

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 322**

51 Int. Cl.:

C12N 15/82 (2006.01)

C07K 14/325 (2006.01)

A01H 5/00 (2008.01)

A01N 37/44 (2006.01)

A01N 63/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.04.2012 PCT/US2012/032086**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2012 WO12138703**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2012 E 12714905 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 2694659**

54 Título: **Gen insecticida variante AXMI115 y procedimientos de uso**

30 Prioridad:
05.04.2011 US 201161471848 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.02.2020

73 Titular/es:
**BASF AGRICULTURAL SOLUTIONS SEED US
LLC (100.0%)
100 Park Avenue
Florham Park, NJ 07932, US**

72 Inventor/es:
**LEHTINEN, DUANE;
DESAI, NALINI, MANOJ y
HEINRICHS, VOLKER**

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 743 322 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

Gen insecticida variante AXMI115 y procedimientos de uso

Referencia al listado de secuencias presentado electrónicamente

- 5 La copia oficial del listado de secuencias se envía electrónicamente a través de EFS-Web como un listado de secuencias con formato ASCII con un archivo llamado "2916693-093977-SEQLIST.txt", creado el 2 de abril de 2012 y que tiene un tamaño de 241 kilobytes y se presenta simultáneamente con la especificación. El listado de secuencias contenido en este documento con formato ASCII es parte de la memoria descriptiva y se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Campo de la invención

- 10 La presente invención se refiere al campo de la biología molecular. Se proporcionan genes novedosos que codifican proteínas plaguicidas. Estas proteínas y las secuencias de ácido nucleico que las codifican son útiles en la preparación de formulaciones plaguicidas y en la producción de plantas transgénicas resistentes a las plagas.

Antecedentes de la invención

- 15 *Bacillus thuringiensis* es una bacteria del suelo formadora de esporas grampositiva caracterizada por su capacidad de producir inclusiones cristalinas que son específicamente tóxicas para ciertos órdenes y especies de insectos, pero son inofensivas para las plantas y otros organismos no diana. Por esta razón, las composiciones que incluyen cepas de *Bacillus thuringiensis* o sus proteínas insecticidas pueden usarse como insecticidas ambientalmente aceptables para controlar plagas de insectos agrícolas o vectores de insectos para una diversidad de enfermedades humanas o animales.

- 20 Las proteínas de cristal (Cry) (delta-endotoxinas) de *Bacillus thuringiensis* tienen una potente actividad insecticida predominantemente contra larvas de lepidópteros, hemípteros, dípteros y coleópteros. Estas proteínas también han mostrado actividad contra los órdenes de plagas *Hymenoptera*, *Homoptera*, *Phthiraptera*, *Mallophaga* y *Acarí*, así como otros órdenes de invertebrados tales como *Nemathelminthes*, *Platyhelminthes* y *Sarcocystis* (Feitelson (1993) The Bacillus Thuringiensis family tree. en Advanced Engineered Pesticides, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, N.Y.) La proteína cristalina no exhibe actividad insecticida hasta que ha sido ingerida y solubilizada en el intestino medio del insecto. La protoxina ingerida se hidroliza por proteasas en el tracto digestivo del insecto a una molécula tóxica activa. (Höfte y Whiteley (1989) Microbiol. Rev. 53:242-255). Esta toxina se une a los receptores apicales del borde en cepillo en el intestino medio de las larvas diana y se inserta en la membrana apical creando canales iónicos o poros, dando como resultado la muerte de la larva.

- 30 Además de las endotoxinas, *B. thuringiensis* también produce proteínas insecticidas secretadas durante su etapa de crecimiento vegetativo, concretamente, proteínas insecticidas vegetativas (Vip). Desde el descubrimiento de la primera toxina Vip, se han identificado dos grupos principales de toxinas Vip en *B. thuringiensis*. Un grupo de toxinas Vip consiste en toxinas binarias que están formadas por dos componentes, Vip1 y Vip2 (Warren (1997) en N. B. Carozzi y M. G. Koziel (ed.), Advances in insect control: the role of transgenic plants. Taylor y Francis, Londres, Reino Unido). La combinación de Vip1 y Vip2 es altamente insecticida para un insecto agrícolamente importante, el gusano de la raíz del maíz occidental (*Diabrotica virgifera*), pero no muestra ninguna actividad insecticida para ningún insecto lepidóptero (Han y col. (1999) Nat. Struct. Biol. 6:932-936). El otro grupo consiste en toxinas Vip3, que no comparten similitud de secuencia con Vip1 o Vip2. La primera toxina Vip3 identificada, Vip3Aa1, es altamente insecticida para varias plagas importantes de lepidópteros de maíz y algodón, incluyendo el cogollero del maíz *Spodoptera frugiperda* y el gusano de algodón *Helicoverpa zea*, pero no muestra actividad contra el barrenador europeo del maíz *Ostrinia nubilalis*, una plaga importante de maíz (Estruch y col. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 93:5389-5394). La eliminación del gen *vip3Aa1* de una cepa de *B. thuringiensis* resultó en una reducción significativa de la actividad insecticida de esa cepa de *B. thuringiensis*, sugiriendo que Vip3 contribuye a la toxicidad general de las cepas de *B. thuringiensis* (Donovan y col. (2001) J. Invertebr. Pathol. 78:45-51). También se observó que Vip3Aa1 mata insectos al lisar las células intestinales del insecto (Yu y col. (1997) Appl. Environ. Microbiol. 63:532-536) a través de la formación de poros de la membrana celular (Lee y col. (2003) Appl. Environ. Microbiol. 69:4648-4657).

- 50 El uso intensivo de insecticidas a base de *B. thuringiensis* ya ha dado lugar a resistencia en las poblaciones de campo de la polilla de la espalda de diamante, *Plutella xylostella* (Ferré y Van Rie (2002) Annu. Rev. Entomol. 47:501-533). El mecanismo de resistencia más común es la reducción de la unión de la toxina a su receptor o receptores específicos del intestino medio. Esto también puede conferir resistencia cruzada a otras toxinas que comparten el mismo receptor (Ferré y Van Rie (2002)).

Sumario de la invención

- 55 Se proporcionan composiciones y procedimientos para conferir actividad plaguicida a bacterias, plantas, células vegetales, tejidos y semillas. Las composiciones incluyen moléculas de ácido nucleico que codifican secuencias para polipéptidos plaguicidas e insecticidas, vectores que comprenden esas moléculas de ácido nucleico y células

hospedadoras que comprenden los vectores. Las composiciones también incluyen las secuencias de polipéptidos plaguicidas. Se desvelan anticuerpos contra esos polipéptidos. Las secuencias de nucleótidos pueden usarse en construcciones de ADN o casetes de expresión para transformación y expresión en organismos, incluyendo microorganismos y plantas. Las secuencias de nucleótidos o aminoácidos pueden ser secuencias sintéticas que se han diseñado para la expresión en un organismo incluyendo, pero no limitado a, un microorganismo o una planta. Las composiciones también comprenden bacterias, plantas, células vegetales, tejidos y semillas que comprenden la secuencia de nucleótidos de la invención.

En particular, se proporcionan moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican una proteína plaguicida. Por lo tanto, la presente invención proporciona una molécula de ácido nucleico recombinante que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que tiene actividad plaguicida, en la que dicha secuencia de nucleótidos se selecciona del grupo que consiste en: (a) la secuencia de nucleótidos expuesta en cualquiera de las SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 6; (b) una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20; y (c) una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que comprende de una a cinco sustituciones, eliminaciones o inserciones de aminoácidos relativas a la SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20, en la que la actividad plaguicida del polipéptido de fusión se mejora en relación con la actividad plaguicida de SEQ ID NO: 43 en relación con la mortalidad para al menos uno del barrenador de maíz europeo, *H. zea*, el cogollero del maíz y la oruga de las leguminosas. Adicionalmente, se abarcan las secuencias de aminoácidos correspondientes a la proteína plaguicida. Por lo tanto, la presente invención también proporciona un polipéptido recombinante que tiene actividad plaguicida, en el que dicho polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: (a) la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20; y (b) una secuencia de aminoácidos que comprende de una a cinco sustituciones, adiciones o inserciones de aminoácidos relativas a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20, en el que la actividad plaguicida del polipéptido se mejora en relación con la actividad plaguicida de SEQ ID NO: 43 en relación con la mortalidad para al menos uno del barrenador de maíz europeo, *H. zea*, el cogollero del maíz y la oruga de las leguminosas. También se desvela una molécula de ácido nucleico aislada o recombinante que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína de fusión, así como variantes biológicamente activas y fragmentos de las mismas, en la que la proteína de fusión comprende la porción C-terminal de SEQ ID NO: 43. En diversos casos, la proteína de fusión comprende la porción N-terminal de SEQ ID NO: 45.

En realizaciones específicas, la molécula de ácido nucleico abarcada por la presente invención (incluyendo vectores, células hospedadoras, plantas y semillas que comprenden la molécula de ácido nucleico) comprende la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 1, 4, 5 o 6 o una secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 15, 18, 19 o 20. También se desvelan secuencias de nucleótidos que son complementarias a una secuencia de nucleótidos de la invención o que se hibridan con una secuencia de la invención o un complemento de la misma. Las proteínas de fusión aisladas o recombinantes codificadas por la molécula de ácido nucleico de la invención también se abarcan en el presente documento.

La presente invención proporciona además:

- un vector que comprende la molécula de ácido nucleico recombinante de la invención, preferentemente que comprende además una molécula de ácido nucleico que codifica un polipéptido heterólogo;
- una célula hospedadora que contiene el ácido nucleico recombinante de la invención o el vector de la invención, preferentemente que es una célula hospedadora bacteriana o una célula vegetal;
- una planta transgénica que comprende la célula hospedadora vegetal de la invención, preferentemente, en la que dicha planta se selecciona del grupo que consiste en maíz, sorgo, trigo, repollo, girasol, tomate, crucíferas, pimientos, patata, algodón, arroz, soja, remolacha azucarera, caña de azúcar, tabaco, cebada y colza;
- una semilla transgénica que comprende la molécula de ácido nucleico de la invención o el vector de la invención;
- una composición que comprende un polipéptido de la invención.

Se proporcionan procedimientos para producir los polipéptidos de la invención y para el uso de esos polipéptidos para controlar o matar a una plaga de lepidópteros, hemípteros, coleópteros, nematodos o dípteros.

La presente invención proporciona además un procedimiento para:

- (a) controlar una población de plaga de lepidópteros, hemípteros, coleópteros, nematodos o dípteros que comprende poner en contacto dicha población con una cantidad eficaz como plaguicida del polipéptido de la invención o la composición de la invención; o
- (b) matar una plaga de lepidópteros, hemípteros, coleópteros, nematodos o dípteros, que comprende poner en contacto dicha plaga con, o suministrar a dicha plaga, una cantidad eficaz como plaguicida del polipéptido de la invención o la composición de la invención.

También se proporciona un procedimiento para producir un polipéptido con actividad plaguicida, que comprende cultivar la célula hospedadora de la invención en condiciones en las que se expresa la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido, preferentemente en el que dicha planta es una célula vegetal.

La invención proporciona además una planta que ha incorporado establemente en su genoma una construcción de ADN que comprende una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que tiene actividad plaguicida, en la que dicho polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: (a) la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20; y (b) una secuencia de aminoácidos que comprende de una a cinco sustituciones, adiciones o inserciones de aminoácidos relativas a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20, en el que la actividad plaguicida del polipéptido se mejora en relación con la actividad plaguicida de SEQ ID NO: 43 en relación con la mortalidad para al menos uno del barrenador de maíz europeo, *H. zea*, el cogollero del maíz y la oruga de las leguminosas.

La invención proporciona adicionalmente un procedimiento para proteger una planta de una plaga, que comprende expresar en una planta o célula de la misma una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que tiene actividad plaguicida, en la que dicho polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: (a) la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20; y (b) una secuencia de aminoácidos que comprende de una a cinco sustituciones, adiciones o inserciones de aminoácidos relativas a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20, en el que la actividad plaguicida del polipéptido se mejora en relación con la actividad plaguicida de SEQ ID NO: 43 en relación con la mortalidad para al menos uno del barrenador de maíz europeo, *H. zea*, el cogollero del maíz y la oruga de las leguminosas, preferentemente en la que dicha planta produce un polipéptido plaguicida que tiene actividad plaguicida contra una plaga de lepidópteros, hemípteros, coleópteros, nematodos o dípteros.

También se proporciona un procedimiento para aumentar el rendimiento en una planta que comprende cultivar en un campo una planta o una semilla de la misma que ha incorporado establemente en su genoma una construcción de ADN que comprende una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que tiene actividad plaguicida, en la que dicho polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: (a) la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20; y (b) una secuencia de aminoácidos que comprende de una a cinco sustituciones, adiciones o inserciones de aminoácidos relativas a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20, en el que la actividad plaguicida del polipéptido se mejora en relación con la actividad plaguicida de SEQ ID NO: 43 en relación con la mortalidad para al menos uno del barrenador de maíz europeo, *H. zea*, el cogollero del maíz y la oruga de las leguminosas.

Las composiciones y procedimientos de la invención son útiles para la producción de organismos con resistencia o tolerancia a plagas mejoradas. Estos organismos y composiciones que comprenden los organismos son deseables para fines agrícolas. Las composiciones de la invención también son útiles para generar proteínas alteradas o mejoradas que tienen actividad plaguicida, o para detectar la presencia de proteínas plaguicidas o ácidos nucleicos en productos u organismos.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra un diagrama de las construcciones de fusión.

La Figura 2 muestra los resultados del bioensayo de disco foliar *in vitro*. pAG6585 contiene optAxmi115v01 (N = 14) y pAG6141 contiene optAxmi115v02.01.01 (N = 8).

Descripción detallada

La presente invención se basa en composiciones y procedimientos para regular la resistencia o tolerancia a plagas en organismos, particularmente plantas o células vegetales. Por "resistencia" se entiende que la plaga (por ejemplo, insecto) muere tras la ingestión u otro contacto con los polipéptidos de la invención. Por "tolerancia" se entiende un impedimento o reducción en el movimiento, alimentación, reproducción u otras funciones de la plaga. Los procedimientos implican la transformación de organismos con una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína plaguicida de la invención. En particular, las secuencias de nucleótidos de la invención son útiles para preparar plantas y microorganismos que poseen actividad plaguicida. Por lo tanto, se proporcionan bacterias transformadas, plantas, células vegetales, tejidos vegetales y semillas. Las composiciones son ácidos nucleicos plaguicidas y proteínas de *Bacillus* u otras especies. Las secuencias encuentran uso en la construcción de vectores de expresión para su posterior transformación en organismos de interés, como sondas para el aislamiento de otros genes homólogos (o parcialmente homólogos) y para la generación de proteínas plaguicidas alteradas por procedimientos conocidos en la técnica, tales como el intercambio de dominios o la combinación de ADN, por ejemplo, con miembros de las familias de toxinas Vip1, Vip2 o Vip3. Las proteínas encuentran uso para controlar o matar plagas de lepidópteros, hemípteros, coleópteros, dípteros y nematodos y para producir composiciones con actividad plaguicida.

Por "toxina plaguicida" o "proteína plaguicida" se entiende una toxina que tiene actividad tóxica contra una o más plagas, incluyendo, pero no limitado a, miembros de los órdenes *Lepidoptera*, *Diptera*, y *Coleoptera* o el filo *Nematoda* o una proteína que tiene homología a una proteína tal. Se han aislado proteínas plaguicidas de organismos que incluyen, por ejemplo, *Bacillus sp.*, *Clostridium bifermentans* y *Paenibacillus popilliae*. Las proteínas

plaguicidas incluyen secuencias de aminoácidos deducidas de las secuencias de nucleótidos de longitud completa desveladas en el presente documento, y secuencias de aminoácidos que son más cortas que las secuencias de longitud completa, ya sea por el uso de un sitio alternativo de inicio corriente abajo, o debido al procesamiento que produce una proteína más corta que tiene actividad plaguicida. El procesamiento puede ocurrir en el organismo en el que se expresa la proteína, o en la plaga después de la ingestión de la proteína.

Por lo tanto, se proporcionan en el presente documento nuevas secuencias de nucleótidos aisladas o recombinantes que confieren actividad plaguicida. Estas secuencias de nucleótidos codifican polipéptidos con homología a toxinas conocidas. También se proporcionan las secuencias de aminoácidos de las proteínas plaguicidas. La proteína resultante de la traducción de este gen permite a las células controlar o matar las plagas que lo ingieren.

10 Moléculas de ácido nucleico aisladas y variantes y fragmentos de las mismas

Un aspecto de la invención se refiere a una molécula de ácido nucleico recombinante que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que tiene actividad plaguicida, en la que dicha secuencia de nucleótidos se selecciona del grupo que consiste en: (a) la secuencia de nucleótidos expuesta en cualquiera de las SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 6; (b) una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20; y (c) una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que comprende de una a cinco sustituciones de aminoácidos, eliminaciones o inserciones relativas a la SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20, en la que la actividad plaguicida del polipéptido de fusión se mejora en relación con la actividad plaguicida de SEQ ID NO: 43 en relación con la mortalidad para al menos uno del barrenador de maíz europeo, *H. zea*, el cogollero del maíz y la oruga de las leguminosas. También se desvelan en el presente documento secuencias de nucleótidos capaces de hibridarse con las secuencias de nucleótidos de la invención en condiciones rigurosas como se define en otra parte en el presente documento. Como se usa en el presente documento, el término "molécula de ácido nucleico" pretende incluir moléculas de ADN (por ejemplo, ADN recombinante, ADNc o ADN genómico) y moléculas de ARN (por ejemplo, ARNm) y análogos del ADN o ARN generado usando análogos de nucleótidos. La molécula de ácido nucleico puede ser monocatenaria o bicatenaria, pero preferentemente es ADN bicatenario.

Una secuencia de ácido nucleico (o ADN) "aislada" o "recombinante" se usa en el presente documento para referirse a una secuencia de ácido nucleico (o ADN) que ya no está en su entorno natural, por ejemplo en un *in vitro* o en una célula hospedadora recombinante bacteriana o vegetal. En algunas realizaciones, un ácido nucleico aislado o recombinante está libre de secuencias (preferentemente secuencias que codifican proteínas) que flanquean naturalmente el ácido nucleico (es decir, secuencias ubicadas en los extremos 5' y 3' del ácido nucleico) en el ADN genómico del organismo del cual deriva el ácido nucleico. Para los fines de la invención, "aislado" cuando se usa para referirse a moléculas de ácido nucleico excluye cromosomas aislados. Por ejemplo, en diversas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica delta-endotoxina aislada puede contener menos de aproximadamente 5 kb, 4 kb, 3 kb, 2 kb, 1 kb, 0,5 kb o 0,1 kb de secuencias de nucleótidos que flanquean naturalmente la molécula de ácido nucleico en el ADN genómico de la célula de la cual deriva el ácido nucleico. En diversas realizaciones, una proteína delta-endotoxina que está sustancialmente libre de material celular incluye preparaciones de proteína que tienen menos de aproximadamente el 30 %, 20 %, 10 % o 5 % (en peso seco) de proteína distinta de delta-endotoxina (también denominada en el presente documento "proteína contaminante").

Las secuencias de nucleótidos que codifican las proteínas de la presente invención incluyen la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 1, 4, 5 y 6. Las secuencias de aminoácidos correspondientes para las proteínas plaguicidas codificadas por estas secuencias de nucleótidos se exponen en SEQ ID NO: 15, 18, 19 y 20.

En diversas realizaciones, la secuencia de nucleótidos es aquella que codifica un polipéptido que tiene actividad plaguicida, en la que dicha secuencia de nucleótidos se selecciona del grupo que consiste en: (a) la secuencia de nucleótidos expuesta en cualquiera de las SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 6; (b) una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20; y (c) una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que comprende de una a cinco sustituciones de aminoácidos, eliminaciones o inserciones relativas a la SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20, en la que la actividad plaguicida del polipéptido de fusión se mejora en relación con la actividad plaguicida de SEQ ID NO: 43 en relación con la mortalidad para al menos uno del barrenador de maíz europeo, *H. zea*, el cogollero del maíz y la oruga de las leguminosas.

En una realización, la actividad plaguicida es actividad coleopterocida. En otra realización, la actividad plaguicida es actividad lepidopterocida. En otra realización, la actividad plaguicida es actividad nematocida. En otra realización, la actividad plaguicida es actividad dipterocida. En otra realización, la actividad plaguicida es actividad hemiptericida. Los procedimientos para medir la actividad plaguicida son bien conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, Czaplá y Lang (1990) *J. Econ. Entomol.* 83:2480-2485; Andrews y col. (1988) *Biochem. J.* 252:199-206; Marrone y col. (1985) *J. of Economic Entomology* 78:290-293; y la patente de EE.UU. 5.743.477.

Para determinar el porcentaje de identidad de dos secuencias de aminoácidos o de dos ácidos nucleicos, las

5 secuencias se alinean con el fin de una comparación óptima. El porcentaje de identidad entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias (es decir, porcentaje de identidad = número de posiciones idénticas/número total de posiciones (por ejemplo, posiciones superpuestas) x 100). En una realización, las dos secuencias tienen la misma longitud. En otro caso, el porcentaje de identidad se calcula a través de la totalidad de la secuencia de referencia (es decir, la secuencia desvelada en el presente documento como cualquiera de las SEQ ID NO: 1, 4, 5 o 6). El porcentaje de identidad entre dos secuencias puede determinarse usando técnicas similares a las que se describen a continuación, con o sin permitir huecos. Al calcular el porcentaje de identidad, Por lo general, se cuentan las coincidencias exactas. Un hueco, es decir, una posición en una alineación en la que un resto está presente en una secuencia pero no en la otra, se considera como una posición con restos no idénticos.

10 La determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias pueden efectuarse usando un algoritmo matemático. Un ejemplo no limitante de un algoritmo matemático utilizado para la comparación de dos secuencias es el algoritmo de Karlin y Altschul (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 87:2264, modificado como en Karlin y Altschul (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 90:5873-5877. Dicho algoritmo se incorpora en los programas BLASTN y BLASTX de Altschul y col. (1990) J. Mol. Biol. 215:403. Las búsquedas de nucleótidos BLAST pueden realizarse con el programa BLASTN, puntuación = 100, longitud de palabra = 12, para obtener secuencias de nucleótidos homólogas a las moléculas de ácido nucleico de tipo plaguicida de la invención. Las búsquedas de proteínas BLAST pueden realizarse con el programa BLASTX, puntuación = 50, longitud de palabra = 3, para obtener secuencias de aminoácidos homólogas a las moléculas de proteína plaguicida de la invención. Para obtener alineamientos con huecos con fines comparativos, puede utilizarse el Gapped BLAST (en BLAST 2.0) como se describe en Altschul y col. (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389. Como alternativa, PSI-Blast puede usarse para realizar una búsqueda iterativa que detecta relaciones distantes entre moléculas. Véase Altschul y col. (1997) *supra*. Al utilizar BLAST, los programas Gapped BLAST y PSI-Blast, pueden usarse los parámetros predeterminados de los respectivos programas (por ejemplo, BLASTX y BLASTN). La alineación también puede realizarse manualmente mediante inspección.

15 Otro ejemplo no limitante de un algoritmo matemático usado para la comparación de secuencias es el algoritmo ClustalW (Higgins y col. (1994) Nucleic Acids Res. 22:4673-4680). ClustalW compara secuencias y alinea la totalidad de la secuencia de aminoácidos o ADN y por lo tanto puede proporcionar datos sobre la conservación de la secuencia de la secuencia de aminoácidos completa. El algoritmo ClustalW se usa en varios paquetes de software de análisis de ADN/aminoácidos disponibles en el mercado, tales como el módulo ALIGNX de Vector NTI Program Suite (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA). Después de la alineación de las secuencias de aminoácidos con ClustalW, puede evaluarse el porcentaje de identidad de aminoácidos. Un ejemplo no limitante de un programa de software útil para el análisis de alineaciones ClustalW es GENEDOC™. GENEDOC™ (Karl Nicholas) permite evaluar la similitud e identidad de aminoácidos (o ADN) entre múltiples proteínas. Otro ejemplo no limitante de un algoritmo matemático utilizado para la comparación de secuencias es el algoritmo de Myers y Miller (1988) CABIOS 4:11-17. Dicho algoritmo se incorpora en el programa ALIGN (versión 2.0) que es parte del paquete de programas informáticos de alineamiento de secuencias GCG, Versión 10 (disponible de Accelrys, Inc., 9685 Scranton Rd., San Diego, CA, EE.UU.). Cuando se utiliza el programa ALIGN para comparar secuencias de aminoácidos, puede usarse una tabla de restos de peso PAM120, una penalización por longitud de huecos de 12, y una penalización por huecos de 4.

20 Salvo que se indique de otra manera, GAP Versión 10, que usa el algoritmo de Needleman y Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48(3):443-453, se usará para determinar la identidad o similitud de secuencia usando los siguientes parámetros: % de identidad y % de similitud para una secuencia de nucleótidos usando un peso de GAP de 50 y un peso de longitud de 3, y la matriz de puntuación nwsgapdna.cmp; % de identidad o % de similitud para una secuencia de aminoácidos usando un peso de GAP de 8 y un peso de longitud de 2, y el programa de puntuación BLOSUM62. También pueden usarse programas equivalentes. Por "programa equivalente" se entiende cualquier programa de comparación de secuencias que, para cualesquiera dos secuencias en cuestión, genera una alineación que tiene coincidencias idénticas de residuos de nucleótidos y una identidad de secuencia porcentual idéntica en comparación con la alineación correspondiente generada por GAP Versión 10.

25 La invención también abarca moléculas de ácido nucleico variantes. Una secuencia de nucleótidos variante de la invención es una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que comprende de una a cinco sustituciones de aminoácidos, eliminaciones o inserciones relativas a la SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID: 20, en la que la actividad plaguicida del polipéptido de fusión se mejora en relación con la actividad plaguicida de SEQ ID NO: 43 en relación con la mortalidad para al menos uno del barrenador de maíz europeo, *H. zea*, el cogollero del maíz y la oruga de las leguminosas. Las "variantes" de las secuencias de nucleótidos que codifican la proteína plaguicida incluyen aquellas secuencias que codifican las proteínas plaguicidas desveladas en el presente documento pero que difieren conservativamente debido a la degeneración del código genético, así como aquellas que son suficientemente idénticas como se discutió anteriormente. Las variantes alélicas de origen natural pueden identificarse con el uso de técnicas de biología molecular bien conocidas, tales como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y las técnicas de hibridación que se describen a continuación. Las secuencias de nucleótidos variantes también incluyen secuencias de nucleótidos derivadas sintéticamente que se han generado, por ejemplo, usando mutagénesis dirigida al sitio pero que todavía codifica las proteínas plaguicidas desveladas en la presente invención como se discute a continuación. Las proteínas variantes abarcadas por la presente invención son

biológicamente activas, es decir, continúan poseyendo la actividad biológica deseada de la proteína nativa, es decir, actividad plaguicida. Por "retiene actividad" se pretende que la variante tendrá al menos actividad plaguicida mejorada en relación con la SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID: 20, en la que la actividad plaguicida del polipéptido de fusión se mejora en relación con la actividad plaguicida de SEQ ID NO: 43 en relación con la mortalidad para al menos uno del barrenador de maíz europeo, *H. zea*, el cogollero del maíz y la oruga de las leguminosas. En algunas realizaciones, la actividad se mejora o se extiende en relación con una proteína de referencia de la SEQ ID NO: 43 como se define en otra parte en el presente documento. Los procedimientos para medir la actividad plaguicida son bien conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, Czaplá y Lang (1990) J. Econ. Entomol. 83: 2480-2485; Andrews y col. (1988) Biochem. J. 252:199-206; Marrone y col. (1985) J. of Economic Entomology 78:290-293; y la patente de EE.UU. 5.743.477.

El experto en la materia apreciará además que pueden introducirse cambios por mutación de las secuencias de nucleótidos de la invención dando lugar de esta manera a cambios en la secuencia de aminoácidos de las proteínas plaguicidas codificadas, sin alterar la actividad biológica de las proteínas. Por lo tanto, pueden crearse variantes de moléculas de ácido nucleico aisladas introduciendo una o más sustituciones de nucleótidos, adiciones o deleciones en la secuencia de nucleótidos correspondiente desvelada en el presente documento, de tal manera que se introducen de una a cinco sustituciones, adiciones o deleciones de aminoácidos en la proteína codificada en relación con la SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID: 20, en la que la actividad plaguicida del polipéptido de fusión se mejora en relación con la actividad plaguicida de SEQ ID NO: 43 en relación con la mortalidad para al menos uno del barrenador de maíz europeo, *H. zea*, el cogollero del maíz y la oruga de las leguminosas. Las mutaciones pueden introducirse mediante técnicas convencionales, tales como mutagénesis dirigida al sitio y mutagénesis mediada por PCR. Dichas secuencias de nucleótidos variantes también están abarcadas por la presente invención.

Por ejemplo, pueden hacerse sustituciones de aminoácidos conservativas de uno a cinco, restos de aminoácidos no esenciales predichos. Un resto de aminoácido "no esencial" es un resto que puede estar alterado de la secuencia de tipo silvestre de una proteína plaguicida sin alterar la actividad biológica, mientras que se requiere un resto de aminoácido "esencial" para la actividad biológica. Una "sustitución de aminoácido conservativa" es una en la que el resto de aminoácido se sustituye con un resto de aminoácido que tiene una cadena lateral similar. Las familias de restos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares se han definido en la materia. Estas familias incluyen aminoácidos con cadenas laterales básicas (por ejemplo, lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (por ejemplo, ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares no cargadas (por ejemplo, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína), cadenas laterales polares (por ejemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano), cadenas laterales beta ramificadas (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina).

Las sustituciones de aminoácidos se pueden realizar en regiones no conservadas que retienen la función. En general, tales sustituciones no se realizarían para restos de aminoácidos conservados, o para restos de aminoácidos que residen dentro de un motivo conservado, donde tales restos son esenciales para la actividad proteica. Los ejemplos de restos que se conservan y que pueden ser esenciales para la actividad proteica incluyen, por ejemplo, restos que son idénticos entre todas las proteínas contenidas en una alineación de toxinas similares o relacionadas con las secuencias de la invención (por ejemplo, restos que son idénticos en una alineación de proteínas homólogas). Los ejemplos de restos que se conservan pero que pueden permitir sustituciones conservativas de aminoácidos y aún retener actividad incluyen, por ejemplo, restos que tienen solo sustituciones conservativas entre todas las proteínas contenidas en una alineación de toxinas similares o relacionadas con las secuencias de la invención (por ejemplo, restos que tienen solo sustituciones conservativas entre todas las proteínas contenidas en las proteínas homólogas de alineación). Sin embargo, un experto en la materia entenderá que las variantes funcionales pueden tener pequeñas alteraciones conservadas o no conservadas en los restos conservados.

Como alternativa, pueden fabricarse secuencias de nucleótidos variantes introduciendo mutaciones aleatoriamente a lo largo de toda o parte de la secuencia codificante, tal como mediante mutagénesis de saturación, y los mutantes resultantes pueden seleccionarse para la capacidad de conferir actividad plaguicida para identificar los mutantes que retienen la actividad. Después de la mutagénesis, la proteína codificada puede expresarse de forma recombinante y la actividad de la proteína puede determinarse usando técnicas de ensayo convencionales.

Usando procedimientos tales como PCR, hibridación y similares las secuencias plaguicidas correspondientes pueden identificarse, teniendo tales secuencias identidad sustancial con las secuencias de la invención. Véanse, por ejemplo, Sambrook y Russell (2001) Molecular Cloning: A Laboratory Manual. (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York) e Innis y col. (1990) PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications (Academic Press, NY).

En un procedimiento de hibridación, la totalidad o parte de la secuencia de nucleótidos plaguicidas puede usarse para seleccionar bibliotecas de ADNc o genómicas. Los procedimientos para la construcción de tales bibliotecas de ADNc y genómicas son generalmente conocidos en la técnica y se desvelan en Sambrook y Russell, 2001, *citado anteriormente*. Las llamadas sondas de hibridación pueden ser fragmentos de ADN genómico, fragmentos de ADNc, fragmentos de ARN u otros oligonucleótidos y pueden marcarse con un grupo detectable tales como ³²P o cualquier otro marcador detectable, tales como otros radioisótopos, un compuesto fluorescente, una enzima o un cofactor

enzimático. Las sondas para hibridación pueden fabricarse marcando oligonucleótidos sintéticos basados en la secuencia de nucleótidos codificante de proteínas plaguicidas conocida desvelada en el presente documento. Pueden usar adicionalmente cebadores degenerados diseñados a base de nucleótidos conservados o restos de aminoácidos en la secuencia de nucleótidos o la secuencia de aminoácidos codificada. La sonda típicamente comprende una región de secuencia de nucleótidos que se hibrida en condiciones rigurosas con al menos aproximadamente 12, al menos aproximadamente 25, al menos aproximadamente 50, 75, 100, 125, 150, 175 o 200 nucleótidos consecutivos de secuencia de nucleótidos que codifican una proteína plaguicida de la invención o un fragmento o variante de la misma. Los procedimientos para la preparación de sondas para hibridación son generalmente conocidos en la técnica y se desvelan en Sambrook y Russell, 2001, *citado anteriormente*.

Por ejemplo, una secuencia plaguicida completa desvelada en el presente documento o una o más porciones de la misma, puede usarse como una sonda capaz de hibridarse específicamente con secuencias de proteínas plaguicidas y ARN mensajeros correspondientes. Para lograr la hibridación específica en una diversidad de condiciones, tales sondas incluyen secuencias que son únicas y tienen preferentemente al menos aproximadamente 10 nucleótidos de longitud, o al menos aproximadamente 20 nucleótidos de longitud. Tales sondas pueden usarse para amplificar las secuencias plaguicidas correspondientes de un organismo elegido por PCR. Esta técnica puede usarse para aislar secuencias codificantes adicionales de un organismo deseado o como un ensayo de diagnóstico para determinar la presencia de secuencias codificantes en un organismo. Las técnicas de hibridación incluyen la selección de hibridación de bibliotecas de ADN en placa (bien placas o colonias; véase, por ejemplo, Sambrook y col. (1989) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2a ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York).

Por lo tanto, también se desvelan sondas para hibridación, así como secuencias de nucleótidos capaces de hibridarse con toda o una parte de una secuencia de nucleótidos de la invención (por ejemplo, al menos aproximadamente 300 nucleótidos, al menos aproximadamente 400, al menos aproximadamente 500, 1000, 1200, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, o hasta la longitud completa de una secuencia de nucleótidos desvelada en el presente documento). La hibridación de tales secuencias puede llevarse a cabo en condiciones rigurosas. Por "condiciones rigurosas" o "condiciones de hibridación rigurosas" se entiende las condiciones bajo las cuales una sonda hibridará con su secuencia diana en un grado detectablemente mayor que con otras secuencias (por ejemplo, al menos 2 veces sobre el fondo). Las condiciones rigurosas dependen de la secuencia y serán diferentes en circunstancias diferentes. Al controlar la rigurosidad de las condiciones de hibridación y/o lavado, pueden identificarse secuencias diana que son 100 % complementarias a la sonda (sondeo homólogo). Como alternativa, las condiciones de rigurosidad pueden ajustarse para permitir cierta falta de coincidencia en las secuencias de modo que se detecten grados más bajos de similitud (sondeo heterólogo). En general, una sonda tiene menos de aproximadamente 1000 nucleótidos de longitud, preferentemente menos de 500 nucleótidos de longitud.

Típicamente, las condiciones rigurosas serán aquellas en las que la concentración de sal es inferior a aproximadamente 1,5 M de iones Na, típicamente de aproximadamente 0,01 a 1,0 M de concentración de iones de Na (u otras sales) a pH 7,0 a 8,3 y la temperatura es de al menos aproximadamente 30 °C para sondas cortas (por ejemplo, 10 a 50 nucleótidos) y al menos aproximadamente 60 °C para sondas largas (por ejemplo, más de 50 nucleótidos). También pueden lograrse condiciones rigurosas con la adición de agentes desestabilizantes tales como formamida. Las condiciones ejemplares de baja rigurosidad incluyen hibridación con una solución tampón de formamida del 30 al 35 %, NaCl 1 M, SDS (dodecil sulfato sódico) al 1 % a 37 °C y un lavado en SSC 1X a 2X (SSC 20X = NaCl 3,0 M/citrato trisódico 0,3 M) a 50 a 55 °C. Los ejemplos de condiciones de rigurosidad moderada incluyen hibridación en formamida del 40 al 45 %, NaCl 1,0 M, SDS al 1 % a 37 °C y un lavado en 0,5X a SSC 1X a 55 a 60 °C. Las condiciones ejemplares de alta rigurosidad incluyen hibridación en formamida al 50 %, NaCl 1 M, SDS al 1 % a 37 °C, y un lavado en SSC 0,1X a 60 a 65 °C. Opcionalmente, los tampones de lavado pueden comprender de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1 % de SDS. La duración de la hibridación es generalmente menor de aproximadamente 24 horas, generalmente de aproximadamente 4 a aproximadamente 12 horas.

La especificidad es típicamente la función de los lavados posteriores a la hibridación, los factores críticos son la fuerza iónica y la temperatura de la solución de lavado final. Para híbridos de ADN-ADN, la T_m puede aproximarse a partir de la ecuación de Meinkoth y Wahl (1984) *Anal. Biochem.* 138:267-284: $T_m = 81,5 \text{ °C} + 16,6 (\log M) + 0,41 (\% \text{ GC}) - 0,61 (\% \text{ forma}) - 500/L$; donde M es la molaridad de los cationes monovalentes, % GC es el porcentaje de nucleótidos de guanosina y citosina en el ADN, % de forma es el porcentaje de formamida en la solución de hibridación y L es la longitud del híbrido en pares de bases. La T_m es la temperatura (bajo la fuerza iónica y pH definidos) a la cual el 50 % de una secuencia diana complementaria hibrida con una sonda perfectamente coincidente. T_m se reduce en aproximadamente 1 °C por cada 1 % de falta de coincidencia; por lo tanto, T_m , las condiciones de hibridación y/o lavado pueden ajustarse para hibridarse con secuencias de la identidad deseada. Por ejemplo, si se buscan secuencias con ≥ 90 % de identidad, la T_m puede disminuirse 10 °C. En general, se seleccionan las condiciones rigurosas para ser aproximadamente 5 °C menores que el punto de fusión térmica (T_m) para la secuencia específica un pH con una fuerza iónica definida. Sin embargo, las condiciones severamente estrictas pueden utilizar una hibridación y/o lavado a 1, 2, 3 o 4 °C por debajo del punto de fusión térmica (T_m); las condiciones moderadamente estrictas pueden utilizar una hibridación y/o lavado a 6, 7, 8, 9 o 10 °C por debajo del punto de fusión térmica (T_m); las condiciones de baja rigurosidad pueden utilizar una hibridación y/o lavado a 11, 12, 13, 14, 15 o 20 °C por debajo del punto de fusión térmica (T_m). Usando la ecuación, la hibridación y las

composiciones de lavado y T_m deseadas, aquellos expertos en la materia entenderán que las variaciones en la rigurosidad de las soluciones de hibridación y/o lavado se describen inherentemente. Si el grado deseado de desajuste resulta en una T_m de menos de 45 °C (solución acuosa) o 32 °C (solución de formamida), se prefiere aumentar la concentración de SSC para poder usar una temperatura más alta. Una guía extensiva 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 (Elsevier, Nueva York); y Ausubel y col., eds. (1995) *Current Protocols in Molecular Biology*, Capítulo 2 (Greene Publishing y Wiley-Interscience, Nueva York). Véase Sambrook y col. (1989) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2a ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York).

10 Proteínas aisladas y variantes y fragmentos de las mismas

Las proteínas plaguicidas también están abarcadas en la presente invención. Por "proteína plaguicida" se entiende una proteína que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20. La presente invención proporciona un polipéptido recombinante que tiene actividad plaguicida, en el que dicho polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: (a) la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20; y (b) una secuencia de aminoácidos que comprende de una a cinco sustituciones, adiciones o inserciones de aminoácidos relativas a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20, en el que la actividad plaguicida del polipéptido se mejora en relación con la actividad plaguicida de SEQ ID NO: 43 en relación con la mortalidad para al menos uno del barrenador de maíz europeo, *H. zea*, el cogollero del maíz y la oruga de las leguminosas. Una "proteína aislada" o una "proteína recombinante" se usa para referirse a una proteína que ya no está en su entorno natural, por ejemplo *in vitro* o en una célula hospedadora recombinante bacteriana o vegetal.

Los procedimientos para medir la actividad plaguicida son bien conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, Czaplá y Lang (1990) *J. Econ. Entomol.* 83:2480-2485; Andrews y col. (1988) *Biochem. J.* 252:199-206; Marrone y col. (1985) *J. of Economic Entomology* 78:290-293; y la patente de EE.UU. 5.743.477.

Por "variantes" se entiende una secuencia de aminoácidos que comprende de una a cinco sustituciones, adiciones o inserciones de aminoácidos relativas a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20, en las que la actividad plaguicida del polipéptido se mejora en relación con la actividad plaguicida de SEQ ID NO: 43 en relación con la mortalidad para al menos uno del barrenador de maíz europeo, *H. zea*, el cogollero del maíz y la oruga de las leguminosas. Los procedimientos para medir la actividad plaguicida son bien conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, Czaplá y Lang (1990) *J. Econ. Entomol.* 83:2480-2485; Andrews y col. (1988) *Biochem. J.* 252:199-206; Marrone y col. (1985) *J. of Economic Entomology* 78:290-293; y la patente de EE.UU. 5.743.477.

Los genes bacterianos, tales como los genes *axmi* de la presente invención, muy a menudo poseen múltiples codones de iniciación de metionina cerca del inicio del marco de lectura abierto. A menudo, el inicio de la traducción en uno o más de estos codones de inicio dará lugar a la generación de una proteína funcional. Estos codones de inicio pueden incluir codones ATG. Sin embargo, las bacterias como *Bacillus sp.* también reconocen el codón GTG como un codón de inicio y las proteínas que inician la traducción en los codones GTG contienen una metionina en el primer aminoácido. En raras ocasiones, la traducción en sistemas bacterianos puede iniciarse en un codón TTG, aunque en este caso el TTG codifica una metionina. Adicionalmente, a menudo no se determina *a priori* cuál de estos codones se usa de forma natural en la bacteria. Por lo tanto, se entiende que el uso de uno de los codones alternativos de metionina también puede dar lugar a la generación de proteínas plaguicidas. Estas proteínas plaguicidas están abarcadas en la presente invención y pueden usarse en los procedimientos de la presente invención. Se entenderá que, cuando se expresa en plantas, será necesario alterar el codón de inicio alternativo a ATG para una traducción adecuada.

Los anticuerpos para los polipéptidos de la presente invención, o para variantes o fragmentos de los mismos, también se desvelan. Los procedimientos para producir anticuerpos son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Harlow y Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY; patente de EE.UU. N.º 4.196.265).

50 Variantes alteradas o mejoradas

Se reconoce que las secuencias de ADN de una proteína plaguicida pueden alterarse por diversos procedimientos, y que estas alteraciones pueden dar como resultado secuencias de ADN que codifican proteínas con secuencias de aminoácidos diferentes a las codificadas por una proteína plaguicida de la presente invención. La invención proporciona una secuencia de aminoácidos que comprende de una a cinco sustituciones, adiciones o inserciones de aminoácidos relativas a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20, en las que la actividad plaguicida del polipéptido se mejora en relación con la actividad plaguicida de SEQ ID NO: 43 en relación con la mortalidad para al menos uno del barrenador de maíz europeo, *H. zea*, el cogollero del maíz y la oruga de las leguminosas. Por lo tanto, la proteína puede alterarse de varias maneras, incluyendo las sustituciones de aminoácidos, supresiones, truncamientos e inserciones de uno a cinco aminoácidos de SEQ ID NO:

15, 18, 19 o 20, incluyendo hasta aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4 o 5 sustituciones de aminoácidos, eliminaciones o inserciones dentro de la porción C-terminal o la porción N-terminal, o ambas. Los procedimientos para tales manipulaciones son generalmente conocidos en la técnica. Por ejemplo, las variantes de secuencia de aminoácidos de una proteína plaguicida pueden prepararse mediante mutaciones en el ADN. Esto también puede lograrse mediante una de varias formas de mutagénesis y/o en evolución dirigida. En algunos aspectos, los cambios codificados en la secuencia de aminoácidos no afectarán sustancialmente la función de la proteína. Dichas variantes poseerán la actividad plaguicida deseada. Sin embargo, se entiende que la capacidad de una proteína plaguicida para conferir actividad plaguicida puede mejorarse mediante el uso de tales técnicas sobre las composiciones de la presente invención. Por ejemplo, uno puede expresar una proteína plaguicida en las células hospedadoras que exhiben altas tasas de incorporación incorrecta de bases durante la replicación del ADN, tales como XL-1 Red (Stratagene, La Jolla, CA). Después de la propagación en tales cepas, uno puede aislar el ADN (por ejemplo, preparando ADN plasmídico, o amplificando por PCR y clonando el fragmento de PCR resultante en un vector), cultivar las mutaciones proteicas plaguicidas en una cepa no mutagénica e identificar genes mutados con actividad plaguicida, por ejemplo, realizando un ensayo para evaluar la actividad plaguicida. En general, la proteína se mezcla y se usa en ensayos de alimentación. Véase, por ejemplo Marrone y col. (1985) *J. of Economic Entomology* 78:290-293. Dichos ensayos pueden incluir poner en contacto las plantas con una o más plagas y determinar la capacidad de la planta para sobrevivir y/o causar la muerte de las plagas. Algunos ejemplos de mutaciones que resultan en una mayor toxicidad se encuentran en Schnepf y col. (1998) *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 62:775-806.

Como alternativa, las secuencias de proteínas añadidas pueden incluir secuencias completas de codificación de proteínas, tales como aquellas utilizadas comúnmente en la técnica para generar fusiones de proteínas. Tales proteínas de fusión a menudo se usan para (1) aumentar la expresión de una proteína de interés (2) introducir un dominio de unión, actividad enzimática o epítopo para facilitar la purificación de proteínas, detección de proteínas u otros usos experimentales conocidos en la técnica (3) secreción diana o traducción de una proteína a un orgánulo subcelular, tales como el espacio periplásmico de bacterias gramnegativas o el retículo endoplasmático de células eucariotas, el último de los cuales a menudo da como resultado la glucosilación de la proteína.

Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos variantes de la presente invención también abarcan secuencias derivadas de procedimientos mutagénicos y recombinogénicos tales como la combinación aleatoria de ADN. Con un procedimiento tal, pueden usarse una o más regiones diferentes de codificación de proteínas plaguicidas para crear una nueva proteína plaguicida que posea las propiedades deseadas. De esta manera, las bibliotecas de polinucleótidos recombinantes se generan a partir de una población de polinucleótidos de secuencia relacionada que comprende regiones de secuencia que tienen una identidad de secuencia sustancial y se pueden recombinar de forma homóloga *in vitro* o *in vivo*. Por ejemplo, usando este enfoque, los motivos de secuencia que codifican un dominio de interés pueden mezclarse entre un gen plaguicida de la invención y otros genes plaguicidas conocidos para obtener un nuevo gen que codifica una proteína con una propiedad de interés mejorada, tales como una mayor actividad insecticida. Las estrategias para tal combinación de ADN se conocen en la técnica. Véanse, por ejemplo, Stemmer (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 91:10747-10751; Stemmer (1994) *Nature* 370:389-391; Cramer y col. (1997) *Nature Biotech.* 15:436-438; Moore y col. (1997) *J. Mol. Biol.* 272:336-347; Zhang y col. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 94:4504-4509; Cramer y col. (1998) *Nature* 391:288-291; y las patentes de EE.UU. N.º 5.605.793 y 5.837.458.

El intercambio o la combinación de dominios es otro mecanismo para generar proteínas plaguicidas alteradas. Los dominios pueden intercambiarse entre proteínas plaguicidas, dando como resultado toxinas híbridas o quiméricas con actividad plaguicida mejorada o espectro diana. Los procedimientos para generar proteínas recombinantes y probar su actividad plaguicida son bien conocidos en la técnica (véanse, por ejemplo, Naimov y col. (2001) *Appl. Environ. Microbiol.* 67:5328-5330; de Maagd y col. (1996) *Appl. Environ. Microbiol.* 62:1537-1543; Ge y col. (1991) *J. Biol. Chem.* 266:17954-17958; Schnepf y col. (1990) *J. Biol. Chem.* 265:20923-20930; Rang y col. (1999) *Appl. Environ. Microbiol.* 65:2918-2925).

En algunas realizaciones, la secuencia de nucleótidos abarcada en el presente documento se expone en cualquiera de las SEQ ID NO: 1, 4, 5 y 6 y la secuencia de aminoácidos se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 15, 18, 19 o 20.

En diversas realizaciones, la fusión de Axmi005 con Axmi115 da como resultado una secuencia de aminoácidos que tiene una actividad mejorada o extendida en comparación con la actividad de Axmi005 o Axmi115 solo. Por actividad "mejorada" se entiende un aumento de la muerte de al menos una plaga, o un aumento en la reducción notable del crecimiento de plagas, alimentación o desarrollo fisiológico normal en relación con la proteína nativa. Por actividad "extendida" se entiende la actividad contra una plaga que no fue demostrada tanto por Axmi005 como por Axmi115. Por ejemplo, la fusión de una porción de Axmi005 con una porción de Axmi115 podría dar como resultado una proteína única que tenga el perfil de actividad de Axmi005 y Axmi115. En algunas realizaciones, se mejora la actividad contra una plaga individual en la proteína de fusión sobre uno o ambos Axmi005 y/o Axmi115.

Vectores

Puede proporcionarse una secuencia plaguicida de la invención en un casete de expresión para expresión en una

planta de interés. Por "casete de expresión vegetal" se entiende una construcción de ADN que es capaz de dar como resultado la expresión de una proteína a partir de un marco de lectura abierto en una célula vegetal. Típicamente, estos contienen un promotor y una secuencia de codificación. A menudo, tales construcciones también contendrán una región 3' no traducida. Tales construcciones pueden contener una "secuencia señal" o "secuencia líder" para facilitar el transporte co-traducciona l o post-traducciona l del péptido a ciertas estructuras intracelulares tales como el cloroplasto (u otro plastidio), retículo endoplásmico o aparato de Golgi.

Por "secuencia señal" se entiende una secuencia que se sabe o se sospecha que da como resultado el transporte de péptidos co-traduccionales o post-traduccionales a través de la membrana celular. En eucariotas, esto generalmente implica la secreción en el aparato de Golgi, con algo de glicosilación resultante. Las toxinas insecticidas de las bacterias a menudo se sintetizan como protoxinas, que se activan protolíticamente en el intestino de la plaga diana (Chang (1987) *Methods Enzymol.* 153:507-516). En algunas realizaciones de la presente invención, la secuencia señal se localiza en la secuencia nativa o puede derivar de una secuencia de la invención. Por "secuencia líder" se entiende cualquier secuencia que, cuando se traduce, da como resultado una secuencia de aminoácidos suficiente para desencadenar el transporte co-traducciona l de la cadena peptídica a un orgánulo subcelular. Por lo tanto, esto incluye secuencias líderes dirigidas al transporte y/o glicosilación por pasaje al retículo endoplásmico, pasaje a las vacuolas, a plástidos incluyendo cloroplastos, mitocondrias y similares.

Por "vector de transformación vegetal" se entiende una molécula de ADN que es necesaria para la transformación eficiente de una célula vegetal. Dicha molécula puede consistir en uno o más casetes de expresión de plantas, y puede organizarse en más de una molécula de ADN "vector". Por ejemplo, los vectores binarios son vectores de transformación de plantas que utilizan dos vectores de ADN no contiguos para codificar todas las funciones de acción cis y trans necesarias para la transformación de células vegetales (Hellens y Mullineaux (2000) *Trends in Plant Science* 5:446-451). "Vector" se refiere a una construcción de ácido nucleico diseñada para la transferencia entre diferentes células hospedadoras. "Vector de expresión" se refiere a un vector que tiene la capacidad de incorporar, integrar y expresar secuencias o fragmentos de ADN heterólogo en una célula extraña. El casete incluirá secuencias reguladoras 5' y/o 3' unidas operativamente a una secuencia de la invención. Por "operativamente unido" se entiende un enlace funcional entre un promotor y una segunda secuencia, en el que la secuencia promotora inicia y media la transcripción de la secuencia de ADN correspondiente a la segunda secuencia. En general, unido operativamente significa que las secuencias de ácido nucleico que se unen son contiguas y, donde sea necesario unir dos regiones codificantes de proteínas, contiguas y en el mismo marco de lectura. El casete puede contener adicionalmente al menos un gen adicional para cotransformarse en el organismo. Como alternativa, el gen o genes adicionales pueden proporcionarse en casetes de expresión múltiple.

