Arg Gln Cys Ala Gly Ile Arg Pro Tyr Asp Gly
1 5 10 15

Arg Gln Gln His Arg Gly Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys Asp Val Ile
20 25 30

Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val Val Gly Phe
35 40 45

Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe Leu Asn Thr
50 55 60

Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu Gln Val Glu
65 70 75 80

Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn Lys Ala Leu
85 90 95

Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr Val Ser Ala
100 105 110

Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg Asn Pro His
115 120 125

Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu Ser His Phe
130 135 140

Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu Val Leu Phe
145 150 155 160

Leu Thr Thr Tyr Ala Gln Ala Ala Asn Thr His Leu Phe Leu Leu Lys

ES 2 601 577 T3

165	170	175
Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys Glu Asp Ile 180 185 190		
Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu Tyr Thr Asp 195 200 205		
His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu Arg Gly Ser 210 215 220		
Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg Glu Met Thr 225 230 235 240		
Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr Asp Val Arg 245 250 255		
Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp Val Leu Thr 260 265 270		
Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly Thr Thr Phe 275 280 285		
Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe Asp Tyr Leu 290 295 300		
His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr Tyr Gly Asn 305 310 315 320		
Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr Arg Pro Ser 325 330 335		
Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly Asn Lys Ser 340 345 350		
Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys Val Tyr Arg 355 360 365		
Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala Val Tyr Ser 370 375 380		
Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln Thr Asp Glu 385 390 395 400		
Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly Ala Val Ser 405 410 415		

ES 2 601 577 T3

Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp Glu Pro Leu
420 425 430

Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys Phe Leu Met
435 440 445

Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr His Lys Ser
450 455 460

Val Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile Thr Gln Leu Ala
465 470 475 480

Leu Thr Lys Ser Thr Asn Leu Gly Ser Gly Thr Ser Val Val Lys Gly
485 490 495

Pro Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Ser Pro Gly Gln
500 505 510

Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Tyr
515 520 525

Arg Val Arg Ile His Tyr Ala Ser Thr Ser Gln Ile Thr Phe Thr Leu
530 535 540

Ser Leu Asp Gly Ala Pro Phe Asn Gln Tyr Tyr Phe Asp Lys Thr Ile
545 550 555 560

Asn Lys Gly Asp Thr Leu Thr Tyr Asn Ser Phe Asn Leu Ala Ser Phe
565 570 575

Ser Thr Pro Phe Glu Leu Ser Gly Asn Asn Leu Gln Ile Gly Val Thr
580 585 590

Gly Leu Ser Ala Gly Asp Lys Val Tyr Ile Asp Lys Ile Glu Phe Ile
595 600 605

Pro Val Asn
610

<210> 35

< 211> 1901

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia codificante de 2OL-7

ES 2 601 577 T3

<400> 35
atgacggccc acaacaacac cgaggccctg gacagcagca ccaccaagga cgtgatccag 60
aaggggcatca gcgtggtggg cgacctgctg ggcgtggtgg gcttcccctt cggcggcgcc 120
ctggtgagct tctacaccaa ctctctgaac accatctggc ccagcgagga cccctggaag 180
gccttcatgg agcaggtgga ggccctgatg gaccagaaga tcgccgacta cgccaagaac 240
aaggcactgg ccgagetaca gggcctccag aacaacgtgg aggactatgt gagcgccctg 300
agcagctggc agaagaacct cgctgcaccg ttccgcaacc cccacagcca gggccgcatc 360
cgcgagetgt tcagccaggc cgagagccac ttccgcaaca gcatgccagc ctctgccatc 420
agcggctacg aggtgctggt cctgaccacc taegtgcagc ccgccaacct gcacctgagc 480
gtgctgcgcg acgtcagcgt gttcggccag cgctggggct tcgacgccgc caccatcaac 540
agccgctaca acgacctgac ccgctgatc ggcaactaca ccgaccagc cgtgcgctgg 600
tacaacaccg gcctggagcg cgtgtggggg cccgacagcc gcgactggat caggtacaac 660
cagttccgcc gcgagetgac cctgacctg ctggacatcg tgagcctgtt cccaactac 720
gacagccgca cctaccccat ccgcaccgtg agccagctga cccgcgagat ttacaccaac 780
cccgtgctgg agaacttcga cggcagcttc cgcggcagcg cccagggcat cgagggcagc 840
atccgcagcc cccacctgat ggacatcctg aacagcatca ccctctacac cgacgcccac 900
cgcggcgagt actactggag cggccaccag atcatggcca gccccgtcgg ettcagcggc 960
cccgagttca ccttcccct gtacggcacc atgggcaacg ctgcacctca gcagcgcac 1020
gtggcacagc tgggcccagg agtgtaccgc accctgagca gcacctgta ccgtcgacct 1080
ttcaacatcg gcatcaacaa ccagcagctg agcgtgctgg acggcaccga gttcgcctac 1140
ggcaccagca gcaacctgcc cagcgcctg taccgcaaga gcggcaccgt ggacagcctg 1200
gacgagatcc cccctcagaa caacaacgtg ccacctcgac agggcttcag ccacctctg 1260
agccacgtga gcatgttccg cagtggcttc agcaacagca gcgtgagcat catccgtgca 1320
cctatgttca gctggattca ccgcagtgcc gagttaaca acatcatccc cagcagccag 1380
atcaccaga tccccctgac caagagcacc aacctgggca gcggcaccag cgtggtgaag 1440
ggccccggt tcaccggcgg cgacatcctg cgcgcacca gccccggcca gatcagcacc 1500
ctgcgctgga acatcaccgc cccctgagc cagcgtacc gcgtccgcat ccgctacgcc 1560
agcaccacca acctgcagtt ccacaccagc atcgacggc gccccatcaa ccagggcaac 1620
ttcagcgcca ccatgagcag cggcagcaac ctgcagagcg gcagcttccg caccgtggc 1680
ttcaccacc ccttcaactt cagcaacggc agcagcgtgt tcacctgag cggccacgtg 1740
ttcaacagcg gcaacaggt gtacatcgac cgcacagct tcgtgccgc cgaggtgacc 1800
ttcagggccg agtacacct ggagagggct cagaaggccg tgaacgagct gttcaccagc 1860
agcaaccaga tcggcctgaa gaccgacgtg accgactacc a 1901
<210> 36
< 211> 633
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Proteína 2OL-7

ES 2 601 577 T3

<400> 36

Met Thr Ala Asp Asn Asn Thr Glu Ala Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys
 1 5 10 15

Asp Val Ile Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val
 20 25 30

Val Gly Phe Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe
 35 40 45

Leu Asn Thr Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu
 50 55 60

Gln Val Glu Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn
 65 70 75 80

Lys Ala Leu Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr
 85 90 95

Val Ser Ala Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg
 100 105 110

Asn Pro His Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu
 115 120 125

Ser His Phe Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu
 130 135 140

Val Leu Phe Leu Thr Thr Tyr Val Gln Ala Ala Asn Leu His Leu Ser
 145 150 155 160

Val Leu Arg Asp Val Ser Val Phe Gly Gln Arg Trp Gly Phe Asp Ala
 165 170 175

Ala Thr Ile Asn Ser Arg Tyr Asn Asp Leu Thr Arg Leu Ile Gly Asn

ES 2 601 577 T3

180	185	190																				
Tyr	Thr	Asp	His	Ala	Val	Arg	Trp	Tyr	Asn	Thr	Gly	Leu	Glu	Arg	Val							
		195					200					205										
Trp	Gly	Pro	Asp	Ser	Arg	Asp	Trp	Ile	Arg	Tyr	Asn	Gln	Phe	Arg	Arg							
	210					215					220											
Glu	Leu	Thr	Leu	Thr	Val	Leu	Asp	Ile	Val	Ser	Leu	Phe	Pro	Asn	Tyr							
225					230					235					240							
Asp	Ser	Arg	Thr	Tyr	Pro	Ile	Arg	Thr	Val	Ser	Gln	Leu	Thr	Arg	Glu							
				245					250					255								
Ile	Tyr	Thr	Asn	Pro	Val	Leu	Glu	Asn	Phe	Asp	Gly	Ser	Phe	Arg	Gly							
			260					265						270								
Ser	Ala	Gln	Gly	Ile	Glu	Gly	Ser	Ile	Arg	Ser	Pro	His	Leu	Met	Asp							
		275					280					285										
Ile	Leu	Asn	Ser	Ile	Thr	Ile	Tyr	Thr	Asp	Ala	His	Arg	Gly	Glu	Tyr							
	290					295					300											
Tyr	Trp	Ser	Gly	His	Gln	Ile	Met	Ala	Ser	Pro	Val	Gly	Phe	Ser	Gly							
305					310					315					320							
Pro	Glu	Phe	Thr	Phe	Pro	Leu	Tyr	Gly	Thr	Met	Gly	Asn	Ala	Ala	Pro							
				325					330						335							
Gln	Gln	Arg	Ile	Val	Ala	Gln	Leu	Gly	Gln	Gly	Val	Tyr	Arg	Thr	Leu							
			340					345					350									
Ser	Ser	Thr	Leu	Tyr	Arg	Arg	Pro	Phe	Asn	Ile	Gly	Ile	Asn	Asn	Gln							
		355					360					365										
Gln	Leu	Ser	Val	Leu	Asp	Gly	Thr	Glu	Phe	Ala	Tyr	Gly	Thr	Ser	Ser							
	370					375					380											
Asn	Leu	Pro	Ser	Ala	Val	Tyr	Arg	Lys	Ser	Gly	Thr	Val	Asp	Ser	Leu							
385					390					395					400							
Asp	Glu	Ile	Pro	Pro	Gln	Asn	Asn	Asn	Val	Pro	Pro	Arg	Gln	Gly	Phe							
				405					410					415								
Ser	His	Arg	Leu	Ser	His	Val	Ser	Met	Phe	Arg	Ser	Gly	Phe	Ser	Asn							
			420					425					430									

ES 2 601 577 T3

Ser Ser Val Ser Ile Ile Arg Ala Pro Met Phe Ser Trp Ile His Arg
 435 440 445

Ser Ala Glu Phe Asn Asn Ile Ile Pro Ser Ser Gln Ile Thr Gln Ile
 450 455 460

Pro Leu Thr Lys Ser Thr Asn Leu Gly Ser Gly Thr Ser Val Val Lys
 465 470 475 480

Gly Pro Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Ser Pro Gly
 485 490 495

Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg
 500 505 510

Tyr Arg Val Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu Gln Phe His
 515 520 525

Thr Ser Ile Asp Gly Arg Pro Ile Asn Gln Gly Asn Phe Ser Ala Thr
 530 535 540

Met Ser Ser Gly Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ser Phe Arg Thr Val Gly
 545 550 555 560

Phe Thr Thr Pro Phe Asn Phe Ser Asn Gly Ser Ser Val Phe Thr Leu
 565 570 575

Ser Ala His Val Phe Asn Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile Asp Arg Ile
 580 585 590

Glu Phe Val Pro Ala Glu Val Thr Phe Glu Ala Glu Tyr Asp Leu Glu
 595 600 605

Arg Ala Gln Lys Ala Val Asn Glu Leu Phe Thr Ser Ser Asn Gln Ile
 610 615 620

Gly Leu Lys Thr Asp Val Thr Asp Tyr
 625 630

<210> 37

<211> 1943

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia codificante de T7-2OL-7

ES 2 601 577 T3

<400> 37
atggctagca tgactggtgg acagcaaatg ggtcgcggat ccatgacggc cgacaacaac 60
accgaggccc tggacagcag caccaccaag gacgtgatcc agaagggcat cagcgtggtg 120
ggcgacctgc tgggctggtt gggcttcccc ttccggcggc ccctggtgag cttctacacc 180
aacttctctga acaccatctg gccccagcag gacccctgga aggccttcat ggagcaggtg 240
gaggccctga tggaccagaa gatcgccgac tacgccaaga acaaggcact ggccgagcta 300
cagggcctcc agaacaacgt ggaggactat gtgagcgcgc tgagcagctg gcagaagaac 360
cccgtgcac cgttccgcaa cccccacagc caggggccga tccgcgagct gttcagccag 420
gccgagagcc acttccgcaa cagcatgccc agcttcgcca tcagcggcta cgaggtgctg 480
ttctgacca cctactgtga ggcggccaac ctgcacctga gcgtgctgag cgacgtcagc 540
gtgttcggcc agcgtggtt cttcgacgcc gccaccatca acagccgcta caacgacctg 600
accgcctga tcggcaacta caccgaccac gccgtgctgt ggtacaacac cggcctggag 660
cgcgtgtggg gtcccagcag ccgcgactgg atcaggtaca accagttccg ccgcgagctg 720
accctgaccg tgetggacat cgtgagcctg tccccaaact acgacagccg cacctacccc 780
atccgcaccg tgagccagct gaccgcgag atttacacca accccgtgct ggagaacttc 840
gacggcagct tccgcggcag cccccagggc atcgagggca gcatccgag cccccacctg 900
atggacatcc tgaacagcat caccatctac accgacgccc accgcggcga gtactactgg 960
agcggccacc agatcatggc cagccccgtc ggttcagcgc gccccgagtt caccttcccc 1020
ctgtacggca ccatgggcaa cgctgcacct cagcagcga tcgtggcaca gctgggccag 1080
ggagtgtacc gcaccctgag cagcaccttg taccgtcgac ctttcaacat cggcatcaac 1140
aaccagcagc tgagcgtgct ggacggcacc gagttcgcct acggcaccag cagcaacctg 1200
cccagcgcg tgtaccgcaa gagcggcacc gtggacagcc tggacgagat cccccctcag 1260
aacaacaacg tgccacctcg acagggcttc agccaccgtc tgagccacgt gagcatgttc 1320
cgcagtggct tcagcaacag cagcgtgagc atcatccgtg cacctatgtt cagctggatt 1380
caccgcagtg ccgagttcaa caacatcctc cccagcagcc agatcacca gatccccctg 1440
accaagagca ccaacctggg cagcggcacc agcgtggtga agggccccgg cttcaccggc 1500
ggcgacatcc tgcgccgac cagccccggc cagatcagca cctgcccgtg gaacatcacc 1560
gccccctga gccagcagta ccgcgtccgc atccgctacg ccagcaccac caacctgacg 1620
ttccacacca gcatcgacgg ccgccccatc aaccagggca acttcagcgc caccatgagc 1680
agcggcagca acctgcagag cggcagcttc cgcaccgtgg gcttcaccac ccccttcaac 1740
ttcagcaacg gcagcagcgt gttcaccctg agcgcaccag tgttcaacag cggcaacgag 1800
gtgtacatcg accgcatcga gttcgtgccg gccgaggtga ccttcgaggc cgagtacgac 1860
ctggagaggg ctcagaaggc cgtgaacgag ctgttcacca gcagcaacca gatcggcctg 1920
aagaccgacg tgaccgacta cca 1943
<210> 38
< 211> 647
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Proteína T7-2OL-7

ES 2 601 577 T3

<400> 38

Met Ala Ser Met Thr Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Gly Ser Met Thr
 1 5 10 15

Ala Asp Asn Asn Thr Glu Ala Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys Asp Val
 20 25 30

Ile Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val Val Gly
 35 40 45

Phe Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe Leu Asn
 50 55 60

Thr Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu Gln Val
 65 70 75 80

Glu Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn Lys Ala
 85 90 95

Leu Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr Val Ser
 100 105 110

Ala Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg Asn Pro
 115 120 125

His Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu Ser His
 130 135 140

Phe Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu Val Leu
 145 150 155 160

Phe Leu Thr Thr Tyr Val Gln Ala Ala Asn Leu His Leu Ser Val Leu
 165 170 175

ES 2 601 577 T3

Arg Asp Val Ser Val Phe Gly Gln Arg Trp Gly Phe Asp Ala Ala Thr
 180 185 190

Ile Asn Ser Arg Tyr Asn Asp Leu Thr Arg Leu Ile Gly Asn Tyr Thr
 195 200 205

Asp His Ala Val Arg Trp Tyr Asn Thr Gly Leu Glu Arg Val Trp Gly
 210 215 220

Pro Asp Ser Arg Asp Trp Ile Arg Tyr Asn Gln Phe Arg Arg Glu Leu
 225 230 235 240

Thr Leu Thr Val Leu Asp Ile Val Ser Leu Phe Pro Asn Tyr Asp Ser
 245 250 255

Arg Thr Tyr Pro Ile Arg Thr Val Ser Gln Leu Thr Arg Glu Ile Tyr
 260 265 270

Thr Asn Pro Val Leu Glu Asn Phe Asp Gly Ser Phe Arg Gly Ser Ala
 275 280 285

Gln Gly Ile Glu Gly Ser Ile Arg Ser Pro His Leu Met Asp Ile Leu
 290 295 300

Asn Ser Ile Thr Ile Tyr Thr Asp Ala His Arg Gly Glu Tyr Tyr Trp
 305 310 315 320

Ser Gly His Gln Ile Met Ala Ser Pro Val Gly Phe Ser Gly Pro Glu
 325 330 335

Phe Thr Phe Pro Leu Tyr Gly Thr Met Gly Asn Ala Ala Pro Gln Gln
 340 345 350

Arg Ile Val Ala Gln Leu Gly Gln Gly Val Tyr Arg Thr Leu Ser Ser
 355 360 365

Thr Leu Tyr Arg Arg Pro Phe Asn Ile Gly Ile Asn Asn Gln Gln Leu
 370 375 380

Ser Val Leu Asp Gly Thr Glu Phe Ala Tyr Gly Thr Ser Ser Asn Leu
 385 390 395 400

Pro Ser Ala Val Tyr Arg Lys Ser Gly Thr Val Asp Ser Leu Asp Glu
 405 410 415

ES 2 601 577 T3

Ile Pro Pro Gln Asn Asn Asn Val Pro Pro Arg Gln Gly Phe Ser His
420 425 430

Arg Leu Ser His Val Ser Met Phe Arg Ser Gly Phe Ser Asn Ser Ser
435 440 445

Val Ser Ile Ile Arg Ala Pro Met Phe Ser Trp Ile His Arg Ser Ala
450 455 460

Glu Phe Asn Asn Ile Ile Pro Ser Ser Gln Ile Thr Gln Ile Pro Leu
465 470 475 480

Thr Lys Ser Thr Asn Leu Gly Ser Gly Thr Ser Val Val Lys Gly Pro
485 490 495

Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Ser Pro Gly Gln Ile
500 505 510

Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Tyr Arg
515 520 525

Val Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu Gln Phe His Thr Ser
530 535 540

Ile Asp Gly Arg Pro Ile Asn Gln Gly Asn Phe Ser Ala Thr Met Ser
545 550 555 560

Ser Gly Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ser Phe Arg Thr Val Gly Phe Thr
565 570 575

Thr Pro Phe Asn Phe Ser Asn Gly Ser Ser Val Phe Thr Leu Ser Ala
580 585 590

His Val Phe Asn Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile Asp Arg Ile Glu Phe
595 600 605

Val Pro Ala Glu Val Thr Phe Glu Ala Glu Tyr Asp Leu Glu Arg Ala
610 615 620

Gln Lys Ala Val Asn Glu Leu Phe Thr Ser Ser Asn Gln Ile Gly Leu
625 630 635 640

Lys Thr Asp Val Thr Asp Tyr
645

<210> 39

< 211> 1940

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia codificante de 5*2OL-7

ES 2 601 577 T3

<400> 39
atgactagta acggcgcgcca gtgtgctggt attcggcctt atgacggccg acaacaacac 60
cgaggcctgg acagcagcac caccaaggac gtgatccaga agggcatcag cgtggtgggc 120
gacctgctgg gcgtggtggg cttccccttc ggcggcgccc tggtagctt ctacaccaac 180
ttcctgaaca ccatctggcc cagcgaggac ccctggaagg ccttcatgga gcaggtggag 240
gcctgatgg accagaagat cgccgactac gccagaaca aggcactggc cgagctacag 300
ggcctccaga acaacgtgga ggactatgtg agcgcctga gcagctggca gaagaacccc 360
gctgcaccgt tccgcaaccc ccacagccag ggcgcatcc gcgagctgtt cagccaggcc 420
gagagccact tccgcaacag catgcccagc ttcgcatca gcggtacga ggtgctgttc 480
ctgaccacct acgtgcagge cgccaacctg cacctgagcg tgctgcgca cgtcagcgtg 540
ttcggccagc gctggggctt cgacgcgcc accatcaaca gccgtataa cgacctgacc 600
cgctgatcg gcaactacac cgaccagcc gtgcgctggt acaacaccgg cctggagcgc 660
gtgtggggtc ccgacagccg cgactggatc aggtacaacc agttccgccg cgagctgacc 720
ctgaccgtgc tggacatcgt gagcctgttc cccaactacg acagccgac ctaccccatc 780
cgcaccgtga gccagctgac ccgcgagatt tacaccaacc ccgtgctgga gaacttcgac 840
ggcagcttcc gcggcagcgc ccagggcatc gagggcagca tccgagccc ccacctgatg 900
gacatcctga acagcatcac catctacacc gacgccacc gcggcgagta ctactggagc 960
ggccaccaga tcatggccag ccccgctcggc ttcagcggcc ccgagttcac cttcccctg 1020
tacggcacca tgggcaacgc tgcacctcag cagcgcacg tggcacagct gggccaggga 1080
gtgtaccgca ccctgagcag caccctgtac cgtcgacct tcaacatcgg catcaacaac 1140
cagcagctga gcgtgctgga cggcaccgag ttcgctacg gcaccagcag caacctgccc 1200
agcgcctgt accgcaagag cggcaccgtg gacagcctgg acgagatccc ccctcagaac 1260
aacaacgtgc cacctcgaca gggcttcagc caccgtctga gccacgtgag catgttccgc 1320
agtggcttca gcaacagcag cgtgagcatc atccgtgac ctatgttcag ctggattcac 1380
cgcagtgccg agttcaaaa catcatcccc agcagccaga taccagat cccctgacc 1440
aagagacca acctgggag cggcaccagc gtggtgaagg gccccgctt caccggcggc 1500
gacatcctgc gccgcaccag ccccggccag atcagcacc tgccgctgaa catcaccgcc 1560
cccctgagcc agcgtaccg cgtccgcatc cgctacgcca gcaccacaa cctgcagttc 1620
cacaccagca tcgacggccg ccccatcaac cagggcaact tcagcggccac catgagcagc 1680
ggcagcaacc tgcagagcgg cagcttcgc accgtgggt tcaccacccc cttcaacttc 1740
agcaacggca gcagcgtgtt caccctgagc gccacgtgt tcaacagcgg caacgaggtg 1800
tacatcgacc gcatcgagtt cgtgcccgc gaggtgacct tcgagggcga gtacgacctg 1860
gagagggctc agaaggccgt gaacgagctg ttcaccagca gcaaccagat cggcctgaag 1920
accgacgtga ccgactacca 1940
<210> 40
< 211> 646
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Proteína 5*20L-7

ES 2 601 577 T3

<400> 40

Met Thr Ser Asn Gly Arg Gln Cys Ala Gly Ile Arg Pro Tyr Asp Gly
1 5 10 15

Arg Gln Gln His Arg Gly Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys Asp Val Ile
20 25 30

Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val Val Gly Phe
35 40 45

Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe Leu Asn Thr
50 55 60

Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu Gln Val Glu
65 70 75 80

Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn Lys Ala Leu
85 90 95

Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr Val Ser Ala
100 105 110

Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg Asn Pro His
115 120 125

Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu Ser His Phe
130 135 140

Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu Val Leu Phe

ES 2 601 577 T3

Ser Ala Val Tyr Arg Lys Ser Gly Thr Val Asp Ser Leu Asp Glu Ile
405 410 415

Pro Pro Gln Asn Asn Asn Val Pro Pro Arg Gln Gly Phe Ser His Arg
420 425 430

Leu Ser His Val Ser Met Phe Arg Ser Gly Phe Ser Asn Ser Ser Val
435 440 445

Ser Ile Ile Arg Ala Pro Met Phe Ser Trp Ile His Arg Ser Ala Glu
450 455 460

Phe Asn Asn Ile Ile Pro Ser Ser Gln Ile Thr Gln Ile Pro Leu Thr
465 470 475 480

Lys Ser Thr Asn Leu Gly Ser Gly Thr Ser Val Val Lys Gly Pro Gly
485 490 495

Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Ser Pro Gly Gln Ile Ser
500 505 510

Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Tyr Arg Val
515 520 525

Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu Gln Phe His Thr Ser Ile
530 535 540

Asp Gly Arg Pro Ile Asn Gln Gly Asn Phe Ser Ala Thr Met Ser Ser
545 550 555 560

Gly Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ser Phe Arg Thr Val Gly Phe Thr Thr
565 570 575

Pro Phe Asn Phe Ser Asn Gly Ser Ser Val Phe Thr Leu Ser Ala His
580 585 590

Val Phe Asn Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile Asp Arg Ile Glu Phe Val
595 600 605

Pro Ala Glu Val Thr Phe Glu Ala Glu Tyr Asp Leu Glu Arg Ala Gln
610 615 620

Lys Ala Val Asn Glu Leu Phe Thr Ser Ser Asn Gln Ile Gly Leu Lys
625 630 635 640

Thr Asp Val Thr Asp Tyr
645

<210> 41

< 211> 1917

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia codificante de 2OL-10

ES 2 601 577 T3

```

<400> 41
atgacggccg acaacaacac cgagggccctg gacagcagca ccaccaagga cgtgatccag      60
aagggcatca gcgtggtggg cgacctgctg ggcgtggtgg gcttcccctt cggcggcgcc      120
ctggtgagct tctacaccaa ctctctgaac accatctggc ccagcgagga cccctggaag      180
gccttcatgg agcaggtgga ggcctgatg gaccagaaga tcgccgacta cgccaagaac      240
aaggcactgg ccgagctaca gggcctccag aacaacgtgg aggactatgt gagcgcctcg      300
agcagctggc agaagaacct cgctgcaccg ttccgcaacc cccacagcca gggccgcatc      360
cgcgagctgt tcagccaggc cgagagccac ttccgcaaca gcatgccagc ctctgccatc      420
agcggctacg aggtgctggt cctgaccacc tacgccaggc ccgccaacac ccacctgttc      480
ctgctgaagg acgcccfaat ctacggagag gagtggggct acgagaagga ggacatcgcc      540
gagttctaca agcggcagct gaagctgacc caggagtaca ccgaccactg cgtgaagtgg      600
tacaacgtgg gtctagacaa gctccgcggc agcagctacg agagctgggt gaacttcaac      660
cgtaccgcc gcgagatgac cctgaccgtg ctggacatcg tgagcctgtt cccaactac      720
gacagccgca cctaccccat ccgcaaccgt agccagctga ccgcgagat ttacaccaac      780
cccgctgctg agaacttcga cggcagcttc cgcggcagcg cccagggcat cgagggcagc      840
atccgcagcc cccacctgat ggacatcctg aacagcatca ccatctaac cgacgcccac      900
cgcggcgagt actactggag cggccaccag atcatggcca gcccctcgg cttcagcggc      960
cccgagttca ccttcccctt gtaccggacc atgggcaacg ctgcacctca gcagcgcac      1020
gtggcacagc tgggccaggg agtgtaccgc accctgagca gcaccctgta ccgtcgacct      1080
ttcaacatcg gcatcaacaa ccagcagctg agcgtgctgg acggcaccga gttcgcctac      1140
ggcaccagca gcaacctgcc cagcgcctg taccgcaaga gcggcaccgt ggacagcctg      1200
gacgagatcc cccctcagaa caacaacgtg ccacctcgac agggcttcag ccacctctg      1260
agccacgtga gcatgttccg cagtggcttc agcaacagca gcgtgagcat catccgtgca      1320
cctatgttca gctggattca ccgcagtgcc gagttaaca acatcatccc cagcagccag      1380
atcaccaga tccccctgac caagagcacc aacctgggca gcggcaccag cgtggtgaag      1440
ggccccggct tcaccggcgg cgacatcctg ccccgcacca gccccggcca gatcagcacc      1500
ctgcgcgtga acatcaccgc cccctgagc cagcgtacc gcgtccgcat ccgctacgcc      1560
agcaccacca acctgcagtt ccacaccagc atcgacggcc gcccacaa ccagggcaac      1620
ttcagcgcca ccatgagcag cggcagcaac ctgcagagcg gcagcttcg caccgtgggc      1680
ttcaccaccc ccttcaactt cagcaacggc agcagcgtgt tcacctgag cggccacgtg      1740
ttcaacagcg gcaacgaggt gtacatcgac cgcacagagt tcgtgcccgc cgaggtgacc      1800
ttcgaggccg agtacgacct ggagagggct cagaaggccg tgaacgagct gttcaccagc      1860
agcaaccaga tcggcctgaa gaccgacgtg accgactacc acatcgatca ggtgtag      1917
<210> 42
< 211> 638
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Proteína 20L-10

```

ES 2 601 577 T3

<400> 42

Met Thr Ala Asp Asn Asn Thr Glu Ala Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys
 1 5 10 15
 Asp Val Ile Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val
 20 25 30
 Val Gly Phe Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe
 35 40 45
 Leu Asn Thr Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu
 50 55 60
 Gln Val Glu Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn
 65 70 75 80
 Lys Ala Leu Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr
 85 90 95
 Val Ser Ala Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg
 100 105 110
 Asn Pro His Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu
 115 120 125
 Ser His Phe Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu

ES 2 601 577 T3

130

135

140

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

Leu Leu Lys Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys
 165 170 175

Glu Asp Ile Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu
 180 185 190

Tyr Thr Asp His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu
 195 200 205

Arg Gly Ser Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg
 210 215 220

Glu Met Thr Leu Thr Val Leu Asp Ile Val Ser Leu Phe Pro Asn Tyr
 225 230 235 240

Asp Ser Arg Thr Tyr Pro Ile Arg Thr Val Ser Gln Leu Thr Arg Glu
 245 250 255

Ile Tyr Thr Asn Pro Val Leu Glu Asn Phe Asp Gly Ser Phe Arg Gly
 260 265 270

Ser Ala Gln Gly Ile Glu Gly Ser Ile Arg Ser Pro His Leu Met Asp
 275 280 285

Ile Leu Asn Ser Ile Thr Ile Tyr Thr Asp Ala His Arg Gly Glu Tyr
 290 295 300

Tyr Trp Ser Gly His Gln Ile Met Ala Ser Pro Val Gly Phe Ser Gly
 305 310 315 320

Pro Glu Phe Thr Phe Pro Leu Tyr Gly Thr Met Gly Asn Ala Ala Pro
 325 330 335

Gln Gln Arg Ile Val Ala Gln Leu Gly Gln Gly Val Tyr Arg Thr Leu
 340 345 350

Ser Ser Thr Leu Tyr Arg Arg Pro Phe Asn Ile Gly Ile Asn Asn Gln
 355 360 365

Gln Leu Ser Val Leu Asp Gly Thr Glu Phe Ala Tyr Gly Thr Ser Ser
 370 375 380

ES 2 601 577 T3

Asn Leu Pro Ser Ala Val Tyr Arg Lys Ser Gly Thr Val Asp Ser Leu
385 390 395 400

Asp Glu Ile Pro Pro Gln Asn Asn Asn Val Pro Pro Arg Gln Gly Phe
405 410 415

Ser His Arg Leu Ser His Val Ser Met Phe Arg Ser Gly Phe Ser Asn
420 425 430

Ser Ser Val Ser Ile Ile Arg Ala Pro Met Phe Ser Trp Ile His Arg
435 440 445

Ser Ala Glu Phe Asn Asn Ile Ile Pro Ser Ser Gln Ile Thr Gln Ile
450 455 460

Pro Leu Thr Lys Ser Thr Asn Leu Gly Ser Gly Thr Ser Val Val Lys
465 470 475 480

Gly Pro Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Ser Pro Gly
485 490 495

Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg
500 505 510

Tyr Arg Val Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu Gln Phe His
515 520 525

Thr Ser Ile Asp Gly Arg Pro Ile Asn Gln Gly Asn Phe Ser Ala Thr
530 535 540

Met Ser Ser Gly Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ser Phe Arg Thr Val Gly
545 550 555 560

Phe Thr Thr Pro Phe Asn Phe Ser Asn Gly Ser Ser Val Phe Thr Leu
565 570 575

Ser Ala His Val Phe Asn Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile Asp Arg Ile
580 585 590

Glu Phe Val Pro Ala Glu Val Thr Phe Glu Ala Glu Tyr Asp Leu Glu
595 600 605

Arg Ala Gln Lys Ala Val Asn Glu Leu Phe Thr Ser Ser Asn Gln Ile
610 615 620

Gly Leu Lys Thr Asp Val Thr Asp Tyr His Ile Asp Gln Val
625 630 635

<210> 43

<211> 1956

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia codificante de 5*2OL-10

ES 2 601 577 T3

<400> 43
atgactagta acggccgcca gtgtgctggt attcgcctt atgacggccg acaacaacac 60
cgaggcctgg acagcagcac caccaaggac gtgatccaga agggcatcag cgtggtgggc 120
gacctgctgg gcgtggtggg ctcccccttc ggcggogccc tggtagctt ctacaccaac 180
ttcctgaaca ccatctggcc cagcagggac ccctggaagg ccttcatgga gcaggtggag 240
gccctgatgg accagaagat cgccgactac gccaaagaaca aggcactggc cgagctacag 300
ggcctccaga acaacgtgga ggactatgtg agcgcctga gcagctggca gaagaacccc 360
gctgcaccgt tccgcaaccc ccacagccag ggcgcatcc gcgagctgtt cagccaggcc 420
gagagccact tccgcaacag catgcccagc ttcgcatca gcggctacga ggtgctgttc 480
ctgaccacct acgcccaggc cgccaacacc cacctgttcc tgctgaagga cgcccaaatc 540
tacggagagg agtggggcta cgagaaggag gacatcgccg agttctaca gcgccagctg 600
aagctgaccc aggagtacac cgaccactgc gtgaagtggg acaacgtggg tctagacaag 660
ctccgcgga gcagctacga gagctgggtg aacttcaacc gctaccgccg cgagatgacc 720
ctgaccgtgc tggacatcgt gagcctgttc cccaactacg acagccgac ctaccccatc 780
cgcaccgtga gccagctgac ccgcgagatt tacaccaacc ccgtgctgga gaacttcgac 840
ggcagcttcc gcggcagcgc ccagggcatc gagggcagca tccgcagccc ccacctgatg 900
gacatcctga acagcatcac catctacacc gacgcccacc gcggcgagta ctactggagc 960
ggccaccaga tcatggccag ccccgctcggc ttcagcggcc ccgagttcac ctccccctg 1020
tacggcacca tgggcaacgc tgcacctcag cagcgcacgc tggcacagct gggccagggg 1080
gtgtaccgca ccctgagcag caccctgtac cgtcgacctt tcaacatcgg catcaacaac 1140
cagcagctga gcgtgctgga cggcaccgag ttcgcctacg gcaccagcag caacctgcc 1200
agcgcctgt accgcaagag cggcaccgtg gacagcctgg acgagatccc ccctcagaac 1260
aacaacgtgc cacctcgaca gggcttcagc caccgtctga gccacgtgag catgttccgc 1320
agtggcttca gcaacagcag cgtgagcacc atccgtgac ctatgttcag ctggattcac 1380
cgcagtgccg agttcaacaa catcatcccc agcagccaga tcaccagat cccctgacc 1440
aagagacca acctgggcag cggcaccagc gtggtgaagg gccccggctt caccggcggc 1500
gacatcctgc gccgcaccag ccccggccag atcagcacc tgcgcgtgaa catcaccgcc 1560
cccctgagcc agcgtaccg cgtccgcacc cgtacgcca gcaccaccaa cctgcagttc 1620
cacaccagca tcgacggccc ccccatcaac cagggcaact tcagcggcac catgagcagc 1680
ggcagcaacc tgagagcgg cagcttccgc accgtgggct tcaccacccc cttcaacttc 1740
agcaacggca gcagcgtgtt caccctgagc gccacgtgt tcaacagcgg caacgaggtg 1800
tacatcgacc gcatcgagtt cgtgcccgc gaggtgacct tcgagccga gtacgacctg 1860
gagaggctc agaagccgt gaacgagctg ttcaccagca gcaaccagat cggcctgaag 1920
accgacgtga ccgactacca catcgatcag gtgtag 1956
<210> 44
< 211> 651
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Proteína 5*2OL-10

ES 2 601 577 T3

<400> 44

Met Thr Ser Asn Gly Arg Gln Cys Ala Gly Ile Arg Pro Tyr Asp Gly
 1 5 10 15

Arg Gln Gln His Arg Gly Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys Asp Val Ile
 20 25 30

Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val Val Gly Phe
 35 40 45

Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe Leu Asn Thr
 50 55 60

Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu Gln Val Glu
 65 70 75 80

Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn Lys Ala Leu
 85 90 95

Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr Val Ser Ala
 100 105 110

Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg Asn Pro His
 115 120 125

ES 2 601 577 T3

Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu Ser His Phe
 130 135 140

Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu Val Leu Phe
 145 150 155 160

Leu Thr Thr Tyr Ala Gln Ala Ala Asn Thr His Leu Phe Leu Leu Lys
 165 170 175

Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys Glu Asp Ile
 180 185 190

Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu Tyr Thr Asp
 195 200 205

His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu Arg Gly Ser
 210 215 220

Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg Glu Met Thr
 225 230 235 240

Leu Thr Val Leu Asp Ile Val Ser Leu Phe Pro Asn Tyr Asp Ser Arg
 245 250 255

Thr Tyr Pro Ile Arg Thr Val Ser Gln Leu Thr Arg Glu Ile Tyr Thr
 260 265 270

Asn Pro Val Leu Glu Asn Phe Asp Gly Ser Phe Arg Gly Ser Ala Gln
 275 280 285

Gly Ile Glu Gly Ser Ile Arg Ser Pro His Leu Met Asp Ile Leu Asn
 290 295 300

Ser Ile Thr Ile Tyr Thr Asp Ala His Arg Gly Glu Tyr Tyr Trp Ser
 305 310 315 320

Gly His Gln Ile Met Ala Ser Pro Val Gly Phe Ser Gly Pro Glu Phe
 325 330 335

Thr Phe Pro Leu Tyr Gly Thr Met Gly Asn Ala Ala Pro Gln Gln Arg
 340 345 350

Ile Val Ala Gln Leu Gly Gln Gly Val Tyr Arg Thr Leu Ser Ser Thr
 355 360 365

ES 2 601 577 T3

Leu Tyr Arg Arg Pro Phe Asn Ile Gly Ile Asn Asn Gln Gln Leu Ser
 370 375 380
 Val Leu Asp Gly Thr Glu Phe Ala Tyr Gly Thr Ser Ser Asn Leu Pro
 385 390 395 400
 Ser Ala Val Tyr Arg Lys Ser Gly Thr Val Asp Ser Leu Asp Glu Ile
 405 410 415
 Pro Pro Gln Asn Asn Asn Val Pro Pro Arg Gln Gly Phe Ser His Arg
 420 425 430
 Leu Ser His Val Ser Met Phe Arg Ser Gly Phe Ser Asn Ser Ser Val
 435 440 445
 Ser Ile Ile Arg Ala Pro Met Phe Ser Trp Ile His Arg Ser Ala Glu
 450 455 460
 Phe Asn Asn Ile Ile Pro Ser Ser Gln Ile Thr Gln Ile Pro Leu Thr
 465 470 475 480
 Lys Ser Thr Asn Leu Gly Ser Gly Thr Ser Val Val Lys Gly Pro Gly
 485 490 495
 Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Ser Pro Gly Gln Ile Ser
 500 505 510
 Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Tyr Arg Val
 515 520 525
 Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu Gln Phe His Thr Ser Ile
 530 535 540
 Asp Gly Arg Pro Ile Asn Gln Gly Asn Phe Ser Ala Thr Met Ser Ser
 545 550 555 560
 Gly Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ser Phe Arg Thr Val Gly Phe Thr Thr
 565 570 575
 Pro Phe Asn Phe Ser Asn Gly Ser Ser Val Phe Thr Leu Ser Ala His
 580 585 590
 Val Phe Asn Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile Asp Arg Ile Glu Phe Val
 595 600 605
 Pro Ala Glu Val Thr Phe Glu Ala Glu Tyr Asp Leu Glu Arg Ala Gln
 610 615 620
 Lys Ala Val Asn Glu Leu Phe Thr Ser Ser Asn Gln Ile Gly Leu Lys
 625 630 635 640
 Thr Asp Val Thr Asp Tyr His Ile Asp Gln Val
 645 650
 <210> 45
 <211> 1821

