

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 806 473**

51 Int. Cl.:

C07K 14/415 (2006.01)

C12N 15/29 (2006.01)

C12N 15/82 (2006.01)

C12N 15/62 (2006.01)

A01N 65/04 (2009.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.02.2015 PCT/US2015/014824**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2015 WO15120276**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2015 E 15705872 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2020 EP 3102592**

54 Título: **Proteínas insecticidas y métodos para su uso**

30 Prioridad:

07.02.2014 US 201461937295 P

17.09.2014 US 201462051720 P

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

17.02.2021

73 Titular/es:

PIONEER HI-BRED INTERNATIONAL, INC.

(50.0%)

7100 N.W. 62nd Avenue

Johnston, Iowa 50131-1014, US y

E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

(50.0%)

72 Inventor/es:

BARRY, JENNIFER;

LIU, LU;

LUM, AMY;

SCHEPERS, ERIC;

YALPANI, NASSER;

ZHU, GENHAI y

GERBER, RYAN MICHAEL

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 806 473 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proteínas insecticidas y métodos para su uso

5 **Campo**

La divulgación se refiere al campo de la biología molecular. Se proporcionan nuevos genes que codifican proteínas plaguicidas. Estas proteínas plaguicidas 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 plagas.

10

Antecedentes

El control biológico de plagas de insectos de importancia agrícola usando un agente microbiano, tal como hongos, bacterias u otras especies de insectos proporciona una alternativa respetuosa con el medio ambiente y comercialmente atractiva a los plaguicidas químicos sintéticos. Hablando en general, el uso de bioplaguicidas presenta un menor riesgo de contaminación y de riesgos biológicos y los bioplaguicidas proporcionan una mayor especificidad de diana que la característica de los insecticidas de amplio espectro tradicionales. Además, los bioplaguicidas normalmente tienen un menor coste de producción y por lo tanto, mejoran el rendimiento económico para una gran variedad de cultivos.

15

20

Se sabe que ciertas especies de microorganismos del género *Bacillus* poseen actividad plaguicida contra una serie de plagas de insectos, incluyendo lepidópteros, dípteros, coleópteros, hemípteros y otros. *Bacillus thuringiensis* (*Bt*) y *Bacillus popilliae* se encuentran entre los agentes de control biológico más exitosos descubiertos hasta la fecha. También se ha atribuido patogenicidad en insectos a cepas de *B. larvae*, *B. lentimorbus*, *B. sphaericus* y *B. cereus*. Los insecticidas microbianos, particularmente los obtenidos de cepas de *Bacillus*, han desempeñado un papel importante en la agricultura como alternativas al control de plagas químico.

25

Se han desarrollado plantas de cultivo con resistencia mejorada a los insectos mediante la modificación por ingeniería genética de las plantas para producir proteínas plaguicidas procedentes de *Bacillus*. Por ejemplo, se han modificado por ingeniería genética plantas de maíz y algodón para producir proteínas plaguicidas aisladas de cepas de *Bt*. Estos cultivos modificados por ingeniería genética actualmente se usan ampliamente en agricultura y han dotado a los granjeros de una alternativa respetuosa con el medio ambiente a los métodos de control de insectos tradicionales. Aunque se ha demostrado que tienen éxito comercial, estas plantas modificadas por ingeniería genética resistentes a insectos proporcionan resistencia únicamente frente a una pequeña variedad de las plagas de insectos con importancia económica. En algunos casos, los insectos pueden desarrollar resistencia a diferentes compuestos insecticidas, lo que genera la necesidad de identificar agentes de control biológico alternativos para el control de plagas.

30

35

Por consiguiente, sigue habiendo necesidad de nuevas proteínas plaguicidas con diferentes espectros de actividad insecticida contra plagas de insectos, por ejemplo, proteínas insecticidas que son activas contra una variedad de insectos del orden de los lepidópteros y/o del orden de los coleópteros, incluyendo, pero sin limitación, plagas de insectos que han desarrollado resistencia a los insecticidas existentes.

40

El documento US 2012/233726 divulga un nuevo gen de *Bacillus thuringiensis* con actividad contra lepidópteros.

45

El documento US 2013/098858 divulga una nueva proteína quitinasa insecticida, su nucleótido codificante y la aplicación de la misma.

Sumario

50

Se divulgan composiciones y métodos 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 dichas moléculas de ácido nucleico y células hospedadoras que comprenden los vectores. Las composiciones también incluyen las secuencias de polipéptidos plaguicidas y anticuerpos para estos polipéptidos. Las secuencias de ácido nucleico pueden usarse en construcciones de ADN o casetes de expresión para la transformación y expresión en organismos, incluyendo microorganismos y plantas. Las secuencias de nucleótidos o aminoácidos pueden ser secuencias sintéticas que se han diseñado para su expresión en un organismo que incluye, pero sin limitación, un microorganismo o una planta. Las composiciones también comprenden bacterias transformadas, plantas, células vegetales, tejidos y semillas.

55

60

En particular, la invención proporciona un polipéptido de PtIP-83 purificado que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia a lo largo de la longitud completa de la secuencia de aminoácidos de PtIP83Aa, como se muestra en las figuras 2a-2j, en donde el polipéptido de PtIP-83 tiene actividad insecticida contra el gusano elotero (*Helicoverpa zea*).

65

La invención proporciona además un polinucleótido recombinante que codifica la PtIP-83 como se ha definido anteriormente.

La invención proporciona adicionalmente una planta monocotiledónea o dicotiledónea transgénica que comprende el polinucleótido como se ha definido anteriormente, una construcción de ADN que comprende dicho polinucleótido y una planta monocotiledónea o dicotiledónea transgénica que comprende dicha construcción de ADN.

- 5 La invención proporciona además una composición agrícola que comprende una dosis insecticida eficaz del polipéptido de PtIP-83 como se ha definido anteriormente.

La invención proporciona adicionalmente una proteína de fusión que comprende el polipéptido de PtIP-83 como se ha definido anteriormente.

- 10 La invención proporciona además un método:

(a) para controlar una población de plaga de insectos, que comprende poner en contacto la población de plaga de insecto con el polipéptido de PtIP-83 como se ha definido anteriormente;

- 15 (b) para inhibir el crecimiento o eliminar una plaga de insectos, que comprende poner en contacto la plaga de insecto con una composición que comprende el polipéptido de PtIP-83 como se ha definido anteriormente; y

(c) de control de una infestación por insectos lepidópteros y/o coleópteros en una planta transgénica y proporcionar el manejo de la resistencia a insectos, que comprende expresar en la planta el polipéptido de PtIP-83 como se ha definido anteriormente.

- 20 La invención proporciona adicionalmente un método:

(a) para controlar una población de plaga de insectos, que comprende poner en contacto la población de plaga de insecto con la planta o célula vegetal transgénica como se ha definido anteriormente; y

- 25 (b) para inhibir el crecimiento o eliminar una plaga de insectos, que comprende poner en contacto la plaga de insecto con la planta o célula vegetal transgénica como se ha definido anteriormente.

La invención proporciona además el uso del polipéptido de PtIP-83 como se ha definido anteriormente para inhibir el crecimiento o eliminar un insecto o una población de insectos.

- 30 Se divulgan moléculas de ácido nucleico aisladas o recombinantes que codifican polipéptidos de proteína insecticida-83 (PtIP-83) de *Pteridophyta* que incluyen sustituciones, eliminaciones e inserciones de aminoácidos y fragmentos de los mismos. Además, se divulgan secuencias de aminoácidos correspondientes a los polipéptidos de PtIP-83. Se divulgan moléculas de ácido nucleico aisladas o recombinantes capaces de codificar polipéptidos de PtIP-83 de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, así como sustituciones, eliminaciones e inserciones de aminoácidos, fragmentos de las mismas y combinaciones de las mismas. También se divulgan secuencias de ácido nucleico que son complementarias a una secuencia de ácido nucleico de las realizaciones o que hibrida con una secuencia de las realizaciones. También se divulgan polipéptidos aislados o recombinantes de PtIP-83 de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17 y SEQ ID NO: 19, así como sustituciones, eliminaciones e inserciones de aminoácidos, fragmentos de los mismos y combinaciones de los mismos.

- 45 Se divulgan métodos para producir los polipéptidos y para usar estos polipéptidos para controlar o eliminar a una plaga de lepidópteros, coleópteros, nematodos, hongos y/o dípteros. Las plantas transgénicas de las realizaciones expresan una o más de las secuencias plaguicidas divulgadas en el presente documento. En diversas realizaciones, la planta transgénica comprende además uno o más genes adicionales de resistencia a insectos, por ejemplo, uno o más genes adicionales para controlar plagas de coleópteros, lepidópteros, hemípteros o nematodos. Un experto en la materia entenderá que la planta transgénica puede comprender cualquier gen que confiera un rasgo agronómico de interés.

- 50 También se divulgan métodos para detectar los ácidos nucleicos y polipéptidos de las realizaciones en una muestra. Se divulga un kit para detectar la presencia de un polipéptido de PtIP-83 o para detectar la presencia de un polinucleótido que codifica un polipéptido de PtIP-83 en una muestra. El kit puede proporcionarse junto con todos los reactivos y muestras de control necesarios para llevar a cabo un método para detectar el agente previsto, así como instrucciones de uso.

- 60 Las composiciones y métodos de las realizaciones son útiles para la producción de organismos con resistencia o tolerancia a plagas mejorada. Estos organismos y composiciones que comprenden los organismos son deseables para fines agrícolas. Las composiciones divulgadas en el presente documento también son útiles para generar proteínas alteradas o mejoradas que tienen actividad plaguicida o para detectar la presencia de polipéptidos de PtIP-83.

Breve descripción de las figuras

- 65 La figura 1 muestra la filogenia de los helechos basándose en la clasificación de helechos existentes por A. R. Smith et al., TAXON, 55:705-731 (2006).

Las figuras 2a-2j muestran un alineamiento de las secuencias de aminoácidos de PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1), PtIP-83Ca (SEQ ID NO: 5), PtIP-83Cb (SEQ ID NO: 7), PtIP-83Cc (SEQ ID NO: 9), PtIP-83Cd (SEQ ID NO: 11), PtIP-83Ce (SEQ ID NO: 13), PtIP-83Cf (SEQ ID NO: 15) y PtIP-83Fa (SEQ ID NO: 3); un alineamiento de la predicción de la estructura secundaria, mediante el método PSIPRED de predicción de la estructura secundaria con mejor clasificación, para PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1) y PtIP-83Fa (SEQ ID NO: 3); y las ubicaciones de los MOTIVOS de secuencia de aminoácidos, predichos mediante el análisis de motivos MEME, en relación con PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1). Una "H" indica una estructura helicoidal predicha, una "E" indica una estructura de hebra beta de PtIP y una "C" indica una estructura de bucle predicha.

Las figuras 3a-3b muestran un alineamiento de secuencias entre PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1) y PtIP-50Aa (SEQ ID NO: 34). Los puntos de cruzamiento en las quimeras de PtIP-83 Aa/PtIP-50Aa indicados en la tabla 13 se indican mediante una flecha (↓) por encima del aminoácido.

Las figuras 4a-4d muestran un alineamiento de la secuencia de aminoácidos de PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1), PtIP-83Fa (SEQ ID NO: 3), PtIP-50Aa (SEQ ID NO: 34), PtIP-50Ba (SEQ ID NO: 35) y PtIP-50Bb (SEQ ID NO: 36). Se indican los motivos de secuencia conservados y la secuencia de aminoácidos de los motivos en PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1) están subrayados.

Las figuras 5a-5e muestran un alineamiento de la secuencia de aminoácidos de PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1), PtIP-83Ca (SEQ ID NO: 5), PtIP-83Cb (SEQ ID NO: 7), PtIP-83Cc (SEQ ID NO: 9), PtIP-83Cd (SEQ ID NO: 11), PtIP-83Ce (SEQ ID NO: 13), PtIP-83Cf (SEQ ID NO: 15), PtIP-83Cg (SEQ ID NO: 17) y PtIP-83Da (SEQ ID NO: 19). Se resalta la diversidad de secuencias.

Descripción detallada

Ha de entenderse que la presente divulgación no se limita a la metodología particular, los protocolos, las líneas celulares, los géneros y los reactivos descritos, ya que estos pueden variar.

Como se usan en el presente documento, las formas del singular "un", "una" y "el" o "la" incluyen referentes al plural, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "una célula" incluye una pluralidad de dichas células y la referencia a "la proteína" incluye la referencia a una o más proteínas y equivalentes de las mismas conocidas por los expertos en la técnica y así sucesivamente. Todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende normalmente un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente divulgación, a menos que se indique claramente lo contrario.

La presente divulgación se refiere a composiciones y métodos para controlar plagas. Los métodos implican transformar organismos con secuencias de ácido nucleico que codifican polipéptidos de PtIP-83. En particular, las secuencias de ácido nucleico de las realizaciones son útiles para preparar plantas y microorganismos que poseen actividad plaguicida. Por lo tanto, se divulgan bacterias, plantas, células vegetales, tejidos vegetales y semillas transformados. Las composiciones son proteínas y ácidos nucleicos plaguicidas de especies bacterianas. Las secuencias de ácido nucleico presentan utilidad en la construcción de vectores de expresión para su transformación posterior en organismos de interés, como sondas para el aislamiento de otros genes homólogos (o parcialmente homólogos) y para la generación de polinucleótidos de PtIP-83 alterados mediante métodos conocidos en la técnica, tales como mutagénesis dirigida, intercambio de dominios o reordenamiento de ADN. Los PtIP-83 resultan útiles para controlar o eliminar poblaciones plagas de lepidópteros, coleópteros, dípteros, fúngicas, hemípteros y nematodos y para producir composiciones con actividad plaguicida. Las plagas de insectos de interés incluyen, pero sin limitación, especies de lepidópteros que incluyen, pero sin limitación: gusano elotero, (CEW) (*Helicoverpa zea*), barrenador del maíz europeo (ECB) (*Ostrinia nubilalis*), polilla de dorso de diamante, por ejemplo, *Helicoverpa zea* Boddie; gusano falso medidor de la soja, por ejemplo, *Pseudoplusia includens* Walker; y oruga de las leguminosas, por ejemplo, *Anticarsia gemmatalis* Hübner y especies de coleópteros, incluyendo, pero sin limitación, el gusano de la raíz del maíz occidental (*Diabrotica virgifera*) - WCRW, gusano de la raíz del maíz del sur (*Diabrotica undecimpunctata howardi*) - SCRW y gusano de la raíz del maíz del norte (*Diabrotica barberi*) - NCRW.

"Toxina plaguicida" o "proteína plaguicida" se usa en el presente documento para hacer referencia a una toxina que tiene actividad tóxica contra una o más plagas, incluyendo, pero sin limitación, miembros del orden de los lepidópteros, dípteros, hemípteros y coleópteros o del filo de los nematodos o una proteína que tiene homología con dicha proteína. Se han purificado proteínas plaguicidas de organismos que incluyen, por ejemplo, *Bacillus* sp., *Pseudomonas* sp., *Photorhabdus* sp., *Xenorhabdus* sp., *Clostridium bif fermentans* y *Paenibacillus popilliae*. Las proteínas plaguicidas incluyen, pero sin limitación: proteínas insecticidas de *Pseudomonas* sp., tales como PSEEN3174 (Monalisina); (2011) PLoS Pathogens 7:1-13); de *Pseudomonas protegens* cepa CHAO y Pf-5 (anteriormente *fluorescens*) (Pechy-Tarr, (2008) Environmental Microbiology 10:2368-2386; n.º de referencia de GenBank EU400157); de *Pseudomonas taiwanensis* (Liu, et al., (2010) J. Agric. Food Chem., 58:12343-12349) y de *Pseudomonas pseudoalcaligenes* (Zhang, et al., (2009) Annals of Microbiology 59:45-50 y Li, et al., (2007) Plant Cell Tiss. Organ Cult. 89:159-168); proteínas insecticidas de *Photorhabdus* sp. y *Xenorhabdus* sp. (Hinchliffe, et al., (2010) The Open Toxicology Journal, 3:101-118 y Morgan, et al., (2001) Applied and Envir. Micro. 67:2062-2069); Patente de los Estados Unidos número 6.048.838 y Patente de los Estados Unidos número 6.379.946; un polipéptido PIP-1 de la Publicación de Patente de los Estados Unidos US20140007292; un polipéptido AfIP-1A y/o AfIP-1B de la Publicación de Patente de los Estados Unidos US20140033361; un polipéptido PHI-4 de la Publicación de Patente de los Estados Unidos US20140274885 y la Publicación de Patente PCT WO2014/150914; un polipéptido PIP-47 del Número de Serie PCT PCT/US14/51063, un