En diversas realizaciones, la secuencia de nucleótidos de la invención está operativamente unida a un promotor, por ejemplo, un promotor vegetal. "Promotor" se refiere a una secuencia de ácido nucleico que funciona para dirigir la transcripción de una secuencia codificante corriente abajo. El promotor junto con otras secuencias de ácido nucleico reguladoras transcripcionales y traduccionales (también denominadas "secuencias control") son necesarias para la expresión de una secuencia de ADN de interés.

Tal casete de expresión está provisto de una pluralidad de sitios de restricción para que la inserción de la secuencia plaguicida esté bajo la regulación transcripcional de las regiones reguladoras.

El casete de expresión incluirá en la dirección de transcripción 5'-3', una región de iniciación transcripcional y traducciona l (es decir, un promotor), una secuencia de ADN de la invención y una región de terminación traducciona l y transcripcional (es decir, región de terminación) funcional en plantas. El promotor puede ser nativo o análogo, o extraño o heterólogo, al hospedador vegetal y/o a la secuencia de ADN de la invención. Adicionalmente, el promotor puede ser la secuencia natural o, alternativamente, una secuencia sintética. Cuando el promotor es "nativo" u "homólogo" al hospedador vegetal, se pretende que el promotor se encuentre en la planta nativa en la que se introduce el promotor. Cuando el promotor es "extraño" o "heterólogo" a la secuencia de ADN de la invención, se pretende que el promotor no sea el promotor nativo o natural para la secuencia de ADN operativamente unida de la invención.

La región de terminación puede ser nativa con la región de iniciación transcripcional, puede ser nativa con la secuencia de ADN operativamente unida de interés, puede ser nativa con el hospedador vegetal o puede derivar de otra fuente (es decir, extraña o heteróloga al promotor, la secuencia de ADN de interés, el hospedador vegetal o cualquier combinación de los mismos). Están disponibles regiones de terminación convenientes del plásmido Ti de *A. tumefaciens*, tales como las regiones de terminación octopina sintasa y nopalina sintasa. Véanse también Guerineau y col. (1991) *Mol. Gen. Genet.* 262:141-144; Proudfoot (1991) *Cell* 64:671-674; Sanfacon y col. (1991) *Genes Dev.* 5:141-149; Mogen y col. (1990) *Plant Cell* 2:1261-1272; Munroe y col. (1990) *Gene* 91:151-158; Ballas y col. (1989) *Nucleic Acids Res.* 17:7891-7903; y Joshi y col. (1987) *Nucleic Acids Res.* 15:9627-9639.

Cuando sea adecuado, el gen o genes pueden optimizarse para aumentar la expresión en la célula hospedadora transformada. Esto es, los genes pueden sintetizarse usando codones preferidos por la célula hospedadora para una expresión mejorada, o pueden sintetizarse usando codones a una frecuencia de uso de codón preferida por el hospedador. En general, se aumentará el contenido de GC del gen. Véanse, por ejemplo, Campbell y Gowri (1990) *Plant Physiol.* 92:1-11 para una discusión sobre el uso de codones preferidos por el hospedador. Los procedimientos

están disponibles en la técnica para sintetizar genes preferidos por plantas. Véanse, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. N.º 5.380.831 y 5.436.391, Publicación de Patente de EE.UU. N.º 20090137409 y Murray y col. (1989) *Nucleic Acids Res.* 17:477-498.

5 En una realización, la proteína plaguicida se dirige al cloroplasto para su expresión. De esta manera, cuando la proteína plaguicida no se inserta directamente en el cloroplasto, el casete de expresión contendrá adicionalmente un ácido nucleico que codifica un péptido de tránsito para dirigir la proteína plaguicida a los cloroplastos. Tales péptidos de tránsito son conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, Von Heijne y col. (1991) *Plant Mol. Biol. Rep.* 9:104-126; Clark y col. (1989) *J. Biol. Chem.* 264:17544-17550; Della-Cioppa y col. (1987) *Plant Physiol.* 84:965-968; Romer y col. (1993) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 196:1414-1421; y Shah y col. (1986) *Science* 233:478-481.

10 El gen plaguicida que se dirigirá al cloroplasto puede optimizarse para la expresión en el cloroplasto para tener en cuenta las diferencias en el uso de codones entre el núcleo de la planta y este orgánulo. De esta manera, los ácidos nucleicos de interés pueden sintetizarse usando codones preferidos de cloroplasto. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. N.º 5.380.831.

Transformación en plantas

15 Los procedimientos de la invención implican la introducción de una construcción de nucleótidos en una planta. Por "introducción" se pretende presentar a la planta la construcción de nucleótidos de tal manera que la construcción tenga acceso al interior de una célula de la planta. Los procedimientos de la invención no requieren que se use un procedimiento particular para introducir una construcción de nucleótidos en una planta, solo que la construcción de nucleótidos obtiene acceso al interior de al menos una célula de la planta. Los procedimientos para introducir construcciones de nucleótidos en plantas son conocidos en la técnica incluyendo, pero no limitado a, procedimientos de transformación estables, procedimientos de transformación transitoria y procedimientos mediados por virus.

20 Por "planta" se entiende plantas enteras, órganos de plantas (por ejemplo, hojas, tallos, raíces, etc.), semillas, células vegetales, propágulos, embriones y progenie de los mismos. Las células vegetales pueden ser diferenciadas o indiferenciadas (por ejemplo, callos, células de cultivo en suspensión, protoplastos, células foliares, células radiculares, células de floema, polen).

25 "Plantas transgénicas" o "plantas transformadas" o plantas o células o tejidos "transformados establemente" se refiere a plantas que han incorporado o integrado secuencias de ácido nucleico exógeno o fragmentos de ADN en la célula vegetal. Estas secuencias de ácido nucleico incluyen aquellas que son exógenas, o que no están presentes en la célula vegetal no transformada, así como aquellos que pueden ser endógenos o estar presentes en la célula vegetal no transformada. "Heterólogo" generalmente se refiere a las secuencias de ácido nucleico que no son endógenas a la célula o parte del genoma nativo en el que están presentes, y que se han añadido a la célula por infección, transfección, microinyección, electroporación, microproyección o similar.

30 Las plantas transgénicas de la invención expresan una o más de las nuevas secuencias de toxinas desveladas en el presente documento. En diversas realizaciones, la planta transgénica además comprende uno o más genes adicionales para la resistencia a los insectos (por ejemplo, Cry1, tales como los miembros de las familias Cry1A, Cry1B, Cry1C, Cry1D, Cry1E y Cry1F; Cry2, tales como miembros de la familia Cry2A; Cry9, tales como los miembros de las familias Cry9A, Cry9B, Cry9C, Cry9D, Cry9E y Cry9F; etc.). Un experto en la materia entenderá que la planta transgénica puede comprender cualquier gen que imparta un rasgo agrícola de interés.

35 La transformación de las células vegetales puede lograrse mediante una de varias técnicas conocidas en la técnica. El gen plaguicida de la invención puede modificarse para obtener o mejorar la expresión en células vegetales. Típicamente, una construcción que expresa dicha proteína contendría un promotor para impulsar la transcripción del gen, así como una región no traducida 3' para permitir la terminación de la transcripción y la poliadenilación. La organización de tales construcciones es bien conocida en la técnica. En algunos ejemplos, puede ser útil diseñar el gen de tal manera que el péptido resultante sea secretado o dirigido de otro modo dentro de la célula vegetal. Por ejemplo, el gen puede diseñarse para contener un péptido señal para facilitar la transferencia del péptido al retículo endoplásmico. También puede ser preferible diseñar el casete de expresión de la planta para que contenga un intrón, de tal manera que se requiere el procesamiento de ARNm del intrón para la expresión.

40 Típicamente, este "casete de expresión de planta" se insertará en un "vector de transformación de planta". Este vector de transformación de la planta puede estar compuesto por uno o más vectores de ADN necesarios para lograr la transformación de la planta. Por ejemplo, es una práctica común en la técnica utilizar vectores de transformación de plantas que están compuestos por más de un segmento de ADN contiguo. Estos vectores a menudo se denominan en la técnica "vectores binarios". Los vectores binarios, así como los vectores con plásmidos auxiliares, se usan con mayor frecuencia para transformación mediada por *Agrobacterium*, donde el tamaño y la complejidad de los segmentos de ADN necesarios para lograr una transformación eficiente es bastante grande, y es ventajoso separar las funciones en moléculas de ADN separadas. Los vectores binarios típicamente contienen un vector plasmídico que contiene las secuencias de acción cis requeridas para la transferencia de ADN-T (como el borde izquierdo y el borde derecho), un marcador seleccionable que está diseñado para ser capaz de expresarse en una célula vegetal, y un "gen de interés" (un gen diseñado para ser capaz de expresarse en una célula vegetal para el

que se desea la generación de plantas transgénicas). También están presentes en este vector plasmídico las secuencias requeridas para la replicación bacteriana. Las secuencias que actúan en cis están dispuestas de manera que permitan una transferencia eficiente a las células vegetales y su expresión. Por ejemplo, el gen marcador seleccionable y el gen plaguicida se encuentran entre los bordes izquierdo y derecho. A menudo, un segundo vector plasmídico contiene los factores de acción trans que median la transferencia de ADN-T desde *Agrobacterium* a células vegetales. Este plásmido a menudo contiene las funciones de virulencia (genes Vir) que permiten la infección de las células vegetales por *Agrobacterium* y transferencia de ADN por escisión en secuencias de borde y transferencia de ADN mediada por vir, como se entiende en la técnica (Hellens y Mullineaux (2000) Trends in Plant Science 5:446-451). Varios tipos de cepas de *Agrobacterium* (por ejemplo, LBA4404, GV3101, EHA101, EHA105, etc.) pueden usarse para la transformación en plantas. El segundo vector plasmídico no es necesario para transformar las plantas por otros procedimientos tales como la microproyección, microinyección, electroporación, polietilenglicol, etc.

En general, los procedimientos de transformación de plantas implican la transferencia de ADN heterólogo a células vegetales diana (por ejemplo, embriones inmaduros o maduros, cultivos en suspensión, callo indiferenciado, protoplastos, etc.), seguido de la aplicación de un nivel umbral máximo de selección apropiada (dependiendo del gen marcador seleccionable) para recuperar las células vegetales transformadas de un grupo de masa celular no transformada. Los explantes generalmente se transfieren a un suministro nuevo del mismo medio y se cultivan de manera rutinaria. Posteriormente, las células transformadas se diferencian en brotes después de colocarlas en un medio de regeneración complementado con un nivel umbral máximo de agente de selección. Los brotes se transfieren luego a un medio de enraizamiento selectivo para recuperar brotes enraizados o plántulas. La plántula transgénica se convierte en una planta madura y produce semillas fértiles (por ejemplo, Hiei y col. (1994) The Plant Journal 6:271-282; Ishida y col. (1996) Nature Biotechnology 14:745-750). Los explantes generalmente se transfieren a un suministro nuevo del mismo medio y se cultivan de manera rutinaria. Una descripción general de las técnicas y procedimientos para generar plantas transgénicas se encuentra en Ayres y Park (1994) Critical Reviews in Plant Science 13:219-239 y Bommineni y Jauhar (1997) Maydica 42:107-120. Dado que el material transformado contiene muchas células; tanto las células transformadas como las no transformadas están presentes en cualquier pieza de callo o tejido diana objeto o grupo de células. La capacidad de matar células no transformadas y permitir que las células transformadas proliferen da como resultado cultivos de plantas transformados. A menudo, la capacidad de eliminar células no transformadas es una limitación para la recuperación rápida de células vegetales transformadas y la generación exitosa de plantas transgénicas.

Los protocolos de transformación y los protocolos para introducir secuencias de nucleótidos en las plantas pueden variar según el tipo de planta o célula vegetal, es decir, monocotiledóneas o dicotiledóneas, dirigido a la transformación. La generación de plantas transgénicas se puede realizar por uno de varios procedimientos, incluyendo, pero no limitado a, microinyección, electroporación, transferencia directa de genes, introducción de ADN heterólogo por *Agrobacterium* en células vegetales (transformación mediada por *Agrobacterium*), bombardeo de células vegetales con ADN heterólogo extraño adherido a partículas, aceleración de partículas balísticas, transformación del haz de aerosol (Solicitud Publicada de EE.UU. N.º 20010026941; patente de EE.UU. N.º 4.945.050; Publicación internacional N.º WO 91/00915; Solicitud Publicada de EE.UU. N.º 2002015066), transformación de Lec1 y varios otros procedimientos de mediación directa sin partículas para transferir ADN.

Se conocen en la técnica procedimientos para la transformación de cloroplastos. Véanse, por ejemplo, Svab y col. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 87:8526-8530; Svab y Maliga (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 90:913-917; Svab y Maliga (1993) EMBO J. 12:601-606. El procedimiento se basa en el suministro de ADN con pistola de partículas que contiene un marcador seleccionable y la orientación del ADN al genoma del plásmido a través de recombinación homóloga. Adicionalmente, la transformación de plastidios puede lograrse mediante la transactivación de un transgen silencioso transmitido por plastidios mediante la expresión preferida de tejido de una ARN polimerasa codificada en el núcleo y dirigida por plastidios. Tal sistema se ha informado por McBride y col. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 91:7301-7305.

Tras la integración de ADN extraño heterólogo en células vegetales, uno aplica después un nivel de umbral máximo de selección apropiada en el medio para matar las células no transformadas y separar y proliferar las células supuestamente transformadas que sobreviven de este tratamiento de selección transfiriéndolas regularmente a un medio nuevo. Por pasaje continuo y desafío con la selección apropiada, uno identifica y prolifera las células que se transforman con el vector plasmídico. Los procedimientos moleculares y bioquímicos se pueden utilizar para confirmar la presencia del gen heterólogo integrado de interés en el genoma de la planta transgénica.

Las células que se han transformado pueden crecer en plantas de acuerdo con las formas convencionales. Véase, por ejemplo, McCormick y col. (1986) Plant Cell Reports 5:81-84. Estas plantas se pueden cultivar y polinizar con la misma cepa transformada o cepas diferentes, y el híbrido resultante tiene una expresión constitutiva de la característica fenotípica deseada identificada. Se pueden cultivar dos o más generaciones para asegurar que la expresión de la característica fenotípica deseada se mantenga y herede de manera estable y luego se cosechen las semillas para asegurar que se haya logrado la expresión de la característica fenotípica deseada. De esta manera, la presente invención proporciona semilla transformada (también denominada "semilla transgénica") que tiene una construcción de nucleótidos de la invención, por ejemplo, un casete de expresión de la invención, establemente incorporado en su genoma.

Evaluación de transformación de plantas

Tras la introducción de ADN extraño heterólogo en células vegetales, la transformación o integración del gen heterólogo en el genoma de la planta se confirma mediante diversos procedimientos, tales como el análisis de ácidos nucleicos, proteínas y metabolitos asociados con el gen integrado.

5 El análisis por PCR es un procedimiento rápido para seleccionar células transformadas, tejido o brotes para la presencia del gen incorporado en la etapa anterior antes del trasplante al suelo (Sambrook y Russell (2001) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY). La PCR se lleva a cabo utilizando cebadores oligonucleotídicos específicos para el gen de interés o vector de fondo de *Agrobacterium*, etc.

10 La transformación de la planta puede confirmarse mediante análisis de transferencia Southern de ADN genómico (Sambrook y Russell, 2001, *citado anteriormente*). En general, el ADN total se extrae del transformante, se digiere con enzimas de restricción apropiadas, fraccionado en un gel de agarosa y transferido a una membrana de nitrocelulosa o nailon. La membrana o "transferencia" se sondea con, por ejemplo, un fragmento de ADN diana radiomarcado con ³²P para confirmar la integración del gen introducido en el genoma de la planta de acuerdo con técnicas convencionales (Sambrook y Russell, 2001, *citado anteriormente*).

15 En el análisis de transferencia Northern, el ARN se aísla de tejidos específicos de transformante, se fracciona en un gel de agarosa de formaldehído y se transfiere a un filtro de nailon de acuerdo con procedimientos convencionales que se usan habitualmente en la técnica (Sambrook y Russell, 2001, *citado anteriormente*). La expresión de ARN codificado por el gen plaguicida se prueba hibridando el filtro con una sonda radioactiva derivada de un gen plaguicida, por procedimientos conocidos en la técnica (Sambrook y Russell, 2001, *citado anteriormente*).

La transferencia Western, ensayos bioquímicos y similares pueden llevarse a cabo en las plantas transgénicas para confirmar la presencia de proteína codificada por el gen plaguicida mediante procedimientos convencionales (Sambrook y Russell, 2001, *citado anteriormente*) usando anticuerpos que se unen a uno o más epítomos presentes en la proteína plaguicida.

25 Actividad plaguicida en plantas

En otro aspecto de la invención, uno puede generar plantas transgénicas que expresan una proteína plaguicida que tiene actividad plaguicida. Los procedimientos descritos anteriormente a modo de ejemplo pueden utilizarse para generar plantas transgénicas, pero la manera en que se generan las células vegetales transgénicas no es crítica para la presente invención. Los procedimientos conocidos o descritos en la técnica, tales como transformación mediada por *Agrobacterium*, transformación biolística y los procedimientos sin mediación de partículas pueden usarse a discreción del experimentador. Las plantas que expresan una proteína plaguicida pueden aislarse mediante procedimientos comunes descritos en la técnica, por ejemplo por transformación de callo, selección de callo transformado y regeneración de plantas fértiles a partir de dicho callo transgénico. En tal procedimiento, se puede usar cualquier gen como marcador seleccionable siempre que su expresión en células vegetales confiera la capacidad de identificar o seleccionar células transformadas.

30 Se han desarrollado varios marcadores para su uso con células vegetales, tales como la resistencia al cloranfenicol, el aminoglucósido G418, higromicina, o similares. Otros genes que codifican un producto implicados en el metabolismo del cloroplasto también pueden usarse como marcadores seleccionables. Por ejemplo, genes que proporcionan resistencia a los herbicidas vegetales como el glifosato, bromoxinilo o imidazolinona pueden encontrar un uso particular. Tales genes se han informado (Stalker y col. (1985) *J. Biol. Chem.* 263:6310-6314 (gen de nitrilasa de resistencia a bromoxinilo); y Sathasivan y col. (1990) *Nucl. Acids Res.* 18:2188 (gen de resistencia a la imidazolinona AHAS). Adicionalmente, Los genes desvelados en el presente documento son útiles como marcadores para evaluar la transformación de células bacterianas o vegetales. Los procedimientos para detectar la presencia de un transgen en una planta, órgano de planta (por ejemplo, hojas, tallos, raíces, etc.), semilla, célula vegetal, propágulo, embrión o progenie de los mismos son bien conocidos en la técnica. En una realización, la presencia del transgen se detecta mediante la prueba de actividad plaguicida.

45 Las plantas fértiles que expresan una proteína plaguicida pueden analizarse para determinar su actividad plaguicida, y las plantas que muestran una actividad óptima se seleccionan para su posterior reproducción. Los procedimientos están disponibles en la técnica para analizar la actividad de plagas. En general, la proteína se mezcla y se usa en ensayos de alimentación. Véase, por ejemplo Marrone y col. (1985) *J. of Economic Entomology* 78:290-293.

50 La presente invención puede usarse para la transformación de cualquier especie de planta, incluyendo, pero no limitado a, monocotiledóneas y dicotiledóneas. Los ejemplos de plantas de interés incluyen, pero no se limitan a, maíz, sorgo, trigo, girasol, tomate, crucíferas, pimientos, patata, algodón, arroz, soja, remolacha azucarera, caña de azúcar, tabaco, cebada y colza, *Brassica* sp., alfalfa, centeno, mijo, cártamo, cacahuetes, batata, mandioca, café, coco, piña, árboles cítricos, cacao, té, plátano, aguacate, higo, guayaba, mango, aceituna, papaya, anacardo, macadamia, almendra, avena, verduras, ornamentales y coníferas.

Las verduras incluyen, pero no se limitan a, tomates, lechuga, judías verdes, judías de Lima., guisantes y miembros

del género *Cucumis* tales como pepino, melón cantalupo y melón almizclero. Las ornamentales incluyen, pero no se limitan a, azalea, hortensia, hibisco, rosas, tulipanes, narcisos, petunias, clavel, flor de pascua y crisantemo. Preferentemente, las plantas de la presente invención son plantas de cultivo (por ejemplo, maíz, sorgo, trigo, girasol, tomate, crucíferas, pimientos, patata, algodón, arroz, soja, remolacha azucarera, caña de azúcar, tabaco, cebada, colza oleaginosa, etc.).

Uso en control plaguicida

Se conocen en la técnica procedimientos generales para emplear cepas que comprenden una secuencia de nucleótidos de la presente invención, o una variante de la misma, en el control de plagas o en el diseño por ingeniería de otros organismos como agentes plaguicidas. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. N.º 5.039.523 y el documento EP 0480762A2.

Las cepas de *Bacillus* que contienen una secuencia de nucleótidos de la presente invención, o una variante de la misma, o los microorganismos que han sido genéticamente alterados para contener un gen plaguicida de la invención y proteínas pueden usarse para proteger cultivos agrícolas y productos de las plagas. En un aspecto de la invención, las células enteras, es decir, sin lisar, de un organismo productor de toxina (plaguicida) se tratan con reactivos que prolongan la actividad de la toxina producida en la célula cuando la célula se aplica al ambiente de la plaga o plagas diana.

Como alternativa, el plaguicida se produce al introducir un gen plaguicida en un hospedador celular. La expresión del gen plaguicida da como resultado, directa o indirectamente, en la producción intracelular y el mantenimiento del plaguicida. En un aspecto de la presente invención, estas células se tratan después en condiciones que prolongan la actividad de la toxina producida en la célula cuando la célula se aplica al ambiente de la plaga o plagas diana. El producto resultante retiene la toxicidad de la toxina. Estos plaguicidas encapsulados de forma natural pueden formularse de acuerdo con las técnicas convencionales para su aplicación al medio ambiente que alberga una plaga diana, por ejemplo, suelo, agua y follaje de plantas. Véase, por ejemplo, el documento EPA 0192319 y las referencias citadas en el mismo. Como alternativa, uno puede formular las células que expresan un gen de la presente invención para permitir la aplicación del material resultante como plaguicida.

Los principios activos de la presente invención se aplican normalmente en forma de composiciones y se pueden aplicar al área de cultivo o planta a tratar, simultáneamente o en sucesión, con otros compuestos. Estos compuestos pueden ser fertilizantes, herbicidas, crioprotectores, tensioactivos, detergentes, jabones plaguicidas, aceites latentes, polímeros y/o formulaciones de vehículos de liberación prolongada o biodegradables que permiten la dosificación a largo plazo de un área diana después de una sola aplicación de la formulación. También pueden ser herbicidas selectivos, insecticidas químicos, virucidas, microbicidas, amebicidas, plaguicidas, fungicidas, bactericidas, nematocidas, molusquicidas o mezclas de varias de estas preparaciones, si se desea, junto con otros vehículos agrícolamente aceptables, tensioactivos o adyuvantes promotores de la aplicación empleados habitualmente en la técnica de la formulación. Los vehículos y adyuvantes adecuados pueden ser sólidos o líquidos y corresponden a las sustancias comúnmente empleadas en la tecnología de formulación, por ejemplo, sustancias minerales naturales o regeneradas, disolventes, dispersantes, agentes humectantes, pegamentos, aglutinantes o fertilizantes. Igualmente las formulaciones pueden prepararse en "cebos" comestibles o transformarse en "trampas" de plagas para permitir la alimentación o ingestión por una plaga diana de la formulación plaguicida.

Los procedimientos para aplicar un principio activo de la presente invención o una composición agroquímica de la presente invención que contiene al menos una de las proteínas plaguicidas producidas por las cepas bacterianas de la presente invención incluyen la aplicación foliar, el recubrimiento de semillas y la aplicación al suelo. El número de aplicaciones y la tasa de aplicación dependen de la intensidad de la infestación por la plaga correspondiente.

La composición puede formularse como un polvo, espolvoreado, microgránulo, gránulo, pulverización, emulsión, coloide, solución, o similares, y puede prepararse por medios convencionales tales como desecación, liofilización, homogeneización, extracción, filtración, centrifugación, sedimentación o concentración de un cultivo de células que comprende el polipéptido. En todas esas composiciones que contienen al menos uno de dichos polipéptidos plaguicidas, el polipéptido puede estar presente en una concentración de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 99 % en peso.

Las plagas de lepidópteros, hemípteros, dípteros o coleópteros pueden matarse o reducirse en número en un área dada por los procedimientos de la invención, o pueden aplicarse profilácticamente a un área ambiental para prevenir la infestación por una plaga susceptible. Preferentemente, la plaga ingiere, o se pone en contacto con, una cantidad eficaz como plaguicida del polipéptido. Por "cantidad eficaz como plaguicida" se entiende una cantidad del plaguicida que puede provocar la muerte de al menos una plaga, o reducir notablemente el crecimiento de plagas, la alimentación o el desarrollo fisiológico normal. Esta cantidad variará dependiendo de factores como, por ejemplo, las plagas diana específicas a controlar, el entorno específico, la localización, la planta, el cultivo o el sitio agrícola a tratar, las condiciones ambientales y el procedimiento, la tasa, la concentración, la estabilidad y la cantidad de aplicación de la composición de polipéptido eficaz como plaguicida. Las formulaciones también pueden variar con respecto a las condiciones climáticas, las consideraciones ambientales y/o la frecuencia de aplicación y/o gravedad de la infestación de plagas.

Las composiciones plaguicidas descritas pueden prepararse formulando la célula bacteriana, el cristal y/o la suspensión de esporas, o el componente de proteína aislado con el vehículo deseado agrícolamente aceptable. Las composiciones pueden formularse antes de la administración en un medio apropiado tales como liofilizado, secado por congelación, desecado, o en un vehículo acuoso, diluyente o medio adecuado, como solución salina u otro tampón. Las composiciones formuladas pueden estar en forma de polvo o material granular, o una suspensión en aceite (vegetal o mineral), o emulsiones de agua o aceite/agua, o como un polvo humectable, o en combinación con cualquier otro material vehículo adecuado para aplicación agrícola. Los vehículos agrícolas adecuados pueden ser sólidos o líquidos y son bien conocidos en la técnica. El término "vehículo agrícolamente aceptable" abarca todos los adyuvantes, componentes inertes, dispersantes, tensioactivos, pegamentos, aglutinantes, etc. que normalmente se usan en la tecnología de formulación de plaguicidas; estos son bien conocidos por los expertos en formulación de plaguicidas. Las formulaciones pueden mezclarse con uno o más adyuvantes sólidos o líquidos y prepararse por diversos medios, por ejemplo, mezclando homogéneamente, mezclando y/o moliendo la composición plaguicida con adyuvantes adecuados usando técnicas de formulación convencionales. Las formulaciones y los procedimientos de aplicación adecuados se describen en la patente de EE.UU. 6.468.523.

"Plaga" incluye pero no se limita a, insectos, hongos, bacterias, nematodos, ácaros, garrapatas y similares. Las plagas de insectos incluyen insectos seleccionados de los órdenes *Coleoptera*, *Diptera*, *Hymenoptera*, *Lepidoptera*, *Mallophaga*, *Homoptera*, *Hemiptera*, *Orthoptera*, *Thysanoptera*, *Dermaptera*, *Isoptera*, *Anoplura*, *Siphonaptera*, *Trichoptera*, etc., particularmente *Coleoptera*, *Lepidoptera* y *Diptera*.

El orden *Coleoptera* incluye los subórdenes *Adephaga* y *Polyphaga*. El suborden *Adephaga* incluye las superfamilias *Caraboidea* y *Gyrinoidea*, mientras que el suborden *Polyphaga* incluye las superfamilias *Hydrophiloidea*, *Staphylinoidea*, *Cantharoidea*, *Cleroidea*, *Elateroidea*, *Dascilloidea*, *Dryopoidea*, *Byrrhoidea*, *Cucujoidea*, *Meloidea*, *Mordelloidea*, *Tenebrionoidea*, *Bostrichoidea*, *Scarabaeoidea*, *Cerambycoidea*, *Chrysomeloidea* y *Curculionoidea*. La superfamilia *Caraboidea* incluye las familias *Cicindelidae*, *Carabidae* y *Dytiscidae*. La superfamilia *Gyrinoidea* incluye la familia *Gyrinidae*. La superfamilia *Hydrophiloidea* incluye la familia *Hydrophilidae*. La superfamilia *Staphylinoidea* incluye las familias *Silphidae* y *Staphylinidae*. La superfamilia *Cantharoidea* incluye las familias *Cantharidae* y *Lampyridae*. La superfamilia *Cleroidea* incluye las familias *Cleridae* y *Dermestidae*. La superfamilia *Elateroidea* incluye las familias *Elateridae* y *Buprestidae*. La superfamilia *Cucujoidea* incluye la familia *Coccinellidae*. La superfamilia *Meloidea* incluye la familia *Meloidae*. La superfamilia *Tenebrionoidea* incluye la familia *Tenebrionidae*. La superfamilia *Scarabaeoidea* incluye las familias *Passalidae* y *Scarabaeidae*. La superfamilia *Cerambycoidea* incluye la familia *Cerambycidae*. La superfamilia *Chrysomeloidea* incluye la familia *Chrysomelidae*. La superfamilia *Curculionoidea* incluye las familias *Curculionidae* y *Scolytidae*.

El orden *Diptera* incluye los subórdenes *Nematocera*, *Brachycera* y *Cyclorrhapha*. El suborden *Nematocera* incluye las familias *Tipulidae*, *Psychodidae*, *Culicidae*, *Ceratopogonidae*, *Chironomidae*, *Simuliidae*, *Bibionidae* y *Cecidomyiidae*. El suborden *Brachycera* incluye las familias *Stratiomyidae*, *Tabanidae*, *Therevidae*, *Asilidae*, *Mydidae*, *Bombyliidae* y *Dolichopodidae*. El suborden *Cyclorrhapha* incluye las divisiones *Aschiza* y *Aschiza*. La división *Aschiza* incluye las familias *Phoridae*, *Syrphidae* y *Conopidae*. La división *Aschiza* incluye las Secciones *Acalyptratae* y *Calypttratae*. La sección *Acalyptratae* incluye las familias *Otitidae*, *Tephritidae*, *Agromyzidae* y *Drosophilidae*. La sección *Calypttratae* incluye las familias *Hippoboscidae*, *Oestridae*, *Tachinidae*, *Anthomyiidae*, *Muscidae*, *Calliphoridae* y *Sarcophagidae*.

El orden *Lepidoptera* incluye las familias *Papilionidae*, *Pieridae*, *Lycaenidae*, *Nymphalidae*, *Danaidae*, *Satyridae*, *Hesperiidae*, *Sphingidae*, *Saturniidae*, *Geometridae*, *Arctiidae*, *Noctuidae*, *Lymantriidae*, *Sesiidae* y *Tineidae*.

Las plagas de insectos de la invención para los principales cultivos incluyen: Maíz: *Ostrinia nubilalis*, barrenador europeo del maíz; *Agrotis ipsilon*, gusano cortador negro; *Helicoverpa zea*, gusano de la mazorca de maíz; *Spodoptera frugiperda*, cogollero del maíz; *Diatraea grandiosella*, barrenador del maíz del sudoeste; *Elasmopalpus lignosellus*, barrenador menor de tallo de maíz; *Diatraea saccharalis*, barrenador de la caña de azúcar; *Diabrotica virgifera*, gusano de la raíz del maíz del oeste; *Diabrotica longicornis barberi*, gusano de la raíz del maíz del norte; *Diabrotica undecimpunctata howardi*, gusano de la raíz del maíz del sur; *Melanotus* spp., gusano del alambre; *Cyclocephala borealis*, chafer enmascarado del norte (gusano blanco); *Cyclocephala immaculata*, chafer enmascarado del sur (gusano blanco); *Popillia japonica*, escarabajo japonés; *Chaetocnema pulicaria*, escarabajo pulga del maíz; *Sphenophorus maidis*, chinche del maíz; *Rhopalosiphum maidis*, pulgón de la hoja del maíz; *Anuraphis maidiradicis*, pulgón de la raíz del maíz; *Blissus leucopterus leucopterus*, insecto chinchudo; *Melanoplus femurrubrum*, saltamontes de patas rojas; *Melanoplus sanguinipes*, saltamontes migratorio; *Hylemya platura*, gusano de la semilla del maíz; *Agromyza parvicornis*, minador de hojas del maíz; *Anaphothrips obscurus*, trips de hierba; *Solenopsis milesta*, hormiga ladrona; *Tetranychus urticae*, ácaro araña de dos puntos; Sorgo: *Chilo partellus*, barrenador del sorgo; *Spodoptera frugiperda*, cogollero del maíz; *Helicoverpa zea*, gusano de la mazorca de maíz; *Elasmopalpus lignosellus*, barrenador menor de tallo de maíz; *Feltia subterranea*, gusano cortador granulado; *Phyllophaga crinita*, gusano blanco; *Eleodes*, *Conoderus* y *Aeolus* spp., gusano del alambre; *Oulema melanopus*, escarabajo de hoja de cereal; *Chaetocnema pulicaria*, escarabajo pulga del maíz; *Sphenophorus maidis*, chinche del maíz; *Rhopalosiphum maidis*; pulgón de la hoja del maíz; *Sipha flava*, pulgón amarillo de la caña de azúcar; *Blissus leucopterus leucopterus*, insecto chinchudo; *Contarinia sorghicola*, mosquita del sorgo; *Tetranychus cinnabarinus*, ácaro araña carmín; *Tetranychus urticae*, ácaro araña de dos puntos; Trigo: *Pseudaletia unipunctata*, cogollero; *Spodoptera frugiperda*, cogollero del maíz; *Elasmopalpus lignosellus*, barrenador menor de tallo de maíz; *Agrotis*

ortogonia, gusano cortador occidental; *Elasmopalpus lignosellus*, barrenador menor de tallo de maíz; *Oulema melanopus*, escarabajo de hoja de cereal; *Hypera punctata*, gorgojo de hoja de trébol; *Diabrotica undecimpunctata howardi*, gusano de la raíz del maíz del sur; pulgón de trigo ruso; *Schizaphis graminum*, pulgón de los cereales; *Macrosiphum avenae*, pulgón de grano inglés; *Melanoplus femurrubrum*, saltamontes de patas rojas; *Melanoplus differentialis*, saltamontes diferencial; *Melanoplus sanguinipes*, saltamontes migratorio; *Mayetiola destructor*, mosca del trigo; *Sitodiplosis mosellana*, mosquita del trigo; *Meromyza americana*, gusano del tallo del trigo; *Hylemya coarctata*, mosca de bulbo del trigo; *Frankliniella fusca*, trips del tabaco; *Cephus cinctus*, mosca del tallo del trigo; *Aceria tulipae*, ácaro del trigo; Girasol: *Suleima helianthana*, polilla capullo del girasol; *Homoeosoma electellum*, polilla del girasol; *Zygogramma exclamationis*, escarabajo del girasol; *Bothyrus gibbosus*, escarabajo de la zanahoria; *Neolasioptera murtfeldiana*, mosquita de las semillas del girasol; Algodón: *Heliothis virescens*, gusano del algodón; *Helicoverpa zea*, gusano del algodón; *Spodoptera exigua*, barrenador de la remolacha; *Pectinophora gossypiella*, gusano rosa; *Anthonomus grandis*, gorgojo de la cápsula; *Aphis gossypii*, pulgón del algodón; *Pseudatomoscelis seriatus*, saltamontes del algodón; *Trialeurodes abutilonea*, mosca blanca de alas anilladas; *Lygus lineolaris*, chinche opaca de las plantas; *Melanoplus femurrubrum*, saltamontes de patas rojas; *Melanoplus differentialis*, saltamontes diferencial; *Thrips tabaci*, trips de la cebolla; *Frankliniella fusca*, trips del tabaco; *Tetranychus cinnabarinus*, ácaro araña carmín; *Tetranychus urticae*, ácaro araña de dos puntos; Arroz: *Diatraea saccharalis*, barrenador de la caña de azúcar; *Spodoptera frugiperda*, cogollero del maíz; *Helicoverpa zea*, gusano de la mazorca de maíz; *Colaspis brunnea*, colaspis de la uva; *Lissorhoptus oryzophilus*, gorgojo de agua del arroz; *Sitophilus oryzae*, gorgojo del arroz; *Nephotettix nigropictus*, saltahojas del arroz; *Blissus leucopterus leucopterus*, insecto chinchudo; *Acrosternum hilare*, chinche verde; Soja: *Pseudoplusia includens*, gusano falso medidor; *Anticarsia gemmatilis*, oruga de las leguminosas; *Plathypena scabra*, gusano verde; *Ostrinia nubilalis*, barrenador europeo del maíz; *Agrotis ipsilon*, gusano cortador negro; *Spodoptera exigua*, barrenador de la remolacha; *Heliothis virescens*, gusano del algodón; *Helicoverpa zea*, gusano del algodón; *Epilachna varivestis*, escarabajo mejicano de la judía; *Myzus persicae*, pulgón verde del melocotón; *Empoasca fabae*, saltahojas de la patata; *Acrosternum hilare*, chinche verde; *Melanoplus femurrubrum*, saltamontes de patas rojas; *Melanoplus differentialis*, saltamontes diferencial; *Hylemya platura*, gusano de la semilla del maíz; *Sericothrips variabilis*, trips de la soja; *Thrips tabaci*, trips de la cebolla; *Tetranychus turkestanii*, ácaro araña de la fresa; *Tetranychus urticae*, ácaro araña de dos puntos; Cebada: *Ostrinia nubilalis*, barrenador europeo del maíz; *Agrotis ipsilon*, gusano cortador negro; *Schizaphis graminum*, pulgón de los cereales; *Blissus leucopterus leucopterus*, insecto chinchudo; *Acrosternum hilare*, chinche verde; *Euschistus servus*, chinche marrón; *Delia platura*, gusano de la semilla del maíz; *Mayetiola destructor*, mosca del trigo; *Petrobia latens*, ácaro del trigo pardo; Colza oleaginosa: *Brevicoryne brassicae*, pulgón del repollo; *Phyllotreta cruciferae*, Escarabajo pulga de las crucíferas; *Mamestra configurata*, barrenador Bertha; *Plutella xylostella*, polilla de espalda de diamante; *Delia* spp., gusanos de la raíz.

Los nematodos incluyen nematodos parásitos tales como nematodos inductores de agallas en las raíces, inductores de quistes y de lesiones, incluyendo *Heterodera* spp., *Meloidogyne* spp. y *Globodera* spp.; particularmente miembros de los nematodos del quiste, incluyendo, pero no limitado a, *Heterodera glycines* (nematodo del quiste de la hoja); *Heterodera schachtii* (nematodo del quiste de la remolacha); *Heterodera avenae* (nematodo de quiste del cereal); y *Globodera rostochiensis* y *Globodera pailida* (nematodos del quiste de la patata). Los nematodos de la lesión incluyen *Pratylenchus* spp.

40 Procedimientos para aumentar el rendimiento de la planta

Se proporcionan procedimientos para aumentar el rendimiento de la planta. Los procedimientos comprenden proporcionar una planta o célula vegetal que expresa un polinucleótido que codifica la secuencia de polipéptido plaguicida desvelada en el presente documento y cultivar la planta o una semilla de la misma en un campo infestado (o susceptible de infestación por) una plaga contra la cual dicho polipéptido tiene actividad plaguicida. En algunas realizaciones, el polipéptido tiene actividad plaguicida contra una plaga de lepidópteros, coleópteros, dípteros, hemípteros o nematodos y dicho campo está infestado con una plaga de lepidópteros, hemípteros, coleópteros, dípteros o nematodos. Como se define en el presente documento, el "rendimiento" de la planta se refiere a la calidad y/o cantidad de biomasa producida por la planta. Por "biomasa" se entiende cualquier producto vegetal medido. Un aumento en la producción de biomasa es cualquier mejora en el rendimiento del producto vegetal medido. El aumento del rendimiento de la planta tiene varias aplicaciones comerciales. Por ejemplo, aumentar la biomasa de las hojas de las plantas puede aumentar el rendimiento de las verduras de hoja para consumo humano o animal. Adicionalmente, el aumento de la biomasa de las hojas se puede utilizar para aumentar la producción de productos farmacéuticos o industriales derivados de plantas. Un aumento en el rendimiento puede comprender cualquier aumento estadísticamente significativo que incluya, pero no limitado a, al menos un aumento del 1 %, al menos un aumento del 3 %, al menos un aumento del 5 %, al menos un aumento del 10 %, al menos un aumento del 20 %, al menos un 30 %, al menos un 50 %, al menos un 70 %, al menos un aumento del 100 % o mayor en el rendimiento en comparación con una planta que no expresa la secuencia plaguicida. En procedimientos específicos, el rendimiento de la planta aumenta como resultado de la resistencia mejorada a las plagas de una planta que expresa una proteína plaguicida desvelado en el presente documento. La expresión de la proteína plaguicida da como resultado una capacidad reducida de una plaga para infestar o alimentarse.

Las plantas también se pueden tratar con una o más composiciones químicas, incluyendo uno o más herbicidas, insecticidas o fungicidas. Las composiciones químicas ejemplares incluyen: Herbicidas de Frutas/Verduras: Atrazina, Bromacil, Diuron, Glifosato, Linuron, Metribuzin, Simazina, Trifluralin, Fluazifop, Gufosinato, Halosulfuron Gowan,

Paraquat, Propizamida, Setoxidim, Butafenacil, Halosulfuron, Indaziflam; Insecticidas de frutas/verduras: Aldicarb, Bacillus thuriengiensis, Carbarilo, Carbofurano, Clorpirifos, Cipermetrin, Deltametrin, Abamectina, Ciflutrin/beta-ciflutrin, Esfenvalerato, Lambda-cihalotrin, Acequinocil, Bifenazato, Metoxifeno, Novaluron, Cromafeno, Tiacloprid, Dinotefurano, Fluacipirim, Espirodiclofeno, Gamma-cihalotrin, Espiromesifeno, Espinosad, Rinaxipir, Ciazipir, Triflumuron, Espirotetramat, Imidacloprid, Flubendiamida, Tiodicarb, Metaflumizona, Sulfoxaflor, Ciflumetofeno, Cianopirafeno, Clotianidin, Tiametoxam, Espinotoram, Tiodicarb, Flonicamid, Metiocarb, Benzoato de emamectina, Indoxacarb, Fenamifos, Piriproxifeno, Fenbutatina-óxido; Fungicidas de Frutas/Verduras: Ametotradina, Azoxistrobina, Benthiavalicarb, Boscalid, Captano, Carbendazim, Clorotalonilo, Cobre, Ciazofamid, Ciflufenamida, Cimoxanilo, Ciproconazol, Ciprodinilo, Difenconazol, Dimetomorf, Ditianona, Fenamidona, Fenhexamid, Fluazinam, Fludioxonilo, Fluopicolida, Fluopiram, Fluoxastrobin, Fluxaproxad, Folpet, Fosetilo, Iprodiona, Iprovalicarb, Isopirazam, Kresoxim-metilo, Mancozeb, Mandipropamida, Metalaxil/mefenoxam, Metiram, Metrafenona, Miclobutanilo, Penconazol, Pentiopirad, Picoxistrobin, Propamocarb, Propiconazol, Propineb, Proquinazida, Protiocanazol, Piraclostrobin, Pirimetanilo, Quinoxifeno, Espiroxamina, Azufre, Tebuconazol, Tiofanato-metilo, Trifloxistrobina; Herbicidas de Cereales: 2,4-D, Amidosulfuron, Bromoxinilo, Carfentrazona-E, Clorotalonilo, Clorsulfuron, Clodinafop-P, Clopiralid, Dicamba, Diclofop-M, Diflufenican, Fenoxaprop, Florasulam, Flucarbazona-NA, Flufenacet, Flupirosulfuron-M, Fluroxipir, Flurtamona, Glifosato, Yodosulfuron, Ioxinil, Isoproturon, MCPA, Mesosulfuron, Metsulfuron, Pendimetalin, Pinoxaden, Propoxycarbazona, Prosulfocarb, Piroxulam, Sulfosulfuron, Tifensulfuron, Tralkoxidim, Triasulfuron, Tribenuron, Trifluralin, Tritosulfuron; Fungicidas de Cereales: Azoxistrobina, Bixafen, Boscalid, Carbendazim, Clorotalonilo, Ciflufenamida, Ciproconazol, Ciprodinilo, Dimoxistrobina, Epoxiconazol, Fenpropidin, Fenpropimorf, Fluopiram, Fluoxastrobin, Fluquinconazol, Fluxaproxad, Isopirazam, Kresoxim-metilo, Metconazol, Metrafenona, Pentiopirad, Picoxistrobin, Procloraz, Propiconazol, Proquinazida, Protiocanazol, Piraclostrobin, Quinoxifeno, Espiroxamina, Tebuconazol, Tiofanato-metilo, Trifloxistrobina; Insecticidas de Cereales: Dimetoato, Lambda-cihalotrin, Deltametrin, Alfa-cipermetrin, β -ciflutrina, Bifentrin, Imidacloprid, Clotianidin, Tiametoxam, Tiacloprid, Acetamiprid, Dinotefurano, Clorpirifos, Pirimicarb, Metiocarb, Sulfoxaflor; Herbicidas de maíz: Atrazina, Alaclor, Bromoxinilo, Acetoclor, Dicamba, Clopiralid, (S-)Dimetenamida, Gufosinato, Glifosato, Isoxaflutol, (S-)Metolaclo, Mesotriona, Nicosulfuron, Primisulfuron, Rimsulfuron, Sulcotriona, Foramsulfuron, Topramezona, Tembotriona, Saflufenacil, Tiencarbazona, Flufenacet, Piroxasulfon; Insecticidas de maíz: Carbofurano, Clorpirifos, Bifentrin, Fipronilo, Imidacloprid, Lambda-cihalotrin, Teflutrin, Terbufos, Tiametoxam, Clotianidin, Espiromesifeno, Flubendiamida, Triflumuron, Rinaxipir, Deltametrin, Tiodicarb, β -ciflutrina, Cipermetrin, Bifentrin, Lufenuron, Tebupirimfos, Etiprol, Ciazipir, Tiacloprid, Acetamiprid, Dinotefurano, Avermectina; Fungicidas de Maíz: Azoxistrobina, Bixafen, Boscalid, Ciproconazol, Dimoxistrobina, Epoxiconazol, Fenitropan, Fluopiram, Fluoxastrobin, Fluxaproxad, Isopirazam, Metconazol, Pentiopirad, Picoxistrobin, Propiconazol, Protiocanazol, Piraclostrobin, Tebuconazol, Trifloxistrobina; Herbicidas de arroz: Butaclor, Propanil, Azimsulfuron, Bensulfuron, Cihalofop, Daimurón, Fentrazamida, Imazosulfuron, Mefenacet, Oxaziclomefona, Pirazosulfuron, Piributicarb, Quinclorac, Tiobencarb, Indanofan, Flufenacet, Fentrazamida, Halosulfuron, Oxaziclomefona, Benzobicyclon, Pirifalid, Penoxsulam, Bispiribac, Oxadiargilo, Etoxisulfuron, Pretilaclor, Mesotriona, Teflutriona, Oxadiazon, Fenoxaprop, Pirimisulfan; Insecticidas de arroz: Diazinón, Fenobucarb, Benfuracarb, Buprofezina, Dinotefurano, Fipronilo, Imidacloprid, Isoprocarb, Tiacloprid, Cromafeno, Clotianidin, Etiprol, Flubendiamida, Rinaxipir, Deltametrin, Acetamiprid, Tiametoxam, Ciazipir, Espinosad, Espinotoram, Benzoato de emamectina, Cipermetrin, Clorpirifos, Etofenprox, Carbofurano, Benfuracarb, Sulfoxaflor; Fungicidas De Arroz: Azoxistrobina, Carbendazim, Carpropamid, Diclocimet, Difenconazol, Edifenfos, Ferimzona, Gentamicina, Hexaconazol, Himexazol, Iprobenfos (IBP), Isoprotolano, Isotianilo, Kasugamicina, Mancozeb, Metaminostrobin, Orisastrobin, Pencicuron, Probenazol, Propiconazol, Propineb, Piroquilon, Tebuconazol, Tiofanato-metilo, Tiadinilo, Triciclazol, Trifloxistrobina, Validamicina; Herbicidas de algodón: Diuron, Fluometuron, MSMA, Oxifluorfen, Prometrin, Trifluralin, Carfentrazona, Cletodim, Fluazifop-butilo, Glifosato, Norflurazon, Pendimetalin, Piritiobac-sódico, Trifloxisulfurón, Tepraloxidim, Gufosinato, Flumioxazin, Tiazuron; Insecticidas de algodón: Acefato, Aldicarb, Clorpirifos, Cipermetrin, Deltametrin, Abamectina, Acetamiprid, Benzoato de emamectina, Imidacloprid, Indoxacarb, Lambda-cihalotrin, Espinosad, Tiodicarb, Gamma-cihalotrin, Espiromesifeno, Pirdalilo, Flonicamid Flubendiamida, Triflumuron, Rinaxipir, Beta-ciflutrin, Espirotetramat, Clotianidin, Tiametoxam, Tiacloprid, Dinotefurano, Flubendiamida, Ciazipir, Espinosad, Espinotoram, gamma Cihalotrin, 4-[[[(6-Clorpiridin-3-il)metil](2,2-difluoretil)amino]furan-2(5H)-on, Tiodicarb, Avermectina, Flonicamid, Pirdalilo, Espiromesifeno, Sulfoxaflor; Fungicidas de Algodón: Azoxistrobina, Bixafen, Boscalid, Carbendazim, Clorotalonilo, Cobre, Ciproconazol, Difenconazol, Dimoxistrobina, Epoxiconazol, Fenamidona, Fluazinam, Fluopiram, Fluoxastrobin, Fluxaproxad, Iprodiona, Isopirazam, Isotianilo, Mancozeb, Maneb, Metaminostrobin, Pentiopirad, Picoxistrobin, Propineb, Protiocanazol, Piraclostrobin, Quintozeno, Tebuconazol, Tetraconazol, Tiofanato-metilo, Trifloxistrobina; Herbicidas de soja: Alaclor, Bentazona, Trifluralin, Clorimuron-etilo, Cloransulam-metilo, Fenoxaprop, Fomesafen, Fluazifop, Glifosato, Imazamox, Imazaquin, Imazetapir, (S-)Metolaclo, Metribuzin, Pendimetalin, Tepraloxidim, Gufosinato; Insecticidas de soja: Lambda-cihalotrin, Metomilo, Imidacloprid, Clotianidin, Tiametoxam, Tiacloprid, Acetamiprid, Dinotefurano, Flubendiamida, Rinaxipir, Ciazipir, Espinosad, Espinotoram, Benzoato de emamectina, Fipronilo, Etiprol, Deltametrin, β -ciflutrina, gamma y lambda Cihalotrin, 4-[[[(6-Clorpiridin-3-il)metil](2,2-difluoretil)amino]furan-2(5H)-on, Espirotetramat, Espinodiclofen, Triflumuron, Flonicamid, Tiodicarb, beta-ciflutrin; Fungicidas de soja: Azoxistrobina, Bixafen, Boscalid, Carbendazim, Clorotalonilo, Cobre, Ciproconazol, Difenconazol, Dimoxistrobina, Epoxiconazol, Fluazinam, Fluopiram, Fluoxastrobin, Flutriafo, Fluxaproxad, Isopirazam, Iprodiona, Isotianilo, Mancozeb, Maneb, Metconazol, Metaminostrobin, Miclobutanilo, Pentiopirad, Picoxistrobin, Propiconazol, Propineb, Protiocanazol, Piraclostrobin, Tebuconazol, Tetraconazol, Tiofanato-metilo, Trifloxistrobina; Herbicidas de remolacha azucarera: Cloridazon, Desmedifam, Etofumesato, Fenmedifam, Trialato, Clopiralid, Fluazifop, Lenacil, Metamitron,

Quinmerac, Cicloxidim, Triflurosulfuro, Tepraloxidim, Quizalofop; Insecticidas de remolacha azucarera: Imidacloprid, Clotianidin, Tiametoxam, Tiacloprid, Acetamiprid, Dinetofurano, Deltametrin, β -ciflutrina, gamma/lambda cihalotrin, 4-[[[(6-Clorpiridin-3-il)metil]](2,2-difluoretil)amino]furan-2(5H)-on, Teflutrin, Rinaxipir, Ciaxipir, Fipronilo, Carbofurano; Herbicidas de canola: Clopiralid, Diclofop, Fluazifop, Gufosinato, Glifosato, Metazaclor, Trifluralin Etametsulfuro, Quinmerac, Quizalofop, Cletodim, Tepraloxidim; Fungicidas de canola: Azoxistrobina, Bixafen, Boscalid, Carbendazim, Ciproconazol, Difenconazol, Dimoxistrobina, Epoxiconazol, Fluazinam, Fluopiram, Fluoxastrobin, Flusilazol, Fluxapiraxad, Iprodiona, Isopirazam, Mepiquat-cloruro, Metconazol, Metominostrobin, Paclobutrazol, Pentiopirad, Picoxistrobin, Procloraz, Protiociconazol, Piraclostrobin, Tebuconazol, Tiofanato-metilo, Trifloxistrobina, Vinclozolin; Insecticidas de canola: Carbofurano, Tiacloprid, Deltametrin, Imidacloprid, Clotianidin, Tiametoxam, Acetamiprid, Dinetofurano, β -ciflutrina, gamma y lambda Cihalotrin, tau-Fluvaleriato, Etiprol, Espinosad, Espinotoram, Flubendiamida, Rinaxipir, Ciaxipir, 4-[[[(6-Clorpiridin-3-il)metil]](2,2-difluoretil)amino]furan-2(5H)-on.