ES 2 601 577 T3

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia codificante de 20L-12A

<400> 45

```

atggacaaca accccaacat caacgagtg c atcccctaca actgcctgag caaccccgag      60
gtggagggtgc tgggcggcga gcgcatcgag accggctaca cccccatcga catcagcctg     120
agcctgaccc agttcctgct gagcgagttc gtgcccggcg ccggcttcgt gctgggcctg     180
gtggacatca tctggggcat cttcgccccc agccagtggg acgccttcct ggtgcagatc     240
gagcagttga taaaccaacg catagaggaa ttcgcccgca accaggccat cagccgcctg     300
gagggcctga gcaacctgta ccaaatctac gccgagagct tccgcgagtg ggaggccgac     360
cccaccaacc ccgccctgcg cgaggagatg cgcattccagt tcaacgacat gaacagcggc     420
ctgaccaccg ccattcccct gttcgcctg cagaactacc aggtgccctt gctgagcgtg     480
tacgtgcagg ccgccaacct gcacctgagc gtgctgcgcg acgtcagcgt gttcggccag     540
cgctggggct tcgacgccc caccatcaac agccgctaca acgacctgac ccgcctgac     600
ggcaactaca ccgaccacgc cgtgcgctgg tacaacaccg gcctggagcg cgtgtgggg     660
cccgacagcc gcgactggat caggtacaac cagttccgcc gcgagctgac cctgaccgtg     720
ctggacatcg tgagcctggt ccccaactac gacagccgca cctaccccat ccgcaccgtg     780
agccagctga ccgcgagat ttacaccaac cccgtgctgg agaacttcga cggcagcttc     840
cgcggcagcg ccagggcat cgagggcagc atccgcagcc cccacctgat ggacatcctg     900
aacagcatca ccatctacac cgacgcccac cgcggcgagt actactggag cggccaccag     960
atcatggcca gccccgtcgg cttcagcggc cccgagttca ccttcccctt gtacggcacc    1020
atgggcaacg ctgcaoctca gcagcgcac gtggcacagc tgggccaggg agtgtaccgc    1080
accctgagca gcacctgta ccgtcgacct ttcaacatcg gcatcaacaa ccagcagctg    1140
agcgtgctgg acggcaccga gttcgcctac ggcaccagca gcaacctgcc cagcgcctg    1200
taccgcaaga gcggcaccgt ggacagcctg gacgagatcc cccctcagaa caacaacgtg    1260
ccacctgac agggcttcag ccacctctg agccacgtga gcatgttccg cagtggcttc    1320
agcaacagca gcgtgagcat catcctgca cctatgttca gctggattca ccgagtgcc    1380
gagttcaaca acatcatccc cagcagccag atcaccaga tccccctggt gaaggcctac    1440
aagctccaga gcggcggcag cgtggtggca ggccccgct tcaccggcgg cgacatcatc    1500
cagtgcaccg agaacggcag cgcgccacc atctacgtga cccccgact gagctacagc    1560
cagaagtacc gcgccgcat ccaactagcc agcaccagcc agatcacctt caccctgagc    1620
ctggacgggg ccccttcaa ccaatactac ttgacaaga ccatcaacaa gggcgacacc    1680
ctgacctaca acagttcaa cctggccagc ttcagcacc ctttcgagct gagcggcaac    1740
aacctccaga tcggcgtgac cggcctgagc gccggcgaca aggtgtacat cgacaagatc    1800
gagttcatcc ccgtgaacta g                                1821

```

<210> 46

< 211> 606

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Proteína 20L-12A

ES 2 601 577 T3

<400> 46

Met Asp Asn Asn Pro Asn Ile Asn Glu Cys Ile Pro Tyr Asn Cys Leu
 1 5 10 15

Ser Asn Pro Glu Val Glu Val Leu Gly Gly Glu Arg Ile Glu Thr Gly
 20 25 30

Tyr Thr Pro Ile Asp Ile Ser Leu Ser Leu Thr Gln Phe Leu Leu Ser
 35 40 45

Glu Phe Val Pro Gly Ala Gly Phe Val Leu Gly Leu Val Asp Ile Ile
 50 55 60

Trp Gly Ile Phe Gly Pro Ser Gln Trp Asp Ala Phe Leu Val Gln Ile
 65 70 75 80

Glu Gln Leu Ile Asn Gln Arg Ile Glu Glu Phe Ala Arg Asn Gln Ala
 85 90 95

Ile Ser Arg Leu Glu Gly Leu Ser Asn Leu Tyr Gln Ile Tyr Ala Glu
 100 105 110

Ser Phe Arg Glu Trp Glu Ala Asp Pro Thr Asn Pro Ala Leu Arg Glu

ES 2 601 577 T3

Arg Pro Phe Asn Ile Gly Ile Asn Asn Gln Gln Leu Ser Val Leu Asp
 370 375 380

Gly Thr Glu Phe Ala Tyr Gly Thr Ser Ser Asn Leu Pro Ser Ala Val
 385 390 395 400

Tyr Arg Lys Ser Gly Thr Val Asp Ser Leu Asp Glu Ile Pro Pro Gln
 405 410 415

Asn Asn Asn Val Pro Pro Arg Gln Gly Phe Ser His Arg Leu Ser His
 420 425 430

Val Ser Met Phe Arg Ser Gly Phe Ser Asn Ser Ser Val Ser Ile Ile
 435 440 445

Arg Ala Pro Met Phe Ser Trp Ile His Arg Ser Ala Glu Phe Asn Asn
 450 455 460

Ile Ile Pro Ser Ser Gln Ile Thr Gln Ile Pro Leu Val Lys Ala Tyr
 465 470 475 480

Lys Leu Gln Ser Gly Ala Ser Val Val Ala Gly Pro Arg Phe Thr Gly
 485 490 495

Gly Asp Ile Ile Gln Cys Thr Glu Asn Gly Ser Ala Ala Thr Ile Tyr
 500 505 510

Val Thr Pro Asp Val Ser Tyr Ser Gln Lys Tyr Arg Ala Arg Ile His
 515 520 525

Tyr Ala Ser Thr Ser Gln Ile Thr Phe Thr Leu Ser Leu Asp Gly Ala
 530 535 540

Pro Phe Asn Gln Tyr Tyr Phe Asp Lys Thr Ile Asn Lys Gly Asp Thr
 545 550 555 560

Leu Thr Tyr Asn Ser Phe Asn Leu Ala Ser Phe Ser Thr Pro Phe Glu
 565 570 575

Leu Ser Gly Asn Asn Leu Gln Ile Gly Val Thr Gly Leu Ser Ala Gly
 580 585 590

Asp Lys Val Tyr Ile Asp Lys Ile Glu Phe Ile Pro Val Asn
 595 600 605

<210> 47
 <211> 1791
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia codificante de 20L-13

ES 2 601 577 T3

<400> 47
 atgacggccg acaacaacac cgagggccctg gacagcagca ccaccaagga cgtgatccag 60
 aagggcatca gcgtgggtgg cgacctgctg ggcgtgggtg gcttcccctt cgcgggcgcc 120
 ctggtgagct tctacaccaa cttcctgaac accatctggc ccagcgagga cccctggaag 180
 gccttcatgg agcaggtgga ggccctgatg gaccagaaga tcgccgacta cgccaagaac 240
 aaggcactgg ccgagctaca gggcctccag aacaacgtgg aggactatgt gagcgccctg 300
 agcagctggc agaagaacct cgctgcaccg ttccgcaacc cccacagcca gggccgcatc 360
 cgcgagctgt tcagccaggc cgagagccac ttccgcaaca gcatgccccag cttcgccatc 420
 agcggctacg aggtgctggt cctgaccacc tacgcccagg ccgccaacac ccacctgagc 480
 gtgctgctgc acgtcagcgt gttcggccag cgctggggct tegacgccc caccatcaac 540
 agccgctaca acgacctgac ccgctgatc ggcaactaca ccgaccacgc cgtgcctgg 600
 tacaacaccg ccttgagcgc cgtgtggggc cccgacagcc ggcactggat caggtacaac 660
 cagttccgcc gcgagctgac cctgaccgtg ctggacatcg tgagcctgtt cccaactac 720
 gacagccgca cctaccocat ccgcaaccgt agccagctga cccgagatg ttacaccaac 780
 cccgtgctgg agaacttoga cggcagcttc cgcggcagcg cccagggcat cgagggcagc 840
 atccgcagcc cccacctgat ggacatcctg aacagcatca ccatctaac cgacgcccac 900
 cgcggcgagt actactggag cggccaccag atcatggcca gccccgtcgg cttcagcggc 960
 cccgagttca cttcccctt gtaccgacc atgggcaacg ctgcacctca gcagcgcac 1020
 gtggcacagc tgggcccagg agtgtaccgc acctgagca gcacctgta ccgtcgacct 1080
 ttcaacatcg gcatcaacaa ccagcagctg agcgtgctgg acggcacoga gttcgcctac 1140
 ggcaccagca gcaacctgcc cagcgcctg taccgcaaga gcggcacctg ggacagcctg 1200
 gacgagatcc cccctcagaa caacaacgtg ccacctgac agggcttcag ccacctctg 1260
 agccacgtga gcatgttccg cagtggcttc agcaacagca gcgtgagcat catccgtgca 1320
 cctatgttca gctggattca ccgcaagtgc gattcaaca acatcatccc cagcagccag 1380
 atcaccaga tccccctgac caagagcacc aacctgggca gcggcaccag cgtggtgaag 1440
 ggccccggct tcaccggcgg cgacatcctg cgcgcacca gccccggcca gatcagcacc 1500
 ctgcgcgtga acatcaccgc ccccctgagc cagcgtacc gcgcccgcac ccaactacgc 1560
 agcaccagcc agatcacctt caccctgagc ctggacgggg ccccttcaa ccaatactac 1620
 ttcgacaaga ccatcaacaa gggcgacacc ctgacctaca acagttcaa cctggccagc 1680
 ttcagcaacc ctttcgagct gagcggcaac aacctccaga tcggcgtgac cggcctgagc 1740
 gccggcgaca aggtgtacat cgacaagatc gagttcatcc ccgtgaacta g 1791
 <210> 48
 < 211> 596
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Proteína 20L-13

ES 2 601 577 T3

<400> 48

Met Thr Ala Asp Asn Asn Thr Glu Ala Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys
 1 5 10 15

Asp Val Ile Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val
 20 25 30

Val Gly Phe Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe
 35 40 45

Leu Asn Thr Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu
 50 55 60

Gln Val Glu Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn
 65 70 75 80

Lys Ala Leu Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr
 85 90 95

Val Ser Ala Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg
 100 105 110

Asn Pro His Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu
 115 120 125

Ser His Phe Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu
 130 135 140

Val Leu Phe Leu Thr Thr Tyr Ala Gln Ala Ala Asn Thr His Leu Ser
 145 150 155 160

Val Leu Arg Asp Val Ser Val Phe Gly Gln Arg Trp Gly Phe Asp Ala

ES 2 601 577 T3

165 170 175

Ala Thr Ile Asn Ser Arg Tyr Asn Asp Leu Thr Arg Leu Ile Gly Asn
180 185 190

Tyr Thr Asp His Ala Val Arg Trp Tyr Asn Thr Gly Leu Glu Arg Val
195 200 205

Trp Gly Pro Asp Ser Arg Asp Trp Ile Arg Tyr Asn Gln Phe Arg Arg
210 215 220

Glu Leu Thr Leu Thr Val Leu Asp Ile Val Ser Leu Phe Pro Asn Tyr
225 230 235 240

Asp Ser Arg Thr Tyr Pro Ile Arg Thr Val Ser Gln Leu Thr Arg Glu
245 250 255

Ile Tyr Thr Asn Pro Val Leu Glu Asn Phe Asp Gly Ser Phe Arg Gly
260 265 270

Ser Ala Gln Gly Ile Glu Gly Ser Ile Arg Ser Pro His Leu Met Asp
275 280 285

Ile Leu Asn Ser Ile Thr Ile Tyr Thr Asp Ala His Arg Gly Glu Tyr
290 295 300

Tyr Trp Ser Gly His Gln Ile Met Ala Ser Pro Val Gly Phe Ser Gly
305 310 315 320

Pro Glu Phe Thr Phe Pro Leu Tyr Gly Thr Met Gly Asn Ala Ala Pro
325 330 335

Gln Gln Arg Ile Val Ala Gln Leu Gly Gln Gly Val Tyr Arg Thr Leu
340 345 350

Ser Ser Thr Leu Tyr Arg Arg Pro Phe Asn Ile Gly Ile Asn Asn Gln
355 360 365

Gln Leu Ser Val Leu Asp Gly Thr Glu Phe Ala Tyr Gly Thr Ser Ser
370 375 380

Asn Leu Pro Ser Ala Val Tyr Arg Lys Ser Gly Thr Val Asp Ser Leu
385 390 395 400

Asp Glu Ile Pro Pro Gln Asn Asn Asn Val Pro Pro Arg Gln Gly Phe
405 410 415

ES 2 601 577 T3

Ser His Arg Leu Ser His Val Ser Met Phe Arg Ser Gly Phe Ser Asn
 420 425 430

Ser Ser Val Ser Ile Ile Arg Ala Pro Met Phe Ser Trp Ile His Arg
 435 440 445

Ser Ala Glu Phe Asn Asn Ile Ile Pro Ser Ser Gln Ile Thr Gln Ile
 450 455 460

Pro Leu Thr Lys Ser Thr Asn Leu Gly Ser Gly Thr Ser Val Val Lys
 465 470 475 480

Gly Pro Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Ser Pro Gly
 485 490 495

Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg
 500 505 510

Tyr Arg Ala Arg Ile His Tyr Ala Ser Thr Ser Gln Ile Thr Phe Thr
 515 520 525

Leu Ser Leu Asp Gly Ala Pro Phe Asn Gln Tyr Tyr Phe Asp Lys Thr
 530 535 540

Ile Asn Lys Gly Asp Thr Leu Thr Tyr Asn Ser Phe Asn Leu Ala Ser
 545 550 555 560

Phe Ser Thr Pro Phe Glu Leu Ser Gly Asn Asn Leu Gln Ile Gly Val
 565 570 575

Thr Gly Leu Ser Ala Gly Asp Lys Val Tyr Ile Asp Lys Ile Glu Phe
 580 585 590

Ile Pro Val Asn
 595

<210> 49

< 211> 1923

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia codificante de V5&6

<400> 49

atgacggccg acaacaacac cgaggccctg gacagcagca ccaccaagga cgtgatccag 60

ES 2 601 577 T3

aagggcatca gcgtggtggg cgacctgctg ggcgtggtgg gcttcccctt cggcggcgcc 120
ctggtgagct tctacaccaa ctctctgaac accatctggc ccagcgagga cccctggaag 180
gccttcatgg agcaggtgga ggccctgatg gaccagaaga tcgccgacta cgccaagaac 240
aaggcactgg ccgagctaca gggcctccag aacaacgtgg aggactatgt gagcgcctg 300
agcagctggc agaagaacct cgctgcaccg ttccgcaacc cccacagcca gggccgcatc 360
cgcgagctgt tcagccaggc cgagagccac ttccgcaaca gcatgccagc cttcgccatc 420
agcggctacg aggtgctggt cctgaccacc tacgccagc cgcaccaac ccacctgttc 480
ctgctgaagg acgcccacat ctacggagag gagggtggct acgagaagga ggacatcgcc 540
gagttctaca agcggcagct gaagctgacc caggagtaca ccgacctg cgtgaagtgg 600
tacaacgtgg gtctagacaa gctccgcggc agcagctacg agagctgggt gaacttcaac 660
cgctaccgcc gcgagatgac cctgaccgtg ctggacctga tcgccctgtt ccccctgtac 720
gacgtgccc tgtaccocaa ggaggtgaag accgagctga cccgcgacgt gctgaccgac 780
cccatcgtgg gcgtgaacaa cctgcgcggc tacgycacca ccttcagcaa catcgagaac 840
tacatccgca agccccacct gtctgactac ctgcaccgca tccagttcca cacgcgtttc 900
cagcccggct actacggcaa cgacagcttc aactactgga gcggcaacta cgtgagcacc 960
cgccccagca tcggcagcaa cgacatcacc accagcccct tctacggcaa caagagcagc 1020
gagcccgtgc agaaccttga gttcaacggc gagaaggtgt accgcgccgt ggctaacacc 1080
aacctggccg tgtggccctc tgcagtgtac agcggcgtga ccaaggtgga gttcagccag 1140
tacaacgacc agaccgacga gggcagcacc cagacctacg acagcaagcg caactgtggc 1200
gccgtgagct gggacagcat cgaccagctg cccccgaga ccaccgacga gcccctggag 1260
aagggctaca gccaccagct gaactacgtg atgtgcttcc tgatgcaggg cagccgcggc 1320
accatccccg tgctgacctg gaccacaag agcgtcgact tcttcaacat gatcgacagc 1380
aagaagatca cccagctgcc cctggtgaag gcctacaagc tccagagcgg cgccagcgtg 1440
gtggcaggcc cccgcttacc cggcggcgac atcatccagt gcaccgagaa cggcagcggc 1500
gccaccatct acgtgacccc cgacgtgagc tacagccaga agtaccgcg cgcacccac 1560
tacgccagca ccaccaacct gcagttccac accagatcg acggccgccc catcaaccag 1620
ggcaacttca gcgccaccat gagcagcggc agcaacctgc agagcggcag cttccgcacc 1680
gtgggcttca ccaccctt caacttcagc aacggcagca gcgtgttacc cctgagcggc 1740
cacgtgttca acagcggcaa cgaggtgtac atcgaccgca tcgagttcgt gcccggcag 1800
gtgaccttcg aggccgagta cgacctggag agggctcaga agggcgtgaa cgagctgttc 1860
accagcagca accagatcgg cctgaagacc gacgtgaccg actaccacat cgatcaggtg 1920
tag 1923
<210> 50
< 211> 640
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Proteína V5&6

ES 2 601 577 T3

<400> 50

Met Thr Ala Asp Asn Asn Thr Glu Ala Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys
 1 5 10 15

Asp Val Ile Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val
 20 25 30

Val Gly Phe Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe
 35 40 45

Leu Asn Thr Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu
 50 55 60

Gln Val Glu Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn
 65 70 75 80

Lys Ala Leu Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr
 85 90 95

Val Ser Ala Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg
 100 105 110

Asn Pro His Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu
 115 120 125

Ser His Phe Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu
 130 135 140

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

Leu Leu Lys Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys
 165 170 175

Glu Asp Ile Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu
 180 185 190

ES 2 601 577 T3

Tyr Thr Asp His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu
 195 200 205

Arg Gly Ser Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg
 210 215 220

Glu Met Thr Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr
 225 230 235 240

Asp Val Arg Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp
 245 250 255

Val Leu Thr Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly
 260 265 270

Thr Thr Phe Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe
 275 280 285

Asp Tyr Leu His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr
 290 295 300

Tyr Gly Asn Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr
 305 310 315 320

Arg Pro Ser Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly
 325 330 335

Asn Lys Ser Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys
 340 345 350

Val Tyr Arg Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala
 355 360 365

Val Tyr Ser Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln
 370 375 380

Thr Asp Glu Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly
 385 390 395 400

Ala Val Ser Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp
 405 410 415

Glu Pro Leu Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys
 420 425 430

ES 2 601 577 T3

Phe Leu Met Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr
 435 440 445

His Lys Ser Val Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile Thr
 450 455 460

Gln Leu Pro Leu Val Lys Ala Tyr Lys Leu Gln Ser Gly Ala Ser Val
 465 470 475 480

Val Ala Gly Pro Arg Phe Thr Gly Gly Asp Ile Ile Gln Cys Thr Glu
 485 490 495

Asn Gly Ser Ala Ala Thr Ile Tyr Val Thr Pro Asp Val Ser Tyr Ser
 500 505 510

Gln Lys Tyr Arg Ala Arg Ile His Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu Gln
 515 520 525

Phe His Thr Ser Ile Asp Gly Arg Pro Ile Asn Gln Gly Asn Phe Ser
 530 535 540

Ala Thr Met Ser Ser Gly Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ser Phe Arg Thr
 545 550 555 560

Val Gly Phe Thr Thr Pro Phe Asn Phe Ser Asn Gly Ser Ser Val Phe
 565 570 575

Thr Leu Ser Ala His Val Phe Asn Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile Asp
 580 585 590

Arg Ile Glu Phe Val Pro Ala Glu Val Thr Phe Glu Ala Glu Tyr Asp
 595 600 605

Leu Glu Arg Ala Gln Lys Ala Val Asn Glu Leu Phe Thr Ser Ser Asn
 610 615 620

Gln Ile Gly Leu Lys Thr Asp Val Thr Asp Tyr His Ile Asp Gln Val
 625 630 635 640

<210> 51

<211> 1962

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia codificante de 5*V5&6

ES 2 601 577 T3

<400> 51
atgactagta acggccgcca gtgtgctggt attcgcctt atgacggccg acaacaacac 60
cgaggcctgg acagcagcac caccaaggac gtgatccaga agggcatcag cgtggtgggc 120
gacctgctgg gcgtggtggg cttccccttc ggcggcgccc tggtagctt ctacaccaac 180
ttcctgaaca ccatctggcc cagcgaggac ccctggaagg ccttcatgga gcaggtggag 240
gccctgatgg accagaagat cgccgactac gccaagaaca aggcactggc cgagctacag 300
ggcctccaga acaacgtgga ggactatgtg agcgcctga gcagctggca gaagaacccc 360
gctgcaccgt tccgcaacco ccacagccag ggccgcatcc gcgagctgtt cagccaggcc 420
gagagccact tccgcaacag catgccagc ttcgccatca gggctacga ggtgctgttc 480
ctgaccacct acgcccaggc cgccaacacc cacctgttcc tgetgaagga cgcccaaatc 540
tacggagagg agtggggcta cgagaaggag gacatcgccg agttctacaa gcgccagctg 600
aagctgaccc aggagtacac cgaccactgc gtgaagtggg acaacgtggg tctagacaag 660
ctccgcgcca gcagctacga gagctgggtg aacttcaacc gctaccgccc cgagatgacc 720
ctgaccgtgc tggacctgat cgccctgttc cccctgtacg acgtgcgccc gtacccaag 780
gaggtgaaga ccgagctgac ccgcgactg ctgaccgacc ccatcgtggg cgtgaacaac 840
ctgcgcggt acggcaccac cttcagcaac atcgagaact acatccgcaa gccccacctg 900
ttcgactacc tgcaccgcat ccagttccac acgctttcc agcccggcta ctacggcaac 960
gacagcttca actactggag cggcaactac gtgagcacc gccccagcat cggcagcaac 1020
gacatcataa ccagcccctt ctacggcaac aagagcagcg agcccgtgca gaaccttgag 1080
ttcaacggcg agaaggtgta ccgcccgtg gctaacacca acctggccgt gtggccctct 1140
gcagtgtaca gcggcgtgac caaggtggag ttcagccagt acaacgacca gaccgacgag 1200
gccagcacc agacctacga cagcaagcgc aacgtggcg ccgtgagctg ggacagcatc 1260
gaccagctgc cccccagac caccgacgag cccctggaga agggctacag ccaccagctg 1320
aactacgtga tgtgcttct gatgcaggc agccgcgga ccatccccgt gctgacctgg 1380
accacaaga gcgtcgactt cttcaacatg atcgacagca agaagatcac ccagctgccc 1440
ctggtgaagg cctacaagct ccagagcggc gccagcgtgg tggcaggccc ccgcttcacc 1500
ggcggcgaca tcatccagt caccgagaac ggacgcccg ccaccatcta cgtgaccccc 1560
gacgtgagct acagccagaa gtaccgccc cgcatccact acgccagcac caccaacctg 1620
cagttccaca ccagcatcga cggccgcccc atcaaccagg gcaacttcag cgccacctg 1680
agcagcggca gcaacctgca gagcggcagc ttcgcaccg tgggcttcac ccccccttc 1740
aacttcagca acggcagcag cgtgttcacc ctgagcggc acgtgttcaa cagcggcaac 1800
gaggtgtaca tcgaccgat cgagttcgtg cccgcccagg tgacctcga ggccgagtac 1860
gacctggaga gggctcagaa ggccgtgaac gagctgttca ccagcagcaa ccagatcggc 1920
ctgaagaccg acgtgaccga ctaccacatc gatcaggtgt ag 1962
<210> 52
< 211> 653
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Proteína 5*V5&6

ES 2 601 577 T3

<400> 52

Met Thr Ser Asn Gly Arg Gln Cys Ala Gly Ile Arg Pro Tyr Asp Gly
 1 5 10 15

Arg Gln Gln His Arg Gly Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys Asp Val Ile
 20 25 30

Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val Val Gly Phe
 35 40 45

Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe Leu Asn Thr
 50 55 60

Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu Gln Val Glu
 65 70 75 80

Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn Lys Ala Leu
 85 90 95

Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr Val Ser Ala
 100 105 110

Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg Asn Pro His
 115 120 125

Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu Ser His Phe
 130 135 140

Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu Val Leu Phe
 145 150 155 160

Leu Thr Thr Tyr Ala Gln Ala Ala Asn Thr His Leu Phe Leu Leu Lys
 165 170 175

Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys Glu Asp Ile

ES 2 601 577 T3

180 185 190

Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu Tyr Thr Asp
195 200 205

His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu Arg Gly Ser
210 215 220

Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg Glu Met Thr
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr Asp Val Arg
245 250 255

Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp Val Leu Thr
260 265 270

Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly Thr Thr Phe
275 280 285

Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe Asp Tyr Leu
290 295 300

His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr Tyr Gly Asn
305 310 315 320

Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr Arg Pro Ser
325 330 335

Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly Asn Lys Ser
340 345 350

Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys Val Tyr Arg
355 360 365

Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala Val Tyr Ser
370 375 380

Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln Thr Asp Glu
385 390 395 400

Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly Ala Val Ser
405 410 415

Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp Glu Pro Leu
420 425 430

ES 2 601 577 T3

Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys Phe Leu Met
 435 440 445

Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr His Lys Ser
 450 455 460

Val Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile Thr Gln Leu Pro
 465 470 475 480

Leu Val Lys Ala Tyr Lys Leu Gln Ser Gly Ala Ser Val Val Ala Gly
 485 490 495

Pro Arg Phe Thr Gly Gly Asp Ile Ile Gln Cys Thr Glu Asn Gly Ser
 500 505 510

Ala Ala Thr Ile Tyr Val Thr Pro Asp Val Ser Tyr Ser Gln Lys Tyr
 515 520 525

Arg Ala Arg Ile His Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu Gln Phe His Thr
 530 535 540

Ser Ile Asp Gly Arg Pro Ile Asn Gln Gly Asn Phe Ser Ala Thr Met
 545 550 555 560

Ser Ser Gly Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ser Phe Arg Thr Val Gly Phe
 565 570 575

Thr Thr Pro Phe Asn Phe Ser Asn Gly Ser Ser Val Phe Thr Leu Ser
 580 585 590

Ala His Val Phe Asn Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile Asp Arg Ile Glu
 595 600 605

Phe Val Pro Ala Glu Val Thr Phe Glu Ala Glu Tyr Asp Leu Glu Arg
 610 615 620

Ala Gln Lys Ala Val Asn Glu Leu Phe Thr Ser Ser Asn Gln Ile Gly
 625 630 635 640

Leu Lys Thr Asp Val Thr Asp Tyr His Ile Asp Gln Val
 645 650

<210> 53

<211> 1845

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia codificante de 88A-dm3

ES 2 601 577 T3

<400> 53
atgactagta acggccgcca gtgtgctggt attcgccctt atgacggccg acaacaacac 60
cgaggcctgg acagcagcac caccaaggac gtgatccaga agggcatcag cgtggtgggc 120
gacctgctgg gcgtggtggg cttccccttc ggcggcgccc tggtagctt ctacaccaac 180
ttcctgaaca ccatctggcc cagcgaggac ccctggaagg ccttcatgga gcaggtggag 240
gcctgatgg accagaagat cgccgactac gccagaaca aggcactggc cgagctacag 300
ggcctccaga acaacgtgga ggactatgtg agcgcctga gcagctggca gaagaacccc 360
gctgcaccgt tccgcaaccc ccacagccag ggcgcgctcc gcgagctgtt cagccaggcc 420
gagagccact tccgcaacag catgcccagc ttcgccatca gcggctacga ggtgctgttc 480
ctgaccacct acgcccaggc cgccaacacc cacctgttcc tgetgaagga cgcccaaatc 540
tacggagagg agtggggcta cgagaaggag gacatcgccg agttctacaa gcgccagctg 600
aagctgaccc aggagtagac cgaccactgc gtgaagtggg acaacgtggg tctagacaag 660
ctccgcgca gcagctacga gagctgggtg aacttcaacc gctaccgccg cgagatgacc 720
ctgaccgtgc tggacctgat cgccctgttc cccctgtacg acgtgcccct gtaccccaag 780
gaggtgaaga ccgagctgac ccgcgacgtg ctgaccgacc ccatcgtggg cgtgaacaac 840
ctgcgcggtc acggcaccac cttcagcaac atcgagaact acatccgcaa gccccacctg 900
ttcgactacc tgcaccgcat ccagttccac acgcgtttcc agcccggcta ctacggcaac 960
gacagcttca actactggag cggcaactac gtgagcacc gccccagcat cggcagcaac 1020
gacatcatca ccagcccctt ctacggcaac aagagcagcg agcccgtgca gaaccttgag 1080
ttcaacggcg agaaggtgta ccgcccgtg gctaacacca acctggccgt gtggccctct 1140
gcagtgata gcggcgtgac caaggtggag ttcagccagt acaacgacca gaccgacgag 1200
gccagcacc agacctacga cagcaagcgc aacgtgggcg ccgtgagctg ggacagcatc 1260
gaccagctgc cccccgagac caccgacgag cccctggaga agggctacag ccaccagctg 1320
aactacgtga tgtgttctct gatgcagggc agcgcggca ccatccccgt gctgacctgg 1380
accacaaga gcgtcgactt cttcaacatg atcgacagca agaagatcac ccagctgcc 1440
ctggtaaagg gagacatgtt atatctaggg ggttccgtag tacagggtcc tggatttaca 1500
ggaggagata tattaaaaag aaccaatcct agcatattag ggaccttgc ggttacagta 1560
aatgggtcgt taccacaaag atatcgtgta agaattcgt atgcctctac aacagatttt 1620
gaatttactc tataccttgg cgacacaata gaaaaaata gatttaacaa aactatggat 1680
aatggggcat ctttaacgta tgaaacattt aaattcgcaa gtttcattac tgatttccaa 1740
ttcagagaaa cacaagataa aatactccta tccatgggtg attttagctc cggccaagaa 1800
gtttatatag accgaatcga attcatccca gtagatgaga catag 1845
<210> 54
< 211> 614
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Proteína 88A-dm3

ES 2 601 577 T3

<400> 54

Met Thr Ser Asn Gly Arg Gln Cys Ala Gly Ile Arg Pro Tyr Asp Gly
 1 5 10 15

Arg Gln Gln His Arg Gly Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys Asp Val Ile
 20 25 30

Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val Val Gly Phe
 35 40 45

Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe Leu Asn Thr
 50 55 60

Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu Gln Val Glu
 65 70 75 80

Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn Lys Ala Leu
 85 90 95

Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr Val Ser Ala
 100 105 110

Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg Asn Pro His
 115 120 125

Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu Ser His Phe
 130 135 140

Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu Val Leu Phe
 145 150 155 160

Leu Thr Thr Tyr Ala Gln Ala Ala Asn Thr His Leu Phe Leu Leu Lys
 165 170 175

ES 2 601 577 T3

Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys Glu Asp Ile
 180 185 190

Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu Tyr Thr Asp
 195 200 205

His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu Arg Gly Ser
 210 215 220

Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg Glu Met Thr
 225 230 235 240

Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr Asp Val Arg
 245 250 255

Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp Val Leu Thr
 260 265 270

Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly Thr Thr Phe
 275 280 285

Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe Asp Tyr Leu
 290 295 300

His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr Tyr Gly Asn
 305 310 315 320

Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr Arg Pro Ser
 325 330 335

Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly Asn Lys Ser
 340 345 350

Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys Val Tyr Arg
 355 360 365

Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala Val Tyr Ser
 370 375 380

Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln Thr Asp Glu
 385 390 395 400

Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly Ala Val Ser
 405 410 415

ES 2 601 577 T3

Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp Glu Pro Leu
 420 425 430

Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys Phe Leu Met
 435 440 445

Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr His Lys Ser
 450 455 460

Val Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile Thr Gln Leu Pro
 465 470 475 480

Leu Val Lys Gly Asp Met Leu Tyr Leu Gly Gly Ser Val Val Gln Gly
 485 490 495

Pro Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Lys Arg Thr Asn Pro Ser Ile
 500 505 510

Leu Gly Thr Phe Ala Val Thr Val Asn Gly Ser Leu Ser Gln Arg Tyr
 515 520 525

Arg Val Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asp Phe Glu Phe Thr Leu
 530 535 540

Tyr Leu Gly Asp Thr Ile Glu Lys Asn Arg Phe Asn Lys Thr Met Asp
 545 550 555 560

Asn Gly Ala Ser Leu Thr Tyr Glu Thr Phe Lys Phe Ala Ser Phe Ile
 565 570 575

Thr Asp Phe Gln Phe Arg Glu Thr Gln Asp Lys Ile Leu Leu Ser Met
 580 585 590

Gly Asp Phe Ser Ser Gly Gln Glu Val Tyr Ile Asp Arg Ile Glu Phe
 595 600 605

Ile Pro Val Asp Glu Thr
 610

<210> 55

< 211> 1986

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia codificante de FR(1Fa)

ES 2 601 577 T3

<400> 55
atgactagta acggccgcca gtgtgctggt attogccctt atgacggccg acaacaacac 60
cgaggcctgg acagcagcac caccaaggac gtgatccaga agggcatcag cgtggtgggc 120
gacctgctgg gcgtggtggg ctcccccttc ggccggcggc tggtagctt ctacaccaac 180
ttcctgaaca ccatctggcc cagcgaggac ccctggaagg ccttcatgga gcaggtggag 240
gccctgatgg accagaagat cgcgactac gccagaaca aggcactggc cgagctacag 300
ggcctccaga acaacgtgga ggactatgtg agcgcctga gcagctggca gaagaacccc 360
gctgcaccgt tccgaaccc ccacagccag ggccgcctcc gcgagctgtt cagccaggcc 420
gagagccact tccgaacag catgccagc ttcgccatca gcggctacga ggtgctgttc 480
ctgaccacct acgccaggc cgccaacacc cacctgttcc tgctgaagga cgcccaaate 540
tacggagagg agtggggcta cgagaaggag gacatcgccg agttctacaa gcgccagctg 600
aagctgacct aggagtacac cgaccactgc gtgaagtggg acaacgtggg tctagacaag 660
ctccgcggca gcagctacga gagctgggtg aacttcaacc gctaccgccc cgagatgacc 720
ctgaccgtgc tggacctgat cgccctgttc cccctgtacg acgtgcccct gtaccccaag 780
gaggtgaaga ccgagctgac ccgcgacgtg ctgaccgacc ccatcggtgg cgtgaacaac 840
ctgcgcggct acggcaccac cttcagcaac atcgagaact acatccgcaa gccccacctg 900
ttcgactacc tgcaccgcat ccagttccac acgcgtttcc agcccggcta ctacggcaac 960
gacagcttca actactggag cggcaactac gtgagcacc gccccagcat cggcagcaac 1020
gacatcataa ccagcccctt ctacggcaac aagagcagcg agcccgtgca gaaccttgag 1080
ttcaaccggc agaaggtgta ccgcgccgtg gctaacacca acctggccgt gtggccctct 1140
gcagtgataa gcggcgtgac caaggtggag ttcagccagt acaacgacca gaccgacgag 1200
gccagcacc agacctacga cagcaagcgc aacgtgggcg ccgtgagctg ggacagcatc 1260
gaccagctgc cccccgagac caccgacgag cccctggaga agggctacag ccaccagctg 1320
aactacgtga tgtgtctct gatgcagggc agccgcggca ccatccccgt gctgacctgg 1380
accacaaga gcgtcgactt cttcaacatg atcgacagca agaagatcac ccagctgcc 1440
ctggtgaagg cccacacctt ccagtcggc accaccgtg tgcgcggccc gggcttacc 1500
ggcggcgaca tctccgccc cacctccggc ggcccgttcg cctacaccat cgtgaacatc 1560
aacggccagc tcccgcagcg ctaccgcgcc cgcctccgt acgcctccac caccaacctc 1620
cgcctctacg tgacctggc cggcgagcgc atcttcgccc gccagttcaa caagaccatg 1680
gacaccggcg acccgctcac cttccagtcc ttctctacg ccaccatcaa caccgccttc 1740
accttcccga tgtcccagtc ctcttcacc gtggcgccc acaccttctc ctccgcaac 1800
gaggtgtaca tcgaccgctt cgagctgatc ccggtgaccg ccaccttoga gcccagtag 1860
gacctggagc gcgccagaa ggccgtgaac gccctcttea cctccatcaa ccagatcggc 1920
atcaagaccg acgtgaccga ctaccacatc gaccaggtgt ccaacctcgt ggactgctta 1980
agctag 1986
<210> 56
< 211> 661
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Proteína FR(1Fa)

ES 2 601 577 T3

<400> 56

Met Thr Ser Asn Gly Arg Gln Cys Ala Gly Ile Arg Pro Tyr Asp Gly
 1 5 10 15

Arg Gln Gln His Arg Gly Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys Asp Val Ile
 20 25 30

Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val Val Gly Phe
 35 40 45

Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe Leu Asn Thr
 50 55 60

Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu Gln Val Glu
 65 70 75 80

Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn Lys Ala Leu
 85 90 95

Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr Val Ser Ala
 100 105 110

Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg Asn Pro His
 115 120 125

Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu Ser His Phe
 130 135 140

Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu Val Leu Phe
 145 150 155 160

Leu Thr Thr Tyr Ala Gln Ala Ala Asn Thr His Leu Phe Leu Leu Lys
 165 170 175

ES 2 601 577 T3

Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys Glu Asp Ile
180 185 190

Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu Tyr Thr Asp
195 200 205

His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu Arg Gly Ser
210 215 220

Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg Glu Met Thr
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr Asp Val Arg
245 250 255

Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp Val Leu Thr
260 265 270

Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly Thr Thr Phe
275 280 285

Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe Asp Tyr Leu
290 295 300

His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr Tyr Gly Asn
305 310 315 320

Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr Arg Pro Ser
325 330 335

Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly Asn Lys Ser
340 345 350

Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys Val Tyr Arg
355 360 365

Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala Val Tyr Ser
370 375 380

Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln Thr Asp Glu
385 390 395 400

Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly Ala Val Ser
405 410 415

ES 2 601 577 T3

Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp Glu Pro Leu
420 425 430

Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys Phe Leu Met
435 440 445

Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr His Lys Ser
450 455 460

Val Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile Thr Gln Leu Pro
465 470 475 480

Leu Val Lys Ala His Thr Leu Gln Ser Gly Thr Thr Val Val Arg Gly
485 490 495

Pro Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Ser Gly Gly Pro
500 505 510

Phe Ala Tyr Thr Ile Val Asn Ile Asn Gly Gln Leu Pro Gln Arg Tyr
515 520 525

Arg Ala Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu Arg Ile Tyr Val
530 535 540

Thr Val Ala Gly Glu Arg Ile Phe Ala Gly Gln Phe Asn Lys Thr Met
545 550 555 560

Asp Thr Gly Asp Pro Leu Thr Phe Gln Ser Phe Ser Tyr Ala Thr Ile
565 570 575

Asn Thr Ala Phe Thr Phe Pro Met Ser Gln Ser Ser Phe Thr Val Gly
580 585 590

Ala Asp Thr Phe Ser Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile Asp Arg Phe Glu
595 600 605

Leu Ile Pro Val Thr Ala Thr Phe Glu Ala Glu Tyr Asp Leu Glu Arg
610 615 620

Ala Gln Lys Ala Val Asn Ala Leu Phe Thr Ser Ile Asn Gln Ile Gly
625 630 635 640

Ile Lys Thr Asp Val Thr Asp Tyr His Ile Asp Gln Val Ser Asn Leu
645 650 655

Val Asp Cys Leu Ser

660

<210> 57

< 211> 1842

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia codificante de FR(1Ac)

ES 2 601 577 T3

<400> 57
atgactagta acggcgcgca gtgtgctggt attcgcctt atgacggccg acaacaacac 60
cgaggcctgg acagcagcac caccaaggac gtgatccaga agggcatcag cgtggtgggc 120
gacctgctgg gcgtggtggg ettcccttc ggcggcgccc tggtagctt ctacaccaac 180
ttcctgaaca ccatctggcc cagcgaggac ccctggaagg ccttcatgga gcaggtggag 240
gccctgatgg accagaagat cgccgactac gccaaagaaca aggcactggc cgagctacag 300
ggcctccaga acaacgtgga ggactatgtg agcgcctga gcagctggca gaagaacccc 360
gctgcaccgt tccgcaacc ccacagccag ggccgcatcc gcgagctgtt cagccaggcc 420
gagagccact tccgcaacag catgccagc ttcgccatca gcggctacga ggtgctgttc 480
ctgaccacct acgcccaggc cgccaacacc cacctgttcc tgetgaagga cgcccaaatc 540
taeggagagg agtggggcta cgagaaggag gacatcgccg agttctaaa gcgccagctg 600
aagctgaccc aggagtacac cgaccactgc gtgaagtggg acaacgtggg tctagacaag 660
ctccgcgcca gcagctacga gagctgggtg aacttcaacc gctaccgccg cgagatgacc 720
ctgaccgtgc tggacctgat cgccctgttc ccctgtaag acgtgcgect gtaccccaag 780
gaggtgaaga ccgagctgac ccgcgacgtg ctgaccgacc ccatcgtggg cgtgaacaac 840
ctgcgcggct acggcaccac ttccagcaac atcgagaact acatccgcaa gccccacctg 900
ttcgactacc tgcaaccgat ccagttccac acgcgtttcc agcccggcta ctacggcaac 960
gacagcttca actactggag cggcaactac gtgagcacc gccccagcat cggcagcaac 1020
gacatcatca ccagccctt ctacggcaac aagagcagcg agcccgtgca gaaccttgag 1080
ttcaacggcg agaaggtgta ccgcgccgtg gctaacacca acctggcgt gtggccctct 1140
gcagtgtaca gcggcgtgac caaggtggag ttcagccagt acaacgacca gaccgacgag 1200
gccagcacc agacctacga cagcaagcgc aacgtgggcg ccgtgagctg ggacagcatc 1260
gaccagctgc cccccgagac caccgacgag ccctggaga agggctacag ccaccagctg 1320
aactacgtga tgtgcttct gatgcagggc agccgcggca ccatccccgt gctgacctgg 1380
accacaaga gcgtcgactt ttcaacatg atcgacagca agaagatcac ccagctgcc 1440
ctggtgaagg gaaactttct tttaatggt tctgtaattt caggaccagg atttactggt 1500
ggggacttag ttagattaa tagtagtggg aataacattc agaatagagg gtatattgaa 1560
gttccaattc acttcccatc gacatctacc agatctgag ttcgtgtacg gtatgcttct 1620
gtaacccoga ttcacctcaa cgtaattgg ggttaattcat ccattttttc caatacagta 1680
ccagctacag ctacgtcatt agataatcta caatcaagtg attttggtta ttttgaaagt 1740
gccaatgctt ttacatcttc attaggtaat atagtaggtg ttagaaattt tagtgggact 1800
gcaggagtga taatagacag atttgaattt attccagttt ag 1842

<210> 58
< 211> 613
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Proteína FR(1Ac)

ES 2 601 577 T3

<400> 58

Met Thr Ser Asn Gly Arg Gln Cys Ala Gly Ile Arg Pro Tyr Asp Gly
 1 5 10 15

Arg Gln Gln His Arg Gly Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys Asp Val Ile
 20 25 30

Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val Val Gly Phe
 35 40 45

Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe Leu Asn Thr
 50 55 60

Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu Gln Val Glu
 65 70 75 80

Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn Lys Ala Leu
 85 90 95

Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr Val Ser Ala
 100 105 110

Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg Asn Pro His
 115 120 125

Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu Ser His Phe
 130 135 140

Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu Val Leu Phe

ES 2 601 577 T3

145 150 155 160

Leu Thr Thr Tyr Ala Gln Ala Ala Asn Thr His Leu Phe Leu Leu Lys
 165 170 175

Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys Glu Asp Ile
 180 185 190

Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu Tyr Thr Asp
 195 200 205

His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu Arg Gly Ser
 210 215 220

Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg Glu Met Thr
 225 230 235 240

Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr Asp Val Arg
 245 250 255

Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp Val Leu Thr
 260 265 270

Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly Thr Thr Phe
 275 280 285

Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe Asp Tyr Leu
 290 295 300

His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr Tyr Gly Asn
 305 310 315 320

Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr Arg Pro Ser
 325 330 335

Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly Asn Lys Ser
 340 345 350

Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys Val Tyr Arg
 355 360 365

Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala Val Tyr Ser
 370 375 380

Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln Thr Asp Glu
 385 390 395 400

ES 2 601 577 T3

Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly Ala Val Ser
405 410 415

Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp Glu Pro Leu
420 425 430

Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys Phe Leu Met
435 440 445

Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr His Lys Ser
450 455 460

Val Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile Thr Gln Leu Pro
465 470 475 480

Leu Val Lys Gly Asn Phe Leu Phe Asn Gly Ser Val Ile Ser Gly Pro
485 490 495

Gly Phe Thr Gly Gly Asp Leu Val Arg Leu Asn Ser Ser Gly Asn Asn
500 505 510

Ile Gln Asn Arg Gly Tyr Ile Glu Val Pro Ile His Phe Pro Ser Thr
515 520 525

Ser Thr Arg Tyr Arg Val Arg Val Arg Tyr Ala Ser Val Thr Pro Ile
530 535 540

His Leu Asn Val Asn Trp Gly Asn Ser Ser Ile Phe Ser Asn Thr Val
545 550 555 560

Pro Ala Thr Ala Thr Ser Leu Asp Asn Leu Gln Ser Ser Asp Phe Gly
565 570 575

Tyr Phe Glu Ser Ala Asn Ala Phe Thr Ser Ser Leu Gly Asn Ile Val
580 585 590

Gly Val Arg Asn Phe Ser Gly Thr Ala Gly Val Ile Ile Asp Arg Phe
595 600 605

Glu Phe Ile Pro Val
610

<210> 59

<211> 2067

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia codificante de FR(11a)

ES 2 601 577 T3

<400> 59
atgactagta acggccgcca gtgtgctggt attcgcctt atgacggccg acaacaacac 60
cgaggcctgg acagcagcac caccaaggac gtgatccaga agggcatcag cgtggtgggc 120
gacctgctgg gcgtggtggg cttccccttc ggcggcgccc tggtagctt ctacaccaac 180
ttcctgaaca ccatctggcc cagcgaggac ccctggaagg ccttcatgga gcaggtggag 240
gccctgatgg accagaagat gcgccactac gccaagaaca aggcactggc cgagctacag 300
ggcctccaga acaacgtgga ggactatgtg agcgccctga gcagctggca gaagaacccc 360
gctgcaccgt tccgcaacc ccacagccag ggccgcatcc gcgagctgtt cagccaggcc 420
gagagccact tccgcaacag catgccacgc ttcgccatca gcggctacga ggtgctgttc 480
ctgaccacct acgcccaggc gcccaacacc cacctgttcc tgctgaagga cgcctaaatc 540
tacggagagg agtggggcta cgagaaggag gacatcgccg agttctacaa gcgccagctg 600
aagctgaccc aggagtacac cgaccactgc gtgaagtggg acaacgtggg tctagacaag 660
ctccgcgcca gcagctacga gagctgggtg aacttcaacc gctaccgccc cgagatgacc 720
ctgaccgtgc tggacctgat gcacctgttc cccctgtacg acgtgcgcct gtacccaag 780
gaggtgaaga ccgagctgac ccgcgacgtg ctgaccgacc ccatcgtggg cgtgaacaac 840
ctgcgcggtt acggcaccac cttcagcaac atcgagaact acatccgcaa gccccacctg 900
ttcgactacc tgcaccgat ccagttccac acgcgtttcc agcccggcta ctacggcaac 960
gacagcttca actactggag cggcaactac gtgagcacc gccccagcat cggcagcaac 1020
gacatcatca ccagcccctt ctacggcaac aagagcagcg agcccgtgca gaacctgag 1080
ttcaacggcg agaaggtgta ccgcgccgtg gctaacaacca acctggccgt gtggccctct 1140
gcagtgata gcggcgtgac caaggtggag ttcagccagt acaacgacca gaccgacgag 1200
gccagcacc agacctacga cagcaagcgc aacgtgggcg ccgtgagctg ggacagcacc 1260
gaccagctgc cccccgagac caccgacgag ccctggaga agggctacag ccaccagctg 1320
aactacgtga tgtgcttctt gatgcagggc agccgcgcca ccatccccgt gctgacctgg 1380
accacaaga gcgtcgactt cttcaacatg atcgacagca agaagatcac ccagctgcc 1440
ctggtaaaag ctttcaatct gtcttcaggt gccgctgtag tgagaggacc aggatttaca 1500
ggtggggata tcttcgaag aacgaatact ggtacattg gggatatacg agtaaatatt 1560
aatccaccat ttgcacaaag atatcgctg aggatcgcct atgcttctac cacagattta 1620
caattccata cgtcaattaa cggtaaagct attaatcaag gtaatttttc agcaactatg 1680
aatagaggag aggacttaga ctataaaacc tttagaactg taggctttac cactccattt 1740
agctttttag atgtacaaag tacattcaca ataggtgctt ggaacttctc ttcaggtaac 1800
gaagtttata tagatagaat tgaatttgtt ccggtagaag taacatatga ggcagaatat 1860
gattttgaaa aagcgcaaga gaaggtfact gcaactgtta catctacgaa tccaagagga 1920
ttaaaaacag atgtaaagga ttatcatatt gaccaggtat caaatttagt agagtctcta 1980
tcagatgaat tctatcttga tgaaaagaga gaattatcg agatagtaa atacgcgaag 2040
caactccata ttgagcgtaa catgtag 2067
<210> 60
<211> 688
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

ES 2 601 577 T3

<220>

< 223> Proteína FR(11a)

<400> 60

```

Met Thr Ser Asn Gly Arg Gln Cys Ala Gly Ile Arg Pro Tyr Asp Gly
1          5          10          15

Arg Gln Gln His Arg Gly Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys Asp Val Ile
          20          25          30

Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val Val Gly Phe
          35          40          45

Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe Leu Asn Thr
          50          55          60

Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu Gln Val Glu
65          70          75          80

Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn Lys Ala Leu
          85          90          95

Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr Val Ser Ala
          100          105          110

Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg Asn Pro His
          115          120          125

Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu Ser His Phe
130          135          140
    
```

ES 2 601 577 T3

Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu Val Leu Phe
145 150 155 160

Leu Thr Thr Tyr Ala Gln Ala Ala Asn Thr His Leu Phe Leu Leu Lys
165 170 175

Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys Glu Asp Ile
180 185 190

Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu Tyr Thr Asp
195 200 205

His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu Arg Gly Ser
210 215 220

Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg Glu Met Thr
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr Asp Val Arg
245 250 255

Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp Val Leu Thr
260 265 270

Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly Thr Thr Phe
275 280 285

Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe Asp Tyr Leu
290 295 300

His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr Tyr Gly Asn
305 310 315 320

Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr Arg Pro Ser
325 330 335

Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly Asn Lys Ser
340 345 350

Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys Val Tyr Arg
355 360 365

Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala Val Tyr Ser
370 375 380

ES 2 601 577 T3

Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln Thr Asp Glu
385 390 395 400

Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly Ala Val Ser
405 410 415

Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp Glu Pro Leu
420 425 430

Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys Phe Leu Met
435 440 445

Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr His Lys Ser
450 455 460

Val Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile Thr Gln Leu Pro
465 470 475 480

Leu Val Lys Ala Phe Asn Leu Ser Ser Gly Ala Ala Val Val Arg Gly
485 490 495

Pro Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Asn Thr Gly Thr
500 505 510

Phe Gly Asp Ile Arg Val Asn Ile Asn Pro Pro Phe Ala Gln Arg Tyr
515 520 525

Arg Val Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asp Leu Gln Phe His Thr
530 535 540

Ser Ile Asn Gly Lys Ala Ile Asn Gln Gly Asn Phe Ser Ala Thr Met
545 550 555 560

Asn Arg Gly Glu Asp Leu Asp Tyr Lys Thr Phe Arg Thr Val Gly Phe
565 570 575

Thr Thr Pro Phe Ser Phe Leu Asp Val Gln Ser Thr Phe Thr Ile Gly
580 585 590

Ala Trp Asn Phe Ser Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile Asp Arg Ile Glu
595 600 605

Phe Val Pro Val Glu Val Thr Tyr Glu Ala Glu Tyr Asp Phe Glu Lys
610 615 620

Ala Gln Glu Lys Val Thr Ala Leu Phe Thr Ser Thr Asn Pro Arg Gly
625 630 635 640

Leu Lys Thr Asp Val Lys Asp Tyr His Ile Asp Gln Val Ser Asn Leu
645 650 655

Val Glu Ser Leu Ser Asp Glu Phe Tyr Leu Asp Glu Lys Arg Glu Leu
660 665 670

Phe Glu Ile Val Lys Tyr Ala Lys Gln Leu His Ile Glu Arg Asn Met
675 680 685

ES 2 601 577 T3

<210> 61
 < 211> 1962
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Secuencia codificante de DM23A
 <400> 61

atgactagta acggcgcgcca gtgtgctggt attcgccctt atgacggccg acaacaacac	60
cgaggcctgg acagcagcac caccaaggac gtgatccaga agggcatcag cgtggtgggc	120
gacctgctgg gcgtggtggg ctcccccttc ggcggcgccc tggtagctt ctacaccaac	180
ttcctgaaca ccatctggcc cagcagggac ccctggaagg ccttcatgga gcaggtggag	240
gcctgatgg accagaagat cgccgactac gccagaaca aggcactggc cgagctacag	300
ggcctccaga acaacgtgga ggactatgtg agcgccctga gcagctggca gaagaacccc	360
gctgcaccgt tccgcaaccc ccacagccag ggcccatcc gcgagctgtt cagccaggcc	420
gagagccact tccgcaacag catgcccagc ttcgccatca gcggctacga ggtgctgttc	480
ctgaccacct acgcccaggc cgccaacacc cacctgttcc tgctgaagga cgcccaaatc	540
tacggagagg agtggggcta cgagaaggag gacatcgccg agttctaaa gcgccagctg	600
aagctgaccc aggagtacac cgaccactgc gtgaagtggg acaacgtggg tctagacaag	660
ctccgcggca gcagctacga gagctgggtg aacttcaacc gctaccgccc cgagatgacc	720
ctgaccgtgc tggacctgat cgccctgttc cccctgtacg acgtgcgcct gtaccccaag	780
gaggtgaaga ccgagctgac ccgcgacgtg ctgaccgacc ccatcgtggg cgtgaacaac	840
ctgcgcggct acggcaccac cttcagcaac atcgagaact acatccgcaa gccccactg	900
ttcgactacc tgcaccgcat ccagttccac acgcgtttcc agcccggcta ctacggcaac	960
gacagcttca actactggag cggcaactac gtgagcacc gccccagcat cggcagcaac	1020
gacatcatca ccagcccctt ctacggcaac aagagcagcg agcccgtgca gaacctgag	1080
ttcaacggcg agaaggtgta ccgcgccgtg gctaacacca acctggccgt gtggccctct	1140
gcagtgtaca ggcgctgac caaggtggag ttcagccagt acaacgacca gaccgacgag	1200
gccagcacc agacctacga cagcaagcgc aacgtgggcg ccgtgagctg ggacagcatc	1260
gaccagctgc cccccagac caccgacgag cccctggaga agggctacag ccaccagctg	1320
aactacgtga tgtgcttct gatgcagggc agccgcggca ccatccccgt gctgacctgg	1380
accacaaga gcgcgaggt caacaacatc atccccagca gccagatcac ccagatcccc	1440
ctgaccaaga gcaccaacct gggcagcggc accagcgtgg tgaagggccc cggcttcacc	1500
ggcggcgaca tcctgcgcc caccagcccc ggccagatca gcaccctgcg cgtgaacatc	1560
accgcccccc tgagccagcg ctaccgcgtc cgcacccgt acgccagcac caccaacctg	1620
cagttccaca ccagcatcga cggccgcccc atcaaccag gcaacttcag cgccaccatg	1680
agcagcggca gcaacctgca gagcggcagc ttccgcaccg tgggcttcac cacccttc	1740
aacttcagca acggcagcag cgtgttcacc ctgagcgcgc acgtgttcaa cagcggcaac	1800
gaggtgtaca tcgaccgcat cgagttcgtg cccgcccagg tgacctcga ggccgagtac	1860
gacctggaga gggctcagaa ggccgtgaac gagctgttca ccagcagcaa ccagatcggc	1920
ctgaagaccg acgtgaccga ctaccacatc gatcaggtgt ag	1962

ES 2 601 577 T3

<210> 62

<211> 653

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína DM23A

<400> 62

Met Thr Ser Asn Gly Arg Gln Cys Ala Gly Ile Arg Pro Tyr Asp Gly
1 5 10 15

Arg Gln Gln His Arg Gly Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys Asp Val Ile
20 25 30

Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val Val Gly Phe
35 40 45

Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe Leu Asn Thr
50 55 60

Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu Gln Val Glu
65 70 75 80

Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn Lys Ala Leu

ES 2 601 577 T3

85	90	95
Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr Val Ser Ala 100 105 110		
Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg Asn Pro His 115 120 125		
Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu Ser His Phe 130 135 140		
Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu Val Leu Phe 145 150 155 160		
Leu Thr Thr Tyr Ala Gln Ala Ala Asn Thr His Leu Phe Leu Leu Lys 165 170 175		
Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys Glu Asp Ile 180 185 190		
Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu Tyr Thr Asp 195 200 205		
His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu Arg Gly Ser 210 215 220		
Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg Glu Met Thr 225 230 235 240		
Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr Asp Val Arg 245 250 255		
Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp Val Leu Thr 260 265 270		
Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly Thr Thr Phe 275 280 285		
Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe Asp Tyr Leu 290 295 300		
His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr Tyr Gly Asn 305 310 315 320		
Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr Arg Pro Ser 325 330 335		

ES 2 601 577 T3

Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly Asn Lys Ser
 340 345 350

Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys Val Tyr Arg
 355 360 365

Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala Val Tyr Ser
 370 375 380

Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln Thr Asp Glu
 385 390 395 400

Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly Ala Val Ser
 405 410 415

Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp Glu Pro Leu
 420 425 430

Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys Phe Leu Met
 435 440 445

Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr His Lys Ser
 450 455 460

Ala Glu Phe Asn Asn Ile Ile Pro Ser Ser Gln Ile Thr Gln Ile Pro
 465 470 475 480

Leu Thr Lys Ser Thr Asn Leu Gly Ser Gly Thr Ser Val Val Lys Gly
 485 490 495

Pro Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Ser Pro Gly Gln
 500 505 510

Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Tyr
 515 520 525

Arg Val Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu Gln Phe His Thr
 530 535 540

Ser Ile Asp Gly Arg Pro Ile Asn Gln Gly Asn Phe Ser Ala Thr Met
 545 550 555 560

Ser Ser Gly Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ser Phe Arg Thr Val Gly Phe
 565 570 575

ES 2 601 577 T3

Thr Thr Pro Phe Asn Phe Ser Asn Gly Ser Ser Val Phe Thr Leu Ser
 580 585 590.

Ala His Val Phe Asn Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile Asp Arg Ile Glu
 595 600 605

Phe Val Pro Ala Glu Val Thr Phe Glu Ala Glu Tyr Asp Leu Glu Arg
 610 615 620

Ala Gln Lys Ala Val Asn Glu Leu Phe Thr Ser Ser Asn Gln Ile Gly
 625 630 635 640

Leu Lys Thr Asp Val Thr Asp Tyr His Ile Asp Gln Val
 645 650

<210> 63

<211> 1923

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia codificante de 8AF

<400> 63

atgacggcgc acaacaacac cgaggccctg gacagcagca ccaccaagga cgtgatccag 60
 aagggcatca gcgtggtggg cgacctgctg ggcgtggtgg gcttcccctt cggcggcgcc 120
 ctggtgagct tctacaccaa ctctctgaac accatctggc ccagcgagga cccctggaag 180
 gccttcatgg agcaggtgga ggccctgatg gaccagaaga tcgccgacta cgccaagaac 240
 aaggcactgg ccgagctaca gggcctccag aacaacgtgg aggactatgt gagcgcctc 300
 agcagctggc agaagaacct cgctgcaccg ttccgcaacc cccacagcca gggccgcatc 360
 cgcgagctgt tcagccaggc cgagagccac ttccgcaaca gcatgccag cttcgccatc 420
 agcggctacg aggtgctggt cctgaccacc tacgcccagg ccgccaacac ccacctgttc 480
 ctgctgaagg acgcccfaat ctacggagag gactggggct acgagaagga ggacatcgcc 540
 gagttctaca agcggcagct gaagctgacc caggagtaca ccgaccactg cgtgaagtgg 600
 tacaacgtgg gtctagacaa gctccgcggc agcagctacg agagctgggt gaacttcaac 660
 cgctaccgcc gcgagatgac cctgaccgtg ctggacctga tcgccctggt cccctgtac 720
 gacgtgccc tgtaccccaa ggagtggaag accgagctga cccgcgacgt gctgaccgac 780
 cccatcgtgg gcgtgaacaa cctgcgcggc tacggcacca ccttcagcaa catcgagaac 840
 tacatccgca agccccacct gttcgactac ctgcaccgca tccagttcca cagcgtttc 900
 cagcccggct actacggcaa cgacagcttc aactactgga gcggcaacta cgtgagcacc 960

ES 2 601 577 T3

cgccccagca tcggcagcaa cgacatcadc accagcccct tctacggcaa caagagcagc 1020
gagcccgtgc agaaccttga gttcaacggc gagaaggtgt acccgcccggt ggctaacacc 1080
aacctggccg tgtggccctc tgcagtgtac agcggcgtga ccaaggtgga gttcagccag 1140
tacaacgacc agaccgaaga ggccagcacc cagacctacg acagcaagcg caactgtggc 1200
gccgtgagct gggacagcat cgaccagctg ccccccgaga ccaccgacga gccctggag 1260
aagggtaca gccaccagct gaactacgtg atgtgcttc tgatgcaggg cagcccgggc 1320
accatccccg tgctgacctg gaccacaag agegtcgact tctcaacat gatcgacagc 1380
aagaagatca ccagctgcc cctgaccaag agcaccaacc tgggcagcgg caccagcgtg 1440
gtgaagggcc cggcttcac cggcggcgac atcctgcgcc gcaccagccc cggccagatc 1500
agcacctgc gcgtgaacat caccgcccc ctgagccagc gctaccgct cgcctccgc 1560
tacgccagca ccaccaacct gcagttccac accagcatcg acggcggccc catcaaccag 1620
ggcaacttca gcgccaccat gagcagcggc agcaacctgc agagcggcag ctccgcacc 1680
gtgggttca ccacccctt caacttcagc aacggcagca gcgtgttcac cctgagcggc 1740
cacgtgttca acagcggcaa cgaggtgtac atcgaccgca tcgagttcgt gcccggcgag 1800
gtgaccttcg aggccgagta cgacctggag agggctcaga aggccgtgaa cgagctgttc 1860
accagcagca accagatcgg cctgaagacc gacgtgaccg actaccacat cgatcaggtg 1920
tag 1923

<210> 64

< 211> 640

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Proteína 8AF

<400> 64

Met Thr Ala Asp Asn Asn Thr Glu Ala Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys
1 5 10 15

Asp Val Ile Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val
20 25 30

Val Gly Phe Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe
35 40 45

Leu Asn Thr Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu
50 55 60

ES 2 601 577 T3

Gln Val Glu Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn
65 70 75 80

Lys Ala Leu Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr
85 90 95

Val Ser Ala Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg
100 105 110

Asn Pro His Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu
115 120 125

Ser His Phe Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu
130 135 140

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

Leu Leu Lys Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys
165 170 175

Glu Asp Ile Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu
180 185 190

Tyr Thr Asp His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu
195 200 205

Arg Gly Ser Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg
210 215 220

Glu Met Thr Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr
225 230 235 240

Asp Val Arg Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp
245 250 255

Val Leu Thr Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly
260 265 270

Thr Thr Phe Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe
275 280 285

Asp Tyr Leu His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr
290 295 300

ES 2 601 577 T3

Tyr Gly Asn Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr
 305 310 315 320
 Arg Pro Ser Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly
 325 330 335
 Asn Lys Ser Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys
 340 345 350
 Val Tyr Arg Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala
 355 360 365
 Val Tyr Ser Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln
 370 375 380
 Thr Asp Glu Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly
 385 390 395 400
 Ala Val Ser Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp
 405 410 415
 Glu Pro Leu Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys
 420 425 430
 Phe Leu Met Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr
 435 440 445
 His Lys Ser Val Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile Thr
 450 455 460
 Gln Leu Pro Leu Thr Lys Ser Thr Asn Leu Gly Ser Gly Thr Ser Val
 465 470 475 480
 Val Lys Gly Pro Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Ser
 485 490 495
 Pro Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser
 500 505 510
 Gln Arg Tyr Arg Val Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu Gln
 515 520 525
 Phe His Thr Ser Ile Asp Gly Arg Pro Ile Asn Gln Gly Asn Phe Ser
 530 535 540
 Ala Thr Met Ser Ser Gly Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ser Phe Arg Thr

ES 2 601 577 T3

ttcgactacc tgcaccgcat ccagttccac acgcgtttcc agcccggcta ctacggcaac 960
gacagcttca actactggag cggcaactac gtgagcacc gccccagcat cggcagcaac 1020
gacatcatca ccagcccctt ctacggcaac aagagcagcg agcccgtgca gaaccttgag 1080
ttcaacggcg agaaggtgta ccgcgcctgt gctaacacca acctggcctg gtggccctct 1140
gcagtgtaca gcggcgtgac caaggtggag ttcagccagt acaacgacca gaccgacgag 1200
gccagcacc agacctacga cagcaagcgc aacgtgggcg ccgtgagctg ggacagcatc 1260
gaccagctgc cccccgagac caccgacgag cccctggaga agggctacag ccaccagctg 1320
aactacgtga tgtgcttctt gatgcagggc agccgcggca ccatccccgt gctgacctgg 1380
accacaaga gcgtcgactt cttcaacatg atcgacagca agaagatcac ccagctgccc 1440
ctgggtgaagg cctacaagct ccagagcggc gccagcgtgg tggcaggccc ccgcttcacc 1500
ggcggcgaca tcatccagtg caccgagaac ggcagcggcg ccaccatcta cgtgaccccc 1560
gacgtgagct acagccagaa gtaccgcgcc cgcattccact acgccagcac cagccagatc 1620
accttcccc tgagcctgga cggggcccc ttcaaccaat actacttcga caagaccatc 1680
aacaagggcg acaccctgac ctacaacagc ttcaacctgg ccagcttcag caccctttc 1740
gagctgagcg gcaacaacct ccagatcggc gtgaccggcc tgagcggcgg cgacaaggtg 1800
tacatcgaca agatcgagtt catccccgtg aactag 1836

<210> 66

<211> 611

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína 5*Cry3A055

<400> 66

Met Thr Ser Asn Gly Arg Gln Cys Ala Gly Ile Arg Pro Tyr Asp Gly
1 5 10 15

Arg Gln Gln His Arg Gly Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys Asp Val Ile
20 25 30

Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val Val Gly Phe
35 40 45

Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe Leu Asn Thr
50 55 60

Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu Gln Val Glu

ES 2 601 577 T3

65	70	75	80
Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn Lys Ala Leu	85	90	95
Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr Val Ser Ala	100	105	110
Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg Asn Pro His	115	120	125
Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu Ser His Phe	130	135	140
Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu Val Leu Phe	145	150	155
Leu Thr Thr Tyr Ala Gln Ala Ala Asn Thr His Leu Phe Leu Leu Lys	165	170	175
Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys Glu Asp Ile	180	185	190
Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu Tyr Thr Asp	195	200	205
His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu Arg Gly Ser	210	215	220
Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg Glu Met Thr	225	230	235
Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr Asp Val Arg	245	250	255
Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp Val Leu Thr	260	265	270
Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly Thr Thr Phe	275	280	285
Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe Asp Tyr Leu	290	295	300
His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr Tyr Gly Asn	305	310	315
		320	

ES 2 601 577 T3

Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr Arg Pro Ser
 325 330 335

Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly Asn Lys Ser
 340 345 350

Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys Val Tyr Arg
 355 360 365

Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala Val Tyr Ser
 370 375 380

Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln Thr Asp Glu
 385 390 395 400

Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly Ala Val Ser
 405 410 415

Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp Glu Pro Leu
 420 425 430

Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys Phe Leu Met
 435 440 445

Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr His Lys Ser
 450 455 460

Val Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile Thr Gln Leu Pro
 465 470 475 480

Leu Val Lys Ala Tyr Lys Leu Gln Ser Gly Ala Ser Val Val Ala Gly
 485 490 495

Pro Arg Phe Thr Gly Gly Asp Ile Ile Gln Cys Thr Glu Asn Gly Ser
 500 505 510

Ala Ala Thr Ile Tyr Val Thr Pro Asp Val Ser Tyr Ser Gln Lys Tyr
 515 520 525

Arg Ala Arg Ile His Tyr Ala Ser Thr Ser Gln Ile Thr Phe Thr Leu
 530 535 540

Ser Leu Asp Gly Ala Pro Phe Asn Gln Tyr Tyr Phe Asp Lys Thr Ile
 545 550 555 560

Asn Lys Gly Asp Thr Leu Thr Tyr Asn Ser Phe Asn Leu Ala Ser Phe
 565 570 575

Ser Thr Pro Phe Glu Leu Ser Gly Asn Asn Leu Gln Ile Gly Val Thr
 580 585 590

Gly Leu Ser Ala Gly Asp Lys Val Tyr Ile Asp Lys Ile Glu Phe Ile
 595 600 605

Pro Val Asn
 610
 <210> 67
 <211> 1803

ES 2 601 577 T3

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia codificante de mocry3A

<400> 67

```

atgacggccg acaacaacac cgaggccctg gacagcagca ccaccaagga cgtgatccag    60
aagggcatca gcgtggtggg cgacctgctg ggcgtggtgg gcttcccctt cggcggcgcc    120
ctggtgagct tctacaccaa cttcctgaac accatctggc ccagcgagga cccttgaag    180
gccttcatgg agcaggtgga ggcctgatg gaccagaaga tcgcccacta cgccaagaac    240
aaggcactgg ccgagctaca gggcctccag aacaacgtgg aggactatgt gagcgcctg    300
agcagctggc agaagaacct cgtctcgagc cgcaaccccc acagccaggg ccgcatccgc    360
gagctgttca gccaggccga gagccacttc cgcaacagca tgcccagctt cgccatcagc    420
ggctacgagg tgctgttctc gaccacctac gcccaggccg ccaacaccca cctgttctctg    480
ctgaaggacg cccaaatcta cggagaggag tggggctacg agaaggagga catcgccgag    540
ttctacaagc gccagctgaa gctgacctag gagtacaccg accactgctg gaagtggtag    600
aacgtgggtc tagacaagct ccgcggcagc agctacgaga gctgggtgaa cttcaaccgc    660
taccgcccgc agatgacct gacctgctg gacctgatcg cctgttccc cctgtacgac    720
gtgcgctgt accccaagga ggtgaagacc gagctgacct gcgacgtgt gaccgacccc    780
atcgtggcgc tgaacaacct gcgcggtac ggcaccacct tcagcaacat cgagaactac    840
atccgcaagc cccacctgtt cgactacctg caccgcatcc agttccacac gcgtttccag    900
cccggctact acggcaacga cagcttcaac tactggagcg gcaactacgt gagcaccgc    960
cccagcatcg gcagcaacga catcatcacc agccccttct acggcaacaa gagcagcgag   1020
cccgtgcaga accttgagtt caacggcgag aaggtgtacc gcgccgtggc taacaccaac   1080
ctggccgtgt ggcctctgc agtgtacagc ggcgtgacca aggtggagtt cagccagtac   1140
aacgaccaga ccgacgaggc cagcaccag acctacgaca gcaagcgcaa cgtggcgcc    1200
gtgagctggg acagcatcga ccagctgccc cccgagacca ccgacgagcc cctggagaag   1260
ggctacagcc accagctgaa ctacgtgatg tgcttctga tgcagggcag ccgcggcacc   1320
atccccgtgc tgacctggac ccacaagagc gtcgacttct tcaacatgat cgacagcaag   1380
aagatecccc agctgcccct ggtgaaggcc tacaagctcc agagcggcgc cagcgtggtg   1440
gcaggcccc gcttaccgg cggcgacatc atccagtga ccgagaacgg cagcgcgcc    1500
accatctacg tgacccccga cgtgagctac agccagaagt accgccccg catccaetac   1560
gccagcacca gccagatcac cttcacctg agcctggagc gggccccctt caaccaatac   1620
tacttcgaca agaccatcaa caagggcgac accctgacct acaacagctt caacctggcc   1680
agcttcagca ccccttcga gctgagcggc aacaacctcc agatcggcgt gaccggcctg   1740
agcgccggcg acaaggtgta catcgacaag atcgagttca tccccgtgaa ctagatctga   1800
gct                                                                 1803

```

gct

<210> 68

< 211> 597

< 212> PRT

< 213> Bacillus thuringiensis

<220>

< 223> moCry3A

ES 2 601 577 T3

<400> 68

Met Thr Ala Asp Asn Asn Thr Glu Ala Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys
1 5 10 15

Asp Val Ile Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val
20 25 30

Val Gly Phe Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe
35 40 45

Leu Asn Thr Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu
50 55 60

Gln Val Glu Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn
65 70 75 80

Lys Ala Leu Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr
85 90 95

ES 2 601 577 T3

Val Ser Ala Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Val Ser Ser Arg Asn
 100 105 110

Pro His Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu Ser
 115 120 125

His Phe Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu Val
 130 135 140

Leu Phe Leu Thr Thr Tyr Ala Gln Ala Ala Asn Thr His Leu Phe Leu
 145 150 155 160

Leu Lys Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys Glu
 165 170 175

Asp Ile Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu Tyr
 180 185 190

Thr Asp His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu Arg
 195 200 205

Gly Ser Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg Glu
 210 215 220

Met Thr Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr Asp
 225 230 235 240

Val Arg Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp Val
 245 250 255

Leu Thr Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly Thr
 260 265 270

Thr Phe Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe Asp
 275 280 285

Tyr Leu His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr Tyr
 290 295 300

Gly Asn Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr Arg
 305 310 315 320

Pro Ser Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly Asn
 325 330 335

ES 2 601 577 T3

Lys Ser Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys Val
 340 345 350

Tyr Arg Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala Val
 355 360 365

Tyr Ser Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln Thr
 370 375 380

Asp Glu Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly Ala
 385 390 395 400

Val Ser Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp Glu
 405 410 415

Pro Leu Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys Phe
 420 425 430

Leu Met Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr His
 435 440 445

Lys Ser Val Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile Thr Gln
 450 455 460

Leu Pro Leu Val Lys Ala Tyr Lys Leu Gln Ser Gly Ala Ser Val Val
 465 470 475 480

Ala Gly Pro Arg Phe Thr Gly Gly Asp Ile Ile Gln Cys Thr Glu Asn
 485 490 495

Gly Ser Ala Ala Thr Ile Tyr Val Thr Pro Asp Val Ser Tyr Ser Gln
 500 505 510

Lys Tyr Arg Ala Arg Ile His Tyr Ala Ser Thr Ser Gln Ile Thr Phe
 515 520 525

Thr Leu Ser Leu Asp Gly Ala Pro Phe Asn Gln Tyr Tyr Phe Asp Lys
 530 535 540

Thr Ile Asn Lys Gly Asp Thr Leu Thr Tyr Asn Ser Phe Asn Leu Ala
 545 550 555 560

Ser Phe Ser Thr Pro Phe Glu Leu Ser Gly Asn Asn Leu Gln Ile Gly
 565 570 575

Val Thr Gly Leu Ser Ala Gly Asp Lys Val Tyr Ile Asp Lys Ile Glu
 580 585 590

Phe Ile Pro Val Asn
 595

- <210> 69
- < 211> 1807
- < 212> ADN
- < 213> Secuencia artificial
- <220>
- < 223> Secuencia codificante de cry3A055