polipéptido PIP-72 del Número de Serie PCT PCT/US14/55128 y δ -endotoxinas que incluyen, pero sin limitación, las clases Cry1, Cry2, Cry3, Cry4, Cry5, Cry6, Cry7, Cry8, Cry9, Cry10, Cry11, Cry12, Cry13, Cry14, Cry15, Cry16, Cry17, Cry18, Cry19, Cry20, Cry21, Cry22, Cry23, Cry24, Cry25, Cry26, Cry27, Cry 28, Cry 29, Cry 30, Cry31, Cry32, Cry33, Cry34, Cry35, Cry36, Cry37, Cry38, Cry39, Cry40, Cry41, Cry42, Cry43, Cry44, Cry45, Cry 46, Cry47, Cry49, Cry50, Cry51, Cry52, Cry53, Cry 54, Cry55, Cry56, Cry57, Cry58, Cry59, Cry60, Cry61, Cry62, Cry63, Cry64, Cry65, Cry66, Cry67, Cry68, Cry69, Cry70, Cry71 y 72 de genes de δ -endotoxina y los genes citolíticos *cyt1* y *cyt2* de *B. thuringiensis*. Los miembros de estas clases de proteínas insecticidas de *B. thuringiensis* incluyen, pero sin limitación, Cry1Aa1 (n.º de registro AAA22353); Cry1Aa2 (n.º de registro AAA22552); Cry1Aa3 (n.º de registro BAA00257); Cry1Aa4 (n.º de registro CAA31886); Cry1Aa5 (n.º de registro BAA04468); Cry1Aa6 (n.º de registro AAA86265); Cry1Aa7 (n.º de registro AAD46139); Cry1Aa8 (n.º de registro 126149); Cry1Aa9 (n.º de registro BAA77213); Cry1Aa10 (n.º de registro AAD55382); Cry1Aa11 (n.º de registro CAA70856); Cry1Aa12 (n.º de registro AAP80146); Cry1Aa13 (n.º de registro AAM44305); Cry1Aa14 (n.º de registro AAP40639); Cry1Aa15 (n.º de registro AAY66993); Cry1Aa16 (n.º de registro HQ439776); Cry1Aa17 (n.º de registro HQ439788); Cry1Aa18 (n.º de registro HQ439790); Cry1Aa19 (n.º de registro HQ685121); Cry1Aa20 (n.º de registro JF340156); Cry1Aa21 (n.º de registro JN651496); Cry1Aa22 (n.º de registro KC158223); Cry1Ab1 (n.º de registro AAA22330); Cry1Ab2 (n.º de registro AAA22613); Cry1Ab3 (n.º de registro AAA22561); Cry1Ab4 (n.º de registro BAA00071); Cry1Ab5 (n.º de registro CAA28405); Cry1Ab6 (n.º de registro AAA22420); Cry1Ab7 (n.º de registro CAA31620); Cry1Ab8 (n.º de registro AAA22551); Cry1Ab9 (n.º de registro CAA38701); Cry1Ab10 (n.º de registro A29125); Cry1Ab11 (n.º de registro 112419); Cry1Ab12 (n.º de registro AAC64003); Cry1Ab13 (n.º de registro AAN76494); Cry1Ab14 (n.º de registro AAG16877); Cry1Ab15 (n.º de registro AAO13302); Cry1Ab16 (n.º de registro AAK55546); Cry1Ab17 (n.º de registro AAT46415); Cry1Ab18 (n.º de registro AAQ88259); Cry1Ab19 (n.º de registro AAW31761); Cry1Ab20 (n.º de registro ABB72460); Cry1Ab21 (n.º de registro ABS18384); Cry1Ab22 (n.º de registro ABW87320); Cry1Ab23 (n.º de registro HQ439777); Cry1Ab24 (n.º de registro HQ439778); Cry1Ab25 (n.º de registro HQ685122); Cry1Ab26 (n.º de registro HQ847729); Cry1Ab27 (n.º de registro JN135249); Cry1Ab28 (n.º de registro JN135250); Cry1Ab29 (n.º de registro JN135251); Cry1Ab30 (n.º de registro JN135252); Cry1Ab31 (n.º de registro JN135253); Cry1Ab32 (n.º de registro JN135254); Cry1Ab33 (n.º de registro AAS93798); Cry1Ab34 (n.º de registro KC156668); Cry1Ab-like (n.º de registro AAK14336); Cry1Ab-like (n.º de registro AAK14337); Cry1Ab-like (n.º de registro AAK14338); Cry1Ab-like (n.º de registro ABG88858); Cry1Ac1 (n.º de registro AAA22331); Cry1Ac2 (n.º de registro AAA22338); Cry1Ac3 (n.º de registro CAA38098); Cry1Ac4 (n.º de registro AAA73077); Cry1Ac5 (n.º de registro AAA22339); Cry1Ac6 (n.º de registro AAA86266); Cry1Ac7 (n.º de registro AAB46989); Cry1Ac8 (n.º de registro AAC44841); Cry1Ac9 (n.º de registro AAB49768); Cry1Ac10 (n.º de registro CAA05505); Cry1Ac11 (n.º de registro CAA10270); Cry1Ac12 (n.º de registro 112418); Cry1Ac13 (n.º de registro AAD38701); Cry1Ac14 (n.º de registro AAQ06607); Cry1Ac15 (n.º de registro AAN07788); Cry1Ac16 (n.º de registro AAU87037); Cry1Ac17 (n.º de registro AAX18704); Cry1Ac18 (n.º de registro AAY88347); Cry1Ac19 (n.º de registro ABD37053); Cry1Ac20 (n.º de registro ABB89046); Cry1Ac21 (n.º de registro AAY66992); Cry1Ac22 (n.º de registro ABZ01836); Cry1Ac23 (n.º de registro CAQ30431); Cry1Ac24 (n.º de registro ABL01535); Cry1Ac25 (n.º de registro FJ513324); Cry1Ac26 (n.º de registro FJ617446); Cry1Ac27 (n.º de registro FJ617447); Cry1Ac28 (n.º de registro ACM90319); Cry1Ac29 (n.º de registro DQ438941); Cry1Ac30 (n.º de registro GQ227507); Cry1Ac31 (n.º de registro GU446674); Cry1Ac32 (n.º de registro HM061081); Cry1Ac33 (n.º de registro GQ866913); Cry1Ac34 (n.º de registro HQ230364); Cry1Ac35 (n.º de registro JF340157); Cry1Ac36 (n.º de registro JN387137); Cry1Ac37 (n.º de registro JQ317685); Cry1Ad1 (n.º de registro AAA22340); Cry1Ad2 (n.º de registro CAA01880); Cry1Ae1 (n.º de registro AAA22410); Cry1Af1 (n.º de registro AAB82749); Cry1Ag1 (n.º de registro AAD46137); Cry1Ah1 (n.º de registro AAQ14326); Cry1Ah2 (n.º de registro ABB76664); Cry1Ah3 (n.º de registro HQ439779); Cry1Ai1 (n.º de registro AAO39719); Cry1Ai2 (n.º de registro HQ439780); Cry1A-like (n.º de registro AAK14339); Cry1Ba1 (n.º de registro CAA29898); Cry1Ba2 (n.º de registro CAA65003); Cry1Ba3 (n.º de registro AAK63251); Cry1Ba4 (n.º de registro AAK51084); Cry1Ba5 (n.º de registro ABO20894); Cry1Ba6 (n.º de registro ABL60921); Cry1Ba7 (n.º de registro HQ439781); Cry1Bb1 (n.º de registro AAA22344); Cry1Bb2 (n.º de registro HQ439782); Cry1Bc1 (n.º de registro CAA86568); Cry1Bd1 (n.º de registro AAD10292); Cry1Bd2 (n.º de registro AAM93496); Cry1Be1 (n.º de registro AAC32850); Cry1Be2 (n.º de registro AAQ52387); Cry1Be3 (n.º de registro ACV96720); Cry1Be4 (n.º de registro HM070026); Cry1Bf1 (n.º de registro CAC50778); Cry1Bf2 (n.º de registro AAQ52380); Cry1Bg1 (n.º de registro AAO39720); Cry1Bh1 (n.º de registro HQ589331); Cry1Bi1 (n.º de registro KC156700); Cry1Ca1 (n.º de registro CAA30396); Cry1Ca2 (n.º de registro CAA31951); Cry1Ca3 (n.º de registro AAA22343); Cry1Ca4 (n.º de registro CAA01886); Cry1Ca5 (n.º de registro CAA65457); Cry1Ca6 [1] (n.º de registro AAF37224); Cry1Ca7 (n.º de registro AAG50438); Cry1Ca8 (n.º de registro AAM00264); Cry1Ca9 (n.º de registro AAL79362); Cry1Ca10 (n.º de registro AAN16462); Cry1Ca11 (n.º de registro AAX53094); Cry1Ca12 (n.º de registro HM070027); Cry1Ca13 (n.º de registro HQ412621); Cry1Ca14 (n.º de registro JN651493); Cry1Cb1 (n.º de registro M97880); Cry1Cb2 (n.º de registro AAG35409); Cry1Cb3 (n.º de registro ACD50894); Cry1Cb-like (n.º de registro AAX63901); Cry1Da1 (n.º de registro CAA38099); Cry1Da2 (n.º de registro 176415); Cry1Da3 (n.º de registro HQ439784); Cry1Db1 (n.º de registro CAA80234); Cry1Db2 (n.º de registro AAK48937); Cry1Dc1 (n.º de registro ABK35074); Cry1Ea1 (n.º de registro CAA37933); Cry1Ea2 (n.º de registro CAA39609); Cry1Ea3 (n.º de registro AAA22345); Cry1Ea4 (n.º de registro AAD04732); Cry1Ea5 (n.º de registro A15535); Cry1Ea6 (n.º de registro AAL50330); Cry1Ea7 (n.º de registro AAW72936); Cry1Ea8 (n.º de registro ABX11258); Cry1Ea9 (n.º de registro HQ439785); Cry1Ea10 (n.º de registro ADR00398); Cry1Ea11 (n.º de registro JQ652456); Cry1Eb1 (n.º de registro AAA22346); Cry1Fa1 (n.º de registro AAA22348); Cry1Fa2 (n.º de registro AAA22347); Cry1Fa3 (n.º de registro HM070028); Cry1Fa4 (n.º de registro HM439638); Cry1Fb1 (n.º de registro CAA80235); Cry1Fb2 (n.º de registro BAA25298); Cry1Fb3 (n.º de registro AAF21767); Cry1Fb4 (n.º de registro AAC10641); Cry1Fb5 (n.º de registro AAO13295); Cry1Fb6 (n.º de registro ACD50892); Cry1Fb7 (n.º de registro ACD50893); Cry1Ga1 (n.º de registro CAA80233); Cry1Ga2 (n.º de registro

CAA70506); Cry1Gb1 (n.º de registro AAD10291); Cry1Gb2 (n.º de registro AAO13756); Cry1Gc1 (n.º de registro AAQ52381); Cry1Ha1 (n.º de registro CAA80236); Cry1Hb1 (n.º de registro AAA79694); Cry1Hb2 (n.º de registro HQ439786); Cry1H-like (n.º de registro AAF01213); Cry1Ia1 (n.º de registro CAA44633); Cry1Ia2 (n.º de registro AAA22354); Cry1Ia3 (n.º de registro AAC36999); Cry1Ia4 (n.º de registro AAB00958); Cry1Ia5 (n.º de registro CAA70124); Cry1Ia6 (n.º de registro AAC26910); Cry1Ia7 (n.º de registro AAM73516); Cry1Ia8 (n.º de registro AAK66742); Cry1Ia9 (n.º de registro AAQ08616); Cry1Ia10 (n.º de registro AAP86782); Cry1Ia11 (n.º de registro CAC85964); Cry1Ia12 (n.º de registro AAV53390); Cry1Ia13 (n.º de registro ABF83202); Cry1Ia14 (n.º de registro ACG63871); Cry1Ia15 (n.º de registro FJ617445); Cry1Ia16 (n.º de registro FJ617448); Cry1Ia17 (n.º de registro GU989199); Cry1Ia18 (n.º de registro ADK23801); Cry1Ia19 (n.º de registro HQ439787); Cry1Ia20 (n.º de registro JQ228426); Cry1Ia21 (n.º de registro JQ228424); Cry1Ia22 (n.º de registro JQ228427); Cry1Ia23 (n.º de registro JQ228428); Cry1Ia24 (n.º de registro JQ228429); Cry1Ia25 (n.º de registro JQ228430); Cry1Ia26 (n.º de registro JQ228431); Cry1Ia27 (n.º de registro JQ228432); Cry1Ia28 (n.º de registro JQ228433); Cry1Ia29 (n.º de registro JQ228434); Cry1Ia30 (n.º de registro JQ317686); Cry1Ia31 (n.º de registro JX944038); Cry1Ia32 (n.º de registro JX944039); Cry1Ia33 (n.º de registro JX944040); Cry1Ib1 (n.º de registro AAA82114); Cry1Ib2 (n.º de registro ABW88019); Cry1Ib3 (n.º de registro ACD75515); Cry1Ib4 (n.º de registro HM051227); Cry1Ib5 (n.º de registro HM070028); Cry1Ib6 (n.º de registro ADK38579); Cry1Ib7 (n.º de registro JN571740); Cry1Ib8 (n.º de registro JN675714); Cry1Ib9 (n.º de registro JN675715); Cry1Ib10 (n.º de registro JN675716); Cry1Ib11 (n.º de registro JQ228423); Cry1Ic1 (n.º de registro AAC62933); Cry1Ic2 (n.º de registro AAE71691); Cry1Id1 (n.º de registro AAD44366); Cry1Id2 (n.º de registro JQ228422); Crt1Ie1 (n.º de registro AAG43526); Cry1Ie2 (n.º de registro HM439636); Cry1Ie3 (n.º de registro KC156647); Cry1Ie4 (n.º de registro KC156681); Cry1If1 (n.º de registro AAQ52382); Cry1Ilg1 (n.º de registro KC156701); CryII-like (n.º de registro AAC31094); Cry1I-like (n.º de registro ABG88859); Cry1Ja1 (n.º de registro AAA22341); Cry1Ja2 (n.º de registro HM070030); Cry1Ja3 (n.º de registro JQ228425); Cry1Jb1 (n.º de registro AAA98959); Cry1Jc1 (n.º de registro AAC31092); Cry1Jc2 (n.º de registro AAQ52372); Cry1Jd1 (n.º de registro CAC50779); Cry1Ka1 (n.º de registro AAB00376); Cry1Ka2 (n.º de registro HQ439783); Cry1La1 (n.º de registro AAS60191); Cry1La2 (n.º de registro HM070031); Cry1Ma1 (n.º de registro FJ884067); Cry1Ma2 (n.º de registro KC156659); Cry1Na1 (n.º de registro KC156648); Cry1Nb1 (n.º de registro KC156678); Cry1-like (n.º de registro AAC31091); Cry2Aa1 (n.º de registro AAA22335); Cry2Aa2 (n.º de registro AAA83516); Cry2Aa3 (n.º de registro D86064); Cry2Aa4 (n.º de registro AAC04867); Cry2Aa5 (n.º de registro CAA10671); Cry2Aa6 (n.º de registro CAA10672); Cry2Aa7 (n.º de registro CAA10670); Cry2Aa8 (n.º de registro AAO13734); Cry2Aa9 (n.º de registro AAO13750); Cry2Aa10 (n.º de registro AAQ04263); Cry2Aa11 (n.º de registro AAQ52384); Cry2Aa12 (n.º de registro ABI83671); Cry2Aa13 (n.º de registro ABL01536); Cry2Aa14 (n.º de registro ACF04939); Cry2Aa15 (n.º de registro JN426947); Cry2Ab1 (n.º de registro AAA22342); Cry2Ab2 (n.º de registro CAA39075); Cry2Ab3 (n.º de registro AAG36762); Cry2Ab4 (n.º de registro AAO13296); Cry2Ab5 (n.º de registro AAQ04609); Cry2Ab6 (n.º de registro AAP59457); Cry2Ab7 (n.º de registro AAZ66347); Cry2Ab8 (n.º de registro ABC95996); Cry2Ab9 (n.º de registro ABC74968); Cry2Ab10 (n.º de registro EF157306); Cry2Ab11 (n.º de registro CAM84575); Cry2Ab12 (n.º de registro ABM21764); Cry2Ab13 (n.º de registro ACG76120); Cry2Ab14 (n.º de registro ACG76121); Cry2Ab15 (n.º de registro HM037126); Cry2Ab16 (n.º de registro GQ866914); Cry2Ab17 (n.º de registro HQ439789); Cry2Ab18 (n.º de registro JN135255); Cry2Ab19 (n.º de registro JN135256); Cry2Ab20 (n.º de registro JN135257); Cry2Ab21 (n.º de registro JN135258); Cry2Ab22 (n.º de registro JN135259); Cry2Ab23 (n.º de registro JN135260); Cry2Ab24 (n.º de registro JN135261); Cry2Ab25 (n.º de registro JN415485); Cry2Ab26 (n.º de registro JN426946); Cry2Ab27 (n.º de registro JN415764); Cry2Ab28 (n.º de registro JN651494); Cry2Ac1 (n.º de registro CAA04536); Cry2Ac2 (n.º de registro AAG35410); Cry2Ac3 (n.º de registro AAQ52385); Cry2Ac4 (n.º de registro ABC95997); Cry2Ac5 (n.º de registro ABC74969); Cry2Ac6 (n.º de registro ABC74793); Cry2Ac7 (n.º de registro CAL18690); Cry2Ac8 (n.º de registro CAM09325); Cry2Ac9 (n.º de registro CAM09326); Cry2Ac10 (n.º de registro ABN15104); Cry2Ac11 (n.º de registro CAM83895); Cry2Ac12 (n.º de registro CAM83896); Cry2Ad1 (n.º de registro AAF09583); Cry2Ad2 (n.º de registro ABC86927); Cry2Ad3 (n.º de registro CAK29504); Cry2Ad4 (n.º de registro CAM32331); Cry2Ad5 (n.º de registro CAO78739); Cry2Ae1 (n.º de registro AAQ52362); Cry2Af1 (n.º de registro ABO30519); Cry2Af2 (n.º de registro GQ866915); Cry2Ag1 (n.º de registro ACH91610); Cry2Ah1 (n.º de registro EU939453); Cry2Ah2 (n.º de registro ACL80665); Cry2Ah3 (n.º de registro GU073380); Cry2Ah4 (n.º de registro KC156702); Cry2Ai1 (n.º de registro FJ788388); Cry2Aj (n.º de registro); Cry2Ak1 (n.º de registro KC156660); Cry2Ba1 (n.º de registro KC156658); Cry3Aa1 (n.º de registro AAA22336); Cry3Aa2 (n.º de registro AAA22541); Cry3Aa3 (n.º de registro CAA68482); Cry3Aa4 (n.º de registro AAA22542); Cry3Aa5 (n.º de registro AAA50255); Cry3Aa6 (n.º de registro AAC43266); Cry3Aa7 (n.º de registro CAB41411); Cry3Aa8 (n.º de registro AAS79487); Cry3Aa9 (n.º de registro AAW05659); Cry3Aa10 (n.º de registro AAU29411); Cry3Aa11 (n.º de registro AAW82872); Cry3Aa12 (n.º de registro ABY49136); Cry3Ba1 (n.º de registro CAA34983); Cry3Ba2 (n.º de registro CAA00645); Cry3Ba3 (n.º de registro JQ397327); Cry3Bb1 (n.º de registro AAA22334); Cry3Bb2 (n.º de registro AAA74198); Cry3Bb3 (n.º de registro 115475); Cry3Ca1 (n.º de registro CAA42469); Cry4Aa1 (n.º de registro CAA68485); Cry4Aa2 (n.º de registro BAA00179); Cry4Aa3 (n.º de registro CAD30148); Cry4Aa4 (n.º de registro AFB18317); Cry4A-like (n.º de registro AAY96321); Cry4Ba1 (n.º de registro CAA30312); Cry4Ba2 (n.º de registro CAA30114); Cry4Ba3 (n.º de registro AAA22337); Cry4Ba4 (n.º de registro BAA00178); Cry4Ba5 (n.º de registro CAD30095); Cry4Ba-like (n.º de registro ABC47686); Cry4Ca1 (n.º de registro EU646202); Cry4Cb1 (n.º de registro FJ403208); Cry4Cb2 (n.º de registro FJ597622); Cry4Cc1 (n.º de registro FJ403207); Cry5Aa1 (n.º de registro AAA67694); Cry5Ab1 (n.º de registro AAA67693); Cry5Ac1 (n.º de registro I34543); Cry5Ad1 (n.º de registro ABQ82087); Cry5Ba1 (n.º de registro AAA68598); Cry5Ba2 (n.º de registro ABW88931); Cry5Ba3 (n.º de registro AFJ04417); Cry5Ca1 (n.º de registro HM461869); Cry5Ca2 (n.º de registro ZP_04123426); Cry5Da1 (n.º de registro HM461870); Cry5Da2 (n.º de registro ZP_04123980); Cry5Ea1 (n.º de registro HM485580); Cry5Ea2 (n.º de registro ZP_04124038); Cry6Aa1 (n.º de registro