Los ejemplos siguientes se proporcionan a modo de ilustración únicamente y no como limitación.

Ejemplos experimentales

Ejemplo 1. Diseño y prueba de proteínas de fusión Axmi115

Axmi115 se describe en la Publicación de Patente de EE.UU. 2010004176 (la secuencia de aminoácidos se expone en el presente documento como SEQ ID NO: 43). Este gen comparte un 70 % de homología de secuencia con Vip3Aa. Una versión optimizada de codón de Axmi115 (también denominada en el presente documento Axmi115v01 y establecida en la SEQ ID NO: 42) se clonó y se expresó usando el vector de expresión de *E. coli*. La proteína producida se mostró en un bioensayo *in vitro* que tiene actividad plaguicida contra varias plagas de insectos incluyendo el barrenador europeo del maíz (ECB), gusano de la mazorca de maíz (CEW), cogollero del maíz (FAW) y gusano cortador negro (BCW).

Axmi005 también se describe en la Publicación de Patente de EE.UU. 2010004176. Este gen comparte un 94 % de homología de secuencia con Vip3Aa. Una versión optimizada de codón de Axmi005 (optAxmi005, que se expone en el presente documento como SEQ ID NO: 44) se clonó y se expresó usando el vector de expresión de *E. coli*. La proteína producida se mostró en un bioensayo *in vitro* que tiene actividad plaguicida contra diversas plagas de insectos incluyendo *Helicoverpa zea* (Hz), *Heliothis virescens* (Hv), FAW, BCW, barrenador de la caña de azúcar (SCB) y oruga de las leguminosas (VBC).

La actividad relativa de Axmi115 fue baja frente a Hz y FAW en comparación con Axmi005. Además, como se señaló anteriormente, Axmi005 no tenía actividad ECB. En un intento por identificar los dominios responsables de la especificidad diferencial, así como la actividad de las dos proteínas, se fabricaron construcciones que expresan fusiones de optAxmi005 y una versión optimizada de codones de Axmi115 (optAxmi115v01) como se describe a continuación y se diagraman en la Figura 1. La proteína se expresó en *E. coli* y se probó contra ECB, Hz, FAW y BCW en un bioensayo *in vitro*. La proteína expresada por pAX6307 (Axmi115v02.01, expuesta en el presente documento como SEQ ID NO: 1) mostró una mayor actividad en comparación con la proteína expresada por pAX5477 (Axmi115v01, establecida aquí como SEQ ID NO: 42) contra las cuatro plagas probadas.

El gen expresado en pAX6307 (Axmi115v02.01) se vectorizó en el vector de expresión de plantas pAG6141 en el que la expresión de la proteína fue impulsada por el promotor de Ubiquitina de caña de azúcar.

Las muestras de hojas de plantas transgénicas que expresan Axmi115v01 y Axmi115v02.01 se analizaron en un bioensayo de insectos de laboratorio contra el ECB, Hz, FAW y BCW y en pruebas de campo contra ECB, Hz y FAW. Los resultados muestran que el gen Axmi115v02.01 mejorado tenía una mejor efectividad contra todas las plagas analizadas.

Descripción de construcciones:

Las secuencias de aminoácidos derivadas por traducción *in silico* de la secuencia de ADN de Vip3Aa, Axmi005, Axmi115v01, Axmi163 y Axmi184 se alinearon para identificar los aminoácidos conservados en todos los homólogos (Axmi163 y Axmi184 también se describen en la Publicación de Patente de EE.UU. 2010004176).

Los cebadores de PCR se diseñaron en tres regiones conservadas de Axmi005 y Axmi115v01 utilizando la secuencia de optAxmi005 que se encuentra en pAX5478 (que contiene una versión optimizada de codones de Axmi005, expuesto en SEQ ID NO: 44) y la secuencia de optAxmi115 encontrada en pAX5477 (que contiene una versión de Axmi115 optimizada para codones). Se generaron tres genes de fusión por PCR superpuesta (véase la Figura 1).

El ADN de los genes de fusión producidos por estas reacciones de PCR se clonó en el vector de expresión de *E. coli* pRSf1B. Los vectores de expresión resultantes se muestran en la Tabla 1. La proteína se expresó utilizando procedimientos conocidos y el extracto de *E. coli* se probó en un bioensayo *in vitro*.

Tabla 1. Construcciones génicas de fusión

Nombre de la construcción	Inserto de secuencia	SEQ ID NO: de nucleótidos	SEQ ID NO: de aminoácidos
pAX6307	Axmi005/Axmi115 fusión A	1	15
pAX6308	Axmi005/Axmi115 fusión B	2	16
pAX6309	Axmi005/Axmi115 fusión D	3	17
pAX5478	optAxmi005	44	45
pAX5477	Axmi115v01	42	43
pRSf1b	vector control	---	---

Bioensayo in vitro

5 Los extractos brutos de *E. coli* expresado en vectores se ensayó contra Hz, ECB, FAW y BCW. Los resultados se muestran en la Tabla 2 (retraso del crecimiento) y la Tabla 3 (mortalidad).

Tabla 2. Puntuación de retraso del crecimiento

ECB			Hz			FAW			BCW		
	prom*	SD		prom*	SD		prom*	SD		prom*	SD
pAX6307 (fusión A)	2,2	0,3	pAX6307	1,8	0,3	pAX6307	3	0	pAX6307	0,8	0,3
pAX6308 (fusión B)	0,5	0,5	pAX6308	0,3	0,4	pAX6308	1,3	1,3	pAX6308	0	0
pAX6309 (fusión D)	1,2	0,3	pAX6309	0,2	0,3	pAX6309	0,7	0,7	pAX6309	0	0
pRSf1b (control vectorial)	0,3	0,4	pRSf1b	0	0	pRSf1b	0,5	0,5	pRSf1b	0	0
pAX5478 (Axmi005)	0	0	pAX5478	1,8	0,3	pAX5478	3	0	pAX5478	1,7	0,7
pAX5477 (Axmi115v01)	0,2	0,3	pAX5477	0,5	0,5	pAX5477	1,5	1,5	pAX5477	0,2	0,3

*Sistema de puntuación:
 0 = sin efecto observado
 1 = retraso del crecimiento leve no uniforme
 2 = retraso moderado no uniforme
 3 = retraso del crecimiento uniforme de moderado a severo
 4 = mortalidad (<100%) con retraso del crecimiento uniforme
 5 = mortalidad completa

Tabla 3. Porcentaje de mortalidad

	Hz	ECB	FAW	BCW
pAX6307 (fusión A)	50	50	75	25
pAX6308 (fusión B)	0	0	0	0
pAX6309 (fusión D)	0	25	25	0
pRSf1b (control vectorial)	0	0	0	0
pAX5478 (optAxmi005)	50	0	75	25
pAX5477 (Axmi115v01)	0	0	0	0

La proteína expresada a partir del vector pAX6307 (fusión A) varió en seis aminoácidos y se denominó Axmi115v02.01. La secuencia de aminoácidos para esta proteína de fusión se establece en SEQ ID NO: 15.

10 Los vectores de expresión de *E. coli* que expresaban Axmi115v01 (pAX5476) y Axmi115v02.01 (pAX6307) tenían etiquetas His 6X N-terminales. Las dos proteínas se purificaron utilizando las propiedades de unión de níquel de la etiqueta His 6X. Se analizaron diversas concentraciones de la proteína purificada mediante *in vitro* bioensayo contra el BCE, FAW, BCW y barrenador de la remolacha (BAW). Los resultados muestran que Axmi115v02.01 ha mejorado la actividad en comparación con Axmi115v01 en todos los casos (Tablas 4 y 5).

15

Tabla 4. Puntuación de retraso del crecimiento

	µg/ml	BAW	FAW	ECB	BCW
Axmi115v01	40	4	4	3	0
Axmi115v01	10	2	3	0	0
Axmi115v01	1	0	0	0	0
Axmi115v01	0,1	0	0	0	0
Axmi115v01	0,01	0	1	0	0
Axmi115v02	40	4	4	3	3

(continuación)

	µg/ml	BAW	FAW	ECB	BCW
Axmi115v02	10	4	4	3	1
Axmi115v02	1	4	4	3	0
Axmi115v02	0,1	2	1	2	0
Axmi115v02	0,01	0	2	1	0

Tabla 5. Puntuación de mortalidad

	µg/ml	BAW	FAW	ECB	BCW
Axmi115v01	40	75 %	0 %	0 %	0 %
Axmi115v01	10	0 %	25 %	0 %	0 %
Axmi115v01	1	0 %	0 %	0 %	0 %
Axmi115v01	0,1	0 %	0 %	0 %	0 %
Axmi115v01	0,01	0 %	0 %	0 %	0 %
Axmi115v02	40	75 %	50 %	0 %	0 %
Axmi115v02	10	0 %	25 %	50 %	0 %
Axmi115v02	1	0 %	25 %	0 %	0 %
Axmi115v02	0,1	0 %	0 %	0 %	0 %
Axmi115v02	0,01	0 %	0 %	0 %	0 %

Bioensayo de disco foliar de planta

- 5 Axmi115v01 (SEQ ID NO: 42) y Axmi115v02.01 (SEQ ID NO: 1) se clonaron en los vectores de expresión de plantas pAG6585 y pAG6141, respectivamente, y se produjeron plantas de maíz transgénico. Se tomaron muestras para PCR y análisis Western y para bioensayo *in vitro* de disco foliar contra Hz, ECB, FAW y BCW. El bioensayo se calificó como sin daños, bajo daño (1-pocos agujeros), daño moderado y daño pesado. Los daños no dañados y leves se consideraron un resultado positivo, mientras que los daños moderados a graves se consideraron un resultado negativo.
- 10 El material foliar de PCR y plantas positivas Western se analizó en bioensayo *in vitro* de disco foliar. La Figura 2A muestra el porcentaje de plantas positivas para PCR que dieron una puntuación de bioensayo sin daños, daño leve, daño moderado o daño fuerte para cada construcción. Las transferencias Western indican que el nivel de expresión de proteína en plantas que expresan optAxmi115v02.01 es, en general, más alto que las plantas que expresan Axmi115v01.
- 15 Se produjeron plantas transgénicas adicionales que expresaban Axmi115v02.01. El material foliar de PCR y plantas positivas Western se analizó en bioensayo *in vitro* de disco foliar contra Hz, ECB, FAW y BCW. Los resultados se muestran en la Figura 2b.

Pruebas de campo de planta

- 20 Las plantas que expresan los genes que se muestran en la Tabla 6 se plantaron en el Condado de Polk, Lugar de prueba IA. Los segregados negativos se identificaron y se retiraron usando una aplicación 1X de Glifosato (20 oz./A de Buccaneer 5, Tenkoz, Inc.) cuando las plantas estaban en la etapa de hoja V3-V4. La presión del insecto resultó de infestaciones manuales de BCE, Hz y FAW.
- 25 Las infestaciones de ECB imitaron la ocurrencia natural de la primera y segunda generación. Para ECB, en total, aproximadamente 340 larvas fueron infestadas en los vástagos de las hojas (primera generación, ECB1) o las axilas de las hojas (segunda generación, ECB2) de cada planta. ECB1 se evaluó por la escala de calificación Guthrie 1-9. ECB2 fue una medida de la longitud total del túnel de tallo medido en cm.
- Veinte larvas de Hz fueron infestadas en las puntas de las orejas primarias en cada planta. También hubo una infestación natural moderada de Hz que aumentó estas infestaciones manuales. El daño de las orejas se midió en cm².
- 30 Aproximadamente 60 larvas FAW fueron infestadas en los espirales de las hojas. El daño se midió en la escala de calificación Davis 1-9 modificada como se describe a continuación.
- Los resultados de estos ensayos de campo se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Resultados de ensayos de campo

	FAW (1-9)		Hz (cm ²)		BCE2 (cm)	
	Puntuación media	SD	Puntuación media	SD	Puntuación media	SD
Axmi115v02.01	1,20	0,48	0,12	0,15	0,00	0,00
Axmi115v01	1,92	1,18	1,96	1,40	0,83	ND
Axmi005	1,75	0,97	4,12	2,06	ND	ND
neg. Control	6,42	0,74	7,06	1,61	9,65	1,66

FAW - Descripción modificada de la escala de calificación de Davis 1-9.

1. No hay daños visibles o solo hay lesiones de poros presentes en las hojas en espiral.
- 5 2. Agujero de alfiler y pequeñas lesiones circulares presentes en las hojas en espiral.
3. Pequeñas lesiones circulares y algunas pequeñas lesiones alargadas (de forma rectangular) de hasta 1,3 cm de longitud presentes en hojas en espiral y enrolladas.
4. Varias lesiones alargadas pequeñas a medianas de 1,3 a 2,5 cm de longitud se presentan en algunas hojas en espiral y enrolladas.
- 10 5. Varias lesiones alargadas grandes de más de 2,5 cm de longitud se presentan en unas pocas hojas en espiral y enrolladas y/o unos pequeños agujeros de tamaño uniforme a irregular de tamaño pequeño a mediano (membrana basal consumida) comidos de la espiral y/o hojas enrolladas.
6. Varias lesiones alargadas grandes se presentan en varias hojas en espiral y enrolladas y/o en varios agujeros grandes de forma uniforme a irregular que se comen de las hojas en espiral.
- 15 7. Muchas lesiones alargadas de todos los tamaños se presentan en varias hojas en espiral y enrolladas, además de varios agujeros grandes de forma uniforme a irregular comidos de las hojas en espiral y enrolladas.
8. Muchas lesiones alargadas de todos los tamaños están presentes en la mayoría de las hojas en espiral y enrolladas además de muchos agujeros de tamaño medio a grande de forma uniforme a irregular comidos de las hojas en espiral y enrolladas.
- 20 9. Hojas en espiral y enrolladas casi totalmente destruidas.

Davis, F. M., S. S. Ng y W.P. Williams. 1992. Escalas de clasificación visual para el cribado del maíz en etapa de espiral para resistencia al cogollero del maíz. Miss. Agric. Forestry Exp. Stn. Tech. Bull. 186.
BCE - Descripción de la escala de calificación Guthrie 1-9.

1. No hay lesiones visibles en la hoja.
- 25 2. Pequeña cantidad de orificio de bala en algunas hojas.
3. La lesión por orificio de bala es común en varias hojas.
4. Varias hojas con orificios de bala y lesiones alargadas.
5. Varias hojas con lesiones alargadas.
6. Varias hojas con lesiones alargadas de unos 2,5 cm de largo.
- 30 7. Las lesiones largas son comunes en aproximadamente la mitad de las hojas.
8. Las lesiones largas son comunes en aproximadamente dos tercios de las hojas.
9. La mayoría se va con lesiones largas.

Guthrie, W. D., F. F. Dicke y C. R. Neiswander. 1960. Leaf and sheath feeding resistance to the European corn borer in eight inbred lines of dent corn. Ohio. Agric. Exp. Sta. Res. Bull. 860.

35 Ejemplo 2. Evolución dirigida de Axmi115v02.

La evolución dirigida se ha utilizado para mejorar la potencia y el perfil de actividad de Axmi115 frente a ECB, Hz, FAW, BCW y VBC. Para identificar regiones de Axmi115 implicadas en la toxicidad de insectos, se crearon varias variantes de intercambio de secuencias Axmi115/Axmi005 en la parte C-terminal de Axmi115. Se designaron

veintiún bloques de divergencia secuencia entre Axmi115 y Axmi005 (véase la Publicación de Patente de EE.UU. N.º 20100004176 que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad) y estos bloques de secuencia en Axmi115 se reemplazaron con los bloques de secuencia Axmi005 correspondientes. Los bioensayos de proteínas híbridas mostraron que las sustituciones en los bloques 2, 3, 10 y 18 están relacionadas con una mayor toxicidad por insectos.

5

Se crearon bibliotecas mutantes puntuales que apuntaban a posiciones en los bloques 2, 3, 10 y 18. Estas bibliotecas mutantes puntuales se analizaron contra ECB, Hz, FAW, BCW y VBC con cobertura 1,5x en el nivel de 4 réplicas. Se volvieron a realizar ensayos en el nivel de 4 réplicas, y se realizaron ampliaciones en el nivel de 16 réplicas. Los siguientes mutantes puntuales mostraron una actividad mejorada contra una o más plagas:

10

Tabla 7. Actividad de mutantes puntuales Axmi115

	SEQ ID NO: de nucleótidos	SEQ ID NO: de aminoácidos	Actividad mejorada contra	Ligera mejora en la actividad contra
L11C7 de Block2	9	23	FAW	Hz, ECB, BCW
Bloque 2 L11H6		24	FAW	Hz, ECB
Bloque 2 L11H7	10	25	FAW	Hz, ECB, BCW
Bloque 2 L11A9	11	26	FAW	ECB, BCW
Bloque 2 L11F9		27	ECB	BCW, FAW
Bloque 2 L11G10	12	28	Hz, FAW	
Bloque 2 L12C3	13	29	Hz, FAW	
Bloque 18 L12A10	14	30	FAW	ECB, VBC
Bloque 18 L12B10		31	FAW	ECB

Estas variantes contienen mutaciones en la parte C-terminal. Para buscar mejoras sinérgicas con Axmi115v02 (pAX6307), la parte C-terminal de varios de los mutantes anteriores se clonó en Axmi115v02 (pAX6307). Se llevaron a cabo ensayos de ampliación y se identificaron variantes con actividad mejorada en comparación con Axmi115v02.

Tabla 8. Actividad de los mutantes Axmi115v02

Gen	ECB		FAW		VBC		Hz		BCW	
	Retraso del crecimiento	% Mort	Retraso del crecimiento	% Mort	Retraso del crecimiento	% Mort	Retraso del crecimiento	% Mort	Retraso del crecimiento	% Mort
axmi-115 v02	3,50	14,84	3,75	45,31	4,00	72,27	4,00	16,67	2,08	4,17
115B2L11H6 (v02)-evo27	3,67	13,02	3,67	52,08	4,00	84,38	4,00	35,16	1,50	0,00
115B18L12B10 (v02)-evo28	3,33	15,63	3,67	26,56	4,00	60,94	4,00	1,56	2,25	0,00
115B2L11H7 (v02)	3,33	10,94	3,67	33,33	4,00	56,77	4,00	3,91	2,00	0,00
115B18L12A10 (v02)	3,33	16,15	3,67	27,08	4,00	60,94	4,00	0,78	2,13	0,00
115B2L11F9 (v02)-evo29	3,67	6,88	3,67	54,17	4,00	86,98	4,00	34,38	1,38	3,13

15 La variante axmi115 B2L11H6 (v02) muestra una actividad mejorada contra H. zea, VBC, FAW. Se designó Axmi115v02 (evo27). La secuencia de nucleótidos para Axmi115v02 (evo27) se expone en SEQ ID NO: 4 y la secuencia de aminoácidos codificada se expone en SEQ ID NO: 18.

La variante axmi115 B18L12B10 (v02) muestra mejoras contra ECB. Se designó Axmi115v02(evo28). La secuencia de nucleótidos para Axmi115v02(evo28) se expone en SEQ ID NO: 5 y la secuencia de aminoácidos codificada se expone en SEQ ID NO: 19.

20

La variante axmi115 B2L11F9 (v02) muestra mejoras frente a H.zea, VBC, FAW. Se designó Axmi115v02(evo29). La secuencia de nucleótidos para Axmi115v02(evo29) se expone en SEQ ID NO: 6 y la secuencia de aminoácidos

codificada se expone en SEQ ID NO: 20.

Se realizaron mutaciones adicionales en la secuencia AXMI115v02 en la región C-terminal. Se identificaron tres variantes con actividad mejorada en relación con AXMI115v02 (Tabla 9). Los valores de LC50 y EC50 se determinaron para dos de estos mutantes C-terminales (Tabla 10).

5 AXMI115v02(EV031) mostró una mejor mortalidad contra FAW, gusano falso medidor (SBL) y VBC en relación con AXMI115v02. La secuencia de nucleótidos para Axmi115v02(evo31) se expone en SEQ ID NO: 7 y la secuencia de aminoácidos codificada se expone en SEQ ID NO: 21.

10 AXMI115v02(EVO32) mostró una mejor mortalidad contra BCE y H. zea en relación con AXMI115v02. La secuencia de nucleótidos para Axmi115v02(evo32) se expone en SEQ ID NO: 8 y la secuencia de aminoácidos codificada se expone en SEQ ID NO: 22.

AXMI115v02 (EVO38) mostró una mejor mortalidad contra BCW en relación con AXMI115v02. La secuencia de nucleótidos para Axmi115v02(evo38) se expone en SEQ ID NO: 47 y la secuencia de aminoácidos codificada se expone en SEQ ID NO: 48.

Tabla 9. Actividad de mutantes C-terminales Axmi115v02

Gen	ECB		FAW		VBC		Hz		BCW	
	Retraso del crecimiento	% Mort	Retraso del crecimiento	% Mort	Retraso del crecimiento	% Mort	Retraso del crecimiento	% Mort	Retraso del crecimiento	% Mort
Axmi115v02	3,3	11,5	4,0	16,5	4,0	80,2	4,0	13,8	2,8	1,1
Axmi115v02 (evo31)	3,4	28,6	4,0	20,7	4,0	81,4	4,0	14,3	2,4	0,0
Axmi115v02 (evo32)	3,4	30,0	4,0	18,2	4,0	94,4	4,0	35,0	3,0	0,0
Axmi115v02 (evo38)	0,2	0,0	4,0	15,7	4,0	87,1	4,0	10,5	3,6	6,6

15 Tabla 10. LC50 y EC50 para mutantes C-terminales

Gen	ECB		FAW		VBC	SBL	Hz		BCW
	LC50	EC50	LC50	EC50	LC50	LC50	LC50	EC50	LC50
Axmi115v02	20 µg/ml	3 µg/ml	6,3 µg/ml	1,3 µg/ml	400 ng/ml	280 ng/ml	339 µg/ml	14,3 µg/ml	7,6 µg/ml
Axmi115v02 (evo31)	18 µg/ml	4,5 µg/ml	2,4 µg/ml	240 ng/ml	120 ng/ml	80 ng/ml	185 µg/ml	12 µg/ml	27,3 µg/ml
Axmi115v02 (evo32)	12,3 µg/ml	4,3 µg/ml	6 µg/ml	400 ng/ml	520 ng/ml	520 ng/ml	42,5 µg/ml	13,3 µg/ml	16,6 µg/ml

SBL = gusano falso medidor

Ejemplo 3. Ensayos adicionales de actividad plaguicida

Las secuencias de nucleótidos de la invención pueden analizarse para determinar su capacidad para producir proteínas plaguicidas. La capacidad de una proteína plaguicida para actuar como plaguicida sobre una plaga a menudo se evalúa de varias maneras. Una forma bien conocida en la técnica es realizar un ensayo de alimentación. En tal ensayo de alimentación, uno expone la plaga a una muestra que contiene compuestos para analizar o muestras de control. A menudo, esto se realiza colocando el material a analizar, o una dilución adecuada de dicho material, sobre un material que la plaga ingiere, tal como una dieta artificial. El material a analizar puede estar compuesto de un líquido, sólido o suspensión. El material a probar puede colocarse sobre la superficie y luego dejarse secar. Como alternativa, el material a analizar puede mezclarse con una dieta artificial fundida y luego dispensarse en la cámara de ensayo. La cámara de ensayo puede ser, por ejemplo, una taza, un plato o un pozo de una placa de microtitulación.

Los ensayos para plagas chupadoras (por ejemplo, pulgones) pueden implicar separar el material de prueba del insecto por una partición, idealmente una porción que puede ser perforada por las partes de la boca de succión del insecto de succión, para permitir la ingestión del material de prueba. A menudo, el material de prueba se mezcla con un estimulante de alimentación, tal como la sacarosa, para promover la ingestión del compuesto de prueba.

Otros tipos de ensayos pueden incluir microinyección del material de prueba en la boca o el intestino de la plaga, así como el desarrollo de plantas transgénicas, seguido de una prueba de la capacidad de la plaga para alimentarse de la planta transgénica. Las pruebas de planta pueden involucrar el aislamiento de las partes de la planta que normalmente se consumen, por ejemplo, jaulas pequeñas unidas a una hoja, o aislamiento de plantas enteras en jaulas que contienen insectos.

Otros procedimientos y enfoques para analizar plagas son conocidos en la técnica, y se pueden encontrar, por

ejemplo en Robertson y Preisler, eds. (1992) *Pesticide bioassays with arthropods*, CRC, Boca Raton, FL. Como alternativa, los ensayos se describen comúnmente en las revistas *Arthropod Management Tests* y *Journal of Economic Entomology* o por discusión con miembros de la Entomological Society of America (ESA).

5 En algunas realizaciones, las regiones de ADN que codifican la región de toxina de las proteínas plaguicidas desveladas en el presente documento se clonan en el vector de expresión de *E. coli* pMAL-C4x detrás del gen *malE* que codifica para la proteína de unión a maltosa (MBP). Estas fusiones en marco dan como resultado la expresión de proteínas de fusión MBP-Axmi en *E. coli*.

10 Para la expresión en *E. coli*, BL21*DE3 se transforman con plásmidos individuales. Las colonias individuales se inoculan en LB suplementado con carbenicilina y glucosa, y se cultivan durante la noche a 37 °C. Al día siguiente, se inocula medio fresco con 1 % de cultivo durante la noche y se cultiva a 37 °C hasta la fase logarítmica. Posteriormente, se inducen cultivos con IPTG 0,3 mM durante la noche a 20 °C. Cada sedimento celular se suspende en tampón Tris-Cl 20 mM, pH 7,4 + 200 mM NaCl + 1 mM DTT + inhibidores de proteasa y se somete a ultrasonidos. El análisis por SDS-PAGE puede usarse para confirmar la expresión de las proteínas de fusión.

15 Los extractos libres de células totales se procesan sobre una columna de amilosa unida a cromatografía líquida rápida de proteínas (FPLC) para la purificación por afinidad de proteínas de fusión MBP-axmi. Las proteínas de fusión unidas se eluyen de la resina con solución de maltosa 10 mM. Luego, las proteínas de fusión purificadas se cortan con factor Xa o con tripsina para eliminar la etiqueta MBP amino terminal de la proteína Axmi. La escisión y la solubilidad de las proteínas se pueden determinar mediante SDS-PAGE

Ejemplo 4. Construcción de secuencias sintéticas

20 En un aspecto de la invención, se generan secuencias *axmi* sintéticas. Estas secuencias sintéticas tienen una secuencia de ADN alterada en relación con el la secuencia *axmi* parental y codifica una proteína que es colineal con la proteína AXMI original a la que corresponde, pero carece del "dominio cristalino" C-terminal presente en muchas proteínas delta-endotoxina.

25 En otro aspecto de la invención, las versiones modificadas de genes sintéticos están diseñadas de tal manera que el péptido resultante está dirigido a un orgánulo de la planta, tales como el retículo endoplásmico o el apoplasto. Las secuencias de péptidos que se sabe que dan como resultado el direccionamiento de proteínas de fusión a orgánulos vegetales se conocen en la técnica. Por ejemplo, la región N-terminal del gen de la fosfatasa ácida del altramuz blanco *Lupinus albus* (ID de Genebank GI: 14276838; Miller y col. (2001) *Plant Physiology* 127: 594-606) se sabe en la técnica que da como resultado un retículo endoplásmico que marca como diana a proteínas heterólogas. Si la proteína de fusión resultante también contiene una secuencia de retención endoplásmica que comprende el péptido N-terminal-lisina-ácido aspártico-ácido glutámico-leucina (es decir, el motivo "KDEL" (SEQ ID NO: 46)) en el extremo C-terminal, la proteína de fusión se dirigirá al retículo endoplásmico. Si la proteína de fusión carece de una secuencia dirigida al retículo endoplásmico en el extremo C, la proteína se dirigirá al retículo endoplásmico, pero finalmente será secuestrado en el apoplasto.

35 Ejemplo 5. Transformación de células de maíz con los genes de proteínas plaguicidas descritos en el presente documento

40 Las mazorcas de maíz se recogen mejor 8-12 días después de la polinización. Los embriones se aíslan de las orejas, y se prefieren aquellos embriones de 0,8-1,5 mm de tamaño para su uso en la transformación. Los embriones se colocan en placa con escutelo hacia arriba en un medio de incubación adecuado, tales como medios DN62A5S (3,98 g/l de sales N6; 1 ml/l (de 1000x solución madre) de Vitaminas N6; 800 mg/l de L-Asparagina; 100 mg/l de Mio-inositol; 1,4 g/l de L-Prolina; 100 mg/l de casaminoácidos; 50 g/l de sacarosa; 1 ml/l (de 1 mg/ml solución madre) 2,4-D). Sin embargo, los medios y sales distintos de DN62A5S son adecuados y son conocidos en la técnica. Los embriones se incuban durante la noche a 25 °C en la oscuridad. Sin embargo, no es necesario *per se* incubar los embriones durante la noche.

45 Los explantes resultantes se transfieren a cuadrados de malla (30-40 por placa), se transfieren a medios osmóticos durante aproximadamente 30-45 minutos, después se transfieren a una placa de emisión (véase, por ejemplo, la Publicación PCT N.º WO/0138514 y la patente de EE.UU. N.º 5.240.842).

50 Las construcciones de ADN diseñadas para los genes de la invención en las células vegetales se aceleran en el tejido vegetal usando un acelerador de haz de aerosol, utilizando condiciones esencialmente como se describe en la Publicación PCT N.º WO/0138514. Después de emitir, los embriones se incuban durante aproximadamente 30 minutos en medios osmóticos y se colocan en medios de incubación durante la noche a 25 °C en la oscuridad. Para evitar los explantes emitidos indebidamente dañinos, se incuban durante al menos 24 horas antes de la transferencia a los medios de recuperación. Los embriones se extienden a los medios del período de recuperación, durante aproximadamente 5 días, 25 °C en la oscuridad, después se transfieren a un medio de selección. Los explantes se incuban en medios de selección durante hasta ocho semanas, dependiendo de la naturaleza y características de la selección particular utilizada. Después del período de selección, el callo resultante se transfiere a los medios de maduración del embrión, hasta que se observe la formación de embriones somáticos maduros. Los embriones somáticos maduros resultantes se colocan luego con poca luz, y el procedimiento de regeneración se inicia mediante

procedimientos conocidos en la técnica. Los brotes resultantes pueden enraizarse en medios de enraizamiento, y las plantas resultantes se transfieren a macetas de vivero y se propagan como plantas transgénicas.

Materiales

DN62A5S Media		
Componentes	Por litro	Fuente
Mezcla de sal basal N6 de Chu (Prod. n.º C 416)	3,98 g/l	Phytotechnology Labs
Solución de vitamina N6 de Chu (Prod. n.º C 149)	1 ml/l (de 1000x solución madre)	Phytotechnology Labs
L-asparagina	800 mg/l	Phytotechnology Labs
Mioinositol	100 mg/l	Sigma
L-prolina	1,4 g/l	Phytotechnology Labs
Casaminoácidos	100 mg/l	Fisher Scientific
Sacarosa	50 g/l	Phytotechnology Labs
2,4-D (Prod. n.º D-7299)	1 ml/l (de 1 mg/ml solución madre)	Sigma

5 El pH de la solución se ajusta a pH 5,8 con KOH 1 N/KCl 1N, se añade Gelrite (Sigma) a una concentración de hasta 3 g/l, y el medio se esteriliza en autoclave. Después de enfriar a 50 °C, se agregan 2 ml/l de una solución madre de 5 mg/ml de nitrato de plata (Phytotechnology Labs).

Ejemplo 6. Transformación de genes de la invención en células vegetales por transformación mediada por *Agrobacterium*

10 Las orejas se recogen mejor 8-12 días después de la polinización. Los embriones se aíslan de las orejas, y se prefieren aquellos embriones de 0,8-1,5 mm de tamaño para su uso en la transformación. Los embriones se colocan en placa con el escutelo hacia arriba en un medio de incubación adecuado y se incuban durante la noche a 25 °C en la oscuridad. Sin embargo, no es necesario *per se* incubar los embriones durante la noche. Los embriones se ponen en contacto con una cepa de *Agrobacterium* que contiene los vectores apropiados para la transferencia mediada por plásmido Ti durante aproximadamente 5-10 min y después se siembra en placas sobre medios de cocultivo durante 15 aproximadamente 3 días (25 °C en la oscuridad). Después del cocultivo, los explantes se transfieren a los medios del período de recuperación durante aproximadamente cinco días (a 25 °C en la oscuridad). Los explantes se incuban en medios de selección durante hasta ocho semanas, dependiendo de la naturaleza y características de la selección particular utilizada. Después del período de selección, el callo resultante se transfiere a los medios de 20 maduración del embrión, hasta que se observe la formación de embriones somáticos maduros. Los embriones somáticos maduros resultantes se colocan luego con poca luz, y el procedimiento de regeneración se inicia como se conoce en la técnica.

Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad de comprensión, será obvio que ciertos cambios y modificaciones pueden practicarse dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

25 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Desai, Nalini Heinrichs, Volker Lehtinen, Duane

<120> GEN INSECTICIDA VARIANTE AXMI115 Y PROCEDIMIENTOS PARA SU USO

<130> 2916693-093977

<150> 61/471.848

30 <151> 05/04/2011

<160> 48

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 2415

35 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia variante Axmi115

<400> 1

ES 2 743 322 T3

atgaacatga	acaacaccaa	gctcaatgca	agggcgctgc	cgagcttcat	cgactacttc	60
aatggcatct	atggcttcgc	caccggcatc	aaggacatca	tgaacatgat	cttcaagacc	120
gacaccggcg	gcaacctcac	cttggatgag	atcctcaaga	accagcagct	gctgaatgag	180
atctcaggca	agctggacgg	cgtcaatgga	agcctcaacg	acctcattgc	tcaaggcaac	240
ctcaacaccg	agctgagcaa	ggagatcctc	aagattgcaa	atgagcagaa	ccaggtgctg	300
aatgatgtca	acaacaagct	ggacgccatc	aacaccatgc	tgcacatcta	cctgccaaag	360
atcacctcaa	tgctctctga	tgtgatgaag	cagaactacg	cgctgagcct	ccagattgag	420
tacctctcaa	agcagctgca	agagatctcc	gacaagctgg	acatcatcaa	tgtcaatgtg	480
ctcatcaaca	gcaccttgac	agagatcacg	ccggcctacc	agaggatcaa	gtatgtcaat	540
gagaagttcg	acaagctcac	cttcgccacc	gagagcaccc	tccgcgcaa	gcaaggcatc	600
ttcaatgaag	attcatttga	caacaacacc	ttggagaact	tgacagacct	cgccgagctg	660
gccaagagca	tcaccaagaa	tgatgtggac	agcttcgagt	tctacctcca	caccttccat	720
gatgtgctca	tcggcaacaa	cctctttgga	agaagcgcg	tcaagacggc	atcagagctc	780
atcaccaagg	atgagatcaa	gacaagcggc	agcgagatcg	gcaaggtota	cagcttctc	840
atcgtgctga	catcattgca	agccaaggcc	ttcctcacct	tgacaacctg	ccgcaagttg	900
ctgggcctct	ccgacatcga	ctacacctcc	atcatgaatg	agcacctcaa	caatgagaag	960
aatgagttca	gagacaacat	cctgccggcg	ctgagcaaca	agttcagcaa	cccaagctac	1020
gccaagacca	tcggctcaga	caactacgcc	aaggtgatcc	tggagagcga	gcctggctac	1080
gcgctggtgg	gcttcgagat	catcaatgat	ccaattcctg	ttctcaaggc	ctacaaggcc	1140

ES 2 743 322 T3

aagctgaagc agaactacca ggtggacaac cagagcttga gcgagatcgt ctacctggac 1200
atcgacaagc tcttctgccc ggagaactca gagcagaagt actacaccaa gaacctcacc 1260
ttccctgatg gatatgtcat caccaagatc accttcgaga agaagctgaa caacctcatc 1320
tacgaggcca ccgccaactt ctatgatcca tcaacaggag acatcgacct caacaagaag 1380
caagtggaga gcaccttccc tcaaacagac tacatcacca tggacattgg agatgatgat 1440
ggcatctaca tgccgctcgg cgtcatctca gaaaccttct tgacgcccac caacagcttc 1500
ggcctggagg tggagccea gagcaagacc ttgacgctca agtgcaagag ctacctcagg 1560
gagtacctgc tggagagtga tttgaagaac aaggagacag ggctgatcgc gccgccaat 1620
gtgttcatca gcaatgtggt gaagaactgg gacatcgagg aggattcatt ggagccatgg 1680
gtggccaaca acaagaatgc ttatgtggac aacaccggcg gcattgaaag aagcaaggcg 1740
ctcttcaccc aaggagatgg agagttcagc cagttcatcg gcgacaagct aaagcccaac 1800
accgactaca tcatccagta caccgtcaag ggcaagccgg ccatctacct caagaacaag 1860
agcaccggct acatcaccta cgaggacacc aatggaaatt ctgaggagtt ccaacaatt 1920
gctgtgaagt tcacctcaga aacagatttg agccagacc acctggtggt caagagccaa 1980
aatggatatg aagcatgggg agacaacttc atcatcctgg agccaagct cttcgagaca 2040
ccagaaagcc cggagctcat caagttcaat gattgggaga ggttcggcac cacctacatc 2100
accggcaatg agctgaggat tgatcattca agaggaggct acttccgcca aagcctcaac 2160
atcgacagct acagcaccta cgacctcagc ttcagcttca gcggcctctg ggccaagggtg 2220
attgtgaaga acagccgchg cgtggtgctc ttcgagaagg tgaagaaca tggaagcagc 2280
tatgaggaca tctcagagag cttcaccacc gccagcaaca aggatggctt cttcatcgag 2340
ctcaccgccg agaggacaag cagcaccttc cacagcttca gagacatcag catcaaggag 2400
aagattgaat agtaa 2415

<210> 2
<211> 2397
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Secuencia variante Axmi115

<400> 2

atgaacatga acaacaccaa gctcaatgca agggcgctgc cgagcttcat cgactacttc 60
aatggcatct atggcttcgc caccggcatc aaggacatca tgaacatgat cttcaagacc 120
gacaccggcg gcaacctcac cttggatgag atcctcaaga accagcagct gctgaatgag 180
atctcaggca agctggacgg cgtcaatgga agcctcaacg acctcattgc tcaaggcaac 240

ES 2 743 322 T3

ctcaacaccg agctgagcaa ggagatcctc aagattgcaa atgagcagaa ccagggtgctg	300
aatgatgtca acaacaagct ggacgccatc aacaccatgc tgcacatcta cctgccaaag	360
atcacctcaa tgctctctga tgtgatgaag cagaactacg cgctgagcct ccagattgag	420
tacctctcaa agcagctgca agagatctcc gacaagctgg acatcatcaa tgtcaatgtg	480
ctcatcaaca gcaccttgac agagatcacg ccggcctacc agaggatcaa gtatgtcaat	540
gagaagtttg aggagctcac cttcgccacc gagacaacat tgaaggtgaa gaaggacagc	600
tcgccggcgg acatcctgga tgagctcacc gagctaacag agctggccaa gagcgtcacc	660
aagaatgatg ttgatggctt cgagttctac ctcaacacct tccatgatgt gatgggtggc	720
aacaacctct tcggccgctc ggcgctcaag acggcgtcgg agctgatcgc caaggagaat	780
gtcaagacaa gtggatcaga ggtgggcaat gtctacaact tcctcatcgt gctgacggcg	840
ctgcaagcca aggccttcct caccttgaca acctgccgca agttgctggg cctctccgac	900
atcgactaca cctccatcat gaatgagcac ctcaacaatg agaagaatga gttcagagac	960
aacatcctgc cggcgtgag caacaagttc agcaacccaa gctacgcca gaccatcggc	1020
tcagacaact acgccaaggt gatcctggag agcgagcctg gctacgcgct ggtgggcttc	1080
gagatcatca atgatccaat tcctgttctc aaggcctaca aggccaagct gaagcagaac	1140
taccaggtgg acaaccagag cttgagcgag atcgtctacc tggacatcga caagctcttc	1200
tgcccggaga actcagagca gaagtactac accaagaacc tcacctccc tgatggatat	1260
gtcatcacca agatcacctt cgagaagaag ctgaacaacc tcatctacga ggccaccgcc	1320
aacttctatg atccatcaac aggagacatc gacctcaaca agaagcaagt ggagagcacc	1380
ttccctcaaa cagactacat caccatggac attggagatg atgatggcat ctacatgccg	1440
ctcggcgtca tctcagaaac cttcttgacg cccatcaaca gcttcggcct ggaggtggac	1500
gccaagagca agaccttgac gctcaagtgc aagagctacc tcagggagta cctgctggag	1560
agtgatttga agaacaagga gacagggctg atcgcgccgc caaatgtgtt catcagcaat	1620
gtggtgaaga actgggacat cgaggaggat tcattggagc catgggtggc caacaacaag	1680
aatgcttatg tggacaacac cggcggcatt gaaagaagca aggcgctctt cacccaagga	1740
gatggagagt tcagccagtt catcggcgac aagctaaagc ccaacaccga ctacatcatc	1800
cagtacaccg tcaagggcaa gccggccatc tacctcaaga acaagagcac cggctacatc	1860
acctacgagg acaccaatgg aaattctgag gaggttccaaa caattgctgt gaagttcacc	1920
tcagaaacag atttgagcca gaccacctg gtgttcaaga gccaaaatgg atatgaagca	1980
tggggagaca acttcatcat cctggaggcc aagctcttcg agacaccaga aagcccggag	2040
ctcatcaagt tcaatgattg ggagaggttc ggcaccacct acatcaccgg caatgagctg	2100
aggattgatc attcaagagg aggctacttc cgccaaagcc tcaacatcga cagctacagc	2160

ES 2 743 322 T3

acctacgacc tcagcttcag cttcagcggc ctctgggcca aggtgattgt gaagaacagc 2220
 cgcggcgtgg tgctcttcga gaaggtgaag aacaatggaa gcagctatga ggacatctca 2280
 gagagcttca ccaccgccag caacaaggat ggcttcttca tcgagctcac cgccgagagg 2340
 acaagcagca ccttccacag cttcagagac atcagcatca aggagaagat tgaataa 2397

<210> 3
 <211> 2421
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Secuencia variante Axmi115

<400> 3

atggcacatc accaccacca tcacggatcc accatgaaca tgaacaacac caagctcaat 60
 gcaagggcgc tgccgagctt catcgactac ttcaatggca tctatggctt cgccaccggc 120
 atcaaggaca tcatgaacat gatcttcaag accgacaccg gcggcaacct caccttggat 180
 gagatcctca agaaccagca gctgctgaat gagatctcag gcaagctgga cggcgtcaat 240
 ggaagcctca acgacctcat tgctcaaggc aacctcaaca ccgagctgag caaggagatc 300
 ctcaagattg caaatgagca gaaccagggtg ctgaatgatg tcaacaacaa gctggacgcc 360
 atcaacacca tgctgcacat ctacctgcca aagatcacct caatgctctc tgatgtgatg 420
 aagcagaact acgcgctgag cctccagatt gagtacctct caaagcagct gcaagagatc 480
 tccgacaagc tggacatcat caatgtcaat gtgctcatca acagcacctt gacagagatc 540
 acgccggcct accagaggat caagtatgtc aatgagaagt ttgaggagct caccttcgcc 600
 accgagacaa cattgaaggt gaagaaggac agctcgccgg cggacatcct ggatgagctc 660
 accgagctaa cagagctggc caagagcgtc accaagaatg atgttgatgg cttcgagttc 720
 tacctcaaca ccttccatga tgtgatggtg ggcaacaacc tcttcggccg ctccggcgtc 780
 aagacggcgt cggagctgat cgccaaggag aatgtcaaga caagtggatc agaggtgggc 840
 aatgtctaca acttcctcat cgtgctgacg gcgctgcaag ccaaggcctt cctcaccttg 900
 acaacctgcc gcaagttgct gggcctcgcc gacatcgact acacctccat catgaatgag 960
 cacctcaaca aggagaagga ggagttccgc gtcaacatcc tgccaacatt gagcaacacc 1020
 ttcagcaacc ccaactacgc caaggtgaag ggctcagatg aagatgcaa gatgattgtg 1080
 gaggccaagc ctggccatgc tctggtgggc ttcgagatga gcaacgacag catcaccttg 1140
 ctgaaggtct acgaggccaa gctgaagcag aactaccagg tggacaagga cagcttgtct 1200
 gaggtgatct acggcgacat ggacaagctg ctatgtccag atcaaagcga gcagatctac 1260
 tacaccaaca acatcgtctt tccaaatgaa tatgtcatca ccaagatoga cttcaccaag 1320

ES 2 743 322 T3

aagatgaaaa cattgagata tgaggtgacg gccaacagct acgacagcag caccggcgag 1380
atcgacctca acaagaagaa ggtggagagc tcagaagctg agtacaggac gctctccgcc 1440
aaggatgatg gcgtctacat gccgctcggc gtcatctcag aaaccttctt gacgcccatc 1500
aatggcttcg gcctccaagc tgatgagaac agcaggctca tcaccttgac ctgcaagagc 1560
tacctcaggg agctgctgct ggccaccgac ctgagcaaca aggagacaaa gctcatcgtg 1620
ccgccatcag gcttcatcag caacatcgtg gagaatggca acctggaagg agagaacctg 1680
gagccatgga tagccaacaa caagaatgct tatgttgatc acaccggcgg cgtcaatgga 1740
acaagggcgc tctatgttca caaggatgga ggcttcagcc agttcatcgg cgacaagctg 1800
aagcccaaga cagaatatgt catccagtac accgtcaagg gcaagccggc catctacctc 1860
aagaacaaga gcaccggcta catcacctac gaggacacca atggaaattc tgaggagttc 1920
caaacaattg ctgtgaagtt cacctcagaa acagatttga gccagacca cctggtgttc 1980
aagagccaaa atggatatga agcatgggga gacaacttca tcatcctgga ggccaagctc 2040
ttcgagacac cagaaagccc ggagctcatc aagttcaatg attgggagag gttcggcacc 2100
acctacatca ccggcaatga gctgaggatt gatcattcaa gaggaggcta cttccgcaa 2160
agcctcaaca tcgacagcta cagcacctac gacctcagct tcagcttcag cggcctctgg 2220
gccaaagtga ttgtgaagaa cagcccgggc gtggtgctct tcgagaaggt gaagaacaat 2280
ggaagcagct atgaggacat ctgagagagc ttcaccaccg ccagcaacaa ggatggcttc 2340
ttcatcgagc tcaccgccga gaggacaagc agcaccttcc acagcttcag agacatcagc 2400
atcaaggaga agattgaata a 2421

<210> 4

<211> 2412

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia variante Axmi115

<400> 4

atgaacatga acaacaccaa gctcaatgca agggcgctgc cgagcttcat cgactacttc 60
aatggcatct atggcttcgc caccggcatc aaggacatca tgaacatgat cttcaagacc 120
gacaccggcg gcaacctcac cttggatgag atcctcaaga accagcagct gctgaatgag 180
atctcaggca agctggacgg cgtcaatgga agcctcaacg acctcattgc tcaaggcaac 240
ctcaacaccg agctgagcaa ggagatcctc aagattgcaa atgagcagaa ccaggtgctg 300
aatgatgtca acaacaagct ggacgccatc aacaccatgc tgcacatcta cctgccaaag 360
atcacctcaa tgctctctga tgtgatgaag cagaactacg cgctgagcct ccagattgag 420
tacctctcaa agcagctgca agagatctcc gacaagctgg acatcatcaa tgtcaatgtg 480

ES 2 743 322 T3

ctcatcaaca gcaccttgac agagatcacg cgggcctacc agaggatcaa gtatgtcaat 540
gagaagtctg acaagctcac ctctgccacc gagagcacc tccgcgcca gcaaggcatc 600
ttcaatgaag attcatttga caacaacacc ttggagaact tgacagacct cgccgagctg 660
gccaaagagca tcaccaagaa tgatgtggac agcttcgagt tctacctcca caccttccat 720
gatgtgctca tcggcaacaa cctctttgga agaagcgcg tcaagacggc atcagagctc 780
atcaccaagg atgagatcaa gacaagcggc agcgagatcg gcaaggtcta cagcttcctc 840
atcgtgctga catcattgca agccaaggcc ttctcacct tgacaacctg ccgcaagttg 900
ctgggcctct ccgacatcga ctacacctcc atcatgaatg agcacctcaa caatgagaag 960
aatgagtcca gagacaacat cctgccggcg ctgagcaaca agttcagcaa cccaagctac 1020
gccaaagacca tcggctcaga caactacgcc aaggatgatc tggagagcga gcctggctac 1080
gcgctggtgg gcttcgagat catcaatgat ccaattcctg ttctcaaggc ctacaaggcc 1140
aagctgaagc agaactacca ggtggacaac cagagcttga gcgagatcgt ctacctggac 1200
atcgacaagc tcttctgccc ggagaactca gagcagaagt actacaccaa gaacctcacc 1260
ttcctgatg gatatgtcat caccaagatc accttcgaga agaagctgaa caacctcatc 1320
tacgaggcca ccgccaactt ctatgatcca tcaacaggag acatcgacct caacaagaag 1380
caagtggaga gcaccttccc tcaaacagac tacatcacca tggacattgg agatgatgat 1440
ggcatctaca tgccgctcgg cgtcatctca gaaaccttct tgacgccccat caacagcttc 1500
ggcctggagg tggacgcca gagcaagacc ttgacgctca agtgcaagag ctacctcagg 1560
gagtacctgc tggagagtga tttgaagaac aaggagacag ggctgatcgc gccgccaat 1620
gtgttcatca gcaatgtggt gaagaactgg gacatcgagg aggattcatt ggagccatgg 1680
gtggccaaca acaagaatgc ttatgtggac aacaccggcg gcattgaaag aagcaaggcg 1740
ctcttcaccc aaggagatgg aaagttcagc cagttcatcg gcgacaagct aaagcccaac 1800
accgactaca tcatccagta caccgtcaag ggcaagccgg ccatctacct caagaacaag 1860
agcaccggct acatcaccta cgaggacacc aatggaaatt ctgaggagtt ccaacaatt 1920
gctgtgaagt tcacctcaga aacagatttg agccagacc acctggtggt caagagccaa 1980
aatggatatg aagcatgggg agacaacttc atcatcctgg aggccaagct cttcgagaca 2040
ccagaaagcc cggagctcat caagttcaat gattgggaga ggttcggcac cacctacatc 2100
accggcaatg agctgaggat tgatcattca agaggaggct acttcgcca aagcctcaac 2160
atcgacagct acagcaccta cgacctcagc ttcagcttca gggcctctg ggccaaggtg 2220
attgtgaaga acagccgcg cgtggtgctc ttogagaagg tgaagaacaa tggaaagcgc 2280
tatgaggaca tctcagagag cttcaccacc gccagcaaca aggatggctt cttcatcgag 2340