ES 2 601 577 T3

```

<400> 69
atgacggccg acaacaacac cgaggccctg gacagcagca ccaccaagga cgtgatccag    60
aagggcatca gcgtggtggg cgacctgctg ggcgtggtgg gcttcccctt cgggggcgcc    120
ctggtgagct tctacaccaa cttcctgaac accatctggc ccagcgagga cccctggaag    180
gccttcatgg agcaggtgga ggccctgatg gaccagaaga tcgccgacta cgccaagaac    240
aaggcactgg ccgagctaca gggcctccag aacaacgtgg aggactatgt gagcgccctg    300
agcagctggc agaagaacct cgctgcaccg ttccgcaacc cccacagcca gggccgcctc    360
cgcgagctgt tcagccaggc cgagagccac ttccgcaaca gcatgcccag cttcgccatc    420
agcggctacg aggtgctggt cctgaccacc tacgcccagg ccgccaacac ccacctgttc    480
ctgctgaagg acgcccfaat ctacggagag gagtggggct acgagaagga ggacatcgcc    540
gagttctaca agcggcagct gaagtgtacc caggagtaca ccgaccactg cgtgaagtgg    600
tacaactggt gtctagacaa gctccgcggc agcagctacg agagctgggt gaacttcaac    660
cgctaccgcc gcgagatgac cctgaccgtg ctggacctga tcgccctgtt cccctgtac    720
gacgtgcgcc tgtaccccaa ggaggtgaag accgagctga cccgcgacgt gctgaccgac    780
cccacgtggg gcgtgaacaa cctgcgcggc tacggcacca cttcagcaa catcgagaac    840
tacatccgca agccccacct gttcgactac ctgcaccgca tccagttcca cacgctttc    900
cagcccggct actacggcaa cgacagcttc aactactgga gcggcaacta cgtgagcacc    960
cgccccagca tcggcagcaa cgacatcctc accagcccct tctacggcaa caagagcagc   1020
gagcccgtgc agaaccttga gttcaacggc gagaaggtgt accgcgccgt ggtaaacacc   1080
aacctggcgc tgtggccctc tgcagtgtac agcggcgtga ccaaggtgga gttcagccag   1140
tacaacgacc agaccgacga ggccagcacc cagacctacg acagcaagcg caacgtgggc   1200
gccgtgagct gggacagcat cgaccagctg ccccccgaga ccaccgacga gccctggag   1260
aagggttaca gccaccagct gaactacgtg atgtgcttcc tgatgcaggg cagccgcggc   1320
accatccccg tgctgacctg gaccacaaag agcgtcgact tcttcaacat gatcgacagc   1380
aagaagatca cccagctgcc cctggtgaag gcctacaagc tccagagcgg cgccagcgtg   1440
gtggcaggcc cccgcttcac cggcggcgac atcatccagt gcaccgagaa cggcagcggc   1500
gccaccatct acgtgacccc cgacgtgagc tacagccaga agtaccgcgc ccgcatccac   1560
tacgccagca ccagccagat cacctcacc ctgagcctgg acggggcccc cttaaccaa   1620
tactacttcg acaagacct caacaagggc gacaccctga cctacaacag cttcaacctg   1680
gccagcttca gcacccttt cgagctgagc ggcaacaacc tccagatcgg cgtgaccggc   1740
ctgagcggcg gcgacaaggt gtacatcgac aagatcgagt tcatccccgt gaactagatc   1800
tgagctc                                           1807
<210> 70
< 211> 598
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Proteína Cry3A055

```

ES 2 601 577 T3

<400> 70

Met Thr Ala Asp Asn Asn Thr Glu Ala Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys
 1 5 10 15
 Asp Val Ile Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val
 20 25 30
 Val Gly Phe Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe
 35 40 45
 Leu Asn Thr Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu
 50 55 60
 Gln Val Glu Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn
 65 70 75 80
 Lys Ala Leu Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr
 85 90 95
 Val Ser Ala Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg
 100 105 110
 Asn Pro His Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu
 115 120 125
 Ser His Phe Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu

ES 2 601 577 T3

130

135

140

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

Leu Leu Lys Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys
165 170 175

Glu Asp Ile Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu
180 185 190

Tyr Thr Asp His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu
195 200 205

Arg Gly Ser Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg
210 215 220

Glu Met Thr Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr
225 230 235 240

Asp Val Arg Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp
245 250 255

Val Leu Thr Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly
260 265 270

Thr Thr Phe Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe
275 280 285

Asp Tyr Leu His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr
290 295 300

Tyr Gly Asn Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr
305 310 315 320

Arg Pro Ser Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly
325 330 335

Asn Lys Ser Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys
340 345 350

Val Tyr Arg Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala
355 360 365

Val Tyr Ser Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln
370 375 380

ES 2 601 577 T3

Thr Asp Glu Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly
385 390 395 400

Ala Val Ser Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp
405 410 415

Glu Pro Leu Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys
420 425 430

Phe Leu Met Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr
435 440 445

His Lys Ser Val Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile Thr
450 455 460

Gln Leu Pro Leu Val Lys Ala Tyr Lys Leu Gln Ser Gly Ala Ser Val
465 470 475 480

Val Ala Gly Pro Arg Phe Thr Gly Gly Asp Ile Ile Gln Cys Thr Glu
485 490 495

Asn Gly Ser Ala Ala Thr Ile Tyr Val Thr Pro Asp Val Ser Tyr Ser
500 505 510

Gln Lys Tyr Arg Ala Arg Ile His Tyr Ala Ser Thr Ser Gln Ile Thr
515 520 525

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Gly Ala Pro Phe Asn Gln Tyr Tyr Phe Asp
530 535 540

Lys Thr Ile Asn Lys Gly Asp Thr Leu Thr Tyr Asn Ser Phe Asn Leu
545 550 555 560

Ala Ser Phe Ser Thr Pro Phe Glu Leu Ser Gly Asn Asn Leu Gln Ile
565 570 575

Gly Val Thr Gly Leu Ser Ala Gly Asp Lys Val Tyr Ile Asp Lys Ile
580 585 590

Glu Phe Ile Pro Val Asn
595

<210> 71

<211> 1947

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia codificante de mocry1Ab

ES 2 601 577 T3

<400> 71
atggacaaca accccaacat caacgagtgc atcccctaca actgectgag caaccccag 60
gtggaggtgc tgggcggcga ggcgctcgag accggctaca ccccatcga catcagcctg 120
agcctgaccc agttcctgct gagcgagttc gtgcccggcg cgggcttcgt gctgggcctg 180
gtggacatca tetggggcat cttcggcccc agccagtggg acgccttcct ggtgcagatc 240
gagcagttga taaaccaacg catagaggaa ttcgcccgca accaggccat cagccgcctg 300
gagggcctga gcaacctgta ccaaatctac gccgagagct tccgcgagtg ggaggccgac 360
cccaccaacc ccgcctcgcg cgaggagatg cgcctccagt tcaacgacat gaacagcgcc 420
ctgaccaccg ccatccccct gttcggcctg cagaactacc aggtgccccct gctgagcgtg 480
tacgtgcagg ccgccaacct gcacctgagc gtgctgcgcg acgtcagcgt gttcggccag 540
cgctggggct tcgacgcccg caccatcaac agccgctaca acgacctgac ccgcctgatc 600
ggcaactaca ccgaccacgc cgtgcgctgg tacaacaccg gcctggagcg cgtgtggggt 660
cccgacagcc gcgactggat caggtacaac cagttccgcc gcgagctgac cctgaccgtg 720
ctggacatcg tgagcctgtt cccaactac gacagccgca cctaccccat ccgacaccgtg 780
agccagctga cccgcgagat ttacaccaac cccgtgctgg agaacttcga cggcagcttc 840
cgcggcagcg cccagggcat cgagggcagc atccgcagcc cccacctgat ggacatcctg 900
aacagcatca ccatctacac cgacgcccac cgcggcgagt actactggag cggccaccag 960
atcatggcca gccccgtcgg cttcagcggc cccgagttca ccttccccct gtacggcacc 1020
atgggcaacg ctgcacctca gcagcgcac gtggcacagc tgggcccagg agtgtaccgc 1080
accctgagca gcacctgta ccgtcgacct ttcaacatcg gcatcaaca ccagcagctg 1140
agcgtgctgg acggcaccga gttcgcctac ggcaccagca gcaacctgcc cagcgcctg 1200
taccgcaaga gcggcaccgt ggacagcctg gacgagatcc cccctcagaa caacaacgtg 1260
ccacctcgac agggcttcag ccaccgtctg agccacgtga gcatgttccg cagtggcttc 1320
agcaacagca gcgtgagcat catccgtgca cctatgttca gctggattca ccgcagtgcc 1380
gagttcaaca acatcatccc cagcagccag atcaccaga tccccctgac caagagcacc 1440
aacctgggca gcggcaccag cgtggtgaag ggccccggct tcaccggcgg cgacatcctg 1500
cgccgcacca gccccggcca gatcagcacc ctgcgcgtga acatcaccgc ccccctgagc 1560
cagcgtacc gcgtccgcat ccgtacgcc agcaccacca acctgcagtt ccacaccagc 1620
atcgacggcc gcccacatca ccagggcaac ttcagcgcga ccatgagcag cggcagcaac 1680
ctgcagagcg gcagcttccg caccgtgggc ttcaccacc ccttcaactt cagcaacggc 1740
agcagcgtgt tcaccctgag cgcccacgtg ttcaacagcg gcaacgaggt gtacatcgac 1800
cgcacagagt tcgtgcccgc cgaggtgacc ttcgaggccg agtacgacct ggagagggct 1860
cagaaggccg tgaacagct gttcaccagc agcaaccaga tcggcctgaa gaccgacgtg 1920
accgactacc acatcgatca ggtgtag 1947
<210> 72
< 211> 648
< 212> PRT
< 213> Bacillus thuringiensis
<220>
< 223> Proteína Cry1Ab

ES 2 601 577 T3

<400> 72

Met Asp Asn Asn Pro Asn Ile Asn Glu Cys Ile Pro Tyr Asn Cys Leu
 1 5 10 15

Ser Asn Pro Glu Val Glu Val Leu Gly Gly Glu Arg Ile Glu Thr Gly
 20 25 30

Tyr Thr Pro Ile Asp Ile Ser Leu Ser Leu Thr Gln Phe Leu Leu Ser
 35 40 45

Glu Phe Val Pro Gly Ala Gly Phe Val Leu Gly Leu Val Asp Ile Ile
 50 55 60

Trp Gly Ile Phe Gly Pro Ser Gln Trp Asp Ala Phe Leu Val Gln Ile
 65 70 75 80

Glu Gln Leu Ile Asn Gln Arg Ile Glu Glu Phe Ala Arg Asn Gln Ala
 85 90 95

Ile Ser Arg Leu Glu Gly Leu Ser Asn Leu Tyr Gln Ile Tyr Ala Glu
 100 105 110

Ser Phe Arg Glu Trp Glu Ala Asp Pro Thr Asn Pro Ala Leu Arg Glu
 115 120 125

Glu Met Arg Ile Gln Phe Asn Asp Met Asn Ser Ala Leu Thr Thr Ala
 130 135 140

Ile Pro Leu Phe Ala Val Gln Asn Tyr Gln Val Pro Leu Leu Ser Val
 145 150 155 160

ES 2 601 577 T3

Tyr Val Gln Ala Ala Asn Leu His Leu Ser Val Leu Arg Asp Val Ser
 165 170 175

Val Phe Gly Gln Arg Trp Gly Phe Asp Ala Ala Thr Ile Asn Ser Arg
 180 185 190

Tyr Asn Asp Leu Thr Arg Leu Ile Gly Asn Tyr Thr Asp His Ala Val
 195 200 205

Arg Trp Tyr Asn Thr Gly Leu Glu Arg Val Trp Gly Pro Asp Ser Arg
 210 215 220

Asp Trp Ile Arg Tyr Asn Gln Phe Arg Arg Glu Leu Thr Leu Thr Val
 225 230 235 240

Leu Asp Ile Val Ser Leu Phe Pro Asn Tyr Asp Ser Arg Thr Tyr Pro
 245 250 255

Ile Arg Thr Val Ser Gln Leu Thr Arg Glu Ile Tyr Thr Asn Pro Val
 260 265 270

Leu Glu Asn Phe Asp Gly Ser Phe Arg Gly Ser Ala Gln Gly Ile Glu
 275 280 285

Gly Ser Ile Arg Ser Pro His Leu Met Asp Ile Leu Asn Ser Ile Thr
 290 295 300

Ile Tyr Thr Asp Ala His Arg Gly Glu Tyr Tyr Trp Ser Gly His Gln
 305 310 315 320

Ile Met Ala Ser Pro Val Gly Phe Ser Gly Pro Glu Phe Thr Phe Pro
 325 330 335

Leu Tyr Gly Thr Met Gly Asn Ala Ala Pro Gln Gln Arg Ile Val Ala
 340 345 350

Gln Leu Gly Gln Gly Val Tyr Arg Thr Leu Ser Ser Thr Leu Tyr Arg
 355 360 365

Arg Pro Phe Asn Ile Gly Ile Asn Asn Gln Gln Leu Ser Val Leu Asp
 370 375 380

Gly Thr Glu Phe Ala Tyr Gly Thr Ser Ser Asn Leu Pro Ser Ala Val
 385 390 395 400

ES 2 601 577 T3

Tyr Arg Lys Ser Gly Thr Val Asp Ser Leu Asp Glu Ile Pro Pro Gln
 405 410 415

Asn Asn Asn Val Pro Pro Arg Gln Gly Phe Ser His Arg Leu Ser His
 420 425 430

Val Ser Met Phe Arg Ser Gly Phe Ser Asn Ser Ser Val Ser Ile Ile
 435 440 445

Arg Ala Pro Met Phe Ser Trp Ile His Arg Ser Ala Glu Phe Asn Asn
 450 455 460

Ile Ile Pro Ser Ser Gln Ile Thr Gln Ile Pro Leu Thr Lys Ser Thr
 465 470 475 480

Asn Leu Gly Ser Gly Thr Ser Val Val Lys Gly Pro Gly Phe Thr Gly
 485 490 495

Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Ser Pro Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg
 500 505 510

Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Tyr Arg Val Arg Ile Arg
 515 520 525

Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu Gln Phe His Thr Ser Ile Asp Gly Arg
 530 535 540

Pro Ile Asn Gln Gly Asn Phe Ser Ala Thr Met Ser Ser Gly Ser Asn
 545 550 555 560

Leu Gln Ser Gly Ser Phe Arg Thr Val Gly Phe Thr Thr Pro Phe Asn
 565 570 575

Phe Ser Asn Gly Ser Ser Val Phe Thr Leu Ser Ala His Val Phe Asn
 580 585 590

Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile Asp Arg Ile Glu Phe Val Pro Ala Glu
 595 600 605

Val Thr Phe Glu Ala Glu Tyr Asp Leu Glu Arg Ala Gln Lys Ala Val
 610 615 620

Asn Glu Leu Phe Thr Ser Ser Asn Gln Ile Gly Leu Lys Thr Asp Val
 625 630 635 640

Thr Asp Tyr His Ile Asp Gln Val
 645

- <210> 73
- <211> 1971
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Secuencia codificante de mocry1Ba

ES 2 601 577 T3

<400> 73
atgaccagca accgcaagaa cgagaacgag atcatcaacg ccbtgagcaa ccacagcgcc 60
cagatggacc tgetgcccga cgcccgcate gaggacagcc tgtgcatcgc cgagggcaac 120
aacatcgacc ccttcgtgag cgctagcacc gtgcagaccg gtatcaacat cgtggccgc 180
atcctgggag tgetgggagt gcccttcgcc ggccagctgg ctagcttcta cagcttctg 240
gtcggtgagc tgtggccacg cggccgcgac cagtgggaaa tcttctgga gcaogtggag 300
cagctgatca accagcagat caccgagaac gcccgaaca ccgctcttgc ccgctgcag 360
ggctctgggag acagcttccg cgctaccag cagagcctgg aggactggct ggagaaccgc 420
gacgacgccc gcaccgcag cgtgctgtac acccagtaca tcgccctgga gctggacttc 480
ctgaacgcca tgcctctgtt cgccattcga aaccaggagg tgcctctgct gatggtgtac 540
gcccaggccg ccaacctgca cctgctgctg ctgcgcgacg ccagcctgtt cggcagcgag 600
ttcggcctga ccagccagga gatccagcgg tactacgagc gccaggtgga gcgcacccgc 660
gactacagcg actactcgtt ggagtggtag aacaccggcc tgaacagctt aaggggcacc 720
aacgcccga gctgggtgag ctacaaccag ttcgcccgcg acctgacctt gggcgtgctg 780
gacctggtgg cctctgtccc cagctacgac acccgacctt accccatcaa caccagcgcc 840
cagctgaccc gcgaggtgta caccgacgcc atcggcgcca ccggcgtgaa catggccagc 900
atgaactggt acaacaacaa cgcctccagc ttcagcgcca tcgagggcgc cgccatccgc 960
agccccacc tgetggactt cctggagcag ctgaccatct tcagtgccag cagccgctgg 1020
agcaacaccc gccacatgac ctactggcgc ggccacacca tccagtctag acccatcggc 1080
ggcggcctga acaccagcac ccacggcgcc accaacacca gcatcaacc cgtgaccctg 1140
cgttcgcct cccgagcgt ctaccgcacc gagagctacg ccggcgtgct gctgtggggc 1200
atctacctgg agcccatcca tggcgtgccc accgtgcctt tcaacttac caacccccag 1260
aacatcagcg accgcgccac cgccaactac agccagccct acgagagccc cgggttgag 1320
ctgaaggaca gcgagaccga gctgcccccc gagaccaccg agcgcctcaa ctacgagagc 1380
tacagccacc gcctgagcca catcggcatc atcttgaga gccgctgaa cgtgcccgtg 1440
tacagctgga cccaccgcag cgccgaccgc accaacacca tcggcccaa ccgcatcacc 1500
cagatcccca tgggtgaaggc cagcagctg cccagggca ccaccgtggt tcgcgcccc 1560
ggcttcaccg gagggacat cctgcgacgc acaaacaccg gcggcttcgg cccatccgc 1620
gtgaccgtga acggccccct gaccagcgc taccgcatcg gcttccgcta cgccagcacc 1680
gtggacttcg acttctctgt gagcccggc gccaccaccg tgaacaactt ccgcttctg 1740
cgcaccatga acagcggcga cgagctgaag tacggcaact tcgtgcgccg cgccttcacc 1800
acccccctca ccttcacca gatccaggac atcatccga ccagcatcca ggcctgagc 1860
ggcaacggcg aggtgtacat cgacaagatc gagatcatcc ccgtgaccgc caccttcgag 1920
gccgagtacg acctagagcg cgcccaggag gccgtgaacg cctgttcta g 1971
<210> 74
< 211> 656
< 212> PRT
< 213> Bacillus thuringiensis
<220>
< 223> Proteína Cry1B

ES 2 601 577 T3

<400> 74

Met Thr Ser Asn Arg Lys Asn Glu Asn Glu Ile Ile Asn Ala Val Ser
 1 5 10 15

Asn His Ser Ala Gln Met Asp Leu Leu Pro Asp Ala Arg Ile Glu Asp
 20 25 30

Ser Leu Cys Ile Ala Glu Gly Asn Asn Ile Asp Pro Phe Val Ser Ala
 35 40 45

Ser Thr Val Gln Thr Gly Ile Asn Ile Ala Gly Arg Ile Leu Gly Val
 50 55 60

Leu Gly Val Pro Phe Ala Gly Gln Leu Ala Ser Phe Tyr Ser Phe Leu
 65 70 75 80

Val Gly Glu Leu Trp Pro Arg Gly Arg Asp Gln Trp Glu Ile Phe Leu
 85 90 95

Glu His Val Glu Gln Leu Ile Asn Gln Gln Ile Thr Glu Asn Ala Arg
 100 105 110

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

Tyr Gln Gln Ser Leu Glu Asp Trp Leu Glu Asn Arg Asp Asp Ala Arg

ES 2 601 577 T3

Arg Asp Val Tyr Arg Thr Glu Ser Tyr Ala Gly Val Leu Leu Trp Gly
385 390 395 400

Ile Tyr Leu Glu Pro Ile His Gly Val Pro Thr Val Arg Phe Asn Phe
405 410 415

Thr Asn Pro Gln Asn Ile Ser Asp Arg Gly Thr Ala Asn Tyr Ser Gln
420 425 430

Pro Tyr Glu Ser Pro Gly Leu Gln Leu Lys Asp Ser Glu Thr Glu Leu
435 440 445

Pro Pro Glu Thr Thr Glu Arg Pro Asn Tyr Glu Ser Tyr Ser His Arg
450 455 460

Leu Ser His Ile Gly Ile Ile Leu Gln Ser Arg Val Asn Val Pro Val
465 470 475 480

Tyr Ser Trp Thr His Arg Ser Ala Asp Arg Thr Asn Thr Ile Gly Pro
485 490 495

Asn Arg Ile Thr Gln Ile Pro Met Val Lys Ala Ser Glu Leu Pro Gln
500 505 510

Gly Thr Thr Val Val Arg Gly Pro Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu
515 520 525

Arg Arg Thr Asn Thr Gly Gly Phe Gly Pro Ile Arg Val Thr Val Asn
530 535 540

Gly Pro Leu Thr Gln Arg Tyr Arg Ile Gly Phe Arg Tyr Ala Ser Thr
545 550 555 560

Val Asp Phe Asp Phe Phe Val Ser Arg Gly Gly Thr Thr Val Asn Asn
565 570 575

Phe Arg Phe Leu Arg Thr Met Asn Ser Gly Asp Glu Leu Lys Tyr Gly
580 585 590

Asn Phe Val Arg Arg Ala Phe Thr Thr Pro Phe Thr Phe Thr Gln Ile
595 600 605

Gln Asp Ile Ile Arg Thr Ser Ile Gln Gly Leu Ser Gly Asn Gly Glu
610 615 620

Val Tyr Ile Asp Lys Ile Glu Ile Ile Pro Val Thr Ala Thr Phe Glu
625 630 635 640

Ala Glu Tyr Asp Leu Glu Arg Ala Gln Glu Ala Val Asn Ala Leu Phe
645 650 655

<210> 75

< 211> 1950

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia codificante de mocry1Fa

ES 2 601 577 T3

<400> 75
atggagaaca acatccagaa ccagtgcgtg ccgtacaact gcctcaaca cccggagggtg 60
gagatcctca acgaggagcg ctccaccggc cgcctcccgc tcgacatctc cctctccctc 120
acccgcttcc tcctctccga gttcgtgccg ggcgtggggc tggccttcgg cctcttcgac 180
ctcatctggg gcttcatcac cccgtccgac tggctcctct tcctcctcca gatcgagcag 240
ctcatcgagc agcgcacgga gaccctggag cgcaaccggc ccataccacc cctccggcggc 300
ctcggcggact cctacgaaat ctacatcgag gccctccggc agtgggaggc caaccggaac 360
aacgcccagc tcgcgaggga cgtgcgcacg cgcttcgcca acaccgacga cgcctcctc 420
accgcatca acaacttcac cctcacctec ttcgagatcc cgctcctctc cgtgtacgtg 480
caggccgcca acctccacct ctccctcctc cgcgacggcg tgccttcgg ccagggctgg 540
ggcctcgaca tcgccaccgt gaacaaccac tacaaccgcc tcatcaacct catccaccgc 600
tacaccaagc actgcctcga cacctacaac cagggcctgg agaacctccg cggcaccaac 660
accgcccagt gggcccgtt caaccagttc cgcgcggacc tcacctcac cgtgctcgac 720
atcgtggccc tcttcccga ctacgacgtg cgcacctacc cgatccagac ctctcccag 780
ctcaccggcg aaatctacac ctctccgtg atcgaggact ccccggtgc cgccaacatc 840
ccgaacggct tcaaccggc cgagttcggc gtgcgcccgc cgcacctcat ggacttcatg 900
aactcctct tcgtgaccgc cgagaccgtg cgctcccaga ccgtgtggg cggccacctc 960
gtgtcctccc gcaacaccgc cggcaaccgc atcaacttc cgctctacgg cgtgttcaac 1020
ccgggcggcg ccatctggat cgcgcagcag gaccgcgccc cgttctaccg caccctctcc 1080
gaccgggtgt tcgtgcggcg cggcttcggc aaccgcact acgtgctcgg cctccggcggc 1140
gtggccttcc agcagaccgg caccaaccac acccgacct tcgcgaactc cggcaccatc 1200
gactcctcag acgagatccc gccgcaggac aactccggcg ccccgaggaa cgactactcc 1260
cacgtgctca accacgtgac ctctcgtgcg tggccggggc agatatccgg ctccgactcc 1320
tggcgtgcac cgatgttctc ctggaccacc cgctccgcca ccccgaccaa caccatcgac 1380
ccggagcgca tcaccagat cccgctcgtg aaggcccaca ccctccagtc cggcaccacc 1440
gtggtgcgcg gcccggtt caccggcggc gacatcctcc gccgcacctc cggcggcccg 1500
ttcgcctaca ccatcgtgaa catcaaccgc cagctcccgc agcgtaccg cgcgccatc 1560
cgctacgct ccaccacaa cctccgcac tacgtgaccg tggccggcga gcgcatctc 1620
gccggccagt tcaacaagac catggacacc ggcgaccgc tcacctcca gtccttctc 1680
tacgccacca tcaacaccgc ctacacctc ccgatgtccc agtctctctt caccgtgggc 1740
gccgacacct tctctccgg caacgagggtg tacatcgacc gcttcgagct gatcccgggtg 1800
accgcccact tcgaggccga gtacgacctg gagcgcgcc agaaggccgt gaacgcctc 1860
ttcacctcca tcaaccagat cggcatcaag accgacgtga ccgactacca catcgaccag 1920
gtgtccaacc tcgtggactg cttaagctag 1950
<210> 76
< 211> 649
< 212> PRT
< 213> Bacillus thuringiensis
<220>
< 223> Proteína Cry1F

ES 2 601 577 T3

<400> 76

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

ES 2 601 577 T3

Arg Glu Trp Glu Ala Asn Pro Asn Asn Ala Gln Leu Arg Glu Asp Val
 115 120 125

Arg Ile Arg Phe Ala Asn Thr Asp Asp Ala Leu Ile Thr Ala Ile Asn
 130 135 140

Asn Phe Thr Leu Thr Ser Phe Glu Ile Pro Leu Leu Ser Val Tyr Val
 145 150 155 160

Gln Ala Ala Asn Leu His Leu Ser Leu Leu Arg Asp Ala Val Ser Phe
 165 170 175

Gly Gln Gly Trp Gly Leu Asp Ile Ala Thr Val Asn Asn His Tyr Asn
 180 185 190

Arg Leu Ile Asn Leu Ile His Arg Tyr Thr Lys His Cys Leu Asp Thr
 195 200 205

Tyr Asn Gln Gly Leu Glu Asn Leu Arg Gly Thr Asn Thr Arg Gln Trp
 210 215 220

Ala Arg Phe Asn Gln Phe Arg Arg Asp Leu Thr Leu Thr Val Leu Asp
 225 230 235 240

Ile Val Ala Leu Phe Pro Asn Tyr Asp Val Arg Thr Tyr Pro Ile Gln
 245 250 255

Thr Ser Ser Gln Leu Thr Arg Glu Ile Tyr Thr Ser Ser Val Ile Glu
 260 265 270

Asp Ser Pro Val Ser Ala Asn Ile Pro Asn Gly Phe Asn Arg Ala Glu
 275 280 285

Phe Gly Val Arg Pro Pro His Leu Met Asp Phe Met Asn Ser Leu Phe
 290 295 300

Val Thr Ala Glu Thr Val Arg Ser Gln Thr Val Trp Gly Gly His Leu
 305 310 315 320

Val Ser Ser Arg Asn Thr Ala Gly Asn Arg Ile Asn Phe Pro Ser Tyr
 325 330 335

Gly Val Phe Asn Pro Gly Gly Ala Ile Trp Ile Ala Asp Glu Asp Pro
 340 345 350

ES 2 601 577 T3

Arg Pro Phe Tyr Arg Thr Leu Ser Asp Pro Val Phe Val Arg Gly Gly
 355 360 365

Phe Gly Asn Pro His Tyr Val Leu Gly Leu Arg Gly Val Ala Phe Gln
 370 375 380

Gln Thr Gly Thr Asn His Thr Arg Thr Phe Arg Asn Ser Gly Thr Ile
 385 390 395 400

Asp Ser Leu Asp Glu Ile Pro Pro Gln Asp Asn Ser Gly Ala Pro Trp
 405 410 415

Asn Asp Tyr Ser His Val Leu Asn His Val Thr Phe Val Arg Trp Pro
 420 425 430

Gly Glu Ile Ser Gly Ser Asp Ser Trp Arg Ala Pro Met Phe Ser Trp
 435 440 445

Thr His Arg Ser Ala Thr Pro Thr Asn Thr Ile Asp Pro Glu Arg Ile
 450 455 460

Thr Gln Ile Pro Leu Val Lys Ala His Thr Leu Gln Ser Gly Thr Thr
 465 470 475 480

Val Val Arg Gly Pro Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr
 485 490 495

Ser Gly Gly Pro Phe Ala Tyr Thr Ile Val Asn Ile Asn Gly Gln Leu
 500 505 510

Pro Gln Arg Tyr Arg Ala Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu
 515 520 525

Arg Ile Tyr Val Thr Val Ala Gly Glu Arg Ile Phe Ala Gly Gln Phe
 530 535 540

Asn Lys Thr Met Asp Thr Gly Asp Pro Leu Thr Phe Gln Ser Phe Ser
 545 550 555 560

Tyr Ala Thr Ile Asn Thr Ala Phe Thr Phe Pro Met Ser Gln Ser Ser
 565 570 575

Phe Thr Val Gly Ala Asp Thr Phe Ser Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile
 580 585 590

Asp Arg Phe Glu Leu Ile Pro Val Thr Ala Thr Phe Glu Ala Glu Tyr
 595 600 605

Asp Leu Glu Arg Ala Gln Lys Ala Val Asn Ala Leu Phe Thr Ser Ile
 610 615 620

Asn Gln Ile Gly Ile Lys Thr Asp Val Thr Asp Tyr His Ile Asp Gln
 625 630 635 640

Val Ser Asn Leu Val Asp Cys Leu Ser
 645

ES 2 601 577 T3

```

<210> 77
< 211> 3469
< 212> ADN
< 213> Bacillus thuringiensis
<220>
< 221> característica_misc
< 222> (1)..(3469)
< 223> Secuencia codificante de cry8Aa
<400> 77
atgagtccaa ataatcaaaa tgaatatgaa attatagatg cgacaccttc tacatctgta      60
tccagtgatt ctaacagata cccttttgcg aatgagccaa cagatgcggt acaaaatatg      120
aattataaag attatctgaa aatgtctggg ggagagaatc ctgaattatt tggaaatccg      180
gagacgttta ttagttcatc cacgattcaa actggaattg gcattggttg tcgaatacta      240
ggagctttag gggttccatt tgctagtcag atagctagtt tctatagttt cattgttgggt      300
caattatggc cgtcaaagag cgtagatata tggggagaaa ttatggaacg agtgaagaa      360
ctcgttgatc aaaaaataga aaaatatgta aaagataagg ctcttgctga attaaaaggg      420
ctaggaaatg ctttggatgt atatcagcag tcaactgaag attggctgga aaatcgcaat      480
gatgcaagaa ctagaagtgt tgtttctaata caatttatag ctttagatct taactttggt      540
agttcaattc catcttttgc agtatccgga cacgaagtac tattattagc agtatatgca      600
caggctgtga acctacattt attggtatta agagatgctt ctatTTTTTgg agaagagtgg      660
ggatttacac caggtgaaat ttctagattt tataatcgtc aagtgcaact taccgctgaa      720
tattcagact attgtgtaaa gtggtataaa atcggcttag ataaattgaa aggtaccact      780
tctaaaagtT ggctgaatta tcatcagttc cgtagagaga tgacattact ggtattagat      840
ttggtggcgt tatttccaaa ctatgacaca catatgtatc caatcgaaac aacagctcaa      900
cttacacggg atgtgtatac agatccgata gcatttaaca tagtgacaag tactggattc      960
tgcaaccctt ggtcaaccca cagtggattt cttttttatg aagttgaaaa caacgtaatt     1020

```

ES 2 601 577 T3

cgccgccac acttgtttga tatactcagc tcagtagaaa ttaatacaag tagagggggt 1080
 attacgtaa ataattgatc atataataac tactggtcag gacataccct aaaatatcgt 1140
 agaacagctg attcgaccgt aacatacaca gctaattacg gtcgaatcac ttcagaaaag 1200
 aattcatttg cacttgagga tagggatatt tttgaaatta attcaactgt ggcaaaccta 1260
 gctaattact accaaaaggc atatggtgtg cgggatcctt gggtccatat ggtaaaaag 1320
 ggaacctcat caacaacagc gtatttatat tcaaaaacac atacagctct ccaaggggtg 1380
 acacaggttt atgaatcaag tgatgaaata cctctagata gaactgtacc ggtagctgaa 1440
 agctatagtc atagattatc tcatattacc tcccattctt tctctaaaaa tgggagtgca 1500
 tactatggga gtttcctgtg atttggttgg acacatacta gtgcggtatt aaataatata 1560
 atatattcag ataaaatcac tcaaatcca gcggtaaagg gagacatgtt atatctaggg 1620
 gggtccgtag tacaggggcc tggatttaca ggaggagata tattaaaaag aaccaatcct 1680
 agcatattag ggaccttgc ggttacagta aatgggtcgt taccacaaag atactgtgta 1740
 agaattcgtc atgctctac aacagatttt gaatttactc tataccttgg cgacacaata 1800
 gaaaaaata gatttaacaa aactatggat aatggggcat cttaacgta tgaacattt 1860
 aaattcgcaa gtttcattac tgatttccaa ttcagagaaa cacaagataa aatactccta 1920
 tccatgggtg attttagctc cggtaagaa gtttatatag accgaatcga attcatcca 1980
 gtatgtgaga catatgaggc ggaacaagat ttagaagcgg cgaagaaagc agtgaatgcc 2040
 ttgtttacga atacaaaaga tggcttacga ccaggtgtaa cggattatga agtaaatcaa 2100
 gcggcaaac tagtggaatg cctatcggat gatttatatc caaatgaaaa acgattgtta 2160
 tttgatgcgg tgagagaggc aaaacgcctc agtggggcac gtaacttact acaagatcca 2220
 gatttccaag agataaacgg agaaaatgga tgggcggcaa gtacgggaat tgagattgta 2280
 gaaggggatg ctgtatttaa aggacgttat ctacgcctac caggtgcacg agaaattgat 2340
 acggaaacgt atccaacgta tctgtatcaa aaagtagagg aaggtgtatt aaaaccatac 2400
 acaagatata gactgagagg gtttgtggga agtagtcaag gattagaaat ttatacgata 2460
 cgtcaccaaa cgaatcgaat tgtaaagaat gtaccagatg atttattgcc agatgtatct 2520
 cctgtaaact ctgatggcag tatcaatcga tgcagcgaac aaaagtatgt gaatagccgt 2580
 ttagaaggag aaaaccgttc tggatgatgca catgatttct cgctccctat cgatatagga 2640
 gagctggatt acaatgaaaa tgcaggaata tgggttgat ttaagattac ggaccagag 2700
 ggatacgcaa cacttgaaa tcttgaatta gtcgaagagg gaccttctg aggagacgca 2760
 ttagagcgtc tgcaaaagaga agaacaacag tggaaagattc aaatgacaag aagacgtgaa 2820
 gagacagata gaagatacat ggcacgaaa caagcggtag atcgtttata tgccgattat 2880

ES 2 601 577 T3

caggatcaac aactgaatcc tgatgtagag attacagatc ttactgcggc tcaagatctg 2940
 atacagtcca ttccttacgt atataacgaa atgttcccag aaataccagg gatgaactat 3000
 acgaagtta cagaattaac agatcgactc caacaagcgt ggaatttgta tgatcagcga 3060
 aatgccatac caaatgggta ttttcgaaat gggtaagta attggaatgc aacgcctggc 3120
 gtagaagtac aacaaatcaa tcatacatct gtccttgtga ttccaaactg ggatgaacaa 3180
 gtttcacaac agtttacagt tcaaccgaat caaagatatg tattacgagt tactgcaaga 3240
 aaagaagggg taggaaatgg atagtgaagt attcgtgatg gtggaaatca atcagaaacg 3300
 cttactttta gtgcaagcga ttatgatata aatgggtgtg ataatgacca aaccggctat 3360
 atcacaaaaa cagtgcatt catcccgtat acagatcaaa tgtggattga aataagttaa 3420
 acagaaggta cgttctatat agaaagtga gaattgattg tagacgtag 3469

<210> 78

<211> 1156

<212> PRT

<213> Bacillus thuringiensis

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (1)..(1156)

<223> Proteína Cry8Aa

<400> 78

Met Ser Pro Asn Asn Gln Asn Glu Tyr Glu Ile Ile Asp Ala Thr Pro
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Val Ser Ser Asp Ser Asn Arg Tyr Pro Phe Ala Asn Glu
 20 25 30

Pro Thr Asp Ala Leu Gln Asn Met Asn Tyr Lys Asp Tyr Leu Lys Met
 35 40 45

Ser Gly Gly Glu Asn Pro Glu Leu Phe Gly Asn Pro Glu Thr Phe Ile
 50 55 60

Ser Ser Ser Thr Ile Gln Thr Gly Ile Gly Ile Val Gly Arg Ile Leu
 65 70 75 80

Gly Ala Leu Gly Val Pro Phe Ala Ser Gln Ile Ala Ser Phe Tyr Ser
 85 90 95

Phe Ile Val Gly Gln Leu Trp Pro Ser Lys Ser Val Asp Ile Trp Gly
 100 105 110

ES 2 601 577 T3

Glu Ile Met Glu Arg Val Glu Glu Leu Val Asp Gln Lys Ile Glu Lys
 115 120 125

Tyr Val Lys Asp Lys Ala Leu Ala Glu Leu Lys Gly Leu Gly Asn Ala
 130 135 140

Leu Asp Val Tyr Gln Gln Ser Leu Glu Asp Trp Leu Glu Asn Arg Asn
 145 150 155 160

Asp Ala Arg Thr Arg Ser Val Val Ser Asn Gln Phe Ile Ala Leu Asp
 165 170 175

Leu Asn Phe Val Ser Ser Ile Pro Ser Phe Ala Val Ser Gly His Glu
 180 185 190

Val Leu Leu Leu Ala Val Tyr Ala Gln Ala Val Asn Leu His Leu Leu
 195 200 205

Leu Leu Arg Asp Ala Ser Ile Phe Gly Glu Glu Trp Gly Phe Thr Pro
 210 215 220

Gly Glu Ile Ser Arg Phe Tyr Asn Arg Gln Val Gln Leu Thr Ala Glu
 225 230 235 240

Tyr Ser Asp Tyr Cys Val Lys Trp Tyr Lys Ile Gly Leu Asp Lys Leu
 245 250 255

Lys Gly Thr Thr Ser Lys Ser Trp Leu Asn Tyr His Gln Phe Arg Arg
 260 265 270

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

Asp Thr His Met Tyr Pro Ile Glu Thr Thr Ala Gln Leu Thr Arg Asp
 290 295 300

Val Tyr Thr Asp Pro Ile Ala Phe Asn Ile Val Thr Ser Thr Gly Phe
 305 310 315 320

Cys Asn Pro Trp Ser Thr His Ser Gly Ile Leu Phe Tyr Glu Val Glu
 325 330 335

Asn Asn Val Ile Arg Pro Pro His Leu Phe Asp Ile Leu Ser Ser Val
 340 345 350

ES 2 601 577 T3

Glu Ile Asn Thr Ser Arg Gly Gly Ile Thr Leu Asn Asn Asp Ala Tyr
 355 360 365

Ile Asn Tyr Trp Ser Gly His Thr Leu Lys Tyr Arg Arg Thr Ala Asp
 370 375 380

Ser Thr Val Thr Tyr Thr Ala Asn Tyr Gly Arg Ile Thr Ser Glu Lys
 385 390 395 400

Asn Ser Phe Ala Leu Glu Asp Arg Asp Ile Phe Glu Ile Asn Ser Thr
 405 410 415

Val Ala Asn Leu Ala Asn Tyr Tyr Gln Lys Ala Tyr Gly Val Pro Gly
 420 425 430

Ser Trp Phe His Met Val Lys Arg Gly Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
 435 440 445