AAA22357); Cry6Aa2 (n.º de registro AAM46849); Cry6Aa3 (n.º de registro ABH03377); Cry6Ba1 (n.º de registro
 AAA22358); Cry7Aa1 (n.º de registro AAA22351); Cry7Ab1 (n.º de registro AAA21120); Cry7Ab2 (n.º de registro
 AAA21121); Cry7Ab3 (n.º de registro ABX24522); Cry7Ab4 (n.º de registro EU380678); Cry7Ab5 (n.º de registro
 5 ABX79555); Cry7Ab6 (n.º de registro ACI44005); Cry7Ab7 (n.º de registro ADB89216); Cry7Ab8 (n.º de registro
 GU145299); Cry7Ab9 (n.º de registro ADD92572); Cry7Ba1 (n.º de registro ABB70817); Cry7Bb1 (n.º de registro
 KC156653); Cry7Ca1 (n.º de registro ABR67863); Cry7Cb1 (n.º de registro KC156698); Cry7Da1 (n.º de registro
 ACQ99547); Cry7Da2 (n.º de registro HM572236); Cry7Da3 (n.º de registro KC156679); Cry7Ea1 (n.º de registro
 HM035086); Cry7Ea2 (n.º de registro HM132124); Cry7Ea3 (n.º de registro EEM19403); Cry7Fa1 (n.º de registro
 HM035088); Cry7Fa2 (n.º de registro EEM19090); Cry7Fb1 (n.º de registro HM572235); Cry7Fb2 (n.º de registro
 10 KC156682); Cry7Ga1 (n.º de registro HM572237); Cry7Ga2 (n.º de registro KC156669); Cry7Gb1 (n.º de registro
 KC156650); Cry7Gc1 (n.º de registro KC156654); Cry7Gd1 (n.º de registro KC156697); Cry7Ha1 (n.º de registro
 KC156651); Cry7Ia1 (n.º de registro KC156665); Cry7Ja1 (n.º de registro KC156671); Cry7Ka1 (n.º de registro
 KC156680); Cry7Kb1 (n.º de registro BAM99306); Cry7La1 (n.º de registro BAM99307); Cry8Aa1 (n.º de registro
 AAA21117); Cry8Ab1 (n.º de registro EU044830); Cry8Ac1 (n.º de registro KC156662); Cry8Ad1 (n.º de registro
 15 KC156684); Cry8Ba1 (n.º de registro AAA21118); Cry8Bb1 (n.º de registro CAD57542); Cry8Bc1 (n.º de registro
 CAD57543); Cry8Ca1 (n.º de registro AAA21119); Cry8Ca2 (n.º de registro AAR98783); Cry8Ca3 (n.º de registro
 EU625349); Cry8Ca4 (n.º de registro ADB54826); Cry8Da1 (n.º de registro BAC07226); Cry8Da2 (n.º de registro
 BD133574); Cry8Da3 (n.º de registro BD133575); Cry8Db1 (n.º de registro BAF93483); Cry8Ea1 (n.º de registro
 AAQ73470); Cry8Ea2 (n.º de registro EU047597); Cry8Ea3 (n.º de registro KC855216); Cry8Fa1 (n.º de registro
 20 AAT48690); Cry8Fa2 (n.º de registro HQ174208); Cry8Fa3 (n.º de registro AFH78109); Cry8Ga1 (n.º de registro
 AAT46073); Cry8Ga2 (n.º de registro ABC42043); Cry8Ga3 (n.º de registro FJ198072); Cry8Ha1 (n.º de registro
 AAW81032); Cry8Ia1 (n.º de registro EU381044); Cry8Ia2 (n.º de registro GU073381); Cry8Ia3 (n.º de registro
 HM044664); Cry8Ia4 (n.º de registro KC156674); Cry8Ib1 (n.º de registro GU325772); Cry8Ib2 (n.º de registro
 KC156677); Cry8Ja1 (n.º de registro EU625348); Cry8Ka1 (n.º de registro FJ422558); Cry8Ka2 (n.º de registro
 25 ACN87262); Cry8Kb1 (n.º de registro HM123758); Cry8Kb2 (n.º de registro KC156675); Cry8La1 (n.º de registro
 GU325771); Cry8Ma1 (n.º de registro HM044665); Cry8Ma2 (n.º de registro EEM86551); Cry8Ma3 (n.º de registro
 HM210574); Cry8Na1 (n.º de registro HM640939); Cry8Pa1 (n.º de registro HQ388415); Cry8Qa1 (n.º de registro
 HQ441166); Cry8Qa2 (n.º de registro KC152468); Cry8Ra1 (n.º de registro AFP87548); Cry8Sa1 (n.º de registro
 JQ740599); Cry8Ta1 (n.º de registro KC156673); Cry8-like (n.º de registro FJ770571); Cry8-like (n.º de registro
 30 ABS53003); Cry9Aa1 (n.º de registro CAA41122); Cry9Aa2 (n.º de registro CAA41425); Cry9Aa3 (n.º de registro
 GQ249293); Cry9Aa4 (n.º de registro GQ249294); Cry9Aa5 (n.º de registro JX174110); Cry9Aa like (n.º de registro
 AAQ52376); Cry9Ba1 (n.º de registro CAA52927); Cry9Ba2 (n.º de registro GU299522); Cry9Bb1 (n.º de registro
 AAV28716); Cry9Ca1 (n.º de registro CAA85764); Cry9Ca2 (n.º de registro AAQ52375); Cry9Da1 (n.º de registro
 BAA19948); Cry9Da2 (n.º de registro AAB97923); Cry9Da3 (n.º de registro GQ249293); Cry9Da4 (n.º de registro
 35 GQ249297); Cry9Db1 (n.º de registro AAX78439); Cry9Dc1 (n.º de registro KC156683); Cry9Ea1 (n.º de registro
 BAA34908); Cry9Ea2 (n.º de registro BAA32397); Cry9Ea3 (n.º de registro ABM21765); Cry9Ea4 (n.º de registro
 ACE88267); Cry9Ea5 (n.º de registro ACF04743); Cry9Ea6 (n.º de registro ACG63872); Cry9Ea7 (n.º de registro
 FJ380927); Cry9Ea8 (n.º de registro GQ249292); Cry9Ea9 (n.º de registro JN651495); Cry9Eb1 (n.º de registro
 CAC50780); Cry9Eb2 (n.º de registro GQ249298); Cry9Eb3 (n.º de registro KC156646); Cry9Ec1 (n.º de registro
 40 AAC63366); Cry9Ed1 (n.º de registro AAX78440); Cry9Ee1 (n.º de registro GQ249296); Cry9Ee2 (n.º de registro
 KC156664); Cry9Fa1 (n.º de registro KC156692); Cry9Ga1 (n.º de registro KC156699); Cry9-like (n.º de registro
 AAC63366); Cry10Aa1 (n.º de registro AAA22614); Cry10Aa2 (n.º de registro E00614); Cry10Aa3 (n.º de registro
 CAD30098); Cry10Aa4 (n.º de registro AFB18318); Cry10Alike (n.º de registro DQ167578); Cry11Aa1 (n.º de registro
 AAA22352); Cry11Aa2 (n.º de registro AAA22611); Cry11Aa3 (n.º de registro CAD30081); Cry11Aa4 (n.º de registro
 45 AFB18319); Cry11Aa-like (n.º de registro DQ166531); Cry11Ba1 (n.º de registro CAA60504); Cry11Bb1 (n.º de registro
 AAC97162); Cry11Bb2 (n.º de registro HM068615); Cry12Aa1 (n.º de registro AAA22355); Cry13Aa1 (n.º de registro
 AAA22356); Cry14Aa1 (n.º de registro AAA21516); Cry14Ab1 (n.º de registro KC156652); Cry15Aa1 (n.º de registro
 AAA22333); Cry16Aa1 (n.º de registro CAA63860); Cry17Aa1 (n.º de registro CAA67841); Cry18Aa1 (n.º de registro
 CAA67506); Cry18Ba1 (n.º de registro AAF89667); Cry18Ca1 (n.º de registro AAF89668); Cry19Aa1 (n.º de registro
 50 CAA68875); Cry19Ba1 (n.º de registro BAA32397); Cry19Ca1 (n.º de registro AFM37572); Cry20Aa1 (n.º de registro
 AAB93476); Cry20Ba1 (n.º de registro ACS93601); Cry20Ba2 (n.º de registro KC156694); Cry20-like (n.º de registro
 GQ144333); Cry21Aa1 (n.º de registro I32932); Cry21Aa2 (n.º de registro I66477); Cry21Ba1 (n.º de registro
 BAC06484); Cry21Ca1 (n.º de registro JF521577); Cry21Ca2 (n.º de registro KC156687); Cry21Da1 (n.º de registro
 JF521578); Cry22Aa1 (n.º de registro I34547); Cry22Aa2 (n.º de registro CAD43579); Cry22Aa3 (n.º de registro
 55 ACD93211); Cry22Ab1 (n.º de registro AAK50456); Cry22Ab2 (n.º de registro CAD43577); Cry22Ba1 (n.º de registro
 CAD43578); Cry22Bb1 (n.º de registro KC156672); Cry23Aa1 (n.º de registro AAF76375); Cry24Aa1 (n.º de registro
 AAC61891); Cry24Ba1 (n.º de registro BAD32657); Cry24Ca1 (n.º de registro CAJ43600); Cry25Aa1 (n.º de registro
 AAC61892); Cry26Aa1 (n.º de registro AAD25075); Cry27Aa1 (n.º de registro BAA82796); Cry28Aa1 (n.º de registro
 AAD24189); Cry28Aa2 (n.º de registro AAG00235); Cry29Aa1 (n.º de registro CAC80985); Cry30Aa1 (n.º de registro
 60 CAC80986); Cry30Ba1 (n.º de registro BAD00052); Cry30Ca1 (n.º de registro BAD67157); Cry30Ca2 (n.º de registro
 ACU24781); Cry30Da1 (n.º de registro EF095955); Cry30Db1 (n.º de registro BAE80088); Cry30Ea1 (n.º de registro
 ACC95445); Cry30Ea2 (n.º de registro FJ499389); Cry30Fa1 (n.º de registro ACI22625); Cry30Ga1 (n.º de registro
 ACG60020); Cry30Ga2 (n.º de registro HQ638217); Cry31Aa1 (n.º de registro BAB11757); Cry31Aa2 (n.º de registro
 AAL87458); Cry31Aa3 (n.º de registro BAE79808); Cry31Aa4 (n.º de registro BAF32571); Cry31Aa5 (n.º de registro
 65 BAF32572); Cry31Aa6 (n.º de registro BAI44026); Cry31Ab1 (n.º de registro BAE79809); Cry31Ab2 (n.º de registro
 BAF32570); Cry31Ac1 (n.º de registro BAF34368); Cry31Ac2 (n.º de registro AB731600); Cry31Ad1 (n.º de registro