ES 2 743 322 T3

ctcaccgccc agaggacaag cagcaccttc cacagcttca gagacatcag catcaaggag 2400

aagattgaat aa 2412

<210> 5

<211> 2412

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Secuencia variante Axmi115

<400> 5

atgaacatga acaacaccaa gctcaatgca agggcgctgc cgagcttcat cgactacttc 60

aatggcatct atggcttcgc caccggcatc aaggacatca tgaacatgat cttcaagacc 120

gacaccggcg gcaacctcac cttggatgag atcctcaaga accagcagct gctgaatgag 180

atctcaggca agctggacgg cgtcaatgga agcctcaacg acctcattgc tcaaggcaac 240

ctcaacaccg agctgagcaa ggagatcctc aagattgcaa atgagcagaa ccaggtgctg 300

aatgatgtca acaacaagct ggacgccatc aacaccatgc tgcacatcta cctgccaaag 360

atcacctcaa tgctctctga tgtgatgaag cagaactacg cgctgagcct ccagattgag 420

tacctctcaa agcagctgca agagatctcc gacaagctgg acatcatcaa tgtcaatgtg 480

ctcatcaaca gcaccttgac agagatcacg ccggcctacc agaggatcaa gtatgtcaat 540

gagaagttcg acaagctcac cttcgccacc gagagcacc tccgcgcaa gcaaggcatc 600

ttcaatgaag attcatttga caacaacacc ttggagaact tgacagacct cgccgagctg 660

gccaaagca tcaccaagaa tgatgtggac agcttcgagt tctacctca caccttccat 720

gatgtgctca tcggcaacaa cctctttgga agaagcgcg tcaagacggc atcagagctc 780

atcaccaagg atgagatcaa gacaagcggc agcgagatcg gcaaggtcta cagcttcctc 840

atcgtgctga catcattgca agccaaggcc ttctcacct tgacaacctg ccgcaagttg 900

ctgggcctct ccgacatcga ctacacctcc atcatgaatg agcacctcaa caatgagaag 960

aatgagttca gagacaacat cctgccggcg ctgagcaaca agttcagcaa cccaagctac 1020

gccaaagca tcggctcaga caactacgcc aaggtgatcc tggagagcga gcctggctac 1080

gcgctggtgg gcttcgagat catcaatgat ccaattcctg ttctcaaggc ctacaaggcc 1140

aagctgaagc agaactacca ggtggacaac cagagcttga gcgagatcgt ctacctggac 1200

atcgacaagc tcttctgccc ggagaactca gagcagaagt actacaccaa gaacctcacc 1260

ttccctgatg gatatgtcat caccaagatc accttcgaga agaagctgaa caacctcatc 1320

tacgaggcca ccgccaactt ctatgatcca tcaacaggag acatcgacct caacaagaag 1380

caagtggaga gcaccttccc tcaaacagac tacatcacca tggacattgg agatgatgat 1440

ggcatctaca tgccgctcgg cgtcatctca gaaaccttct tgacgcccat caacagcttc 1500

ES 2 743 322 T3

ggcctggagg tggacgcaa gagcaagacc ttgacgctca agtgcaagag ctacctcagg 1560
gagtacctgc tggagagtga tttgaagaac aaggagacag ggctgatcgc gccgccaat 1620
gtgttcatca gcaatgtggt gaagaactgg gacatcgagg aggattcatt ggagccatgg 1680
gtggccaaca acaagaatgc ttatgtggac aacaccggcg gcattgaaag aagcaaggcg 1740
ctcttcaccc aaggagatgg agagttcagc cagttcatcg gcgacaagct aaagcccaac 1800
accgactaca tcatccagta caccgtcaag ggcaagccgg ccatctacct caagaacaag 1860
agcaccggct acatcaccta cgaggacacc aatggaaatt ctgaggagtt ccaaacaatt 1920
gctgtgaagt tcacctcaga aacagatttg agccagaccc acctggtggt caagagccaa 1980
aatggatatg aagcatgggg agacaacttc atcatcctgg aggccaagct cttcgagaca 2040
ccagaaagcc cggagctcat caagttcaat gattgggaga ggttcggcac cacctacatc 2100
accggcaatg agctgaggat tgatcattca agaggaggct acttccgcca aagcctcaac 2160
atcgacagct acagcaccta cgacctcagc ttcagcttca gcggcctctg ggccaagggtg 2220
attgtgaaga acagccgcg cgtggtgctc ttcgagaagg tgaagaacaa tggaagcagc 2280
tatgaggaca tctcagagag cttcaccacc atgagcaaca aggatggctt cttcatcgag 2340
ctcaccgccg agaggacaag cagcaccttc cacagcttca gagacatcag catcaaggag 2400
aagattgaat aa 2412

<210> 6
<211> 2412
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Secuencia variante Axmi115

<400> 6
atgaacatga acaacaccaa gctcaatgca agggcgctgc cgagcttcat cgactacttc 60
aatggcatct atggcttcgc caccggcatc aaggacatca tgaacatgat cttcaagacc 120
gacaccggcg gcaacctcac cttggatgag atcctcaaga accagcagct gctgaatgag 180
atctcaggca agctggacgg cgtcaatgga agcctcaacg acctcattgc tcaaggcaac 240
ctcaacaccg agctgagcaa ggagatcctc aagattgcaa atgagcagaa ccaggtgctg 300
aatgatgtca acaacaagct ggacgccatc aacaccatgc tgcacatcta cctgccaaag 360
atcacctcaa tgctctctga tgtgatgaag cagaactacg cgctgagcct ccagattgag 420
tacctctcaa agcagctgca agagatctcc gacaagctgg acatcatcaa tgtcaatgtg 480
ctcatcaaca gcaccttgac agagatcacg ccggcctacc agaggatcaa gtatgtcaat 540
gagaagttcg acaagctcac cttcgccacc gagagcacc tccgcgcaa gcaaggcatc 600

ES 2 743 322 T3

ttcaatgaag attcatttga caacaacacc ttggagaact tgacagacct cgccgagctg 660
 gccaaagagca tcaccaagaa tgatgtggac agcttcgagt tctacctcca caccttccat 720
 gatgtgctca tcggcaacaa cctctttgga agaagcgcgc tcaagacggc atcagagctc 780
 atcaccaag atgagatcaa gacaagcggc agcgagatcg gcaaggtcta cagcttcctc 840
 atcgtgctga catcattgca agccaaggcc ttcctcacct tgacaacctg ccgcaagttg 900
 ctgggcctct ccgacatcga ctacacctcc atcatgaatg agcacctcaa caatgagaag 960
 aatgagttca gagacaacat cctgccggcg ctgagcaaca agttcagcaa cccaagctac 1020
 gccaaagacca tcggctcaga caactacgcc aaggatgatcc tggagagcga gcctggctac 1080
 gcgctggtgg gcttcgagat catcaatgat ccaattcctg ttctcaaggc ctacaaggcc 1140
 aagctgaagc agaactacca ggtggacaac cagagcttga gcgagatcgt ctacctggac 1200
 atcgacaagc tcttctgccc ggagaactca gagcagaagt actacaccaa gaacctcacc 1260
 ttccctgatg gatatgtcat caccaagatc accttcgaga agaagctgaa caacctcatc 1320
 tacgaggcca ccgccaactt ctatgatcca tcaacaggag acatcgacct caacaagaag 1380
 caagtggaga gcaccttccc tcaaacagac tacatcacca tggacattgg agatgatgat 1440
 ggcatctaca tgccgctcgg cgtcatctca gaaaccttct tgacgcccac caacagcttc 1500
 ggctggagg tggaacgcaa gagcaagacc ttgacgctca agtgcaagag ctacctcagg 1560
 gagtacctgc tggagagtga tttgaagaac aaggagacag ggctgatcgc gccgccaat 1620
 gtgttcatca gcaatgtggt gaagaactgg gacatcgagg aggattcatt ggagccatgg 1680
 gtggccaaca acaagaatgc ttatgtggac aacaccggcg gcattgaaag aagcaaggcg 1740
 ctcttcaccg taggagatgg agagttcagc cagttcatcg gcgacaagct aaagcccaac 1800
 accgactaca tcatccagta caccgtcaag ggcaagccgg ccatctacct caagaacaag 1860
 agcaccggct acatcaccta cgaggacacc aatggaaatt ctgaggagtt ccaaacaatt 1920
 gctgtgaagt tcacctcaga aacagatttg agccagaccc acctggtggt caagagccaa 1980
 aatggatatg aagcatgggg agacaacttc atcatcctgg aggccaagct cttcgagaca 2040
 ccagaaagcc cggagctcat caagttcaat gattgggaga ggttcggcac cacctacatc 2100
 accggcaatg agctgaggat tgatcattca agaggaggct acttccgcca aagcctcaac 2160
 atcgacagct acagcaccta cgacctcagc ttcagcttca gcggcctctg ggccaaggtg 2220
 attgtgaaga acagccgcgg cgtggtgctc ttcgagaagg tgaagaacaa tggaaagcagc 2280
 tatgaggaca tctcagagag cttcaccacc gccagcaaca aggatggctt cttcatcgag 2340
 ctcaccgccc agaggacaag cagcaccttc cacagcttca gagacatcag catcaaggag 2400
 aagattgaat aa 2412

ES 2 743 322 T3

<210> 7
 <211> 2409
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Secuencia variante Axmi115
 <400> 7

atgaacatga acaacaccaa gctcaatgca agggcgctgc cgagcttcat cgactacttc	60
aatggcatct atggcttgc caccggcatc aaggacatca tgaacatgat cttcaagacc	120
gacaccggcg gcaacctcac cttggatgag atcctcaaga accagcagct gctgaatgag	180
atctcaggca agctggacgg cgtcaatgga agcctcaacg acctcattgc tcaaggcaac	240
ctcaacaccg agctgagcaa ggagatcctc aagattgcaa atgagcagaa ccaggtgctg	300
aatgatgtca acaacaagct ggacgccatc aacaccatgc tgcacatcta cctgccaag	360
atcacctcaa tgctctctga tgtgatgaag cagaactacg cgctgagcct ccagattgag	420
tacctctcaa agcagctgca agagatctcc gacaagctgg acatcatcaa tgtcaatgtg	480
ctcatcaaca gcaccttgac agagatcacg ccggcctacc agaggatcaa gtatgtcaat	540
gagaagttcg acaagctcac cttcgccacc gagagcacc tccgcgcaa gcaaggcatc	600
ttcaatgaag attcatttga caacaacacc ttggagaact tgacagacct cgccgagctg	660
gccaaagagca tcaccaagaa tgatgtggac agcttcgagt tctacctca caccttccat	720
gatgtgctca tcggcaacaa cctctttgga agaagcgcgc tcaagacggc atcagagctc	780
atcaccaagg atgagatcaa gacaagcggc agcgagatcg gcaaggtcta cagcttctc	840
atcgtgctga catcattgca agccaaggcc ttcctcacct tgacaacctg ccgcaagttg	900
ctgggcctct ccgacatoga ctacacctcc atcatgaatg agcacctcaa caatgagaag	960
aatgagttca gagacaacat cctgccggcg ctgagcaaca agttcagcaa cccaagctac	1020
gccaaagacca tcggctcaga caactacgcc aaggatgatc tggagagcga gcctggctac	1080
gcgctgggtg gcttcgagat catcaatgat ccaattcctg ttctcaaggc ctacaaggcc	1140
aagctgaagc agaactacca ggtggacaac cagagcttga gcgagatcgt ctacctggac	1200
atcgacaagc tcttctgccc ggagaactca gagcagaagt actacaccaa gaacctcacc	1260
ttccctgatg gatatgtcat caccaagatc accttcgaga agaagctgaa caacctcatc	1320
tacgaggcca ccgccaactt ctatgatcca tcaacaggag acatcgacct caacaagaag	1380
caagtggaga gcaccttccc tcaaacagac tacatcacca tggacattgg agatgatgat	1440
ggcatctaca tgccgctcgg cgtcatctca gaaaccttct tgacgcccat caacagcttc	1500
ggcctggagg tggacgcaa gagcaagacc ttgacgctca agtgcaagag ctacctcagg	1560
gagtacctgc tggagagtga tttgaagaac aaggagacag ggctgatcgc gccgccaat	1620

ES 2 743 322 T3

gtgttcatca gcaatgtggt gaagaactgg gacatcgagg aggattcatt ggagccatgg 1680
 gtggccaaca acaagaatgc ttatgtggac aacaccggcg gcattgaaag aagcaaggcg 1740
 ctcttcaccc aaggagatgg agagttcagc cagttcatcg gcgacaagct aaagcccaac 1800
 accgactaca tcatccagta caccgtcaag ggcaagccgg ccatctacct caagaacaag 1860
 agcaccggct acatcaccta cgaggacacc aatggaaatt ctgaggagt ccaaacaatt 1920
 gctgtgaagt tcacctcaga aacagatttg agccagaccc acctggtgtt caagagccaa 1980
 aatggatatg aagcatgggg agacaacttc atcatcctgg aggccaagct cttcgagaca 2040
 ccagaaagcc cggagctcat caagttcaat gattgggaga ggttcggcac cacctacatc 2100
 accggcaatg agctgaggat tgatcattca agaggaggct acttccgcca aagcctcaac 2160
 atcgacagct acagcaccta cgacctcagc ttcagcttca gcggcctctg ggccaagggtg 2220
 attgtgaaga acagccgctg cgtggtgctc ttcgagaagg tgaagaacaa tgaagcagc 2280
 tatgaggaca tctcagagga cttcaccacc aatggcttta aggatggctt ctatatcgag 2340
 ctcaccgctg agaggacaag cagcaccttc cacagcttca gagacatcag catcaaggag 2400
 aagattgaa 2409

<210> 8
 <211> 2409
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Secuencia variante Axmi115
 <400> 8

atgaacatga acaacaccaa gctcaatgca agggcgctgc cgagcttcat cgactacttc 60
 aatggcatct atggcttcgc caccggcatc aaggacatca tgaacatgat cttcaagacc 120
 gacaccggcg gcaacctcac cttggatgag atcctcaaga accagcagct gctgaatgag 180
 atctcaggca agctggacgg cgtcaatgga agcctcaacg acctcattgc tcaaggcaac 240
 ctcaacaccg agctgagcaa ggagatcctc aagattgcaa atgagcagaa ccaggtgctg 300
 aatgatgtca acaacaagct ggacgccatc aacaccatgc tgcacatcta cctgccaaag 360
 atcacctcaa tgctctctga tgtgatgaag cagaactacg cgctgagcct ccagattgag 420
 tacctctcaa agcagctgca agagatctcc gacaagctgg acatcatcaa tgtcaatgtg 480
 ctcatcaaca gcaccttgac agagatcacg ccggcctacc agaggatcaa gtatgtcaat 540
 gagaagttcg acaagctcac cttcgccacc gagagcacc tccgcgcaa gcaaggcatc 600
 ttcaatgaag attcatttga caacaacacc ttggagaact tgacagacct cgccgagctg 660
 gccaaagca tcaccaagaa tgatgtggac agcttcgagt tctacctcca caccttccat 720
 gatgtgctca tcggcaacaa cctctttgga agaagcgcgc tcaagacggc atcagagctc 780

ES 2 743 322 T3

atcaccaagg atgagatcaa gacaagcggc agcgagatcg gcaaggtcta cagcttcctc 840
 atcgtgctga catcattgca agccaaggcc ttcctcacct tgacaacctg ccgcaagttg 900
 ctgggcctct ccgacatcga ctacacctcc atcatgaatg agcacctcaa caatgagaag 960
 aatgagttca gagacaacat cctgccggcg ctgagcaaca agttcagcaa cccaagctac 1020
 gccaaagacca tcggctcaga caactacgcc aaggtgatcc tggagagcga gcctggctac 1080
 gcgctggtgg gcttcgagat catcaatgat ccaattcctg ttctcaaggc ctacaaggcc 1140
 aagctgaagc agaactacca ggtggacaac cagagcttga gcgagatcgt ctacctggac 1200
 atcgacaagc tcttctgccc ggagaactca gagcagaagt actacaccaa gaacctcacc 1260
 ttccctgatg gatatgtcat caccaagatc accttcgaga agaagctgaa caacctcatc 1320
 tacgaggcca ccgccaactt ctatgatcca tcaacaggag acatcgacct caacaagaag 1380
 caagtggaga gcaccttccc tcaaacagac tacatcacca tggacattgg agatgatgat 1440
 ggcattctaca tgccgctcgg cgtcatctca gaaaccttct tgacgcccac caacagcttc 1500
 ggctggagg tggacgcca gagcaagacc ttgacgctca agtgcaagag ctacctcagg 1560
 gagtacctgc tggagagtga tttgaagaac aaggagacag ggtgatcgc gccgccaat 1620
 gtgttcatca gcaatgtggt gaagaactgg gacatcgagg aggattcatt ggagccatgg 1680
 gtggccaaca acaagaatgc ttatgtggac aacaccggcg gcattgaaag aagcaaggcg 1740
 ctcttcaccc aaggagatgg agagttcagc cagttcatcg gcgacaagct aaagcccaac 1800
 accgactaca tcatccagta caccgtcaag ggcaagccgg ccatctacct caagaacaag 1860
 agcaccggct acatcaccta cgaggacacc aatggaaatt ctgaggagtt ccaaacaatt 1920
 gctgtgaagt tcacctcaga aacagatattg agccagacct acctggtggt caagagccaa 1980
 aatggatatg aagcatgggg agacaacttc atcatcctgg aggccaagct cttcgagaca 2040
 ccagaaagcc cggagctcat caagttcaat gattgggaga ggttcggcac cacctacatc 2100
 accggcaatg agctgaggat tgatcattca agaggaggct acttcgcca aagcctcaac 2160
 atcgacagct acagcaccta cgacctcagc ttcagcttca gcggcctctg ggccaaggty 2220
 attgtgaaga acagccgcg cgtggtgctc ttcgagaagg tgaagaaca tggaagcagc 2280
 tatgaggaca tctcagagca cttcaccacc tggggctata aggatggctt ctttatcgag 2340
 ctcaccgccc agaggacaag cagcaccttc cacagcttca gagacatcag catcaaggag 2400
 aagattgaa 2409

<210> 9
 <211> 2412
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Secuencia variante Axmi115

<400> 9

ES 2 743 322 T3

atgaacatga acaacaccaa gctcaatgca agggcgctgc cgagcttcat cgactacttc 60
 aatggcatct atggcttcgc caccggcatc aaggacatca tgaacatgat cttcaagacc 120
 gacaccggcg gcgacctcac cttggatgag atcctcaaga accagcagct gctgaatgag 180
 atctcaggca agctggacgg cgtcaatgga agcctcaacg acctcattgc tcaaggcaac 240
 ctcaacaccg agctgagcaa ggagatcctc aagattgcaa atgagcagaa ccaggtgctg 300
 aatgatgtca acaacaagct ggacgccatc aacaccatgc tcaacatcta cctgccaaag 360
 atcacctcaa tgctctctga tgtgatgaag cagaactacg cgctgagcct ccagattgag 420
 tacctctcaa ggcagctgca agagatctcc gacaagctgg atgtcatcaa cctcaatgtg 480
 ctcatcaaca gcaccttgac agagatcacg ccaagctacc agaggatcaa gtatgtcaat 540
 gagaagttcg acaagctcac cttcgccacc gagagcacc tccgcgcaa gcaaggcatc 600
 ttcaatgaag attcatttga caacaacacc ttggagaact tgacagacct cgccgagctg 660
 gccaagagca tcaccaagaa tgatgtggac agcttcgagt tctacctcca caccttccat 720
 gatgtgctca tcggcaacaa cctctttgga agaagcgcgc tcaagacggc atcagagctc 780
 atcaccaagg atgagatcaa gacaagcggc agcgagatcg gcaaggtcta cagcttcctc 840
 atcgtgctga catcattgca agccaaggcc ttcctcacct tgacaacctg ccgcaagttg 900
 ctgggcctct ccgacatcga ctacacctcc atcatgaatg agcacctcaa caatgagaag 960
 aatgagttca gagacaacat cctgccggcg ctgagcaaca agttcagcaa cccaagctac 1020
 gccaagacca tcggctcaga caactacgcc aaggatgatcc tggagagcga gcctggctac 1080
 gcgctggtgg gcttcogagat catcaatgat ccaattcctg ttctcaaggc ctacaaggcc 1140
 aagctgaagc agaactacca ggtggacaac cagagcttga gcgagatcgt ctacctggac 1200
 atcgacaagc tcttctgccc ggagaactca gagcagaagt actacaccaa gaacctcacc 1260
 ttcctgatg gatatgtcat caccaagatc accttcgaga agaagctgaa caacctcatc 1320
 tacgaggcca ccgccaactt ctatgatcca tcaacaggag acatcgacct caacaagaag 1380
 caagtggaga gcaccttccc tcaaacagac tacatcacca tggacattgg agatgatgat 1440
 ggcatctaca tgccgctcgg cgtcatctca gaaaccttct tgacgcccat caacagcttc 1500
 ggctggagg tggacgcaa gagcaagacc ttgacgctca agtgcaagag ctacctcagg 1560
 gagtacctgc tggagagtga tttgaagaac aaggagacag ggctgatcgc gccgccaat 1620
 gtgttcatca gcaatgtggt gaagaactgg gacatcgagg aggattcatt ggagccatgg 1680
 gtggccaaca acaagaatgc ttatgtggac aacaccggcg gcattgaaag aagcaaggcg 1740
 ctcttcgtcc aaggagatgg agagttcagc cagttcatcg gcgacaagct aaagcccaac 1800

ES 2 743 322 T3

accgactaca tcattccagta caccgtcaag ggcaagccgg ccatctacct caagaacaag 1860
 agcaccggct acatcaccta cgaggacacc aatggaaatt ctgaggagtt ccaaacaatt 1920
 gctgtgaagt tcacctcaga aacagatttg agccagaccc acctggtggt caagagccaa 1980
 aatggatatg aagcatgggg agacaacttc atcatcctgg aggccaagct cttcgagaca 2040
 ccagaaagcc cggagctcat caagttcaat gattgggaga ggttcggcac cacctacatc 2100
 accggcaatg agctgaggat tgatcattca agaggaggct acttccgcca aagcctcaac 2160
 atcgacagct acagcaccta cgacctcagc ttcagcttca gcggcctctg ggccaagggtg 2220
 attgtgaaga acagccgagg cgtgggtgctc ttcgagaagg tgaagaacaa tggaaagcagc 2280
 tatgaggaca tctcagagag cttcaccacc gccagcaaca aggatggctt cttcatcgag 2340
 ctcaccgccg agaggacaag cagcaccttc cacagcttca gagacatcag catcaaggag 2400
 aagattgaat aa 2412

<210> 10
 <211> 2412
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Secuencia variante Axmi115

<400> 10

atgaacatga acaacaccaa gctcaatgca agggcgctgc cgagcttcat cgactacttc 60
 aatggcatct atggcttcgc caccggcatc aaggacatca tgaacatgat cttcaagacc 120
 gacaccggcg gcgacctcac cttggatgag atcctcaaga accagcagct gctgaatgag 180
 atctcaggca agctggacgg cgtcaatgga agcctcaacg acctcattgc tcaaggcaac 240
 ctcaacaccg agctgagcaa ggagatcctc aagattgcaa atgagcagaa ccaggtgctg 300
 aatgatgtca acaacaagct ggacgccatc aacacatgc tcaacatcta cctgccaaag 360
 atcacctcaa tgctctctga tgtgatgaag cagaactacg cgctgagcct ccagattgag 420
 tacctctcaa ggcagctgca agagatctcc gacaagctgg atgtcatcaa cctcaatgtg 480
 ctcatcaaca gcaccttgac agagatcacg ccaagctacc agaggatcaa gtatgtcaat 540
 gagaagttcg acaagctcac cttcgccacc gagagcacc tccgcgccaa gcaaggcatc 600
 ttcaatgaag attcatttga caacaacacc ttggagaact tgacagacct cgccgagctg 660
 gccaaagagca tcaccaagaa tgatgtggac agcttcgagt tctacctcca caccttccat 720
 gatgtgctca tcggcaacaa cctctttgga agaagcgcgc tcaagacggc atcagagctc 780
 atcaccaagg atgagatcaa gacaagcggc agcgagatcg gcaaggtcta cagcttctc 840
 atcgtgctga catcattgca agccaaggcc ttcctcacct tgacaacctg ccgcaagttg 900

ES 2 743 322 T3

ctgggcctct ccgacatcga ctacacctcc atcatgaatg agcacctcaa caatgagaag 960
aatgagttca gagacaacat cctgccggcg ctgagcaaca agttcagcaa cccaagctac 1020
gccaaagacca tcggctcaga caactacgcc aaggtgatcc tggagagcga gcctggctac 1080
gcgctggtgg gcttcgagat catcaatgat ccaattcctg ttctcaaggc ctacaaggcc 1140
aagctgaagc agaactacca ggtggacaac cagagcttga gcgagatcgt ctacctggac 1200
atcgacaagc tcttctgccc ggagaactca gagcagaagt actacaccaa gaacctcacc 1260
ttccctgatg gatatgtcat caccaagatc accttcgaga agaagctgaa caacctcatc 1320
tacgaggcca ccgccaactt ctatgatcca tcaacaggag acatcgacct caacaagaag 1380
caagtggaga gcaccttccc tcaaacagac tacatcacca tggacattgg agatgatgat 1440
ggcatctaca tgccgctcgg cgtcatctca gaaaccttct tgacgcccat caacagcttc 1500
ggcctggagg tggacgcaa gagcaagacc ttgacgctca agtgcaagag ctacctcagg 1560
gagtacctgc tggagagtga tttgaagaac aaggagacag ggctgatcgc gccgccaat 1620
gtgttcatca gcaatgtggt gaagaactgg gacatcgagg aggattcatt ggagccatgg 1680
gtggccaaca acaagaatgc ttatgtggac aacaccggcg gcattgaaag aagcaaggcg 1740
ctcttcaccc ttggagatgg agagttcagc cagttcatcg gcgacaagct aaagcccaac 1800
accgactaca tcatccagta caccgtcaag ggcaagccgg ccatctacct caagaacaag 1860
agcaccggct acatcaccta cgaggacacc aatggaaatt ctgaggagtt ccaacaatt 1920
gctgtgaagt tcacctcaga aacagatattg agccagaccc acctggtggt caagagccaa 1980
aatggatatg aagcatgggg agacaacttc atcatcctgg aggccaagct cttcgagaca 2040
ccagaaagcc cggagctcat caagttcaat gattgggaga ggttcggcac cacctacatc 2100
accggcaatg agctgaggat tgatcattca agaggaggct acttccgcca aagcctcaac 2160
atcgacagct acagcaccta cgacctcagc ttcagcttca gcggcctctg ggccaagggtg 2220
attgtgaaga acagccgcgg cgtggtgctc ttcogagaagg tgaagaaca tggaagcagc 2280
tatgaggaca tctcagagag cttcaccacc gccagcaaca aggatggctt cttcatcgag 2340
ctcaccgccg agaggacaag cagcaccttc cacagcttca gagacatcag catcaaggag 2400
aagattgaat aa 2412

<210> 11

<211> 2412

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Secuencia variante Axmi115

<400> 11

atgaacatga acaacaccaa gctcaatgca agggcgctgc cgagcttcat cgactacttc 60

ES 2 743 322 T3

aatggcatct atggcttcgc caccggcatc aaggacatca tgaacatgat cttcaagacc 120
gacaccggcg gcgacctcac cttggatgag atcctcaaga accagcagct gctgaatgag 180
atctcaggca agctggacgg cgtcaatgga agcctcaacg acctcattgc tcaaggcaac 240
ctcaacaccg agctgagcaa ggagatcctc aagattgcaa atgagcagaa ccagggtgctg 300
aatgatgtca acaacaagct ggacgccatc aacaccatgc tcaacatcta cctgccaaag 360
atcacctcaa tgctctctga tgtgatgaag cagaactacg cgctgagcct ccagattgag 420
tacctctcaa ggcagctgca agagatctcc gacaagctgg atgtcatcaa cctcaatgtg 480
ctcatcaaca gcacctgac agagatcacg ccaagctacc agaggatcaa gtatgtcaat 540
gagaagtctg acaagctcac cttcgccacc gagagcacc tccgcgcaa gcaaggcatc 600
ttcaatgaag attcatttga caacaacacc ttggagaact tgacagacct cgccgagctg 660
gccaagagca tcaccaagaa tgatgtggac agcttcgagt tctacctca caccttccat 720
gatgtgctca tcggcaacaa cctctttgga agaagcgcgc tcaagacggc atcagagctc 780
atcaccaagg atgagatcaa gacaagcggc agcgagatcg gcaaggtcta cagcttcctc 840
atcgtgctga catcattgca agccaaggcc ttctcacct tgacaacctg ccgcaagtgtg 900
ctgggcctct ccgacatcga ctacacctcc atcatgaatg agcacctcaa caatgagaag 960
aatgagttca gagacaacat cctgccggcg ctgagcaaca agttcagcaa cccaagctac 1020
gccaagacca tcggctcaga caactacgcc aaggtgatcc tggagagcga gcctggctac 1080
gcgctggtgg gcttcgagat catcaatgat ccaattcctg ttctcaaggc ctacaaggcc 1140
aagctgaagc agaactacca ggtggacaac cagagcttga gcgagatcgt ctacctggac 1200
atcgacaagc tcttctgccc ggagaactca gagcagaagt actacaccaa gaacctcacc 1260
ttccctgatg gatatgtcat caccaagatc accttcgaga agaagctgaa caacctcatc 1320
tacgaggcca ccgccaactt ctatgatcca tcaacaggag acatcgacct caacaagaag 1380
caagtggaga gcacctccc tcaaacagac tacatcacca tggacattgg agatgatgat 1440
ggcatctaca tgccgctcgg cgtcatctca gaaaccttct tgacgcccat caacagcttc 1500
ggcctggagg tggacgcaa gagcaagacc ttgacgctca agtgcaagag ctacctcagg 1560
gagtacctgc tggagagtga tttgaagaac aaggagacag ggctgatcgc gccgccaat 1620
gtgttcatca gcaatgtggt gaagaactgg gacatcgagg aggattcatt ggagccatgg 1680
gtggccaaca acaagaatgc ttatgtggac aacaccggcg gattgaaag aagcaaggcg 1740
ctcttcacca aaggagatgg agagttcagc cagttcatcg gcgacaagct aaagcccaac 1800
accgactaca tcatccagta caccgtcaag ggcaagccgg ccatctacct caagaacaag 1860
agcaccggct acatcaccta cgaggacacc aatggaaatt ctgaggagtt ccaacaatt 1920

ES 2 743 322 T3

gctgtgaagt tcacctcaga aacagatttg agccagaccc acctggtgtt caagagccaa 1980
aatggatatg aagcatgggg agacaacttc atcatcctgg aggccaagct cttcgagaca 2040
ccagaaagcc cggagctcat caagttcaat gattgggaga ggttcggcac cacctacatc 2100
accggcaatg agctgaggat tgatcattca agaggaggct acttccgcca aagcctcaac 2160
atcgacagct acagcaccta cgacctcagc ttcagcttca gcggcctctg ggccaagggtg 2220
attgtgaaga acagccgcgg cgtggtgctc ttcgagaagg tgaagaacaa tggaagcagc 2280
tatgaggaca tctcagagag cttcaccacc gccagcaaca aggatggctt cttcatcgag 2340
ctcaccgccg agaggacaag cagcaccttc cacagcttca gagacatcag catcaaggag 2400
aagattgaat aa 2412

<210> 12
<211> 2412
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Secuencia variante Axmi115
<400> 12

atgaacatga acaacaccaa gctcaatgca agggcgctgc cgagcttcat cgactacttc 60
aatggcatct atggcttgc caccggcatc aaggacatca tgaacatgat cttcaagacc 120
gacaccggcg gcgacctcac cttggatgag atcctcaaga accagcagct gctgaatgag 180
atctcaggca agctggacgg cgtcaatgga agcctcaacg acctcattgc tcaaggcaac 240
ctcaacaccg agctgagcaa ggagatcctc aagattgcaa atgagcagaa ccaggtgctg 300
aatgatgtca acaacaagct ggacgccatc aacaccatgc tcaacatcta cctgccaaag 360
atcacctcaa tgctctctga tgtgatgaag cagaactacg cgctgagcct ccagattgag 420
tacctctcaa ggcagctgca agagatctcc gacaagctgg atgtcatcaa cctcaatgtg 480
ctcatcaaca gcaccttgac agagatcacg ccaagctacc agaggatcaa gtatgtcaat 540
gagaagttcg acaagctcac cttcgccacc gagagcacc tccgcgcaa gcaaggcatc 600
ttcaatgaag attcatttga caacaacacc ttggagaact tgacagacct cgccgagctg 660
gccaagagca tcaccaagaa tgatgtggac agcttcgagt tctacctca caccttccat 720
gatgtgctca tcggcaacaa cctctttgga agaagcgcgc tcaagacggc atcagagctc 780
atcaccaagg atgagatcaa gacaagcggc agcgagatcg gcaaggtcta cagcttcctc 840
atcgtgctga catcattgca agccaaggcc ttcctcacct tgacaacctg ccgcaagttg 900
ctgggcctct ccgacatoga ctacacctcc atcatgaatg agcacctcaa caatgagaag 960
aatgagttca gagacaacat cctgccggcg ctgagcaaca agttcagcaa cccaagctac 1020
gccaagacca tcggctcaga caactacgcc aaggtgatcc tggagagcga gcctggctac 1080

ES 2 743 322 T3

gcgctggtgg gcttcgagat catcaatgat ccaattcctg ttctcaaggc ctacaaggcc 1140
aagctgaagc agaactacca ggtggacaac cagagcttga gcgagatcgt ctacctggac 1200
atcgacaagc tcttctgccc ggagaactca gagcagaagt actacaccaa gaacctcacc 1260
ttccctgatg gatatgtcat caccaagatc accttcgaga agaagctgaa caacctcatc 1320
tacgaggcca cgcccaactt ctatgatcca tcaacaggag acatcgacct caacaagaag 1380
caagtggaga gcaccttccc tcaaacagac tacatcacca tggacattgg agatgatgat 1440
ggcatctaca tgccgctcgg cgtcatctca gaaaccttct tgacgcccat caacagcttc 1500
ggcctggagg tggacgcaa gagcaagacc ttgacgctca agtgcaagag ctacctcagg 1560
gagtacctgc tggagagtga tttgaagaac aaggagacag ggctgatcgc gccgccaat 1620
gtgttcatca gcaatgtggt gaagaactgg gacatcgagg aggattcatt ggagccatgg 1680
gtggccaaca acaagaatgc ttatgtggac aacaccggcg gcattgaaag aagcaaggcg 1740
ctcttcaccc aaagtgatgg agagttcagc cagttcatcg gcgacaagct aaagcccaac 1800
accgactaca tcatccagta caccgtcaag ggcaagccgg ccatctacct caagaacaag 1860
agcaccggct acatcaccta cgaggacacc aatggaaatt ctgaggagtt ccaaacaatt 1920
gctgtgaagt tcacctcaga aacagatttg agccagaccc acctggtggt caagagccaa 1980
aatggatatg aagcatgggg agacaacttc atcatcctgg aggccaagct cttcgagaca 2040
ccagaaagcc cggagctcat caagttcaat gattgggaga ggttcggcac cacctacatc 2100
accggcaatg agctgaggat tgatcattca agaggaggct acttcgcca aagcctcaac 2160
atcgacagct acagcaccta cgacctcagc ttcagcttca gcggcctctg ggccaagggtg 2220
attgtgaaga acagccgcyg cgtggtgctc ttcgagaagg tgaagaacaa tggaaagcagc 2280
tatgaggaca tctcagagag cttcaccacc gccagcaaca aggatggctt cttcatcgag 2340
ctcaccgcyg agaggacaag cagcaccttc cacagcttca gagacatcag catcaaggag 2400
aagattgaat aa 2412

<210> 13
<211> 2412
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Secuencia variante Axmi115

<400> 13

atgaacatga acaacaccaa gctcaatgca agggcgctgc cgagcttcat cgactacttc 60
aatggcatct atggcttcgc caccggcatc aaggacatca tgaacatgat cttcaagacc 120
gacaccggcyg gcgacctcac cttggatgag atcctcaaga accagcagct gctgaatgag 180

ES 2 743 322 T3

atctcaggca agctggacgg cgtcaatgga agcctcaacg acctcattgc tcaaggcaac 240
 ctcaacaccg agctgagcaa ggagatcctc aagattgcaa atgagcagaa ccaggtgctg 300
 aatgatgtca acaacaagct ggacgccatc aacacatgc tcaacatcta cctgccaaag 360
 atcacctcaa tgctctctga tgtgatgaag cagaactacg cgctgagcct ccagattgag 420
 tacctctcaa ggcagctgca agagatctcc gacaagctgg atgtcatcaa cctcaatgtg 480
 ctcatcaaca gcaccttgac agagatcacg ccaagctacc agaggatcaa gtatgtcaat 540
 gagaagtctg acaagctcac cttcgccacc gagagcacc tccgcgcca gcaaggcatc 600
 ttcaatgaag attcatttga caacaacacc ttggagaact tgacagacct cgccgagctg 660
 gccaagagca tcaccaagaa tgatgtggac agcttcgagt tctacctca caccttccat 720
 gatgtgctca tcggcaacaa cctctttgga agaagcgcgc tcaagacggc atcagagctc 780
 atcaccaagg atgagatcaa gacaagcggc agcgagatcg gcaaggtcta cagcttcctc 840
 atcgtgctga catcattgca agccaaggcc ttcctcacct tgacaacctg ccgcaagttg 900
 ctgggcctct ccgacatcga ctacacctcc atcatgaatg agcacctcaa caatgagaag 960
 aatgagttca gagacaacat cctgccggcg ctgagcaaca agttcagcaa cccaagctac 1020
 gccaagacca tcggctcaga caactacgcc aaggtgatcc tggagagcga gcctggctac 1080
 gcgctggtgg gcttcgagat catcaatgat ccaattcctg ttctcaaggc ctacaaggcc 1140
 aagctgaagc agaactacca ggtggacaac cagagcttga gcgagatcgt ctacctggac 1200
 atcgacaagc tcttctgccc ggagaactca gagcagaagt actacaccaa gaacctcacc 1260
 ttccctgatg gatatgtcat caccaagatc accttcgaga agaagctgaa caacctcatc 1320
 tacgaggcca ccgccaactt ctatgatcca tcaacaggag acatcgacct caacaagaag 1380
 caagtggaga gcaccttccc tcaaacagac tacatcacca tggacattgg agatgatgat 1440
 ggcatctaca tgccgctcgg cgtcatctca gaaaccttct tgacgcccac caacagcttc 1500
 ggctggagg tggacgcca gagcaagacc ttgacgctca agtgcaagag ctacctcagg 1560
 gagtacctgc tggagagtga tttgaagaac aaggagacag ggctgatcgc gccgccaat 1620
 gtgttcatca gcaatgtggt gaagaactgg gacatcgagg aggattcatt ggagccatgg 1680
 gtggccaaca acaagaatgc ttatgtggac aacaccggcg gcattgaaag aagcaaggcg 1740
 ctcttcaccc aaggagatgg agttttcagc cagttcatcg gcgacaagct aaagcccaac 1800
 accgactaca tcatccagta caccgtcaag ggcaagccgg ccatctacct caagaacaag 1860
 agcaccggct acatcaccta cgaggacacc aatggaaatt ctgaggagt ccaacaatt 1920
 gctgtgaagt tcacctcaga aacagatttg agccagaccc acctggtggt caagagccaa 1980
 aatggatatg aagcatgggg agacaacttc atcatcctgg aggccaagct cttcgagaca 2040
 ccagaaagcc cggagctcat caagttcaat gattgggaga ggttcggcac cacctacatc 2100

ES 2 743 322 T3

accggcaatg agctgaggat tgatcattca agaggaggct acttccgcca aagcctcaac 2160
 atcgacagct acagcaccta cgacctcagc ttcagcttca gcggcctctg ggccaaggtg 2220
 attgtgaaga acagccgcgg cgtggtgctc ttcgagaagg tgaagaacaa tggaagcagc 2280
 tatgaggaca tctcagagag cttcaccacc gccagcaaca aggatggctt cttcatcgag 2340
 ctcaccgccg agaggacaag cagcaccttc cacagcttca gagacatcag catcaaggag 2400
 aagattgaat aa 2412

<210> 14
 <211> 2412
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Secuencia variante Axmi115

<400> 14

atgaacatga acaacaccaa gctcaatgca agggcgctgc cgagcttcat cgactacttc 60
 aatggcatct atggcttcgc caccggcatc aaggacatca tgaacatgat cttcaagacc 120
 gacaccggcg gcgacctcac cttggatgag atcctcaaga accagcagct gctgaatgag 180
 atctcaggca agctggacgg cgtcaatgga agcctcaacg acctcattgc tcaaggcaac 240
 ctcaacaccg agctgagcaa ggagatcctc aagattgcaa atgagcagaa ccaggtgctg 300
 aatgatgtca acaacaagct ggacgccatc aacaccatgc tcaacatcta cctgccaaag 360
 atcacctcaa tgctctctga tgtgatgaag cagaactacg cgctgagcct ccagattgag 420
 tacctctcaa ggcagctgca agagatctcc gacaagctgg atgtcatcaa cctcaatgtg 480
 ctcatcaaca gcaccttgac agagatcagc ccaagctacc agaggatcaa gtatgtcaat 540
 gagaagttcg acaagctcac cttcgccacc gagagcacc cccgcgcca gcaaggcatc 600
 ttcaatgaag attcatttga caacaacacc ttggagaact tgacagacct cgccgagctg 660
 gccaaagca tcaccaagaa tgatgtggac agcttcgagt tctacctcca caccttccat 720
 gatgtgctca tcggcaacaa cctctttgga agaagcgcgc tcaagacggc atcagagctc 780
 atcaccaagg atgagatcaa gacaagcggc agcgagatcg gcaaggtcta cagcttcctc 840
 atcgtgctga catcattgca agccaaggcc ttcctcacct tgacaacctg ccgcaagttg 900
 ctgggcctct ccgacatcga ctacacctcc atcatgaatg agcacctcaa caatgagaag 960
 aatgagttca gagacaacat cctgcccggc ctgagcaaca agttcagcaa cccaagctac 1020
 gccaaagca tcggctcaga caactacgcc aaggtgatcc tggagagcga gcctggctac 1080
 gcgctggtgg gcttcgagat catcaatgat ccaattcctg ttctcaaggc ctacaaggcc 1140
 aagctgaagc agaactacca ggtggacaac cagagcttga gcgagatcgt ctacctggac 1200

ES 2 743 322 T3

atcgacaagc tcttctgccc ggagaactca gagcagaagt actacaccaa gaacctcacc 1260
 ttccctgatg gatatgtcat caccaagatc accttcgaga agaagctgaa caacctcatc 1320
 tacgaggcca cgcceaactt ctatgatcca tcaacaggag acatcgacct caacaagaag 1380
 caagtggaga gcaccttccc tcaaacagac tacatcacca tggacattgg agatgatgat 1440
 ggcattctaca tgccgctcgg cgtcatctca gaaaccttct tgacgcccat caacagcttc 1500
 ggcctggagg tggacgcaa gagcaagacc ttgacgctca agtgcaagag ctacctcagg 1560
 gagtacctgc tggagagtga tttgaagaac aaggagacag ggctgatcgc gccgccaat 1620
 gtgttcatca gcaatgtggg gaagaactgg gacatcgagg aggattcatt ggagccatgg 1680
 gtggccaaca acaagaatgc ttatgtggac aacaccggcg gcattgaaag aagcaaggcg 1740
 ctcttcaccc aaggagatgg agagttcagc cagttcatcg gcgacaagct aaagcccaac 1800
 accgactaca tcatccagta caccgtcaag ggcaagccgg ccatctacct caagaacaag 1860
 agcaccggct acatcaccta cgaggacacc aatggaaatt ctgaggagtt ccaaacaatt 1920
 gctgtgaagt tcacctcaga aacagatttg agccagaccc acctggtggt caagagccaa 1980
 aatggatatg aagcatgggg agacaacttc atcatcctgg aggccaagct cttcgagaca 2040
 ccagaaagcc cggagctcat caagttcaat gattgggaga ggttcggcac cacctacatc 2100
 accggcaatg agctgaggat tgatcattca agaggaggct acttccgcca aagcctcaac 2160
 atcgacagct acagcaccta cgacctcagc ttcagcttca gcggcctctg ggccaaggtg 2220
 attgtgaaga acagccgagg cgtggtgctc ttcgagaagg tgaagaacaa tgggaagcagc 2280
 tatgaggaca tctcagagag cttcaccacc tgcagcaaca aggatggctt cttcatcgag 2340
 ctcaccgccc agaggacaag cagcaccttc cacagcttca gagacatcag catcaaggag 2400
 aagattgaat aa 2412

<210> 15

<211> 803

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia variante AXMI115

<400> 15

Met Asn Met Asn Asn Thr Lys Leu Asn Ala Arg Ala Leu Pro Ser Phe
 1 5 10 15

Ile Asp Tyr Phe Asn Gly Ile Tyr Gly Phe Ala Thr Gly Ile Lys Asp
 20 25 30

Ile Met Asn Met Ile Phe Lys Thr Asp Thr Gly Gly Asn Leu Thr Leu
 35 40 45

ES 2 743 322 T3

Asp Glu Ile Leu Lys Asn Gln Gln Leu Leu Asn Glu Ile Ser Gly Lys
 50 55 60

Leu Asp Gly Val Asn Gly Ser Leu Asn Asp Leu Ile Ala Gln Gly Asn
 65 70 75 80

Leu Asn Thr Glu Leu Ser Lys Glu Ile Leu Lys Ile Ala Asn Glu Gln
 85 90 95

Asn Gln Val Leu Asn Asp Val Asn Asn Lys Leu Asp Ala Ile Asn Thr
 100 105 110

Met Leu His Ile Tyr Leu Pro Lys Ile Thr Ser Met Leu Ser Asp Val
 115 120 125

Met Lys Gln Asn Tyr Ala Leu Ser Leu Gln Ile Glu Tyr Leu Ser Lys
 130 135 140

Gln Leu Gln Glu Ile Ser Asp Lys Leu Asp Ile Ile Asn Val Asn Val
 145 150 155 160

Leu Ile Asn Ser Thr Leu Thr Glu Ile Thr Pro Ala Tyr Gln Arg Ile
 165 170 175

Lys Tyr Val Asn Glu Lys Phe Asp Lys Leu Thr Phe Ala Thr Glu Ser
 180 185 190

Thr Leu Arg Ala Lys Gln Gly Ile Phe Asn Glu Asp Ser Phe Asp Asn
 195 200 205

Asn Thr Leu Glu Asn Leu Thr Asp Leu Ala Glu Leu Ala Lys Ser Ile
 210 215 220

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

Asp Val Leu Ile Gly Asn Asn Leu Phe Gly Arg Ser Ala Leu Lys Thr
 245 250 255

Ala Ser Glu Leu Ile Thr Lys Asp Glu Ile Lys Thr Ser Gly Ser Glu
 260 265 270

Ile Gly Lys Val Tyr Ser Phe Leu Ile Val Leu Thr Ser Leu Gln Ala
 275 280 285

Lys Ala Phe Leu Thr Leu Thr Thr Cys Arg Lys Leu Leu Gly Leu Ser

ES 2 743 322 T3

290						295										300
Asp	Ile	Asp	Tyr	Thr	Ser	Ile	Met	Asn	Glu	His	Leu	Asn	Asn	Glu	Lys	
305					310					315					320	
Asn	Glu	Phe	Arg	Asp	Asn	Ile	Leu	Pro	Ala	Leu	Ser	Asn	Lys	Phe	Ser	
				325					330					335		
Asn	Pro	Ser	Tyr	Ala	Lys	Thr	Ile	Gly	Ser	Asp	Asn	Tyr	Ala	Lys	Val	
			340					345					350			
Ile	Leu	Glu	Ser	Glu	Pro	Gly	Tyr	Ala	Leu	Val	Gly	Phe	Glu	Ile	Ile	
		355					360					365				
Asn	Asp	Pro	Ile	Pro	Val	Leu	Lys	Ala	Tyr	Lys	Ala	Lys	Leu	Lys	Gln	
	370					375					380					
Asn	Tyr	Gln	Val	Asp	Asn	Gln	Ser	Leu	Ser	Glu	Ile	Val	Tyr	Leu	Asp	
385					390					395					400	
Ile	Asp	Lys	Leu	Phe	Cys	Pro	Glu	Asn	Ser	Glu	Gln	Lys	Tyr	Tyr	Thr	
				405					410					415		
Lys	Asn	Leu	Thr	Phe	Pro	Asp	Gly	Tyr	Val	Ile	Thr	Lys	Ile	Thr	Phe	
			420					425					430			
Glu	Lys	Lys	Leu	Asn	Asn	Leu	Ile	Tyr	Glu	Ala	Thr	Ala	Asn	Phe	Tyr	
		435					440					445				
Asp	Pro	Ser	Thr	Gly	Asp	Ile	Asp	Leu	Asn	Lys	Lys	Gln	Val	Glu	Ser	
	450					455						460				
Thr	Phe	Pro	Gln	Thr	Asp	Tyr	Ile	Thr	Met	Asp	Ile	Gly	Asp	Asp	Asp	
465					470					475					480	
Gly	Ile	Tyr	Met	Pro	Leu	Gly	Val	Ile	Ser	Glu	Thr	Phe	Leu	Thr	Pro	
				485					490					495		
Ile	Asn	Ser	Phe	Gly	Leu	Glu	Val	Asp	Ala	Lys	Ser	Lys	Thr	Leu	Thr	
			500					505					510			
Leu	Lys	Cys	Lys	Ser	Tyr	Leu	Arg	Glu	Tyr	Leu	Leu	Glu	Ser	Asp	Leu	
		515					520					525				
Lys	Asn	Lys	Glu	Thr	Gly	Leu	Ile	Ala	Pro	Pro	Asn	Val	Phe	Ile	Ser	
	530					535					540					

ES 2 743 322 T3

Asn Val Val Lys Asn Trp Asp Ile Glu Glu Asp Ser Leu Glu Pro Trp
 545 550 555 560

Val Ala Asn Asn Lys Asn Ala Tyr Val Asp Asn Thr Gly Gly Ile Glu
 565 570 575

Arg Ser Lys Ala Leu Phe Thr Gln Gly Asp Gly Glu Phe Ser Gln Phe
 580 585 590

Ile Gly Asp Lys Leu Lys Pro Asn Thr Asp Tyr Ile Ile Gln Tyr Thr
 595 600 605

Val Lys Gly Lys Pro Ala Ile Tyr Leu Lys Asn Lys Ser Thr Gly Tyr
 610 615 620

Ile Thr Tyr Glu Asp Thr Asn Gly Asn Ser Glu Glu Phe Gln Thr Ile
 625 630 635 640

Ala Val Lys Phe Thr Ser Glu Thr Asp Leu Ser Gln Thr His Leu Val
 645 650 655

Phe Lys Ser Gln Asn Gly Tyr Glu Ala Trp Gly Asp Asn Phe Ile Ile
 660 665 670

Leu Glu Ala Lys Leu Phe Glu Thr Pro Glu Ser Pro Glu Leu Ile Lys
 675 680 685

Phe Asn Asp Trp Glu Arg Phe Gly Thr Thr Tyr Ile Thr Gly Asn Glu
 690 695 700

Leu Arg Ile Asp His Ser Arg Gly Gly Tyr Phe Arg Gln Ser Leu Asn
 705 710 715 720

Ile Asp Ser Tyr Ser Thr Tyr Asp Leu Ser Phe Ser Phe Ser Gly Leu
 725 730 735

Trp Ala Lys Val Ile Val Lys Asn Ser Arg Gly Val Val Leu Phe Glu
 740 745 750

Lys Val Lys Asn Asn Gly Ser Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Glu Ser Phe
 755 760 765

Thr Thr Ala Ser Asn Lys Asp Gly Phe Phe Ile Glu Leu Thr Ala Glu
 770 775 780

Arg Thr Ser Ser Thr Phe His Ser Phe Arg Asp Ile Ser Ile Lys Glu
 785 790 795 800

ES 2 743 322 T3

Lys Ile Glu

5 <210> 16
 <211> 798
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia variante AXMI115

<400> 16

```

Met Asn Met Asn Asn Thr Lys Leu Asn Ala Arg Ala Leu Pro Ser Phe
 1           5           10           15

Ile Asp Tyr Phe Asn Gly Ile Tyr Gly Phe Ala Thr Gly Ile Lys Asp
 20           25           30

Ile Met Asn Met Ile Phe Lys Thr Asp Thr Gly Gly Asn Leu Thr Leu
 35           40           45

Asp Glu Ile Leu Lys Asn Gln Gln Leu Leu Asn Glu Ile Ser Gly Lys
 50           55           60

Leu Asp Gly Val Asn Gly Ser Leu Asn Asp Leu Ile Ala Gln Gly Asn
 65           70           75           80

Leu Asn Thr Glu Leu Ser Lys Glu Ile Leu Lys Ile Ala Asn Glu Gln
 85           90           95

Asn Gln Val Leu Asn Asp Val Asn Asn Lys Leu Asp Ala Ile Asn Thr
 100          105          110

Met Leu His Ile Tyr Leu Pro Lys Ile Thr Ser Met Leu Ser Asp Val
 115          120          125

Met Lys Gln Asn Tyr Ala Leu Ser Leu Gln Ile Glu Tyr Leu Ser Lys
 130          135          140

Gln Leu Gln Glu Ile Ser Asp Lys Leu Asp Ile Ile Asn Val Asn Val
 145          150          155          160

Leu Ile Asn Ser Thr Leu Thr Glu Ile Thr Pro Ala Tyr Gln Arg Ile
 165          170          175

Lys Tyr Val Asn Glu Lys Phe Glu Glu Leu Thr Phe Ala Thr Glu Thr
 180          185          190
  