Leu Tyr Ser Lys Thr His Thr Ala Leu Gln Gly Cys Thr Gln Val Tyr
 450 455 460

Glu Ser Ser Asp Glu Ile Pro Leu Asp Arg Thr Val Pro Val Ala Glu
 465 470 475 480

Ser Tyr Ser His Arg Leu Ser His Ile Thr Ser His Ser Phe Ser Lys
 485 490 495

Asn Gly Ser Ala Tyr Tyr Gly Ser Phe Pro Val Phe Val Trp Thr His
 500 505 510

Thr Ser Ala Asp Leu Asn Asn Thr Ile Tyr Ser Asp Lys Ile Thr Gln
 515 520 525

Ile Pro Ala Val Lys Gly Asp Met Leu Tyr Leu Gly Gly Ser Val Val
 530 535 540

Gln Gly Pro Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Lys Arg Thr Asn Pro
 545 550 555 560

Ser Ile Leu Gly Thr Phe Ala Val Thr Val Asn Gly Ser Leu Ser Gln
 565 570 575

Arg Tyr Arg Val Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asp Phe Glu Phe
 580 585 590

ES 2 601 577 T3

Thr Leu Tyr Leu Gly Asp Thr Ile Glu Lys Asn Arg Phe Asn Lys Thr
595 600 605

Met Asp Asn Gly Ala Ser Leu Thr Tyr Glu Thr Phe Lys Phe Ala Ser
610 615 620

Phe Ile Thr Asp Phe Gln Phe Arg Glu Thr Gln Asp Lys Ile Leu Leu
625 630 635 640

Ser Met Gly Asp Phe Ser Ser Gly Gln Glu Val Tyr Ile Asp Arg Ile
645 650 655

Glu Phe Ile Pro Val Asp Glu Thr Tyr Glu Ala Glu Gln Asp Leu Glu
660 665 670

Ala Ala Lys Lys Ala Val Asn Ala Leu Phe Thr Asn Thr Lys Asp Gly
675 680 685

Leu Arg Pro Gly Val Thr Asp Tyr Glu Val Asn Gln Ala Ala Asn Leu
690 695 700

Val Glu Cys Leu Ser Asp Asp Leu Tyr Pro Asn Glu Lys Arg Leu Leu
705 710 715 720

Phe Asp Ala Val Arg Glu Ala Lys Arg Leu Ser Gly Ala Arg Asn Leu
725 730 735

Leu Gln Asp Pro Asp Phe Gln Glu Ile Asn Gly Glu Asn Gly Trp Ala
740 745 750

Ala Ser Thr Gly Ile Glu Ile Val Glu Gly Asp Ala Val Phe Lys Gly
755 760 765

Arg Tyr Leu Arg Leu Pro Gly Ala Arg Glu Ile Asp Thr Glu Thr Tyr
770 775 780

Pro Thr Tyr Leu Tyr Gln Lys Val Glu Glu Gly Val Leu Lys Pro Tyr
785 790 795 800

Thr Arg Tyr Arg Leu Arg Gly Phe Val Gly Ser Ser Gln Gly Leu Glu
805 810 815

Ile Tyr Thr Ile Arg His Gln Thr Asn Arg Ile Val Lys Asn Val Pro
820 825 830

Asp Asp Leu Leu Pro Asp Val Ser Pro Val Asn Ser Asp Gly Ser Ile

ES 2 601 577 T3

Val Gly Asn Gly Tyr Val Ser Ile Arg Asp Gly Gly Asn Gln Ser
 1085 1090 1095

Glu Thr Leu Thr Phe Ser Ala Ser Asp Tyr Asp Thr Asn Gly Val
 1100 1105 1110

Tyr Asn Asp Gln Thr Gly Tyr Ile Thr Lys Thr Val Thr Phe Ile
 1115 1120 1125

Pro Tyr Thr Asp Gln Met Trp Ile Glu Ile Ser Glu Thr Glu Gly
 1130 1135 1140

Thr Phe Tyr Ile Glu Ser Val Glu Leu Ile Val Asp Val
 1145 1150 1155

<210> 79

< 211> 3537

< 212> ADN

< 213> Bacillus thuringiensis

<220>

< 221> característica_misc

< 222> (1)..(3537)

< 223> Secuencia codificante de cry1Ac

<400> 79

```

atggataaca atccgaacat caatgaatgc attccttata attgtttaag taaccctgaa      60
gtagaagtat taggtggaga aagaatagaa actgggttaca cccaatcga tatttccttg      120
tcgctaacgc aatttctttt gagtgaattt gttcccggtg ctggatttgt gttaggacta      180
gttgatataa tatgggggat ttttggcccc tctcaatggg acgcatttct tgtacaaatt      240
gaacagttaa ttaaccaaag aatagaagaa ttcgctagga accaagccat ttctagatta      300
gaaggactaa gcaatcttta tcaaatttac gcagaatctt ttagagagtg ggaagcagat      360
cctactaatc cagcattaag agaagagatg cgtattcaat tcaatgacat gaacagtgcc      420
cttacaaccg ctattcctct ttttgcagtt caaaattatc aagttcctct tttatcagta      480
tatgttcaag ctgcaaattt acatttatca gttttgagag atgtttcagt gtttgacaa      540
aggtaggggat ttgatgccgc gactatcaat agtcgttata atgatttaac taggcttatt      600
ggcaactata cagattatgc tgtacgctgg tacaatacgg gattagaacg tgtatgggga      660
ccggattcta gagattgggt aaggtataat caatttagaa gagaattaac actaactgta      720
ttagatatcg ttgctctggt cccgaattat gatagtagaa gatatccaat tcgaacagtt      780
tccaattaa caagagaaat ttatacaaac ccagtattag aaaatttga tggtagtttt      840
    
```

ES 2 601 577 T3

cgaggctcgg ctcaggcat agaaagaagt attaggagtc cacatttgat ggatataact 900
 aacagtataa ccatctatac ggatgctcat aggggttatt attattggtc agggcatcaa 960
 ataatggctt ctctgtagg gtttccggg ccagaattca ctttccgct atatggaact 1020
 atgggaaatg cagctccaca acaacgtatt gttgctcaac taggtcaggg cgtgtataga 1080
 acattatcgt ccactttata tagaagacct ttaatatag ggataaataa tcaacaacta 1140
 tctgttcttg acgggacaga atttgcttat ggaacctcct caaatggcc atccgctgta 1200
 tacagaaaaa gcggaacggt agattcctg gatgaaatac cgccacagaa taacaacgtg 1260
 ccacctaggc aaggatttag tcatcgatta agccatggtt caatgttctg ttcaggcttt 1320
 agtaatagta gtgtaagtat aataagagct cctatgttct cttggataca tcgtagtgct 1380
 gaatttaata atataattgc atcggatagt attactcaa tccctgcagt gaagggaaac 1440
 tttcttttta atggttctgt aatttcagga ccaggattta ctggtgggga cttagttaga 1500
 ttaaatagta gtggaataa cattcagaat agagggtata ttgaagtcc aattcacttc 1560
 ccacgacat ctaccagata tcgagttcgt gtacggtatg cttctgtaac cccgattcac 1620
 ctcaacgta attggggtaa ttcattccatt tttccaata cagtaccagc tacagctacg 1680
 tcattagata atctacaatc aagtatggtt gggtattttg aaagtgcaa tgcttttaca 1740
 tcttcattag gtaatatagt aggtgttaga aattttagtg ggactgcagg agtgataata 1800
 gacagatttg aatttattcc agttactgca aactcagagg ctgaatataa tctggaaga 1860
 gcgcagaagg cggatgaatgc gctgtttacg tctacaaacc aactagggct aaaaacaaat 1920
 gtaacggatt atcatattga tcaagtgtcc aatttagtta cgtatttacc ggatgaattt 1980
 tgtctggatg aaaagcgaga atgtccgag aaagtcaaac atgccaagcg actcagtgat 2040
 gaacgcaatt tactccaaga ttcaaatttc aaagacatta ataggcaacc agaacgtggg 2100
 tggggcgaa gtacagggat taccatcaa ggaggggatg acgtatttaa agaaaattac 2160
 gtcacactat caggtaacct tgatgagtgc tatccaacat atttgatca aaaaatcgat 2220
 gaatcaaat taaaagcctt taccggttat caattaagag ggtatcga agatagtcaa 2280
 gacttagaaa tctatttaat tcgctacaat gcaaaacatg aaacagtaaa tgtgccaggt 2340
 acgggttctt tatggcgcgt ttcagcccaa agtccaatcg gaaagtgtgg agagccgat 2400
 cgatgcgcgc cacacctga atggaatcct gacttagatt gttcgtgtag ggatggagaa 2460
 aagtgtgccc atcattcgca tcatctctcc ttagacattg atgtaggatg tacagactta 2520
 aatgaggacc taggtgatg ggtgatctt aagattaaga cgcaagatgg gcacgcaaga 2580
 ctagggaatc tagagtttct cgaagagaaa ccattagtag gagaagcgt agctcgtgtg 2640

ES 2 601 577 T3

aaaagagcgg agaaaaaatg gagagacaaa cgtgaaaaat tggaatggga aacaaatacc 2700
 gtttataaag aggcaaaaga atctgtagat gctttatttg taaactctca atatgatcaa 2760
 ttacaagcgg atacgaatat tgccatgatt catgcbggcag ataaacgtgt tcatagcatt 2820
 cgagaagcct atctgcctga gctgtctgtg attccgggtg tcaatgcggc tatttttgaa 2880
 gaattagaag ggcgtatttt cactgcattc tccctatatg atgcgagaaa tgtcattaaa 2940
 aatggtgatt ttaataatgg cttatcctgc tggaacgtga aagggcattg agatgtagaa 3000
 gaacaaaaca accaacgttc ggtccttggt gttccggaat ggaagcaga agtgtcacia 3060
 gaagttcgtg tctgtccggg tcgtggctat atccttcgtg tcacagcgtg caaggaggga 3120
 tatggagaag gttgcgtaac cattcatgag atcgagaaca atacagacga actgaagttt 3180
 agcaactcgg tagaagagga aatctatcca aataacacgg taacgtgtaa tgattatact 3240
 gtaaatcaag aagaatacgg aggtgcgtac acttctcgtg atcgaggata taacgaagct 3300
 ccttcctgac cagctgatta tgcgtcagtc tatgaagaaa aatcgtatac agatggacga 3360
 agagagaatc cttgtgaatt taacagaggg tatagggatt acacgccact accagttggt 3420
 tatgtgacaa aagaattaga atacttccca gaaaccgata aggtatggat tgagattgga 3480
 gaaacggaag gaacatttat cgtggacagc gtggaattac tccttatgga ggaatag 3537

<210> 80

<211> 1178

<212> PRT

<213> Bacillus thuringiensis

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (1)..(1178)

<223> Proteína Cry1Ac

<400> 80

Met Asp Asn Asn Pro Asn Ile Asn Glu Cys Ile Pro Tyr Asn Cys Leu
 1 5 10 15

Ser Asn Pro Glu Val Glu Val Leu Gly Gly Glu Arg Ile Glu Thr Gly
 20 25 30

Tyr Thr Pro Ile Asp Ile Ser Leu Ser Leu Thr Gln Phe Leu Leu Ser
 35 40 45

Glu Phe Val Pro Gly Ala Gly Phe Val Leu Gly Leu Val Asp Ile Ile
 50 55 60

Trp Gly Ile Phe Gly Pro Ser Gln Trp Asp Ala Phe Leu Val Gln Ile

ES 2 601 577 T3

Ile Met Ala Ser Pro Val Gly Phe Ser Gly Pro Glu Phe Thr Phe Pro
 325 330 335

Leu Tyr Gly Thr Met Gly Asn Ala Ala Pro Gln Gln Arg Ile Val Ala
 340 345 350

Gln Leu Gly Gln Gly Val Tyr Arg Thr Leu Ser Ser Thr Leu Tyr Arg
 355 360 365

Arg Pro Phe Asn Ile Gly Ile Asn Asn Gln Gln Leu Ser Val Leu Asp
 370 375 380

Gly Thr Glu Phe Ala Tyr Gly Thr Ser Ser Asn Leu Pro Ser Ala Val
 385 390 395 400

Tyr Arg Lys Ser Gly Thr Val Asp Ser Leu Asp Glu Ile Pro Pro Gln
 405 410 415

Asn Asn Asn Val Pro Pro Arg Gln Gly Phe Ser His Arg Leu Ser His
 420 425 430

Val Ser Met Phe Arg Ser Gly Phe Ser Asn Ser Ser Val Ser Ile Ile
 435 440 445

Arg Ala Pro Met Phe Ser Trp Ile His Arg Ser Ala Glu Phe Asn Asn
 450 455 460

Ile Ile Ala Ser Asp Ser Ile Thr Gln Ile Pro Ala Val Lys Gly Asn
 465 470 475 480

Phe Leu Phe Asn Gly Ser Val Ile Ser Gly Pro Gly Phe Thr Gly Gly
 485 490 495

Asp Leu Val Arg Leu Asn Ser Ser Gly Asn Asn Ile Gln Asn Arg Gly
 500 505 510

Tyr Ile Glu Val Pro Ile His Phe Pro Ser Thr Ser Thr Arg Tyr Arg
 515 520 525

Val Arg Val Arg Tyr Ala Ser Val Thr Pro Ile His Leu Asn Val Asn
 530 535 540

Trp Gly Asn Ser Ser Ile Phe Ser Asn Thr Val Pro Ala Thr Ala Thr
 545 550 555 560

ES 2 601 577 T3

Ser Leu Asp Asn Leu Gln Ser Ser Asp Phe Gly Tyr Phe Glu Ser Ala
 565 570 575

Asn Ala Phe Thr Ser Ser Leu Gly Asn Ile Val Gly Val Arg Asn Phe
 580 585 590

Ser Gly Thr Ala Gly Val Ile Ile Asp Arg Phe Glu Phe Ile Pro Val
 595 600 605

Thr Ala Thr Leu Glu Ala Glu Tyr Asn Leu Glu Arg Ala Gln Lys Ala
 610 615 620

Val Asn Ala Leu Phe Thr Ser Thr Asn Gln Leu Gly Leu Lys Thr Asn
 625 630 635 640

Val Thr Asp Tyr His Ile Asp Gln Val Ser Asn Leu Val Thr Tyr Leu
 645 650 655

Ser Asp Glu Phe Cys Leu Asp Glu Lys Arg Glu Leu Ser Glu Lys Val
 660 665 670

Lys His Ala Lys Arg Leu Ser Asp Glu Arg Asn Leu Leu Gln Asp Ser
 675 680 685

Asn Phe Lys Asp Ile Asn Arg Gln Pro Glu Arg Gly Trp Gly Gly Ser
 690 695 700

Thr Gly Ile Thr Ile Gln Gly Gly Asp Asp Val Phe Lys Glu Asn Tyr
 705 710 715 720

Val Thr Leu Ser Gly Thr Phe Asp Glu Cys Tyr Pro Thr Tyr Leu Tyr
 725 730 735

Gln Lys Ile Asp Glu Ser Lys Leu Lys Ala Phe Thr Arg Tyr Gln Leu
 740 745 750

Arg Gly Tyr Ile Glu Asp Ser Gln Asp Leu Glu Ile Tyr Leu Ile Arg
 755 760 765

Tyr Asn Ala Lys His Glu Thr Val Asn Val Pro Gly Thr Gly Ser Leu
 770 775 780

Trp Pro Leu Ser Ala Gln Ser Pro Ile Gly Lys Cys Gly Glu Pro Asn
 785 790 795 800

ES 2 601 577 T3

Arg Cys Ala Pro His Leu Glu Trp Asn Pro Asp Leu Asp Cys Ser Cys
 805 810 815

Arg Asp Gly Glu Lys Cys Ala His His Ser His His Phe Ser Leu Asp
 820 825 830

Ile Asp Val Gly Cys Thr Asp Leu Asn Glu Asp Leu Gly Val Trp Val
 835 840 845

Ile Phe Lys Ile Lys Thr Gln Asp Gly His Ala Arg Leu Gly Asn Leu
 850 855 860

Glu Phe Leu Glu Glu Lys Pro Leu Val Gly Glu Ala Leu Ala Arg Val
 865 870 875 880

Lys Arg Ala Glu Lys Lys Trp Arg Asp Lys Arg Glu Lys Leu Glu Trp
 885 890 895

Glu Thr Asn Ile Val Tyr Lys Glu Ala Lys Glu Ser Val Asp Ala Leu
 900 905 910

Phe Val Asn Ser Gln Tyr Asp Gln Leu Gln Ala Asp Thr Asn Ile Ala
 915 920 925

Met Ile His Ala Ala Asp Lys Arg Val His Ser Ile Arg Glu Ala Tyr
 930 935 940

Leu Pro Glu Leu Ser Val Ile Pro Gly Val Asn Ala Ala Ile Phe Glu
 945 950 955 960

Glu Leu Glu Gly Arg Ile Phe Thr Ala Phe Ser Leu Tyr Asp Ala Arg
 965 970 975

Asn Val Ile Lys Asn Gly Asp Phe Asn Asn Gly Leu Ser Cys Trp Asn
 980 985 990

Val Lys Gly His Val Asp Val Glu Glu Gln Asn Asn Gln Arg Ser Val
 995 1000 1005

Leu Val Val Pro Glu Trp Glu Ala Glu Val Ser Gln Glu Val Arg
 1010 1015 1020

Val Cys Pro Gly Arg Gly Tyr Ile Leu Arg Val Thr Ala Tyr Lys
 1025 1030 1035

Glu Gly Tyr Gly Glu Gly Cys Val Thr Ile His Glu Ile Glu Asn

ES 2 601 577 T3

1040	1045	1050	
Asn Thr Asp Glu Leu Lys Phe Ser Asn Cys Val Glu Glu Glu Ile 1055 1060 1065			
Tyr Pro Asn Asn Thr Val Thr Cys Asn Asp Tyr Thr Val Asn Gln 1070 1075 1080			
Glu Glu Tyr Gly Gly Ala Tyr Thr Ser Arg Asn Arg Gly Tyr Asn 1085 1090 1095			
Glu Ala Pro Ser Val Pro Ala Asp Tyr Ala Ser Val Tyr Glu Glu 1100 1105 1110			
Lys Ser Tyr Thr Asp Gly Arg Arg Glu Asn Pro Cys Glu Phe Asn 1115 1120 1125			
Arg Gly Tyr Arg Asp Tyr Thr Pro Leu Pro Val Gly Tyr Val Thr 1130 1135 1140			
Lys Glu Leu Glu Tyr Phe Pro Glu Thr Asp Lys Val Trp Ile Glu 1145 1150 1155			
Ile Gly Glu Thr Glu Gly Thr Phe Ile Val Asp Ser Val Glu Leu 1160 1165 1170			
Leu Leu Met Glu Glu 1175			
<210> 81			
< 211> 2160			
< 212> ADN			
< 213> Bacillus thuringiensis			
<220>			
< 221> característica_misc			
< 222> (1)..(2160)			
< 223> Secuencia codificante de cry1Ia			
<400> 81			
atgaaactaa agaatcaaga taagcatcaa agtttttcta gcaatgcgaa agtagataaa	60		
atctctacgg attcactaaa aaatgaaaca gatatagaat tacaaaacat taatcatgaa	120		
gattgtttga aaatgtctga gtatgaaaat gtagagccgt ttgttagtgc atcaacaatt	180		
caaacaggta ttggtattgc gggtaaaata cttggtaccc taggcgttcc ttttgcagga	240		
caagtagcta gtctttatag ttttatctta ggtgagctat ggcctaaggg gaaaaatcaa	300		

ES 2 601 577 T3

```

tgggaaatct ttatggaaca tgtagaagag attattaate aaaaaatate aacttatgca 360
agaaataaag cacttacaga cttgaaagga ttaggagatg ccttagctgt ctacatgat 420
tcgcttgaaa gttgggttg aaatcgtaat aacacaaggg ctaggagtgt tgtcaagagc 480
caatatatcg cattagaatt gatgttcggt cagaaactac cttcttttgc agtgtctgga 540
gaggaggtag cattattacc gatatatgcc caagctgcaa atttacattt gttgtatta 600
agagatgcat ctatttttgg aaaagagtgg ggattatcat cttcagaaat ttcaacattt 660
tataaccgtc aagtcgaacg agcaggagat tattcctacc attgtgtgaa atggtatagc 720
acaggtctaa ataacttgag ggtacaaat gccgaaagt gggtacgata taatcaattc 780
cgtagagaca tgactttaat ggtactagat ttagtggcac tattccaag ctatgataca 840
caaatgtatc caattaaac tacagcccaa cttacaagag aagtatatac agacgcaatt 900
gggacagtac atccgcatcc aagttttaca agtacgactt ggtataataa taatgcacct 960
tcgttctctg ccatagaggc tgctgttgtt cgaaaccgc atctactcga ttttctagaa 1020
caagttacaa ttacagctt attaagtcga tggagtaaca ctcagtatat gaatatgtgg 1080
ggaggacata aactagaatt ccgaacaata ggaggaacgt taaatatctc aacacaagga 1140
tctactaata cttctattaa tccctgaaca ttaccgttca cttctcgaga cgtctatagg 1200
actgaatcat tggcagggct gaatctattt ttaactcaac ctgtaaatgg agtacctagg 1260
gttgattttc attgaaatt cgtcacacat ccgatcgcat ctgataattt ctattatcca 1320
gggtatgctg gaattgggac gcaattacag gattcagaaa atgaattacc acctgaagca 1380
acaggacagc caaattatga atcttatagt catagattat ctcatatagg actcatttca 1440
gcatcacatg tgaagcatt ggtatattct tggacgcatc gtagtgaga tcgtacaaat 1500
acaattgagc caaatagcat tacacaaata ccattagtaa aagctttcaa tctgtcttca 1560
ggtgccgctg tagtgagagg accaggattt acaggtgggg atatccttcg aagaacgaat 1620
actggtacat ttggggatat acgagtaaat attaaccac catttgaca aagatcgc 1680
gtgaggattc gctatgctt taccacagat ttacaattcc atacgtcaat taacggtaaa 1740
gctattaatc aaggtaattt ttcagcaact atgaatagag gagaggactt agactataaa 1800
acctttagaa ctgtaggctt taccactcca tttagctttt tagatgtaca aagtacattc 1860
acaataggtg cttggaactt ctcttcaggt aacgaagttt atatagatag aattgaattt 1920
gttccgtag aagtaacata tgaggcagaa tatgattttg aaaaagcga agagaaggtt 1980
actgcactgt ttacatctac gaatccaaga ggattaaaaa cagatgtaa ggattatcat 2040
attgaccagg tatcaaatat agtagagtct ctatcagatg aattctatct tgatgaaaag 2100
agagaattat tcgagatagt taaatcgcg aagcaactcc atattgagcg taacatgtag 2160
<210> 82
<211> 719
<212> PRT
<213> Bacillus thuringiensis
<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (1)..(719)
<223> Proteína Cry1Ia

```

ES 2 601 577 T3

<400> 82

Met Lys Leu Lys Asn Gln Asp Lys His Gln Ser Phe Ser Ser Asn Ala
 1 5 10 15

Lys Val Asp Lys Ile Ser Thr Asp Ser Leu Lys Asn Glu Thr Asp Ile
 20 25 30

Glu Leu Gln Asn Ile Asn His Glu Asp Cys Leu Lys Met Ser Glu Tyr
 35 40 45

Glu Asn Val Glu Pro Phe Val Ser Ala Ser Thr Ile Gln Thr Gly Ile
 50 55 60

Gly Ile Ala Gly Lys Ile Leu Gly Thr Leu Gly Val Pro Phe Ala Gly
 65 70 75 80

Gln Val Ala Ser Leu Tyr Ser Phe Ile Leu Gly Glu Leu Trp Pro Lys
 85 90 95

Gly Lys Asn Gln Trp Glu Ile Phe Met Glu His Val Glu Glu Ile Ile
 100 105 110

Asn Gln Lys Ile Ser Thr Tyr Ala Arg Asn Lys Ala Leu Thr Asp Leu
 115 120 125

Lys Gly Leu Gly Asp Ala Leu Ala Val Tyr His Asp Ser Leu Glu Ser
 130 135 140

Trp Val Gly Asn Arg Asn Asn Thr Arg Ala Arg Ser Val Val Lys Ser
 145 150 155 160

Gln Tyr Ile Ala Leu Glu Leu Met Phe Val Gln Lys Leu Pro Ser Phe
 165 170 175

Ala Val Ser Gly Glu Glu Val Pro Leu Leu Pro Ile Tyr Ala Gln Ala
 180 185 190

ES 2 601 577 T3

Ala Asn Leu His Leu Leu Leu Leu Arg Asp Ala Ser Ile Phe Gly Lys
 195 200 205

Glu Trp Gly Leu Ser Ser Ser Glu Ile Ser Thr Phe Tyr Asn Arg Gln
 210 215 220

Val Glu Arg Ala Gly Asp Tyr Ser Tyr His Cys Val Lys Trp Tyr Ser
 225 230 240

Thr Gly Leu Asn Asn Leu Arg Gly Thr Asn Ala Glu Ser Trp Val Arg
 245 250 255

Tyr Asn Gln Phe Arg Arg Asp Met Thr Leu Met Val Leu Asp Leu Val
 260 265 270

Ala Leu Phe Pro Ser Tyr Asp Thr Gln Met Tyr Pro Ile Lys Thr Thr
 275 280 285

Ala Gln Leu Thr Arg Glu Val Tyr Thr Asp Ala Ile Gly Thr Val His
 290 295 300

Pro His Pro Ser Phe Thr Ser Thr Thr Trp Tyr Asn Asn Asn Ala Pro
 305 310 315 320

Ser Phe Ser Ala Ile Glu Ala Ala Val Val Arg Asn Pro His Leu Leu
 325 330 335

Asp Phe Leu Glu Gln Val Thr Ile Tyr Ser Leu Leu Ser Arg Trp Ser
 340 345 350

Asn Thr Gln Tyr Met Asn Met Trp Gly Gly His Lys Leu Glu Phe Arg
 355 360 365

Thr Ile Gly Gly Thr Leu Asn Ile Ser Thr Gln Gly Ser Thr Asn Thr
 370 375 380

Ser Ile Asn Pro Val Thr Leu Pro Phe Thr Ser Arg Asp Val Tyr Arg
 385 390 395 400

Thr Glu Ser Leu Ala Gly Leu Asn Leu Phe Leu Thr Gln Pro Val Asn
 405 410 415

Gly Val Pro Arg Val Asp Phe His Trp Lys Phe Val Thr His Pro Ile
 420 425 430

ES 2 601 577 T3

Ala Ser Asp Asn Phe Tyr Tyr Pro Gly Tyr Ala Gly Ile Gly Thr Gln
435 440 445

Leu Gln Asp Ser Glu Asn Glu Leu Pro Pro Glu Ala Thr Gly Gln Pro
450 455 460

Asn Tyr Glu Ser Tyr Ser His Arg Leu Ser His Ile Gly Leu Ile Ser
465 470 475 480

Ala Ser His Val Lys Ala Leu Val Tyr Ser Trp Thr His Arg Ser Ala
485 490 495

Asp Arg Thr Asn Thr Ile Glu Pro Asn Ser Ile Thr Gln Ile Pro Leu
500 505 510

Val Lys Ala Phe Asn Leu Ser Ser Gly Ala Ala Val Val Arg Gly Pro
515 520 525

Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Asn Thr Gly Thr Phe
530 535 540

Gly Asp Ile Arg Val Asn Ile Asn Pro Pro Phe Ala Gln Arg Tyr Arg
545 550 555 560

Val Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asp Leu Gln Phe His Thr Ser
565 570 575

Ile Asn Gly Lys Ala Ile Asn Gln Gly Asn Phe Ser Ala Thr Met Asn
580 585 590

Arg Gly Glu Asp Leu Asp Tyr Lys Thr Phe Arg Thr Val Gly Phe Thr
595 600 605

Thr Pro Phe Ser Phe Leu Asp Val Gln Ser Thr Phe Thr Ile Gly Ala
610 615 620

Trp Asn Phe Ser Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile Asp Arg Ile Glu Phe
625 630 635 640

Val Pro Val Glu Val Thr Tyr Glu Ala Glu Tyr Asp Phe Glu Lys Ala
645 650 655

Gln Glu Lys Val Thr Ala Leu Phe Thr Ser Thr Asn Pro Arg Gly Leu
660 665 670

Lys Thr Asp Val Lys Asp Tyr His Ile Asp Gln Val Ser Asn Leu Val
675 680 685

Glu Ser Leu Ser Asp Glu Phe Tyr Leu Asp Glu Lys Arg Glu Leu Phe
690 695 700

Glu Ile Val Lys Tyr Ala Lys Gln Leu His Ile Glu Arg Asn Met
705 710 715

<210> 83

<211> 34

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> 53A-1-bam
 <400> 83
 ccggatccat gacggccgac aacaacaccg aggc 34
 <210> 84
 < 211> 20
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador C3-3a-6
 <400> 84
 caggggcagc tgggtgatct 20
 <210> 85
 < 211> 20
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador C3-1Ab-3
 <220>
 < 221> característica_misc
 < 222> (1)..(20)
 < 223> Cebador 1ab-3
 <400> 85
 agatcaccca gatccccctg 20
 <210> 86
 < 211> 39
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador 1Ab-6-sac
 <400> 86
 ccgagctcag ctctacacc tgatcgatgt ggtagtcgg 39
 <210> 87
 < 211> 56
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador 8a-atg-delri
 <400> 87
 ccggatccac catgactagt aacggccgcc agtgtgctgg tattcgccct tatgac 56
 <210> 88
 < 211> 20
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador C2-3A-4
 <400> 88
 gtccagcacg gtcagggtca 20
 <210> 89
 < 211> 20
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador inverso
 <400> 89
 gcgtgcagtc aagtcagatc 20
 <210> 90
 < 211> 38
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador FR8a-OL-1
 <400> 90
 ggtgttttg tcggccgtca tagggcgaat accagcac 38
 <210> 91
 < 211> 39

< 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador FR8a-OL-2
 <400> 91
 gccgacaaca acaccgaggc cctggacagc agcaccacc 39
 <210> 92
 < 211> 27
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador C1-3a-2
 <400> 92
 caggtgggtg ttggcgcct gggcgta 27
 <210> 93
 < 211> 21
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador 5'FR8a
 <400> 93
 ggatccacca tgactagtaa c 21
 <210> 94
 < 211> 36
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador 5'fr8a-12aa
 <400> 94
 ccggatccac catgtatgac ggccgacaac aacacc 36
 <210> 95
 < 211> 20
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador C2-3A-3
 <400> 95
 tgaccctgac cgtgctggac 20
 <210> 96
 < 211> 27
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador 3'1Ab-dm3
 <400> 96
 gagctcctag gtcacctcgg cgggcac 27
 <210> 97
 < 211> 32
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador 5'FR-de16
 <400> 97
 ggatccacca tgtgtgctgg tattcgccct at 32
 <210> 98
 < 211> 32
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador 5'1Ab-bam
 <400> 98
 ccggatccat ggacaacaac cccaacatca ac 32
 <210> 99
 < 211> 20
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Cebador C3-3a-7
 <220>
 < 221> característica_misc
 < 222> (1)..(20)
 < 223> Cebador C3-3a-7
 <400> 99
 gcttcaccgg cggcgacatc 20
 <210> 100
 < 211> 20
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador C3-3a-8
 <400> 100
 gatgtcgccg ccggtgaagc 20
 <210> 101
 < 211> 23
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador C4-3a-9
 <400> 101
 ccgcatccac tacgccagca cca 23
 <210> 102
 < 211> 23
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador C4-3a-10
 <400> 102
 tgggtgctggc gtagtggatg cgg 23
 <210> 103
 < 211> 44
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador 3a-12-sac
 <400> 103
 ccgagctcag ctcatctca gttcacgggg atgaactcga tctt 44
 <210> 104
 < 211> 27
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador 3a-22
 <400> 104
 ggccttcacc aggggcagct gggatg 27
 <210> 105
 < 211> 31
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador 1B-5
 <400> 105
 ccgccgac ctgaccctgg gcgtgctgga c 31
 <210> 106
 < 211> 27
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador 1B-7
 <400> 106
 atcaccaga tccccatggt gaaggcc 27
 <210> 107
 < 211> 26

< 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador 1B-10
 <400> 107
 ccgagctcct agaacagggc gttcac 26
 <210> 108
 < 211> 20
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador C3-1Ab-2
 <400> 108
 cagggggatc tgggtgatct 20
 <210> 109
 < 211> 20
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador C3-3A-5
 <400> 109
 agatcaccca gctgccctg 20
 <210> 110
 < 211> 27
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador C1-1Ab-1
 <400> 110
 tacgtgcagg ccgccaacct gcacctg 27
 <210> 111
 < 211> 42
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador 5'8Aa-dm3
 <400> 111
 agatcaccca gctgccctg gtaaaggag acatgtata tc 42
 <210> 112
 < 211> 30
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador 3'8Aa-dm3
 <400> 112
 gagctcctat gtctcatcta ctgggatgaa 30
 <210> 113
 < 211> 33
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador Tant-OL-1
 <400> 113
 acccagctgc ccctggtgaa ggccacacc ctc 33
 <210> 114
 < 211> 33
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador Tant-OL-2
 <400> 114
 gaggggtgg gcctcacca ggggcagctg ggt 33
 <210> 115
 < 211> 29
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Cebador Tant-3'sac
 <400> 115
 gagctctagc ttaagcagtc cagcaggtt 29
 <210> 116
 < 211> 37
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador 1Ac-OL-1
 <400> 116
 acccagctgc ccctggtgaa gggaaacttt ctttta 37
 <210> 117
 < 211> 37
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador 1Ac-OL-2
 <400> 117
 taaaagaaa gttcccttc accaggggca gctgggt 37
 <210> 118
 < 211> 30
 < 212> ADN
 < 213> Artificial Sequence
 <220>
 < 223> Cebador 1Ac-3'sac
 <400> 118
 gagctcctat gttgcagtaa ctggaataaa 30
 <210> 119
 < 211> 38
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador 1la-OL-1
 <400> 119
 acccagctgc ccctgagtaa aagcttcaa tctgtctt 38
 <210> 120
 < 211> 38
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador 1la-OL-2
 <400> 120
 aagacagatt gaaagctttt actcaggggc agctgggt 38
 <210> 121
 < 211> 31
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador 1la-3'sac
 <400> 121
 gagctcctac atgttagct caatatggag t 31
 <210> 122
 < 211> 33
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador FR-1Ab-1
 <400> 122
 tggaccaca agagcgccga gttcaacaac atc 33
 <210> 123
 < 211> 33
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador FR-1Ab-2

```

<400> 123
gatgtgttg aactcggcgc tctgtgggt cca      33
<210> 124
< 211> 40
< 212> ADN
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Cebador FR-1Ab-3
<400> 124
ccacaagagc gtcgactca acacatcatc cccagcagcc      40
<210> 125
< 211> 41
< 212> ADN
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Cebador FR-1Ab-4
<400> 125
ggctcgtggg gatgatgttg ttgaagtcga cgctcttg g      41
<210> 126
< 211> 35
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Fragmento peptidilo 1
<220>
< 221> CARACTERÍSTICA_MISC
< 222> (1)..(14)
< 223> Derivado de pET21a
<220>
< 221> CARACTERÍSTICA_MISC
< 222> (15)..(26)
< 223> Derivado de pCR2.1-TOPO
<220>
< 221> CARACTERÍSTICA_MISC
< 222> (27)..(35)
< 223> Derivado del desplazamiento del marco de cry3A055.
<400> 126
Met Ala Ser Met Thr Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Gly Ser Thr Ser
1          5          10          15

Asn Gly Arg Gln Cys Ala Gly Ile Arg Pro Tyr Asp Gly Arg Gln Gln
          20          25          30

His Arg Gly
          35
<210> 127
< 211> 22
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Fragmento peptidilo 2
<400> 127
Met Thr Ser Asn Gly Arg Gln Cys Ala Gly Ile Arg Pro Tyr Asp Gly
1          5          10          15

Arg Gln Gln His Arg Gly
          20
<210> 128
< 211> 10
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Fragmento peptidilo 3

```

<400> 128
 Met Tyr Asp Gly Arg Gln Gln His Arg Gly
 1 5 10
 <210> 129
 < 211> 13
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Fragmento peptidilo 4
 <400> 129
 Met Thr Ser Asn Gly Arg Gln Cys Ala Gly Ile Arg Pro
 1 5 10
 <210> 130
 < 211> 7
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Fragmento peptidilo 5
 <400> 130
 Met Cys Ala Gly Ile Arg Pro
 1 5
 <210> 131
 < 211> 55
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Fragmento peptidilo 6
 <400> 131
 Met Lys Glu Thr Ala Ala Ala Lys Phe Glu Arg Gln His Met Asp Ser
 1 5 10 15

 Pro Asp Leu Gly Thr Leu Val Pro Arg Gly Ser Met Ala Asp Ile Gly
 20 25 30

 Ser Thr Thr Ser Asn Gly Arg Gln Cys Ala Gly Ile Arg Pro Tyr Asp
 35 40 45

 Gly Arg Gln Gln His Arg Gly
 50 55
 <210> 132
 < 211> 14
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Fragmento peptidilo 7 sintetizado químicamente
 <400> 132
 Met Ala Ser Met Thr Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Gly Ser
 1 5 10
 <210> 133
 < 211> 9
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Fragmento peptidilo 8
 <400> 133
 Tyr Asp Gly Arg Gln Gln His Arg Gly
 1 5
 <210> 134
 < 211> 12
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Fragmento peptidilo 9

ES 2 601 577 T3

<400> 134

Thr Ser Asn Gly Arg Gln Cys Ala Gly Ile Arg Pro
 1 5 10

<210> 135

< 211> 644

< 212> PRT

< 213> Bacillus thuringiensis

<220>

< 223> Proteína Cry3A de longitud completa

<400> 135

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

Asn Asn Glu Val Pro Thr Asn His Val Gln Tyr Pro Leu Ala Glu Thr
 20 25 30

Pro Asn Pro Thr Leu Glu Asp Leu Asn Tyr Lys Glu Phe Leu Arg Met
 35 40 45

Thr Ala Asp Asn Asn Thr Glu Ala Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys Asp
 50 55 60

ES 2 601 577 T3

Val Ile Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val Val
65 70 75 80

Gly Phe Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe Leu
85 90 95

Asn Thr Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu Gln
100 105 110

Val Glu Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr Val
130 135 140

Ser Ala Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Val Ser Ser Arg Asn Pro
145 150 155 160

His Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu Ser His
165 170 175

Phe Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu Val Leu
180 185 190

Phe Leu Thr Thr Tyr Ala Gln Ala Ala Asn Thr His Leu Phe Leu Leu
195 200 205

Lys Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys Glu Asp
210 215 220

Ile Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu Tyr Thr
225 230 235 240

Asp His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu Arg Gly
245 250 255

Ser Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg Glu Met
260 265 270

Thr Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr Asp Val
275 280 285

Arg Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp Val Leu
290 295 300

Thr Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly Thr Thr

ES 2 601 577 T3

Tyr Arg Ala Arg Ile His Tyr Ala Ser Thr Ser Gln Ile Thr Phe Thr
565 570 575

Leu Ser Leu Asp Gly Ala Pro Phe Asn Gln Tyr Tyr Phe Asp Lys Thr
580 585 590

Ile Asn Lys Gly Asp Thr Leu Thr Tyr Asn Ser Phe Asn Leu Ala Ser
595 600 605

Phe Ser Thr Pro Phe Glu Leu Ser Gly Asn Asn Leu Gln Ile Gly Val
610 615 620

Thr Gly Leu Ser Ala Gly Asp Lys Val Tyr Ile Asp Lys Ile Glu Phe
625 630 635 640

Ile Pro Val Asn

<210> 136

< 211> 31

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Cebador CMS94 sintetizado químicamente