- BAI44022); Cry32Aa1 (n.º de registro AAG36711); Cry32Aa2 (n.º de registro GU063849); Cry32Ab1 (n.º de registro GU063850); Cry32Ba1 (n.º de registro BAB78601); Cry32Ca1 (n.º de registro BAB78602); Cry32Cb1 (n.º de registro KC156708); Cry32Da1 (n.º de registro BAB78603); Cry32Ea1 (n.º de registro GU324274); Cry32Ea2 (n.º de registro KC156686); Cry32Eb1 (n.º de registro KC156663); Cry32Fa1 (n.º de registro KC156656); Cry32Ga1 (n.º de registro KC156657); Cry32Ha1 (n.º de registro KC156661); Cry32Hb1 (n.º de registro KC156666); Cry32Ia1 (n.º de registro KC156667); Cry32Ja1 (n.º de registro KC156685); Cry32Ka1 (n.º de registro KC156688); Cry32La1 (n.º de registro KC156689); Cry32Ma1 (n.º de registro KC156690); Cry32Mb1 (n.º de registro KC156704); Cry32Na1 (n.º de registro KC156691); Cry32Oa1 (n.º de registro KC156703); Cry32Pa1 (n.º de registro KC156705); Cry32Qa1 (n.º de registro KC156706); Cry32Ra1 (n.º de registro KC156707); Cry32Sa1 (n.º de registro KC156709); Cry32Ta1 (n.º de registro KC156710); Cry32Ua1 (n.º de registro KC156655); Cry33Aa1 (n.º de registro AAL26871); Cry34Aa1 (n.º de registro AAG50341); Cry34Aa2 (n.º de registro AAK64560); Cry34Aa3 (n.º de registro AAT29032); Cry34Aa4 (n.º de registro AAT29030); Cry34Ab1 (n.º de registro AAG41671); Cry34Ac1 (n.º de registro AAG50118); Cry34Ac2 (n.º de registro AAK64562); Cry34Ac3 (n.º de registro AAT29029); Cry34Ba1 (n.º de registro AAK64565); Cry34Ba2 (n.º de registro AAT29033); Cry34Ba3 (n.º de registro AAT29031); Cry35Aa1 (n.º de registro AAG50342); Cry35Aa2 (n.º de registro AAK64561); Cry35Aa3 (n.º de registro AAT29028); Cry35Aa4 (n.º de registro AAT29025); Cry35Ab1 (n.º de registro AAG41672); Cry35Ab2 (n.º de registro AAK64563); Cry35Ab3 (n.º de registro AY536891); Cry35Ac1 (n.º de registro AAG50117); Cry35Ba1 (n.º de registro AAK64566); Cry35Ba2 (n.º de registro AAT29027); Cry35Ba3 (n.º de registro AAT29026); Cry36Aa1 (n.º de registro AAK64558); Cry37Aa1 (n.º de registro AAF76376); Cry38Aa1 (n.º de registro AAK64559); Cry39Aa1 (n.º de registro BAB72016); Cry40Aa1 (n.º de registro BAB72018); Cry40Ba1 (n.º de registro BAC77648); Cry40Ca1 (n.º de registro EU381045); Cry40Da1 (n.º de registro ACF15199); Cry41Aa1 (n.º de registro BAD35157); Cry41Ab1 (n.º de registro BAD35163); Cry41Ba1 (n.º de registro HM461871); Cry41Ba2 (n.º de registro ZP_04099652); Cry42Aa1 (n.º de registro BAD35166); Cry43Aa1 (n.º de registro BAD15301); Cry43Aa2 (n.º de registro BAD95474); Cry43Ba1 (n.º de registro BAD15303); Cry43Ca1 (n.º de registro KC156676); Cry43Cb1 (n.º de registro KC156695); Cry43Cc1 (n.º de registro KC156696); Cry43-like (n.º de registro BAD15305); Cry44Aa (n.º de registro BAD08532); Cry45Aa (n.º de registro BAD22577); Cry46Aa (n.º de registro BAC79010); Cry46Aa2 (n.º de registro BAG68906); Cry46Ab (n.º de registro BAD35170); Cry47Aa (n.º de registro AAY24695); Cry48Aa (n.º de registro CAJ18351); Cry48Aa2 (n.º de registro CAJ86545); Cry48Aa3 (n.º de registro CAJ86546); Cry48Ab (n.º de registro CAJ86548); Cry48Ab2 (n.º de registro CAJ86549); Cry49Aa (n.º de registro CAH56541); Cry49Aa2 (n.º de registro CAJ86541); Cry49Aa3 (n.º de registro CAJ86543); Cry49Aa4 (n.º de registro CAJ86544); Cry49Ab1 (n.º de registro CAJ86542); Cry50Aa1 (n.º de registro BAE86999); Cry50Ba1 (n.º de registro GU446675); Cry50Ba2 (n.º de registro GU446676); Cry51Aa1 (n.º de registro ABI14444); Cry51Aa2 (n.º de registro GU570697); Cry52Aa1 (n.º de registro EF613489); Cry52Ba1 (n.º de registro FJ361760); Cry53Aa1 (n.º de registro EF633476); Cry53Ab1 (n.º de registro FJ361759); Cry54Aa1 (n.º de registro ACA52194); Cry54Aa2 (n.º de registro GQ140349); Cry54Ba1 (n.º de registro GU446677); Cry55Aa1 (n.º de registro ABW88932); Cry54Ab1 (n.º de registro JQ916908); Cry55Aa2 (n.º de registro AAE33526); Cry56Aa1 (n.º de registro ACU57499); Cry56Aa2 (n.º de registro GQ483512); Cry56Aa3 (n.º de registro JX025567); Cry57Aa1 (n.º de registro ANC87261); Cry58Aa1 (n.º de registro ANC87260); Cry59Ba1 (n.º de registro JN790647); Cry59Aa1 (n.º de registro ACR43758); Cry60Aa1 (n.º de registro ACU24782); Cry60Aa2 (n.º de registro EAO57254); Cry60Aa3 (n.º de registro EEM99278); Cry60Ba1 (n.º de registro GU810818); Cry60Ba2 (n.º de registro EAO57253); Cry60Ba3 (n.º de registro EEM99279); Cry61Aa1 (n.º de registro HM035087); Cry61Aa2 (n.º de registro HM132125); Cry61Aa3 (n.º de registro EEM19308); Cry62Aa1 (n.º de registro HM054509); Cry63Aa1 (n.º de registro BAI44028); Cry64Aa1 (n.º de registro BAJ05397); Cry65Aa1 (n.º de registro HM461868); Cry65Aa2 (n.º de registro ZP_04123838); Cry66Aa1 (n.º de registro HM485581); Cry66Aa2 (n.º de registro ZP_04099945); Cry67Aa1 (n.º de registro HM485582); Cry67Aa2 (n.º de registro ZP_04148882); Cry68Aa1 (n.º de registro HQ113114); Cry69Aa1 (n.º de registro HQ401006); Cry69Aa2 (n.º de registro JQ821388); Cry69Ab1 (n.º de registro JN209957); Cry70Aa1 (n.º de registro JN646781); Cry70Ba1 (n.º de registro ADO51070); Cry70Bb1 (n.º de registro EEL67276); Cry71Aa1 (n.º de registro JX025568); Cry72Aa1 (n.º de registro JX025569); Cyt1Aa (n.º de registro de GenBank X03182); Cyt1Ab (n.º de registro de GenBank X98793); Cyt1B (n.º de registro de GenBank U37196); Cyt2A (n.º de registro de GenBank Z14147); y Cyt2B (n.º de registro de GenBank U52043).
- 50 Los ejemplos de δ -endotoxinas también incluyen, pero sin limitación, las proteínas Cry1A de las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.880.275 y 7.858.849; una toxina DIG-3 o DIG-11 (variantes de eliminación N-terminal de la α -hélice 1 y/o α -hélice 2 de proteínas cry, tales como Cry1A, Cry3A) de las Patentes de los Estados Unidos n.º 8.304.604, 8.304.605 y 8.476.226; Cry1B de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos con n.º de serie 10/525.318; Cry1C de la Patente de los Estados Unidos n.º 6.033.874; Cry1F de las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.188.960 y 6.218.188; quimeras de Cry1A/F de las Patentes de los Estados Unidos n.º 7.070.982; 6.962.705 y 6.713.063); una proteína Cry2, tal como la proteína Cry2Ab de la Patente de los Estados Unidos n.º 7.064.249); una proteína Cry3A que incluye, pero sin limitación, una proteína insecticida híbrida modificada por ingeniería genética (eHIP) creada fusionando combinaciones únicas de regiones variables y bloques conservados de al menos dos proteínas Cry diferentes (Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2010/0017914); una proteína Cry4; una proteína Cry5; una proteína Cry6; proteínas Cry8 de las Patentes de los Estados Unidos n.º 7.329.736, 7.449.552, 7.803.943, 7.476.781, 7.105.332, 7.378.499 y 7.462.760; una proteína Cry9, tal como miembros de las familias Cry9A, Cry9B, Cry9C, Cry9D, Cry9E y Cry9F; una proteína Cry15 de Naimov, et al., (2008) Applied and Environmental Microbiology, 74:7145-7151; una Cry22, una proteína Cry34Ab1 de las Patentes de los Estados Unidos n.º 6.127.180, 6.624.145 y 6.340.593; una proteína CryET33 y cryET34 de las Patentes de los Estados Unidos n.º 6.248.535, 6.326.351, 6.399.330, 6.949.626, 7.385.107 y 7.504.229; una CryET33 y homólogos de CryET34 de las Publicaciones de Patente de los Estados Unidos n.º 2006/0191034, 2012/0278954 y la Publicación PCT n.º WO 2012/139004; una

proteína Cry35Ab1 de las Patentes de los Estados Unidos n.º 6.083.499, 6.548.291 y 6.340.593; una proteína Cry46, una proteína Cry 51, una toxina binaria Cry; una TIC901 o una toxina relacionada; TIC807 de la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2008/0295207; ET29, ET37, TIC809, TIC810, TIC812, TIC127, TIC128 del documento PCT US 2006/033867; AXMI-027, AXMI-036 y AXMI-038 de la Patente de los Estados Unidos n.º 8.236.757; AXMI-031, AXMI-039, AXMI-040, AXMI-049 de la Patente de los Estados Unidos n.º 7.923.602; AXMI-018, AXMI-020 y AXMI-021 del documento WO 2006/083891; AXMI-010 del documento WO 2005/038032; AXMI-003 del documento WO 2005/021585; AXMI-008 de la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2004/0250311; AXMI-006 de la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2004/0216186; AXMI-007 de la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2004/0210965; AXMI-009 de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2004/0210964; AXMI-014 de la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2004/0197917; AXMI-004 de la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2004/0197916; AXMI-028 y AXMI-029 del documento WO 2006/119457; AXMI-007, AXMI-008, AXMI-0080rf2, AXMI-009, AXMI-014 y AXMI-004 del documento WO 2004/074462; AXMI-150 de la Patente de los Estados Unidos n.º 8.084.416; AXMI-205 de la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2011/0023184; AXMI-011, AXMI-012, AXMI-013, AXMI-015, AXMI-019, AXMI-044, AXMI-037, AXMI-043, AXMI-033, AXMI-034, AXMI-022, AXMI-023, AXMI-041, AXMI-063 y AXMI-064 de la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2011/0263488; AXMI-R1 y proteínas relacionadas de la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2010/0197592; AXMI221z, AXMI222z, AXMI223z, AXMI224z y AXMI225z del documento WO 2011/103248; AXMI218, AXMI219, AXMI220, AXMI226, AXMI227, AXMI228, AXMI229, AXMI230 y AXMI231 del documento WO 2011/103247; AXMI-115, AXMI-113, AXMI-005, AXMI-163 y AXMI-184 de la Patente de los Estados Unidos n.º 8.334.431; AXMI-001, AXMI-002, AXMI-030, AXMI-035 y AXMI-045 de la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2010/0298211; AXMI-066 y AXMI-076 de la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2009/0144852; AXMI128, AXMI130, AXMI131, AXMI133, AXMI140, AXMI141, AXMI142, AXMI143, AXMI144, AXMI146, AXMI148, AXMI149, AXMI152, AXMI153, AXMI154, AXMI155, AXMI156, AXMI157, AXMI158, AXMI162, AXMI165, AXMI166, AXMI167, AXMI168, AXMI169, AXMI170, AXMI171, AXMI172, AXMI173, AXMI174, AXMI175, AXMI176, AXMI177, AXMI178, AXMI179, AXMI180, AXMI181, AXMI182, AXMI185, AXMI186, AXMI187, AXMI188, AXMI189 de la Patente de los Estados Unidos n.º 8.318.900; AXMI079, AXMI080, AXMI081, AXMI082, AXMI091, AXMI092, AXMI096, AXMI097, AXMI098, AXMI099, AXMI100, AXMI101, AXMI102, AXMI103, AXMI104, AXMI107, AXMI108, AXMI109, AXMI110, AXMI111, AXMI112, AXMI114, AXMI116, AXMI117, AXMI118, AXMI119, AXMI120, AXMI121, AXMI122, AXMI123, AXMI124, AXMI1257, AXMI1268, AXMI127, AXMI129, AXMI164, AXMI151, AXMI161, AXMI183, AXMI132, AXMI138, AXMI137 de la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2010/0005543, proteínas cry, tales como Cry1A y Cry3A que tienen sitios proteolíticos modificados de la Patente de los Estados Unidos n.º 8.319.019; una proteína toxina Cry1Ac, Cry2Aa y Cry1Ca de *Bacillus thuringiensis* cepa VBTS 2528 de la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2011/0064710. Los expertos en la materia conocen bien otras proteínas Cry (véase, Crickmore, et al., "Bacillus thuringiensis toxin nomenclature" (2011), en lifesci.sussex.ac.uk/home/Neil_Crickmore/Bt/ que puede consultarse en Internet usando el prefijo "www"). La actividad insecticida de las proteínas Cry es de sobra conocida por los expertos en la materia (para una revisión, véase, van Franckenhuizen, (2009) J. Invert. Path. 101:1-16). Es bien conocido por los expertos en la materia el uso de proteínas Cry como rasgos de plantas transgénicas y las plantas transgénicas para Cry incluyen, pero sin limitación, plantas que expresan Cry1Ac, Cry1Ac+Cry2Ab, Cry1Ab, Cry1A.105, Cry1F, Cry1Fa2, Cry1F+Cry1Ac, Cry2Ab, Cry3A, mCry3A, Cry3Bb1, Cry34Ab1, Cry35Ab1, Vip3A, mCry3A, Cry9c y CBI-Bt que han recibido la aprobación por las autoridades reguladoras (véase, Sanahuja, (2011) Plant Biotech Journal 9:283-300 y CERA (2010) GM Crop Database Center for Environmental Risk Assessment (CERA), ILSI Research Foundation, Washington D.C. en ceragmc.org/index.php?action=gm_crop_database que puede consultarse en Internet usando el prefijo "www"). También puede expresarse en plantas más de una proteína plaguicida bien conocida por los expertos en la materia, tales como Vip3Ab y Cry1Fa (documento US2012/0317682); Cry1BE y Cry1F (documento US2012/0311746); Cry1CA y Cry1AB (documento US2012/0311745); Cry1F y CryCa (documento US2012/0317681); Cry1DA y Cry1BE (documento US2012/0331590); Cry1DA y Cry1Fa (documento US2012/0331589); Cry1AB y Cry1BE (documento US2012/0324606); Cry1Fa y Cry2Aa y Cry1I y Cry1E (documento US2012/0324605); Cry34Ab/35Ab y Cry6Aa (documento US20130167269); Cry34Ab/Vcry35Ab y Cry3Aa (documento US20130167268); y Cry3A y Cry1Ab o Vip3Aa (documento US20130116170). Las proteínas plaguicidas también incluyen lipasas insecticidas que incluyen acil hidrolasas de lípidos de la Patente de los Estados Unidos n.º 7.491.869 y colesterol oxidasas, tal como de *Streptomyces* (Purcell et al. (1993) Biochem Biophys Res Commun 15:1406-1413). Las proteínas plaguicidas también incluyen toxinas VIP (proteínas insecticidas vegetales) de las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.877.012, 6.107.279, 6.137.033, 7.244.820, 7.615.686 y 8.237.020. Los expertos en la materia conocen bien otras proteínas VIP (véase, lifesci.sussex.ac.uk/home/Neil_Crickmore/Bt/vip.html que puede consultarse en Internet usando el prefijo "www"). Las proteínas plaguicidas también incluyen proteínas del complejo de toxinas (TC, por sus siglas en inglés), que se pueden obtener de organismos tales como *Xenorhabdus*, *Photorhabdus* y *Paenibacillus* (véanse, las Patentes de los Estados Unidos n.º 7.491.698 y 8.084.418). Algunas proteínas TC tienen actividad insecticida "individual" y otras proteínas TC potencian la actividad de las toxinas individuales por medio del mismo mecanismo dado. La toxicidad de una proteína TC "individual" (de *Photorhabdus*, *Xenorhabdus* o *Paenibacillus*, por ejemplo) puede potenciarse mediante uno o más "potenciadores" de proteína TC procedentes de un organismo fuente de un género diferente. Existen tres tipos principales de proteínas TC. Como se cita en el presente documento, las proteínas de clase A ("Proteína A") son toxinas individuales. Las proteínas de clase B ("Proteína B") y las proteínas de clase C ("Proteína C") potencian la toxicidad de las proteínas de clase A. Los ejemplos de proteínas de clase A son TcbA, TcdA, XptA1 y XptA2. Los ejemplos de proteínas de clase B son TcaC, TcdB, XptB1Xb y XptC1Wi. Los ejemplos de proteínas de clase C son

TccC, XptC1Xb y XptB1Wi. Las proteínas plaguicidas también incluyen proteínas del veneno de araña, serpiente y escorpión. Los ejemplos de péptidos de veneno de araña incluyen, pero sin limitación, péptidos de licotoxina-1 y mutantes de los mismos (Patente de los Estados Unidos n.º 8.334.366).

5 En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 incluye secuencias de aminoácidos deducidas de las secuencias de ácido nucleico de longitud completa divulgadas en el presente documento y secuencias de aminoácidos que son más cortas que las secuencias de longitud completa, ya sea debido al uso de un sitio de inicio cadena abajo alternativo o debido al procesamiento que produce una proteína más corta que tiene actividad plaguicida. El procesamiento puede producirse en el organismo en el que se expresa la proteína o en la plaga tras la ingestión de la proteína.

10 Por lo tanto, en el presente documento se proporcionan secuencias de ácido nucleico aisladas o recombinantes que confieren actividad plaguicida. También se proporcionan las secuencias de aminoácidos de polipéptidos de PtIP-83. La proteína resultante de la traducción de estos genes de polipéptido de PtIP-83 permite a las células controlar o eliminar a las plagas que las injieren.

15 **Moléculas de ácido nucleico y variantes y fragmentos de las mismas**

Un aspecto se refiere a moléculas de ácido nucleico aisladas o recombinantes que comprenden secuencias de ácido nucleico que codifican polipéptidos de PtIP-83 o porciones biológicamente activas de los mismos, así como moléculas de ácido nucleico suficientes para su uso como sondas de hibridación para identificar moléculas de ácido nucleico que codifican proteínas con regiones de homología de secuencia. Como se usa en el presente documento, el término "molécula de ácido nucleico" se refiere a moléculas de ADN (por ejemplo, ADN recombinante, ADNc, ADN genómico, ADN de plástido, ADN mitocondrial) 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 molécula de ácido nucleico (o ADN) "aislada" se usa en el presente documento para hacer referencia a una secuencia de ácido nucleico (o ADN) que ya no se encuentra en su ambiente natural, por ejemplo, *in vitro*. Una molécula de ácido nucleico (o ADN) "recombinante" se usa en el presente documento para hacer referencia a una secuencia de ácido nucleico (o ADN) que se encuentra en una célula hospedadora bacteriana o vegetal recombinante. En algunas realizaciones, un ácido nucleico "aislado" o "recombinante" se encuentra libre de secuencias (preferentemente secuencias codificantes de proteína) que flanquean naturalmente al ácido nucleico (es decir, secuencias ubicadas en los extremos 5' y 3' del ácido nucleico) en el ADN genómico del organismo del que procede el ácido nucleico. A efectos de la presente divulgación, "aislado" o "recombinante", cuando se usa para hacer referencia a moléculas de ácido nucleico, excluye cromosomas aislados. Por ejemplo, en diversas realizaciones, la molécula de ácido nucleico recombinante que codifica los polipéptidos de PtIP-83 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 ácido nucleico que flanquean de manera natural a la molécula de ácido nucleico en el ADN genómico de la célula de la que procede el ácido nucleico.

40 En algunas realizaciones, una molécula de ácido nucleico aislada que codifica polipéptidos de PtIP-83 tiene uno o más cambios en la secuencia de ácido nucleico en comparación con la secuencia de ácido nucleico nativa o genómica. En algunas realizaciones, el cambio en la secuencia de ácido nucleico nativa o genómica incluye, pero sin limitación: cambios en la secuencia de ácido nucleico a causa de la degeneración del código genético; cambios en la secuencia de ácido nucleico debido a la sustitución, inserción, eliminación y/o adición de aminoácidos en comparación con la secuencia nativa o genómica; la eliminación de uno o más intrones; la eliminación de una o más regiones reguladoras cadena arriba o cadena abajo; y la eliminación de la región 5' y/o 3' no traducida asociada con la secuencia genómica de ácido nucleico. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica un polipéptido de PtIP-83 es una secuencia no genómica.

50 Se contemplan diversos polinucleótidos que codifican polipéptidos de PtIP-83 o proteínas relacionadas. Dichos polinucleótidos son útiles para la producción de polipéptidos de PtIP-83 en células hospedadoras cuando están unidos operativamente a secuencias promotoras, de terminación de la transcripción y/o poliadenilación adecuadas. Dichos polinucleótidos también son útiles como sondas para aislar polinucleótidos homólogos o sustancialmente homólogos que codifican polipéptidos de PtIP-83 o proteínas relacionadas.