```

ES 2 743 322 T3

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

Leu Thr Glu Leu Thr Glu Leu Ala Lys Ser Val Thr Lys Asn Asp Val
 210 215 220

Asp Gly Phe Glu Phe Tyr Leu Asn Thr Phe His Asp Val Met Val Gly
 225 230 235 240

Asn Asn Leu Phe Gly Arg Ser Ala Leu Lys Thr Ala Ser Glu Leu Ile
 245 250 255

Ala Lys Glu Asn Val Lys Thr Ser Gly Ser Glu Val Gly Asn Val Tyr
 260 265 270

Asn Phe Leu Ile Val Leu Thr Ala Leu Gln Ala Lys Ala Phe Leu Thr
 275 280 285

Leu Thr Thr Cys Arg Lys Leu Leu Gly Leu Ser Asp Ile Asp Tyr Thr
 290 295 300

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

Asn Ile Leu Pro Ala Leu Ser Asn Lys Phe Ser Asn Pro Ser Tyr Ala
 325 330 335

Lys Thr Ile Gly Ser Asp Asn Tyr Ala Lys Val Ile Leu Glu Ser Glu
 340 345 350

Pro Gly Tyr Ala Leu Val Gly Phe Glu Ile Ile Asn Asp Pro Ile Pro
 355 360 365

Val Leu Lys Ala Tyr Lys Ala Lys Leu Lys Gln Asn Tyr Gln Val Asp
 370 375 380

Asn Gln Ser Leu Ser Glu Ile Val Tyr Leu Asp Ile Asp Lys Leu Phe
 385 390 395 400

Cys Pro Glu Asn Ser Glu Gln Lys Tyr Tyr Thr Lys Asn Leu Thr Phe
 405 410 415

Pro Asp Gly Tyr Val Ile Thr Lys Ile Thr Phe Glu Lys Lys Leu Asn
 420 425 430

Asn Leu Ile Tyr Glu Ala Thr Ala Asn Phe Tyr Asp Pro Ser Thr Gly
 435 440 445

ES 2 743 322 T3

Asp Ile Asp Leu Asn Lys Lys Gln Val Glu Ser Thr Phe Pro Gln Thr
 450 455 460

Asp Tyr Ile Thr Met Asp Ile Gly Asp Asp Asp Gly Ile Tyr Met Pro
 465 470 475 480

Leu Gly Val Ile Ser Glu Thr Phe Leu Thr Pro Ile Asn Ser Phe Gly
 485 490 495

Leu Glu Val Asp Ala Lys Ser Lys Thr Leu Thr Leu Lys Cys Lys Ser
 500 505 510

Tyr Leu Arg Glu Tyr Leu Leu Glu Ser Asp Leu Lys Asn Lys Glu Thr
 515 520 525

Gly Leu Ile Ala Pro Pro Asn Val Phe Ile Ser Asn Val Val Lys Asn
 530 535 540

Trp Asp Ile Glu Glu Asp Ser Leu Glu Pro Trp Val Ala Asn Asn Lys
 545 550 555 560

Asn Ala Tyr Val Asp Asn Thr Gly Gly Ile Glu Arg Ser Lys Ala Leu
 565 570 575

Phe Thr Gln Gly Asp Gly Glu Phe Ser Gln Phe Ile Gly Asp Lys Leu
 580 585 590

Lys Pro Asn Thr Asp Tyr Ile Ile Gln Tyr Thr Val Lys Gly Lys Pro
 595 600 605

Ala Ile Tyr Leu Lys Asn Lys Ser Thr Gly Tyr Ile Thr Tyr Glu Asp
 610 615 620

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

Ser Glu Thr Asp Leu Ser Gln Thr His Leu Val Phe Lys Ser Gln Asn
 645 650 655

Gly Tyr Glu Ala Trp Gly Asp Asn Phe Ile Ile Leu Glu Ala Lys Leu
 660 665 670

Phe Glu Thr Pro Glu Ser Pro Glu Leu Ile Lys Phe Asn Asp Trp Glu
 675 680 685

Arg Phe Gly Thr Thr Tyr Ile Thr Gly Asn Glu Leu Arg Ile Asp His
 690 695 700

ES 2 743 322 T3

Ser Arg Gly Gly Tyr Phe Arg Gln Ser Leu Asn Ile Asp Ser Tyr Ser
 705 710 715 720

Thr Tyr Asp Leu Ser Phe Ser Phe Ser Gly Leu Trp Ala Lys Val Ile
 725 730 735

Val Lys Asn Ser Arg Gly Val Val Leu Phe Glu Lys Val Lys Asn Asn
 740 745 750

Gly Ser Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Glu Ser Phe Thr Thr Ala Ser Asn
 755 760 765

Lys Asp Gly Phe Phe Ile Glu Leu Thr Ala Glu Arg Thr Ser Ser Thr
 770 775 780

Phe His Ser Phe Arg Asp Ile Ser Ile Lys Glu Lys Ile Glu
 785 790 795

<210> 17
 <211> 795
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Secuencia variante AXMI115

<400> 17

Met Asn Met Asn Asn Thr Lys Leu Asn Ala Arg Ala Leu Pro Ser Phe
 1 5 10 15

Ile Asp Tyr Phe Asn Gly Ile Tyr Gly Phe Ala Thr Gly Ile Lys Asp
 20 25 30

Ile Met Asn Met Ile Phe Lys Thr Asp Thr Gly Gly Asn Leu Thr Leu
 35 40 45

Asp Glu Ile Leu Lys Asn Gln Gln Leu Leu Asn Glu Ile Ser Gly Lys
 50 55 60

Leu Asp Gly Val Asn Gly Ser Leu Asn Asp Leu Ile Ala Gln Gly Asn
 65 70 75 80

Leu Asn Thr Glu Leu Ser Lys Glu Ile Leu Lys Ile Ala Asn Glu Gln
 85 90 95

Asn Gln Val Leu Asn Asp Val Asn Asn Lys Leu Asp Ala Ile Asn Thr
 100 105 110

ES 2 743 322 T3

Met Leu His Ile Tyr Leu Pro Lys Ile Thr Ser Met Leu Ser Asp Val
115 120 125

Met Lys Gln Asn Tyr Ala Leu Ser Leu Gln Ile Glu Tyr Leu Ser Lys
130 135 140

Gln Leu Gln Glu Ile Ser Asp Lys Leu Asp Ile Ile Asn Val Asn Val
145 150 155 160

Leu Ile Asn Ser Thr Leu Thr Glu Ile Thr Pro Ala Tyr Gln Arg Ile
165 170 175

Lys Tyr Val Asn Glu Lys Phe Glu Glu Leu Thr Phe Ala Thr Glu Thr
180 185 190

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

Leu Thr Glu Leu Thr Glu Leu Ala Lys Ser Val Thr Lys Asn Asp Val
210 215 220

Asp Gly Phe Glu Phe Tyr Leu Asn Thr Phe His Asp Val Met Val Gly
225 230 235 240

Asn Asn Leu Phe Gly Arg Ser Ala Leu Lys Thr Ala Ser Glu Leu Ile
245 250 255

Ala Lys Glu Asn Val Lys Thr Ser Gly Ser Glu Val Gly Asn Val Tyr
260 265 270

Asn Phe Leu Ile Val Leu Thr Ala Leu Gln Ala Lys Ala Phe Leu Thr
275 280 285

Leu Thr Thr Cys Arg Lys Leu Leu Gly Leu Ala Asp Ile Asp Tyr Thr
290 295 300

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

Asn Ile Leu Pro Thr Leu Ser Asn Thr Phe Ser Asn Pro Asn Tyr Ala
325 330 335

Lys Val Lys Gly Ser Asp Glu Asp Ala Lys Met Ile Val Glu Ala Lys
340 345 350

Pro Gly His Ala Leu Val Gly Phe Glu Met Ser Asn Asp Ser Ile Thr
355 360 365

ES 2 743 322 T3

Val Leu Lys Val Tyr Glu Ala Lys Leu Lys Gln Asn Tyr Gln Val Asp
 370 375 380

Lys Asp Ser Leu Ser Glu Val Ile Tyr Gly Asp Met Asp Lys Leu Leu
 385 390 395 400

Cys Pro Asp Gln Ser Glu Gln Ile Tyr Tyr Thr Asn Asn Ile Val Phe
 405 410 415

Pro Asn Glu Tyr Val Ile Thr Lys Ile Asp Phe Thr Lys Lys Met Lys
 420 425 430

Thr Leu Arg Tyr Glu Val Thr Ala Asn Ser Tyr Asp Ser Ser Thr Gly
 435 440 445

Glu Ile Asp Leu Asn Lys Lys Lys Val Glu Ser Ser Glu Ala Glu Tyr
 450 455 460

Arg Thr Leu Ser Ala Lys Asp Asp Gly Val Tyr Met Pro Leu Gly Val
 465 470 475 480

Ile Ser Glu Thr Phe Leu Thr Pro Ile Asn Gly Phe Gly Leu Gln Ala
 485 490 495

Asp Glu Asn Ser Arg Leu Ile Thr Leu Thr Cys Lys Ser Tyr Leu Arg
 500 505 510

Glu Leu Leu Leu Ala Thr Asp Leu Ser Asn Lys Glu Thr Lys Leu Ile
 515 520 525

Val Pro Pro Ser Gly Phe Ile Ser Asn Ile Val Glu Asn Gly Asn Leu
 530 535 540

Glu Gly Glu Asn Leu Glu Pro Trp Ile Ala Asn Asn Lys Asn Ala Tyr
 545 550 555 560

Val Asp His Thr Gly Gly Val Asn Gly Thr Arg Ala Leu Tyr Val His
 565 570 575

Lys Asp Gly Gly Phe Ser Gln Phe Ile Gly Asp Lys Leu Lys Pro Lys
 580 585 590

Thr Glu Tyr Val Ile Gln Tyr Thr Val Lys Gly Lys Pro Ala Ile Tyr
 595 600 605

Leu Lys Asn Lys Ser Thr Gly Tyr Ile Thr Tyr Glu Asp Thr Asn Gly

ES 2 743 322 T3

610 615 620

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

Asp Leu Ser Gln Thr His Leu Val Phe Lys Ser Gln Asn Gly Tyr Glu
645 650 655

Ala Trp Gly Asp Asn Phe Ile Ile Leu Glu Ala Lys Leu Phe Glu Thr
660 665 670

Pro Glu Ser Pro Glu Leu Ile Lys Phe Asn Asp Trp Glu Arg Phe Gly
675 680 685

Thr Thr Tyr Ile Thr Gly Asn Glu Leu Arg Ile Asp His Ser Arg Gly
690 695 700

Gly Tyr Phe Arg Gln Ser Leu Asn Ile Asp Ser Tyr Ser Thr Tyr Asp
705 710 715 720

Leu Ser Phe Ser Phe Ser Gly Leu Trp Ala Lys Val Ile Val Lys Asn
725 730 735

Ser Arg Gly Val Val Leu Phe Glu Lys Val Lys Asn Asn Gly Ser Ser
740 745 750

Tyr Glu Asp Ile Ser Glu Ser Phe Thr Thr Ala Ser Asn Lys Asp Gly
755 760 765

Phe Phe Ile Glu Leu Thr Ala Glu Arg Thr Ser Ser Thr Phe His Ser
770 775 780

Phe Arg Asp Ile Ser Ile Lys Glu Lys Ile Glu
785 790 795

<210> 18
<211> 803
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia variante AXMI115

<400> 18

Met Asn Met Asn Asn Thr Lys Leu Asn Ala Arg Ala Leu Pro Ser Phe
1 5 10 15

Ile Asp Tyr Phe Asn Gly Ile Tyr Gly Phe Ala Thr Gly Ile Lys Asp
20 25 30

ES 2 743 322 T3

Ile Met Asn Met Ile Phe Lys Thr Asp Thr Gly Gly Asn Leu Thr Leu
35 40 45

Asp Glu Ile Leu Lys Asn Gln Gln Leu Leu Asn Glu Ile Ser Gly Lys
50 55 60

Leu Asp Gly Val Asn Gly Ser Leu Asn Asp Leu Ile Ala Gln Gly Asn
65 70 75 80

Leu Asn Thr Glu Leu Ser Lys Glu Ile Leu Lys Ile Ala Asn Glu Gln
85 90 95

Asn Gln Val Leu Asn Asp Val Asn Asn Lys Leu Asp Ala Ile Asn Thr
100 105 110

Met Leu His Ile Tyr Leu Pro Lys Ile Thr Ser Met Leu Ser Asp Val
115 120 125

Met Lys Gln Asn Tyr Ala Leu Ser Leu Gln Ile Glu Tyr Leu Ser Lys
130 135 140

Gln Leu Gln Glu Ile Ser Asp Lys Leu Asp Ile Ile Asn Val Asn Val
145 150 155 160

Leu Ile Asn Ser Thr Leu Thr Glu Ile Thr Pro Ala Tyr Gln Arg Ile
165 170 175

Lys Tyr Val Asn Glu Lys Phe Asp Lys Leu Thr Phe Ala Thr Glu Ser
180 185 190

Thr Leu Arg Ala Lys Gln Gly Ile Phe Asn Glu Asp Ser Phe Asp Asn
195 200 205

Asn Thr Leu Glu Asn Leu Thr Asp Leu Ala Glu Leu Ala Lys Ser Ile
210 215 220

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

Asp Val Leu Ile Gly Asn Asn Leu Phe Gly Arg Ser Ala Leu Lys Thr
245 250 255

Ala Ser Glu Leu Ile Thr Lys Asp Glu Ile Lys Thr Ser Gly Ser Glu
260 265 270

Ile Gly Lys Val Tyr Ser Phe Leu Ile Val Leu Thr Ser Leu Gln Ala

ES 2 743 322 T3

Lys Asn Lys Glu Thr Gly Leu Ile Ala Pro Pro Asn Val Phe Ile Ser
 530 535 540

Asn Val Val Lys Asn Trp Asp Ile Glu Glu Asp Ser Leu Glu Pro Trp
 545 550 555 560

Val Ala Asn Asn Lys Asn Ala Tyr Val Asp Asn Thr Gly Gly Ile Glu
 565 570 575

Arg Ser Lys Ala Leu Phe Thr Gln Gly Asp Gly Lys Phe Ser Gln Phe
 580 585 590

Ile Gly Asp Lys Leu Lys Pro Asn Thr Asp Tyr Ile Ile Gln Tyr Thr
 595 600 605

Val Lys Gly Lys Pro Ala Ile Tyr Leu Lys Asn Lys Ser Thr Gly Tyr
 610 615 620

Ile Thr Tyr Glu Asp Thr Asn Gly Asn Ser Glu Glu Phe Gln Thr Ile
 625 630 635 640

Ala Val Lys Phe Thr Ser Glu Thr Asp Leu Ser Gln Thr His Leu Val
 645 650 655

Phe Lys Ser Gln Asn Gly Tyr Glu Ala Trp Gly Asp Asn Phe Ile Ile
 660 665 670

Leu Glu Ala Lys Leu Phe Glu Thr Pro Glu Ser Pro Glu Leu Ile Lys
 675 680 685

Phe Asn Asp Trp Glu Arg Phe Gly Thr Thr Tyr Ile Thr Gly Asn Glu
 690 695 700

Leu Arg Ile Asp His Ser Arg Gly Gly Tyr Phe Arg Gln Ser Leu Asn
 705 710 715 720

Ile Asp Ser Tyr Ser Thr Tyr Asp Leu Ser Phe Ser Phe Ser Gly Leu
 725 730 735

Trp Ala Lys Val Ile Val Lys Asn Ser Arg Gly Val Val Leu Phe Glu
 740 745 750

Lys Val Lys Asn Asn Gly Ser Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Glu Ser Phe
 755 760 765

Thr Thr Ala Ser Asn Lys Asp Gly Phe Phe Ile Glu Leu Thr Ala Glu
 770 775 780

ES 2 743 322 T3

Arg Thr Ser Ser Thr Phe His Ser Phe Arg Asp Ile Ser Ile Lys Glu
785 790 795 800

Lys Ile Glu

<210> 19

<211> 803

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia variante AXMI115

<400> 19

Met Asn Met Asn Asn Thr Lys Leu Asn Ala Arg Ala Leu Pro Ser Phe
1 5 10 15

Ile Asp Tyr Phe Asn Gly Ile Tyr Gly Phe Ala Thr Gly Ile Lys Asp
20 25 30

Ile Met Asn Met Ile Phe Lys Thr Asp Thr Gly Gly Asn Leu Thr Leu
35 40 45

Asp Glu Ile Leu Lys Asn Gln Gln Leu Leu Asn Glu Ile Ser Gly Lys
50 55 60

Leu Asp Gly Val Asn Gly Ser Leu Asn Asp Leu Ile Ala Gln Gly Asn
65 70 75 80

Leu Asn Thr Glu Leu Ser Lys Glu Ile Leu Lys Ile Ala Asn Glu Gln
85 90 95

Asn Gln Val Leu Asn Asp Val Asn Asn Lys Leu Asp Ala Ile Asn Thr
100 105 110

Met Leu His Ile Tyr Leu Pro Lys Ile Thr Ser Met Leu Ser Asp Val
115 120 125

Met Lys Gln Asn Tyr Ala Leu Ser Leu Gln Ile Glu Tyr Leu Ser Lys
130 135 140

Gln Leu Gln Glu Ile Ser Asp Lys Leu Asp Ile Ile Asn Val Asn Val
145 150 155 160

Leu Ile Asn Ser Thr Leu Thr Glu Ile Thr Pro Ala Tyr Gln Arg Ile
165 170 175

ES 2 743 322 T3

Lys Tyr Val Asn Glu Lys Phe Asp Lys Leu Thr Phe Ala Thr Glu Ser
 180 185 190

Thr Leu Arg Ala Lys Gln Gly Ile Phe Asn Glu Asp Ser Phe Asp Asn
 195 200 205

Asn Thr Leu Glu Asn Leu Thr Asp Leu Ala Glu Leu Ala Lys Ser Ile
 210 215 220

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

Asp Val Leu Ile Gly Asn Asn Leu Phe Gly Arg Ser Ala Leu Lys Thr
 245 250 255

Ala Ser Glu Leu Ile Thr Lys Asp Glu Ile Lys Thr Ser Gly Ser Glu
 260 265 270

Ile Gly Lys Val Tyr Ser Phe Leu Ile Val Leu Thr Ser Leu Gln Ala
 275 280 285

Lys Ala Phe Leu Thr Leu Thr Thr Cys Arg Lys Leu Leu Gly Leu Ser
 290 295 300

Asp Ile Asp Tyr Thr Ser Ile Met Asn Glu His Leu Asn Asn Glu Lys
 305 310 315 320

Asn Glu Phe Arg Asp Asn Ile Leu Pro Ala Leu Ser Asn Lys Phe Ser
 325 330 335

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

Ile Leu Glu Ser Glu Pro Gly Tyr Ala Leu Val Gly Phe Glu Ile Ile
 355 360 365

Asn Asp Pro Ile Pro Val Leu Lys Ala Tyr Lys Ala Lys Leu Lys Gln
 370 375 380

Asn Tyr Gln Val Asp Asn Gln Ser Leu Ser Glu Ile Val Tyr Leu Asp
 385 390 395 400

Ile Asp Lys Leu Phe Cys Pro Glu Asn Ser Glu Gln Lys Tyr Tyr Thr
 405 410 415

Lys Asn Leu Thr Phe Pro Asp Gly Tyr Val Ile Thr Lys Ile Thr Phe
 420 425 430

ES 2 743 322 T3

Glu Lys Lys Leu Asn Asn Leu Ile Tyr Glu Ala Thr Ala Asn Phe Tyr
 435 440 445
 Asp Pro Ser Thr Gly Asp Ile Asp Leu Asn Lys Lys Gln Val Glu Ser
 450 455 460
 Thr Phe Pro Gln Thr Asp Tyr Ile Thr Met Asp Ile Gly Asp Asp Asp
 465 470 475 480
 Gly Ile Tyr Met Pro Leu Gly Val Ile Ser Glu Thr Phe Leu Thr Pro
 485 490 495
 Ile Asn Ser Phe Gly Leu Glu Val Asp Ala Lys Ser Lys Thr Leu Thr
 500 505 510
 Leu Lys Cys Lys Ser Tyr Leu Arg Glu Tyr Leu Leu Glu Ser Asp Leu
 515 520 525
 Lys Asn Lys Glu Thr Gly Leu Ile Ala Pro Pro Asn Val Phe Ile Ser
 530 535 540
 Asn Val Val Lys Asn Trp Asp Ile Glu Glu Asp Ser Leu Glu Pro Trp
 545 550 555 560
 Val Ala Asn Asn Lys Asn Ala Tyr Val Asp Asn Thr Gly Gly Ile Glu
 565 570 575
 Arg Ser Lys Ala Leu Phe Thr Gln Gly Asp Gly Glu Phe Ser Gln Phe
 580 585 590
 Ile Gly Asp Lys Leu Lys Pro Asn Thr Asp Tyr Ile Ile Gln Tyr Thr
 595 600 605
 Val Lys Gly Lys Pro Ala Ile Tyr Leu Lys Asn Lys Ser Thr Gly Tyr
 610 615 620
 Ile Thr Tyr Glu Asp Thr Asn Gly Asn Ser Glu Glu Phe Gln Thr Ile
 625 630 635 640
 Ala Val Lys Phe Thr Ser Glu Thr Asp Leu Ser Gln Thr His Leu Val
 645 650 655
 Phe Lys Ser Gln Asn Gly Tyr Glu Ala Trp Gly Asp Asn Phe Ile Ile
 660 665 670
 Leu Glu Ala Lys Leu Phe Glu Thr Pro Glu Ser Pro Glu Leu Ile Lys
 675 680 685

ES 2 743 322 T3

Phe Asn Asp Trp Glu Arg Phe Gly Thr Thr Tyr Ile Thr Gly Asn Glu
690 695 700

Leu Arg Ile Asp His Ser Arg Gly Gly Tyr Phe Arg Gln Ser Leu Asn
705 710 715 720

Ile Asp Ser Tyr Ser Thr Tyr Asp Leu Ser Phe Ser Phe Ser Gly Leu
725 730 735

Trp Ala Lys Val Ile Val Lys Asn Ser Arg Gly Val Val Leu Phe Glu
740 745 750

Lys Val Lys Asn Asn Gly Ser Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Glu Ser Phe
755 760 765

Thr Thr Met Ser Asn Lys Asp Gly Phe Phe Ile Glu Leu Thr Ala Glu
770 775 780

Arg Thr Ser Ser Thr Phe His Ser Phe Arg Asp Ile Ser Ile Lys Glu
785 790 795 800

Lys Ile Glu

<210> 20

<211> 803

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia variante AXMI115

<400> 20

Met Asn Met Asn Asn Thr Lys Leu Asn Ala Arg Ala Leu Pro Ser Phe
1 5 10 15

Ile Asp Tyr Phe Asn Gly Ile Tyr Gly Phe Ala Thr Gly Ile Lys Asp
20 25 30

Ile Met Asn Met Ile Phe Lys Thr Asp Thr Gly Gly Asn Leu Thr Leu
35 40 45

Asp Glu Ile Leu Lys Asn Gln Gln Leu Leu Asn Glu Ile Ser Gly Lys
50 55 60

Leu Asp Gly Val Asn Gly Ser Leu Asn Asp Leu Ile Ala Gln Gly Asn
65 70 75 80

ES 2 743 322 T3

Leu Asn Thr Glu Leu Ser Lys Glu Ile Leu Lys Ile Ala Asn Glu Gln
 85 90 95
 Asn Gln Val Leu Asn Asp Val Asn Asn Lys Leu Asp Ala Ile Asn Thr
 100 105 110
 Met Leu His Ile Tyr Leu Pro Lys Ile Thr Ser Met Leu Ser Asp Val
 115 120 125
 Met Lys Gln Asn Tyr Ala Leu Ser Leu Gln Ile Glu Tyr Leu Ser Lys
 130 135 140
 Gln Leu Gln Glu Ile Ser Asp Lys Leu Asp Ile Ile Asn Val Asn Val
 145 150 155 160
 Leu Ile Asn Ser Thr Leu Thr Glu Ile Thr Pro Ala Tyr Gln Arg Ile
 165 170 175
 Lys Tyr Val Asn Glu Lys Phe Asp Lys Leu Thr Phe Ala Thr Glu Ser
 180 185 190
 Thr Leu Arg Ala Lys Gln Gly Ile Phe Asn Glu Asp Ser Phe Asp Asn
 195 200 205
 Asn Thr Leu Glu Asn Leu Thr Asp Leu Ala Glu Leu Ala Lys Ser Ile
 210 215 220
 Thr Lys Asn Asp Val Asp Ser Phe Glu Phe Tyr Leu His Thr Phe His
 225 230 235 240
 Asp Val Leu Ile Gly Asn Asn Leu Phe Gly Arg Ser Ala Leu Lys Thr
 245 250 255
 Ala Ser Glu Leu Ile Thr Lys Asp Glu Ile Lys Thr Ser Gly Ser Glu
 260 265 270
 Ile Gly Lys Val Tyr Ser Phe Leu Ile Val Leu Thr Ser Leu Gln Ala
 275 280 285
 Lys Ala Phe Leu Thr Leu Thr Thr Cys Arg Lys Leu Leu Gly Leu Ser
 290 295 300
 Asp Ile Asp Tyr Thr Ser Ile Met Asn Glu His Leu Asn Asn Glu Lys
 305 310 315 320
 Asn Glu Phe Arg Asp Asn Ile Leu Pro Ala Leu Ser Asn Lys Phe Ser
 325 330 335

ES 2 743 322 T3

Asn Pro Ser Tyr Ala Lys Thr Ile Gly Ser Asp Asn Tyr Ala Lys Val
 340 345 350
 Ile Leu Glu Ser Glu Pro Gly Tyr Ala Leu Val Gly Phe Glu Ile Ile
 355 360 365
 Asn Asp Pro Ile Pro Val Leu Lys Ala Tyr Lys Ala Lys Leu Lys Gln
 370 375 380
 Asn Tyr Gln Val Asp Asn Gln Ser Leu Ser Glu Ile Val Tyr Leu Asp
 385 390 395 400
 Ile Asp Lys Leu Phe Cys Pro Glu Asn Ser Glu Gln Lys Tyr Tyr Thr
 405 410 415
 Lys Asn Leu Thr Phe Pro Asp Gly Tyr Val Ile Thr Lys Ile Thr Phe
 420 425 430
 Glu Lys Lys Leu Asn Asn Leu Ile Tyr Glu Ala Thr Ala Asn Phe Tyr
 435 440 445
 Asp Pro Ser Thr Gly Asp Ile Asp Leu Asn Lys Lys Gln Val Glu Ser
 450 455 460
 Thr Phe Pro Gln Thr Asp Tyr Ile Thr Met Asp Ile Gly Asp Asp Asp
 465 470 475 480
 Gly Ile Tyr Met Pro Leu Gly Val Ile Ser Glu Thr Phe Leu Thr Pro
 485 490 495
 Ile Asn Ser Phe Gly Leu Glu Val Asp Ala Lys Ser Lys Thr Leu Thr
 500 505 510
 Leu Lys Cys Lys Ser Tyr Leu Arg Glu Tyr Leu Leu Glu Ser Asp Leu
 515 520 525
 Lys Asn Lys Glu Thr Gly Leu Ile Ala Pro Pro Asn Val Phe Ile Ser
 530 535 540
 Asn Val Val Lys Asn Trp Asp Ile Glu Glu Asp Ser Leu Glu Pro Trp
 545 550 555 560
 Val Ala Asn Asn Lys Asn Ala Tyr Val Asp Asn Thr Gly Gly Ile Glu
 565 570 575
 Arg Ser Lys Ala Leu Phe Thr Val Gly Asp Gly Glu Phe Ser Gln Phe

ES 2 743 322 T3

580 585 590

Ile Gly Asp Lys Leu Lys Pro Asn Thr Asp Tyr Ile Ile Gln Tyr Thr
595 600 605

Val Lys Gly Lys Pro Ala Ile Tyr Leu Lys Asn Lys Ser Thr Gly Tyr
610 615 620

Ile Thr Tyr Glu Asp Thr Asn Gly Asn Ser Glu Glu Phe Gln Thr Ile
625 630 635 640

Ala Val Lys Phe Thr Ser Glu Thr Asp Leu Ser Gln Thr His Leu Val
645 650 655

Phe Lys Ser Gln Asn Gly Tyr Glu Ala Trp Gly Asp Asn Phe Ile Ile
660 665 670

Leu Glu Ala Lys Leu Phe Glu Thr Pro Glu Ser Pro Glu Leu Ile Lys
675 680 685

Phe Asn Asp Trp Glu Arg Phe Gly Thr Thr Tyr Ile Thr Gly Asn Glu
690 695 700

Leu Arg Ile Asp His Ser Arg Gly Gly Tyr Phe Arg Gln Ser Leu Asn
705 710 715 720

Ile Asp Ser Tyr Ser Thr Tyr Asp Leu Ser Phe Ser Phe Ser Gly Leu
725 730 735

Trp Ala Lys Val Ile Val Lys Asn Ser Arg Gly Val Val Leu Phe Glu
740 745 750

Lys Val Lys Asn Asn Gly Ser Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Glu Ser Phe
755 760 765

Thr Thr Ala Ser Asn Lys Asp Gly Phe Phe Ile Glu Leu Thr Ala Glu
770 775 780

Arg Thr Ser Ser Thr Phe His Ser Phe Arg Asp Ile Ser Ile Lys Glu
785 790 795 800

Lys Ile Glu

<210> 21
<211> 803
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Secuencia variante AXMI115

<400> 21

ES 2 743 322 T3

Met Asn Met Asn Asn Thr Lys Leu Asn Ala Arg Ala Leu Pro Ser Phe
1 5 10 15

Ile Asp Tyr Phe Asn Gly Ile Tyr Gly Phe Ala Thr Gly Ile Lys Asp
20 25 30

Ile Met Asn Met Ile Phe Lys Thr Asp Thr Gly Gly Asn Leu Thr Leu
35 40 45

Asp Glu Ile Leu Lys Asn Gln Gln Leu Leu Asn Glu Ile Ser Gly Lys
50 55 60

Leu Asp Gly Val Asn Gly Ser Leu Asn Asp Leu Ile Ala Gln Gly Asn
65 70 75 80

Leu Asn Thr Glu Leu Ser Lys Glu Ile Leu Lys Ile Ala Asn Glu Gln
85 90 95

Asn Gln Val Leu Asn Asp Val Asn Asn Lys Leu Asp Ala Ile Asn Thr
100 105 110

Met Leu His Ile Tyr Leu Pro Lys Ile Thr Ser Met Leu Ser Asp Val
115 120 125

Met Lys Gln Asn Tyr Ala Leu Ser Leu Gln Ile Glu Tyr Leu Ser Lys
130 135 140

Gln Leu Gln Glu Ile Ser Asp Lys Leu Asp Ile Ile Asn Val Asn Val
145 150 155 160

Leu Ile Asn Ser Thr Leu Thr Glu Ile Thr Pro Ala Tyr Gln Arg Ile
165 170 175

Lys Tyr Val Asn Glu Lys Phe Asp Lys Leu Thr Phe Ala Thr Glu Ser
180 185 190

Thr Leu Arg Ala Lys Gln Gly Ile Phe Asn Glu Asp Ser Phe Asp Asn
195 200 205

Asn Thr Leu Glu Asn Leu Thr Asp Leu Ala Glu Leu Ala Lys Ser Ile
210 215 220

Thr Lys Asn Asp Val Asp Ser Phe Glu Phe Tyr Leu His Thr Phe His

ES 2 743 322 T3

Gly Ile Tyr Met Pro Leu Gly Val Ile Ser Glu Thr Phe Leu Thr Pro
485 490 495

Ile Asn Ser Phe Gly Leu Glu Val Asp Ala Lys Ser Lys Thr Leu Thr
500 505 510

Leu Lys Cys Lys Ser Tyr Leu Arg Glu Tyr Leu Leu Glu Ser Asp Leu
515 520 525

Lys Asn Lys Glu Thr Gly Leu Ile Ala Pro Pro Asn Val Phe Ile Ser
530 535 540

Asn Val Val Lys Asn Trp Asp Ile Glu Glu Asp Ser Leu Glu Pro Trp
545 550 555 560

Val Ala Asn Asn Lys Asn Ala Tyr Val Asp Asn Thr Gly Gly Ile Glu
565 570 575

Arg Ser Lys Ala Leu Phe Thr Gln Gly Asp Gly Glu Phe Ser Gln Phe
580 585 590

Ile Gly Asp Lys Leu Lys Pro Asn Thr Asp Tyr Ile Ile Gln Tyr Thr
595 600 605

Val Lys Gly Lys Pro Ala Ile Tyr Leu Lys Asn Lys Ser Thr Gly Tyr
610 615 620

Ile Thr Tyr Glu Asp Thr Asn Gly Asn Ser Glu Glu Phe Gln Thr Ile
625 630 635 640

Ala Val Lys Phe Thr Ser Glu Thr Asp Leu Ser Gln Thr His Leu Val
645 650 655

Phe Lys Ser Gln Asn Gly Tyr Glu Ala Trp Gly Asp Asn Phe Ile Ile
660 665 670

Leu Glu Ala Lys Leu Phe Glu Thr Pro Glu Ser Pro Glu Leu Ile Lys
675 680 685

Phe Asn Asp Trp Glu Arg Phe Gly Thr Thr Tyr Ile Thr Gly Asn Glu
690 695 700

Leu Arg Ile Asp His Ser Arg Gly Gly Tyr Phe Arg Gln Ser Leu Asn
705 710 715 720

Ile Asp Ser Tyr Ser Thr Tyr Asp Leu Ser Phe Ser Phe Ser Gly Leu
725 730 735

ES 2 743 322 T3

Trp Ala Lys Val Ile Val Lys Asn Ser Arg Gly Val Val Leu Phe Glu
 740 745 750

Lys Val Lys Asn Asn Gly Ser Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Glu Asp Phe
 755 760 765

Thr Thr Asn Gly Phe Lys Asp Gly Phe Tyr Ile Glu Leu Thr Ala Glu
 770 775 780

Arg Thr Ser Ser Thr Phe His Ser Phe Arg Asp Ile Ser Ile Lys Glu
 785 790 795 800

Lys Ile Glu

<210> 22

<211> 803

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia variante AXMI115

<400> 22

Met Asn Met Asn Asn Thr Lys Leu Asn Ala Arg Ala Leu Pro Ser Phe
 1 5 10 15

Ile Asp Tyr Phe Asn Gly Ile Tyr Gly Phe Ala Thr Gly Ile Lys Asp
 20 25 30

Ile Met Asn Met Ile Phe Lys Thr Asp Thr Gly Gly Asn Leu Thr Leu
 35 40 45

Asp Glu Ile Leu Lys Asn Gln Gln Leu Leu Asn Glu Ile Ser Gly Lys
 50 55 60

Leu Asp Gly Val Asn Gly Ser Leu Asn Asp Leu Ile Ala Gln Gly Asn
 65 70 75 80

Leu Asn Thr Glu Leu Ser Lys Glu Ile Leu Lys Ile Ala Asn Glu Gln
 85 90 95

Asn Gln Val Leu Asn Asp Val Asn Asn Lys Leu Asp Ala Ile Asn Thr
 100 105 110

Met Leu His Ile Tyr Leu Pro Lys Ile Thr Ser Met Leu Ser Asp Val
 115 120 125

ES 2 743 322 T3

Met Lys Gln Asn Tyr Ala Leu Ser Leu Gln Ile Glu Tyr Leu Ser Lys
130 135 140

Gln Leu Gln Glu Ile Ser Asp Lys Leu Asp Ile Ile Asn Val Asn Val
145 150 155 160

Leu Ile Asn Ser Thr Leu Thr Glu Ile Thr Pro Ala Tyr Gln Arg Ile
165 170 175

Lys Tyr Val Asn Glu Lys Phe Asp Lys Leu Thr Phe Ala Thr Glu Ser
180 185 190

Thr Leu Arg Ala Lys Gln Gly Ile Phe Asn Glu Asp Ser Phe Asp Asn
195 200 205

Asn Thr Leu Glu Asn Leu Thr Asp Leu Ala Glu Leu Ala Lys Ser Ile
210 215 220

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

Asp Val Leu Ile Gly Asn Asn Leu Phe Gly Arg Ser Ala Leu Lys Thr
245 250 255

Ala Ser Glu Leu Ile Thr Lys Asp Glu Ile Lys Thr Ser Gly Ser Glu
260 265 270

Ile Gly Lys Val Tyr Ser Phe Leu Ile Val Leu Thr Ser Leu Gln Ala
275 280 285

Lys Ala Phe Leu Thr Leu Thr Thr Cys Arg Lys Leu Leu Gly Leu Ser
290 295 300

Asp Ile Asp Tyr Thr Ser Ile Met Asn Glu His Leu Asn Asn Glu Lys
305 310 315 320

Asn Glu Phe Arg Asp Asn Ile Leu Pro Ala Leu Ser Asn Lys Phe Ser
325 330 335

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

Ile Leu Glu Ser Glu Pro Gly Tyr Ala Leu Val Gly Phe Glu Ile Ile
355 360 365

Asn Asp Pro Ile Pro Val Leu Lys Ala Tyr Lys Ala Lys Leu Lys Gln
370 375 380

ES 2 743 322 T3

Asn Tyr Gln Val Asp Asn Gln Ser Leu Ser Glu Ile Val Tyr Leu Asp
 385 390 395 400

Ile Asp Lys Leu Phe Cys Pro Glu Asn Ser Glu Gln Lys Tyr Tyr Thr
 405 410 415

Lys Asn Leu Thr Phe Pro Asp Gly Tyr Val Ile Thr Lys Ile Thr Phe
 420 425 430

Glu Lys Lys Leu Asn Asn Leu Ile Tyr Glu Ala Thr Ala Asn Phe Tyr
 435 440 445

Asp Pro Ser Thr Gly Asp Ile Asp Leu Asn Lys Lys Gln Val Glu Ser
 450 455 460

Thr Phe Pro Gln Thr Asp Tyr Ile Thr Met Asp Ile Gly Asp Asp Asp
 465 470 475 480

Gly Ile Tyr Met Pro Leu Gly Val Ile Ser Glu Thr Phe Leu Thr Pro
 485 490 495

Ile Asn Ser Phe Gly Leu Glu Val Asp Ala Lys Ser Lys Thr Leu Thr
 500 505 510

Leu Lys Cys Lys Ser Tyr Leu Arg Glu Tyr Leu Leu Glu Ser Asp Leu
 515 520 525

Lys Asn Lys Glu Thr Gly Leu Ile Ala Pro Pro Asn Val Phe Ile Ser
 530 535 540

Asn Val Val Lys Asn Trp Asp Ile Glu Glu Asp Ser Leu Glu Pro Trp
 545 550 555 560

Val Ala Asn Asn Lys Asn Ala Tyr Val Asp Asn Thr Gly Gly Ile Glu
 565 570 575

Arg Ser Lys Ala Leu Phe Thr Gln Gly Asp Gly Glu Phe Ser Gln Phe
 580 585 590

Ile Gly Asp Lys Leu Lys Pro Asn Thr Asp Tyr Ile Ile Gln Tyr Thr
 595 600 605

Val Lys Gly Lys Pro Ala Ile Tyr Leu Lys Asn Lys Ser Thr Gly Tyr
 610 615 620

Ile Thr Tyr Glu Asp Thr Asn Gly Asn Ser Glu Glu Phe Gln Thr Ile
 625 630 635 640

ES 2 743 322 T3

Ala Val Lys Phe Thr Ser Glu Thr Asp Leu Ser Gln Thr His Leu Val
645 650 655

Phe Lys Ser Gln Asn Gly Tyr Glu Ala Trp Gly Asp Asn Phe Ile Ile
660 665 670

Leu Glu Ala Lys Leu Phe Glu Thr Pro Glu Ser Pro Glu Leu Ile Lys
675 680 685

Phe Asn Asp Trp Glu Arg Phe Gly Thr Thr Tyr Ile Thr Gly Asn Glu
690 695 700

Leu Arg Ile Asp His Ser Arg Gly Gly Tyr Phe Arg Gln Ser Leu Asn
705 710 715 720

Ile Asp Ser Tyr Ser Thr Tyr Asp Leu Ser Phe Ser Phe Ser Gly Leu
725 730 735

Trp Ala Lys Val Ile Val Lys Asn Ser Arg Gly Val Val Leu Phe Glu
740 745 750

Lys Val Lys Asn Asn Gly Ser Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Glu His Phe
755 760 765

Thr Thr Trp Gly Tyr Lys Asp Gly Phe Phe Ile Glu Leu Thr Ala Glu
770 775 780

Arg Thr Ser Ser Thr Phe His Ser Phe Arg Asp Ile Ser Ile Lys Glu
785 790 795 800

Lys Ile Glu

<210> 23

<211> 803

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia variante AXMI115

<400> 23

Met Asn Met Asn Asn Thr Lys Leu Asn Ala Arg Ala Leu Pro Ser Phe
1 5 10 15

Ile Asp Tyr Phe Asn Gly Ile Tyr Gly Phe Ala Thr Gly Ile Lys Asp
20 25 30

ES 2 743 322 T3

Ile Met Asn Met Ile Phe Lys Thr Asp Thr Gly Gly Asp Leu Thr Leu
35 40 45

Asp Glu Ile Leu Lys Asn Gln Gln Leu Leu Asn Glu Ile Ser Gly Lys
50 55 60

Leu Asp Gly Val Asn Gly Ser Leu Asn Asp Leu Ile Ala Gln Gly Asn
65 70 75 80

Leu Asn Thr Glu Leu Ser Lys Glu Ile Leu Lys Ile Ala Asn Glu Gln
85 90 95

Asn Gln Val Leu Asn Asp Val Asn Asn Lys Leu Asp Ala Ile Asn Thr
100 105 110

Met Leu Asn Ile Tyr Leu Pro Lys Ile Thr Ser Met Leu Ser Asp Val
115 120 125

Met Lys Gln Asn Tyr Ala Leu Ser Leu Gln Ile Glu Tyr Leu Ser Arg
130 135 140

Gln Leu Gln Glu Ile Ser Asp Lys Leu Asp Val Ile Asn Leu Asn Val
145 150 155 160

Leu Ile Asn Ser Thr Leu Thr Glu Ile Thr Pro Ser Tyr Gln Arg Ile
165 170 175

Lys Tyr Val Asn Glu Lys Phe Asp Lys Leu Thr Phe Ala Thr Glu Ser
180 185 190

Thr Leu Arg Ala Lys Gln Gly Ile Phe Asn Glu Asp Ser Phe Asp Asn
195 200 205

Asn Thr Leu Glu Asn Leu Thr Asp Leu Ala Glu Leu Ala Lys Ser Ile
210 215 220

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

Asp Val Leu Ile Gly Asn Asn Leu Phe Gly Arg Ser Ala Leu Lys Thr
245 250 255

Ala Ser Glu Leu Ile Thr Lys Asp Glu Ile Lys Thr Ser Gly Ser Glu
260 265 270

Ile Gly Lys Val Tyr Ser Phe Leu Ile Val Leu Thr Ser Leu Gln Ala
275 280 285

ES 2 743 322 T3

Lys Ala Phe Leu Thr Leu Thr Thr Cys Arg Lys Leu Leu Gly Leu Ser
 290 295 300
 Asp Ile Asp Tyr Thr Ser Ile Met Asn Glu His Leu Asn Asn Glu Lys
 305 310 315 320
 Asn Glu Phe Arg Asp Asn Ile Leu Pro Ala Leu Ser Asn Lys Phe Ser
 325 330 335
 Asn Pro Ser Tyr Ala Lys Thr Ile Gly Ser Asp Asn Tyr Ala Lys Val
 340 345 350
 Ile Leu Glu Ser Glu Pro Gly Tyr Ala Leu Val Gly Phe Glu Ile Ile
 355 360 365
 Asn Asp Pro Ile Pro Val Leu Lys Ala Tyr Lys Ala Lys Leu Lys Gln
 370 375 380
 Asn Tyr Gln Val Asp Asn Gln Ser Leu Ser Glu Ile Val Tyr Leu Asp
 385 390 395 400
 Ile Asp Lys Leu Phe Cys Pro Glu Asn Ser Glu Gln Lys Tyr Tyr Thr
 405 410 415
 Lys Asn Leu Thr Phe Pro Asp Gly Tyr Val Ile Thr Lys Ile Thr Phe
 420 425 430
 Glu Lys Lys Leu Asn Asn Leu Ile Tyr Glu Ala Thr Ala Asn Phe Tyr
 435 440 445
 Asp Pro Ser Thr Gly Asp Ile Asp Leu Asn Lys Lys Gln Val Glu Ser
 450 455 460
 Thr Phe Pro Gln Thr Asp Tyr Ile Thr Met Asp Ile Gly Asp Asp Asp
 465 470 475 480
 Gly Ile Tyr Met Pro Leu Gly Val Ile Ser Glu Thr Phe Leu Thr Pro
 485 490 495
 Ile Asn Ser Phe Gly Leu Glu Val Asp Ala Lys Ser Lys Thr Leu Thr
 500 505 510
 Leu Lys Cys Lys Ser Tyr Leu Arg Glu Tyr Leu Leu Glu Ser Asp Leu
 515 520 525
 Lys Asn Lys Glu Thr Gly Leu Ile Ala Pro Pro Asn Val Phe Ile Ser

ES 2 743 322 T3

530						535											540
Asn	Val	Val	Lys	Asn	Trp	Asp	Ile	Glu	Glu	Asp	Ser	Leu	Glu	Pro	Trp		
545					550					555					560		
Val	Ala	Asn	Asn	Lys	Asn	Ala	Tyr	Val	Asp	Asn	Thr	Gly	Gly	Ile	Glu		
				565					570					575			
Arg	Ser	Lys	Ala	Leu	Phe	Val	Gln	Gly	Asp	Gly	Glu	Phe	Ser	Gln	Phe		
			580					585					590				
Ile	Gly	Asp	Lys	Leu	Lys	Pro	Asn	Thr	Asp	Tyr	Ile	Ile	Gln	Tyr	Thr		
		595					600					605					
Val	Lys	Gly	Lys	Pro	Ala	Ile	Tyr	Leu	Lys	Asn	Lys	Ser	Thr	Gly	Tyr		
	610					615					620						
Ile	Thr	Tyr	Glu	Asp	Thr	Asn	Gly	Asn	Ser	Glu	Glu	Phe	Gln	Thr	Ile		
625					630					635					640		
Ala	Val	Lys	Phe	Thr	Ser	Glu	Thr	Asp	Leu	Ser	Gln	Thr	His	Leu	Val		
				645					650					655			
Phe	Lys	Ser	Gln	Asn	Gly	Tyr	Glu	Ala	Trp	Gly	Asp	Asn	Phe	Ile	Ile		
			660					665					670				
Leu	Glu	Ala	Lys	Leu	Phe	Glu	Thr	Pro	Glu	Ser	Pro	Glu	Leu	Ile	Lys		
		675					680					685					
Phe	Asn	Asp	Trp	Glu	Arg	Phe	Gly	Thr	Thr	Tyr	Ile	Thr	Gly	Asn	Glu		
	690					695					700						
Leu	Arg	Ile	Asp	His	Ser	Arg	Gly	Gly	Tyr	Phe	Arg	Gln	Ser	Leu	Asn		
705					710					715					720		
Ile	Asp	Ser	Tyr	Ser	Thr	Tyr	Asp	Leu	Ser	Phe	Ser	Phe	Ser	Gly	Leu		
				725					730					735			
Trp	Ala	Lys	Val	Ile	Val	Lys	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Val	Leu	Phe	Glu		
			740					745					750				
Lys	Val	Lys	Asn	Asn	Gly	Ser	Ser	Tyr	Glu	Asp	Ile	Ser	Glu	Ser	Phe		
		755					760					765					
Thr	Thr	Ala	Ser	Asn	Lys	Asp	Gly	Phe	Phe	Ile	Glu	Leu	Thr	Ala	Glu		
	770					775					780						

ES 2 743 322 T3

Arg Thr Ser Ser Thr Phe His Ser Phe Arg Asp Ile Ser Ile Lys Glu
785 790 795 800

Lys Ile Glu

<210> 24

<211> 803

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia variante AXMI115

<400> 24

Met Asn Met Asn Asn Thr Lys Leu Asn Ala Arg Ala Leu Pro Ser Phe
1 5 10 15

Ile Asp Tyr Phe Asn Gly Ile Tyr Gly Phe Ala Thr Gly Ile Lys Asp
20 25 30

Ile Met Asn Met Ile Phe Lys Thr Asp Thr Gly Gly Asp Leu Thr Leu
35 40 45

Asp Glu Ile Leu Lys Asn Gln Gln Leu Leu Asn Glu Ile Ser Gly Lys
50 55 60

Leu Asp Gly Val Asn Gly Ser Leu Asn Asp Leu Ile Ala Gln Gly Asn
65 70 75 80

Leu Asn Thr Glu Leu Ser Lys Glu Ile Leu Lys Ile Ala Asn Glu Gln
85 90 95

Asn Gln Val Leu Asn Asp Val Asn Asn Lys Leu Asp Ala Ile Asn Thr
100 105 110

Met Leu Asn Ile Tyr Leu Pro Lys Ile Thr Ser Met Leu Ser Asp Val
115 120 125

Met Lys Gln Asn Tyr Ala Leu Ser Leu Gln Ile Glu Tyr Leu Ser Arg
130 135 140

Gln Leu Gln Glu Ile Ser Asp Lys Leu Asp Val Ile Asn Leu Asn Val
145 150 155 160

Leu Ile Asn Ser Thr Leu Thr Glu Ile Thr Pro Ser Tyr Gln Arg Ile
165 170 175

Lys Tyr Val Asn Glu Lys Phe Asp Lys Leu Thr Phe Ala Thr Glu Ser

ES 2 743 322 T3

180 185 190

Thr Leu Arg Ala Lys Gln Gly Ile Phe Asn Glu Asp Ser Phe Asp Asn
195 200 205

Asn Thr Leu Glu Asn Leu Thr Asp Leu Ala Glu Leu Ala Lys Ser Ile
210 215 220

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

Asp Val Leu Ile Gly Asn Asn Leu Phe Gly Arg Ser Ala Leu Lys Thr
245 250 255

Ala Ser Glu Leu Ile Thr Lys Asp Glu Ile Lys Thr Ser Gly Ser Glu
260 265 270

Ile Gly Lys Val Tyr Ser Phe Leu Ile Val Leu Thr Ser Leu Gln Ala
275 280 285

Lys Ala Phe Leu Thr Leu Thr Thr Cys Arg Lys Leu Leu Gly Leu Ser
290 295 300

Asp Ile Asp Tyr Thr Ser Ile Met Asn Glu His Leu Asn Asn Glu Lys
305 310 315 320

Asn Glu Phe Arg Asp Asn Ile Leu Pro Ala Leu Ser Asn Lys Phe Ser
325 330 335

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

Ile Leu Glu Ser Glu Pro Gly Tyr Ala Leu Val Gly Phe Glu Ile Ile
355 360 365

Asn Asp Pro Ile Pro Val Leu Lys Ala Tyr Lys Ala Lys Leu Lys Gln
370 375 380

Asn Tyr Gln Val Asp Asn Gln Ser Leu Ser Glu Ile Val Tyr Leu Asp
385 390 395 400

Ile Asp Lys Leu Phe Cys Pro Glu Asn Ser Glu Gln Lys Tyr Tyr Thr
405 410 415

Lys Asn Leu Thr Phe Pro Asp Gly Tyr Val Ile Thr Lys Ile Thr Phe
420 425 430

ES 2 743 322 T3

Glu Lys Lys Leu Asn Asn Leu Ile Tyr Glu Ala Thr Ala Asn Phe Tyr
 435 440 445
 Asp Pro Ser Thr Gly Asp Ile Asp Leu Asn Lys Lys Gln Val Glu Ser
 450 455 460
 Thr Phe Pro Gln Thr Asp Tyr Ile Thr Met Asp Ile Gly Asp Asp Asp
 465 470 475 480
 Gly Ile Tyr Met Pro Leu Gly Val Ile Ser Glu Thr Phe Leu Thr Pro
 485 490 495
 Ile Asn Ser Phe Gly Leu Glu Val Asp Ala Lys Ser Lys Thr Leu Thr
 500 505 510
 Leu Lys Cys Lys Ser Tyr Leu Arg Glu Tyr Leu Leu Glu Ser Asp Leu
 515 520 525
 Lys Asn Lys Glu Thr Gly Leu Ile Ala Pro Pro Asn Val Phe Ile Ser
 530 535 540
 Asn Val Val Lys Asn Trp Asp Ile Glu Glu Asp Ser Leu Glu Pro Trp
 545 550 555 560
 Val Ala Asn Asn Lys Asn Ala Tyr Val Asp Asn Thr Gly Gly Ile Glu
 565 570 575
 Arg Ser Lys Ala Leu Phe Thr Gln Gly Asp Gly Lys Phe Ser Gln Phe
 580 585 590
 Ile Gly Asp Lys Leu Lys Pro Asn Thr Asp Tyr Ile Ile Gln Tyr Thr
 595 600 605
 Val Lys Gly Lys Pro Ala Ile Tyr Leu Lys Asn Lys Ser Thr Gly Tyr
 610 615 620
 Ile Thr Tyr Glu Asp Thr Asn Gly Asn Ser Glu Glu Phe Gln Thr Ile
 625 630 635 640
 Ala Val Lys Phe Thr Ser Glu Thr Asp Leu Ser Gln Thr His Leu Val
 645 650 655
 Phe Lys Ser Gln Asn Gly Tyr Glu Ala Trp Gly Asp Asn Phe Ile Ile
 660 665 670
 Leu Glu Ala Lys Leu Phe Glu Thr Pro Glu Ser Pro Glu Leu Ile Lys
 675 680 685