<400> 136

ggcgcgccac catggctagc atgactggtg g 31

<210> 137

< 211> 20

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Cebador CMS95 sintetizado químicamente

<400> 137

gcaggaacag gtgggtgtg 20

<210> 138

< 211> 20

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Cebador CMS96 sintetizado químicamente

<400> 138

cctgaacacc atctggccca 20

<210> 139

< 211> 39

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Cebador CMS97 sintetizado químicamente

<400> 139

ctggctgctg gggatgatgt tgtgaagtc gacgctctt 39

<210> 140

< 211> 21

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Cebador CMS98 sintetizado químicamente

<400> 140

gagctcttag gtcacctcgg c 21

<210> 141

< 211> 39

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Cebador CMS99 sintetizado químicamente

<400> 141
 aagagcgtcg acttcaacaa catcatcccc agcagccag 39
 <210> 142
 < 211> 40
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador CMS100 sintetizado químicamente
 <400> 142
 gaagtaccgc gcccgcatcc gctacgccag caccaccaac 40
 <210> 143
 < 211> 40
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Cebador CMS101 sintetizado químicamente
 <400> 143
 gttggtggtg ctggcgtagc ggatgcgggc gcggtacttc 40
 <210> 144
 < 211> 1966
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Secuencia codificante de T7-8AF

ES 2 601 577 T3

```

<400> 144
atggctagca tgactggtgg acagcaaatg ggtcgcggat ccatgacggc cgacaacaac    60
accgaggccc tggacagcag caccaccaag gacgtgatcc agaagggcat cagcgtggtg    120
ggcgacctgc tgggctggtt gggcttcccc ttcggcggcg ccctggtgag cttctacacc    180
aacttctga acaccatctg gccacgcgag gacccttggg aggccttcat ggagcaggtg    240
gaggccctga tggaccagaa gatcgcggac tacgccaaga acaaggcact ggccgagcta    300
cagggcctcc agaacaacgt ggaggactat gtgagcggcc tgagcagctg gcagaagaac    360
cccgtgcac cgttccgcaa cccccacagc cagggcggca tccgcgagct gttcagccag    420
gccgagagcc acttccgcaa cagcatgccc agcttcgcca tcagcggcta cgaggtgctg    480
ttcctgacca cctacgcccc ggccgccaac acccactgtt tctgctgaa ggacgccccaa    540
atctacggag aggagtgggg ctacgagaag gaggacatcg ccgagttcta caagcggccag    600
ctgaagctga cccaggagta caccgaccac tgcgtgaagt ggtacaacgt gggctagac    660
aagctccgcg gcagcagcta cgagagctgg gtgaacttca accgctaccg ccgcgagatg    720
accctgaccg tgctggacct gatcgccttg tccccctgt acgacgtgcg cctgtacccc    780
aaggaggtga agaccgagct gaccgcgac gtgctgaccg accccatcgt gggcgtgaac    840
aacctgcgcg gctacggcac caccttcagc aacatcgaga actacatccg caagccccac    900
ctgttcgact acctgcaccg catccagttc cacacgegt tccagcccgg ctactacggc    960
aacgacagct tcaactactg gagcggcaac tacgtgagca cccgccccag catcggcagc   1020
aacgacatca tcaccagccc cttctacggc aacaagagca gcgagcccgt gcagaacctt   1080
gagttcaacg gcgagaaggt gtaccgcgcc gtggctaaca ccaacctggc cgtgtggccc   1140
tctgcagtgt acagcggcgt gaccaaggtg gagttcagcc agtacaacga ccagaccgac   1200
gaggccagca cccagaccta cgacagcaag cgcaactggg gcgccgtgag ctgggacagc   1260
atcgaccagc tgcccccca gaccaccgac gagcccctgg agaagggcta cagccaccag   1320
ctgaactacg tgatgtgctt cctgatgcag ggcagccgcg gcaccatccc cgtgctgacc   1380
tggaccaca agagcgtcga cttcttcaac atgatcgaca gcaagaagat caccagctg    1440
cccctgacca agagcaccaa cctgggcagc ggcaccagcg tggggaaggg ccccggcttc   1500
accggcggcg acatcctgcg ccgcaccagc cccggccaga tcagaccct gcgcgtgaac   1560
atcaccgccc cctgagcca gcgctaccgc gtccgcatcc gctacgccag caccaccaac   1620
ctgcagttcc acaccagcat cgacggccgc cccatcaacc agggcaactt cagcgcacc   1680
atgagcagcg gcagcaacct gcagagcggc agcttcgca ccgtgggctt caccacccc   1740
ttcaacttca gcaacggcag cagcgtgttc accctgagcg cccacgtgtt caacagcggc   1800
aacgaggtgt acatcgaccg catcgagttc gtgcccgcg aggtgacctt cgaggccgag   1860
tacgacctgg agagggtcta gaagccgtg aacgagctgt tcaccagcag caaccagatc   1920
ggcctgaaga ccgacgtgac cgactaccac atcgatcagg tgtagg                    1966
<210> 145
< 211> 654
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Proteína T7-8AF

```

ES 2 601 577 T3

<400> 145

Met Ala Ser Met Thr Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Gly Ser Met Thr
 1 5 10 15

Ala Asp Asn Asn Thr Glu Ala Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys Asp Val
 20 25 30

Ile Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val Val Gly
 35 40 45

Phe Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe Leu Asn
 50 55 60

Thr Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu Gln Val
 65 70 75 80

Glu Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn Lys Ala
 85 90 95

Leu Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr Val Ser
 100 105 110

Ala Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg Asn Pro
 115 120 125

His Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu Ser His
 130 135 140

ES 2 601 577 T3

Phe Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu Val Leu
 145 150 155 160

Phe Leu Thr Thr Tyr Ala Gln Ala Ala Asn Thr His Leu Phe Leu Leu
 165 170 175

Lys Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys Glu Asp
 180 185 190

Ile Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu Tyr Thr
 195 200 205

Asp His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu Arg Gly
 210 215 220

Ser Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg Glu Met
 225 230 235 240

Thr Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr Asp Val
 245 250 255

Arg Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp Val Leu
 260 265 270

Thr Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly Thr Thr
 275 280 285

Phe Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe Asp Tyr
 290 295 300

Leu His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr Tyr Gly
 305 310 315 320

Asn Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr Arg Pro
 325 330 335

Ser Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly Asn Lys
 340 345 350

Ser Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys Val Tyr
 355 360 365

Arg Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala Val Tyr
 370 375 380

Ser Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln Thr Asp

ES 2 601 577 T3

385 390 395 400
 Glu Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly Ala Val
 405 410 415
 Ser Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp Glu Pro
 420 425 430
 Leu Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys Phe Leu
 435 440 445
 Met Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr His Lys
 450 455 460
 Ser Val Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile Thr Gln Leu
 465 470 475 480
 Pro Leu Thr Lys Ser Thr Asn Leu Gly Ser Gly Thr Ser Val Val Lys
 485 490 495
 Gly Pro Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Ser Pro Gly
 500 505 510
 Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg
 515 520 525
 Tyr Arg Val Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu Gln Phe His
 530 535 540
 Thr Ser Ile Asp Gly Arg Pro Ile Asn Gln Gly Asn Phe Ser Ala Thr
 545 550 555 560
 Met Ser Ser Gly Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ser Phe Arg Thr Val Gly
 565 570 575
 Phe Thr Thr Pro Phe Asn Phe Ser Asn Gly Ser Ser Val Phe Thr Leu
 580 585 590
 Ser Ala His Val Phe Asn Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile Asp Arg Ile
 595 600 605
 Glu Phe Val Pro Ala Glu Val Thr Phe Glu Ala Glu Tyr Asp Leu Glu
 610 615 620
 Arg Ala Gln Lys Ala Val Asn Glu Leu Phe Thr Ser Ser Asn Gln Ile
 625 630 635 640
 Gly Leu Lys Thr Asp Val Thr Asp Tyr His Ile Asp Gln Val
 645 650
 <210> 146
 <211> 1920
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia codificante de -catG8AF

ES 2 601 577 T3

```

<400> 146
atgacggccg acaacaacac cgaggccctg gacagcagca ccaccaagga cgtgatccag    60
aagggcatca gcgtggtggg cgacctgctg ggcgtggtgg gcttcccctt cggcggcgcc    120
ctggtgagct tctacaccaa cttcctgaac accatctggc ccagcgagga cccctggaag    180
gccttcatgg agcaggtgga ggccctgatg gaccagaaga tcgccgacta cgccaagaac    240
aaggcactgg ccgagctaca gggcctccag aacaacgtgg aggactatgt gagcgccctg    300
agcagctggc agaagaacct cgtctcgagc cgcaaccccc acagccaggg ccgcatccgc    360
gagctgttca gccaggccga gagccacttc cgcaacagca tgcccagctt cgccatcagc    420
ggctacgagg tgctgttctt gaccacctac gcccaggccg ccaacaccca cctgttctctg    480
ctgaaggagc cccaaatcta cggagaggag tggggctacg agaaggagga catcgccgag    540
ttctacaagc gccagctgaa gctgaccagc gagtacaccg accactgctg gaagtgttac    600
aacgtgggtc tagacaagct ccgcggcagc agctacgaga gctgggtgaa cttcaaccgc    660
taccgcccgc agatgacctt gaccgtgctg gacctgatcg cctgttccc cctgtacgac    720
gtgcgcctgt accccaagga ggtgaagacc gagctgacct gcgacgtgct gaccgacccc    780
atcgtggcgc tgaacaacct gcgcggctac ggcaccacct tcagcaacat cgagaactac    840
atccgcaagc cccacctgtt cgactacctg caccgcatcc agttccacac gcgtttccag    900
cccggctact acggcaacga cagcttcaac tactggagcg gcaactacgt gagcaccgcg    960
cccagcatcg gcagcaacga catcatcacc agccccttct acggcaacaa gagcagcgag   1020
cccgtgcaga accttgagtt caacggcgag aaggtgtacc gcgccgtggc taacaccaac   1080
ctggccgtgt ggccctctgc agtgtacagc ggcgtgacca aggtggagtt cagccagtac   1140
aacgaccaga ccgacgaggc cagcaccagc acctacgaca gcaagcgaac cgtgggcgcc   1200
gtgagctggg acagcatcga ccagctgccc cccgagacca ccgacgagcc cctggagaag   1260
ggctacagcc accagctgaa ctacgtgatg tgcttctga tgcagggcag ccgcggcacc   1320
atccccgtgc tgacctggac ccacaagagc gtcgacttct tcaacatgat cgacagcaag   1380
aagatcacc agctgcccct gaccaagagc accaacctgg gcagcggcac cagcgtggtg   1440
aagggccccg gcttcaccgg cggcgacatc ctgcgccgca ccagccccgg ccagatcagc   1500
accctgcgcy tgaacatcac cgccccctg agccagcgtt acccgtccg catccgctac   1560
gccagacca ccaacctgca gttccacacc agcatcgagc gccgcccct caaccagggc   1620
aacttcagcg ccaccatgag cagcggcagc aaactgcaga gcggcagctt ccgaccctg   1680
ggcttacca ccccctcaa cttcagcaac ggcagcagcg tgttcacct gagcggccac   1740
gtgttcaaca gcggcaacga ggtgtacatc gaccgcatcg agttcgtgcc cggcgaggtg   1800
accttcgagg ccgagtacga cctggagagc gctcagaagg ccgtgaacga gctgttcacc   1860
agcagcaacc agatcggcct gaagaccgac gtgaccgact accacatcga tcaggtgtag   1920
<210> 147
< 211> 639
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Proteína -catGBAF

```

ES 2 601 577 T3

<400> 147

Met Thr Ala Asp Asn Asn Thr Glu Ala Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys
1 5 10 15

Asp Val Ile Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val
20 25 30

Val Gly Phe Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe
35 40 45

Leu Asn Thr Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu
50 55 60

Gln Val Glu Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn
65 70 75 80

Lys Ala Leu Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr
85 90 95

Val Ser Ala Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Val Ser Ser Arg Asn
100 105 110

Pro His Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu Ser
115 120 125

ES 2 601 577 T3

His Phe Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu Val
130 135 140

Leu Phe Leu Thr Thr Tyr Ala Gln Ala Ala Asn Thr His Leu Phe Leu
145 150 155 160

Leu Lys Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys Glu
165 170 175

Asp Ile Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu Tyr
180 185 190

Thr Asp His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu Arg
195 200 205

Gly Ser Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg Glu
210 215 220

Met Thr Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr Asp
225 230 235 240

Val Arg Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp Val
245 250 255

Leu Thr Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly Thr
260 265 270

Thr Phe Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe Asp
275 280 285

Tyr Leu His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr Tyr
290 295 300

Gly Asn Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr Arg
305 310 315 320

Pro Ser Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly Asn
325 330 335

Lys Ser Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys Val
340 345 350

Tyr Arg Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala Val
355 360 365

Tyr Ser Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln Thr

ES 2 601 577 T3

```

<400> 148
atgacggccg acaacaacac cgaggccctg gacagcagca ccaccaagga cgtgatccag      60
aagggcatca gcgtggtggg cgacctgctg ggcgtggtgg gcttcccctt cggcggcgcc      120
ctggtgagct tctacaccaa cttcctgaac accatctggc ccagcgagga cccttgggaag      180
gccttcatgg agcagggtga ggcctgatg gaccagaaga tcgccgacta cgccaagaac      240
aaggcactgg ccgagctaca gggcctccag aacaacgtgg aggactatgt gagcgccctg      300
agcagctggc agaagaacct cgctgcaccg ttccgcaacc cccacagcca gggccgcac      360
cgcgagctgt tcagccaggc cgagagccac ttccgcaaca gcatgccccag cttcgccac      420
agcggctacg aggtgctggt cctgaccacc tacgcccagg ccgccaacac ccacctgttc      480
ctgctgaagg acgcccfaat ctacggagag gagtggggct acgagaagga ggacatcgcc      540
gagttctaca agcggcagct gaagctgacc caggagtaca ccgaccactg cgtgaagtgg      600
tacaacgtgg gtctagacaa gctccgcggc agcagctacg agagctgggt gaacttcaac      660
cgtaccgcc gcgagatgac cctgaccgtg ctggacctga tcgccctgtt ccccctgtac      720
gacgtgccc tgtaccctaa ggaggtgaag accgagctga cccgagcagt gctgaccgac      780
cccatcgtgg gcgtgaacaa cctgcgcggc tacggcacca ccttcagcaa catcgagaac      840
tacatccgca agccccacct gttcgactac ctgcaccgca tccagttcca cagcgtttc      900
cagccccggt actacggcaa cgacagcttc aactactgga gcggcaacta cgtgagcacc      960
cgccccagca tcggcagcaa cgacatcacc accagcccct tctacggcaa caagagcagc     1020
gagccccgtc agaaccttga gttcaacggc gagaaggtgt accgcccgtt ggctaacacc     1080
aacctggccc tgtggccctc tgcagtgtac agcggcgtga ccaaggtgga gttcagccag     1140
tacaacgacc agaccgacga ggccagcacc cagacctacg acagcaagcg caacgtgggc     1200
gccgtgagct gggacagcat cgaccagctg ccccccgaga ccaccgacga gccctggag      1260
aagggctaca gccaccagct gaactacgtg atgtgcttcc tgatgcaggg cagcccgggc     1320
accatccccg tgctgacctg gaccacaag agcgtcgact tcaacaacat catccccagc     1380
agccagatca cccagatccc cctgaccaag agcaccaacc tgggcagcgg caccagcgtg     1440
gtgaagggcc cgggcttcac cggcggcgac atcctgcgcc gcaccagccc cggccagatc     1500
agcaccctgc gcgtgaacat caccgcccc ctgagccagc gctaccgctg ccgcatccgc     1560
tacgcagca ccaccaacct gcagttccac accagcatcg acggccgcc catcaaccag     1620
ggcaactca gcgccaccat gagcagcggc agcaacctgc agagcggcag cttccgcacc     1680
gtgggcttca ccaccctt caactcagc aacggcagca gcgtgttcac cctgagcgcc     1740
cacgtgttca acagcggcaa cgaggtgtac atcgaccgca tcgagttcgt gcccgccgag     1800

gtgacctaa                                     1809
<210> 149
< 211> 602
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Proteína 8AFdm3

```

ES 2 601 577 T3

<400> 149

Met Thr Ala Asp Asn Asn Thr Glu Ala Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys
1 5 10 15

Asp Val Ile Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val
20 25 30

Val Gly Phe Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe
35 40 45

Leu Asn Thr Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu
50 55 60

Gln Val Glu Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn
65 70 75 80

Lys Ala Leu Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr
85 90 95

Val Ser Ala Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg
100 105 110

Asn Pro His Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu
115 120 125

Ser His Phe Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu
130 135 140

ES 2 601 577 T3

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

Leu Leu Lys Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys
165 170 175

Glu Asp Ile Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu
180 185 190

Tyr Thr Asp His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu
195 200 205

Arg Gly Ser Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg
210 215 220

Glu Met Thr Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr
225 230 235 240

Asp Val Arg Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp
245 250 255

Val Leu Thr Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly
260 265 270

Thr Thr Phe Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe
275 280 285

Asp Tyr Leu His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr
290 295 300

Tyr Gly Asn Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr
305 310 315 320

Arg Pro Ser Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly
325 330 335

Asn Lys Ser Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys
340 345 350

Val Tyr Arg Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala
355 360 365

Val Tyr Ser Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln
370 375 380

ES 2 601 577 T3

Thr Asp Glu Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly
385 390 395 400

Ala Val Ser Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp
405 410 415

Glu Pro Leu Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys
420 425 430

Phe Leu Met Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr
435 440 445

His Lys Ser Val Asp Phe Asn Asn Ile Ile Pro Ser Ser Gln Ile Thr
450 455 460

Gln Ile Pro Leu Thr Lys Ser Thr Asn Leu Gly Ser Gly Thr Ser Val
- 465 - 470 475 480

Val Lys Gly Pro Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Ser
485 490 495

Pro Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser
500 505 510

Gln Arg Tyr Arg Val Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu Gln
515 520 525

Phe His Thr Ser Ile Asp Gly Arg Pro Ile Asn Gln Gly Asn Phe Ser
530 535 540

Ala Thr Met Ser Ser Gly Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ser Phe Arg Thr
545 550 555 560

Val Gly Phe Thr Thr Pro Phe Asn Phe Ser Asn Gly Ser Ser Val Phe
565 570 575

Thr Leu Ser Ala His Val Phe Asn Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile Asp
580 585 590

Arg Ile Glu Phe Val Pro Ala Glu Val Thr
595 600

- <210>. 150
- <211> 1809
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Secuencia codificante de 8AFlomgdm3

ES 2 601 577 T3

<400> 150
atgacggccg acaacaacac cgagggccctg gacagcagca ccaccaagga cgtgatccag 60
aagggcatca gcgtggtggg cgacctgctg ggcgtggtgg gcttcccctt cggcggcgcc 120
ctggtgagct tctacaccaa ettctgaac accatctggc ccagcgagga cccctggaag 180
gccttcatgg agcaggtgga ggccctgatg gaccagaaga tcgccgacta cgccaagaac 240
aaggcaactg ccgagctaca gggcctccag aacaacgtgg aggactatgt gagcgcctg 300
agcagctggc agaagaacct cgctgcaccg ttccgcaacc cccacagcca gggccgcatc 360
cgcgagctgt tcagccaggc cgagagccac ttccgcaaca gcatgccagc ctctgccatc 420
agcggctacg aggtgctggt cctgaccacc tacgccaggc ccgccaacac ccacctgttc 480
ctgctgaagg acgcccfaat ctacggagag gagtggggct acgagaagga ggacatcgcc 540
gagttctaca agcggcagct gaagctgacc caggagtaca ccgaccactg cgtgaagtgg 600
tacaacgtgg gtctagacaa gctccgcggc agcagctacg agagctgggt gaacttcaac 660
cgctaccgcc gcgagatgac cctgaccgtg ctggacctga tcgccctgtt ccccctgtac 720
gacgtgcccc tgtaccccaa ggaggtgaag accgagctga cccgcgacgt gctgaccgac 780
cccatcgagg gcgtgaacaa cctgcgcggc tacggcacca ccttcagcaa catcgagaac 840
tacatccgca agccccacct gtctgactac ctgcaccgca tccagttcca cacgcgtttc 900
cagccccgct actacggcaa cgacagcttc aactactgga gcggcaacta cgtgagcacc 960
cgccccagca tcggcagcaa cgacatcacc accagcccct tctacggcaa caagagcagc 1020
gagccccgtc agaaccttga gttcaacggc gagaaggtgt accgcgccgt ggctaacacc 1080
aacctggccg tgtggccctc tgcagtgtac agcggcgtga ccaaggtgga gttcagccag 1140
tacaacgacc agaccgacga ggccagcacc cagacctacg acagcaagcg caactggggc 1200
gccgtgagct gggacagcat cgaccagctg cccccgaga ccaccgacga gccctggag 1260
aagggctaca gccaccagct gaactacgtg atgtgcttcc tgatgcaggg cagccgcggc 1320
accatccccg tgctgacctg gaccacaaag agcgtcgact tcttcaacat gatcgacagc 1380
aagaagatca cccagctgcc cctggtgaag gcctacaagc tccagagcgg cgccagcgtg 1440
gtggcaggcc cccgcttcac cggcggcgac atcatccagt gcaccgagaa cggcagcggc 1500
gccaccatct acgtgacccc cgacgtgagc tacagccaga agtaccgagc ccgcatccgc 1560
tacgccagca ccaccaacct gcagttccac accagcatcg acggccgccc catcaaccag 1620
ggcaacttca gcgccaccat gagcagcggc agcaacctgc agagcggcag ctcccgacc 1680
gtgggcttca ccaccctt caacttcagc aacggcagca gcgtgttcac cctgagcggc 1740
cacgtgttca acagcggcaa cgaggtgtac atcgaccgca tcgagttcgt gcccgccgag 1800
gtgacctaa 1809
<210> 151
< 211> 602
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Proteína 8AFlongdm3

ES 2 601 577 T3

<400> 151

Met Thr Ala Asp Asn Asn Thr Glu Ala Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys
 1 5 10 15

Asp Val Ile Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val
 20 25 30

Val Gly Phe Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe
 35 40 45

Leu Asn Thr Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu
 50 55 60

Gln Val Glu Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn
 65 70 75 80

Lys Ala Leu Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr
 85 90 95

Val Ser Ala Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg
 100 105 110

Asn Pro His Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu
 115 120 125

Ser His Phe Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu
 130 135 140

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

Leu Leu Lys Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys
 165 170 175

ES 2 601 577 T3

Glu Asp Ile Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu
 180 185 190
 Tyr Thr Asp His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu
 195 200 205
 Arg Gly Ser Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg
 210 215 220
 Glu Met Thr Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr
 225 230 235 240
 Asp Val Arg Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp
 245 250 255
 Val Leu Thr Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly
 260 265 270
 Thr Thr Phe Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe
 275 280 285
 Asp Tyr Leu His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr
 290 295 300
 Tyr Gly Asn Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr
 305 310 315 320
 Arg Pro Ser Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly
 325 330 335
 Asn Lys Ser Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys
 340 345 350
 Val Tyr Arg Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala
 355 360 365
 Val Tyr Ser Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln
 370 375 380
 Thr Asp Glu Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly
 385 390 395 400
 Ala Val Ser Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp
 405 410 415
 Glu Pro Leu Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys

ES 2 601 577 T3

420	425	430
Phe Leu Met Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr 435	440	445
His Lys Ser Val Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile Thr 450	455	460
Gln Leu Pro Leu Val Lys Ala Tyr Lys Leu Gln Ser Gly Ala Ser Val 465	470	475
Val Ala Gly Pro Arg Phe Thr Gly Gly Asp Ile Ile Gln Cys Thr Glu 485	490	495
Asn Gly Ser Ala Ala Thr Ile Tyr Val Thr Pro Asp Val Ser Tyr Ser 500	505	510
Gln Lys Tyr Arg Ala Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu Gln 515	520	525
Phe His Thr Ser Ile Asp Gly Arg Pro Ile Asn Gln Gly Asn Phe Ser 530	535	540
Ala Thr Met Ser Ser Gly Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ser Phe Arg Thr 545	550	555
Val Gly Phe Thr Thr Pro Phe Asn Phe Ser Asn Gly Ser Ser Val Phe 565	570	575
Thr Leu Ser Ala His Val Phe Asn Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile Asp 580	585	590
Arg Ile Glu Phe Val Pro Ala Glu Val Thr 595	600	

<210> 152

<211> 1848

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia codificante de cap8AFdm3

<400> 152

atgactagta acggccgcca gtgtgctggt attcgcctt atgacggcgg acaacaacac 60

cgaggcctgg acagcagcac caccaaggac gtgatccaga agggcatcag cgtggtgggc 120

gacctgctgg gcgtggtggg cttccccttc ggcggcggcc tggtgagctt ctacaccaac 180

ES 2 601 577 T3

```

ttcctgaaca ccatctggcc cagcgaggac ccctggaagg ccttcatgga gcaggtggag      240
gccctgatgg accagaagat cgccgactac gccaaagaaca aggcactggc cgagctacag      300
ggcctccaga acaacgtgga ggactatgtg agcgcctga gcagctggca gaagaacccc      360
gctgcaccgt tccgcaaccc ccacagccag ggccgcatcc gcgagctgtt cagccaggcc      420
gagagccact tccgcaacag catgccacgc ttcgccatca ggggctacga ggtgctgttc      480
ctgaccacct acgcccaggc cgccaacacc cacctgttcc tgctgaagga cgcccaaatc      540
tacggagagg agtggggcta cgagaaggag gacatcgccg agttctacaa gcgccagctg      600
aagctgaccc aggagtacac cgaccactgc gtgaagtggg acaacgtggg tctagacaag      660
ctccgcgcca gcagctacga gagctgggtg aacttcaacc gctaccgccc cgagatgacc      720
ctgaccgtgc tggacctgat cgccctgttc cccctgtacg acgtgcccct gtaccccaag      780
gaggtgaaga ccgagctgac ccgcgacgtg ctgaccgacc ccatcgtggg cgtgaacaac      840
ctgcgcggtc acggcaccac cttagcaaac atcgagaact acatccgcaa gccccacctg      900
ttcgactacc tgcaccgcat ccagttccac acgctgttcc agcccggcta ctacggcaac      960
gacagcttca actactggag cggcaactac gtgagcaccg gcccagcat cggcagcaac     1020
gacatcatca ccagcccctt ctacggcaac aagagcagcg agcccgtgca gaaccttgag     1080
ttcaacggcg agaaggtgta ccgcgccgtg gctaacacca acctggccgt gtggccctct     1140
gcagtgtaca gggcgctgac caaggtggag ttcagccagt acaacgacca gaccgacgag     1200
gccagcaccg agacctacga cagcaagcgc aacgtgggcg ccgtgagctg ggacagcatc     1260
gaccagctgc cccccgagac caccgacgag cccctggaga agggctacag ccaccagctg     1320
aactacgtga tgtgttctct gatgcagggc agcccgcgca ccatccccgt gctgacctgg     1380
accacaaga gcytcgactt caacaacatc atccccagca gccagatcac ccagatcccc     1440
ctgaccaaga gcaccaacct gggcagcggc accagcgtgg tgaagggccc cggcttcacc     1500
ggcggcgaca tcctgcgccg caccagcccc ggccagatca gcaccctgcg cgtgaacatc     1560
accgcccccc tgagccagcg ctaccgctc cgcacccgct acgccagcac caccaacctg     1620
cagttccaca ccagcatcga cggccgcccc atcaaccagg gcaactcag cgccaccatg     1680
agcagcggca gcaacctgca gagcggcagc ttcgcaccg tgggcttcac caccaccttc     1740
aacttcagca acggcagcag cgtgttcacc ctgagcggcc acgtgttcaa cagcggcaac     1800
gaggtgtaca tcgaccgcat cgagttcgtg cccgccgagg tgacctag      1848
<210> 153
< 211> 615
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Proteína cap8AFdm3

```

ES 2 601 577 T3

<400> 153

Met Thr Ser Asn Gly Arg Gln Cys Ala Gly Ile Arg Pro Tyr Asp Gly
 1 5 10 15

Arg Gln Gln His Arg Gly Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys Asp Val Ile
 20 25 30

Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val Val Gly Phe
 35 40 45

Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe Leu Asn Thr
 50 55 60

Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu Gln Val Glu
 65 70 75 80

Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn Lys Ala Leu
 85 90 95

Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr Val Ser Ala
 100 105 110

Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg Asn Pro His
 115 120 125

Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu Ser His Phe
 130 135 140

Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu Val Leu Phe
 145 150 155 160

Leu Thr Thr Tyr Ala Gln Ala Ala Asn Thr His Leu Phe Leu Leu Lys
 165 170 175

Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys Glu Asp Ile
 180 185 190

Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu Tyr Thr Asp
 195 200 205

His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu Arg Gly Ser
 210 215 220

ES 2 601 577 T3

Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg Glu Met Thr
 225 230 235 240

Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr Asp Val Arg
 245 250 255

Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp Val Leu Thr
 260 265 270

Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly Thr Thr Phe
 275 280 285

Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe Asp Tyr Leu
 290 295 300

His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr Tyr Gly Asn
 305 310 315 320

Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr Arg Pro Ser
 325 330 335

Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly Asn Lys Ser
 340 345 350

Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys Val Tyr Arg
 355 360 365

Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala Val Tyr Ser
 370 375 380

Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln Thr Asp Glu
 385 390 395 400

Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly Ala Val Ser
 405 410 415

Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp Glu Pro Leu
 420 425 430

Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys Phe Leu Met
 435 440 445

Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr His Lys Ser
 450 455 460

ES 2 601 577 T3

Val Asp Phe Asn Asn Ile Ile Pro Ser Ser Gln Ile Thr Gln Ile Pro
465 470 475 480

Leu Thr Lys Ser Thr Asn Leu Gly Ser Gly Thr Ser Val Val Lys Gly
485 490 495

Pro Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Ser Pro Gly Gln
500 505 510

Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Tyr
515 520 525

Arg Val Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu Gln Phe His Thr
530 535 540

Ser Ile Asp Gly Arg Pro Ile Asn Gln Gly Asn Phe Ser Ala Thr Met
545 550 555 560

Ser Ser Gly Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ser Phe Arg Thr Val Gly Phe
565 570 575

Thr Thr Pro Phe Asn Phe Ser Asn Gly Ser Ser Val Phe Thr Leu Ser
580 585 590

Ala His Val Phe Asn Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile Asp Arg Ile Glu
595 600 605

Phe Val Pro Ala Glu Val Thr
610 615

<210> 154

<211> 1923

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia codificante de 8AFdm3 T

<400> 154

atgacggccg acaacaacac cgaggccctg gacagcagca ccaccaagga cgtgatccag 60
aagggcatca gcggtggtgg cgacctgctg ggcgtggtgg gcttcccctt cggcggcgcc 120
ctggtgagct tctacaccaa cttcctgaac accatctggc ccagcgagga cccctggaag 180
gccttcatgg agcaggtgga ggcctgatg gaccagaaga tcgccgacta cgccaagaac 240
aaggcactgg cagagctaca gggcctccag aacaacgtgg aggactatgt gagcgcctg 300
agcagctggc agaagaaccc cgctgcaccg ttccgcaacc cccacagcca gggccgcatc 360

ES 2 601 577 T3

cgcgagctgt tcagccaggc cgagagccac ttccgcaaca gcatgcccag cttcgccatc 420
 agcggctaag aggtgctggt cctgaccacc tacgcccagg ccgccaacac ccacctgttc 480
 ctgctgaagg acgcccfaat ctacggagag gagtggggct acgagaagga ggacatcgcc 540
 gaggttctaca agcggcagct gaagctgacc caggagtaca ccgaccactg cgtgaagtgg 600
 tacaacgtgg gtctagacaa gctccgcggc agcagctacg agagctgggt gaacttcaac 660
 cgtaccgcc gcgagatgac cctgaccgtg ctggacctga tcgccctgtt ccccctgtac 720
 gacgtgccc tgtaccccaa ggaggtgaag accgagctga cccgagcgt gctgaccgac 780
 cccatcgtgg gcgtgaacaa cctgcgcggc tacggcacca ccttcagcaa catcgagaac 840
 tacatccgca agccccacct gttcgactac ctgcaccgca tccagttcca cacgcgttc 900
 cagcccggct actacggcaa cgacagcttc aactactgga gcggcaacta cgtgagcacc 960
 cgcgccagca tcggcagcaa cgacatcadc accagcccct tctacggcaa caagagcagc 1020
 gagcccgtgc agaacctga gttcaacggc gagaagggtg accgcgccgt ggtaacacc 1080
 aacctggccg tgtggccctc tgcagtgtac ageggcgtga ccaaggtgga gttcagccag 1140
 tacaacgacc agaccgacga ggccagcacc cagacctacg acagcaagcg caacgtgggc 1200
 gccgtgagct gggacagcat cgaccagctg ccccccgaga ccaccgacga gccctggag 1260
 aagggctaca gccaccagct gaactacgtg atgtgcttcc tgatgcaggg cagcccgggc 1320
 accatccccg tgctgacctg gaccacaag agcgtcgact tcaacaacat catccccagc 1380
 agccagatca cccagatccc cctgaccaag agcaccaacc tgggcagcgg caccagcgtg 1440
 gtgaagggcc ccggcttcac cggcgcgac atcctgcgcc gcaccagccc cggccagatc 1500
 agcaccctgc gcgtgaacat caccgcccc ctgagccagc gctaccgct ccgcatccgc 1560
 tacgccagca ccaccaacct gcagttccac accagcatcg acggccgccc catcaaccag 1620
 ggcaacttca gcgccaccat gagcagcggc agcaacctgc agagcggcag ctccgcacc 1680
 gtgggcttca ccaccocctt caactcagc aacggcagca gcgtgttcac cctgagcgcc 1740
 cacgtgttca acagcggcaa cgaggtgtac atcgaccgca tcgagttcgt gcccgccgag 1800
 gtgaccttcg aggccagta cgacctggag agggctcaga aggccgtgaa cgagctgttc 1860
 accagcagca accagatcgg cctgaagacc gacgtgaccg actaccacat cgatcaggtg 1920
 tag 1923

<210> 155
 < 211> 640
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Proteína 8AFdm3 T

ES 2 601 577 T3

<400> 155

Met Thr Ala Asp Asn Asn Thr Glu Ala Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys
 1 5 10 15

Asp Val Ile Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val
 20 25 30

Val Gly Phe Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe
 35 40 45

Leu Asn Thr Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu
 50 55 60

Gln Val Glu Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn
 65 70 75 80

Lys Ala Leu Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr
 85 90 95

Val Ser Ala Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg
 100 105 110

Asn Pro His Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu
 115 120 125

Ser His Phe Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu
 130 135 140

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

Leu Leu Lys Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys
 165 170 175

Glu Asp Ile Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu
 180 185 190

Tyr Thr Asp His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu
 195 200 205

Arg Gly Ser Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg
 210 215 220

ES 2 601 577 T3

Glu Met Thr Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr
225 230 235 240

Asp Val Arg Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp
245 250 255

Val Leu Thr Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly
260 265 270

Thr Thr Phe Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe
275 280 285

Asp Tyr Leu His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr
290 295 300

Tyr Gly Asn Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr
305 310 315 320

Arg Pro Ser Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly
325 330 335

Asn Lys Ser Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys
340 345 350

Val Tyr Arg Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala
355 360 365

Val Tyr Ser Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln
370 375 380

Thr Asp Glu Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly
385 390 395 400

Ala Val Ser Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp
405 410 415

Glu Pro Leu Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys
420 425 430

Phe Leu Met Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr
435 440 445

His Lys Ser Val Asp Phe Asn Asn Ile Ile Pro Ser Ser Gln Ile Thr
450 455 460

Gln Ile Pro Leu Thr Lys Ser Thr Asn Leu Gly Ser Gly Thr Ser Val

ES 2 601 577 T3

```

agcagctggc agaagaacc cgctgcaccg ttccgcaacc cccacagcca gggccgcatc 360
cgcgagctgt tcagccaggc cgagagccac ttccgcaaca gcatgccagc ctccgccatc 420
agcggctacg aggtgctggt cctgaccacc tacgcccagg ccgccaacac ccacctgttc 480
ctgctgaagg acgcccfaat ctacggagag gagtggggt acgagaagga ggacatcgcc 540
gagttctaca agcggcagct gaagctgacc caggagtaca ccgaccactg cgtgaagtgg 600
tacaacgtgg gtctagacaa gctccgcggc agcagctacg agagctgggt gaacttcaac 660
cgctaccgcc gcgagatgac cctgaccgtg ctggacctga tcgccctgtt ccccctgtac 720
gacgtgccc tgtaccccaa ggaggtgaag accgagctga cccgcgactg gctgaccgac 780
cccatcgtgg gcgtgaacaa cctgcgcggc tacggcacca ccttcagcaa catcgagaac 840
tacatccgca agccccacct gttcgactac ctgcaccgca tccagttcca cacgcgttcc 900
cagccccgct actacggcaa cgacagcttc aactactgga gcggcaacta cgtgagcacc 960
cgccccagca tcggcagcaa cgacatcatc accagcccct tctacggcaa caagagcagc 1020
gagcccgtgc agaaccttga gttcaacggc gagaaggtgt accgcgccgt ggctaacacc 1080
aacctggccg tgtggccctc tgcagtgtac agcggcgtga ccaaggtgga gttcagccag 1140
tacaacgacc agaccgacga ggccagcacc cagacctacg acagcaagcg caacgtgggc 1200
gccgtgagct gggacagcat cgaccagctg cccccgaga ccaccgacga gccctggag 1260
aagggctaca gccaccagct gaactacgtg atgtgcttcc tgatgcaggg cagccgcggc 1320
accatccccg tgctgacctg gaccacaag agcgtcgact tcttcaacat gatcgacagc 1380
aagaagatca cccagctgcc cctggtgaag gcctacaagc tccagagcgg ccgacgctg 1440
gtggcaggcc cccgcttcac cggcggcgac atcatccagt gcaccgagaa cggcagcgcc 1500
gccaccatct acgtgacccc cgacgtgagc tacagccaga agtaccgcg ccgcatccgc 1560
tacgccagca ccaccaacct gcagttccac accagcatcg acggccgccc catcaaccag 1620
ggcaacttca gcgccaccat gagcagcggc agcaacctgc agagcggcag ctccgcacc 1680
gtgggcttca ccaccocctt caacttcagc aacggcagca gcgtgttcac cctgagcgcc 1740
cacgtgttca acagcggcaa cgaggtgtac atcgaccgca tcgagttcgt gcccgccgag 1800
gtgaccttcg aggccagta cgacctggag agggctcaga aggccgtgaa cgagctgttc 1860
accagcagca accagatcgg cctgaagacc gacgtgaccg actaccacat cgatcaggtg 1920
tag 1923
<210> 157
< 211> 640
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial
<220>
< 223> Proteína 8AFlongdm3T

```

ES 2 601 577 T3

<400> 157

Met Thr Ala Asp Asn Asn Thr Glu Ala Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys
 1 5 10 15