55 **Polinucleótidos que codifican polipéptidos de PtIP-83**

Una fuente de polinucleótidos que codifican polipéptidos de PtIP-83 o proteínas relacionadas es un helecho u otra especie de planta primitiva que contiene un polinucleótido de PtIP-83 que codifica un polipéptido de PtIP-83 de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17 o SEQ ID NO: 19. Los polinucleótidos pueden usarse para expresar polipéptidos de PtIP-83 en hospedadores bacterianos que incluyen, pero sin limitación, células hospedadoras bacterianas de *Agrobacterium*, *Bacillus*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Pseudomonas* y *Rhizobium*. Los polinucleótidos también son útiles como sondas para aislar polinucleótidos homólogos o sustancialmente homólogos que codifican polipéptidos de PtIP-83 o proteínas relacionadas. Dichas sondas pueden usarse para identificar polinucleótidos homólogos o sustancialmente homólogos procedentes de especies de *Pteridophyta*.

Los polinucleótidos que codifican polipéptidos de PtIP-83 también pueden sintetizarse *de novo* a partir de una secuencia de polipéptido de PtIP-83. La secuencia de polinucleótidos del gen puede deducirse a partir de una secuencia de polipéptido de PtIP-83 mediante el uso del código genético. Pueden usarse programas informáticos, tales como "BackTranslate" (GCG™ Package, Acclerys, Inc. San Diego, Calif.) para convertir una secuencia de péptido en la secuencia de nucleótidos correspondiente que codifica el péptido. Los ejemplos de secuencias de polipéptido de PtIP-83 que pueden usarse para obtener las secuencias de nucleótidos correspondientes incluyen, pero sin limitación los polipéptidos de PtIP-83 de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17 y SEQ ID NO: 19. Además, pueden diseñarse secuencias de polinucleótido de PtIP-83 sintéticas de la divulgación de tal forma que se expresarán en plantas. La Patente de los Estados Unidos número 5.500.365 describe un método para sintetizar genes vegetales para mejorar el nivel de expresión de la proteína codificada por el gen sintetizado. Este método se refiere a la modificación de las secuencias estructurales del gen del transgén exógeno, para hacer que se transcriban, procesen, traduzcan y expresen más eficientemente por la planta. Las características de genes que se expresan bien en plantas incluyen la eliminación de secuencias que pueden provocar el corte y empalme de intrones no deseados o la poliadenilación en la región codificante de un transcrito génico a la vez que conservan sustancialmente la secuencia de aminoácidos de la porción tóxica de la proteína insecticida. Se divulga un método similar para obtener la expresión potenciada de transgenes en plantas monocotiledóneas en la Patente de los Estados Unidos número 5.689.052.

"Complemento" se usa en el presente documento para hacer referencia a una secuencia de ácido nucleico que es suficientemente complementaria a una secuencia de ácido nucleico dada, de tal forma que puede hibridar con la secuencia de ácido nucleico dada, para formar de este modo un dúplex estable. "Variantes de secuencia de polinucleótidos" se usa en el presente documento para hacer referencia a una secuencia de ácido nucleico que, salvo por la degeneración del código genético, codifica el mismo polipéptido.

En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 es una secuencia de ácido nucleico no genómica. Como se usa en el presente documento, una "secuencia de ácido nucleico no genómica" o una "molécula de ácido nucleico no genómica" o un "polinucleótido no genómico" se refiere a una molécula de ácido nucleico que tiene uno o más cambios en la secuencia de ácido nucleico en comparación con una secuencia de ácido nucleico nativa o genómica. En algunas realizaciones, el cambio en una molécula de ácido nucleico nativa o genómica incluye, pero sin limitación: cambios en la secuencia de ácido nucleico a causa de la degeneración del código genético; optimización de codones de la secuencia de ácido nucleico para su expresión en plantas; cambios en la secuencia de ácido nucleico para introducir al menos una sustitución, inserción, eliminación y/o adición de aminoácidos en comparación con la secuencia nativa o genómica; eliminación de uno o más intrones asociados con la secuencia de ácido nucleico genómica; inserción de uno o más intrones heterólogos; eliminación de una o más regiones reguladoras cadena arriba o cadena abajo asociadas con la secuencia de ácido nucleico genómica; inserción de una o más regiones reguladoras heterólogas cadena arriba o cadena abajo; eliminación de la región 5' y/o 3' no traducida asociada con la secuencia de ácido nucleico genómica; inserción de una región heteróloga 5' y/o 3' no traducida; y modificación de un sitio de poliadenilación. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico no genómica es un ADNc. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico no genómica es una secuencia de ácido nucleico sintética.

En algunos aspectos, la molécula de ácido nucleico codifica un polipéptido de PtIP-83 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 40 %, 45 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 %, 61 %, 62 %, 63 %, 64 %, 65 %, 66 %, 67 %, 68 %, 69 %, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad respecto de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17 o SEQ ID NO: 19, en donde el polipéptido de PtIP-83 tiene actividad insecticida.

En algunos aspectos, la molécula de ácido nucleico codifica un polipéptido de PtIP-83 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17 o SEQ ID NO: 19, que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70 o más sustituciones de aminoácidos en comparación con el aminoácido nativo en la posición correspondiente de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17 o SEQ ID NO: 19.

En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico codifica una variante de polipéptido de PtIP-83 de SEQ ID NO: 1, en donde el aminoácido en la posición 53 es Val, Ala, Cys o Thr; el aminoácido en la posición 54 es Lys, Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 55 es Arg, Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 56 es Leu, Glu, Phe, Ile, Met, Thr o Val; el aminoácido en la posición 57 es Tyr, Cys, Ile, Leu, Met, Thr o Val; el aminoácido en la posición 58 es Val, Cys, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 59 es Phe, Leu, Met, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 60 es Ala, Cys, Gly, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 61 es Asp, Glu, His o Ser; el aminoácido en la posición 62

es Val, Ala, Cys, Ile, Leu o Thr; el aminoácido en la posición 63 es Val, Ala, Cys, Ile, Leu, Met o Thr; el aminoácido en la posición 64 es Glu, Ala, Cys, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 65 es Leu, Ala, Cys, Phe, His, Ile, Met, Asn, Gln, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 66 es Pro, Asp, Gly, Met, Gln o Arg; el aminoácido en la posición 363 es Gln, Ala, Cys, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Asn, Arg, Ser, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 364 es Ile, Ala, Cys, Glu, Phe, His, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 365 es Leu, Ala, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Met, Asn, Arg, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 366 es Gly, Ala, Cys, Phe, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 367 es Ser, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 368 es Tyr, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 369 es Leu, Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, Ile, Met, Thr o Val; el aminoácido en la posición 370 es Leu, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Met, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 371 es Gln, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, Ile, Lys, Leu, Asn, Arg, Ser, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 372 es Gln, Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Asn, Arg, Ser, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 373 es Asn, Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Gln, Ser, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 556 es Trp, Phe, Thr o Tyr; el aminoácido en la posición 557 es Arg, Cys, Asp, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 558 es Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 559 es Lys, Ala, Cys, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 560 es Cys, Ala, Phe, Gly, Ile, Met, Asn, Arg, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 561 es Lys, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Arg, Ser, Thr, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 562 es Asn, Cys, Asp, Glu, Gly, His, Leu, Met, Arg, Ser, Thr, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 563 es Val, Ala, Cys, Asp, Phe, His, Ile, Leu, Met, Asn, Gln, Thr o Trp; el aminoácido en la posición 564 es Ala, Cys, Gly, Met, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 646 es Leu, Ala, Cys, Gly, Ile, Met, Asn, Gln, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 647 es Leu, Asp, Gly, Met, Asn, Gln o Thr; el aminoácido en la posición 648 es Met, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 649 es Pro, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 650 es Thr, Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 651 es Glu, Ala, Cys, Asp, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 652 es Leu, Cys, Phe, Ile, Lys, Met, Pro, Arg, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 653 es Thr, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Pro, Arg, Ser, Val o Trp; el aminoácido en la posición 654 es Thr, Ala, Cys, Phe, Ile, Lys, Leu, Met, Pro, Arg, Ser, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 655 es Trp, Phe o Tyr; el aminoácido en la posición 771 es Arg, Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Asn, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 772 es Arg, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Pro, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 773 es Asp, Ala, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 774 es Gln, Ala, Asp, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 775 es Val, Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, His, Ile, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr o Tyr; el aminoácido en la posición 776 es Leu, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 777 es Pro, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 778 es Phe, Ala, His, Ile, Leu, Met, Asn, Gln, Ser, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 779 es Gln, Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, His, Lys, Leu, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 780 es Ala, Cys, Asn, Pro, Gln o Ser; el aminoácido en la posición 781 es Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 782 es Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Met, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 783 es Pro, Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, His, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 784 es Leu, Ala, Glu, Phe, His, Ile, Lys, Met, Asn, Pro, Gln, Ser, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 785 es Asn, Ala, Cys, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; y el aminoácido en la posición 786 es Tyr, Phe, Ile, Leu o Trp.

En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico codifica una variante de polipéptido de PtIP-83 de SEQ ID NO: 1, en donde el aminoácido en la posición 1 es Met o está eliminado; el aminoácido en la posición 2 es Ala o está eliminado; el aminoácido en la posición 3 es Leu, Val o está eliminado; el aminoácido en la posición 4 es Val, Met o Leu; el aminoácido en la posición 7 es Gly o Ser; el aminoácido en la posición 8 es Lys o Thr; el aminoácido en la posición 10 es Phe o Tyr; el aminoácido en la posición 11 es Glu o Arg; el aminoácido en la posición 18 es Met o Ile; el aminoácido en la posición 19 es Gly, Pro o Ala; el aminoácido en la posición 20 es Val o está eliminado; el aminoácido en la posición 21 es Leu o Val; el aminoácido en la posición 23 es Arg o Gln; el aminoácido en la posición 37 es Val o Leu; el aminoácido en la posición 38 es Arg o Asn; el aminoácido en la posición 40 es Ala o Ser; el aminoácido en la posición 43 es Asn o Asp; el aminoácido en la posición 45 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 46 es Gln o Glu; el aminoácido en la posición 48 es Glu, Pro o Val; el aminoácido en la posición 51 es Glu o Gly; el aminoácido en la posición 52 es Lys, Arg o Thr; el aminoácido en la posición 56 es Leu o Val; el aminoácido en la posición 59 es Phe o Leu; el aminoácido en la posición 66 es Pro o Ala; el aminoácido en la posición 67 es Val, Pro o Thr; el aminoácido en la posición 68 es Val, Arg, Phe o Gly; el aminoácido en la posición 69 es Glu, Ala o Lys; el aminoácido en la posición 70 es Trp, Thr, His, Tyr o Arg; el aminoácido en la posición 71 es Arg, Pro o está eliminado; el aminoácido en la posición 72 es Trp, Asp, Leu o está eliminado; el aminoácido en la posición 73 es Pro, Gln, Asn, His o está eliminado; el aminoácido en la posición 74 es Pro, Met o Thr; el aminoácido en la posición 75 es Gln, His o Arg; el aminoácido en la posición 76 es Ile, Met o Leu; el aminoácido en la posición 84 es Ile o Val; el aminoácido en la posición 91 es Trp o Phe; el aminoácido en la posición 93 es Thr o Ile; el aminoácido en la posición 94 es Asp o Gly; el aminoácido en la posición 96 es Arg o Ser; el aminoácido en la posición 97 es Gln, Phe o Arg; el aminoácido en la posición 98 es Ser o está eliminado; el aminoácido en la posición 99 es Asp o Ala; el aminoácido en la posición 100

es Thr o Ala; el aminoácido en la posición 101 es Glu, Thr o Trp; el aminoácido en la posición 103 es His, Arg, Glu o Gln; el aminoácido en la posición 105 es Thr o Pro; el aminoácido en la posición 108 es Lys, Gln o Glu; el aminoácido en la posición 109 es Leu o Val; el aminoácido en la posición 111 es Ala o Thr; el aminoácido en la posición 112 es Ile, Arg, Thr o está eliminado; el aminoácido en la posición 113 es Gln, Ala, Gly o está eliminado; el aminoácido en la posición 114 es Arg, Glu o Ile; el aminoácido en la posición 115 es Glu o Gln; el aminoácido en la posición 116 es Glu, Asn, Gln o Arg; el aminoácido en la posición 117 es Asn, Val, Tyr o Phe; el aminoácido en la posición 118 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 119 es Trp o Ser; el aminoácido en la posición 122 es Thr, Lys o Ala; el aminoácido en la posición 124 es Ala o Thr; el aminoácido en la posición 126 es Gly o Asp; el aminoácido en la posición 127 es Met o Ala; el aminoácido en la posición 128 es Asn o Lys; el aminoácido en la posición 131 es Val, Ile o Thr; el aminoácido en la posición 133 es Ile o Val; el aminoácido en la posición 134 es His o Tyr; el aminoácido en la posición 135 es Ala o Gly; el aminoácido en la posición 137 es Glu o Lys; el aminoácido en la posición 139 es Gln o Glu; el aminoácido en la posición 140 es Val, Arg o Leu; el aminoácido en la posición 141 es Gly o Ser; el aminoácido en la posición 142 es Val o Pro; el aminoácido en la posición 144 es Thr, Leu, Phe o Tyr; el aminoácido en la posición 145 es Met, Pro o Asn; el aminoácido en la posición 146 es Ser, Gly o Asn; el aminoácido en la posición 147 es Trp o Asn; el aminoácido en la posición 148 es Ser, Ala o Pro; el aminoácido en la posición 149 es Ser o está eliminado; el aminoácido en la posición 150 es Val, Ile o Tyr; el aminoácido en la posición 152 es Arg, Ala, Val o Gly; el aminoácido en la posición 154 es Ser, Trp o Glu; el aminoácido en la posición 156 es Leu, Asp o Gln; el aminoácido en la posición 158 es Ser o Cys; el aminoácido en la posición 159 es Val, Thr o Ile; el aminoácido en la posición 162 es Ser o Ala; el aminoácido en la posición 163 es Gly o está eliminado; el aminoácido en la posición 164 es Phe o está eliminado; el aminoácido en la posición 165 es Arg o Ala; el aminoácido en la posición 166 es Ala, Arg, Met o Phe; el aminoácido en la posición 167 es Val o His; el aminoácido en la posición 168 es Ser o Asn; el aminoácido en la posición 169 es Val, His o Thr; el aminoácido en la posición 170 es Phe o Val; el aminoácido en la posición 171 es Glu, Asn o Asp; el aminoácido en la posición 172 es Val, Ala, Arg o Glu; el aminoácido en la posición 175 es Ser, Arg o Trp; el aminoácido en la posición 176 es Val o Ile; el aminoácido en la posición 177 es Arg o Ile; el aminoácido en la posición 179 es Thr, Ile, Val o Ser; el aminoácido en la posición 180 es Leu, Phe o Thr; el aminoácido en la posición 181 es Gly, Thr, Gln o Ser; el aminoácido en la posición 182 es Ala, Leu, Phe o Ile; el aminoácido en la posición 183 es Thr o Gly; el aminoácido en la posición 184 es Leu, Thr, Ser o Arg; el aminoácido en la posición 185 es Arg, Gly, Asp o Ala; el aminoácido en la posición 186 es Pro, Val o Gln; el aminoácido en la posición 187 es Asp, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 188 es His, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 189 es Ala, Arg, Pro o está eliminado; el aminoácido en la posición 190 es Leu, Asn o está eliminado; el aminoácido en la posición 191 es Tyr o está eliminado; el aminoácido en la posición 192 es Ser, Ile, Val o Asn; el aminoácido en la posición 193 es Thr o Asp; el aminoácido en la posición 194 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 195 es Met o Thr; el aminoácido en la posición 196 es Gln, His, Leu o Ser; el aminoácido en la posición 197 es Ala, Gly o Leu; el aminoácido en la posición 198 es Thr, Glu o Ala; el aminoácido en la posición 199 es Pro o Arg; el aminoácido en la posición 200 es Asn, Ser, Thr o Gly; el aminoácido en la posición 201 es Ala, Leu, Glu o Trp; el aminoácido en la posición 202 es Ser, Asp, Phe o Leu; el aminoácido en la posición 203 es His, Pro, Gly o Ser; el aminoácido en la posición 204 es Ile, Trp, His o Gly; el aminoácido en la posición 205 es Ser, Asn o Ile; el aminoácido en la posición 206 es Ala, Gly, Asp, Tyr o Arg; el aminoácido en la posición 207 es Phe, Val o Leu; el aminoácido en la posición 208 es Asn, Ser, Pro o Leu; el aminoácido en la posición 210 es Arg, Asp, Glu o Tyr; el aminoácido en la posición 211 es Ile, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 212 es Val, Ala o Asp; el aminoácido en la posición 214 es Pro o Arg; el aminoácido en la posición 215 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 217 es Tyr o Phe; el aminoácido en la posición 218 es Arg o Ser; el aminoácido en la posición 219 es Val o Ala; el aminoácido en la posición 220 es Cys, Leu o Ser; el aminoácido en la posición 221 es Pro o His; el aminoácido en la posición 222 es Leu, Arg o Ser; el aminoácido en la posición 224 es Asn o Ser; el aminoácido en la posición 225 es Asp, Arg o Thr; el aminoácido en la posición 226 es Thr o Asn; el aminoácido en la posición 227 es Asp, Leu o está eliminado; el aminoácido en la posición 228 es Thr o está eliminado; el aminoácido en la posición 229 es Tyr o está eliminado; el aminoácido en la posición 230 es Leu o está eliminado; el aminoácido en la posición 231 es Gly o está eliminado; el aminoácido en la posición 232 es Ile o está eliminado; el aminoácido en la posición 233 es Pro o está eliminado; el aminoácido en la posición 234 es Ala, Pro o está eliminado; el aminoácido en la posición 235 es Asp, Ile o Val; el aminoácido en la posición 236 es Val, Ser o Glu; el aminoácido en la posición 237 es Ala, Phe o Tyr; el aminoácido en la posición 238 es Ala o Thr; el aminoácido en la posición 239 es Val, Ser o Gly; el aminoácido en la posición 240 es Leu o Ile; el aminoácido en la posición 243 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 249 es Asn o Ser; el aminoácido en la posición 252 es Leu o Met; el aminoácido en la posición 257 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 259 es His o Leu; el aminoácido en la posición 266 es Ala o Val; el aminoácido en la posición 267 es Cys o Gly; el aminoácido en la posición 268 es His, Arg o Tyr; el aminoácido en la posición 272 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 273 es Val, Met, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 274 es Val o Met; el aminoácido en la posición 278 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 279 es Glu o Val; el aminoácido en la posición 281 es Leu o Ala; el aminoácido en la posición 282 es Asn, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 285 es Asn o Ser; el aminoácido en la posición 286 es Lys, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 287 es Leu o Val; el aminoácido en la posición 290 es Pro, Gln o Arg; el aminoácido en la posición 291 es Leu o Val; el aminoácido en la posición 292 es Lys o Val; el aminoácido en la posición 293 es Glu o Gln; el aminoácido en la posición 294 es Ser, Asn o Lys; el aminoácido en la posición 295 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 296 es Gln o His; el aminoácido en la posición 297 es Leu o Met; el aminoácido en la posición 300 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 301 es Glu o Ala; el aminoácido en la posición 302 es Ser, Pro o Ala; el aminoácido en la posición 304 es Lys o Asn; el aminoácido en la posición 313 es Val o Ile; el aminoácido en la posición 314 es His, Glu o Gln; el aminoácido en la posición 315 es Ala, Cys o Ser; el aminoácido en la posición 316 es Ala o Val; el aminoácido en la posición 317 es Met o Ile; el aminoácido en la posición 319 es Met o Ile; el aminoácido en la posición 320 es Val o Gly; el aminoácido en la posición 321 es Arg o Pro; el