ES 2 743 322 T3

Phe Asn Asp Trp Glu Arg Phe Gly Thr Thr Tyr Ile Thr Gly Asn Glu
690 695 700

Leu Arg Ile Asp His Ser Arg Gly Gly Tyr Phe Arg Gln Ser Leu Asn
705 710 715 720

Ile Asp Ser Tyr Ser Thr Tyr Asp Leu Ser Phe Ser Phe Ser Gly Leu
725 730 735

Trp Ala Lys Val Ile Val Lys Asn Ser Arg Gly Val Val Leu Phe Glu
740 745 750

Lys Val Lys Asn Asn Gly Ser Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Glu Ser Phe
755 760 765

Thr Thr Ala Ser Asn Lys Asp Gly Phe Phe Ile Glu Leu Thr Ala Glu
770 775 780

Arg Thr Ser Ser Thr Phe His Ser Phe Arg Asp Ile Ser Ile Lys Glu
785 790 795 800

Lys Ile Glu

<210> 25

<211> 803

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia variante AXMI115

<400> 25

Met Asn Met Asn Asn Thr Lys Leu Asn Ala Arg Ala Leu Pro Ser Phe
1 5 10 15

Ile Asp Tyr Phe Asn Gly Ile Tyr Gly Phe Ala Thr Gly Ile Lys Asp
20 25 30

Ile Met Asn Met Ile Phe Lys Thr Asp Thr Gly Gly Asp Leu Thr Leu
35 40 45

Asp Glu Ile Leu Lys Asn Gln Gln Leu Leu Asn Glu Ile Ser Gly Lys
50 55 60

Leu Asp Gly Val Asn Gly Ser Leu Asn Asp Leu Ile Ala Gln Gly Asn
65 70 75 80

ES 2 743 322 T3

Leu Asn Thr Glu Leu Ser Lys Glu Ile Leu Lys Ile Ala Asn Glu Gln
 85 90 95
 Asn Gln Val Leu Asn Asp Val Asn Asn Lys Leu Asp Ala Ile Asn Thr
 100 105 110
 Met Leu Asn Ile Tyr Leu Pro Lys Ile Thr Ser Met Leu Ser Asp Val
 115 120 125
 Met Lys Gln Asn Tyr Ala Leu Ser Leu Gln Ile Glu Tyr Leu Ser Arg
 130 135 140
 Gln Leu Gln Glu Ile Ser Asp Lys Leu Asp Val Ile Asn Leu Asn Val
 145 150 155 160
 Leu Ile Asn Ser Thr Leu Thr Glu Ile Thr Pro Ser Tyr Gln Arg Ile
 165 170 175
 Lys Tyr Val Asn Glu Lys Phe Asp Lys Leu Thr Phe Ala Thr Glu Ser
 180 185 190
 Thr Leu Arg Ala Lys Gln Gly Ile Phe Asn Glu Asp Ser Phe Asp Asn
 195 200 205
 Asn Thr Leu Glu Asn Leu Thr Asp Leu Ala Glu Leu Ala Lys Ser Ile
 210 215 220
 Thr Lys Asn Asp Val Asp Ser Phe Glu Phe Tyr Leu His Thr Phe His
 225 230 235 240
 Asp Val Leu Ile Gly Asn Asn Leu Phe Gly Arg Ser Ala Leu Lys Thr
 245 250 255
 Ala Ser Glu Leu Ile Thr Lys Asp Glu Ile Lys Thr Ser Gly Ser Glu
 260 265 270
 Ile Gly Lys Val Tyr Ser Phe Leu Ile Val Leu Thr Ser Leu Gln Ala
 275 280 285
 Lys Ala Phe Leu Thr Leu Thr Thr Cys Arg Lys Leu Leu Gly Leu Ser
 290 295 300
 Asp Ile Asp Tyr Thr Ser Ile Met Asn Glu His Leu Asn Asn Glu Lys
 305 310 315 320
 Asn Glu Phe Arg Asp Asn Ile Leu Pro Ala Leu Ser Asn Lys Phe Ser
 325 330 335

ES 2 743 322 T3

Asn Pro Ser Tyr Ala Lys Thr Ile Gly Ser Asp Asn Tyr Ala Lys Val
 340 345 350
 Ile Leu Glu Ser Glu Pro Gly Tyr Ala Leu Val Gly Phe Glu Ile Ile
 355 360 365
 Asn Asp Pro Ile Pro Val Leu Lys Ala Tyr Lys Ala Lys Leu Lys Gln
 370 375 380
 Asn Tyr Gln Val Asp Asn Gln Ser Leu Ser Glu Ile Val Tyr Leu Asp
 385 390 395 400
 Ile Asp Lys Leu Phe Cys Pro Glu Asn Ser Glu Gln Lys Tyr Tyr Thr
 405 410 415
 Lys Asn Leu Thr Phe Pro Asp Gly Tyr Val Ile Thr Lys Ile Thr Phe
 420 425 430
 Glu Lys Lys Leu Asn Asn Leu Ile Tyr Glu Ala Thr Ala Asn Phe Tyr
 435 440 445
 Asp Pro Ser Thr Gly Asp Ile Asp Leu Asn Lys Lys Gln Val Glu Ser
 450 455 460
 Thr Phe Pro Gln Thr Asp Tyr Ile Thr Met Asp Ile Gly Asp Asp Asp
 465 470 475 480
 Gly Ile Tyr Met Pro Leu Gly Val Ile Ser Glu Thr Phe Leu Thr Pro
 485 490 495
 Ile Asn Ser Phe Gly Leu Glu Val Asp Ala Lys Ser Lys Thr Leu Thr
 500 505 510
 Leu Lys Cys Lys Ser Tyr Leu Arg Glu Tyr Leu Leu Glu Ser Asp Leu
 515 520 525
 Lys Asn Lys Glu Thr Gly Leu Ile Ala Pro Pro Asn Val Phe Ile Ser
 530 535 540
 Asn Val Val Lys Asn Trp Asp Ile Glu Glu Asp Ser Leu Glu Pro Trp
 545 550 555 560
 Val Ala Asn Asn Lys Asn Ala Tyr Val Asp Asn Thr Gly Gly Ile Glu
 565 570 575
 Arg Ser Lys Ala Leu Phe Thr Leu Gly Asp Gly Glu Phe Ser Gln Phe
 580 585 590

ES 2 743 322 T3

Ile Gly Asp Lys Leu Lys Pro Asn Thr Asp Tyr Ile Ile Gln Tyr Thr
595 600 605

Val Lys Gly Lys Pro Ala Ile Tyr Leu Lys Asn Lys Ser Thr Gly Tyr
610 615 620

Ile Thr Tyr Glu Asp Thr Asn Gly Asn Ser Glu Glu Phe Gln Thr Ile
625 630 635 640

Ala Val Lys Phe Thr Ser Glu Thr Asp Leu Ser Gln Thr His Leu Val
645 650 655

Phe Lys Ser Gln Asn Gly Tyr Glu Ala Trp Gly Asp Asn Phe Ile Ile
660 665 670

Leu Glu Ala Lys Leu Phe Glu Thr Pro Glu Ser Pro Glu Leu Ile Lys
675 680 685

Phe Asn Asp Trp Glu Arg Phe Gly Thr Thr Tyr Ile Thr Gly Asn Glu
690 695 700

Leu Arg Ile Asp His Ser Arg Gly Gly Tyr Phe Arg Gln Ser Leu Asn
705 710 715 720

Ile Asp Ser Tyr Ser Thr Tyr Asp Leu Ser Phe Ser Phe Ser Gly Leu
725 730 735

Trp Ala Lys Val Ile Val Lys Asn Ser Arg Gly Val Val Leu Phe Glu
740 745 750

Lys Val Lys Asn Asn Gly Ser Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Glu Ser Phe
755 760 765

Thr Thr Ala Ser Asn Lys Asp Gly Phe Phe Ile Glu Leu Thr Ala Glu
770 775 780

Arg Thr Ser Ser Thr Phe His Ser Phe Arg Asp Ile Ser Ile Lys Glu
785 790 795 800

Lys Ile Glu

<210> 26

<211> 803

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia variante Axmi115

<400> 26

ES 2 743 322 T3

Met Asn Met Asn Asn Thr Lys Leu Asn Ala Arg Ala Leu Pro Ser Phe
1 5 10 15

Ile Asp Tyr Phe Asn Gly Ile Tyr Gly Phe Ala Thr Gly Ile Lys Asp
20 25 30

Ile Met Asn Met Ile Phe Lys Thr Asp Thr Gly Gly Asp Leu Thr Leu
35 40 45

Asp Glu Ile Leu Lys Asn Gln Gln Leu Leu Asn Glu Ile Ser Gly Lys
50 55 60

Leu Asp Gly Val Asn Gly Ser Leu Asn Asp Leu Ile Ala Gln Gly Asn
65 70 75 80

Leu Asn Thr Glu Leu Ser Lys Glu Ile Leu Lys Ile Ala Asn Glu Gln
85 90 95

Asn Gln Val Leu Asn Asp Val Asn Asn Lys Leu Asp Ala Ile Asn Thr
100 105 110

Met Leu Asn Ile Tyr Leu Pro Lys Ile Thr Ser Met Leu Ser Asp Val
115 120 125

Met Lys Gln Asn Tyr Ala Leu Ser Leu Gln Ile Glu Tyr Leu Ser Arg
130 135 140

Gln Leu Gln Glu Ile Ser Asp Lys Leu Asp Val Ile Asn Leu Asn Val
145 150 155 160

Leu Ile Asn Ser Thr Leu Thr Glu Ile Thr Pro Ser Tyr Gln Arg Ile
165 170 175

Lys Tyr Val Asn Glu Lys Phe Asp Lys Leu Thr Phe Ala Thr Glu Ser
180 185 190

Thr Leu Arg Ala Lys Gln Gly Ile Phe Asn Glu Asp Ser Phe Asp Asn
195 200 205

Asn Thr Leu Glu Asn Leu Thr Asp Leu Ala Glu Leu Ala Lys Ser Ile
210 215 220

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

ES 2 743 322 T3

Asp Val Leu Ile Gly Asn Asn Leu Phe Gly Arg Ser Ala Leu Lys Thr
 245 250 255
 Ala Ser Glu Leu Ile Thr Lys Asp Glu Ile Lys Thr Ser Gly Ser Glu
 260 265 270
 Ile Gly Lys Val Tyr Ser Phe Leu Ile Val Leu Thr Ser Leu Gln Ala
 275 280 285
 Lys Ala Phe Leu Thr Leu Thr Thr Cys Arg Lys Leu Leu Gly Leu Ser
 290 295 300
 Asp Ile Asp Tyr Thr Ser Ile Met Asn Glu His Leu Asn Asn Glu Lys
 305 310 315 320
 Asn Glu Phe Arg Asp Asn Ile Leu Pro Ala Leu Ser Asn Lys Phe Ser
 325 330 335
 Asn Pro Ser Tyr Ala Lys Thr Ile Gly Ser Asp Asn Tyr Ala Lys Val
 340 345 350
 Ile Leu Glu Ser Glu Pro Gly Tyr Ala Leu Val Gly Phe Glu Ile Ile
 355 360 365
 Asn Asp Pro Ile Pro Val Leu Lys Ala Tyr Lys Ala Lys Leu Lys Gln
 370 375 380
 Asn Tyr Gln Val Asp Asn Gln Ser Leu Ser Glu Ile Val Tyr Leu Asp
 385 390 395 400
 Ile Asp Lys Leu Phe Cys Pro Glu Asn Ser Glu Gln Lys Tyr Tyr Thr
 405 410 415
 Lys Asn Leu Thr Phe Pro Asp Gly Tyr Val Ile Thr Lys Ile Thr Phe
 420 425 430
 Glu Lys Lys Leu Asn Asn Leu Ile Tyr Glu Ala Thr Ala Asn Phe Tyr
 435 440 445
 Asp Pro Ser Thr Gly Asp Ile Asp Leu Asn Lys Lys Gln Val Glu Ser
 450 455 460
 Thr Phe Pro Gln Thr Asp Tyr Ile Thr Met Asp Ile Gly Asp Asp Asp
 465 470 475 480
 Gly Ile Tyr Met Pro Leu Gly Val Ile Ser Glu Thr Phe Leu Thr Pro

ES 2 743 322 T3

				485					490					495			
Ile	Asn	Ser	Phe	Gly	Leu	Glu	Val	Asp	Ala	Lys	Ser	Lys	Thr	Leu	Thr		
			500					505					510				
Leu	Lys	Cys	Lys	Ser	Tyr	Leu	Arg	Glu	Tyr	Leu	Leu	Glu	Ser	Asp	Leu		
		515					520					525					
Lys	Asn	Lys	Glu	Thr	Gly	Leu	Ile	Ala	Pro	Pro	Asn	Val	Phe	Ile	Ser		
	530					535					540						
Asn	Val	Val	Lys	Asn	Trp	Asp	Ile	Glu	Glu	Asp	Ser	Leu	Glu	Pro	Trp		
545					550					555					560		
Val	Ala	Asn	Asn	Lys	Asn	Ala	Tyr	Val	Asp	Asn	Thr	Gly	Gly	Ile	Glu		
				565					570					575			
Arg	Ser	Lys	Ala	Leu	Phe	Thr	Lys	Gly	Asp	Gly	Glu	Phe	Ser	Gln	Phe		
			580					585					590				
Ile	Gly	Asp	Lys	Leu	Lys	Pro	Asn	Thr	Asp	Tyr	Ile	Ile	Gln	Tyr	Thr		
		595					600						605				
Val	Lys	Gly	Lys	Pro	Ala	Ile	Tyr	Leu	Lys	Asn	Lys	Ser	Thr	Gly	Tyr		
	610					615					620						
Ile	Thr	Tyr	Glu	Asp	Thr	Asn	Gly	Asn	Ser	Glu	Glu	Phe	Gln	Thr	Ile		
625					630					635					640		
Ala	Val	Lys	Phe	Thr	Ser	Glu	Thr	Asp	Leu	Ser	Gln	Thr	His	Leu	Val		
				645					650					655			
Phe	Lys	Ser	Gln	Asn	Gly	Tyr	Glu	Ala	Trp	Gly	Asp	Asn	Phe	Ile	Ile		
			660					665					670				
Leu	Glu	Ala	Lys	Leu	Phe	Glu	Thr	Pro	Glu	Ser	Pro	Glu	Leu	Ile	Lys		
		675					680					685					
Phe	Asn	Asp	Trp	Glu	Arg	Phe	Gly	Thr	Thr	Tyr	Ile	Thr	Gly	Asn	Glu		
	690					695					700						
Leu	Arg	Ile	Asp	His	Ser	Arg	Gly	Gly	Tyr	Phe	Arg	Gln	Ser	Leu	Asn		
705					710					715					720		
Ile	Asp	Ser	Tyr	Ser	Thr	Tyr	Asp	Leu	Ser	Phe	Ser	Phe	Ser	Gly	Leu		
				725					730					735			

ES 2 743 322 T3

Trp Ala Lys Val Ile Val Lys Asn Ser Arg Gly Val Val Leu Phe Glu
740 745 750

Lys Val Lys Asn Asn Gly Ser Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Glu Ser Phe
755 760 765

Thr Thr Ala Ser Asn Lys Asp Gly Phe Phe Ile Glu Leu Thr Ala Glu
770 775 780

Arg Thr Ser Ser Thr Phe His Ser Phe Arg Asp Ile Ser Ile Lys Glu
785 790 795 800

Lys Ile Glu

<210> 27

<211> 803

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia variante AXMI115

<400> 27

Met Asn Met Asn Asn Thr Lys Leu Asn Ala Arg Ala Leu Pro Ser Phe
1 5 10 15

Ile Asp Tyr Phe Asn Gly Ile Tyr Gly Phe Ala Thr Gly Ile Lys Asp
20 25 30

Ile Met Asn Met Ile Phe Lys Thr Asp Thr Gly Gly Asp Leu Thr Leu
35 40 45

Asp Glu Ile Leu Lys Asn Gln Gln Leu Leu Asn Glu Ile Ser Gly Lys
50 55 60

Leu Asp Gly Val Asn Gly Ser Leu Asn Asp Leu Ile Ala Gln Gly Asn
65 70 75 80

Leu Asn Thr Glu Leu Ser Lys Glu Ile Leu Lys Ile Ala Asn Glu Gln
85 90 95

Asn Gln Val Leu Asn Asp Val Asn Asn Lys Leu Asp Ala Ile Asn Thr
100 105 110

Met Leu Asn Ile Tyr Leu Pro Lys Ile Thr Ser Met Leu Ser Asp Val
115 120 125

Met Lys Gln Asn Tyr Ala Leu Ser Leu Gln Ile Glu Tyr Leu Ser Arg

ES 2 743 322 T3

130	135	140																	
Gln	Leu	Gln	Glu	Ile	Ser	Asp	Lys	Leu	Asp	Val	Ile	Asn	Leu	Asn	Val				
145					150					155					160				
Leu	Ile	Asn	Ser	Thr	Leu	Thr	Glu	Ile	Thr	Pro	Ser	Tyr	Gln	Arg	Ile				
				165					170					175					
Lys	Tyr	Val	Asn	Glu	Lys	Phe	Asp	Lys	Leu	Thr	Phe	Ala	Thr	Glu	Ser				
			180					185					190						
Thr	Leu	Arg	Ala	Lys	Gln	Gly	Ile	Phe	Asn	Glu	Asp	Ser	Phe	Asp	Asn				
		195					200					205							
Asn	Thr	Leu	Glu	Asn	Leu	Thr	Asp	Leu	Ala	Glu	Leu	Ala	Lys	Ser	Ile				
	210						215					220							
Thr	Lys	Asn	Asp	Val	Asp	Ser	Phe	Glu	Phe	Tyr	Leu	His	Thr	Phe	His				
225					230					235					240				
Asp	Val	Leu	Ile	Gly	Asn	Asn	Leu	Phe	Gly	Arg	Ser	Ala	Leu	Lys	Thr				
				245					250					255					
Ala	Ser	Glu	Leu	Ile	Thr	Lys	Asp	Glu	Ile	Lys	Thr	Ser	Gly	Ser	Glu				
			260					265					270						
Ile	Gly	Lys	Val	Tyr	Ser	Phe	Leu	Ile	Val	Leu	Thr	Ser	Leu	Gln	Ala				
		275					280					285							
Lys	Ala	Phe	Leu	Thr	Leu	Thr	Thr	Cys	Arg	Lys	Leu	Leu	Gly	Leu	Ser				
	290						295					300							
Asp	Ile	Asp	Tyr	Thr	Ser	Ile	Met	Asn	Glu	His	Leu	Asn	Asn	Glu	Lys				
305					310					315					320				
Asn	Glu	Phe	Arg	Asp	Asn	Ile	Leu	Pro	Ala	Leu	Ser	Asn	Lys	Phe	Ser				
				325					330					335					
Asn	Pro	Ser	Tyr	Ala	Lys	Thr	Ile	Gly	Ser	Asp	Asn	Tyr	Ala	Lys	Val				
			340					345					350						
Ile	Leu	Glu	Ser	Glu	Pro	Gly	Tyr	Ala	Leu	Val	Gly	Phe	Glu	Ile	Ile				
		355					360					365							
Asn	Asp	Pro	Ile	Pro	Val	Leu	Lys	Ala	Tyr	Lys	Ala	Lys	Leu	Lys	Gln				
	370					375					380								

ES 2 743 322 T3

Asn Tyr Gln Val Asp Asn Gln Ser Leu Ser Glu Ile Val Tyr Leu Asp
 385 390 395 400
 Ile Asp Lys Leu Phe Cys Pro Glu Asn Ser Glu Gln Lys Tyr Tyr Thr
 405 410 415
 Lys Asn Leu Thr Phe Pro Asp Gly Tyr Val Ile Thr Lys Ile Thr Phe
 420 425 430
 Glu Lys Lys Leu Asn Asn Leu Ile Tyr Glu Ala Thr Ala Asn Phe Tyr
 435 440 445
 Asp Pro Ser Thr Gly Asp Ile Asp Leu Asn Lys Lys Gln Val Glu Ser
 450 455 460
 Thr Phe Pro Gln Thr Asp Tyr Ile Thr Met Asp Ile Gly Asp Asp Asp
 465 470 475 480
 Gly Ile Tyr Met Pro Leu Gly Val Ile Ser Glu Thr Phe Leu Thr Pro
 485 490 495
 Ile Asn Ser Phe Gly Leu Glu Val Asp Ala Lys Ser Lys Thr Leu Thr
 500 505 510
 Leu Lys Cys Lys Ser Tyr Leu Arg Glu Tyr Leu Leu Glu Ser Asp Leu
 515 520 525
 Lys Asn Lys Glu Thr Gly Leu Ile Ala Pro Pro Asn Val Phe Ile Ser
 530 535 540
 Asn Val Val Lys Asn Trp Asp Ile Glu Glu Asp Ser Leu Glu Pro Trp
 545 550 555 560
 Val Ala Asn Asn Lys Asn Ala Tyr Val Asp Asn Thr Gly Gly Ile Glu
 565 570 575
 Arg Ser Lys Ala Leu Phe Thr Val Gly Asp Gly Lys Phe Ser Gln Phe
 580 585 590
 Ile Gly Asp Lys Leu Lys Pro Asn Thr Asp Tyr Ile Ile Gln Tyr Thr
 595 600 605
 Val Lys Gly Lys Pro Ala Ile Tyr Leu Lys Asn Lys Ser Thr Gly Tyr
 610 615 620
 Ile Thr Tyr Glu Asp Thr Asn Gly Asn Ser Glu Glu Phe Gln Thr Ile
 625 630 635 640

ES 2 743 322 T3

Ala Val Lys Phe Thr Ser Glu Thr Asp Leu Ser Gln Thr His Leu Val
645 650 655

Phe Lys Ser Gln Asn Gly Tyr Glu Ala Trp Gly Asp Asn Phe Ile Ile
660 665 670

Leu Glu Ala Lys Leu Phe Glu Thr Pro Glu Ser Pro Glu Leu Ile Lys
675 680 685

Phe Asn Asp Trp Glu Arg Phe Gly Thr Thr Tyr Ile Thr Gly Asn Glu
690 695 700

Leu Arg Ile Asp His Ser Arg Gly Gly Tyr Phe Arg Gln Ser Leu Asn
705 710 715 720

Ile Asp Ser Tyr Ser Thr Tyr Asp Leu Ser Phe Ser Phe Ser Gly Leu
725 730 735

Trp Ala Lys Val Ile Val Lys Asn Ser Arg Gly Val Val Leu Phe Glu
740 745 750

Lys Val Lys Asn Asn Gly Ser Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Glu Ser Phe
755 760 765

Thr Thr Ala Ser Asn Lys Asp Gly Phe Phe Ile Glu Leu Thr Ala Glu
770 775 780

Arg Thr Ser Ser Thr Phe His Ser Phe Arg Asp Ile Ser Ile Lys Glu
785 790 795 800

Lys Ile Glu

<210> 28

<211> 803

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia variante AXMI115

<400> 28

Met Asn Met Asn Asn Thr Lys Leu Asn Ala Arg Ala Leu Pro Ser Phe
1 5 10 15

Ile Asp Tyr Phe Asn Gly Ile Tyr Gly Phe Ala Thr Gly Ile Lys Asp
20 25 30

ES 2 743 322 T3

Ile Met Asn Met Ile Phe Lys Thr Asp Thr Gly Gly Asp Leu Thr Leu
35 40 45

Asp Glu Ile Leu Lys Asn Gln Gln Leu Leu Asn Glu Ile Ser Gly Lys
50 55 60

Leu Asp Gly Val Asn Gly Ser Leu Asn Asp Leu Ile Ala Gln Gly Asn
65 70 75 80

Leu Asn Thr Glu Leu Ser Lys Glu Ile Leu Lys Ile Ala Asn Glu Gln
85 90 95

Asn Gln Val Leu Asn Asp Val Asn Asn Lys Leu Asp Ala Ile Asn Thr
100 105 110

Met Leu Asn Ile Tyr Leu Pro Lys Ile Thr Ser Met Leu Ser Asp Val
115 120 125

Met Lys Gln Asn Tyr Ala Leu Ser Leu Gln Ile Glu Tyr Leu Ser Arg
130 135 140

Gln Leu Gln Glu Ile Ser Asp Lys Leu Asp Val Ile Asn Leu Asn Val
145 150 155 160

Leu Ile Asn Ser Thr Leu Thr Glu Ile Thr Pro Ser Tyr Gln Arg Ile
165 170 175

Lys Tyr Val Asn Glu Lys Phe Asp Lys Leu Thr Phe Ala Thr Glu Ser
180 185 190

Thr Leu Arg Ala Lys Gln Gly Ile Phe Asn Glu Asp Ser Phe Asp Asn
195 200 205

Asn Thr Leu Glu Asn Leu Thr Asp Leu Ala Glu Leu Ala Lys Ser Ile
210 215 220

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

Asp Val Leu Ile Gly Asn Asn Leu Phe Gly Arg Ser Ala Leu Lys Thr
245 250 255

Ala Ser Glu Leu Ile Thr Lys Asp Glu Ile Lys Thr Ser Gly Ser Glu
260 265 270

Ile Gly Lys Val Tyr Ser Phe Leu Ile Val Leu Thr Ser Leu Gln Ala
275 280 285

ES 2 743 322 T3

Lys Ala Phe Leu Thr Leu Thr Thr Cys Arg Lys Leu Leu Gly Leu Ser
 290 295 300

Asp Ile Asp Tyr Thr Ser Ile Met Asn Glu His Leu Asn Asn Glu Lys
 305 310 315 320

Asn Glu Phe Arg Asp Asn Ile Leu Pro Ala Leu Ser Asn Lys Phe Ser
 325 330 335

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

Ile Leu Glu Ser Glu Pro Gly Tyr Ala Leu Val Gly Phe Glu Ile Ile
 355 360 365

Asn Asp Pro Ile Pro Val Leu Lys Ala Tyr Lys Ala Lys Leu Lys Gln
 370 375 380

Asn Tyr Gln Val Asp Asn Gln Ser Leu Ser Glu Ile Val Tyr Leu Asp
 385 390 395 400

Ile Asp Lys Leu Phe Cys Pro Glu Asn Ser Glu Gln Lys Tyr Tyr Thr
 405 410 415

Lys Asn Leu Thr Phe Pro Asp Gly Tyr Val Ile Thr Lys Ile Thr Phe
 420 425 430

Glu Lys Lys Leu Asn Asn Leu Ile Tyr Glu Ala Thr Ala Asn Phe Tyr
 435 440 445

Asp Pro Ser Thr Gly Asp Ile Asp Leu Asn Lys Lys Gln Val Glu Ser
 450 455 460

Thr Phe Pro Gln Thr Asp Tyr Ile Thr Met Asp Ile Gly Asp Asp Asp
 465 470 475 480

Gly Ile Tyr Met Pro Leu Gly Val Ile Ser Glu Thr Phe Leu Thr Pro
 485 490 495

Ile Asn Ser Phe Gly Leu Glu Val Asp Ala Lys Ser Lys Thr Leu Thr
 500 505 510

Leu Lys Cys Lys Ser Tyr Leu Arg Glu Tyr Leu Leu Glu Ser Asp Leu
 515 520 525

Lys Asn Lys Glu Thr Gly Leu Ile Ala Pro Pro Asn Val Phe Ile Ser
 530 535 540

ES 2 743 322 T3

Asn Val Val Lys Asn Trp Asp Ile Glu Glu Asp Ser Leu Glu Pro Trp
 545 550 555 560

Val Ala Asn Asn Lys Asn Ala Tyr Val Asp Asn Thr Gly Gly Ile Glu
 565 570 575

Arg Ser Lys Ala Leu Phe Thr Gln Ser Asp Gly Glu Phe Ser Gln Phe
 580 585 590

Ile Gly Asp Lys Leu Lys Pro Asn Thr Asp Tyr Ile Ile Gln Tyr Thr
 595 600 605

Val Lys Gly Lys Pro Ala Ile Tyr Leu Lys Asn Lys Ser Thr Gly Tyr
 610 615 620

Ile Thr Tyr Glu Asp Thr Asn Gly Asn Ser Glu Glu Phe Gln Thr Ile
 625 630 635 640

Ala Val Lys Phe Thr Ser Glu Thr Asp Leu Ser Gln Thr His Leu Val
 645 650 655

Phe Lys Ser Gln Asn Gly Tyr Glu Ala Trp Gly Asp Asn Phe Ile Ile
 660 665 670

Leu Glu Ala Lys Leu Phe Glu Thr Pro Glu Ser Pro Glu Leu Ile Lys
 675 680 685

Phe Asn Asp Trp Glu Arg Phe Gly Thr Thr Tyr Ile Thr Gly Asn Glu
 690 695 700

Leu Arg Ile Asp His Ser Arg Gly Gly Tyr Phe Arg Gln Ser Leu Asn
 705 710 715 720

Ile Asp Ser Tyr Ser Thr Tyr Asp Leu Ser Phe Ser Phe Ser Gly Leu
 725 730 735

Trp Ala Lys Val Ile Val Lys Asn Ser Arg Gly Val Val Leu Phe Glu
 740 745 750

Lys Val Lys Asn Asn Gly Ser Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Glu Ser Phe
 755 760 765

Thr Thr Ala Ser Asn Lys Asp Gly Phe Phe Ile Glu Leu Thr Ala Glu
 770 775 780

Arg Thr Ser Ser Thr Phe His Ser Phe Arg Asp Ile Ser Ile Lys Glu

ES 2 743 322 T3

785 790 795 800

Lys Ile Glu

5 <210> 29
 <211> 803
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia variante AXMI115

<400> 29

Met Asn Met Asn Asn Thr Lys Leu Asn Ala Arg Ala Leu Pro Ser Phe
 1 5 10 15

Ile Asp Tyr Phe Asn Gly Ile Tyr Gly Phe Ala Thr Gly Ile Lys Asp
 20 25 30

Ile Met Asn Met Ile Phe Lys Thr Asp Thr Gly Gly Asp Leu Thr Leu
 35 40 45

Asp Glu Ile Leu Lys Asn Gln Gln Leu Leu Asn Glu Ile Ser Gly Lys
 50 55 60

Leu Asp Gly Val Asn Gly Ser Leu Asn Asp Leu Ile Ala Gln Gly Asn
 65 70 75 80

Leu Asn Thr Glu Leu Ser Lys Glu Ile Leu Lys Ile Ala Asn Glu Gln
 85 90 95

Asn Gln Val Leu Asn Asp Val Asn Asn Lys Leu Asp Ala Ile Asn Thr
 100 105 110

Met Leu Asn Ile Tyr Leu Pro Lys Ile Thr Ser Met Leu Ser Asp Val
 115 120 125

Met Lys Gln Asn Tyr Ala Leu Ser Leu Gln Ile Glu Tyr Leu Ser Arg
 130 135 140

Gln Leu Gln Glu Ile Ser Asp Lys Leu Asp Val Ile Asn Leu Asn Val
 145 150 155 160

Leu Ile Asn Ser Thr Leu Thr Glu Ile Thr Pro Ser Tyr Gln Arg Ile
 165 170 175

Lys Tyr Val Asn Glu Lys Phe Asp Lys Leu Thr Phe Ala Thr Glu Ser
 180 185 190

ES 2 743 322 T3

Thr Leu Arg Ala Lys Gln Gly Ile Phe Asn Glu Asp Ser Phe Asp Asn
 195 200 205
 Asn Thr Leu Glu Asn Leu Thr Asp Leu Ala Glu Leu Ala Lys Ser Ile
 210 215 220
 Thr Lys Asn Asp Val Asp Ser Phe Glu Phe Tyr Leu His Thr Phe His
 225 230 235 240
 Asp Val Leu Ile Gly Asn Asn Leu Phe Gly Arg Ser Ala Leu Lys Thr
 245 250 255
 Ala Ser Glu Leu Ile Thr Lys Asp Glu Ile Lys Thr Ser Gly Ser Glu
 260 265 270
 Ile Gly Lys Val Tyr Ser Phe Leu Ile Val Leu Thr Ser Leu Gln Ala
 275 280 285
 Lys Ala Phe Leu Thr Leu Thr Thr Cys Arg Lys Leu Leu Gly Leu Ser
 290 295 300
 Asp Ile Asp Tyr Thr Ser Ile Met Asn Glu His Leu Asn Asn Glu Lys
 305 310 315 320
 Asn Glu Phe Arg Asp Asn Ile Leu Pro Ala Leu Ser Asn Lys Phe Ser
 325 330 335
 Asn Pro Ser Tyr Ala Lys Thr Ile Gly Ser Asp Asn Tyr Ala Lys Val
 340 345 350
 Ile Leu Glu Ser Glu Pro Gly Tyr Ala Leu Val Gly Phe Glu Ile Ile
 355 360 365
 Asn Asp Pro Ile Pro Val Leu Lys Ala Tyr Lys Ala Lys Leu Lys Gln
 370 375 380
 Asn Tyr Gln Val Asp Asn Gln Ser Leu Ser Glu Ile Val Tyr Leu Asp
 385 390 395 400
 Ile Asp Lys Leu Phe Cys Pro Glu Asn Ser Glu Gln Lys Tyr Tyr Thr
 405 410 415
 Lys Asn Leu Thr Phe Pro Asp Gly Tyr Val Ile Thr Lys Ile Thr Phe
 420 425 430
 Glu Lys Lys Leu Asn Asn Leu Ile Tyr Glu Ala Thr Ala Asn Phe Tyr

ES 2 743 322 T3

435	440	445																							
Asp 450	Pro	Ser	Thr	Gly	Asp	Ile 455	Asp	Leu	Asn	Lys	Lys 460	Gln	Val	Glu	Ser										
Thr 465	Phe	Pro	Gln	Thr	Asp 470	Tyr	Ile	Thr	Met	Asp 475	Ile	Gly	Asp	Asp	Asp 480										
Gly	Ile	Tyr	Met	Pro 485	Leu	Gly	Val	Ile	Ser 490	Glu	Thr	Phe	Leu	Thr 495	Pro										
Ile	Asn	Ser	Phe 500	Gly	Leu	Glu	Val	Asp 505	Ala	Lys	Ser	Lys	Thr 510	Leu	Thr										
Leu	Lys	Cys 515	Lys	Ser	Tyr	Leu	Arg 520	Glu	Tyr	Leu	Leu	Glu 525	Ser	Asp	Leu										
Lys 530	Asn	Lys	Glu	Thr	Gly	Leu 535	Ile	Ala	Pro	Pro	Asn 540	Val	Phe	Ile	Ser										
Asn 545	Val	Val	Lys	Asn	Trp 550	Asp	Ile	Glu	Glu	Asp 555	Ser	Leu	Glu	Pro	Trp 560										
Val	Ala	Asn	Asn	Lys 565	Asn	Ala	Tyr	Val	Asp 570	Asn	Thr	Gly	Gly	Ile 575	Glu										
Arg	Ser	Lys	Ala 580	Leu	Phe	Thr	Gln	Gly 585	Asp	Gly	Val	Phe	Ser 590	Gln	Phe										
Ile	Gly	Asp 595	Lys	Leu	Lys	Pro	Asn 600	Thr	Asp	Tyr	Ile	Ile 605	Gln	Tyr	Thr										
Val 610	Lys	Gly	Lys	Pro	Ala	Ile 615	Tyr	Leu	Lys	Asn	Lys 620	Ser	Thr	Gly	Tyr										
Ile 625	Thr	Tyr	Glu	Asp	Thr 630	Asn	Gly	Asn	Ser	Glu 635	Glu	Phe	Gln	Thr	Ile 640										
Ala	Val	Lys	Phe	Thr 645	Ser	Glu	Thr	Asp	Leu 650	Ser	Gln	Thr	His	Leu 655	Val										
Phe	Lys	Ser	Gln 660	Asn	Gly	Tyr	Glu	Ala 665	Trp	Gly	Asp	Asn	Phe 670	Ile	Ile										
Leu	Glu	Ala 675	Lys	Leu	Phe	Glu	Thr 680	Pro	Glu	Ser	Pro	Glu 685	Leu	Ile	Lys										

ES 2 743 322 T3

Phe Asn Asp Trp Glu Arg Phe Gly Thr Thr Tyr Ile Thr Gly Asn Glu
690 695 700

Leu Arg Ile Asp His Ser Arg Gly Gly Tyr Phe Arg Gln Ser Leu Asn
705 710 715 720

Ile Asp Ser Tyr Ser Thr Tyr Asp Leu Ser Phe Ser Phe Ser Gly Leu
725 730 735

Trp Ala Lys Val Ile Val Lys Asn Ser Arg Gly Val Val Leu Phe Glu
740 745 750

Lys Val Lys Asn Asn Gly Ser Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Glu Ser Phe
755 760 765

Thr Thr Ala Ser Asn Lys Asp Gly Phe Phe Ile Glu Leu Thr Ala Glu
770 775 780

Arg Thr Ser Ser Thr Phe His Ser Phe Arg Asp Ile Ser Ile Lys Glu
785 790 795 800

Lys Ile Glu

<210> 30

<211> 803

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia variante AXMI115

<400> 30

Met Asn Met Asn Asn Thr Lys Leu Asn Ala Arg Ala Leu Pro Ser Phe
1 5 10 15

Ile Asp Tyr Phe Asn Gly Ile Tyr Gly Phe Ala Thr Gly Ile Lys Asp
20 25 30

Ile Met Asn Met Ile Phe Lys Thr Asp Thr Gly Gly Asp Leu Thr Leu
35 40 45

Asp Glu Ile Leu Lys Asn Gln Gln Leu Leu Asn Glu Ile Ser Gly Lys
50 55 60

Leu Asp Gly Val Asn Gly Ser Leu Asn Asp Leu Ile Ala Gln Gly Asn
65 70 75 80

Leu Asn Thr Glu Leu Ser Lys Glu Ile Leu Lys Ile Ala Asn Glu Gln

ES 2 743 322 T3

					85					90						95		
Asn	Gln	Val	Leu	Asn	Asp	Val	Asn	Asn	Lys	Leu	Asp	Ala	Ile	Asn	Thr			
			100					105					110					
Met	Leu	Asn	Ile	Tyr	Leu	Pro	Lys	Ile	Thr	Ser	Met	Leu	Ser	Asp	Val			
		115					120					125						
Met	Lys	Gln	Asn	Tyr	Ala	Leu	Ser	Leu	Gln	Ile	Glu	Tyr	Leu	Ser	Arg			
	130					135					140							
Gln	Leu	Gln	Glu	Ile	Ser	Asp	Lys	Leu	Asp	Val	Ile	Asn	Leu	Asn	Val			
145					150					155					160			
Leu	Ile	Asn	Ser	Thr	Leu	Thr	Glu	Ile	Thr	Pro	Ser	Tyr	Gln	Arg	Ile			
				165					170					175				
Lys	Tyr	Val	Asn	Glu	Lys	Phe	Asp	Lys	Leu	Thr	Phe	Ala	Thr	Glu	Ser			
			180					185					190					
Thr	Leu	Arg	Ala	Lys	Gln	Gly	Ile	Phe	Asn	Glu	Asp	Ser	Phe	Asp	Asn			
		195					200					205						
Asn	Thr	Leu	Glu	Asn	Leu	Thr	Asp	Leu	Ala	Glu	Leu	Ala	Lys	Ser	Ile			
	210						215					220						
Thr	Lys	Asn	Asp	Val	Asp	Ser	Phe	Glu	Phe	Tyr	Leu	His	Thr	Phe	His			
225					230					235					240			
Asp	Val	Leu	Ile	Gly	Asn	Asn	Leu	Phe	Gly	Arg	Ser	Ala	Leu	Lys	Thr			
				245					250					255				
Ala	Ser	Glu	Leu	Ile	Thr	Lys	Asp	Glu	Ile	Lys	Thr	Ser	Gly	Ser	Glu			
			260					265					270					
Ile	Gly	Lys	Val	Tyr	Ser	Phe	Leu	Ile	Val	Leu	Thr	Ser	Leu	Gln	Ala			
		275					280					285						
Lys	Ala	Phe	Leu	Thr	Leu	Thr	Thr	Cys	Arg	Lys	Leu	Leu	Gly	Leu	Ser			
	290					295						300						
Asp	Ile	Asp	Tyr	Thr	Ser	Ile	Met	Asn	Glu	His	Leu	Asn	Asn	Glu	Lys			
305					310					315					320			
Asn	Glu	Phe	Arg	Asp	Asn	Ile	Leu	Pro	Ala	Leu	Ser	Asn	Lys	Phe	Ser			
				325					330					335				

ES 2 743 322 T3

Asn Pro Ser Tyr Ala Lys Thr Ile Gly Ser Asp Asn Tyr Ala Lys Val
 340 345 350
 Ile Leu Glu Ser Glu Pro Gly Tyr Ala Leu Val Gly Phe Glu Ile Ile
 355 360 365
 Asn Asp Pro Ile Pro Val Leu Lys Ala Tyr Lys Ala Lys Leu Lys Gln
 370 375 380
 Asn Tyr Gln Val Asp Asn Gln Ser Leu Ser Glu Ile Val Tyr Leu Asp
 385 390 395 400
 Ile Asp Lys Leu Phe Cys Pro Glu Asn Ser Glu Gln Lys Tyr Tyr Thr
 405 410 415
 Lys Asn Leu Thr Phe Pro Asp Gly Tyr Val Ile Thr Lys Ile Thr Phe
 420 425 430
 Glu Lys Lys Leu Asn Asn Leu Ile Tyr Glu Ala Thr Ala Asn Phe Tyr
 435 440 445
 Asp Pro Ser Thr Gly Asp Ile Asp Leu Asn Lys Lys Gln Val Glu Ser
 450 455 460
 Thr Phe Pro Gln Thr Asp Tyr Ile Thr Met Asp Ile Gly Asp Asp Asp
 465 470 475 480
 Gly Ile Tyr Met Pro Leu Gly Val Ile Ser Glu Thr Phe Leu Thr Pro
 485 490 495
 Ile Asn Ser Phe Gly Leu Glu Val Asp Ala Lys Ser Lys Thr Leu Thr
 500 505 510
 Leu Lys Cys Lys Ser Tyr Leu Arg Glu Tyr Leu Leu Glu Ser Asp Leu
 515 520 525
 Lys Asn Lys Glu Thr Gly Leu Ile Ala Pro Pro Asn Val Phe Ile Ser
 530 535 540
 Asn Val Val Lys Asn Trp Asp Ile Glu Glu Asp Ser Leu Glu Pro Trp
 545 550 555 560
 Val Ala Asn Asn Lys Asn Ala Tyr Val Asp Asn Thr Gly Gly Ile Glu
 565 570 575
 Arg Ser Lys Ala Leu Phe Thr Gln Gly Asp Gly Glu Phe Ser Gln Phe
 580 585 590

ES 2 743 322 T3

Ile Gly Asp Lys Leu Lys Pro Asn Thr Asp Tyr Ile Ile Gln Tyr Thr
 595 600 605

Val Lys Gly Lys Pro Ala Ile Tyr Leu Lys Asn Lys Ser Thr Gly Tyr
 610 615 620

Ile Thr Tyr Glu Asp Thr Asn Gly Asn Ser Glu Glu Phe Gln Thr Ile
 625 630 635 640

Ala Val Lys Phe Thr Ser Glu Thr Asp Leu Ser Gln Thr His Leu Val
 645 650 655

Phe Lys Ser Gln Asn Gly Tyr Glu Ala Trp Gly Asp Asn Phe Ile Ile
 660 665 670

Leu Glu Ala Lys Leu Phe Glu Thr Pro Glu Ser Pro Glu Leu Ile Lys
 675 680 685

Phe Asn Asp Trp Glu Arg Phe Gly Thr Thr Tyr Ile Thr Gly Asn Glu
 690 695 700

Leu Arg Ile Asp His Ser Arg Gly Gly Tyr Phe Arg Gln Ser Leu Asn
 705 710 715 720

Ile Asp Ser Tyr Ser Thr Tyr Asp Leu Ser Phe Ser Phe Ser Gly Leu
 725 730 735

Trp Ala Lys Val Ile Val Lys Asn Ser Arg Gly Val Val Leu Phe Glu
 740 745 750

Lys Val Lys Asn Asn Gly Ser Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Glu Ser Phe
 755 760 765

Thr Thr Cys Ser Asn Lys Asp Gly Phe Phe Ile Glu Leu Thr Ala Glu
 770 775 780

Arg Thr Ser Ser Thr Phe His Ser Phe Arg Asp Ile Ser Ile Lys Glu
 785 790 795 800

Lys Ile Glu

<210> 31

<211> 803

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia variante AXMI115

ES 2 743 322 T3

<400> 31

Met Asn Met Asn Asn Thr Lys Leu Asn Ala Arg Ala Leu Pro Ser Phe
 1 5 10 15

Ile Asp Tyr Phe Asn Gly Ile Tyr Gly Phe Ala Thr Gly Ile Lys Asp
 20 25 30

Ile Met Asn Met Ile Phe Lys Thr Asp Thr Gly Gly Asp Leu Thr Leu
 35 40 45

Asp Glu Ile Leu Lys Asn Gln Gln Leu Leu Asn Glu Ile Ser Gly Lys
 50 55 60

Leu Asp Gly Val Asn Gly Ser Leu Asn Asp Leu Ile Ala Gln Gly Asn
 65 70 75 80

Leu Asn Thr Glu Leu Ser Lys Glu Ile Leu Lys Ile Ala Asn Glu Gln
 85 90 95

Asn Gln Val Leu Asn Asp Val Asn Asn Lys Leu Asp Ala Ile Asn Thr
 100 105 110

Met Leu Asn Ile Tyr Leu Pro Lys Ile Thr Ser Met Leu Ser Asp Val
 115 120 125

Met Lys Gln Asn Tyr Ala Leu Ser Leu Gln Ile Glu Tyr Leu Ser Arg
 130 135 140

Gln Leu Gln Glu Ile Ser Asp Lys Leu Asp Val Ile Asn Leu Asn Val
 145 150 155 160

Leu Ile Asn Ser Thr Leu Thr Glu Ile Thr Pro Ser Tyr Gln Arg Ile
 165 170 175

Lys Tyr Val Asn Glu Lys Phe Asp Lys Leu Thr Phe Ala Thr Glu Ser
 180 185 190

Thr Leu Arg Ala Lys Gln Gly Ile Phe Asn Glu Asp Ser Phe Asp Asn
 195 200 205

Asn Thr Leu Glu Asn Leu Thr Asp Leu Ala Glu Leu Ala Lys Ser Ile
 210 215 220

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

ES 2 743 322 T3

Asp Val Leu Ile Gly Asn Asn Leu Phe Gly Arg Ser Ala Leu Lys Thr
 245 250 255
 Ala Ser Glu Leu Ile Thr Lys Asp Glu Ile Lys Thr Ser Gly Ser Glu
 260 265 270
 Ile Gly Lys Val Tyr Ser Phe Leu Ile Val Leu Thr Ser Leu Gln Ala
 275 280 285
 Lys Ala Phe Leu Thr Leu Thr Thr Cys Arg Lys Leu Leu Gly Leu Ser
 290 295 300
 Asp Ile Asp Tyr Thr Ser Ile Met Asn Glu His Leu Asn Asn Glu Lys
 305 310 315 320
 Asn Glu Phe Arg Asp Asn Ile Leu Pro Ala Leu Ser Asn Lys Phe Ser
 325 330 335
 Asn Pro Ser Tyr Ala Lys Thr Ile Gly Ser Asp Asn Tyr Ala Lys Val
 340 345 350
 Ile Leu Glu Ser Glu Pro Gly Tyr Ala Leu Val Gly Phe Glu Ile Ile
 355 360 365
 Asn Asp Pro Ile Pro Val Leu Lys Ala Tyr Lys Ala Lys Leu Lys Gln
 370 375 380
 Asn Tyr Gln Val Asp Asn Gln Ser Leu Ser Glu Ile Val Tyr Leu Asp
 385 390 395 400
 Ile Asp Lys Leu Phe Cys Pro Glu Asn Ser Glu Gln Lys Tyr Tyr Thr
 405 410 415
 Lys Asn Leu Thr Phe Pro Asp Gly Tyr Val Ile Thr Lys Ile Thr Phe
 420 425 430
 Glu Lys Lys Leu Asn Asn Leu Ile Tyr Glu Ala Thr Ala Asn Phe Tyr
 435 440 445
 Asp Pro Ser Thr Gly Asp Ile Asp Leu Asn Lys Lys Gln Val Glu Ser
 450 455 460
 Thr Phe Pro Gln Thr Asp Tyr Ile Thr Met Asp Ile Gly Asp Asp Asp
 465 470 475 480
 Gly Ile Tyr Met Pro Leu Gly Val Ile Ser Glu Thr Phe Leu Thr Pro
 485 490 495

ES 2 743 322 T3

Ile Asn Ser Phe Gly Leu Glu Val Asp Ala Lys Ser Lys Thr Leu Thr
500 505 510

Leu Lys Cys Lys Ser Tyr Leu Arg Glu Tyr Leu Leu Glu Ser Asp Leu
515 520 525

Lys Asn Lys Glu Thr Gly Leu Ile Ala Pro Pro Asn Val Phe Ile Ser
530 535 540

Asn Val Val Lys Asn Trp Asp Ile Glu Glu Asp Ser Leu Glu Pro Trp
545 550 555 560

Val Ala Asn Asn Lys Asn Ala Tyr Val Asp Asn Thr Gly Gly Ile Glu
565 570 575

Arg Ser Lys Ala Leu Phe Thr Gln Gly Asp Gly Glu Phe Ser Gln Phe
580 585 590

Ile Gly Asp Lys Leu Lys Pro Asn Thr Asp Tyr Ile Ile Gln Tyr Thr
595 600 605

Val Lys Gly Lys Pro Ala Ile Tyr Leu Lys Asn Lys Ser Thr Gly Tyr
610 615 620

Ile Thr Tyr Glu Asp Thr Asn Gly Asn Ser Glu Glu Phe Gln Thr Ile
625 630 635 640

Ala Val Lys Phe Thr Ser Glu Thr Asp Leu Ser Gln Thr His Leu Val
645 650 655

Phe Lys Ser Gln Asn Gly Tyr Glu Ala Trp Gly Asp Asn Phe Ile Ile
660 665 670

Leu Glu Ala Lys Leu Phe Glu Thr Pro Glu Ser Pro Glu Leu Ile Lys
675 680 685

Phe Asn Asp Trp Glu Arg Phe Gly Thr Thr Tyr Ile Thr Gly Asn Glu
690 695 700

Leu Arg Ile Asp His Ser Arg Gly Gly Tyr Phe Arg Gln Ser Leu Asn
705 710 715 720

Ile Asp Ser Tyr Ser Thr Tyr Asp Leu Ser Phe Ser Phe Ser Gly Leu
725 730 735

Trp Ala Lys Val Ile Val Lys Asn Ser Arg Gly Val Val Leu Phe Glu

ES 2 743 322 T3

	740							745					750			
	Lys	Val	Lys	Asn	Asn	Gly	Ser	Ser	Tyr	Glu	Asp	Ile	Ser	Glu	Ser	Phe
			755					760					765			
	Thr	Thr	Met	Ser	Asn	Lys	Asp	Gly	Phe	Phe	Ile	Glu	Leu	Thr	Ala	Glu
		770					775					780				
	Arg	Thr	Ser	Ser	Thr	Phe	His	Ser	Phe	Arg	Asp	Ile	Ser	Ile	Lys	Glu
	785					790					795				800	

Lys Ile Glu

5

<210> 32
 <211> 2445
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia variante Axmi115