Asp Val Ile Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val
 20 25 30

Val Gly Phe Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe
 35 40 45

Leu Asn Thr Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu
 50 55 60

Gln Val Glu Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn
 65 70 75 80

Lys Ala Leu Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr
 85 90 95

Val Ser Ala Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg
 100 105 110

Asn Pro His Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu
 115 120 125

Ser His Phe Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu
 130 135 140

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

Leu Leu Lys Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys
 165 170 175

Glu Asp Ile Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu
 180 185 190

Tyr Thr Asp His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu
 195 200 205

Arg Gly Ser Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg
 210 215 220

ES 2 601 577 T3

Glu Met Thr Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr
225 230 235 240

Asp Val Arg Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp
245 250 255

Val Leu Thr Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly
260 265 270

Thr Thr Phe Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe
275 280 285

Asp Tyr Leu His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr
290 295 300

Tyr Gly Asn Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr
305 310 315 320

Arg Pro Ser Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly
325 330 335

Asn Lys Ser Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys
340 345 350

Val Tyr Arg Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala
355 360 365

Val Tyr Ser Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln
370 375 380

Thr Asp Glu Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly
385 390 395 400

Ala Val Ser Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp
405 410 415

Glu Pro Leu Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys
420 425 430

Phe Leu Met Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr
435 440 445

His Lys Ser Val Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile Thr
450 455 460

ES 2 601 577 T3

Gln Leu Pro Leu Val Lys Ala Tyr Lys Leu Gln Ser Gly Ala Ser Val
465 470 475 480

Val Ala Gly Pro Arg Phe Thr Gly Gly Asp Ile Ile Gln Cys Thr Glu
485 490 495

Asn Gly Ser Ala Ala Thr Ile Tyr Val Thr Pro Asp Val Ser Tyr Ser
500 505 510

Gln Lys Tyr Arg Ala Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu Gln
515 520 525

Phe His Thr Ser Ile Asp Gly Arg Pro Ile Asn Gln Gly Asn Phe Ser
530 535 540

Ala Thr Met Ser Ser Gly Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ser Phe Arg Thr
545 550 555 560

Val Gly Phe Thr Thr Pro Phe Asn Phe Ser Asn Gly Ser Ser Val Phe
565 570 575

Thr Leu Ser Ala His Val Phe Asn Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile Asp
580 585 590

Arg Ile Glu Phe Val Pro Ala Glu Val Thr Phe Glu Ala Glu Tyr Asp
595 600 605

Leu Glu Arg Ala Gln Lys Ala Val Asn Glu Leu Phe Thr Ser Ser Asn
610 615 620

Gln Ile Gly Leu Lys Thr Asp Val Thr Asp Tyr His Ile Asp Gln Val
625 630 635 640

<210> 158

<211> 1962

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sequencia codificante de cap8AFdm3T

<400> 158

```

atgactagta acggccgcca gtgtgctggt attcgccctt atgacggccg acaacaacac    60
cgaggcctgg acagcagcac caccaaggac gtgatccaga agggcatcag cgtggtgggc    120
gacctgctgg gcgtggtggg cttccccttc ggcgcgccc tggtagctt ctacaccaac    180
ttcctgaaca ccatctggcc cagcgaggac ccctggaagg ccttcatgga gcaggtggag    240
    
```

ES 2 601 577 T3

gccctgatgg accagaagat cgccgactac gccagaaca aggcactggc cgagctacag 300
 ggectccaga acaacgtgga ggactatgtg agcgcctga gcagctggca gaagaacccc 360
 gctgcaccgt tccgcaaccc ccacagccag ggcgcgatcc gcgagctgtt cagccaggcc 420
 gagagccact tccgcaacag catgcccagc ttcgccatca gcggtacga ggtgctgttc 480
 ctgaccacct acgcccaggc cgccaacacc cacctgttcc tgctgaagga cgcccaaate 540
 tacggagagg agtggggcta cgagaaggag gacatcgccg agttctacaa gccccagctg 600
 aagctgaccc aggagtacac cgaccactgc gtgaagtggg acaacgtggg tctagacaag 660
 ctccgaggca gcagctacga gagctgggtg aacttcaacc gctaccgccc cgagatgacc 720
 ctgaccgtgc tggacctgat cgccctgttc cccctgtacg acgtgcgccc gtaccccaag 780
 gaggtgaaga ccgagctgac ccgagactgc ctgaccgacc ccatcgaggc cgtgaacaac 840
 ctgcgagggt acggcaccac ctccagcaac atcgagaact acatccgcaa gccccacctg 900
 ttcgactacc tgcaccgcat ccagttccac acgcgtttcc agcccggcta ctacggcaac 960
 gacagcttca actactggag cggcaactac gtgagcaccg gccccagcat cggcagcaac 1020
 gacatcatca ccagcccctt ctacggcaac aagagcagcg agcccgtgca gaaccttgag 1080
 ttcaacggcg agaaggtgta ccgagcagcg gctaacacca acctggccgt gtggccctct 1140
 gcagtgata gcggcgtgac caaggtggag ttcagccagt acaacgacca gaccgacgag 1200
 gccagcacc agacctacga cagcaagcgc aacgtggggc ccgtgagctg ggacagcacc 1260
 gaccagctgc cccccagac caccgacgag cccctggaga agggctacag ccaccagctg 1320
 aactacgtga tgtgttctct gatgcagggc agccgaggca ccatccccgt gctgacctgg 1380
 acccacaaga gcgtcgactt caacaacatc atccccagca gccagatcac ccagatcccc 1440
 ctgaccaaga gcaccaacct gggcagcggc accagcgtgg tgaagggccc cggcttcacc 1500
 ggcggcgaca tcctgcgccc caccagcccc ggccagatca gcaccctgcg cgtgaacatc 1560
 accgcccccc tgagccagcg ctaccgctc cgcacccgct acgcccagca caccaacctg 1620
 cagttccaca ccagcatcga cggccgcccc atcaaccagg gcaacttcag cgccaccatg 1680
 agcagcggca gcaacctgca gagcggcagc ttcgcaccg tgggcttcac caccaccttc 1740
 aacttcagca acggcagcag cgtgttcacc ctgagcggcc acgtgttcaa cagcggcaac 1800
 gaggtgtaca tcgaccgat cgagttcgtg cccgcccagg tgaccttcga ggccgagtac 1860
 gacctggaga gggctcagaa ggccgtgaac gagctgttca ccagcagcaa ccagatcggc 1920
 ctgaagaccg acgtgaccga ctaccacatc gatcaggtgt ag 1962
 <210> 159
 < 211> 653
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Proteína cap8AFdm3T

ES 2 601 577 T3

<400> 159

Met Thr Ser Asn Gly Arg Gln Cys Ala Gly Ile Arg Pro Tyr Asp Gly
 1 5 10 15

Arg Gln Gln His Arg Gly Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys Asp Val Ile
 20 25 30

Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val Val Gly Phe
 35 40 45

Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe Leu Asn Thr
 50 55 60

Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu Gln Val Glu
 65 70 75 80

Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn Lys Ala Leu
 85 90 95

Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr Val Ser Ala
 100 105 110

Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg Asn Pro His
 115 120 125

Ser Gln Gly Arg Ile Arg Glu Leu Phe Ser Gln Ala Glu Ser His Phe
 130 135 140

Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu Val Leu Phe
 145 150 155 160

Leu Thr Thr Tyr Ala Gln Ala Ala Asn Thr His Leu Phe Leu Leu Lys
 165 170 175

Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys Glu Asp Ile
 180 185 190

Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu Tyr Thr Asp
 195 200 205

ES 2 601 577 T3

His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu Arg Gly Ser
 210 215 220

Ser Tyr Glu Ser Trp Val Asn Phe Asn Arg Tyr Arg Arg Glu Met Thr
 225 230 235 240

Leu Thr Val Leu Asp Leu Ile Ala Leu Phe Pro Leu Tyr Asp Val Arg
 245 250 255

Leu Tyr Pro Lys Glu Val Lys Thr Glu Leu Thr Arg Asp Val Leu Thr
 260 265 270

Asp Pro Ile Val Gly Val Asn Asn Leu Arg Gly Tyr Gly Thr Thr Phe
 275 280 285

Ser Asn Ile Glu Asn Tyr Ile Arg Lys Pro His Leu Phe Asp Tyr Leu
 290 295 300

His Arg Ile Gln Phe His Thr Arg Phe Gln Pro Gly Tyr Tyr Gly Asn
 305 310 315 320

Asp Ser Phe Asn Tyr Trp Ser Gly Asn Tyr Val Ser Thr Arg Pro Ser
 325 330 335

Ile Gly Ser Asn Asp Ile Ile Thr Ser Pro Phe Tyr Gly Asn Lys Ser
 340 345 350

Ser Glu Pro Val Gln Asn Leu Glu Phe Asn Gly Glu Lys Val Tyr Arg
 355 360 365

Ala Val Ala Asn Thr Asn Leu Ala Val Trp Pro Ser Ala Val Tyr Ser
 370 375 380

Gly Val Thr Lys Val Glu Phe Ser Gln Tyr Asn Asp Gln Thr Asp Glu
 385 390 395 400

Ala Ser Thr Gln Thr Tyr Asp Ser Lys Arg Asn Val Gly Ala Val Ser
 405 410 415

Trp Asp Ser Ile Asp Gln Leu Pro Pro Glu Thr Thr Asp Glu Pro Leu
 420 425 430

Glu Lys Gly Tyr Ser His Gln Leu Asn Tyr Val Met Cys Phe Leu Met
 435 440 445

Gln Gly Ser Arg Gly Thr Ile Pro Val Leu Thr Trp Thr His Lys Ser

ES 2 601 577 T3

450 455 460
 Val Asp Phe Asn Asn Ile Ile Pro Ser Ser Gln Ile Thr Gln Ile Pro
 465 470 475 480
 Leu Thr Lys Ser Thr Asn Leu Gly Ser Gly Thr Ser Val Val Lys Gly
 485 490 495
 Pro Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Ser Pro Gly Gln
 500 505 510
 Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln Arg Tyr
 515 520 525
 Arg Val Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu Gln Phe His Thr
 530 535 540
 Ser Ile Asp Gly Arg Pro Ile Asn Gln Gly Asn Phe Ser Ala Thr Met
 545 550 555 560
 Ser Ser Gly Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ser Phe Arg Thr Val Gly Phe
 565 570 575
 Thr Thr Pro Phe Asn Phe Ser Asn Gly Ser Ser Val Phe Thr Leu Ser
 580 585 590
 Ala His Val Phe Asn Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile Asp Arg Ile Glu
 595 600 605
 Phe Val Pro Ala Glu Val Thr Phe Glu Ala Glu Tyr Asp Leu Glu Arg
 610 615 620
 Ala Gln Lys Ala Val Asn Glu Leu Phe Thr Ser Ser Asn Gln Ile Gly
 625 630 635 640
 Leu Lys Thr Asp Val Thr Asp Tyr His Ile Asp Gln Val
 645 650

<210> 160
 < 211> 687
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> Proteína FR8a+34

ES 2 601 577 T3

<400> 160

Met Lys Glu Thr Ala Ala Ala Lys Phe Glu Arg Gln His Met Asp Ser
 1 5 10 15

Pro Asp Leu Gly Thr Leu Val Pro Arg Gly Ser Met Ala Asp Ile Gly
 20 25 30

Ser Thr Met Thr Ser Asn Gly Arg Gln Cys Ala Gly Ile Arg Pro Tyr
 35 40 45

Asp Gly Arg Gln Gln His Arg Gly Leu Asp Ser Ser Thr Thr Lys Asp
 50 55 60

Val Ile Gln Lys Gly Ile Ser Val Val Gly Asp Leu Leu Gly Val Val
 65 70 75 80

Gly Phe Pro Phe Gly Gly Ala Leu Val Ser Phe Tyr Thr Asn Phe Leu
 85 90 95

Asn Thr Ile Trp Pro Ser Glu Asp Pro Trp Lys Ala Phe Met Glu Gln
 100 105 110

Val Glu Ala Leu Met Asp Gln Lys Ile Ala Asp Tyr Ala Lys Asn Lys
 115 120 125

Ala Leu Ala Glu Leu Gln Gly Leu Gln Asn Asn Val Glu Asp Tyr Val
 130 135 140

Ser Ala Leu Ser Ser Trp Gln Lys Asn Pro Ala Ala Pro Phe Arg Asn
 145 150 155 160

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

His Phe Arg Asn Ser Met Pro Ser Phe Ala Ile Ser Gly Tyr Glu Val
 180 185 190

Leu Phe Leu Thr Thr Tyr Ala Gln Ala Ala Asn Thr His Leu Phe Leu
 195 200 205

Leu Lys Asp Ala Gln Ile Tyr Gly Glu Glu Trp Gly Tyr Glu Lys Glu
 210 215 220

Asp Ile Ala Glu Phe Tyr Lys Arg Gln Leu Lys Leu Thr Gln Glu Tyr
 225 230 235 240

Thr Asp His Cys Val Lys Trp Tyr Asn Val Gly Leu Asp Lys Leu Arg

ES 2 601 577 T3

Lys Ser Val Asp Phe Phe Asn Met Ile Asp Ser Lys Lys Ile Thr Gln
500 505 510

Leu Pro Leu Thr Lys Ser Thr Asn Leu Gly Ser Gly Thr Ser Val Val
515 520 525

Lys Gly Pro Gly Phe Thr Gly Gly Asp Ile Leu Arg Arg Thr Ser Pro
530 535 540

Gly Gln Ile Ser Thr Leu Arg Val Asn Ile Thr Ala Pro Leu Ser Gln
545 550 555 560

Arg Tyr Arg Val Arg Ile Arg Tyr Ala Ser Thr Thr Asn Leu Gln Phe
565 570 575

His Thr Ser Ile Asp Gly Arg Pro Ile Asn Gln Gly Asn Phe Ser Ala
580 585 590

Thr Met Ser Ser Gly Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ser Phe Arg Thr Val
595 600 605

Gly Phe Thr Thr Pro Phe Asn Phe Ser Asn Gly Ser Ser Val Phe Thr
610 615 620

Leu Ser Ala His Val Phe Asn Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ile Asp Arg
625 630 635 640

Ile Glu Phe Val Pro Ala Glu Val Thr Phe Glu Ala Glu Tyr Asp Leu
645 650 655

Glu Arg Ala Gln Lys Ala Val Asn Glu Leu Phe Thr Ser Ser Asn Gln
660 665 670

Ile Gly Leu Lys Thr Asp Val Thr Asp Tyr His Ile Asp Gln Val
675 680 685

REIVINDICACIONES

1. Una proteína insecticida híbrida diseñada (eHIP) que comprende desde el N-terminal al C-terminal una región N-terminal de una primera proteína Cry del *Bacillus thuringiensis* (Bt) fusionada con una región C-terminal de una segunda proteína Cry del Bt diferente de la primera proteína Cry del Bt, donde al menos una posición de entrecruzamiento entre la primera y la segunda proteína Cry del Bt está situada en el bloque conservado 2, el bloque conservado 3, la región variable 4 o el bloque conservado 4, y y donde la primera proteína Cry es una Cry3Aa y donde la segunda proteína Cry es una Cry1Ab, una Cry1Fa, una Cry1Aa, una Cry1Ac o una Cry1Ia, y donde la proteína insecticida híbrida diseñada comprende opcionalmente
 - (a) una región de la cola de la protoxina de una proteína Cry del Bt situada en un C-terminal; o
 - (b) en el N-terminal un fragmento peptídico; o
 - (c) ambos (a) y (b),
 y donde la proteína insecticida híbrida diseñada presenta actividad insecticida contra el gusano del la raíz del maíz del oeste o el barrenador del maíz europeo.
2. Una proteína insecticida híbrida diseñada de acuerdo con la reivindicación 1, donde la Cry3Aa que es la primera proteína Cry del Bt presenta actividad contra un insecto coleóptero y donde la segunda proteína Cry del Bt presenta actividad contra un insecto lepidóptero.
3. Una proteína insecticida híbrida diseñada de acuerdo con la reivindicación 2, donde la Cry3Aa que es la primera proteína Cry del Bt es una Cry3Aa o una Cry3Aa que ha sido modificada mediante la inserción de un sitio de reconocimiento de la proteasa no natural y la segunda proteína Cry del Bt es una Cry1Aa.
4. Una proteína insecticida híbrida diseñada de acuerdo con la reivindicación 3, donde la Cry1A es una Cry1Aa o una Cry1Ab.
5. Una proteína insecticida híbrida diseñada de acuerdo con la reivindicación 4, donde la proteína insecticida híbrida diseñada comprende una secuencia de aminoácidos que posee al menos un 80% de identidad con la SEQ ID NO: 64.
6. Una proteína insecticida híbrida diseñada de acuerdo con la reivindicación 5, donde
 - (a) la Cry3Aa comprende la SEQ ID NO: 68 o SEQ ID NO: 135; o
 - (b) la Cry3Aa modificada comprende la SEQ ID NO: 70,
 y donde la Cry1Ab comprende la SEQ ID NO: 72.
7. Una proteína insecticida híbrida diseñada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende en el C-terminal una región de la cola de la protoxina de una proteína Cry del Bt.
8. Una proteína insecticida híbrida diseñada de acuerdo con la reivindicación 7, donde la región de la cola de la protoxina es de una proteína Cry del Bt que es activa contra un insecto lepidóptero.
9. Una proteína insecticida híbrida diseñada de acuerdo con la reivindicación 8, donde la región de la cola de la protoxina es de una Cry1A.
10. Una proteína insecticida híbrida diseñada de acuerdo con la reivindicación 9, donde la Cry1A es una Cry1Aa o una Cry1Ab.
11. Una proteína insecticida híbrida diseñada de acuerdo con la reivindicación 10, donde la región de la cola de la protoxina de Cry1Ab comprende al menos 38 aminoácidos.
12. Una proteína insecticida híbrida diseñada de acuerdo con la reivindicación 11, donde la región de la cola de la protoxina de Cry1Ab
 - (a) comprende una secuencia de aminoácidos que corresponde a los aminoácidos 611-648 de SEQ ID NO: 72; o
 - (b) comprende los aminoácidos 611-648 de SEQ ID NO: 72.
13. Una proteína insecticida híbrida diseñada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que comprende un fragmento peptídico en el N-terminal, donde dicho fragmento peptídico comprende al menos 9 aminoácidos.
14. Una proteína insecticida híbrida diseñada de acuerdo con la reivindicación 13, donde el fragmento peptídico comprende la secuencia de aminoácidos YDGRQHRG (SEQ ID NO: 133) o TSNRQCAGIRP (SEQ ID NO: 134).
15. Una proteína insecticida híbrida diseñada de acuerdo con la reivindicación 14, donde el fragmento peptídico se selecciona del grupo conformado por SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131 y SEQ ID NO: 132.

16. Una proteína insecticida híbrida diseñada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el fragmento peptídico confiere actividad insecticida, aumenta la actividad insecticida o estabiliza la proteína insecticida híbrida diseñada en comparación con una proteína insecticida híbrida diseñada sin el fragmento peptídico.
- 5 17. Una proteína insecticida híbrida diseñada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 16, donde una posición de entrecruzamiento entre Cry3A y Cry1A o Cry3A modificada y Cry1A está situada en el bloque conservado 3 inmediatamente después de un aminoácido que corresponde a Ser451, Phe454 o Leu468 de SEQ ID NO: 70.
- 10 18. Una proteína insecticida híbrida diseñada de acuerdo con la reivindicación 17, donde una posición de entrecruzamiento está situada en el bloque conservado 3 inmediatamente después de Ser451, Phe454 o Leu468 de SEQ ID NO: 70.
- 15 19. Una proteína insecticida híbrida diseñada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 que comprende al menos dos posiciones de entrecruzamiento entre una secuencia de aminoácidos de la primera proteína Cry del Bt y una secuencia de aminoácidos de la segunda proteína Cry del Bt.
- 20 20. Una proteína insecticida híbrida diseñada de acuerdo con la reivindicación 19 seleccionada del grupo de proteínas insecticidas híbridas conformado por
- (i) una proteína insecticida híbrida diseñada, donde
- (a) la primera posición de entrecruzamiento está situada en el bloque conservado 2 y la segunda posición de entrecruzamiento está situada en el bloque conservado 3; o
- (b) la primera posición de entrecruzamiento está situada en el bloque conservado 3 y la segunda posición de entrecruzamiento está situada en el bloque conservado 4;
- (ii) la proteína insecticida híbrida diseñada de la subsección (i), donde
- (a) la primera posición de entrecruzamiento entre Cry3A y Cry1A o Cry3A modificada y Cry1A está situada en el bloque conservado 2 inmediatamente después de un aminoácido correspondiente a Asp232 de SEQ ID NO: 70 y la segunda posición de entrecruzamiento entre Cry1A y Cry3A o Cry1A y Cry3A modificada está situada en el bloque conservado 3 inmediatamente después de un aminoácido correspondiente a Leu476 de SEQ ID NO: 72; o
- (b) la primera posición de entrecruzamiento entre Cry3A y Cry1A o Cry3A modificada y Cry1A está situada en el bloque conservado 3 inmediatamente después de un aminoácido correspondiente a Leu468 de SEQ ID NO: 70 y la segunda posición de entrecruzamiento entre Cry1A y Cry3A o Cry1A y Cry3A modificada está situada en el bloque conservado 4 inmediatamente después de un aminoácido correspondiente a Ile527 de SEQ ID NO: 72;
- (iii) la proteína insecticida híbrida diseñada de la subsección (ii), donde
- (a) la primera posición de entrecruzamiento entre Cry3Aa y Cry1Ab o Cry3Aa modificada y Cry1Ab está situada en el bloque conservado 2 inmediatamente después de Asp232 de SEQ ID NO: 70 y la segunda posición de entrecruzamiento entre Cry1Ab y Cry3Aa o Cry1Ab y Cry3Aa modificada está situada en el bloque conservado 3 inmediatamente después de Leu476 de SEQ ID NO: 72; o
- (b) la primera posición de entrecruzamiento entre Cry3Aa y Cry1Ab o Cry3Aa modificada y Cry1Ab está situada en el bloque conservado 3 inmediatamente después de Leu468 de SEQ ID NO: 70 y donde la segunda posición de entrecruzamiento entre Cry1Ab y Cry3Aa o Cry1Ab y Cry3Aa modificada está situada en el bloque conservado 4 inmediatamente después de Ile527 de SEQ ID NO: 72.
- 45 21. Una proteína insecticida híbrida diseñada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo conformado por SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 62; SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 159 y SEQ ID NO: 160.
- 50 22. Una proteína insecticida híbrida diseñada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, donde la proteína insecticida es adicionalmente activa contra el gusano de la raíz del maíz del norte o el gusano de la raíz del maíz mexicano.
- 55 23. Una molécula de ácido nucleico que codifica una proteína insecticida híbrida diseñada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.
- 60 24. Una molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 23 que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo conformado por SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 61; SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 154 y SEQ ID NO: 158.
- 65 25. Un casete de expresión que comprende una secuencia promotora heteróloga unida operablemente a una molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 23 ó 24.

26. Un vector recombinante o una célula huésped transgénica que comprende el casete de expresión de la reivindicación 25.
27. Una célula huésped transgénica de acuerdo con la reivindicación 26, la cual es una célula bacteriana o una célula vegetal.
28. Una planta transgénica que comprende la célula de la planta transgénica de la reivindicación 27.
29. La planta transgénica de acuerdo con la reivindicación 28, donde dicha planta es una planta de maíz.
30. La semilla transgénica de la planta transgénica de la reivindicación 28 ó 29, donde la semilla comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 23.
31. Una composición insecticida que comprende la proteína insecticida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.
32. Un método de producción de una proteína insecticida híbrida diseñada seleccionado del grupo de métodos conformado por
- (i) un método de producción de una proteína insecticida híbrida diseñada que es activa contra insectos, que comprende
 - (a) obtener la célula huésped transgénica de acuerdo con la reivindicación 27; y
 - (b) cultivar la célula huésped transgénica en condiciones que permitan al huésped expresar una proteína insecticida híbrida diseñada que es activa contra insectos;
 - (ii) un método de producción de una planta transgénica resistente a insectos, que comprende la introducción de una molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 23 ó 24 en una planta, de este modo se obtiene una planta transgénica, donde una proteína insecticida híbrida diseñada se expresa en la planta transgénica en una cantidad eficaz para el control de insectos.
33. Un método de síntesis de una proteína insecticida híbrida diseñada seleccionado entre
- (i) un método de síntesis de una proteína insecticida híbrida diseñada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, que comprende:
 - (a) obtener Cry3Aa como una primera proteína Cry del *Bacillus thuringiensis* (Bt);
 - (b) obtener una segunda proteína Cry del Bt que es diferente de la primera proteína Cry del Bt;
 - (c) fusionar en una dirección desde el N-terminal al C-terminal una región N-terminal de la primera proteína Cry del Bt fusionada con una región C-terminal de la segunda proteína Cry del Bt, donde al menos una posición de entrecruzamiento entre la primera y la segunda proteína Cry del Bt está situada en el bloque conservado 2, el bloque conservado 3, la región variable 4 o el bloque conservado 4 para sintetizar una eHIP que presenta actividad contra al menos un gusano de la raíz del maíz del oeste; y opcionalmente
 - (d) insertar un fragmento peptídico en el N-terminal o una región de la cola de la protoxina de una proteína Cry del Bt en el C-terminal, o ambos, donde el fragmento peptídico o la región de la protoxina o ambos confieren actividad a la eHIP, o aumentan la actividad insecticida de la eHIP o hacen que la eHIP sea más estable que una eHIP sin el fragmento peptídico o la región de la cola de la protoxina, o ambos, o
 - (ii) un método de síntesis de una proteína insecticida híbrida diseñada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, que comprende:
 - (a) obtener un primer ácido nucleico que codifica Cry3Aa como una primera proteína Cry del *Bacillus thuringiensis* (Bt) y un segundo ácido nucleico que codifica una segunda proteína Cry del Bt diferente de la primera proteína Cry del Bt;
 - (b) aislar del primer y del segundo ácido nucleico mencionados, una secuencia de nucleótidos que codifica los bloques conservados y las regiones variables totales o parciales de la primera proteína Cry del Bt mencionada y de la segunda proteína Cry del Bt mencionada;
 - (c) conectar los ácidos nucleicos aislados resultantes del paso (b) de tal manera que se forme un nuevo ácido nucleico híbrido que codifica una proteína, y opcionalmente fusionar a un extremo 5' de dicho ácido nucleico híbrido un ácido nucleico que codifica un fragmento peptídico lo cual produce una extensión de 5' o fusionar a un extremo 3' de dicho ácido nucleico híbrido un ácido nucleico que codifica una región de la cola de la protoxina de una proteína Cry del Bt lo cual produce una extensión de 3', o ambos;
 - (d) insertar el ácido nucleico híbrido con o sin una o ambas de las extensiones de 5' o 3' en un casete de expresión;
 - (e) transformar el casete de expresión en una célula huésped, lo que hace que dicha célula huésped produzca una eHIP;
 - (f) llevar a cabo un bioensayo de la eHIP contra al menos el gusano de la raíz del maíz del oeste, lo que produce la actividad insecticida contra el gusano de la raíz del maíz del oeste.

34. Un método de acuerdo con la reivindicación 33, donde la primera proteína Cry del Bt es una Cry3A o una Cry3A que ha sido modificada mediante la inserción de un sitio de reconocimiento de la proteasa no natural y la segunda proteína Cry del Bt es una Cry1Aa o Cry1Ab.
- 5 35. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 ó 34, donde el fragmento peptídico es o bien
- (i) un fragmento peptídico que comprende al menos 9 aminoácidos; o
 - (ii) un fragmento peptídico seleccionado del grupo conformado por SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132 y SEQ ID NO: 133.
- 10 36. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35, donde la región de la cola de la protoxina es o bien
- (i) la región de la cola de la protoxina de una proteína Cry1Aa o una proteína Cry1Ab;
 - (ii) la región de la cola de la protoxina de la subsección (i) anterior, donde la región de la cola de la protoxina comprende al menos 38 aminoácidos; o
 - (iii) la región de la cola de la protoxina de la subsección (ii) anterior, donde la región de la cola de la protoxina
- (a) comprende una secuencia de aminoácidos que corresponde a los aminoácidos 611-648 de SEQ ID NO: 72; o
 - (b) comprende los aminoácidos 611-648 de SEQ ID NO: 72.
- 15
- 20 37. Un método para controlar insectos, que comprende el suministro a los insectos de una cantidad eficaz de una toxina insecticida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

Fig. 1A

Alineamiento: Alineamiento de proteínas global frente a la molécula de referencia
 Parámetros: Matriz de puntuación: BLOSUM 62

Molécula de referencia: Cry3A055, Región 1-598
 Número de secuencias a alinear: 19

Pos.	Nombre	Secuencia	Inicio	Fin	Longitud	Coincidencias	% de identidad
Ref 1	Cry3A055	(SEQ ID NO: 70)	1	598	598 aa		
2	moCry3A	(SEQ ID NO: 68)	1	597	597 aa	594	99
3	Native Cry3A	(SEQ ID NO: 131)	1	644	644 aa	594	92
4	8AF	(SEQ ID NO: 64)	1	640	640 aa	524	81
5	T7-8AF	(SEQ ID NO: 133)	1	654	654 aa	524	80
6	20L-8A	(SEQ ID NO: 2)	1	668	668 aa	517	77
7	FR8a	(SEQ ID NO: 4)	1	653	653 aa	518	79
8	FRCG	(SEQ ID NO: 6)	1	652	652 aa	514	78
9	FRD3	(SEQ ID NO: 16)	1	615	615 aa	518	84
10	FR-cg-dm3	(SEQ ID NO: 18)	1	614	614 aa	514	83
11	FR8a-12aa	(SEQ ID NO: 12)	1	641	641 aa	515	80
12	WR-9mut	(SEQ ID NO: 14)	1	599	599 aa	589	98
13	DM23A	(SEQ ID NO: 62)	1	653	653 aa	510	78
14	FR8a-9F	(SEQ ID NO: 8)	1	653	653 aa	524	80
15	FR-9F-cg-de16	(SEQ ID NO: 20)	1	646	646 aa	520	80
16	FR-9F-catg	(SEQ ID NO: 10)	1	652	652 aa	520	79
17	V4F	(SEQ ID NO: 32)	1	598	598 aa	571	95
18	5*V4F	(SEQ ID NO: 34)	1	611	611 aa	565	92
19	Cry1Ab	(SEQ ID NO: 72)	1	648	648 aa	213	31

Fig. 1E

		CBS	
Cry3A055	546	TINKGDTLTYSNLENLASFS	TPFELSGNNLQIGVTG--LSAGDK
moCry3A	545	TINKGDTLTYSNLENLASFS	TPFELSGNNLQIGVTG--LSAGDK
Cry3A	592	TINKGDTLTYSNLENLASFS	TPFELSGNNLQIGVTG--LSAGDK
8AF	546	TMSSGSNLQSGSFRIVGFT	TPFNFSNGSSVFTLSAHVENS
T7-8AF	560	TMSSGSNLQSGSFRIVGFT	TPFNFSNGSSVFTLSAHVENS
20L-8A	574	TMSSGSNLQSGSFRIVGFT	TPFNFSNGSSVFTLSAHVENS
FR8a	559	TMSSGSNLQSGSFRIVGFT	TPFNFSNGSSVFTLSAHVENS
FRCG	558	TMSSGSNLQSGSFRIVGFT	TPFNFSNGSSVFTLSAHVENS
FRD3	559	TMSSGSNLQSGSFRIVGFT	TPFNFSNGSSVFTLSAHVENS
FR-cg-dm3	558	TMSSGSNLQSGSFRIVGFT	TPFNFSNGSSVFTLSAHVENS
FR8a-12aa	547	TMSSGSNLQSGSFRIVGFT	TPFNFSNGSSVFTLSAHVENS
WR-9mut	547	TINKGDTLTYSNLENLASFS	TPFELSGNNLQIGVTG--LSAGDK
DM23A	559	TMSSGSNLQSGSFRIVGFT	TPFNFSNGSSVFTLSAHVENS
FR8a-9F	559	TMSSGSNLQSGSFRIVGFT	TPFNFSNGSSVFTLSAHVENS
FR-9F-cg-del6	552	TMSSGSNLQSGSFRIVGFT	TPFNFSNGSSVFTLSAHVENS
FR-9F-catg	558	TMSSGSNLQSGSFRIVGFT	TPFNFSNGSSVFTLSAHVENS
V4F	546	TINKGDTLTYSNLENLASFS	TPFELSGNNLQIGVTG--LSAGDK
5*V4F	559	TINKGDTLTYSNLENLASFS	TPFELSGNNLQIGVTG--LSAGDK
Cry1Ab	554	TMSSGSNLQSGSFRIVGFT	TPFNFSNGSSVFTLSAHVENS

VYIDKIEFIPVN	VTFEAEYDLERAQKAVNEL	FTSSNQIGLKTVDVTDYHIDQV
VYIDKIEFIPVN	VTFEAEYDLERAQKAVNEL	FTSSNQIGLKTVDVTDYHIDQV
VYIDKIEFIPVN	VTFEAEYDLERAQKAVNEL	FTSSNQIGLKTVDVTDYHIDQV
VYIDRIEFVPAE	VT	
VYIDRIEFVPAE	VT	
VYIDRIEFVPAE	VTFEAEYDLERAQKAVNEL	FTSSNQIGLKTVDVTDYHIDQV
VYIDKIEFIPVN	VTFEAEYDLERAQKAVNEL	FTSSNQIGLKTVDVTDYHIDQV
VYIDRIEFVPAE	VTFEAEYDLERAQKAVNEL	FTSSNQIGLKTVDVTDYHIDQV

Fig. 2A

Alineamiento: Alineamiento de proteínas global frente a la molécula de referencia
 Parámetros: Matriz de puntuación: BLOSUM 62

Molécula de referencia: 8AF Proteína, Aminoácidos 1-640
 Número de secuencias a alinear: 18

Pos.	Nombre	ID de la secuencia	Inicio	Fin	Longitud	Coincidencias	% de identidad
Ref 1	8AF	SEQ ID NO: 64	1	640	640 aa		
2	8AFdm3T	SEQ ID NO: 155	1	640	640 aa	634	99
3	-CatG8AF	SEQ ID NO: 147	1	639	639 aa	636	99
4	FR8a-9F	SEQ ID NO: 8	1	653	653 aa	640	98
5	FR8a-12 AA	SEQ ID NO: 12	1	641	641 aa	631	98
6	FR8a	SEQ ID NO: 4	1	653	653 aa	634	97
7	FR-9F-catg	SEQ ID NO: 10	1	653	653 aa	636	97
8	cap8AFdm3T	SEQ ID NO: 159	1	653	653 aa	628	96
9	FRCG	SEQ ID NO: 16	1	652	652 aa	630	96
10	DM23A	SEQ ID NO: 62	1	653	653 aa	626	95
11	20L-8A	SEQ ID NO: 2	1	668	668 aa	633	94
12	8AFdm3	SEQ ID NO: 149	1	602	602 aa	596	93
13	FR8a +34	SEQ ID NO: 160	1	687	687 aa	634	92
14	FR-12-cg-dm3	SEQ ID NO: 18	1	603	603 aa	589	91
15	9F-cg-dm3	SEQ ID NO: 24	1	614	614 aa	598	91
16	Cap8AFdm3	SEQ ID NO: 153	1	615	615 aa	590	90
17	5+V4F	SEQ ID NO: 34	1	611	611 aa	545	83
18	V3A	SEQ ID NO: 30	1	596	596 aa	368	56

Fig. 2B

8AF	1	MTADNNTAALDSSTTKDVIQKGISVVGD
8AFdm3T	1	MTADNNTAALDSSTTKDVIQKGISVVGD
-CatG8AF	1	MTADNNTAALDSSTTKDVIQKGISVVGD
FR8a-9F	1	MTADNNTAALDSSTTKDVIQKGISVVGD
FR8a-12 AA	1	MTADNNTAALDSSTTKDVIQKGISVVGD
FR8a	1	MYDGRQQHRLDSSSTTKDVIQKGISVVGD
FR-9F-catg	1	MTSNGRQCAGIRPYDGRQQHRLDSSSTTKDVIQKGISVVGD
cap8AFdm3T	1	MTSNGRQCAGIRPMTADNNTAALDSSTTKDVIQKGISVVGD
FRCG	1	MTSNGRQCAGIRPYDGRQQHRLDSSSTTKDVIQKGISVVGD
DM23A	1	MTSNGRQCAGIRPYDGRQQHRLDSSSTTKDVIQKGISVVGD
20L-8A	1	MTSNGRQCAGIRPYDGRQQHRLDSSSTTKDVIQKGISVVGD
8AFdm3	1	MTSNGRQCAGIRPYDGRQQHRLDSSSTTKDVIQKGISVVGD
FR8a +34	1	MTADNNTAALDSSTTKDVIQKGISVVGD
FR-12-cg-dm3	1	MYDGRQQHRLDSSSTTKDVIQKGISVVGD
9F-cg-dm3	1	MTSNGRQCAGIRPMTADNNTAALDSSTTKDVIQKGISVVGD
Cap8AFdm3	1	MTSNGRQCAGIRPYDGRQQHRLDSSSTTKDVIQKGISVVGD
5*V4F	1	MTSNGRQCAGIRPYDGRQQHRLDSSSTTKDVIQKGISVVGD
V3A	1	MTADNNTAALDSSTTKDVIQKGISVVGD
8AF	29	LLGVVGFPPGGALVSEYTNFLNTIWPSEDPWKAEMEVEALMDQKIADYAKNKALAELOGLQNNVEDYVSALSSWQKNPAAFFRNPHSQGRIRELFSQAE
8AFdm3T	29	LLGVVGFPPGGALVSEYTNFLNTIWPSEDPWKAEMEVEALMDQKIADYAKNKALAELOGLQNNVEDYVSALSSWQKNPAAFFRNPHSQGRIRELFSQAE
-CatG8AF	29	LLGVVGFPPGGALVSEYTNFLNTIWPSEDPWKAEMEVEALMDQKIADYAKNKALAELOGLQNNVEDYVSALSSWQKNPAAFFRNPHSQGRIRELFSQAE
FR8a-9F	42	LLGVVGFPPGGALVSEYTNFLNTIWPSEDPWKAEMEVEALMDQKIADYAKNKALAELOGLQNNVEDYVSALSSWQKNPAAFFRNPHSQGRIRELFSQAE
FR8a-12 AA	30	LLGVVGFPPGGALVSEYTNFLNTIWPSEDPWKAEMEVEALMDQKIADYAKNKALAELOGLQNNVEDYVSALSSWQKNPAAFFRNPHSQGRIRELFSQAE
FR8a	42	LLGVVGFPPGGALVSEYTNFLNTIWPSEDPWKAEMEVEALMDQKIADYAKNKALAELOGLQNNVEDYVSALSSWQKNPAAFFRNPHSQGRIRELFSQAE
FR-9F-catg	42	LLGVVGFPPGGALVSEYTNFLNTIWPSEDPWKAEMEVEALMDQKIADYAKNKALAELOGLQNNVEDYVSALSSWQKNPAAFFRNPHSQGRIRELFSQAE
cap8AFdm3T	42	LLGVVGFPPGGALVSEYTNFLNTIWPSEDPWKAEMEVEALMDQKIADYAKNKALAELOGLQNNVEDYVSALSSWQKNPAAFFRNPHSQGRIRELFSQAE
FRCG	42	LLGVVGFPPGGALVSEYTNFLNTIWPSEDPWKAEMEVEALMDQKIADYAKNKALAELOGLQNNVEDYVSALSSWQKNPAAFFRNPHSQGRIRELFSQAE
DM23A	42	LLGVVGFPPGGALVSEYTNFLNTIWPSEDPWKAEMEVEALMDQKIADYAKNKALAELOGLQNNVEDYVSALSSWQKNPAAFFRNPHSQGRIRELFSQAE
20L-8A	57	LLGVVGFPPGGALVSEYTNFLNTIWPSEDPWKAEMEVEALMDQKIADYAKNKALAELOGLQNNVEDYVSALSSWQKNPAAFFRNPHSQGRIRELFSQAE
8AFdm3	29	LLGVVGFPPGGALVSEYTNFLNTIWPSEDPWKAEMEVEALMDQKIADYAKNKALAELOGLQNNVEDYVSALSSWQKNPAAFFRNPHSQGRIRELFSQAE
FR8a +34	76	LLGVVGFPPGGALVSEYTNFLNTIWPSEDPWKAEMEVEALMDQKIADYAKNKALAELOGLQNNVEDYVSALSSWQKNPAAFFRNPHSQGRIRELFSQAE
FR-12-cg-dm3	30	LLGVVGFPPGGALVSEYTNFLNTIWPSEDPWKAEMEVEALMDQKIADYAKNKALAELOGLQNNVEDYVSALSSWQKNPAAFFRNPHSQGRIRELFSQAE
9F-cg-dm3	42	LLGVVGFPPGGALVSEYTNFLNTIWPSEDPWKAEMEVEALMDQKIADYAKNKALAELOGLQNNVEDYVSALSSWQKNPAAFFRNPHSQGRIRELFSQAE
Cap8AFdm3	42	LLGVVGFPPGGALVSEYTNFLNTIWPSEDPWKAEMEVEALMDQKIADYAKNKALAELOGLQNNVEDYVSALSSWQKNPAAFFRNPHSQGRIRELFSQAE
5*V4F	42	LLGVVGFPPGGALVSEYTNFLNTIWPSEDPWKAEMEVEALMDQKIADYAKNKALAELOGLQNNVEDYVSALSSWQKNPAAFFRNPHSQGRIRELFSQAE
V3A	29	LLGVVGFPPGGALVSEYTNFLNTIWPSEDPWKAEMEVEALMDQKIADYAKNKALAELOGLQNNVEDYVSALSSWQKNPAAFFRNPHSQGRIRELFSQAE