aminoácido en la posición 322 es Ile o Phe; el aminoácido en la posición 323 es Gly o Val; el aminoácido en la posición 324 es Leu o Ser; el aminoácido en la posición 336 es Ser o Asn; el aminoácido en la posición 339 es Asn, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 350 es Arg o Gln; el aminoácido en la posición 351 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 353 es Lys o Arg; el aminoácido en la posición 354 es Gln o Arg; el aminoácido en la posición 355 es Phe o Leu; el aminoácido en la posición 356 es Lys o Arg; el aminoácido en la posición 360 es Ile, Val o Ala; el aminoácido en la posición 365 es Leu o Phe; el aminoácido en la posición 371 es o Glu; el aminoácido en la posición 372 es o Lys; el aminoácido en la posición 374 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 376 es Phe o Leu; el aminoácido en la posición 378 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 381 es Leu o Val; el aminoácido en la posición 388 es Ala o Ser; el aminoácido en la posición 395 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 396 es Glu, Gln o Gly; el aminoácido en la posición 399 es Asp o Asn; el aminoácido en la posición 400 es Asn, Thr o Asp; el aminoácido en la posición 401 es Thr o Ala; el aminoácido en la posición 402 es Phe, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 406 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 408 es Leu o Met; el aminoácido en la posición 410 es Gly o Leu; el aminoácido en la posición 414 es Ala o Glu; el aminoácido en la posición 416 es Ser, Asn o Asp; el aminoácido en la posición 417 es Ser, Arg o Gly; el aminoácido en la posición 423 es Lys o Gln; el aminoácido en la posición 431 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 432 es Gln o Glu; el aminoácido en la posición 436 es Arg o Glu; el aminoácido en la posición 440 es Asn o Arg; el aminoácido en la posición 442 es Leu o Val; el aminoácido en la posición 447 es Ser, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 448 es Ala o Ser; el aminoácido en la posición 451 es Gln o Met; el aminoácido en la posición 453 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 455 es Ala o Val; el aminoácido en la posición 457 es Leu o Val; el aminoácido en la posición 467 es Val o Ala; el aminoácido en la posición 471 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 475 es Ser o Asn; el aminoácido en la posición 483 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 493 es Gln o Gly; el aminoácido en la posición 504 es Val o Ile; el aminoácido en la posición 506 es Asp o His; el aminoácido en la posición 509 es Asp o Asn; el aminoácido en la posición 510 es Ser o Ala; el aminoácido en la posición 512 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 515 es Gly o Ser; el aminoácido en la posición 516 es Gln o His; el aminoácido en la posición 517 es Ile o Leu; el aminoácido en la posición 519 es Asp, Gly o Gln; el aminoácido en la posición 522 es Val, Glu, Pro o Val; el aminoácido en la posición 525 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 526 es Leu o Met; el aminoácido en la posición 539 es Val o Ile; el aminoácido en la posición 555 es Val o Ala; el aminoácido en la posición 557 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 563 es Val o Met; el aminoácido en la posición 571 es Ser o Cys; el aminoácido en la posición 575 es Val o Glu; el aminoácido en la posición 577 es Met o Ile; el aminoácido en la posición 579 es Glu o Gln; el aminoácido en la posición 583 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 589 es Met o Leu; el aminoácido en la posición 590 es Met o Leu; el aminoácido en la posición 593 es Met o Ile; el aminoácido en la posición 595 es Arg o Gln; el aminoácido en la posición 596 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 597 es Gln o His; el aminoácido en la posición 607 es Ala o Val; el aminoácido en la posición 608 es Asp o Asn; el aminoácido en la posición 612 es Tyr, His o Phe; el aminoácido en la posición 617 es Thr o Ile; el aminoácido en la posición 618 es Gln o His; el aminoácido en la posición 625 es Arg o Ser; el aminoácido en la posición 626 es Met o Ile; el aminoácido en la posición 628 es Leu o Ile; el aminoácido en la posición 633 es Ile o Met; el aminoácido en la posición 634 es Leu o Met; el aminoácido en la posición 642 es Arg o Met; el aminoácido en la posición 648 es Met o Thr; el aminoácido en la posición 651 es Glu o Gln; el aminoácido en la posición 654 es Thr, Val o Ala; el aminoácido en la posición 658 es Gly o Arg; el aminoácido en la posición 663 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 664 es Asp o Asn; el aminoácido en la posición 668 es Ala o Thr; el aminoácido en la posición 669 es Gln o His; el aminoácido en la posición 671 es Asn o Ser; el aminoácido en la posición 675 es Ile, Val o Ser; el aminoácido en la posición 678 es Met, Ile, Ala o Thr; el aminoácido en la posición 682 es Pro o Gln; el aminoácido en la posición 683 es Ser o Pro; el aminoácido en la posición 685 es Asp o Asn; el aminoácido en la posición 694 es Asp o Gly; el aminoácido en la posición 697 es Asn o Ser; el aminoácido en la posición 704 es Glu o Gly; el aminoácido en la posición 714 es Ala o Gly; el aminoácido en la posición 721 es Ser o Phe; el aminoácido en la posición 722 es Ser o Asn; el aminoácido en la posición 724 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 734 es His o Gln; el aminoácido en la posición 736 es Val o Ala; el aminoácido en la posición 737 es Lys o Gln; el aminoácido en la posición 739 es Ala o Ser; el aminoácido en la posición 740 es Ser o Met; el aminoácido en la posición 741 es Gly o Asn; el aminoácido en la posición 742 es Ile o Gly; el aminoácido en la posición 743 es Gly o está eliminado; el aminoácido en la posición 745 es Gly o Asp; el aminoácido en la posición 751 es Thr, Ser o Ala; el aminoácido en la posición 753 es Gln o Arg; el aminoácido en la posición 754 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 756 es Thr o Ile; el aminoácido en la posición 757 es Val o Ile; el aminoácido en la posición 766 es Ile o Val; el aminoácido en la posición 773 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 774 es Gln o Glu; el aminoácido en la posición 776 es Leu o Met; el aminoácido en la posición 777 es Pro o Thr; el aminoácido en la posición 782 es Ala, Asp o Val; el aminoácido en la posición 786 es Tyr o Phe; el aminoácido en la posición 787 es His o Gln; el aminoácido en la posición 788 es Tyr o Met; el aminoácido en la posición 789 es Ala o Arg; el aminoácido en la posición 790 es Tyr o Thr; el aminoácido en la posición 791 es Arg o Ala; el aminoácido en la posición 792 es Leu o Ser; el aminoácido en la posición 796 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 797 es Ser, Thr o Ala; el aminoácido en la posición 802 es Glu o Gln; el aminoácido en la posición 806 es Gln, Asp, Glu o His; el aminoácido en la posición 810 es Lys o Thr; el aminoácido en la posición 819 es Arg o His; el aminoácido en la posición 829 es Lys, Ser, Ala o Pro; el aminoácido en la posición 832 es Ala, Lys o Glu; el aminoácido en la posición 833 es Gly o Glu; el aminoácido en la posición 842 es Leu o Pro; el aminoácido en la posición 847 es Gln o Glu; el aminoácido en la posición 848 es Ile o Val; el aminoácido en la posición 849 es Val o Ala; el aminoácido en la posición 855 es Thr o Met; el aminoácido en la posición 860 es Ile o Val; y el aminoácido en la posición 864 es His o Gln.

En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico codifica una variante de polipéptido de PtIP-83 de SEQ ID NO: 1, en donde el aminoácido en la posición 1 es Met o está eliminado; el aminoácido en la posición 2 es Ala o está eliminado; el aminoácido en la posición 3 es Leu, Val, Ile o está eliminado; el aminoácido en la posición 4 es Val, Met,

Ile o Leu; el aminoácido en la posición 7 es Gly, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 8 es Lys, Arg, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 10 es Phe, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 11 es Glu, Asp, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 18 es Met, Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 19 es Gly, Pro o Ala; el aminoácido en la posición 20 es Val, Ile, Leu o está eliminado; el aminoácido en la posición 21 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 23 es Arg, Lys, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 37 es Val, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 38 es Arg, Lys, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 40 es Ala, Gly, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 43 es Asn, Gln, Glu o Asp; el aminoácido en la posición 45 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 46 es Gln, Asp, Asn o Glu; el aminoácido en la posición 48 es Glu, Asp, Pro, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 51 es Glu, Asp, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 52 es Lys, Arg, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 56 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 59 es Phe, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 66 es Pro, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 67 es Val, Pro, Ile, Leu, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 68 es Val, Arg, Phe, Ile, Leu, Lys o Gly; el aminoácido en la posición 69 es Glu, Ala, Asp, Gly, Arg o Lys; el aminoácido en la posición 70 es Trp, Thr, His, Tyr, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 71 es Arg, Pro, Lys o está eliminado; el aminoácido en la posición 72 es Trp, Asp, Leu, Ile, Val, Glu o está eliminado; el aminoácido en la posición 73 es Pro, Gln, Asn, His o está eliminado; el aminoácido en la posición 74 es Pro, Met, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 75 es Gln, His, Asn, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 76 es Ile, Met, Val o Leu; el aminoácido en la posición 84 es Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 91 es Trp o Phe; el aminoácido en la posición 93 es Thr, Ser, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 94 es Asp, Glu, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 96 es Arg, Lys, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 97 es Gln, Phe, Asn, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 98 es Ser, Thr o está eliminado; el aminoácido en la posición 99 es Asp, Glu, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 100 es Thr, Ser, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 101 es Glu, Thr, Asp, Ser o Trp; el aminoácido en la posición 103 es His, Arg, Lys, Glu o Gln; el aminoácido en la posición 105 es Thr, Ser o Pro; el aminoácido en la posición 108 es Lys, Arg, Asn, Asp, Gln o Glu; el aminoácido en la posición 109 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 111 es Ala, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 112 es Ile, Arg, Thr, Leu, Val, Lys, Ser o está eliminado; el aminoácido en la posición 113 es Gln, Ala, Gly, Asn o está eliminado; el aminoácido en la posición 114 es Arg, Glu, Lys, Asp o Ile; el aminoácido en la posición 115 es Glu, Asp, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 116 es Glu, Asn, Gln, Asp, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 117 es Asn, Val, Tyr, Ile, Leu, Gln, Trp o Phe; el aminoácido en la posición 118 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 119 es Trp, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 122 es Thr, Lys, Ser, Arg o Ala; el aminoácido en la posición 124 es Ala, Gly, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 126 es Gly, Ala, Glu o Asp; el aminoácido en la posición 127 es Met, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 128 es Asn, Gln, Arg o Lys; el aminoácido en la posición 131 es Val, Ile, Leu, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 133 es Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 134 es His o Tyr; el aminoácido en la posición 135 es Ala o Gly; el aminoácido en la posición 137 es Glu, Asp, Arg o Lys; el aminoácido en la posición 139 es Gln, Asn, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 140 es Val, Arg, Ile, Lys o Leu; el aminoácido en la posición 141 es Gly, Ala, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 142 es Val, Ile, Leu o Pro; el aminoácido en la posición 144 es Thr, Leu, Phe, Ile, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 145 es Met, Pro, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 146 es Ser, Gly, Thr, Ala, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 147 es Trp, Gln, Tyr o Asn; el aminoácido en la posición 148 es Ser, Ala, Thr, Gly o Pro; el aminoácido en la posición 149 es Ser, Thr o está eliminado; el aminoácido en la posición 150 es Val, Ile, Leu o Tyr; el aminoácido en la posición 152 es Arg, Ala, Val, Ile, Leu, Lys o Gly; el aminoácido en la posición 154 es Ser, Trp, Thr, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 156 es Leu, Asp, Ile, Val, Asn, Glu o Gln; el aminoácido en la posición 158 es Ser, Thr o Cys; el aminoácido en la posición 159 es Val, Thr, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 162 es Ser, Thr, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 163 es Gly, Ala o está eliminado; el aminoácido en la posición 164 es Phe o está eliminado; el aminoácido en la posición 165 es Arg, Lys, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 166 es Ala, Arg, Met, Lys o Phe; el aminoácido en la posición 167 es Val, Ile, Leu o His; el aminoácido en la posición 168 es Ser, Thr, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 169 es Val, His, Ile, Leu, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 170 es Phe, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 171 es Glu, Asn, Gln o Asp; el aminoácido en la posición 172 es Val, Ala, Arg, Ile, Leu, Gly, Lys, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 175 es Ser, Arg, Thr, Lys o Trp; el aminoácido en la posición 176 es Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 177 es Arg, Lys, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 179 es Thr, Ile, Val, Leu o Ser; el aminoácido en la posición 180 es Leu, Phe, Ile, Val, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 181 es Gly, Thr, Gln, Asn o Ser; el aminoácido en la posición 182 es Ala, Leu, Phe, Val o Ile; el aminoácido en la posición 183 es Thr, Ser, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 184 es Leu, Thr, Ser, Ile, Val, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 185 es Arg, Gly, Asp, Lys, Glu o Ala; el aminoácido en la posición 186 es Pro, Val, Ile, Leu, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 187 es Asp, Thr, Glu o Ser; el aminoácido en la posición 188 es His, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 189 es Ala, Arg, Pro, Lys, Gly o está eliminado; el aminoácido en la posición 190 es Leu, Asn, Ile, Val, Gln o está eliminado; el aminoácido en la posición 191 es Tyr o está eliminado; el aminoácido en la posición 192 es Ser, Ile, Val, Leu, Thr o Asn; el aminoácido en la posición 193 es Thr, Ser, Glu o Asp; el aminoácido en la posición 194 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 195 es Met o Thr; el aminoácido en la posición 196 es Gln, His, Leu, Asn, Ile, Val, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 197 es Ala, Gly, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 198 es Thr, Glu, Ser, Asp, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 199 es Pro, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 200 es Asn, Ser, Thr, Gln, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 201 es Ala, Leu, Glu, Ile, Asp o Trp; el aminoácido en la posición 202 es Ser, Asp, Phe, Ile, Val, Thr, Glu o Leu; el aminoácido en la posición 203 es His, Pro, Gly, Ala, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 204 es Ile, Trp, His, Leu, Val, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 205 es Ser, Asn, Leu, Val, Thr, Gln o Ile; el aminoácido en la posición 206 es Ala, Gly, Asp, Tyr, Glu, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 207 es Phe, Val, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 208 es Asn, Ser, Pro, Gln, Thr, Val, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 210 es Arg, Asp, Glu, Lys, Ser o Tyr; el aminoácido en la posición 211 es Ile, Ser, Leu, Val o Thr; el aminoácido en la posición 212 es Val, Ala, Ile, Leu, Glu, Gly o Asp; el aminoácido en la posición 214 es Pro, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 215 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 217 es Tyr