<400> 32

atggcacatc accaccacca tcacggatcc accatgaaca tgaacaacac caagctcaat	60
gcaaggggcgc tgccgagctt catcgactac ttcaatggca tctatggctt cgccaccggc	120
atcaaggaca tcatgaacat gatcttcaag accgacaccg gcggaacct caccttggat	180
gagatcctca agaaccagca gctgctgaat gagatctcag gcaagctgga cggcgtcaat	240
ggaagcctca acgacctcat tgctcaaggc aacctcaaca ccgagctgag caaggagatc	300
ctcaagattg caaatgagca gaaccaggtg ctgaatgatg tcaacaacaa gctggacgcc	360
atcaacacca tgctgcacat ctacctgcca aagatcacct caatgctctc tgatgtgatg	420
aagcagaact acgcgctgag cctccagatt gagtacctct caaagcagct gcaagagatc	480
tccgacaagc tggacatcat caatgtcaat gtgctcatca acagcacctt gacagagatc	540
acgccggcct accagaggat caagtatgtc aatgagaagt tgcacaagct caccttcgcc	600
accgagagca ccctccgcgc caagcaaggc atcttcaatg aagattcatt tgacaacaac	660
accttgagga acttgacaga cctcgccgag ctggccaaga gcatcaccaa gaatgatgtg	720
gacagcttcg agttctacct ccacaccttc catgatgtgc tcatcgcaa caacctctt	780
ggaagaagcg cgctcaagac ggcatcagag ctcatcacca aggatgagat caagacaagc	840
ggcagcgaga tcggcaaggc ctacagcttc ctcatcgtgc tgacatcatt gcaagccaag	900
gccttcctca ccttgacaac ctgcccgaag ttgctgggcc tctccgacat cgactacacc	960
tccatcatga atgagcacct caacaatgag aagaatgagt tcagagacaa catcctgccg	1020
gcgctgagca acaagttcag caacccaagc tacgccaaga ccatcggtc agacaactac	1080

ES 2 743 322 T3

gccaaaggatga tcctggagag cgagcctggc tacgcgctgg tgggcttcga gatcatcaat 1140
 gatccaattc ctgttctcaa ggcctacaag gccaaagctga agcagaacta ccagggtggac 1200
 aaccagagct tgagcgagat cgtctacctg gacatcgaca agctcttctg cccggagaac 1260
 tcagagcaga agtactacac caagaacctc accttccctg atggatatgt catcaccaag 1320
 atcaccttcg agaagaagct gaacaacctc atctacgagg ccaccgcaa cttctatgat 1380
 ccatcaacag gagacatcga cctcaacaag aagcaagtgg agagcacctt ccctcaaca 1440
 gactacatca ccatggacat tggagatgat gatggcatct acatgccgct cggcgtcatc 1500
 tcagaaacct tcttgacgcc catcaacagc ttcggcctgg aggtggacgc caagagcaag 1560
 accttgacgc tcaagtgcaa gagctacctc agggagtacc tgctggagag tgatttgaag 1620
 aacaaggaga cagggctgat cgcgccgcca aatgtgttca tcagcaatgt ggtgaagaac 1680
 tgggacatcg aggaggattc attggagcca tgggtggcca acaacaagaa tgcttatgtg 1740
 gacaacaccg gcggcattga aagaagcaag gcgctcttca cccaaggaga tggagagttc 1800
 agccagttca tcggcgacaa gctaaagccc aacaccgact acatcatcca gtacaccgtc 1860
 aagggcaagc cggccatcta cctcaagaac aagagcaccg gctacatcac ctacaggagc 1920
 accaatggaa attctgagga gttccaaaca attgctgtga agttcacctc agaaacagat 1980
 ttgagccaga cccacctggt gttcaagagc caaatggat atgaagcatg gggagacaac 2040
 ttcacatcc tgaggccaa gctcttcgag acaccagaaa gcccgagct catcaagttc 2100
 aatgattggg agaggttcg caccacctac atcaccggca atgagctgag gattgatcat 2160
 tcaagaggag gctacttccg ccaaagcctc aacatcgaca gctacagcac ctacgacctc 2220
 agcttcagct tcagcggcct ctgggccaag gtgattgtga agaacagccg cggcgtggtg 2280
 ctcttcgaga aggtgaagaa caatggaagc agctatgagg acatctcaga gagcttcacc 2340
 accgccagca acaaggatgg cttcttcacg gagctcaccg ccgagaggac aagcagcacc 2400
 ttccacagct tcagagacat cagcatcaag gagaagattg aataa 2445

<210> 33
 <211> 2430
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Secuencia variante Axmi115

<400> 33

atggcacatc accaccacca tcacggatcc accatgaaca tgaacaacac caagctcaat 60
 gcaagggcgc tgccgagctt catcgactac ttcaatggca tctatggctt cgccaccggc 120
 atcaaggaca tcatgaacat gatcttcaag accgacaccg gcggcaacct caccttggat 180

ES 2 743 322 T3

gagatcctca	agaaccagca	gctgctgaat	gagatctcag	gcaagctgga	cggcgtcaat	240
ggaagcctca	acgacctcat	tgctcaaggc	aacctcaaca	ccgagctgag	caaggagatc	300
ctcaagattg	caaatgagca	gaaccaggtg	ctgaatgatg	tcaacaacaa	gctggacgcc	360
atcaacacca	tgctgcacat	ctacctgcc	aagatcacct	caatgctctc	tgatgtgatg	420
aagcagaact	acgcgctgag	cctccagatt	gagtacctct	caaagcagct	gcaagagatc	480
tccgacaagc	tgacatcat	caatgtcaat	gtgctcatca	acagcacctt	gacagagatc	540
acgccggcct	accagaggat	caagtatgtc	aatgagaagt	ttgaggagct	caccttcgcc	600
accgagacaa	cattgaaggt	gaagaaggac	agctcgccgg	cggacatcct	ggatgagctc	660
accgagctaa	cagagctggc	caagagcgtc	accaagaatg	atgttgatgg	cttcgagttc	720
tacctcaaca	ccttccatga	tgtgatgggt	ggcaacaacc	tcttcggccg	ctcggcgtc	780
aagacggcgt	cggagctgat	cgccaaggag	aatgtcaaga	caagtggatc	agaggtgggc	840
aatgtctaca	acttccatcat	cgtgctgacg	gcgctgcaag	ccaaggcctt	cctcaccttg	900
acaacctgcc	gcaagttgct	gggcctctcc	gacatcgact	acacctccat	catgaatgag	960
cacctcaaca	atgagaagaa	tgagttcaga	gacaacatcc	tgccggcgct	gagcaacaag	1020
ttcagcaacc	caagctacgc	caagaccatc	ggctcagaca	actacgcaa	ggtgatcctg	1080
gagagcgagc	ctggctacgc	gctggtgggc	ttcgagatca	tcaatgatcc	aattcctgtt	1140
ctcaaggcct	acaaggccaa	gctgaagcag	aactaccagg	tggaacaacca	gagcttgagc	1200
gagatcgtct	acctggacat	cgacaagctc	ttctgcccgg	agaactcaga	gcagaagtac	1260
tacaccaaga	acctcacctt	ccctgatgga	tatgtcatca	ccaagatcac	cttcgagaag	1320
aagctgaaca	acctcatcta	cgaggccacc	gccaacttct	atgatccatc	aacaggagac	1380
atcgacctca	acaagaagca	agtggagagc	accttccttc	aaacagacta	catcaccatg	1440
gacattggag	atgatgatgg	catctacatg	ccgctcggcg	tcatctcaga	aaccttcttg	1500
acgcccatca	acagcttcgg	cctggaggtg	gacgccaaga	gcaagacctt	gacgctcaag	1560
tgcaagagct	acctcagggg	gtacctgctg	gagagtgatt	tgaagaacaa	ggagacaggg	1620
ctgatcgcgc	cgccaaatgt	gttcatcagc	aatgtggtga	agaactggga	catcgaggag	1680
gattcattgg	agccatgggt	ggccaacaac	aagaatgctt	atgtggacaa	caccggcggc	1740
attgaaagaa	gcaaggcgct	cttcacccaa	ggagatggag	agttcagcca	gttcatcggc	1800
gacaagctaa	agcccaacac	cgactacatc	atccagtaca	ccgtcaaggg	caagccggcc	1860
atctacctca	agaacaagag	caccggctac	atcacctacg	aggacaccaa	tggaaattct	1920
gaggagtcc	aaacaattgc	tgtgaagttc	acctcagaaa	cagatttgag	ccagaccac	1980
ctggtgttca	agagccaaaa	tgatgatgaa	gcatggggag	acaacttcat	catcctggag	2040
gccaagctct	tcgagacacc	agaaagcccg	gagctcatca	agttcaatga	ttgggagagg	2100

ES 2 743 322 T3

ttcggcacca cctacatcac cggcaatgag ctgaggattg atcattcaag aggaggctac 2160
 ttccgcaaaa gcctcaacat cgacagctac agcacctacg acctcagctt cagcttcagc 2220
 ggcctctggg ccaaggtgat tgtgaagaac agccgcgggc tgggtgctctt cgagaaggtg 2280
 aagaacaatg gaagcagcta tgaggacatc tcagagagct tcaccaccgc cagcaacaag 2340
 gatggcttct tcatcgagct caccgccgag aggacaagca gcaccttcca cagcttcaga 2400
 gacatcagca tcaaggagaa gattgaataa 2430

<210> 34
 <211> 2454
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Secuencia variante Axmi115

<400> 34

atggcacatc accaccacca tcacggatcc accatggcac atcaccacca ccatcacgga 60
 tccaccatga acatgaacaa caccaagctc aatgcaaggg cgctgccgag cttcatcgac 120
 tacttcaatg gcatctatgg cttcgccacc ggcacaaagg acatcatgaa catgatcttc 180
 aagaccgaca ccggcggcaa cctcaccttg gatgagatcc tcaagaacca gcagctgctg 240
 aatgagatct caggcaagct ggacggcgtc aatggaagcc tcaacgacct cattgctcaa 300
 ggcaacctca acaccgagct gagcaaggag atcctcaaga ttgcaaatga gcagaaccag 360
 gtgctgaatg atgtcaacaa caagctggac gccatcaaca ccatgctgca catctacctg 420
 ccaaagatca cctcaatgct ctctgatgtg atgaagcaga actacgcgct gagcctccag 480
 attgagtacc tctcaaagca gctgcaagag atctccgaca agctggacat catcaatgtc 540
 aatgtgctca tcaacagcac cttgacagag atcacgccgg cctaccagag gatcaagtat 600
 gtcaatgaga agtttgagga gctcaccttc gccaccgaga caacattgaa ggtgaagaag 660
 gacagctcgc cggcggacat cctggatgag ctcaccgagc taacagagct ggccaagagc 720
 gtcaccaaga atgatgttga tggcttcgag ttctacctca acaccttcca tgatgtgatg 780
 gtgggcaaca acctcttcgg ccgctcggcg ctcaagacgg cgtcggagct gatcgccaag 840
 gagaatgtca agacaagtgg atcagaggtg ggcaatgtct acaacttcct catcgtgctg 900
 acggcgtcgc aagccaaggc cttcctcacc ttgacaacct gccgcaagtt gctgggcctc 960
 gccgacatcg actacacctc catcatgaat gagcacctca acaaggagaa ggaggagttc 1020
 cgcgtcaaca tcctgccaac attgagcaac accttcagca accccaacta cgccaaggtg 1080
 aagggtcag atgaagatgc caagatgatt gtggaggcca agcctggcca tgctctggtg 1140
 ggcttcgaga tgagcaacga cagcatcacc gtgctgaagg tctacgaggc caagctgaag 1200

ES 2 743 322 T3

cagaactacc aggtggacaa ggacagcttg tctgaggtga tctacggcga catggacaag 1260
 ctgctatgtc cagatcaaag cgagcagatc tactacacca acaacatcgt ctttccaaat 1320
 gaatatgtca tcaccaagat cgacttcacc aagaagatga aacattgag atatgaggtg 1380
 acggccaaca gctacgacag cagcaccggc gagatcgacc tcaacaagaa gaaggtggag 1440
 agctcagaag ctgagtacag gacgctctcc gccaaaggatg atggcgtcta catgccgctc 1500
 ggcgtcatct cagaaacctt ctgacgccc atcaatggct tcggcctcca agctgatgag 1560
 aacagcaggc tcatcacctt gacctgcaag agctacctca gggagctgct gctggccacc 1620
 gacctcagca acaaggagac aaagctcatc gtgcccgcct caggcttcat cagcaacatc 1680
 gtggagaatg gcaacctgga aggagagaac ctggagccat ggatagccaa caacaagaat 1740
 gcttatgttg atcacaccgg cggcgtcaat ggaacaaggg cgctctatgt tcacaaggat 1800
 ggaggcttca gccagttcat cggcgacaag ctgaagccca agacagaata tgtcatccag 1860
 tacaccgtca agggcaagcc ggccatctac ctcaagaaca agagcaccgg ctacatcacc 1920
 tacgaggaca ccaatggaaa ttctgaggag ttccaaacaa ttgctgtgaa gttcacctca 1980
 gaaacagatt tgagccagac ccacctggtg ttcaagagcc aaaatggata tgaagcatgg 2040
 ggagacaact tcatcatcct ggaggccaag ctcttcgaga caccagaaag cccggagctc 2100
 atcaagttca atgattggga gaggttcggc accacctaca tcaccggcaa tgagctgagg 2160
 attgatcatt caagaggagg ctacttccgc caaagcctca acatcgacag ctacagcacc 2220
 tacgacctca gcttcagctt cagcggcctc tgggccaagg tgattgtgaa gaacagccgc 2280
 ggcgtggtgc tcttcgagaa ggtgaagaac aatggaagca gctatgagga catctcagag 2340
 agcttcacca ccgccagcaa caaggatggc ttcttcatcg agctcaccgc cgagaggaca 2400
 agcagcacct tccacagctt cagagacatc agcatcaagg agaagattga ataa 2454

<210> 35
 <211> 2442
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Secuencia variante Axmi115

<400> 35
 atggcacatc accaccacca tcacggatcc accatgaaca tgaacaacac caagctcaat 60
 gcaagggcgc tgccgagctt catcgactac ttcaatggca tctatggctt cgccaccggc 120
 atcaaggaca tcatgaacat gatcttcaag accgacaccg gcggcaacct caccttggat 180
 gagatcctca agaaccagca gctgctgaat gagatctcag gcaagctgga cggcgtcaat 240
 ggaagcctca acgacctcat tgctcaaggc aacctcaaca ccgagctgag caaggagatc 300
 ctcaagattg caaatgagca gaaccaggtg ctgaatgatg tcaacaacaa gctggacgcc 360

ES 2 743 322 T3

atcaacacca	tgctgcacat	ctacctgcc	aagatcacct	caatgctctc	tgatgtgatg	420
aagcagaact	acgcgctgag	cctccagatt	gagtacctct	caaagcagct	gcaagagatc	480
tccgacaagc	tggacatcat	caatgtcaat	gtgctcatca	acagcacctt	gacagagatc	540
acgccggcct	accagaggat	caagtatgtc	aatgagaagt	tcgacaagct	caccttcgcc	600
accgagagca	ccctccgcgc	caagcaaggc	atcttcaatg	aagattcatt	tgacaacaac	660
accttggaga	acttgacaga	cctcgccgag	ctggccaaga	gcatcaccaa	gaatgatgtg	720
gacagcttcg	agttctacct	ccacaccttc	catgatgtgc	tcatcggcaa	caacctcttt	780
ggaagaagcg	cgctcaagac	ggcatcagag	ctcatcacca	aggatgagat	caagacaagc	840
ggcagcgaga	tcggcaaggt	ctacagcttc	ctcatcgtgc	tgacatcatt	gcaagccaag	900
gccttcctca	ccttgacaac	ctgccgcaag	ttgctgggcc	tctccgacat	cgactacacc	960
tccatcatga	atgagcacct	caacaatgag	aagaatgagt	tcagagacaa	catcctgccg	1020
gcgctgagca	acaagttcag	caaccaagc	tacgccaaga	ccatcggctc	agacaactac	1080
gccaaggtga	tcctggagag	cgagcctggc	tacgcgctgg	tgggcttcga	gatcatcaat	1140
gatccaattc	ctgttctcaa	ggcctacaag	gccaagctga	agcagaacta	ccaggtggac	1200
aaccagagct	tgagcgagat	cgctctacctg	gacatcgaca	agctcttctg	cccggagaac	1260
tcagagcaga	agtactacac	caagaacctc	accttccttg	atggatatgt	catcaccaag	1320
atcaccttcg	agaagaagct	gaacaacctc	atctacgagg	ccaccgcaa	cttctatgat	1380
ccatcaacag	gagacatcga	cctcaacaag	aagcaagtgg	agagcacctt	ccctcaaaca	1440
gactacatca	ccatggacat	tggagatgat	gatggcatct	acatgccgct	cggcgtcatc	1500
tcagaaacct	tcttgacgcc	catcaacagc	ttcggcctgg	aggtggacgc	caagagcaag	1560
accttgacgc	tcaagtgcaa	gagctacctc	agggagtacc	tgctggagag	tgatttgaag	1620
aacaaggaga	cagggctgat	cgcgccgcca	aatgtgttca	tcagcaatgt	ggtgaagaac	1680
tgggacatcg	aggaggattc	attggagcca	tgggtggcca	acaacaagaa	tgcttatgtg	1740
gacaacaccg	gcggcattga	aagaagcaag	gcgctcttca	cccaaggaga	tggagagttc	1800
agccagttca	tcggcgacaa	gctaaagccc	aacaccgact	acatcatcca	gtacaccgtc	1860
aagggcaagc	cggccatcta	cctcaagaac	aagagcaccg	gctacatcac	ctacgaggac	1920
accaatggaa	attctgagga	gttccaaaca	attgctgtga	agttcacctc	agaaacagat	1980
ttgagccaga	cccacctggt	gttcaagagc	caaaatggat	atgaagcatg	gggagacaac	2040
ttcatcatcc	tggaggccaa	gctcttcgag	acaccagaaa	gcccggagct	catcaagttc	2100
aatgattggg	agaggttcgg	caccacctac	atcaccggca	atgagctgag	gattgatcat	2160
tcaagaggag	gctacttccg	ccaaagcctc	aacatcgaca	gctacagcac	ctacgacctc	2220

ES 2 743 322 T3

agcttcagct tcagcggcct ctgggccaag gtgattgtga agaacagccg cggcgtggtg 2280
 ctcttcgaga aggtgaagaa caatggaagc agctatgagg acatctcaga ggacttcacc 2340
 accaatggct ttaaggatgg cttctatatac gagctcaccg ccgagaggac aagcagcacc 2400
 ttccacagct tcagagacat cagcatcaag gagaagattg aa 2442

<210> 36
 <211> 2442
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Secuencia variante Axmi115

<400> 36

atggcacatc accaccacca tcacggatcc accatgaaca tgaacaacac caagctcaat 60
 gcaagggcgc tgccgagctt catcgactac ttcaatggca tctatggctt cgccaccggc 120
 atcaaggaca tcatgaacat gatcttcaag accgacaccg gcggcaacct caccttggat 180
 gagatcctca agaaccagca gctgctgaat gagatctcag gcaagctgga cggcgtcaat 240
 ggaagcctca acgacctcat tgctcaaggc aacctcaaca ccgagctgag caaggagatc 300
 ctcaagattg caaatgagca gaaccaggtg ctgaatgatg tcaacaacaa gctggacgcc 360
 atcaacacca tgctgcacat ctacctgcca aagatcacct caatgctctc tgatgtgatg 420
 aagcagaact acgcgctgag cctccagatt gagtacctct caaagcagct gcaagagatc 480
 tccgacaagc tggacatcat caatgtcaat gtgctcatca acagcacctt gacagagatc 540
 acgccggcct accagaggat caagtatgtc aatgagaagt tgcacaagct caccttcgcc 600
 accgagagca ccctccgcgc caagcaaggc atcttcaatg aagattcatt tgacaacaac 660
 accttggaga acttgacaga cctcgccgag ctggccaaga gcatcaccaa gaatgatgtg 720
 gacagcttcg agttctacct ccacacctc catgatgtgc tcatcggcaa caacctctt 780
 ggaagaagcg cgctcaagac ggcacagag ctcatcacca aggatgagat caagacaagc 840
 ggcagcgaga tcggcaaggt ctacagcttc ctcatcgtgc tgacatcatt gcaagccaag 900
 gccttcctca ccttgacaac ctgccgcaag ttgctgggcc tctccgacat cgactacacc 960
 tccatcatga atgagcacct caacaatgag aagaatgagt tcagagacaa catcctgccg 1020
 gcgctgagca acaagttcag caaccaagc tacgccaaga ccatcggctc agacaactac 1080
 gccaaaggtga tcctggagag cgagcctggc tacgcgctgg tgggcttcga gatcatcaat 1140
 gatccaattc ctgttctcaa ggcctacaag gccaaagctga agcagaacta ccaggtggac 1200
 aaccagagct tgagcgagat cgtctacctg gacatcgaca agctcttctg cccggagaac 1260
 tcagagcaga agtactacac caagaacctc accttccttg atggatatgt catcaccaag 1320
 atcaccttcg agaagaagct gaacaacctc atctacgagg ccaccgcca cttctatgat 1380

ES 2 743 322 T3

ccatcaacag gagacatcga cctcaacaag aagcaagtgg agagcacctt ccctcaaaca 1440
gactacatca ccatggacat tggagatgat gatggcatct acatgccgct cggcgtcatc 1500
tcagaaacct tcttgacgcc catcaacagc ttcggcctgg aggtggacgc caagagcaag 1560
accttgacgc tcaagtgcaa gagctacctc agggagtacc tgctggagag tgatttgaag 1620
aacaaggaga cagggctgat cgcgccgcca aatgtgttca tcagcaatgt ggtgaagaac 1680
tgggacatcg aggaggattc attggagcca tgggtggcca acaacaagaa tgcttatgtg 1740
gacaacaccg ggggcattga aagaagcaag gcgctcttca cccaaggaga tggagagttc 1800
agccagttca tgggcgacaa gctaaagccc aacaccgact acatcatcca gtacaccgtc 1860
aagggcaagc cggccatcta cctcaagaac aagagcaccg gctacatcac ctacaggac 1920
accaatggaa attctgagga gttccaaaca attgctgtga agttcacctc agaaacagat 1980
ttgagccaga cccacctggt gttcaagagc caaaatggat atgaagcatg gggagacaac 2040
ttcatcatcc tggaggccaa gctcttcgag acaccagaaa gcccgagct catcaagttc 2100
aatgattggg agaggttcgg caccacctac atcaccggca atgagctgag gattgatcat 2160
tcaagaggag gctacttccg ccaaagcctc aacatcgaca gctacagcac ctacgacctc 2220
agcttcagct tcagcggcct ctgggccaag gtgattgtga agaacagccg cggcgtggtg 2280
ctcttcgaga aggtgaagaa caatggaagc agctatgagg acatctcaga gcacttcacc 2340
acctggggct ataaggatgg cttctttatc gagctcaccg ccgagaggac aagcagcacc 2400
ttccacagct tcagagacat cagcatcaag gagaagattg aa 2442

<210> 37
<211> 814
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia variante Axmi115
<400> 37

Met	Ala	His	His	His	His	His	His	Gly	Ser	Thr	Met	Asn	Met	Asn	Asn
1				5					10					15	
Thr	Lys	Leu	Asn	Ala	Arg	Ala	Leu	Pro	Ser	Phe	Ile	Asp	Tyr	Phe	Asn
			20					25					30		
Gly	Ile	Tyr	Gly	Phe	Ala	Thr	Gly	Ile	Lys	Asp	Ile	Met	Asn	Met	Ile
		35					40					45			
Phe	Lys	Thr	Asp	Thr	Gly	Gly	Asn	Leu	Thr	Leu	Asp	Glu	Ile	Leu	Lys
	50					55					60				

ES 2 743 322 T3

Asn Gln Gln Leu Leu Asn Glu Ile Ser Gly Lys Leu Asp Gly Val Asn
 65 70 75 80
 Gly Ser Leu Asn Asp Leu Ile Ala Gln Gly Asn Leu Asn Thr Glu Leu
 85 90 95
 Ser Lys Glu Ile Leu Lys Ile Ala Asn Glu Gln Asn Gln Val Leu Asn
 100 105 110
 Asp Val Asn Asn Lys Leu Asp Ala Ile Asn Thr Met Leu His Ile Tyr
 115 120 125
 Leu Pro Lys Ile Thr Ser Met Leu Ser Asp Val Met Lys Gln Asn Tyr
 130 135 140
 Ala Leu Ser Leu Gln Ile Glu Tyr Leu Ser Lys Gln Leu Gln Glu Ile
 145 150 155 160
 Ser Asp Lys Leu Asp Ile Ile Asn Val Asn Val Leu Ile Asn Ser Thr
 165 170 175
 Leu Thr Glu Ile Thr Pro Ala Tyr Gln Arg Ile Lys Tyr Val Asn Glu
 180 185 190
 Lys Phe Asp Lys Leu Thr Phe Ala Thr Glu Ser Thr Leu Arg Ala Lys
 195 200 205
 Gln Gly Ile Phe Asn Glu Asp Ser Phe Asp Asn Asn Thr Leu Glu Asn
 210 215 220
 Leu Thr Asp Leu Ala Glu Leu Ala Lys Ser Ile Thr Lys Asn Asp Val
 225 230 235 240
 Asp Ser Phe Glu Phe Tyr Leu His Thr Phe His Asp Val Leu Ile Gly
 245 250 255
 Asn Asn Leu Phe Gly Arg Ser Ala Leu Lys Thr Ala Ser Glu Leu Ile
 260 265 270
 Thr Lys Asp Glu Ile Lys Thr Ser Gly Ser Glu Ile Gly Lys Val Tyr
 275 280 285
 Ser Phe Leu Ile Val Leu Thr Ser Leu Gln Ala Lys Ala Phe Leu Thr
 290 295 300
 Leu Thr Thr Cys Arg Lys Leu Leu Gly Leu Ser Asp Ile Asp Tyr Thr
 305 310 315 320

ES 2 743 322 T3

Ser Ile Met Asn Glu His Leu Asn Asn Glu Lys Asn Glu Phe Arg Asp
325 330 335

Asn Ile Leu Pro Ala Leu Ser Asn Lys Phe Ser Asn Pro Ser Tyr Ala
340 345 350

Lys Thr Ile Gly Ser Asp Asn Tyr Ala Lys Val Ile Leu Glu Ser Glu
355 360 365

Pro Gly Tyr Ala Leu Val Gly Phe Glu Ile Ile Asn Asp Pro Ile Pro
370 375 380

Val Leu Lys Ala Tyr Lys Ala Lys Leu Lys Gln Asn Tyr Gln Val Asp
385 390 400

Asn Gln Ser Leu Ser Glu Ile Val Tyr Leu Asp Ile Asp Lys Leu Phe
405 410 415

Cys Pro Glu Asn Ser Glu Gln Lys Tyr Tyr Thr Lys Asn Leu Thr Phe
420 425 430

Pro Asp Gly Tyr Val Ile Thr Lys Ile Thr Phe Glu Lys Lys Leu Asn
435 440 445

Asn Leu Ile Tyr Glu Ala Thr Ala Asn Phe Tyr Asp Pro Ser Thr Gly
450 455 460

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

Asp Tyr Ile Thr Met Asp Ile Gly Asp Asp Asp Gly Ile Tyr Met Pro
485 490 495

Leu Gly Val Ile Ser Glu Thr Phe Leu Thr Pro Ile Asn Ser Phe Gly
500 505 510

Leu Glu Val Asp Ala Lys Ser Lys Thr Leu Thr Leu Lys Cys Lys Ser
515 520 525

Tyr Leu Arg Glu Tyr Leu Leu Glu Ser Asp Leu Lys Asn Lys Glu Thr
530 535 540

Gly Leu Ile Ala Pro Pro Asn Val Phe Ile Ser Asn Val Val Lys Asn
545 550 555 560

Trp Asp Ile Glu Glu Asp Ser Leu Glu Pro Trp Val Ala Asn Asn Lys

ES 2 743 322 T3

				565						570						575
Asn	Ala	Tyr	Val	Asp	Asn	Thr	Gly	Gly	Ile	Glu	Arg	Ser	Lys	Ala	Leu	
			580					585					590			
Phe	Thr	Gln	Gly	Asp	Gly	Glu	Phe	Ser	Gln	Phe	Ile	Gly	Asp	Lys	Leu	
		595					600					605				
Lys	Pro	Asn	Thr	Asp	Tyr	Ile	Ile	Gln	Tyr	Thr	Val	Lys	Gly	Lys	Pro	
	610					615					620					
Ala	Ile	Tyr	Leu	Lys	Asn	Lys	Ser	Thr	Gly	Tyr	Ile	Thr	Tyr	Glu	Asp	
625					630					635					640	
Thr	Asn	Gly	Asn	Ser	Glu	Glu	Phe	Gln	Thr	Ile	Ala	Val	Lys	Phe	Thr	
				645					650					655		
Ser	Glu	Thr	Asp	Leu	Ser	Gln	Thr	His	Leu	Val	Phe	Lys	Ser	Gln	Asn	
			660					665					670			
Gly	Tyr	Glu	Ala	Trp	Gly	Asp	Asn	Phe	Ile	Ile	Leu	Glu	Ala	Lys	Leu	
		675					680					685				
Phe	Glu	Thr	Pro	Glu	Ser	Pro	Glu	Leu	Ile	Lys	Phe	Asn	Asp	Trp	Glu	
	690					695					700					
Arg	Phe	Gly	Thr	Thr	Tyr	Ile	Thr	Gly	Asn	Glu	Leu	Arg	Ile	Asp	His	
705					710					715					720	
Ser	Arg	Gly	Gly	Tyr	Phe	Arg	Gln	Ser	Leu	Asn	Ile	Asp	Ser	Tyr	Ser	
				725					730					735		
Thr	Tyr	Asp	Leu	Ser	Phe	Ser	Phe	Ser	Gly	Leu	Trp	Ala	Lys	Val	Ile	
			740						745					750		
Val	Lys	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Val	Leu	Phe	Glu	Lys	Val	Lys	Asn	Asn	
		755					760					765				
Gly	Ser	Ser	Tyr	Glu	Asp	Ile	Ser	Glu	Ser	Phe	Thr	Thr	Ala	Ser	Asn	
	770					775					780					
Lys	Asp	Gly	Phe	Phe	Ile	Glu	Leu	Thr	Ala	Glu	Arg	Thr	Ser	Ser	Thr	
785					790					795					800	
Phe	His	Ser	Phe	Arg	Asp	Ile	Ser	Ile	Lys	Glu	Lys	Ile	Glu			
				805					810							

ES 2 743 322 T3

<210> 38
 <211> 809
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Secuencia variante Axmi115

<400> 38

```

Met Ala His His His His His His Gly Ser Thr Met Asn Met Asn Asn
 1           5              10              15

Thr Lys Leu Asn Ala Arg Ala Leu Pro Ser Phe Ile Asp Tyr Phe Asn
          20              25              30

Gly Ile Tyr Gly Phe Ala Thr Gly Ile Lys Asp Ile Met Asn Met Ile
          35              40              45

Phe Lys Thr Asp Thr Gly Gly Asn Leu Thr Leu Asp Glu Ile Leu Lys
 50              55              60

Asn Gln Gln Leu Leu Asn Glu Ile Ser Gly Lys Leu Asp Gly Val Asn
65              70              75              80

Gly Ser Leu Asn Asp Leu Ile Ala Gln Gly Asn Leu Asn Thr Glu Leu
          85              90              95

Ser Lys Glu Ile Leu Lys Ile Ala Asn Glu Gln Asn Gln Val Leu Asn
          100              105              110

Asp Val Asn Asn Lys Leu Asp Ala Ile Asn Thr Met Leu His Ile Tyr
          115              120              125

Leu Pro Lys Ile Thr Ser Met Leu Ser Asp Val Met Lys Gln Asn Tyr
130              135              140

Ala Leu Ser Leu Gln Ile Glu Tyr Leu Ser Lys Gln Leu Gln Glu Ile
145              150              155              160

Ser Asp Lys Leu Asp Ile Ile Asn Val Asn Val Leu Ile Asn Ser Thr
          165              170              175

Leu Thr Glu Ile Thr Pro Ala Tyr Gln Arg Ile Lys Tyr Val Asn Glu
          180              185              190

Lys Phe Glu Glu Leu Thr Phe Ala Thr Glu Thr Thr Leu Lys Val Lys
          195              200              205

Lys Asp Ser Ser Pro Ala Asp Ile Leu Asp Glu Leu Thr Glu Leu Thr
    
```

ES 2 743 322 T3

210																	
Glu	Leu	Ala	Lys	Ser	Val	Thr	Lys	Asn	Asp	Val	Asp	Gly	Phe	Glu	Phe		
225					230					235					240		
Tyr	Leu	Asn	Thr	Phe	His	Asp	Val	Met	Val	Gly	Asn	Asn	Leu	Phe	Gly		
				245					250					255			
Arg	Ser	Ala	Leu	Lys	Thr	Ala	Ser	Glu	Leu	Ile	Ala	Lys	Glu	Asn	Val		
			260					265					270				
Lys	Thr	Ser	Gly	Ser	Glu	Val	Gly	Asn	Val	Tyr	Asn	Phe	Leu	Ile	Val		
		275					280					285					
Leu	Thr	Ala	Leu	Gln	Ala	Lys	Ala	Phe	Leu	Thr	Leu	Thr	Thr	Cys	Arg		
	290					295						300					
Lys	Leu	Leu	Gly	Leu	Ser	Asp	Ile	Asp	Tyr	Thr	Ser	Ile	Met	Asn	Glu		
305					310					315					320		
His	Leu	Asn	Asn	Glu	Lys	Asn	Glu	Phe	Arg	Asp	Asn	Ile	Leu	Pro	Ala		
				325					330					335			
Leu	Ser	Asn	Lys	Phe	Ser	Asn	Pro	Ser	Tyr	Ala	Lys	Thr	Ile	Gly	Ser		
			340					345						350			
Asp	Asn	Tyr	Ala	Lys	Val	Ile	Leu	Glu	Ser	Glu	Pro	Gly	Tyr	Ala	Leu		
		355					360					365					
Val	Gly	Phe	Glu	Ile	Ile	Asn	Asp	Pro	Ile	Pro	Val	Leu	Lys	Ala	Tyr		
	370					375					380						
Lys	Ala	Lys	Leu	Lys	Gln	Asn	Tyr	Gln	Val	Asp	Asn	Gln	Ser	Leu	Ser		
385					390					395					400		
Glu	Ile	Val	Tyr	Leu	Asp	Ile	Asp	Lys	Leu	Phe	Cys	Pro	Glu	Asn	Ser		
				405					410					415			
Glu	Gln	Lys	Tyr	Tyr	Thr	Lys	Asn	Leu	Thr	Phe	Pro	Asp	Gly	Tyr	Val		
			420					425					430				
Ile	Thr	Lys	Ile	Thr	Phe	Glu	Lys	Lys	Leu	Asn	Asn	Leu	Ile	Tyr	Glu		
		435					440					445					
Ala	Thr	Ala	Asn	Phe	Tyr	Asp	Pro	Ser	Thr	Gly	Asp	Ile	Asp	Leu	Asn		
	450					455						460					

ES 2 743 322 T3

Lys Lys Gln Val Glu Ser Thr Phe Pro Gln Thr Asp Tyr Ile Thr Met
 465 470 475 480
 Asp Ile Gly Asp Asp Asp Gly Ile Tyr Met Pro Leu Gly Val Ile Ser
 485 490
 Glu Thr Phe Leu Thr Pro Ile Asn Ser Phe Gly Leu Glu Val Asp Ala
 500 505 510
 Lys Ser Lys Thr Leu Thr Leu Lys Cys Lys Ser Tyr Leu Arg Glu Tyr
 515 520 525
 Leu Leu Glu Ser Asp Leu Lys Asn Lys Glu Thr Gly Leu Ile Ala Pro
 530 535 540
 Pro Asn Val Phe Ile Ser Asn Val Val Lys Asn Trp Asp Ile Glu Glu
 545 550 555 560
 Asp Ser Leu Glu Pro Trp Val Ala Asn Asn Lys Asn Ala Tyr Val Asp
 565 570 575
 Asn Thr Gly Gly Ile Glu Arg Ser Lys Ala Leu Phe Thr Gln Gly Asp
 580 585 590
 Gly Glu Phe Ser Gln Phe Ile Gly Asp Lys Leu Lys Pro Asn Thr Asp
 595 600 605
 Tyr Ile Ile Gln Tyr Thr Val Lys Gly Lys Pro Ala Ile Tyr Leu Lys
 610 615 620
 Asn Lys Ser Thr Gly Tyr Ile Thr Tyr Glu Asp Thr Asn Gly Asn Ser
 625 630 635 640
 Glu Glu Phe Gln Thr Ile Ala Val Lys Phe Thr Ser Glu Thr Asp Leu
 645 650 655
 Ser Gln Thr His Leu Val Phe Lys Ser Gln Asn Gly Tyr Glu Ala Trp
 660 665 670
 Gly Asp Asn Phe Ile Ile Leu Glu Ala Lys Leu Phe Glu Thr Pro Glu
 675 680 685
 Ser Pro Glu Leu Ile Lys Phe Asn Asp Trp Glu Arg Phe Gly Thr Thr
 690 695 700
 Tyr Ile Thr Gly Asn Glu Leu Arg Ile Asp His Ser Arg Gly Gly Tyr
 705 710 715 720

ES 2 743 322 T3

Phe Arg Gln Ser Leu Asn Ile Asp Ser Tyr Ser Thr Tyr Asp Leu Ser
 725 730 735

Phe Ser Phe Ser Gly Leu Trp Ala Lys Val Ile Val Lys Asn Ser Arg
 740 745 750

Gly Val Val Leu Phe Glu Lys Val Lys Asn Asn Gly Ser Ser Tyr Glu
 755 760 765

Asp Ile Ser Glu Ser Phe Thr Thr Ala Ser Asn Lys Asp Gly Phe Phe
 770 775 780

Ile Glu Leu Thr Ala Glu Arg Thr Ser Ser Thr Phe His Ser Phe Arg
 785 790 795 800

Asp Ile Ser Ile Lys Glu Lys Ile Glu
 805

<210> 39

<211> 806

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia variante Axmi115

<400> 39

Met Ala His His His His His His Gly Ser Thr Met Asn Met Asn Asn
 1 5 10 15

Thr Lys Leu Asn Ala Arg Ala Leu Pro Ser Phe Ile Asp Tyr Phe Asn
 20 25 30

Gly Ile Tyr Gly Phe Ala Thr Gly Ile Lys Asp Ile Met Asn Met Ile
 35 40 45

Phe Lys Thr Asp Thr Gly Gly Asn Leu Thr Leu Asp Glu Ile Leu Lys
 50 55 60

Asn Gln Gln Leu Leu Asn Glu Ile Ser Gly Lys Leu Asp Gly Val Asn
 65 70 75 80

Gly Ser Leu Asn Asp Leu Ile Ala Gln Gly Asn Leu Asn Thr Glu Leu
 85 90 95

Ser Lys Glu Ile Leu Lys Ile Ala Asn Glu Gln Asn Gln Val Leu Asn
 100 105 110

ES 2 743 322 T3

Asp Val Asn Asn Lys Leu Asp Ala Ile Asn Thr Met Leu His Ile Tyr
 115 120 125

Leu Pro Lys Ile Thr Ser Met Leu Ser Asp Val Met Lys Gln Asn Tyr
 130 135 140

Ala Leu Ser Leu Gln Ile Glu Tyr Leu Ser Lys Gln Leu Gln Glu Ile
 145 150 155 160

Ser Asp Lys Leu Asp Ile Ile Asn Val Asn Val Leu Ile Asn Ser Thr
 165 170 175

Leu Thr Glu Ile Thr Pro Ala Tyr Gln Arg Ile Lys Tyr Val Asn Glu
 180 185 190

Lys Phe Glu Glu Leu Thr Phe Ala Thr Glu Thr Thr Leu Lys Val Lys
 195 200 205

Lys Asp Ser Ser Pro Ala Asp Ile Leu Asp Glu Leu Thr Glu Leu Thr
 210 215 220

Glu Leu Ala Lys Ser Val Thr Lys Asn Asp Val Asp Gly Phe Glu Phe
 225 230 235 240

Tyr Leu Asn Thr Phe His Asp Val Met Val Gly Asn Asn Leu Phe Gly
 245 250 255

Arg Ser Ala Leu Lys Thr Ala Ser Glu Leu Ile Ala Lys Glu Asn Val
 260 265 270

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

Leu Thr Ala Leu Gln Ala Lys Ala Phe Leu Thr Leu Thr Thr Cys Arg
 290 295 300

Lys Leu Leu Gly Leu Ala Asp Ile Asp Tyr Thr Ser Ile Met Asn Glu
 305 310 315 320

His Leu Asn Lys Glu Lys Glu Glu Phe Arg Val Asn Ile Leu Pro Thr
 325 330 335

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

Asp Glu Asp Ala Lys Met Ile Val Glu Ala Lys Pro Gly His Ala Leu
 355 360 365

ES 2 743 322 T3

Val Gly Phe Glu Met Ser Asn Asp Ser Ile Thr Val Leu Lys Val Tyr
 370 375 380
 Glu Ala Lys Leu Lys Gln Asn Tyr Gln Val Asp Lys Asp Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 Glu Val Ile Tyr Gly Asp Met Asp Lys Leu Leu Cys Pro Asp Gln Ser
 405 410 415
 Glu Gln Ile Tyr Tyr Thr Asn Asn Ile Val Phe Pro Asn Glu Tyr Val
 420 425 430
 Ile Thr Lys Ile Asp Phe Thr Lys Lys Met Lys Thr Leu Arg Tyr Glu
 435 440 445
 Val Thr Ala Asn Ser Tyr Asp Ser Ser Thr Gly Glu Ile Asp Leu Asn
 450 455 460
 Lys Lys Lys Val Glu Ser Ser Glu Ala Glu Tyr Arg Thr Leu Ser Ala
 465 470 475 480
 Lys Asp Asp Gly Val Tyr Met Pro Leu Gly Val Ile Ser Glu Thr Phe
 485 490 495
 Leu Thr Pro Ile Asn Gly Phe Gly Leu Gln Ala Asp Glu Asn Ser Arg
 500 505 510
 Leu Ile Thr Leu Thr Cys Lys Ser Tyr Leu Arg Glu Leu Leu Leu Ala
 515 520 525
 Thr Asp Leu Ser Asn Lys Glu Thr Lys Leu Ile Val Pro Pro Ser Gly
 530 535 540
 Phe Ile Ser Asn Ile Val Glu Asn Gly Asn Leu Glu Gly Glu Asn Leu
 545 550 555 560
 Glu Pro Trp Ile Ala Asn Asn Lys Asn Ala Tyr Val Asp His Thr Gly
 565 570 575
 Gly Val Asn Gly Thr Arg Ala Leu Tyr Val His Lys Asp Gly Gly Phe
 580 585 590
 Ser Gln Phe Ile Gly Asp Lys Leu Lys Pro Lys Thr Glu Tyr Val Ile
 595 600 605
 Gln Tyr Thr Val Lys Gly Lys Pro Ala Ile Tyr Leu Lys Asn Lys Ser
 610 615 620

ES 2 743 322 T3

Thr Gly Tyr Ile Thr Tyr Glu Asp Thr Asn Gly Asn Ser Glu Glu Phe
625 630 635 640

Gln Thr Ile Ala Val Lys Phe Thr Ser Glu Thr Asp Leu Ser Gln Thr
645 650 655

His Leu Val Phe Lys Ser Gln Asn Gly Tyr Glu Ala Trp Gly Asp Asn
660 665 670

Phe Ile Ile Leu Glu Ala Lys Leu Phe Glu Thr Pro Glu Ser Pro Glu
675 680 685

Leu Ile Lys Phe Asn Asp Trp Glu Arg Phe Gly Thr Thr Tyr Ile Thr
690 695 700

Gly Asn Glu Leu Arg Ile Asp His Ser Arg Gly Gly Tyr Phe Arg Gln
705 710 715 720

Ser Leu Asn Ile Asp Ser Tyr Ser Thr Tyr Asp Leu Ser Phe Ser Phe
725 730 735

Ser Gly Leu Trp Ala Lys Val Ile Val Lys Asn Ser Arg Gly Val Val
740 745 750

Leu Phe Glu Lys Val Lys Asn Asn Gly Ser Ser Tyr Glu Asp Ile Ser
755 760 765

Glu Ser Phe Thr Thr Ala Ser Asn Lys Asp Gly Phe Phe Ile Glu Leu
770 775 780

Thr Ala Glu Arg Thr Ser Ser Thr Phe His Ser Phe Arg Asp Ile Ser
785 790 795 800

Ile Lys Glu Lys Ile Glu
805

<210> 40

<211> 814

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Secuencia variante Axmi115

<400> 40

Met Ala His His His His His His Gly Ser Thr Met Asn Met Asn Asn
1 5 10 15

ES 2 743 322 T3

Thr Lys Leu Asn Ala Arg Ala Leu Pro Ser Phe Ile Asp Tyr Phe Asn
 20 25 30

Gly Ile Tyr Gly Phe Ala Thr Gly Ile Lys Asp Ile Met Asn Met Ile
 35 40 45

Phe Lys Thr Asp Thr Gly Gly Asn Leu Thr Leu Asp Glu Ile Leu Lys
 50 55 60

Asn Gln Gln Leu Leu Asn Glu Ile Ser Gly Lys Leu Asp Gly Val Asn
 65 70 75 80

Gly Ser Leu Asn Asp Leu Ile Ala Gln Gly Asn Leu Asn Thr Glu Leu
 85 90 95

Ser Lys Glu Ile Leu Lys Ile Ala Asn Glu Gln Asn Gln Val Leu Asn
 100 105 110

Asp Val Asn Asn Lys Leu Asp Ala Ile Asn Thr Met Leu His Ile Tyr
 115 120 125

Leu Pro Lys Ile Thr Ser Met Leu Ser Asp Val Met Lys Gln Asn Tyr
 130 135 140

Ala Leu Ser Leu Gln Ile Glu Tyr Leu Ser Lys Gln Leu Gln Glu Ile
 145 150 155 160

Ser Asp Lys Leu Asp Ile Ile Asn Val Asn Val Leu Ile Asn Ser Thr
 165 170 175

Leu Thr Glu Ile Thr Pro Ala Tyr Gln Arg Ile Lys Tyr Val Asn Glu
 180 185 190

Lys Phe Asp Lys Leu Thr Phe Ala Thr Glu Ser Thr Leu Arg Ala Lys
 195 200 205

Gln Gly Ile Phe Asn Glu Asp Ser Phe Asp Asn Asn Thr Leu Glu Asn
 210 215 220

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

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

Asn Asn Leu Phe Gly Arg Ser Ala Leu Lys Thr Ala Ser Glu Leu Ile
 260 265 270

ES 2 743 322 T3

Thr Lys Asp Glu Ile Lys Thr Ser Gly Ser Glu Ile Gly Lys Val Tyr
 275 280 285
 Ser Phe Leu Ile Val Leu Thr Ser Leu Gln Ala Lys Ala Phe Leu Thr
 290 295 300
 Leu Thr Thr Cys Arg Lys Leu Leu Gly Leu Ser Asp Ile Asp Tyr Thr
 305 310 315
 Ser Ile Met Asn Glu His Leu Asn Asn Glu Lys Asn Glu Phe Arg Asp
 325 330 335
 Asn Ile Leu Pro Ala Leu Ser Asn Lys Phe Ser Asn Pro Ser Tyr Ala
 340 345 350
 Lys Thr Ile Gly Ser Asp Asn Tyr Ala Lys Val Ile Leu Glu Ser Glu
 355 360 365
 Pro Gly Tyr Ala Leu Val Gly Phe Glu Ile Ile Asn Asp Pro Ile Pro
 370 375 380
 Val Leu Lys Ala Tyr Lys Ala Lys Leu Lys Gln Asn Tyr Gln Val Asp
 385 390 395
 Asn Gln Ser Leu Ser Glu Ile Val Tyr Leu Asp Ile Asp Lys Leu Phe
 405 410 415
 Cys Pro Glu Asn Ser Glu Gln Lys Tyr Tyr Thr Lys Asn Leu Thr Phe
 420 425 430
 Pro Asp Gly Tyr Val Ile Thr Lys Ile Thr Phe Glu Lys Lys Leu Asn
 435 440 445
 Asn Leu Ile Tyr Glu Ala Thr Ala Asn Phe Tyr Asp Pro Ser Thr Gly
 450 455 460
 Asp Ile Asp Leu Asn Lys Lys Gln Val Glu Ser Thr Phe Pro Gln Thr
 465 470 475
 Asp Tyr Ile Thr Met Asp Ile Gly Asp Asp Asp Gly Ile Tyr Met Pro
 485 490 495
 Leu Gly Val Ile Ser Glu Thr Phe Leu Thr Pro Ile Asn Ser Phe Gly
 500 505 510
 Leu Glu Val Asp Ala Lys Ser Lys Thr Leu Thr Leu Lys Cys Lys Ser

ES 2 743 322 T3

	515		520		525														
Tyr	Leu	Arg	Glu	Tyr	Leu	Leu	Glu	Ser	Asp	Leu	Lys	Asn	Lys	Glu	Thr				
	530						535					540							
Gly	Leu	Ile	Ala	Pro	Pro	Asn	Val	Phe	Ile	Ser	Asn	Val	Val	Lys	Asn				
545					550					555					560				
Trp	Asp	Ile	Glu	Glu	Asp	Ser	Leu	Glu	Pro	Trp	Val	Ala	Asn	Asn	Lys				
				565					570					575					
Asn	Ala	Tyr	Val	Asp	Asn	Thr	Gly	Gly	Ile	Glu	Arg	Ser	Lys	Ala	Leu				
			580					585					590						
Phe	Thr	Gln	Gly	Asp	Gly	Glu	Phe	Ser	Gln	Phe	Ile	Gly	Asp	Lys	Leu				
		595					600					605							
Lys	Pro	Asn	Thr	Asp	Tyr	Ile	Ile	Gln	Tyr	Thr	Val	Lys	Gly	Lys	Pro				
	610					615					620								
Ala	Ile	Tyr	Leu	Lys	Asn	Lys	Ser	Thr	Gly	Tyr	Ile	Thr	Tyr	Glu	Asp				
625					630					635					640				
Thr	Asn	Gly	Asn	Ser	Glu	Glu	Phe	Gln	Thr	Ile	Ala	Val	Lys	Phe	Thr				
				645					650					655					
Ser	Glu	Thr	Asp	Leu	Ser	Gln	Thr	His	Leu	Val	Phe	Lys	Ser	Gln	Asn				
			660					665					670						
Gly	Tyr	Glu	Ala	Trp	Gly	Asp	Asn	Phe	Ile	Ile	Leu	Glu	Ala	Lys	Leu				
		675					680					685							
Phe	Glu	Thr	Pro	Glu	Ser	Pro	Glu	Leu	Ile	Lys	Phe	Asn	Asp	Trp	Glu				
	690					695					700								
Arg	Phe	Gly	Thr	Thr	Tyr	Ile	Thr	Gly	Asn	Glu	Leu	Arg	Ile	Asp	His				
705					710					715					720				
Ser	Arg	Gly	Gly	Tyr	Phe	Arg	Gln	Ser	Leu	Asn	Ile	Asp	Ser	Tyr	Ser				
				725					730					735					
Thr	Tyr	Asp	Leu	Ser	Phe	Ser	Phe	Ser	Gly	Leu	Trp	Ala	Lys	Val	Ile				
			740					745					750						
Val	Lys	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Val	Leu	Phe	Glu	Lys	Val	Lys	Asn	Asn				
		755					760					765							

ES 2 743 322 T3

Gly Ser Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Glu Asp Phe Thr Thr Asn Gly Phe
 770 775 780