Fig. 2C

	CB1	CB2
8AF	YEVLEFLTYAQAANTHFLFLKDAQIYGEEM	GYEKEDIAEFYKRQKLTQE
8AFdm3T	YEVLEFLTYAQAANTHFLFLKDAQIYGEEM	GYEKEDIAEFYKRQKLTQE
-CatG8AF	YEVLEFLTYAQAANTHFLFLKDAQIYGEEM	GYEKEDIAEFYKRQKLTQE
FR8a-9F	YEVLEFLTYAQAANTHFLFLKDAQIYGEEM	GYEKEDIAEFYKRQKLTQE
FR8a-12 AA	YEVLEFLTYAQAANTHFLFLKDAQIYGEEM	GYEKEDIAEFYKRQKLTQE
FR8a	YEVLEFLTYAQAANTHFLFLKDAQIYGEEM	GYEKEDIAEFYKRQKLTQE
FR-9F-catg	YEVLEFLTYAQAANTHFLFLKDAQIYGEEM	GYEKEDIAEFYKRQKLTQE
cap8AFdm3T	YEVLEFLTYAQAANTHFLFLKDAQIYGEEM	GYEKEDIAEFYKRQKLTQE
FRCG	YEVLEFLTYAQAANTHFLFLKDAQIYGEEM	GYEKEDIAEFYKRQKLTQE
DM23A	YEVLEFLTYAQAANTHFLFLKDAQIYGEEM	GYEKEDIAEFYKRQKLTQE
20L-8A	YEVLEFLTYAQAANTHFLFLKDAQIYGEEM	GYEKEDIAEFYKRQKLTQE
8AFdm3	YEVLEFLTYAQAANTHFLFLKDAQIYGEEM	GYEKEDIAEFYKRQKLTQE
FR8a +34	YEVLEFLTYAQAANTHFLFLKDAQIYGEEM	GYEKEDIAEFYKRQKLTQE
FR-12-cg-dm3	YEVLEFLTYAQAANTHFLFLKDAQIYGEEM	GYEKEDIAEFYKRQKLTQE
9F-cg-dm3	YEVLEFLTYAQAANTHFLFLKDAQIYGEEM	GYEKEDIAEFYKRQKLTQE
Cap8AFdm3	YEVLEFLTYAQAANTHFLFLKDAQIYGEEM	GYEKEDIAEFYKRQKLTQE
5-V4F	YEVLEFLTYAQAANTHFLFLKDAQIYGEEM	GYEKEDIAEFYKRQKLTQE
V3A	YEVLEFLTYAQAANTHFLFLKDAQIYGEEM	GYEKEDIAEFYKRQKLTQE
	← Domínio I Domínio II →	
8AF	TVLDLIAIFPLYDVRLYPKEVKTELTRDVL	DPIVGVNNLRG-YGTTFSNIENYIRKPHLFDYLHRIQFTRFQPGYGNDSFNYWSGNYVSTRPSIGSN
8AFdm3T	TVLDLIAIFPLYDVRLYPKEVKTELTRDVL	DPIVGVNNLRG-YGTTFSNIENYIRKPHLFDYLHRIQFTRFQPGYGNDSFNYWSGNYVSTRPSIGSN
-CatG8AF	TVLDLIAIFPLYDVRLYPKEVKTELTRDVL	DPIVGVNNLRG-YGTTFSNIENYIRKPHLFDYLHRIQFTRFQPGYGNDSFNYWSGNYVSTRPSIGSN
FR8a-9F	TVLDLIAIFPLYDVRLYPKEVKTELTRDVL	DPIVGVNNLRG-YGTTFSNIENYIRKPHLFDYLHRIQFTRFQPGYGNDSFNYWSGNYVSTRPSIGSN
FR8a-12 AA	TVLDLIAIFPLYDVRLYPKEVKTELTRDVL	DPIVGVNNLRG-YGTTFSNIENYIRKPHLFDYLHRIQFTRFQPGYGNDSFNYWSGNYVSTRPSIGSN
FR8a	TVLDLIAIFPLYDVRLYPKEVKTELTRDVL	DPIVGVNNLRG-YGTTFSNIENYIRKPHLFDYLHRIQFTRFQPGYGNDSFNYWSGNYVSTRPSIGSN
FR-9F-catg	TVLDLIAIFPLYDVRLYPKEVKTELTRDVL	DPIVGVNNLRG-YGTTFSNIENYIRKPHLFDYLHRIQFTRFQPGYGNDSFNYWSGNYVSTRPSIGSN
cap8AFdm3T	TVLDLIAIFPLYDVRLYPKEVKTELTRDVL	DPIVGVNNLRG-YGTTFSNIENYIRKPHLFDYLHRIQFTRFQPGYGNDSFNYWSGNYVSTRPSIGSN
FRCG	TVLDLIAIFPLYDVRLYPKEVKTELTRDVL	DPIVGVNNLRG-YGTTFSNIENYIRKPHLFDYLHRIQFTRFQPGYGNDSFNYWSGNYVSTRPSIGSN
DM23A	TVLDLIAIFPLYDVRLYPKEVKTELTRDVL	DPIVGVNNLRG-YGTTFSNIENYIRKPHLFDYLHRIQFTRFQPGYGNDSFNYWSGNYVSTRPSIGSN
20L-8A	TVLDLIAIFPLYDVRLYPKEVKTELTRDVL	DPIVGVNNLRG-YGTTFSNIENYIRKPHLFDYLHRIQFTRFQPGYGNDSFNYWSGNYVSTRPSIGSN
8AFdm3	TVLDLIAIFPLYDVRLYPKEVKTELTRDVL	DPIVGVNNLRG-YGTTFSNIENYIRKPHLFDYLHRIQFTRFQPGYGNDSFNYWSGNYVSTRPSIGSN
FR8a +34	TVLDLIAIFPLYDVRLYPKEVKTELTRDVL	DPIVGVNNLRG-YGTTFSNIENYIRKPHLFDYLHRIQFTRFQPGYGNDSFNYWSGNYVSTRPSIGSN
FR-12-cg-dm3	TVLDLIAIFPLYDVRLYPKEVKTELTRDVL	DPIVGVNNLRG-YGTTFSNIENYIRKPHLFDYLHRIQFTRFQPGYGNDSFNYWSGNYVSTRPSIGSN
9F-cg-dm3	TVLDLIAIFPLYDVRLYPKEVKTELTRDVL	DPIVGVNNLRG-YGTTFSNIENYIRKPHLFDYLHRIQFTRFQPGYGNDSFNYWSGNYVSTRPSIGSN
Cap8AFdm3	TVLDLIAIFPLYDVRLYPKEVKTELTRDVL	DPIVGVNNLRG-YGTTFSNIENYIRKPHLFDYLHRIQFTRFQPGYGNDSFNYWSGNYVSTRPSIGSN
5-V4F	TVLDLIAIFPLYDVRLYPKEVKTELTRDVL	DPIVGVNNLRG-YGTTFSNIENYIRKPHLFDYLHRIQFTRFQPGYGNDSFNYWSGNYVSTRPSIGSN
V3A	TVLDIVSLFPNYDSRTYPIRTVSQLTREIYT	NPVL--ENFDGSRGSAQIEGSIKSRPHLMDILNSITITTDARHGEY-----YWSGHQIMASPVGFSG

Fig. 2D

8AF	328	DIITSPFYGNK--SSEPVQNLFFN-GEKVYRAVANTNLAVWPSAVYSGVTKVEFSQYNDQTD	DEASTQTYDSKRNVGAVSW-----DSIDQLPPEITDEPL
8AFdm3T	328	DIITSPFYGNK--SSEPVQNLFFN-GEKVYRAVANTNLAVWPSAVYSGVTKVEFSQYNDQTD	DEASTQTYDSKRNVGAVSW-----DSIDQLPPEITDEPL
-CatG8AF	327	DIITSPFYGNK--SSEPVQNLFFN-GEKVYRAVANTNLAVWPSAVYSGVTKVEFSQYNDQTD	DEASTQTYDSKRNVGAVSW-----DSIDQLPPEITDEPL
FR8a-9F	341	DIITSPFYGNK--SSEPVQNLFFN-GEKVYRAVANTNLAVWPSAVYSGVTKVEFSQYNDQTD	DEASTQTYDSKRNVGAVSW-----DSIDQLPPEITDEPL
FR8a-12 AA	329	DIITSPFYGNK--SSEPVQNLFFN-GEKVYRAVANTNLAVWPSAVYSGVTKVEFSQYNDQTD	DEASTQTYDSKRNVGAVSW-----DSIDQLPPEITDEPL
FR8a	341	DIITSPFYGNK--SSEPVQNLFFN-GEKVYRAVANTNLAVWPSAVYSGVTKVEFSQYNDQTD	DEASTQTYDSKRNVGAVSW-----DSIDQLPPEITDEPL
FR-9F-catç	340	DIITSPFYGNK--SSEPVQNLFFN-GEKVYRAVANTNLAVWPSAVYSGVTKVEFSQYNDQTD	DEASTQTYDSKRNVGAVSW-----DSIDQLPPEITDEPL
cap8AFdm3T	341	DIITSPFYGNK--SSEPVQNLFFN-GEKVYRAVANTNLAVWPSAVYSGVTKVEFSQYNDQTD	DEASTQTYDSKRNVGAVSW-----DSIDQLPPEITDEPL
FRCC	341	DIITSPFYGNK--SSEPVQNLFFN-GEKVYRAVANTNLAVWPSAVYSGVTKVEFSQYNDQTD	DEASTQTYDSKRNVGAVSW-----DSIDQLPPEITDEPL
DM23A	341	DIITSPFYGNK--SSEPVQNLFFN-GEKVYRAVANTNLAVWPSAVYSGVTKVEFSQYNDQTD	DEASTQTYDSKRNVGAVSW-----DSIDQLPPEITDEPL
20L-8A	356	DIITSPFYGNK--SSEPVQNLFFN-GEKVYRAVANTNLAVWPSAVYSGVTKVEFSQYNDQTD	DEASTQTYDSKRNVGAVSW-----DSIDQLPPEITDEPL
8AFdm3	328	DIITSPFYGNK--SSEPVQNLFFN-GEKVYRAVANTNLAVWPSAVYSGVTKVEFSQYNDQTD	DEASTQTYDSKRNVGAVSW-----DSIDQLPPEITDEPL
FR8a +34	375	DIITSPFYGNK--SSEPVQNLFFN-GEKVYRAVANTNLAVWPSAVYSGVTKVEFSQYNDQTD	DEASTQTYDSKRNVGAVSW-----DSIDQLPPEITDEPL
FR-12-cg-dm3	328	DIITSPFYGNK--SSEPVQNLFFN-GEKVYRAVANTNLAVWPSAVYSGVTKVEFSQYNDQTD	DEASTQTYDSKRNVGAVSW-----DSIDQLPPEITDEPL
9F-cg-dm3	340	DIITSPFYGNK--SSEPVQNLFFN-GEKVYRAVANTNLAVWPSAVYSGVTKVEFSQYNDQTD	DEASTQTYDSKRNVGAVSW-----DSIDQLPPEITDEPL
Cap8AFdm3	341	DIITSPFYGNK--SSEPVQNLFFN-GEKVYRAVANTNLAVWPSAVYSGVTKVEFSQYNDQTD	DEASTQTYDSKRNVGAVSW-----DSIDQLPPEITDEPL
5+V4F	341	DIITSPFYGNK--SSEPVQNLFFN-GEKVYRAVANTNLAVWPSAVYSGVTKVEFSQYNDQTD	DEASTQTYDSKRNVGAVSW-----DSIDQLPPEITDEPL
V3A	321	PEFTFELYGTMGNAAPQQRIVAQLGQGVYRTLSST--LYREFNIGINNOQLSVL-DGTEEFA---	YGTSSNLPYSAVYRKSGTVDSLDEI PPQNNVPPP
8AF	420	EKGYSHQNLNYVMCFLMQGSRGTI-----PV	LWTWTHKSVDFENMIDSKKITQLPLTKSTNLGSGTSVVKGPGFTGGDII
8AFdm3T	420	EKGYSHQNLNYVMCFLMQGSRGTI-----PV	LWTWTHKSVDFENMIDSKKITQLPLTKSTNLGSGTSVVKGPGFTGGDII
-CatG8AF	419	EKGYSHQNLNYVMCFLMQGSRGTI-----PV	LWTWTHKSVDFENMIDSKKITQLPLTKSTNLGSGTSVVKGPGFTGGDII
FR8a-9F	433	EKGYSHQNLNYVMCFLMQGSRGTI-----PV	LWTWTHKSVDFENMIDSKKITQLPLTKSTNLGSGTSVVKGPGFTGGDII
FR8a-12 AA	421	EKGYSHQNLNYVMCFLMQGSRGTI-----PV	LWTWTHKSVDFENMIDSKKITQLPLTKSTNLGSGTSVVKGPGFTGGDII
FR8a	433	EKGYSHQNLNYVMCFLMQGSRGTI-----PV	LWTWTHKSVDFENMIDSKKITQLPLTKSTNLGSGTSVVKGPGFTGGDII
FR-9F-catç	433	EKGYSHQNLNYVMCFLMQGSRGTI-----PV	LWTWTHKSVDFENMIDSKKITQLPLTKSTNLGSGTSVVKGPGFTGGDII
cap8AFdm3T	433	EKGYSHQNLNYVMCFLMQGSRGTI-----PV	LWTWTHKSVDFENMIDSKKITQLPLTKSTNLGSGTSVVKGPGFTGGDII
FRCC	432	EKGYSHQNLNYVMCFLMQGSRGTI-----PV	LWTWTHKSVDFENMIDSKKITQLPLTKSTNLGSGTSVVKGPGFTGGDII
DM23A	433	EKGYSHQNLNYVMCFLMQGSRGTI-----PV	LWTWTHKSAEENNIIPSSQITQIPLTKSTNLGSGTSVVKGPGFTGGDII
20L-8A	448	EKGYSHQNLNYVMCFLMQGSRGTI-----PV	LWTWTHKSVDFENMIDSKKITQLPLTKSTNLGSGTSVVKGPGFTGGDII
8AFdm3	420	EKGYSHQNLNYVMCFLMQGSRGTI-----PV	LWTWTHKSVDFENMIDSKKITQLPLTKSTNLGSGTSVVKGPGFTGGDII
FR8a +34	467	EKGYSHQNLNYVMCFLMQGSRGTI-----PV	LWTWTHKSVDFENMIDSKKITQLPLTKSTNLGSGTSVVKGPGFTGGDII
FR-12-cg-dm3	420	EKGYSHQNLNYVMCFLMQGSRGTI-----PV	LWTWTHKSVDFENMIDSKKITQLPLTKSTNLGSGTSVVKGPGFTGGDII
9F-cg-dm3	432	EKGYSHQNLNYVMCFLMQGSRGTI-----PV	LWTWTHKSVDFENMIDSKKITQLPLTKSTNLGSGTSVVKGPGFTGGDII
Cap8AFdm3	433	EKGYSHQNLNYVMCFLMQGSRGTI-----PV	LWTWTHKSVDFENMIDSKKITQLPLTKSTNLGSGTSVVKGPGFTGGDII
5+V4F	433	EKGYSHQNLNYVMCFLMQGSRGTI-----PV	LWTWTHKSVDFENMIDSKKITQLALTKSTNLGSGTSVVKGPGFTGGDII
V3A	413	ROGFSHRLSHVSMERFSGFSNSVSIIRAPM	ESWIHRSAEENNIIPSSQITQIPLTKSTNLGSGTSVVKGPGFTGGDII

Fig. 2E

	CB4			CB5
8AF	514	RYRVRIRYAS	TTNLQFHTSIDGRPINQGNFSATMS	VYIDRIEFVPAH
8AFdm3T	514	RYRVRIRYAS	TTNLQFHTSIDGRPINQGNFSATMS	VYIDRIEFVPAH
-CatG8AF	513	RYRVRIRYAS	TTNLQFHTSIDGRPINQGNFSATMS	VYIDRIEFVPAH
FR8a-9F	527	RYRVRIRYAS	TTNLQFHTSIDGRPINQGNFSATMS	VYIDRIEFVPAH
FR8a-12 AA	515	RYRVRIRYAS	TTNLQFHTSIDGRPINQGNFSATMS	VYIDRIEFVPAH
FR8a	527	RYRVRIRYAS	TTNLQFHTSIDGRPINQGNFSATMS	VYIDRIEFVPAH
FR-9F-catg	526	RYRVRIRYAS	TTNLQFHTSIDGRPINQGNFSATMS	VYIDRIEFVPAH
cap8AFdm3T	527	RYRVRIRYAS	TTNLQFHTSIDGRPINQGNFSATMS	VYIDRIEFVPAH
FRCG	526	RYRVRIRYAS	TTNLQFHTSIDGRPINQGNFSATMS	VYIDRIEFVPAH
DM23A	527	RYRVRIRYAS	TTNLQFHTSIDGRPINQGNFSATMS	VYIDRIEFVPAH
20L-8A	542	RYRVRIRYAS	TTNLQFHTSIDGRPINQGNFSATMS	VYIDRIEFVPAH
8AFdm3	514	RYRVRIRYAS	TTNLQFHTSIDGRPINQGNFSATMS	VYIDRIEFVPAH
FR8a +34	561	RYRVRIRYAS	TTNLQFHTSIDGRPINQGNFSATMS	VYIDRIEFVPAH
FR-12-cg-dm3	514	RYRVRIRYAS	TTNLQFHTSIDGRPINQGNFSATMS	VYIDRIEFVPAH
9F-cg-dm3	526	RYRVRIRYAS	TTNLQFHTSIDGRPINQGNFSATMS	VYIDRIEFVPAH
Cap8AFdm3	527	RYRVRIRYAS	TTNLQFHTSIDGRPINQGNFSATMS	VYIDRIEFVPAH
5*V4F	527	RYRVRIRYAS	TSQITFTLSLDGAPFNQYFDKTI	VYIDRIEFVPAH
V3A	512	KYRARIHYAS	TSQITFTLSLDGAPFNQYFDKTI	VYIDRIEFVPAH
8AF	615	AVNELETSNOIGLKTVDYHIDOV	TTNLQFHTSIDGRPINQGNFSATMS	VYIDRIEFVPAH
8AFdm3T	615	AVNELETSNOIGLKTVDYHIDOV	TTNLQFHTSIDGRPINQGNFSATMS	VYIDRIEFVPAH
-CatG8AF	614	AVNELETSNOIGLKTVDYHIDOV	TTNLQFHTSIDGRPINQGNFSATMS	VYIDRIEFVPAH
FR8a-9F	628	AVNELETSNOIGLKTVDYHIDOV	TTNLQFHTSIDGRPINQGNFSATMS	VYIDRIEFVPAH
FR8a-12 AA	616	AVNELETSNOIGLKTVDYHIDOV	TTNLQFHTSIDGRPINQGNFSATMS	VYIDRIEFVPAH
FR8a	628	AVNELETSNOIGLKTVDYHIDOV	TTNLQFHTSIDGRPINQGNFSATMS	VYIDRIEFVPAH
FR-9F-catg	627	AVNELETSNOIGLKTVDYHIDOV	TTNLQFHTSIDGRPINQGNFSATMS	VYIDRIEFVPAH
cap8AFdm3T	628	AVNELETSNOIGLKTVDYHIDOV	TTNLQFHTSIDGRPINQGNFSATMS	VYIDRIEFVPAH
FRCG	627	AVNELETSNOIGLKTVDYHIDOV	TTNLQFHTSIDGRPINQGNFSATMS	VYIDRIEFVPAH
DM23A	628	AVNELETSNOIGLKTVDYHIDOV	TTNLQFHTSIDGRPINQGNFSATMS	VYIDRIEFVPAH
20L-8A	643	AVNELETSNOIGLKTVDYHIDOV	TSQITFTLSLDGAPFNQYFDKTI	VYIDRIEFVPAH
8AFdm3	603	-----	-----	-----
FR8a +34	662	AVNELETSNOIGLKTVDYHIDOV	-----	-----
FR-12-cg-dm3	603	-----	-----	-----
9F-cg-dm3	615	-----	-----	-----
Cap8AFdm3	628	-----	-----	-----
5*V4F	610	-----	-----	-----
V3A	595	-----	-----	-----

Fig. 3

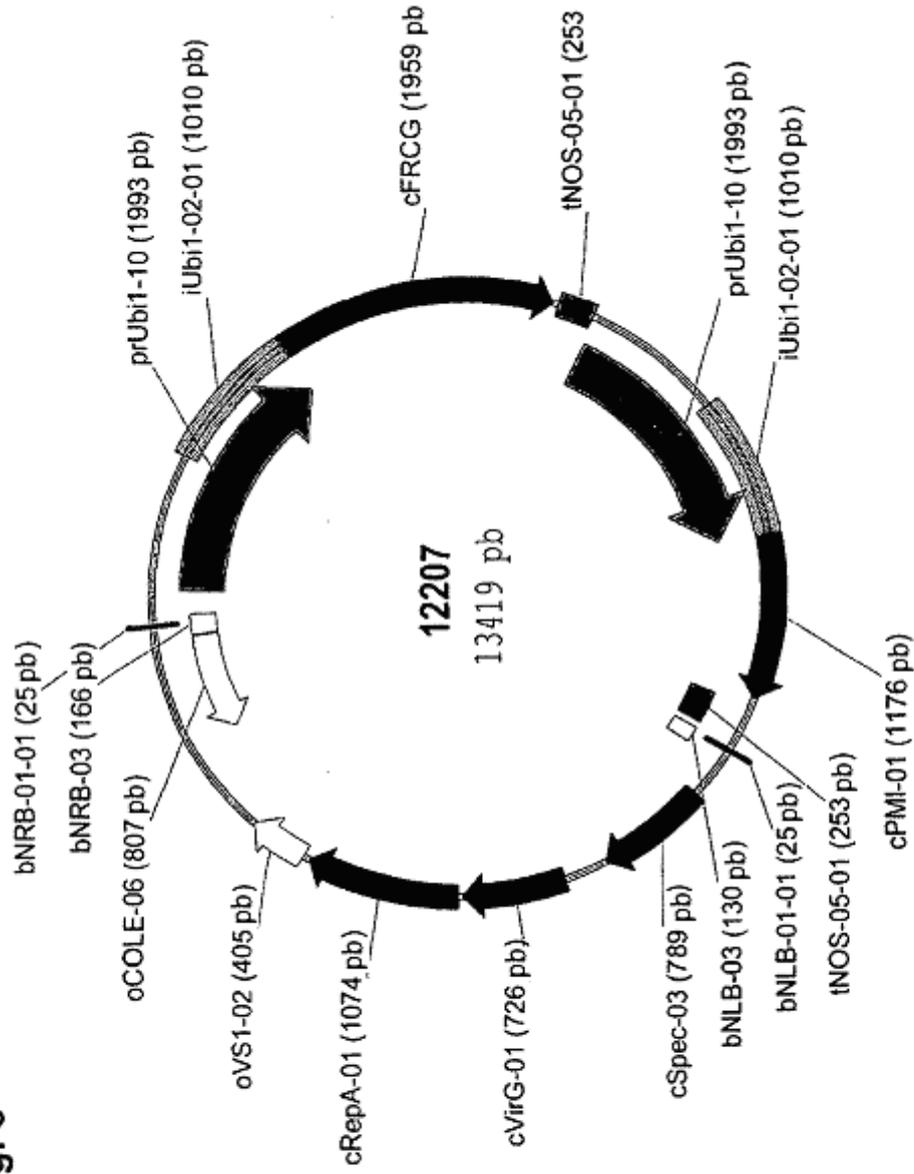


Fig. 4

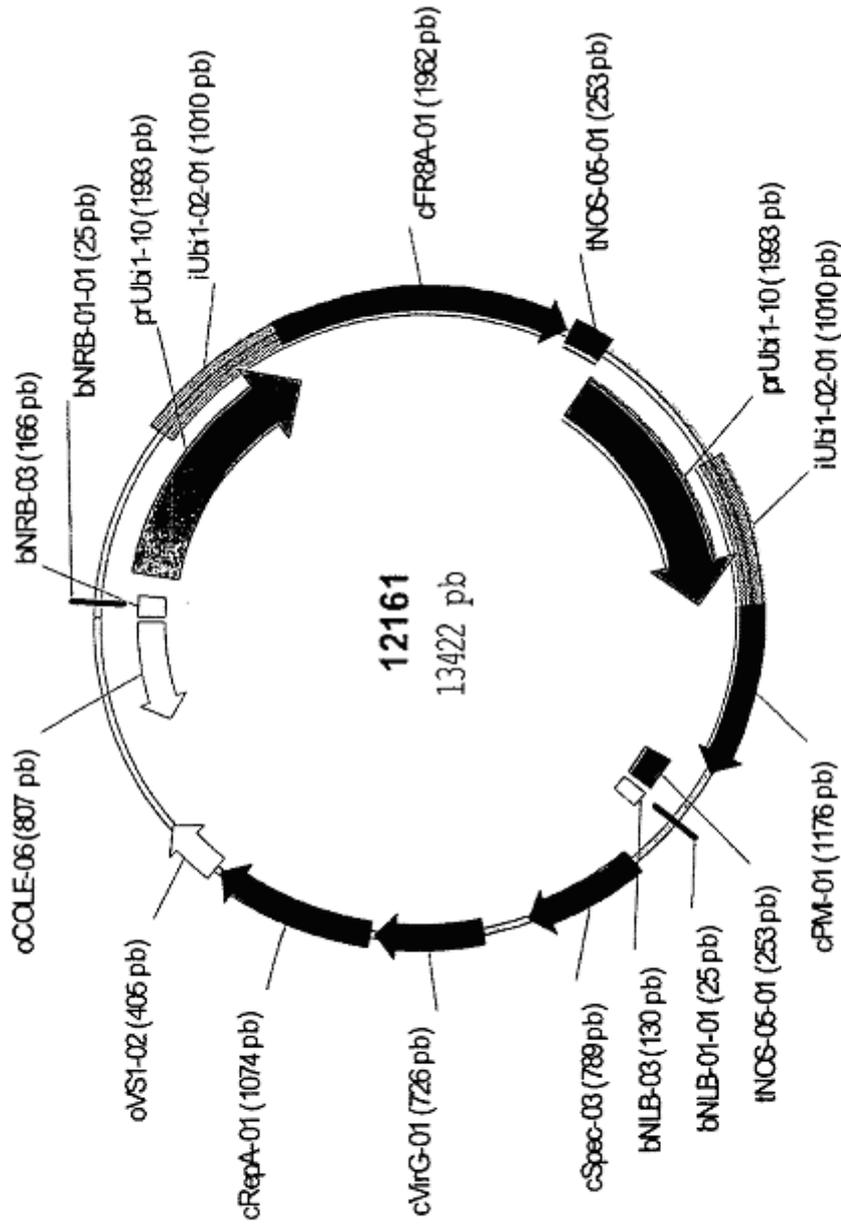


Fig. 5

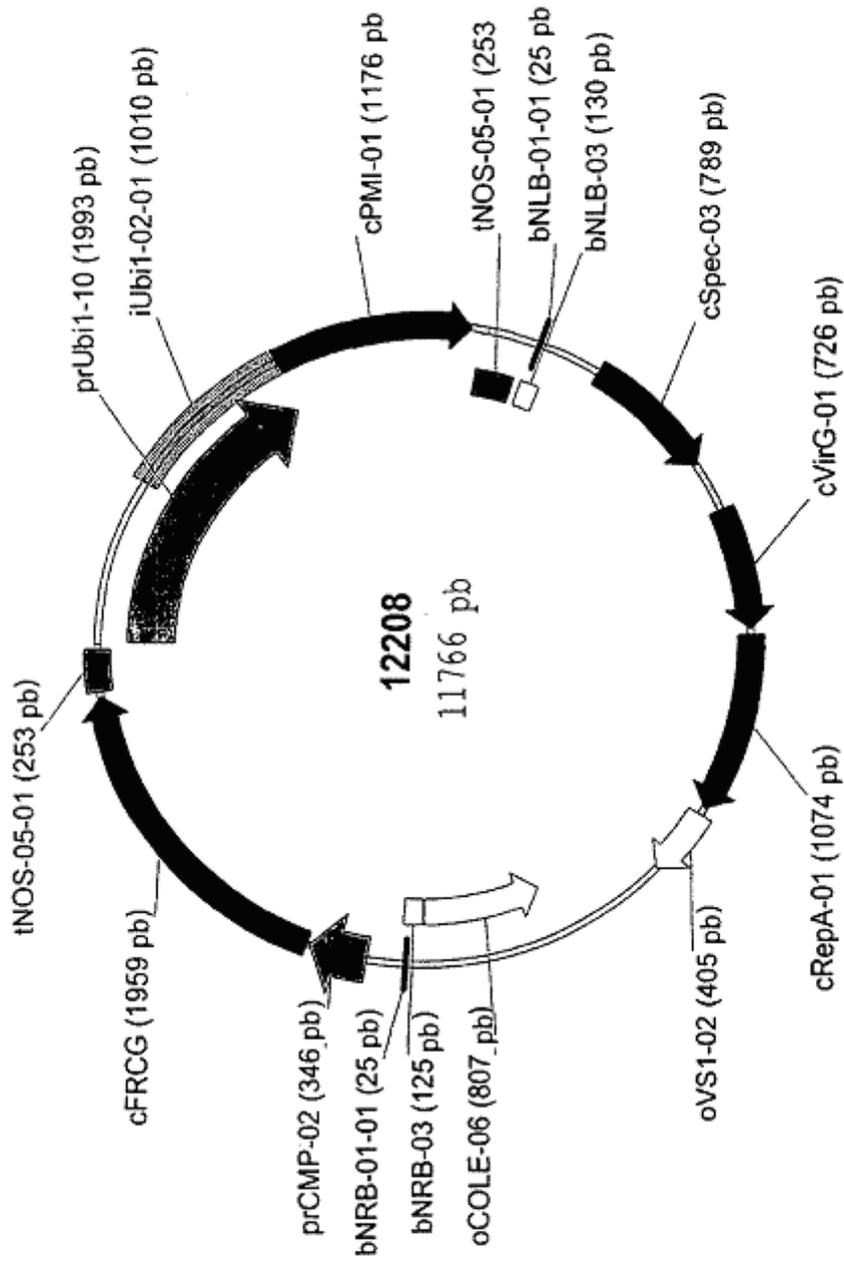
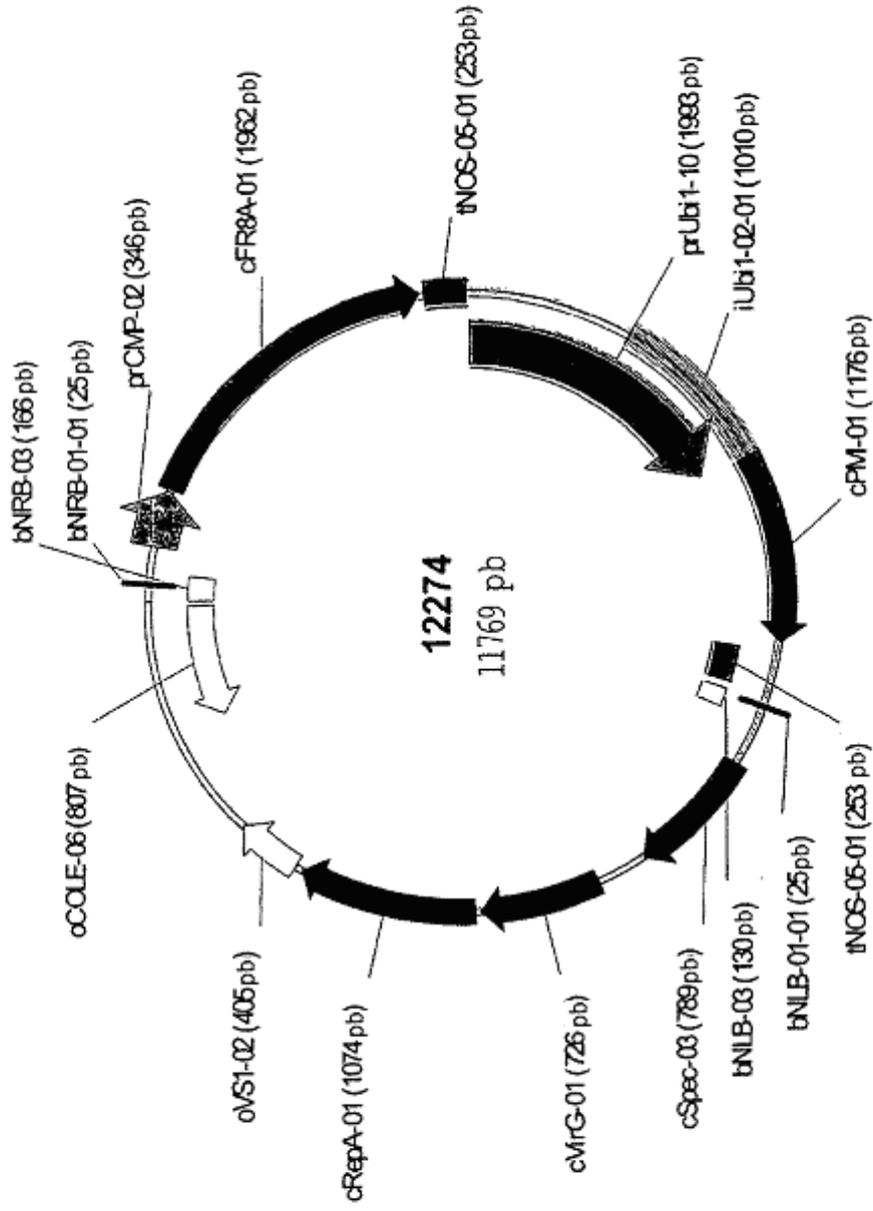


Fig. 6



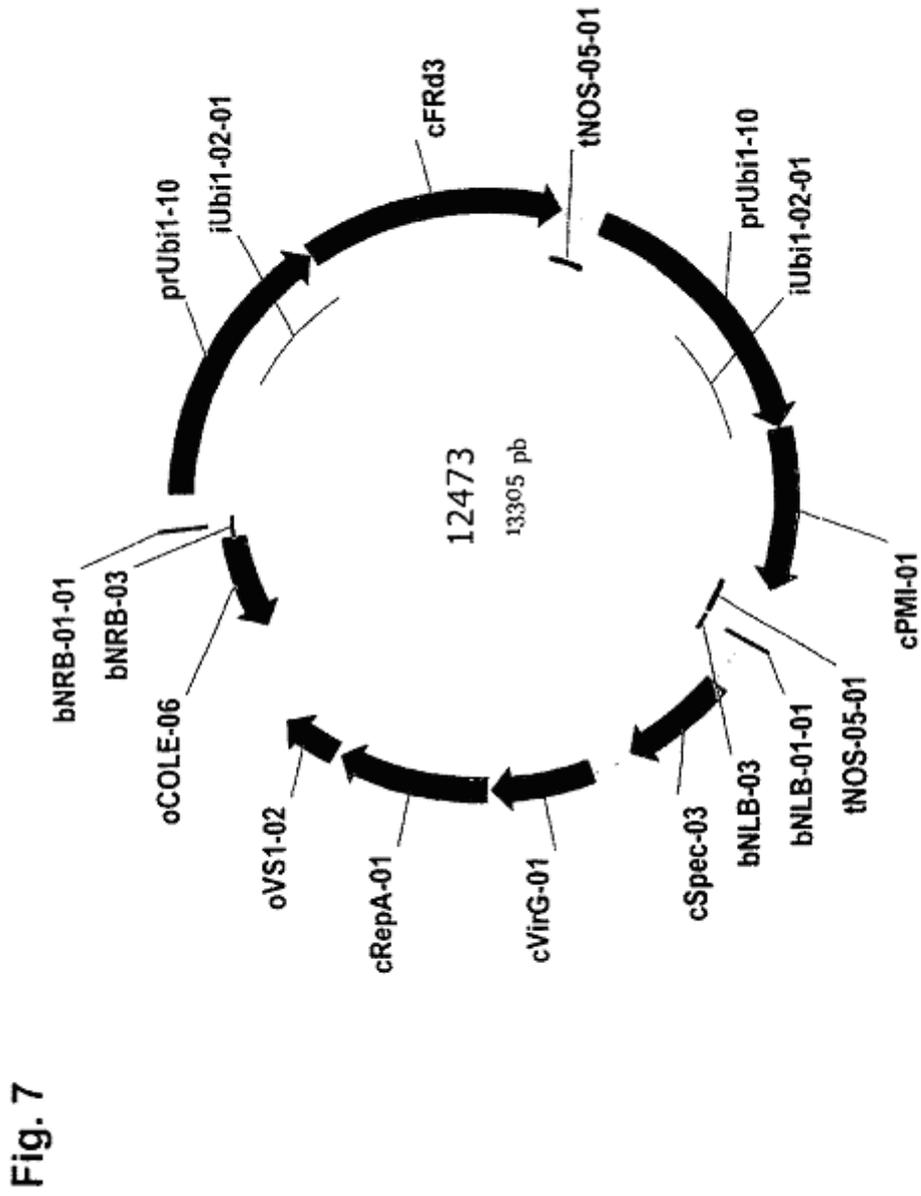


Fig. 7

Fig. 8