o Phe; el aminoácido en la posición 218 es Arg, Lys, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 219 es Val, Ile, Leu o Ala; el aminoácido en la posición 220 es Cys, Leu, Ile, Val, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 221 es Pro o His; el aminoácido en la posición 222 es Leu, Arg, Lys, Ile, Val, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 224 es Asn, Gln, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 225 es Asp, Arg, Glu, Lys, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 226 es Thr, Ser, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 227 es Asp, Leu, Glu, Ile, Val o está eliminado; el aminoácido en la posición 228 es Thr, Ser o está eliminado; el aminoácido en la posición 229 es Tyr o está eliminado; el aminoácido en la posición 230 es Leu, Ile, Val o está eliminado; el aminoácido en la posición 231 es Gly, Ala o está eliminado; el aminoácido en la posición 232 es Ile, Leu, Val o está eliminado; el aminoácido en la posición 233 es Pro o está eliminado; el aminoácido en la posición 234 es Ala, Pro, Gly o está eliminado; el aminoácido en la posición 235 es Asp, Ile, Leu, Glu o Val; el aminoácido en la posición 236 es Val, Ser, Ile, Leu, Thr, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 237 es Ala, Phe o Tyr; el aminoácido en la posición 238 es Ala, Gly, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 239 es Val, Ser, Ile, Leu, Thr, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 240 es Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 243 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 249 es Asn, Gln, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 252 es Leu, Ile, Val o Met; el aminoácido en la posición 257 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 259 es His, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 266 es Ala, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 267 es Cys, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 268 es His, Arg, Lys o Tyr; el aminoácido en la posición 272 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 273 es Val, Met, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 274 es Val, Ile, Leu o Met; el aminoácido en la posición 278 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 279 es Glu, Asp, Gly o Val; el aminoácido en la posición 281 es Leu, Ile, Val, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 282 es Asn, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 285 es Asn, Gln, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 286 es Lys, Asp, Arg o Glu; el aminoácido en la posición 287 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 290 es Pro, Gln, Asn, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 291 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 292 es Lys, Arg, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 293 es Glu, Asp, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 294 es Ser, Asn, Thr, Gln, Arg o Lys; el aminoácido en la posición 295 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 296 es Gln, Asn o His; el aminoácido en la posición 297 es Leu, Ile, Val o Met; el aminoácido en la posición 300 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 301 es Glu, Asp, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 302 es Ser, Pro, Thr, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 304 es Lys, Arg, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 313 es Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 314 es His, Glu, Asn, Asp o Gln; el aminoácido en la posición 315 es Ala, Cys, Gly, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 316 es Ala, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 317 es Met, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 319 es Met, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 320 es Val, Ile, Leu, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 321 es Arg, Lys o Pro; el aminoácido en la posición 322 es Ile, Leu, Val o Phe; el aminoácido en la posición 323 es Gly, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 324 es Leu, Ile, Val, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 336 es Ser, Thr, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 339 es Asn, Lys, Gln o Arg; el aminoácido en la posición 350 es Arg, Lys, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 351 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 353 es Lys o Arg; el aminoácido en la posición 354 es Gln, Asn, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 355 es Phe, Ile, Leu o Leu; el aminoácido en la posición 356 es Lys o Arg; el aminoácido en la posición 360 es Ile, Val, Leu, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 365 es Leu, Ile, Val o Phe; el aminoácido en la posición 371 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 372 es Lys o Arg; el aminoácido en la posición 374 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 376 es Phe, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 378 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 381 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 388 es Ala, Thr, Gly o Ser; el aminoácido en la posición 395 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 396 es Glu, Gln, Asp, Asn, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 399 es Asp, Gln, Glu o Asn; el aminoácido en la posición 400 es Asn, Thr, Ser, Glu, Gln o Asp; el aminoácido en la posición 401 es Thr, Ser, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 402 es Phe, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 406 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 408 es Leu, Ile, Val o Met; el aminoácido en la posición 410 es Gly, Ile, Val, Ala o Leu; el aminoácido en la posición 414 es Ala, Gly, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 416 es Ser, Asn, Thr, Gln, Glu o Asp; el aminoácido en la posición 417 es Ser, Arg, Lys, Thr, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 423 es Lys, Arg, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 431 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 432 es Gln, Asn, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 436 es Arg, Lys, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 440 es Asn, Gln, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 442 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 447 es Ser, Lys, Thr o Arg; el aminoácido en la posición 448 es Ala, Gly, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 451 es Gln, Asn o Met; el aminoácido en la posición 453 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 455 es Ala, Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 457 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 467 es Val, Ile, Leu, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 471 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 475 es Ser, Thr, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 483 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 493 es Gln, Asn o Gly; el aminoácido en la posición 504 es Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 506 es Asp, Glu o His; el aminoácido en la posición 509 es Asp, Glu, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 510 es Ser, Thr, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 512 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 515 es Gly, Ala, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 516 es Gln, Asn o His; el aminoácido en la posición 517 es Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 519 es Asp, Asn, Glu, Gly o Gln; el aminoácido en la posición 522 es Val, Glu, Pro, Ile, Leu o Asp; el aminoácido en la posición 525 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 526 es Leu, Ile, Val o Met; el aminoácido en la posición 539 es Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 555 es Val, Leu, Ile o Ala; el aminoácido en la posición 557 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 563 es Val, Leu, Ile o Met; el aminoácido en la posición 571 es Ser, Thr o Cys; el aminoácido en la posición 575 es Val, Leu, Ile, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 577 es Met, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 579 es Glu, Asp, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 583 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 589 es Met, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 590 es Met, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 593 es Met, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 595 es Arg, Lys, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 596 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 597 es Gln, Asn o His; el aminoácido en la posición 607 es Ala, Gly, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 608 es Asp, Glu, Gln o Asn; el aminoácido en

la posición 612 es Tyr, His o Phe; el aminoácido en la posición 617 es Thr, Ser, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 618 es Gln, Asn o His; el aminoácido en la posición 625 es Arg, Lys, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 626 es Met, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 628 es Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 633 es Ile, Leu, Val o Met; el aminoácido en la posición 634 es Leu, Ile, Val o Met; el aminoácido en la posición 642 es Arg, Lys o Met; el aminoácido en la posición 648 es Met, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 651 es Glu, Asp, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 654 es Thr, Val, Ser, Ile, Leu, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 658 es Gly, Lys, Ala o Arg; el aminoácido en la posición 663 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 664 es Asp, Glu, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 668 es Ala, Gly, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 669 es Gln, Asn o His; el aminoácido en la posición 671 es Asn, Gln, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 675 es Ile, Val, Ile, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 678 es Met, Ile, Ala, Leu, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 682 es Pro, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 683 es Ser, Thr o Pro; el aminoácido en la posición 685 es Asp, Glu, Asp o Asn; el aminoácido en la posición 694 es Asp, Glu, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 697 es Asn, Gln, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 704 es Glu, Asp, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 714 es Ala o Gly; el aminoácido en la posición 721 es Ser, Thr o Phe; el aminoácido en la posición 722 es Ser, Thr, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 724 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 734 es His, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 736 es Val, Leu, Ile o Ala; el aminoácido en la posición 737 es Lys, Arg, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 739 es Ala, Gly, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 740 es Ser, Thr o Met; el aminoácido en la posición 741 es Gly, Ala, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 742 es Ile, Leu, Val, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 743 es Gly o está eliminado; el aminoácido en la posición 745 es Gly, Ala, Glu o Asp; el aminoácido en la posición 751 es Thr, Ser, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 753 es Gln, Asn, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 754 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 756 es Thr, Ser, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 757 es Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 766 es Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 773 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 774 es Gln, Asn, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 776 es Leu, Ile, Val o Met; el aminoácido en la posición 777 es Pro, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 782 es Ala, Asp, Glu, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 786 es Tyr o Phe; el aminoácido en la posición 787 es His, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 788 es Tyr o Met; el aminoácido en la posición 789 es Ala, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 790 es Tyr o Thr; el aminoácido en la posición 791 es Arg, Lys, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 792 es Leu, Ile, Val, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 796 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 797 es Ser, Thr o Ala; el aminoácido en la posición 802 es Glu, Lys, Asp, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 806 es Gln, Asp, Glu, Asn o His; el aminoácido en la posición 810 es Lys, Arg o Thr; el aminoácido en la posición 819 es Arg, Lys o His; el aminoácido en la posición 829 es Lys, Ser, Ala o Pro; el aminoácido en la posición 832 es Ala, Lys, Arg, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 833 es Gly, Ala, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 842 es Leu, Ile, Val o Pro; el aminoácido en la posición 847 es Gln, Asn, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 848 es Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 849 es Val, Leu, Ile, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 855 es Thr, Ser o Met; el aminoácido en la posición 860 es Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 864 es His, Asn o Gln;

En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico codifica una variante de polipéptido de PtIP-83 de SEQ ID NO: 1, en donde el aminoácido en la posición 1 es Met o está eliminado; el aminoácido en la posición 2 es Ala o está eliminado; el aminoácido en la posición 3 es Leu, Val, Ile o está eliminado; el aminoácido en la posición 4 es Val, Met, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 7 es Gly, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 8 es Lys, Arg, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 10 es Phe, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 11 es Glu, Asp, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 18 es Met, Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 19 es Gly, Pro o Ala; el aminoácido en la posición 20 es Val, Ile, Leu o está eliminado; el aminoácido en la posición 21 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 23 es Arg, Lys, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 37 es Val, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 38 es Arg, Lys, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 40 es Ala, Gly, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 43 es Asn, Gln, Glu o Asp; el aminoácido en la posición 45 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 46 es Gln, Asp, Asn o Glu; el aminoácido en la posición 48 es Glu, Asp, Pro, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 51 es Glu, Asp, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 52 es Lys, Arg, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 53 es Val, Ala, Cys o Thr; el aminoácido en la posición 54 es Lys, Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 55 es Arg, Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 56 es Leu, Glu, Phe, Ile, Met, Thr o Val; el aminoácido en la posición 57 es Tyr, Cys, Ile, Leu, Met, Thr o Val; el aminoácido en la posición 58 es Val, Cys, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 59 es Phe, Leu, Met, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 60 es Ala, Cys, Gly, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 61 es Asp, Glu, His o Ser; el aminoácido en la posición 62 es Val, Ala, Cys, Ile, Leu o Thr; el aminoácido en la posición 63 es Val, Ala, Cys, Ile, Leu, Met o Thr; el aminoácido en la posición 64 es Glu, Ala, Cys, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 65 es Leu, Ala, Cys, Phe, His, Ile, Met, Asn, Gln, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 66 es Pro, Asp, Gly, Met, Gln o Arg; el aminoácido en la posición 67 es Val, Pro, Ile, Leu, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 68 es Val, Arg, Phe, Ile, Leu, Lys o Gly; el aminoácido en la posición 69 es Glu, Ala, Asp, Gly, Arg o Lys; el aminoácido en la posición 70 es Trp, Thr, His, Tyr, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 71 es Arg, Pro, Lys o está eliminado; el aminoácido en la posición 72 es Trp, Asp, Leu, Ile, Val, Glu o está eliminado; el aminoácido en la posición 73 es Pro, Gln, Asn, His o está eliminado; el aminoácido en la posición 74 es Pro, Met, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 75 es Gln, His, Asn, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 76 es Ile, Met, Val o Leu; el aminoácido en la posición 84 es Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 91 es Trp o Phe; el aminoácido en la posición 93 es Thr, Ser, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 94 es Asp, Glu, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 96 es Arg, Lys, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 97 es Gln, Phe, Asn, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 98 es Ser, Thr o está eliminado; el aminoácido en la posición 99 es Asp, Glu, Gly o Ala; el aminoácido en

la posición 100 es Thr, Ser, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 101 es Glu, Thr, Asp, Ser o Trp; el aminoácido en la posición 103 es His, Arg, Lys, Glu o Gln; el aminoácido en la posición 105 es Thr, Ser o Pro; el aminoácido en la posición 108 es Lys, Arg, Asn, Asp, Gln o Glu; el aminoácido en la posición 109 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 111 es Ala, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 112 es Ile, Arg, Thr, Leu, Val, Lys, Ser o está eliminado; el aminoácido en la posición 113 es Gln, Ala, Gly, Asn o está eliminado; el aminoácido en la posición 114 es Arg, Glu, Lys, Asp o Ile; el aminoácido en la posición 115 es Glu, Asp, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 116 es Glu, Asn, Gln, Asp, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 117 es Asn, Val, Tyr, Ile, Leu, Gln, Trp o Phe; el aminoácido en la posición 118 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 119 es Trp, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 122 es Thr, Lys, Ser, Arg o Ala; el aminoácido en la posición 124 es Ala, Gly, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 126 es Gly, Ala, Glu o Asp; el aminoácido en la posición 127 es Met, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 128 es Asn, Gln, Arg o Lys; el aminoácido en la posición 131 es Val, Ile, Leu, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 133 es Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 134 es His o Tyr; el aminoácido en la posición 135 es Ala o Gly; el aminoácido en la posición 137 es Glu, Asp, Arg o Lys; el aminoácido en la posición 139 es Gln, Asn, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 140 es Val, Arg, Ile, Lys o Leu; el aminoácido en la posición 141 es Gly, Ala, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 142 es Val, Ile, Leu o Pro; el aminoácido en la posición 144 es Thr, Leu, Phe, Ile, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 145 es Met, Pro, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 146 es Ser, Gly, Thr, Ala, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 147 es Trp, Gln, Tyr o Asn; el aminoácido en la posición 148 es Ser, Ala, Thr, Gly o Pro; el aminoácido en la posición 149 es Ser, Thr o está eliminado; el aminoácido en la posición 150 es Val, Ile, Leu o Tyr; el aminoácido en la posición 152 es Arg, Ala, Val, Ile, Leu, Lys o Gly; el aminoácido en la posición 154 es Ser, Trp, Thr, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 156 es Leu, Asp, Ile, Val, Asn, Glu o Gln; el aminoácido en la posición 158 es Ser, Thr, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 159 es Val, Thr, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 162 es Ser, Thr, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 163 es Gly, Ala o está eliminado; el aminoácido en la posición 164 es Phe o está eliminado; el aminoácido en la posición 165 es Arg, Lys, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 166 es Ala, Arg, Met, Lys o Phe; el aminoácido en la posición 167 es Val, Ile, Leu o His; el aminoácido en la posición 168 es Ser, Thr, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 169 es Val, His, Ile, Leu, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 170 es Phe, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 171 es Glu, Asn, Gln o Asp; el aminoácido en la posición 172 es Val, Ala, Arg, Ile, Leu, Gly, Lys, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 175 es Ser, Arg, Thr, Lys o Trp; el aminoácido en la posición 176 es Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 177 es Arg, Lys, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 179 es Thr, Ile, Val, Leu o Ser; el aminoácido en la posición 180 es Leu, Phe, Ile, Val, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 181 es Gly, Thr, Gln, Asn o Ser; el aminoácido en la posición 182 es Ala, Leu, Phe, Val o Ile; el aminoácido en la posición 183 es Thr, Ser, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 184 es Leu, Thr, Ser, Ile, Val, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 185 es Arg, Gly, Asp, Lys, Glu o Ala; el aminoácido en la posición 186 es Pro, Val, Ile, Leu, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 187 es Asp, Thr, Glu o Ser; el aminoácido en la posición 188 es His, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 189 es Ala, Arg, Pro, Lys, Gly o está eliminado; el aminoácido en la posición 190 es Leu, Asn, Ile, Val, Gln o está eliminado; el aminoácido en la posición 191 es Tyr o está eliminado; el aminoácido en la posición 192 es Ser, Ile, Val, Leu, Thr o Asn; el aminoácido en la posición 193 es Thr, Ser, Glu o Asp; el aminoácido en la posición 194 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 195 es Met o Thr; el aminoácido en la posición 196 es Gln, His, Leu, Asn, Ile, Val, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 197 es Ala, Gly, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 198 es Thr, Glu, Ser, Asp, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 199 es Pro, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 200 es Asn, Ser, Thr, Gln, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 201 es Ala, Leu, Glu, Ile, Asp o Trp; el aminoácido en la posición 202 es Ser, Asp, Phe, Ile, Val, Thr, Glu o Leu; el aminoácido en la posición 203 es His, Pro, Gly, Ala, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 204 es Ile, Trp, His, Leu, Val, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 205 es Ser, Asn, Leu, Val, Thr, Gln o Ile; el aminoácido en la posición 206 es Ala, Gly, Asp, Tyr, Glu, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 207 es Phe, Val, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 208 es Asn, Ser, Pro, Gln, Thr, Val, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 210 es Arg, Asp, Glu, Lys, Ser o Tyr; el aminoácido en la posición 211 es Ile, Ser, Leu, Val o Thr; el aminoácido en la posición 212 es Val, Ala, Ile, Leu, Glu, Gly o Asp; el aminoácido en la posición 214 es Pro, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 215 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 217 es Tyr o Phe; el aminoácido en la posición 218 es Arg, Lys, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 219 es Val, Ile, Leu o Ala; el aminoácido en la posición 220 es Cys, Leu, Ile, Val, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 221 es Pro o His; el aminoácido en la posición 222 es Leu, Arg, Lys, Ile, Val, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 224 es Asn, Gln, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 225 es Asp, Arg, Glu, Lys, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 226 es Thr, Ser, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 227 es Asp, Leu, Glu, Ile, Val o está eliminado; el aminoácido en la posición 228 es Thr, Ser o está eliminado; el aminoácido en la posición 229 es Tyr o está eliminado; el aminoácido en la posición 230 es Leu, Ile, Val o está eliminado; el aminoácido en la posición 231 es Gly, Ala o está eliminado; el aminoácido en la posición 232 es Ile, Leu, Val o está eliminado; el aminoácido en la posición 233 es Pro o está eliminado; el aminoácido en la posición 234 es Ala, Pro, Gly o está eliminado; el aminoácido en la posición 235 es Asp, Ile, Leu, Glu o Val; el aminoácido en la posición 236 es Val, Ser, Ile, Leu, Thr, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 237 es Ala, Phe o Tyr; el aminoácido en la posición 238 es Ala, Gly, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 239 es Val, Ser, Ile, Leu, Thr, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 240 es Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 243 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 249 es Asn, Gln, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 252 es Leu, Ile, Val o Met; el aminoácido en la posición 257 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 259 es His, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 266 es Ala, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 267 es Cys, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 268 es His, Arg, Lys o Tyr; el aminoácido en la posición 272 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 273 es Val, Met, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 274 es Val, Ile, Leu o Met; el aminoácido en la posición 278 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 279 es Glu, Asp, Gly o Val; el aminoácido en la posición 281 es Leu, Ile, Val, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 282 es Asn, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 285 es Asn, Gln, Thr o Ser; el