Lys Asp Gly Phe Tyr Ile Glu Leu Thr Ala Glu Arg Thr Ser Ser Thr
 785 790 795 800

Phe His Ser Phe Arg Asp Ile Ser Ile Lys Glu Lys Ile Glu
 805 810

<210> 41

<211> 814

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia variante Axmi115

<400> 41

Met Ala His His His His His His Gly Ser Thr Met Asn Met Asn Asn
 1 5 10 15

Thr Lys Leu Asn Ala Arg Ala Leu Pro Ser Phe Ile Asp Tyr Phe Asn
 20 25 30

Gly Ile Tyr Gly Phe Ala Thr Gly Ile Lys Asp Ile Met Asn Met Ile
 35 40 45

Phe Lys Thr Asp Thr Gly Gly Asn Leu Thr Leu Asp Glu Ile Leu Lys
 50 55 60

Asn Gln Gln Leu Leu Asn Glu Ile Ser Gly Lys Leu Asp Gly Val Asn
 65 70 75 80

Gly Ser Leu Asn Asp Leu Ile Ala Gln Gly Asn Leu Asn Thr Glu Leu
 85 90 95

Ser Lys Glu Ile Leu Lys Ile Ala Asn Glu Gln Asn Gln Val Leu Asn
 100 105 110

Asp Val Asn Asn Lys Leu Asp Ala Ile Asn Thr Met Leu His Ile Tyr
 115 120 125

Leu Pro Lys Ile Thr Ser Met Leu Ser Asp Val Met Lys Gln Asn Tyr
 130 135 140

Ala Leu Ser Leu Gln Ile Glu Tyr Leu Ser Lys Gln Leu Gln Glu Ile
 145 150 155 160

Ser Asp Lys Leu Asp Ile Ile Asn Val Asn Val Leu Ile Asn Ser Thr

ES 2 743 322 T3

					165												170															175						
Leu	Thr	Glu	Ile	Thr	Pro	Ala	Tyr	Gln	Arg	Ile	Lys	Tyr	Val	Asn	Glu																							
			180					185					190																									
Lys	Phe	Asp	Lys	Leu	Thr	Phe	Ala	Thr	Glu	Ser	Thr	Leu	Arg	Ala	Lys																							
		195					200					205																										
Gln	Gly	Ile	Phe	Asn	Glu	Asp	Ser	Phe	Asp	Asn	Asn	Thr	Leu	Glu	Asn																							
	210					215					220																											
Leu	Thr	Asp	Leu	Ala	Glu	Leu	Ala	Lys	Ser	Ile	Thr	Lys	Asn	Asp	Val																							
225					230					235																												
Asp	Ser	Phe	Glu	Phe	Tyr	Leu	His	Thr	Phe	His	Asp	Val	Leu	Ile	Gly																							
				245					250																													
Asn	Asn	Leu	Phe	Gly	Arg	Ser	Ala	Leu	Lys	Thr	Ala	Ser	Glu	Leu	Ile																							
			260					265					270																									
Thr	Lys	Asp	Glu	Ile	Lys	Thr	Ser	Gly	Ser	Glu	Ile	Gly	Lys	Val	Tyr																							
		275					280					285																										
Ser	Phe	Leu	Ile	Val	Leu	Thr	Ser	Leu	Gln	Ala	Lys	Ala	Phe	Leu	Thr																							
	290					295						300																										
Leu	Thr	Thr	Cys	Arg	Lys	Leu	Leu	Gly	Leu	Ser	Asp	Ile	Asp	Tyr	Thr																							
305					310						315																											
Ser	Ile	Met	Asn	Glu	His	Leu	Asn	Asn	Glu	Lys	Asn	Glu	Phe	Arg	Asp																							
				325					330																													
Asn	Ile	Leu	Pro	Ala	Leu	Ser	Asn	Lys	Phe	Ser	Asn	Pro	Ser	Tyr	Ala																							
			340					345																														
Lys	Thr	Ile	Gly	Ser	Asp	Asn	Tyr	Ala	Lys	Val	Ile	Leu	Glu	Ser	Glu																							
		355					360						365																									
Pro	Gly	Tyr	Ala	Leu	Val	Gly	Phe	Glu	Ile	Ile	Asn	Asp	Pro	Ile	Pro																							
	370					375							380																									
Val	Leu	Lys	Ala	Tyr	Lys	Ala	Lys	Leu	Lys	Gln	Asn	Tyr	Gln	Val	Asp																							
385					390						395																											
Asn	Gln	Ser	Leu	Ser	Glu	Ile	Val	Tyr	Leu	Asp	Ile	Asp	Lys	Leu	Phe																							
				405					410																													

ES 2 743 322 T3

Cys Pro Glu Asn Ser Glu Gln Lys Tyr Tyr Thr Lys Asn Leu Thr Phe
 420 425 430
 Pro Asp Gly Tyr Val Ile Thr Lys Ile Thr Phe Glu Lys Lys Leu Asn
 435 440 445
 Asn Leu Ile Tyr Glu Ala Thr Ala Asn Phe Tyr Asp Pro Ser Thr Gly
 450 455 460
 Asp Ile Asp Leu Asn Lys Lys Gln Val Glu Ser Thr Phe Pro Gln Thr
 465 470 475 480
 Asp Tyr Ile Thr Met Asp Ile Gly Asp Asp Asp Gly Ile Tyr Met Pro
 485 490 495
 Leu Gly Val Ile Ser Glu Thr Phe Leu Thr Pro Ile Asn Ser Phe Gly
 500 505 510
 Leu Glu Val Asp Ala Lys Ser Lys Thr Leu Thr Leu Lys Cys Lys Ser
 515 520 525
 Tyr Leu Arg Glu Tyr Leu Leu Glu Ser Asp Leu Lys Asn Lys Glu Thr
 530 535 540
 Gly Leu Ile Ala Pro Pro Asn Val Phe Ile Ser Asn Val Val Lys Asn
 545 550 555 560
 Trp Asp Ile Glu Glu Asp Ser Leu Glu Pro Trp Val Ala Asn Asn Lys
 565 570 575
 Asn Ala Tyr Val Asp Asn Thr Gly Gly Ile Glu Arg Ser Lys Ala Leu
 580 585 590
 Phe Thr Gln Gly Asp Gly Glu Phe Ser Gln Phe Ile Gly Asp Lys Leu
 595 600 605
 Lys Pro Asn Thr Asp Tyr Ile Ile Gln Tyr Thr Val Lys Gly Lys Pro
 610 615 620
 Ala Ile Tyr Leu Lys Asn Lys Ser Thr Gly Tyr Ile Thr Tyr Glu Asp
 625 630 635 640
 Thr Asn Gly Asn Ser Glu Glu Phe Gln Thr Ile Ala Val Lys Phe Thr
 645 650 655
 Ser Glu Thr Asp Leu Ser Gln Thr His Leu Val Phe Lys Ser Gln Asn
 660 665 670

ES 2 743 322 T3

Gly Tyr Glu Ala Trp Gly Asp Asn Phe Ile Ile Leu Glu Ala Lys Leu
675 680 685

Phe Glu Thr Pro Glu Ser Pro Glu Leu Ile Lys Phe Asn Asp Trp Glu
690 695 700

Arg Phe Gly Thr Thr Tyr Ile Thr Gly Asn Glu Leu Arg Ile Asp His
705 710 715 720

Ser Arg Gly Gly Tyr Phe Arg Gln Ser Leu Asn Ile Asp Ser Tyr Ser
725 730 735

Thr Tyr Asp Leu Ser Phe Ser Phe Ser Gly Leu Trp Ala Lys Val Ile
740 745 750

Val Lys Asn Ser Arg Gly Val Val Leu Phe Glu Lys Val Lys Asn Asn
755 760 765

Gly Ser Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Glu His Phe Thr Thr Trp Gly Tyr
770 775 780

Lys Asp Gly Phe Phe Ile Glu Leu Thr Ala Glu Arg Thr Ser Ser Thr
785 790 795 800

Phe His Ser Phe Arg Asp Ile Ser Ile Lys Glu Lys Ile Glu
805 810

<210> 42
<211> 2412
<212> ADN
5 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia optimizada Axmi115

<400> 42
atgaacatga acaacaccaa gctcaatgca agggcgctgc cgagcttcat cgactacttc 60
aatggcatct atggcttcgc caccggcatc aaggacatca tgaacatgat cttcaagacc 120
gacaccggcg gcgacctcac cttggatgag atcctcaaga accagcagct gctgaatgag 180
atctcaggca agctggacgg cgtcaatgga agcctcaacg acctcattgc tcaaggcaac 240
ctcaacaccg agctgagcaa ggagatcctc aagattgcaa atgagcagaa ccaggtgctg 300
aatgatgtca acaacaagct ggacgccatc aacaccatgc tcaacatcta cctgccaaag 360
atcacctcaa tgctctctga tgtgatgaag cagaactacg cgctgagcct ccagattgag 420
tacctctcaa ggcagctgca agagatctcc gacaagctgg atgtcatcaa cctcaatgtg 480
ctcatcaaca gcaccttgac agagatcacg ccaagctacc agaggatcaa gtatgtcaat 540

ES 2 743 322 T3

gagaagttcg acaagctcac cttcgccacc gagagcacc tccgcgcaa gcaaggcatc 600
ttcaatgaag attcatttga caacaacacc ttggagaact tgacagacct cgccgagctg 660
gccaagagca tcaccaagaa tgatgtggac agcttcgagt tctacctca caccttccat 720
gatgtgctca tcggcaaaa cctctttgga agaagcgcgc tcaagacggc atcagagctc 780
atcaccaagg atgagatcaa gacaagcggc agcgagatcg gcaaggtcta cagcttcctc 840
atcgtgctga catcattgca agccaaggcc ttcctcacct tgacaacctg ccgcaagttg 900
ctgggcctct ccgacatoga ctacacctcc atcatgaatg agcacctcaa caatgagaag 960
aatgagttca gagacaacat cctgccggcg ctgagcaaca agttcagcaa cccaagctac 1020
gccaagacca tcggctcaga caactacgcc aaggtgatcc tggagagcga gcctggctac 1080
gcgctggtgg gcttcgagat catcaatgat ccaattcctg ttctcaaggc ctacaaggcc 1140
aagctgaagc agaactacca ggtggacaac cagagcttga gcgagatcgt ctacctggac 1200
atcgacaagc tcttctgccc ggagaactca gagcagaagt actacaccaa gaacctcacc 1260
ttccctgatg gatatgtcat caccaagatc accttcgaga agaagctgaa caacctcatc 1320
tacgaggcca ccgccaactt ctatgatcca tcaacaggag acatcgacct caacaagaag 1380
caagtggaga gcaccttccc tcaaacagac tacatcacca tggacattgg agatgatgat 1440
ggcatctaca tgccgctcgg cgtcatctca gaaaccttct tgacgcccac caacagcttc 1500
ggcctggagg tggacgcaa gagcaagacc ttgacgctca agtgcaagag ctacctcagg 1560
gagtacctgc tggagagtga tttgaagaac aaggagacag ggctgatcgc gccgccaat 1620
gtgttcatca gcaatgtggt gaagaactgg gacatcgagg aggattcatt ggagccatgg 1680
gtggccaaca acaagaatgc ttatgtggac aacaccggcg gcattgaaag aagcaaggcg 1740
ctcttcccc aaggagatgg agagttcagc cagttcatcg gcgacaagct aaagccaac 1800
accgactaca tcatccagta caccgtcaag ggcaagccgg ccatctacct caagaacaag 1860
agcaccggct acatcaccta cgaggacacc aatggaaatt ctgaggagtt ccaaacaatt 1920
gctgtgaagt tcacctcaga aacagatttg agccagaccc acctggtggt caagagccaa 1980
aatggatatg aagcatgggg agacaacttc atcatcctgg aggccaagct cttcgagaca 2040
ccagaaagcc cggagctcat caagttcaat gattgggaga ggttcggcac cacctacatc 2100
accggcaatg agctgaggat tgatcattca agaggaggct acttccgcca aagcctcaac 2160
atcgacagct acagcaccta cgacctcagc ttcagcttca gcggcctctg ggccaagggtg 2220
attgtgaaga acagccgcgg cgtggtgctc ttcgagaagg tgaagaacaa tggaagcagc 2280
tatgaggaca tctcagagag cttcaccacc gccagcaaca aggatggctt cttcatcgag 2340
ctcaccgccg agaggacaag cagcaccttc cacagcttca gagacatcag catcaaggag 2400

aagattgaat aa

2412

5 <210> 43
 <211> 803
 <212> PRT
 <213> Bacillus thuringiensis
 <400> 43

Met	Asn	Met	Asn	Asn	Thr	Lys	Leu	Asn	Ala	Arg	Ala	Leu	Pro	Ser	Phe
1				5					10					15	
Ile	Asp	Tyr	Phe	Asn	Gly	Ile	Tyr	Gly	Phe	Ala	Thr	Gly	Ile	Lys	Asp
			20					25					30		
Ile	Met	Asn	Met	Ile	Phe	Lys	Thr	Asp	Thr	Gly	Gly	Asp	Leu	Thr	Leu
		35					40					45			
Asp	Glu	Ile	Leu	Lys	Asn	Gln	Gln	Leu	Leu	Asn	Glu	Ile	Ser	Gly	Lys
	50					55					60				
Leu	Asp	Gly	Val	Asn	Gly	Ser	Leu	Asn	Asp	Leu	Ile	Ala	Gln	Gly	Asn
65					70					75					80
Leu	Asn	Thr	Glu	Leu	Ser	Lys	Glu	Ile	Leu	Lys	Ile	Ala	Asn	Glu	Gln
				85					90					95	
Asn	Gln	Val	Leu	Asn	Asp	Val	Asn	Asn	Lys	Leu	Asp	Ala	Ile	Asn	Thr
			100					105					110		
Met	Leu	Asn	Ile	Tyr	Leu	Pro	Lys	Ile	Thr	Ser	Met	Leu	Ser	Asp	Val
		115					120					125			
Met	Lys	Gln	Asn	Tyr	Ala	Leu	Ser	Leu	Gln	Ile	Glu	Tyr	Leu	Ser	Arg
	130					135					140				
Gln	Leu	Gln	Glu	Ile	Ser	Asp	Lys	Leu	Asp	Val	Ile	Asn	Leu	Asn	Val
145					150					155					160
Leu	Ile	Asn	Ser	Thr	Leu	Thr	Glu	Ile	Thr	Pro	Ser	Tyr	Gln	Arg	Ile
				165					170					175	
Lys	Tyr	Val	Asn	Glu	Lys	Phe	Asp	Lys	Leu	Thr	Phe	Ala	Thr	Glu	Ser
			180					185					190		
Thr	Leu	Arg	Ala	Lys	Gln	Gly	Ile	Phe	Asn	Glu	Asp	Ser	Phe	Asp	Asn
		195					200					205			
Asn	Thr	Leu	Glu	Asn	Leu	Thr	Asp	Leu	Ala	Glu	Leu	Ala	Lys	Ser	Ile

ES 2 743 322 T3

210						215					220					
Thr 225	Lys	Asn	Asp	Val	Asp 230	Ser	Phe	Glu	Phe	Tyr 235	Leu	His	Thr	Phe	His 240	
Asp	Val	Leu	Ile	Gly 245	Asn	Asn	Leu	Phe	Gly 250	Arg	Ser	Ala	Leu	Lys 255	Thr	
Ala	Ser	Glu	Leu	Ile 260	Thr	Lys	Asp	Glu 265	Ile	Lys	Thr	Ser	Gly 270	Ser	Glu	
Ile	Gly	Lys 275	Val	Tyr	Ser	Phe	Leu 280	Ile	Val	Leu	Thr	Ser 285	Leu	Gln	Ala	
Lys 290	Ala	Phe	Leu	Thr	Leu	Thr 295	Thr	Cys	Arg	Lys	Leu 300	Leu	Gly	Leu	Ser	
Asp 305	Ile	Asp	Tyr	Thr	Ser 310	Ile	Met	Asn	Glu	His 315	Leu	Asn	Asn	Glu	Lys 320	
Asn	Glu	Phe	Arg	Asp 325	Asn	Ile	Leu	Pro	Ala 330	Leu	Ser	Asn	Lys	Phe 335	Ser	
Asn	Pro	Ser	Tyr 340	Ala	Lys	Thr	Ile	Gly 345	Ser	Asp	Asn	Tyr	Ala 350	Lys	Val	
Ile	Leu	Glu 355	Ser	Glu	Pro	Gly	Tyr 360	Ala	Leu	Val	Gly	Phe 365	Glu	Ile	Ile	
Asn 370	Asp	Pro	Ile	Pro	Val	Leu 375	Lys	Ala	Tyr	Lys	Ala 380	Lys	Leu	Lys	Gln	
Asn 385	Tyr	Gln	Val	Asp	Asn 390	Gln	Ser	Leu	Ser	Glu 395	Ile	Val	Tyr	Leu	Asp 400	
Ile	Asp	Lys	Leu	Phe 405	Cys	Pro	Glu	Asn	Ser 410	Glu	Gln	Lys	Tyr	Tyr 415	Thr	
Lys	Asn	Leu	Thr 420	Phe	Pro	Asp	Gly	Tyr 425	Val	Ile	Thr	Lys	Ile 430	Thr	Phe	
Glu	Lys	Lys 435	Leu	Asn	Asn	Leu	Ile 440	Tyr	Glu	Ala	Thr	Ala 445	Asn	Phe	Tyr	
Asp 450	Pro	Ser	Thr	Gly	Asp	Ile 455	Asp	Leu	Asn	Lys	Lys 460	Gln	Val	Glu	Ser	

ES 2 743 322 T3

Thr Phe Pro Gln Thr Asp Tyr Ile Thr Met Asp Ile Gly Asp Asp Asp
 465 470 475 480
 Gly Ile Tyr Met Pro Leu Gly Val Ile Ser Glu Thr Phe Leu Thr Pro
 485 490 495
 Ile Asn Ser Phe Gly Leu Glu Val Asp Ala Lys Ser Lys Thr Leu Thr
 500 505 510
 Leu Lys Cys Lys Ser Tyr Leu Arg Glu Tyr Leu Leu Glu Ser Asp Leu
 515 520 525
 Lys Asn Lys Glu Thr Gly Leu Ile Ala Pro Pro Asn Val Phe Ile Ser
 530 535 540
 Asn Val Val Lys Asn Trp Asp Ile Glu Glu Asp Ser Leu Glu Pro Trp
 545 550 555 560
 Val Ala Asn Asn Lys Asn Ala Tyr Val Asp Asn Thr Gly Gly Ile Glu
 565 570 575
 Arg Ser Lys Ala Leu Phe Thr Gln Gly Asp Gly Glu Phe Ser Gln Phe
 580 585 590
 Ile Gly Asp Lys Leu Lys Pro Asn Thr Asp Tyr Ile Ile Gln Tyr Thr
 595 600 605
 Val Lys Gly Lys Pro Ala Ile Tyr Leu Lys Asn Lys Ser Thr Gly Tyr
 610 615 620
 Ile Thr Tyr Glu Asp Thr Asn Gly Asn Ser Glu Glu Phe Gln Thr Ile
 625 630 635 640
 Ala Val Lys Phe Thr Ser Glu Thr Asp Leu Ser Gln Thr His Leu Val
 645 650 655
 Phe Lys Ser Gln Asn Gly Tyr Glu Ala Trp Gly Asp Asn Phe Ile Ile
 660 665 670
 Leu Glu Ala Lys Leu Phe Glu Thr Pro Glu Ser Pro Glu Leu Ile Lys
 675 680 685
 Phe Asn Asp Trp Glu Arg Phe Gly Thr Thr Tyr Ile Thr Gly Asn Glu
 690 695 700
 Leu Arg Ile Asp His Ser Arg Gly Gly Tyr Phe Arg Gln Ser Leu Asn
 705 710 715 720

ES 2 743 322 T3

Ile Asp Ser Tyr Ser Thr Tyr Asp Leu Ser Phe Ser Phe Ser Gly Leu
 725 730 735

Trp Ala Lys Val Ile Val Lys Asn Ser Arg Gly Val Val Leu Phe Glu
 740 745 750

Lys Val Lys Asn Asn Gly Ser Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Glu Ser Phe
 755 760 765

Thr Thr Ala Ser Asn Lys Asp Gly Phe Phe Ile Glu Leu Thr Ala Glu
 770 775 780

Arg Thr Ser Ser Thr Phe His Ser Phe Arg Asp Ile Ser Ile Lys Glu
 785 790 795 800

Lys Ile Glu

- <210> 44
- <211> 2367
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial

5

- <220>
- <223> Secuencia optimizada Axmi005

<400> 44

```

atgaacatga acaacaccaa gctcaatgca agggcgctgc cgagcttcat cgactacttc      60
aatggcatct atggcttcgc caccggcatc aaggacatca tgaacatgat cttcaagacc      120
gacaccggcg gcaacctcac cttggatgag atcctcaaga accagcagct gctgaatgag      180
atctcaggca agctggacgg cgtcaatgga agcctcaacg acctcattgc tcaaggcaac      240
ctcaacaccg agctgagcaa ggagatcctc aagattgcaa atgagcagaa ccaggtgctg      300
aatgatgtca acaacaagct ggacgccatc aacaccatgc tgcacatcta cctgccaaag      360
atcacctcaa tgctctctga tgtgatgaag cagaactacg cgctgagcct ccagattgag      420
tacctctcaa agcagctgca agagatctcc gacaagctgg acatcatcaa tgtcaatgtg      480
ctcatcaaca gcaccttgac agagatcacg ccggcctacc agaggatcaa gtatgtcaat      540
gagaagtttg aggagctcac cttcgccacc gagacaacat tgaaggtgaa gaaggacagc      600
tcgccggcgg acatcctgga tgagctcacc gagctaacag agctggccaa gagcgtcacc      660
aagaatgatg ttgatggctt cgagttctac ctcaacacct tccatgatgt gatggtgggc      720
aacaacctct tcggccgctc ggcgctcaag acggcgtcgg agctgatcgc caaggagaat      780
gtcaagacaa gtggatcaga ggtgggcaat gtctacaact tcctcatcgt gctgacggcg      840
ctgcaagcca aggccttcct caccttgaca acctgccgca agttgctggg cctcgccgac      900
    
```

ES 2 743 322 T3

atcgactaca cctccatcat gaatgagcac ctcaacaagg agaaggagga gttccgcgctc 960
aacatcctgc caacattgag caacaccttc agcaacccca actacgcca ggtgaagggc 1020
tcagatgaag atgccaagat gattgtggag gccaaagcctg gccatgctct ggtgggcttc 1080
gagatgagca acgacagcat caccgtgctg aaggtctacg aggccaagct gaagcagaac 1140
taccaggtgg acaaggacag cttgtctgag gtgatctacg gcgacatgga caagctgcta 1200
tgtccagatc aaagcgagca gatctactac accaacaaca tcgtctttcc aatgaatat 1260
gtcatcacca agatcgactt caccaagaag atgaaaacat tgagatatga ggtgacggcc 1320
aacagctacg acagcagcac cggcgagatc gacctcaaca agaagaaggt ggagagctca 1380
gaagctgagt acaggacgct ctccgccaag gatgatggcg tctacatgcc gctcggcgctc 1440
atctcagaaa ccttcttgac gcccatcaat ggcttcggcc tccaagctga tgagaacagc 1500
aggctcatca ccttgacctg caagagctac ctcagggagc tgctgctggc caccgacctc 1560
agcaacaagg agacaaagct catcgtgccg ccatcaggct tcatcagcaa catcgtggag 1620
aatggcaacc tggaaggaga gaacctggag ccatggatag ccaacaaca gaatgcttat 1680
gttgatcaca ccggcggcgt caatggaaca agggcgctct atgttcaca ggatggaggc 1740
ttcagccagt tcatcggcga caagctgaag cccaagacag aatatgtcat ccagtacacc 1800
gtcaagggca agccatcaat ccacctcaag aatgagaaca cgggctacat ccaactacgag 1860
gacaccaaca acaacctgga ggactaccag accatcacca agaggttcac caccggcacc 1920
gacctcaagg gcgtctacct catcttgaag agccaaaatg gagatgaagc atggggagac 1980
aacttcacca tcctggagat ctccgcatca gagaagctgc tctcgcgga gctcatcaat 2040
gtcaacaact ggatcagaac tggaagcacc cacatcagcg gcaaacctt gacgctctac 2100
caaggaggag gaggcaacct caagcagaac ctccagcttg acagcttctc cacctacagg 2160
gtgaacttct ccgtcaccgg cgacgccaat gtgaggatca gaaattcaag ggaggtgctc 2220
ttcgagaaga gatacatgag cggcgccaag gatgtttctg agatcttcac caccaagctg 2280
ggcaaggaca acttctacat cgagctgagc caaggcaaca acctctatgg agggccgctg 2340
gtgaagttca atgatgtgag catcaag 2367

<210> 45
<211> 789
<212> PRT
5 <213> Bacillus thuringiensis
<400> 45

Met Asn Met Asn Asn Thr Lys Leu Asn Ala Arg Ala Leu Pro Ser Phe
1 5 10 15

ES 2 743 322 T3

Ile Asp Tyr Phe Asn Gly Ile Tyr Gly Phe Ala Thr Gly Ile Lys Asp
 20 25 30

Ile Met Asn Met Ile Phe Lys Thr Asp Thr Gly Gly Asn Leu Thr Leu
 35 40 45

Asp Glu Ile Leu Lys Asn Gln Gln Leu Leu Asn Glu Ile Ser Gly Lys
 50 55 60

Leu Asp Gly Val Asn Gly Ser Leu Asn Asp Leu Ile Ala Gln Gly Asn
 65 70 75 80

Leu Asn Thr Glu Leu Ser Lys Glu Ile Leu Lys Ile Ala Asn Glu Gln
 85 90 95

Asn Gln Val Leu Asn Asp Val Asn Asn Lys Leu Asp Ala Ile Asn Thr
 100 105 110

Met Leu His Ile Tyr Leu Pro Lys Ile Thr Ser Met Leu Ser Asp Val
 115 120 125

Met Lys Gln Asn Tyr Ala Leu Ser Leu Gln Ile Glu Tyr Leu Ser Lys
 130 135 140

Gln Leu Gln Glu Ile Ser Asp Lys Leu Asp Ile Ile Asn Val Asn Val
 145 150 155 160

Leu Ile Asn Ser Thr Leu Thr Glu Ile Thr Pro Ala Tyr Gln Arg Ile
 165 170 175

Lys Tyr Val Asn Glu Lys Phe Glu Glu Leu Thr Phe Ala Thr Glu Thr
 180 185 190

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

Leu Thr Glu Leu Thr Glu Leu Ala Lys Ser Val Thr Lys Asn Asp Val
 210 215 220

Asp Gly Phe Glu Phe Tyr Leu Asn Thr Phe His Asp Val Met Val Gly
 225 230 235 240

Asn Asn Leu Phe Gly Arg Ser Ala Leu Lys Thr Ala Ser Glu Leu Ile
 245 250 255

Ala Lys Glu Asn Val Lys Thr Ser Gly Ser Glu Val Gly Asn Val Tyr
 260 265 270

ES 2 743 322 T3

Asn Phe Leu Ile Val Leu Thr Ala Leu Gln Ala Lys Ala Phe Leu Thr
 275 280 285
 Leu Thr Thr Cys Arg Lys Leu Leu Gly Leu Ala Asp Ile Asp Tyr Thr
 290 295 300
 Ser Ile Met Asn Glu His Leu Asn Lys Glu Lys Glu Glu Phe Arg Val
 305 310 315 320
 Asn Ile Leu Pro Thr Leu Ser Asn Thr Phe Ser Asn Pro Asn Tyr Ala
 325 330 335
 Lys Val Lys Gly Ser Asp Glu Asp Ala Lys Met Ile Val Glu Ala Lys
 340 345 350
 Pro Gly His Ala Leu Val Gly Phe Glu Met Ser Asn Asp Ser Ile Thr
 355 360 365
 Val Leu Lys Val Tyr Glu Ala Lys Leu Lys Gln Asn Tyr Gln Val Asp
 370 375 380
 Lys Asp Ser Leu Ser Glu Val Ile Tyr Gly Asp Met Asp Lys Leu Leu
 385 390 395 400
 Cys Pro Asp Gln Ser Glu Gln Ile Tyr Tyr Thr Asn Asn Ile Val Phe
 405 410 415
 Pro Asn Glu Tyr Val Ile Thr Lys Ile Asp Phe Thr Lys Lys Met Lys
 420 425 430
 Thr Leu Arg Tyr Glu Val Thr Ala Asn Ser Tyr Asp Ser Ser Thr Gly
 435 440 445
 Glu Ile Asp Leu Asn Lys Lys Lys Val Glu Ser Ser Glu Ala Glu Tyr
 450 455 460
 Arg Thr Leu Ser Ala Lys Asp Asp Gly Val Tyr Met Pro Leu Gly Val
 465 470 475 480
 Ile Ser Glu Thr Phe Leu Thr Pro Ile Asn Gly Phe Gly Leu Gln Ala
 485 490 495
 Asp Glu Asn Ser Arg Leu Ile Thr Leu Thr Cys Lys Ser Tyr Leu Arg
 500 505 510
 Glu Leu Leu Leu Ala Thr Asp Leu Ser Asn Lys Glu Thr Lys Leu Ile
 515 520 525

ES 2 743 322 T3

Val Pro Pro Ser Gly Phe Ile Ser Asn Ile Val Glu Asn Gly Asn Leu
530 535 540

Glu Gly Glu Asn Leu Glu Pro Trp Ile Ala Asn Asn Lys Asn Ala Tyr
545 550 555 560

Val Asp His Thr Gly Gly Val Asn Gly Thr Arg Ala Leu Tyr Val His
565 570 575

Lys Asp Gly Gly Phe Ser Gln Phe Ile Gly Asp Lys Leu Lys Pro Lys
580 585 590

Thr Glu Tyr Val Ile Gln Tyr Thr Val Lys Gly Lys Pro Ser Ile His
595 600 605

Leu Lys Asn Glu Asn Thr Gly Tyr Ile His Tyr Glu Asp Thr Asn Asn
610 615 620

Asn Leu Glu Asp Tyr Gln Thr Ile Thr Lys Arg Phe Thr Thr Gly Thr
625 630 635 640

Asp Leu Lys Gly Val Tyr Leu Ile Leu Lys Ser Gln Asn Gly Asp Glu
645 650 655

Ala Trp Gly Asp Asn Phe Thr Ile Leu Glu Ile Ser Pro Ser Glu Lys
660 665 670

Leu Leu Ser Pro Glu Leu Ile Asn Val Asn Asn Trp Ile Arg Thr Gly
675 680 685

Ser Thr His Ile Ser Gly Asn Thr Leu Thr Leu Tyr Gln Gly Gly Gly
690 695 700

Gly Asn Leu Lys Gln Asn Leu Gln Leu Asp Ser Phe Ser Thr Tyr Arg
705 710 715 720

Val Asn Phe Ser Val Thr Gly Asp Ala Asn Val Arg Ile Arg Asn Ser
725 730 735

Arg Glu Val Leu Phe Glu Lys Arg Tyr Met Ser Gly Ala Lys Asp Val
740 745 750

Ser Glu Ile Phe Thr Thr Lys Leu Gly Lys Asp Asn Phe Tyr Ile Glu
755 760 765

Leu Ser Gln Gly Asn Asn Leu Tyr Gly Gly Pro Leu Val Lys Phe Asn

ES 2 743 322 T3

770

775

780

Asp Val Ser Ile Lys
785

- <210> 46
- <211> 4
- <212> PRT
- 5 <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Secuencia variante Axmi115
- <400> 46

Lys Asp Glu Leu
1

- 10 <210> 47
- <211> 2367
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial

- 15 <220>
- <223> Axmi115v02(evo38)
- <400> 47

atgaacatga	acaacaccaa	gctcaatgca	agggcgctgc	cgagcttcat	cgactacttc	60
aatggcatct	atggcttcgc	caccggcatc	aaggacatca	tgaacatgat	cttcaagacc	120
gacaccggcg	gcaacctcac	cttgatgag	atcctcaaga	accagcagct	gctgaatgag	180
atctcaggca	agctggacgg	cgtcaatgga	agcctcaacg	acctcattgc	tcaaggcaac	240
ctcaacaccg	agctgagcaa	ggagatcctc	aagattgcaa	atgagcagaa	ccaggtgctg	300
aatgatgtca	acaacaagct	ggacgccatc	aacacatgc	tgcacatcta	cctgccaaag	360
atcacctcaa	tgctctctga	tgtgatgaag	cagaactacg	cgctgagcct	ccagattgag	420
tacctctcaa	agcagctgca	agagatctcc	gacaagctgg	acatcatcaa	tgtcaatgtg	480
ctcatcaaca	gcaccttgac	agagatcacg	ccggcctacc	agaggatcaa	gtatgtcaat	540
gagaagtctg	aggagctcac	cttcgccacc	gagacaaccc	tcaaggtcaa	gaaagattca	600
tctcccgcgg	acatcttggg	tgagttgaca	gagctcaccg	agctggccaa	gagcgtcacc	660
aagaatgatg	tggacggctt	cgagttctac	ctcaacacct	tccatgatgt	gatggtcggc	720
aacaacctct	ttggaagaag	cgcgctcaag	acggcatcag	agctcatcgc	caaggagaat	780
gtcaagacaa	gcggcagcga	ggtcggcaat	gtctacaact	tcctcatcgt	gctgacagca	840
ttgcaagcca	aggccttcct	caccttgaca	acctgccgca	agttgctggg	cctcggcgac	900
atcgactaca	cctccatcat	gaatgagcac	ctcaacaagg	agaaggagga	gttcagagtc	960
aacatcctgc	cgacgctgag	caacacgttc	agcaacccaa	actacgccaa	ggtcaagggc	1020

ES 2 743 322 T3

tcagacgaag acgccaagat gatcgtggag gccaagcctg gccacgcgct ggtgggcttc 1080
gagatgagca atgattcaat tactgttctc aaggtctacg aggccaagct gaagcagaac 1140
taccaggtgg acaaggacag cttgagcgag gtgatctacg gggacatgga caagctcctc 1200
tgcccggatc aatcagagca gatctactac accaacaaca tcgtcttccc taatgaatat 1260
gtcatcacca agatcgactt cacgaagaag atgaaaaccc tcagatacga ggtcaccgcc 1320
aacagctatg attcatcaac aggagagatc gacctcaaca agaagaaagt ggagagctct 1380
gaagcagagt acaggaccct gtccgctaag gatgatggcg tctacatgcc gctcggcgtc 1440
atctcagaaa ctttcttgac gcccatcaac ggcttcgggc tgcaagcggg cgagaacagc 1500
aggctcatca cgctcacgtg caagagctac ctcagggagc tcctgctggc gaccgatttg 1560
agcaacaagg agacaaagct gatcgtgccg ccaagtgggt tcatcagcaa tatcgtggag 1620
aacgggaacc tcgaggggga gaacttgag ccatggatag ccaacaaca gaatgcttat 1680
gtggaccaca cgggcgcggt taatggaacc agggcgctct acgtccaca agatggaggg 1740
ttcagccagt tcatcggcga caagctaaag cccaagaccg aatacgtcat ccagtacacc 1800
gtcaagggca agccgtccat ccacctcaag aacgagaaca cgggctacat ccaactacgag 1860
gacaccaata acaatcttga ggactaccaa acaattacta agaggttcac cacaggaaca 1920
gatttgagcc agaccacct gatcttgaag agccaaaatg gagatgaagc atggggagac 1980
aacttcacca tcctggagat ctgcctctcc gagaaactac taagcccgga gctcatcaat 2040
gtcaataatt ggatcaggac cggcagcacc cacatcagcg gcaatacgtc gacgctttat 2100
caaggaggag gaggcaacct caagcaaac ctccagctcg acagcttcag cacctaccgc 2160
gtcaacttca gcgtcaccgg cgacgccaat gtgaggatca ggaacagccg cgaagtgtc 2220
ttcgagaaga ggtacatgag tggagctaag gacgtctcag agatcttcac caccaaactc 2280
ggcaaggata acttctacat cgagctctcc caggggaata acctctatgg cggccccctc 2340
gtcaagttca atgacgtcag catcaag 2367

<210> 48
<211> 789
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Axmi115v02(evo38)

<400> 48

Met Asn Met Asn Asn Thr Lys Leu Asn Ala Arg Ala Leu Pro Ser Phe
1 5 10 15

Ile Asp Tyr Phe Asn Gly Ile Tyr Gly Phe Ala Thr Gly Ile Lys Asp

ES 2 743 322 T3

20
25
30

Ile Met Asn Met Ile Phe Lys Thr Asp Thr Gly Gly Asn Leu Thr Leu
 35 40 45

Asp Glu Ile Leu Lys Asn Gln Gln Leu Leu Asn Glu Ile Ser Gly Lys
 50 55 60

Leu Asp Gly Val Asn Gly Ser Leu Asn Asp Leu Ile Ala Gln Gly Asn
 65 70 75 80

Leu Asn Thr Glu Leu Ser Lys Glu Ile Leu Lys Ile Ala Asn Glu Gln
 85 90 95

Asn Gln Val Leu Asn Asp Val Asn Asn Lys Leu Asp Ala Ile Asn Thr
 100 105 110

Met Leu His Ile Tyr Leu Pro Lys Ile Thr Ser Met Leu Ser Asp Val
 115 120 125

Met Lys Gln Asn Tyr Ala Leu Ser Leu Gln Ile Glu Tyr Leu Ser Lys
 130 135 140

Gln Leu Gln Glu Ile Ser Asp Lys Leu Asp Ile Ile Asn Val Asn Val
 145 150 155 160

Leu Ile Asn Ser Thr Leu Thr Glu Ile Thr Pro Ala Tyr Gln Arg Ile
 165 170 175

Lys Tyr Val Asn Glu Lys Phe Glu Glu Leu Thr Phe Ala Thr Glu Thr
 180 185 190

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

Leu Thr Glu Leu Thr Glu Leu Ala Lys Ser Val Thr Lys Asn Asp Val
 210 215 220

Asp Gly Phe Glu Phe Tyr Leu Asn Thr Phe His Asp Val Met Val Gly
 225 230 235 240

Asn Asn Leu Phe Gly Arg Ser Ala Leu Lys Thr Ala Ser Glu Leu Ile
 245 250 255

Ala Lys Glu Asn Val Lys Thr Ser Gly Ser Glu Val Gly Asn Val Tyr
 260 265 270

ES 2 743 322 T3

Asn Phe Leu Ile Val Leu Thr Ala Leu Gln Ala Lys Ala Phe Leu Thr
 275 280 285

Leu Thr Thr Cys Arg Lys Leu Leu Gly Leu Ala Asp Ile Asp Tyr Thr
 290 295 300

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

Asn Ile Leu Pro Thr Leu Ser Asn Thr Phe Ser Asn Pro Asn Tyr Ala
 325 330 335

Lys Val Lys Gly Ser Asp Glu Asp Ala Lys Met Ile Val Glu Ala Lys
 340 345 350

Pro Gly His Ala Leu Val Gly Phe Glu Met Ser Asn Asp Ser Ile Thr
 355 360 365

Val Leu Lys Val Tyr Glu Ala Lys Leu Lys Gln Asn Tyr Gln Val Asp
 370 375 380

Lys Asp Ser Leu Ser Glu Val Ile Tyr Gly Asp Met Asp Lys Leu Leu
 385 390 395 400

Cys Pro Asp Gln Ser Glu Gln Ile Tyr Tyr Thr Asn Asn Ile Val Phe
 405 410 415

Pro Asn Glu Tyr Val Ile Thr Lys Ile Asp Phe Thr Lys Lys Met Lys
 420 425 430

Thr Leu Arg Tyr Glu Val Thr Ala Asn Ser Tyr Asp Ser Ser Thr Gly
 435 440 445

Glu Ile Asp Leu Asn Lys Lys Lys Val Glu Ser Ser Glu Ala Glu Tyr
 450 455 460

Arg Thr Leu Ser Ala Lys Asp Asp Gly Val Tyr Met Pro Leu Gly Val
 465 470 475 480

Ile Ser Glu Thr Phe Leu Thr Pro Ile Asn Gly Phe Gly Leu Gln Ala
 485 490 495

Asp Glu Asn Ser Arg Leu Ile Thr Leu Thr Cys Lys Ser Tyr Leu Arg
 500 505 510

Glu Leu Leu Leu Ala Thr Asp Leu Ser Asn Lys Glu Thr Lys Leu Ile
 515 520 525

ES 2 743 322 T3

Val Pro Pro Ser Gly Phe Ile Ser Asn Ile Val Glu Asn Gly Asn Leu
530 535 540

Glu Gly Glu Asn Leu Glu Pro Trp Ile Ala Asn Asn Lys Asn Ala Tyr
545 550 555 560

Val Asp His Thr Gly Gly Val Asn Gly Thr Arg Ala Leu Tyr Val His
565 570 575

Lys Asp Gly Gly Phe Ser Gln Phe Ile Gly Asp Lys Leu Lys Pro Lys
580 585 590

Thr Glu Tyr Val Ile Gln Tyr Thr Val Lys Gly Lys Pro Ser Ile His
595 600 605

Leu Lys Asn Glu Asn Thr Gly Tyr Ile His Tyr Glu Asp Thr Asn Asn
610 615 620

Asn Leu Glu Asp Tyr Gln Thr Ile Thr Lys Arg Phe Thr Thr Gly Thr
625 630 635 640

Asp Leu Ser Gln Thr His Leu Ile Leu Lys Ser Gln Asn Gly Asp Glu
645 650 655

Ala Trp Gly Asp Asn Phe Thr Ile Leu Glu Ile Ser Pro Ser Glu Lys
660 665 670

Leu Leu Ser Pro Glu Leu Ile Asn Val Asn Asn Trp Ile Arg Thr Gly
675 680 685

Ser Thr His Ile Ser Gly Asn Thr Leu Thr Leu Tyr Gln Gly Gly Gly
690 695 700

Gly Asn Leu Lys Gln Asn Leu Gln Leu Asp Ser Phe Ser Thr Tyr Arg
705 710 715 720

Val Asn Phe Ser Val Thr Gly Asp Ala Asn Val Arg Ile Arg Asn Ser
725 730 735

Arg Glu Val Leu Phe Glu Lys Arg Tyr Met Ser Gly Ala Lys Asp Val
740 745 750

Ser Glu Ile Phe Thr Thr Lys Leu Gly Lys Asp Asn Phe Tyr Ile Glu
755 760 765

Leu Ser Gln Gly Asn Asn Leu Tyr Gly Gly Pro Leu Val Lys Phe Asn
770 775 780

Asp Val Ser Ile Lys
785

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de ácido nucleico recombinante que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que tiene actividad plaguicida, en la que dicha secuencia de nucleótidos se selecciona del grupo que consiste en:
 - 5 (a) la secuencia de nucleótidos expuesta en cualquiera de las SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 6;
 - (b) una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20; y
 - 10 (c) una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que comprende de una a cinco sustituciones de aminoácidos, eliminaciones o inserciones relativas a la SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20, en la que la actividad plaguicida del polipéptido de fusión se mejora en relación con la actividad plaguicida de SEQ ID NO: 43 en relación con la mortalidad para al menos uno del barrenador de maíz europeo, *H. zea*, el cogollero del maíz y la oruga de las leguminosas.
2. La molécula de ácido nucleico recombinante de la reivindicación 1, en la que:
 - 15 (a) dicha secuencia de nucleótidos es una secuencia sintética que se ha diseñado para la expresión en una planta; y/o
 - (b) dicha secuencia de nucleótidos está operativamente unida a un promotor capaz de dirigir la expresión de dicha secuencia de nucleótidos en una célula vegetal.
3. Un vector que comprende la molécula de ácido nucleico recombinante de la reivindicación 1 o 2, preferentemente que comprende además una molécula de ácido nucleico que codifica un polipéptido heterólogo.
4. Una célula hospedadora que contiene el ácido nucleico recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 o el vector de la reivindicación 3, preferentemente que es una célula hospedadora bacteriana o una célula vegetal.
5. Una planta transgénica que comprende la célula hospedadora de la planta de la reivindicación 4, preferentemente, en la que dicha planta se selecciona del grupo que consiste en maíz, sorgo, trigo, repollo, girasol, tomate, crucíferas, pimientos, patata, algodón, arroz, soja, remolacha azucarera, caña de azúcar, tabaco, cebada y colza.
- 25 6. Una semilla transgénica que comprende la molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1 o el vector de la reivindicación 3.
7. Un polipéptido recombinante que tiene actividad plaguicida, en el que dicho polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:
 - 30 (a) la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20; y
 - (b) una secuencia de aminoácidos que comprende de una a cinco sustituciones, adiciones o inserciones de aminoácidos relativas a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20, en la que la actividad plaguicida del polipéptido se mejora en relación con la actividad plaguicida de SEQ ID NO: 43 en relación con la mortalidad para al menos uno del barrenador de maíz europeo, *H. zea*, el cogollero del maíz y la oruga de las leguminosas.
 - 35
8. El polipéptido recombinante de la reivindicación 7 que comprende además secuencias de aminoácidos heterólogas.
9. Una composición que comprende el polipéptido de la reivindicación 7 u 8.
- 40 10. La composición de la reivindicación 9, en la que dicha composición:
 - (a) se selecciona del grupo que consiste en polvo, espolvoreado, microgránulo, gránulo, pulverización, emulsión, coloide y solución;
 - (b) se prepara por desecación, liofilización, homogeneización, extracción, filtración, centrifugación, sedimentación o concentración de un cultivo de células bacterianas; o
 - 45 (c) comprende de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 99 % en peso de dicho polipéptido.
11. Un procedimiento para:
 - (a) controlar una plaga de lepidópteros, hemípteros, coleópteros, nematodos o dípteros que comprende poner en contacto dicha población con una cantidad eficaz como plaguicida del polipéptido de la reivindicación 7 o la composición de la reivindicación 9 o 10; o
 - 50 (b) matar a una plaga de lepidópteros, hemípteros, coleópteros, nematodos o dípteros, que comprende poner en contacto dicha plaga con, o alimentar a dicha plaga, una cantidad eficaz como plaguicida del polipéptido de la reivindicación 7 o la composición de la reivindicación 9 o 10.

12. Un procedimiento de producción de un polipéptido con actividad plaguicida, que comprende cultivar la célula hospedadora de la reivindicación 4 en condiciones en las que se expresa la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido, preferentemente en el que dicha planta es una célula vegetal.
- 5 13. Una planta que ha incorporado establemente en su genoma una construcción de ADN que comprende una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que tiene actividad plaguicida, en la que dicho polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:
- 10 (a) la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20; y
 (b) una secuencia de aminoácidos que comprende de una a cinco sustituciones, adiciones o inserciones de aminoácidos relativas a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20, en la que la actividad plaguicida del polipéptido se mejora en relación con la actividad plaguicida de SEQ ID NO: 43 en relación con la mortalidad para al menos uno de entre barrenador de maíz europeo, *H. zea*, el cogollero del maíz y la oruga de las leguminosas.
- 15 14. Un procedimiento de protección de una planta de una plaga, que comprende expresar en una planta o célula de la misma una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que tiene actividad plaguicida, en la que dicho polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:
- 20 (a) la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20; y
 (b) una secuencia de aminoácidos que comprende de una a cinco sustituciones, adiciones o inserciones de aminoácidos relativas a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20, en la que la actividad plaguicida del polipéptido se mejora en relación con la actividad plaguicida de SEQ ID NO: 43 en relación con la mortalidad para al menos uno de entre barrenador de maíz europeo, *H. zea*, el cogollero del maíz y la oruga de las leguminosas,
- 25 preferentemente en el que dicha planta produce un polipéptido plaguicida que tiene actividad plaguicida contra una plaga de lepidópteros, hemípteros, coleópteros, nematodos o dípteros.
15. Un procedimiento para aumentar el rendimiento en una planta que comprende cultivar en un campo una planta o una semilla de la misma que ha incorporado establemente en su genoma una construcción de ADN que comprende una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que tiene actividad plaguicida, en el que dicho polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:
- 30 (a) la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20; y
 (b) una secuencia de aminoácidos que comprende de una a cinco sustituciones, adiciones o inserciones de aminoácidos relativas a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20, en la que la actividad plaguicida del polipéptido se mejora en relación con la actividad plaguicida de SEQ ID NO: 43 en relación con la mortalidad para al menos uno de entre barrenador de maíz europeo, *H. zea*, el cogollero del maíz y la oruga de las leguminosas.
- 35
- 40

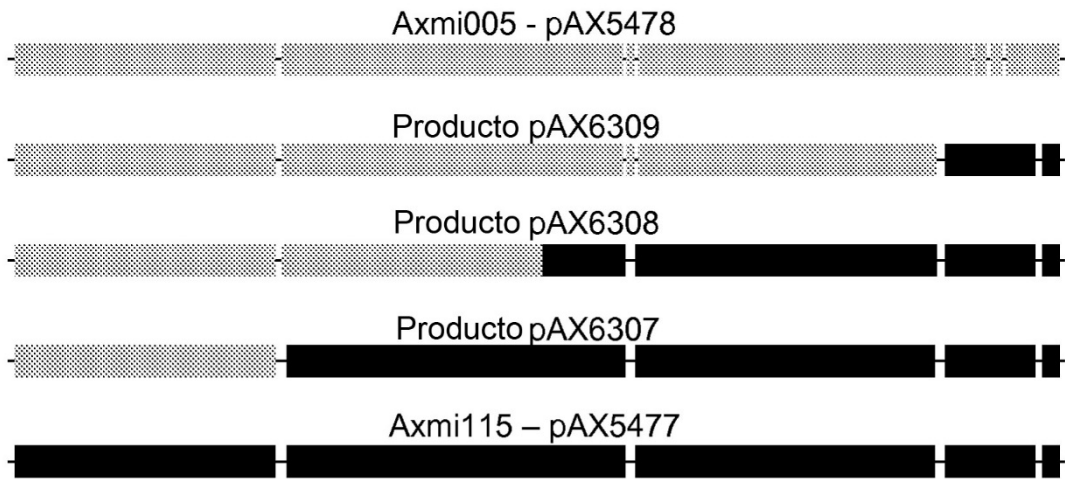
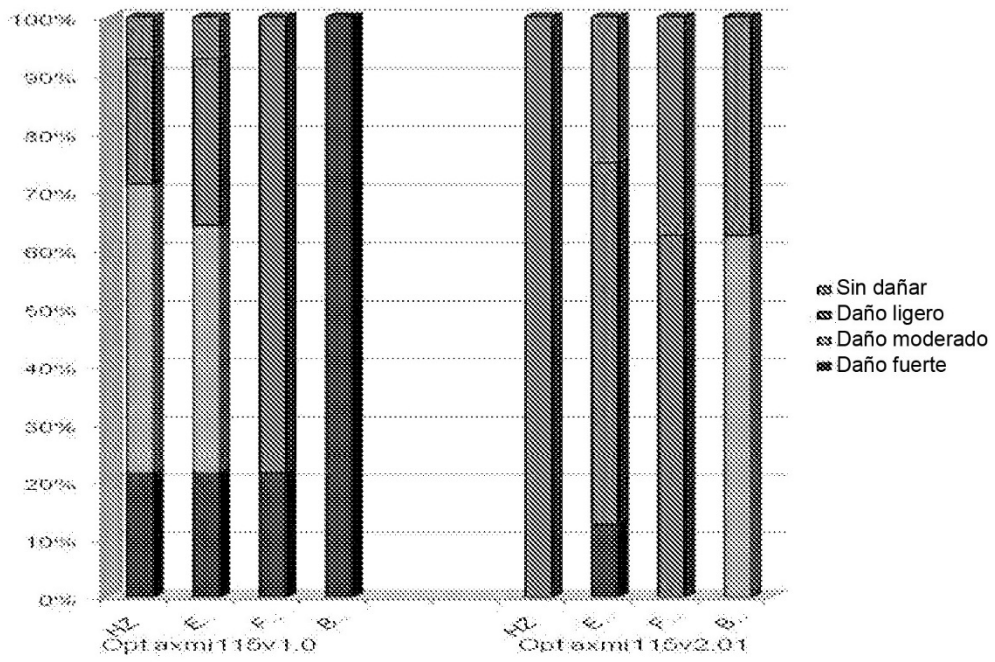


FIG. 1

A.



B.

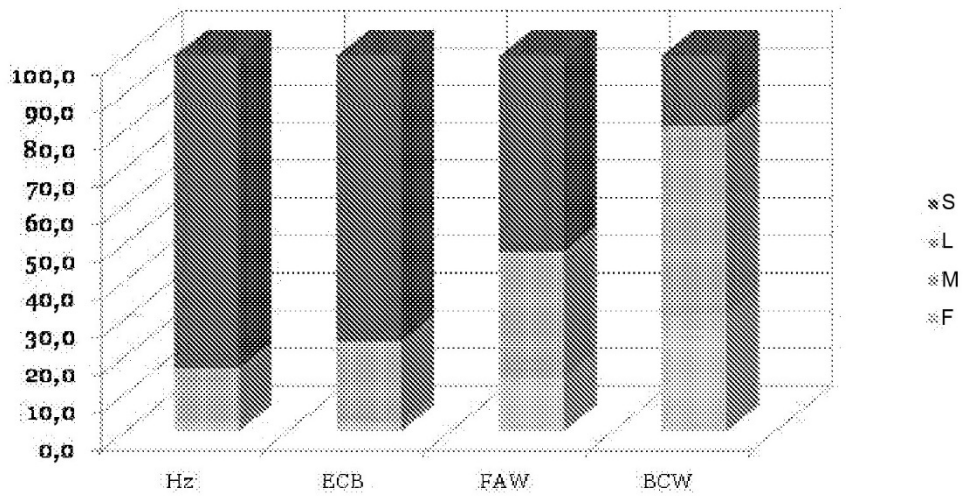


FIG. 2