aminoácido en la posición 286 es Lys, Asp, Arg o Glu; el aminoácido en la posición 287 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 290 es Pro, Gln, Asn, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 291 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 292 es Lys, Arg, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 293 es Glu, Asp, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 294 es Ser, Asn, Thr, Gln, Arg o Lys; el aminoácido en la posición 295 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 296 es Gln, Asn o His; el aminoácido en la posición 297 es Leu, Ile, Val o Met; el aminoácido en la posición 300 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 301 es Glu, Asp, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 302 es Ser, Pro, Thr, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 304 es Lys, Arg, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 313 es Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 314 es His, Glu, Asn, Asp o Gln; el aminoácido en la posición 315 es Ala, Cys, Gly, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 316 es Ala, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 317 es Met, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 319 es Met, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 320 es Val, Ile, Leu, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 321 es Arg, Lys o Pro; el aminoácido en la posición 322 es Ile, Leu, Val o Phe; el aminoácido en la posición 323 es Gly, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 324 es Leu, Ile, Val, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 336 es Ser, Thr, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 339 es Asn, Lys, Gln o Arg; el aminoácido en la posición 350 es Arg, Lys, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 351 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 353 es Tyr, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 355 es Phe, Ile, Leu o Leu; el aminoácido en la posición 356 es Lys o Arg; el aminoácido en la posición 360 es Ile, Val, Leu, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 363 es Gln, Ala, Cys, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Asn, Arg, Ser, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 364 es Ile, Ala, Cys, Glu, Phe, His, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 365 es Leu, Ala, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Met, Asn, Arg, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 366 es Gly, Ala, Cys, Phe, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 367 es Ser, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 368 es Tyr, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 369 es Leu, Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, Ile, Met, Thr o Val; el aminoácido en la posición 370 es Leu, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Met, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 371 es Gln, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, Ile, Lys, Leu, Asn, Arg, Ser, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 372 es Gln, Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Asn, Arg, Ser, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 373 es Asn, Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Gln, Ser, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 374 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 376 es Phe, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 378 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 381 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 388 es Ala, Thr, Gly o Ser; el aminoácido en la posición 395 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 396 es Glu, Gln, Asp, Asn, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 399 es Asp, Gln, Glu o Asn; el aminoácido en la posición 400 es Asn, Thr, Ser, Glu, Gln o Asp; el aminoácido en la posición 401 es Thr, Ser, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 402 es Phe, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 406 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 408 es Leu, Ile, Val o Met; el aminoácido en la posición 410 es Gly, Ile, Val, Ala o Leu; el aminoácido en la posición 414 es Ala, Gly, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 416 es Ser, Asn, Thr, Gln, Glu o Asp; el aminoácido en la posición 417 es Ser, Arg, Lys, Thr, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 423 es Lys, Arg, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 431 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 432 es Gln, Asn, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 436 es Arg, Lys, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 440 es Asn, Gln, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 442 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 447 es Ser, Lys, Thr o Arg; el aminoácido en la posición 448 es Ala, Gly, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 451 es Gln, Asn o Met; el aminoácido en la posición 453 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 455 es Ala, Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 457 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 467 es Val, Ile, Leu, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 471 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 475 es Ser, Thr, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 483 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 493 es Gln, Asn o Gly; el aminoácido en la posición 504 es Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 506 es Asp, Glu o His; el aminoácido en la posición 509 es Asp, Glu, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 510 es Ser, Thr, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 512 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 515 es Gly, Ala, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 516 es Gln, Asn o His; el aminoácido en la posición 517 es Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 519 es Asp, Asn, Glu, Gly o Gln; el aminoácido en la posición 522 es Val, Glu, Pro, Ile, Leu o Asp; el aminoácido en la posición 525 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 526 es Leu, Ile, Val o Met; el aminoácido en la posición 539 es Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 555 es Val, Leu, Ile o Ala; el aminoácido en la posición 556 es Trp, Phe, Thr o Tyr; el aminoácido en la posición 557 es Arg, Cys, Asp, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 558 es Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 559 es Lys, Ala, Cys, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 560 es Cys, Ala, Phe, Gly, Ile, Met, Asn, Arg, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 561 es Lys, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Arg, Ser, Thr, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 562 es Asn, Cys, Asp, Glu, Gly, His, Leu, Met, Arg, Ser, Thr, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 563 es Val, Ala, Cys, Asp, Phe, His, Ile, Leu, Met, Asn, Gln, Thr o Trp; el aminoácido en la posición 564 es Ala, Cys, Gly, Met, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 571 es Ser, Thr o Cys; el aminoácido en la posición 575 es Val, Leu, Ile, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 577 es Met, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 579 es Glu, Asp, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 583 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 589 es Met, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 590 es Met, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 593 es Met, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 595 es Arg, Lys, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 596 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 597 es Gln, Asn o His; el aminoácido en la posición 607 es Ala, Gly, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 608 es Asp, Glu, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 612 es Tyr, His o Phe; el aminoácido en la posición 617 es Thr, Ser, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 618 es Gln, Asn o His; el aminoácido en la posición 625 es Arg, Lys, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 626 es Met, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 628 es Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 633 es Ile, Leu, Val o Met; el aminoácido

en la posición 634 es Leu, Ile, Val o Met; el aminoácido en la posición 642 es Arg, Lys o Met; el aminoácido en la posición 646 es Leu, Ala, Cys, Gly, Ile, Met, Asn, Gln, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 647 es Leu, Asp, Gly, Met, Asn, Gln o Thr; el aminoácido en la posición 648 es Met, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 649 es Pro, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 650 es Thr, Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 651 es Glu, Ala, Cys, Asp, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 652 es Leu, Cys, Phe, Ile, Lys, Met, Pro, Arg, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 653 es Thr, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Pro, Arg, Ser, Val o Trp; el aminoácido en la posición 654 es Thr, Ala, Cys, Phe, Ile, Lys, Leu, Met, Pro, Arg, Ser, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 655 es Trp, Phe o Tyr; el aminoácido en la posición 658 es Gly, Lys, Ala o Arg; el aminoácido en la posición 663 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 664 es Asp, Glu, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 668 es Ala, Gly, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 669 es Gln, Asn o His; el aminoácido en la posición 671 es Asn, Gln, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 675 es Ile, Val, Ile, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 678 es Met, Ile, Ala, Leu, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 682 es Pro, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 683 es Ser, Thr o Pro; el aminoácido en la posición 685 es Asp, Glu, Asp o Asn; el aminoácido en la posición 694 es Asp, Glu, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 697 es Asn, Gln, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 704 es Glu, Asp, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 714 es Ala o Gly; el aminoácido en la posición 721 es Ser, Thr o Phe; el aminoácido en la posición 722 es Ser, Thr, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 724 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 734 es His, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 736 es Val, Leu, Ile o Ala; el aminoácido en la posición 737 es Lys, Arg, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 739 es Ala, Gly, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 740 es Ser, Thr o Met; el aminoácido en la posición 741 es Gly, Ala, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 742 es Ile, Leu, Val, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 743 es Gly o está eliminado; el aminoácido en la posición 745 es Gly, Ala, Glu o Asp; el aminoácido en la posición 751 es Thr, Ser, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 753 es Gln, Asn, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 754 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 756 es Thr, Ser, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 757 es Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 766 es Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 771 es Arg, Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Asn, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 772 es Arg, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Pro, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 773 es Asp, Ala, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 774 es Gln, Ala, Asp, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 775 es Val, Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, His, Ile, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr o Tyr; el aminoácido en la posición 776 es Leu, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 777 es Pro, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 778 es Phe, Ala, His, Ile, Leu, Met, Asn, Gln, Ser, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 779 es Gln, Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, His, Lys, Leu, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 780 es Ala, Cys, Asn, Pro, Gln o Ser; el aminoácido en la posición 781 es Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 782 es Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Met, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 783 es Pro, Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, His, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 784 es Leu, Ala, Glu, Phe, His, Ile, Lys, Met, Asn, Pro, Gln, Ser, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 785 es Asn, Ala, Cys, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 786 es Tyr, Phe, Ile, Leu o Trp; el aminoácido en la posición 787 es His, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 788 es Tyr o Met; el aminoácido en la posición 789 es Ala, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 790 es Tyr o Thr; el aminoácido en la posición 791 es Arg, Lys, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 792 es Leu, Ile, Val, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 796 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 797 es Ser, Thr o Ala; el aminoácido en la posición 802 es Glu, Lys, Asp, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 806 es Gln, Asp, Glu, Asn o His; el aminoácido en la posición 810 es Lys, Arg o Thr; el aminoácido en la posición 819 es Arg, Lys o His; el aminoácido en la posición 829 es Lys, Ser, Ala o Pro; el aminoácido en la posición 832 es Ala, Lys, Arg, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 833 es Gly, Ala, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 842 es Leu, Ile, Val o Pro; el aminoácido en la posición 847 es Gln, Asn, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 848 es Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 849 es Val, Leu, Ile, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 855 es Thr, Ser o Met; el aminoácido en la posición 860 es Ile, Leu o Val; y el aminoácido en la posición 864 es His, Asn o Gln.

En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho de la división *Pteridophyta*. La filogenia de los helechos como se usa en el presente documento está basada en la clasificación para helechos existentes por A. R. Smith et al, TAXON, 55:705-731 (2006). La filogenia consenso basada en la clasificación por A. R. Smith se muestra en la figura 1. Los expertos en la materia conocen otras clasificaciones filogenéticas de helechos existentes. Puede encontrarse información adicional acerca de la filogenia de los helechos en mobot.org/MOBOT/research/APweb/ (que puede consultarse usando el prefijo "www") y Schuettpeiz E. y Pryer K. M., TAXON 56: 1037-1050 (2007) basada en genes de tres plastidios. Pueden encontrarse especies de helechos y de otras plantas primitivas adicionales en homepages.caverock.net.nz/~bj/fern/list.htm (que puede consultarse usando el prefijo <http://>).

En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho de la clase *Psilotopsida*. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho de la clase *Psilotopsida*, orden *Psilotales*. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho de la clase *Psilotopsida*, orden *Ophioglossales*. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido

de PtIP-83 procede de una especie de helecho de la clase *Psilotopsida*, orden *Ophioglossales*, familia *Psilotaceae*. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho de la clase *Psilotopsida*, orden *Ophioglossales*, familia *Ophioglossaceae*. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del género

5 *Ophioglossum* L., *Botrychium*, *Botrypus*, *Helminthostachys*, *Ophioderma*, *Cheiroglossa*, *Sceptridium* o *Mankyua*.

En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de la clase *Polypodiopsida/Pteridopsida*. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Osmundales* (helechos reales); familia

10 *Osmundaceae*. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Hymenophyllales*; familia *Hymenophyllaceae*. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Gleicheniales*; familia *Gleicheniaceae*, familia *Dipteridaceae* o familia *Matoniaceae*. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden

15 *Schizaeales*; familia *Lygodiaceae*, familia *Anemiaceae* o familia *Schizaeaceae*. En algunas realizaciones, el ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Schizaeales*; familia *Schizaeaceae*, género *Lygodium* seleccionada, pero sin limitación, entre *Lygodium articulatum*, *Lygodium circinatum*, *Lygodium conforme*, *Lygodium cubense*, *Lygodium digitatum*, *Lygodium flexuosum*, *Lygodium heterodoxum*, *Lygodium japonicum*, *Lygodium kerstenii*, *Lygodium lanceolatum*, *Lygodium longifolium*, *Lygodium merrillii*, *Lygodium micans*, *Lygodium microphyllum*, *Lygodium microstachyum*, *Lygodium oligostachyum*, *Lygodium palmatum*, *Lygodium polystachyum*, *Lygodium radiatum*, *Lygodium reticulatum*, *Lygodium salicifolium*, *Lygodium scandens*, *Lygodium smithianum*, *Lygodium subareolatum*, *Lygodium trifurcatum*, *Lygodium venustum*, *Lygodium versteeghii*, *Lygodium volubile* y *Lygodium yunnanense*. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Salviniales*; familia *Marsileaceae* o familia *Salviniaceae*. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Cyatheaales*; familia *Thyrsopteridaceae*, familia *Loxosomataceae*, familia *Culcitaceae*, familia *Plagiogyriaceae*, familia *Cibotiaceae*, familia *Cyatheaceae*, familia *Dicksoniaceae* o familia *Metaxyaceae*.

En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*; familia *Lindsaeaceae*, familia *Saccolomataceae*, familia *Cystodiaceae*, familia *Dennstaedtiaceae*, familia *Pteridaceae*, familia *Aspleniaceae*, familia *Thelypteridaceae*, familia *Woodsiaceae*, familia *Onocleaceae*, familia *Blechnaceae*, familia *Dryopteridaceae*, familia *Lomariopsidaceae*, familia *Tectariaceae*, familia *Oleandraceae*, familia *Davalliaceae* o familia *Polypodiaceae*.

En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*, familia *Pteridaceae*, género *Adiantaceae* seleccionada, pero sin limitación, entre *Adiantum aethiopicum*, *Adiantum aleuticum*, *Adiantum bonatianum*, *Adiantum cajennense*, *Adiantum capillus-junonis*, *Adiantum capillusveneris*, *Adiantum caudatum*, *Adiantum chienii*, *Adiantum chilense*, *Adiantum cuneatum*, *Adiantum cunninghamii*, *Adiantum davidii*, *Adiantum diaphanum*, *Adiantum edentulum*, *Adiantum edgeworthii*, *Adiantum excisum*, *Adiantum fengianum*, *Adiantum fimbriatum*, *Adiantum flabellulatum*, *Adiantum formosanum*, *Adiantum formosum*, *Adiantum fulvum*, *Adiantum gravesii*, *Adiantum hispidulum*, *Adiantum induratum*, *Adiantum jordanii*, *Adiantum juxtapositum*, *Adiantum latifolium*, *Adiantum leveillei*, *Adiantum lianxianense*, *Adiantum malesianum*, *Adiantum mariesii*, *Adiantum monochlamys*, *Adiantum myriosorum*, *Adiantum obliquum*, *Adiantum ogasawarense*, *Adiantum pedatum*, *Adiantum pentadactylon*, *Adiantum peruvianum*, *Adiantum philippense*, *Adiantum princeps*,

45 *Adiantum pubescens*, *Adiantum raddianum*, *Adiantum reniforme*, *Adiantum roborowskii*, *Adiantum serratodentatum*, *Adiantum sinicum*, *Adiantum soboliferum*, *Adiantum subcordatum*, *Adiantum tenerum*, *Adiantum terminatum*, *Adiantum tetraphyllum*, *Adiantum trapeziforme*, *Adiantum venustum*, *Adiantum viridescens* y *Adiantum viridimontanum*.

En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*, familia *Aspleniaceae*, género *Asplenium*.

En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*, familia *Aspleniaceae*, género *Asplenium* seleccionada, pero sin limitación, entre *Asplenium adiantum*, *Asplenium adulterinum*, *Asplenium aequibasis*, *Asplenium aethiopicum*, *Asplenium africanum*,

55 *Asplenium x alternifolium*, *Asplenium angustum*, *Asplenium antiquum*, *Asplenium ascensionis*, *Asplenium attenuatum*, *Asplenium aureum*, *Asplenium auritum*, *Asplenium australasicum*, *Asplenium azoricum*, *Asplenium bifrons*, *Asplenium billottii*, *Asplenium bipinnatifidum*, *Asplenium brachycarpum*, *Asplenium bradleyi*, *Asplenium bulbiferum*, *Asplenium caudatum*, *Asplenium ceterach*, *Asplenium compressum*, *Asplenium congestum*, *Asplenium corderoanum*, *Asplenium crinicaule*, *Asplenium cristatum*, *Asplenium cuneifolium*, *Asplenium cymbifolium*, *Asplenium daghestanicum*,

60 *Asplenium dalhousiae*, *Asplenium dareoides*, *Asplenium daucifolium*, *Asplenium difforme*, *Asplenium fissum*, *Asplenium dimorphum*, *Asplenium divaricatum*, *Asplenium dregeanum*, *Asplenium xebenoides*, *Asplenium ecuadorensis*, *Asplenium feei* Kunze, *Asplenium fissum*, *Asplenium flabellifolium*, *Asplenium flaccidum*, *Asplenium fontanum*, *Asplenium forsiense*, *Asplenium formosum*, *Asplenium gemmiferum*, *Asplenium x germanicum*, *Asplenium gueinzii*, *Asplenium goudeyi*, *Asplenium hemionitis*, *Asplenium hermannii-christii*, *Asplenium hookerianum*, *Asplenium hybridum*, *Asplenium incisum*, *Asplenium x jacksonii*, *Asplenium x kenzoi*, *Asplenium laciniatum*, *Asplenium lamprophyllum*, *Asplenium laserpitiifolium*, *Asplenium lepidum*, *Asplenium listeri*, *Asplenium longissimum*, *Asplenium*

lucidum, *Asplenium lunulatum*, *Asplenium lyallii*, *Asplenium macedonicum*, *Asplenium majoricum*, *Asplenium marinum*,
Asplenium x microdon, *Asplenium milnei*, *Asplenium montanum*, *Asplenium musifolium*, *Asplenium nidus*, *Asplenium*
normale, *Asplenium obliquum*, *Asplenium oblongifolium*, *Asplenium obovatum*, *Asplenium obtusatum*, *Asplenium*
oligolepidum, *Asplenium oligophlebium*, *Asplenium onopteris*, *Asplenium pacificum*, *Asplenium paleaceum*, *Asplenium*
5 *palmeri*, *Asplenium petrarchae*, *Asplenium pinnatifidum*, *Asplenium planicaule*, *Asplenium platybasis*, *Asplenium*
platyneuron, *Asplenium polyodon*, *Asplenium praemorsum*, *Asplenium prolongatum*, *Asplenium pteroides*, *Asplenium*
resiliens, *Asplenium rhizophyllum*, *Asplenium richardii*, *Asplenium ruprechtii*, *Asplenium ruta-muraria*, *Asplenium*
rustifolium, *Asplenium sagittatum*, *Asplenium sandersonii*, *Asplenium x sarniense*, *Asplenium schizotrichum*,
Asplenium schweinfurthii, *Asplenium scleroprium*, *Asplenium scolopendrium* (sin. *Phyllitis scolopendrium*), *Asplenium*
10 *seelosii*, *Asplenium septentrionale*, *Asplenium septentrionale x trichomanes*, *Asplenium serra*, *Asplenium serratum*,
Asplenium sessilifolium, *Asplenium shuttleworthianum*, *Asplenium simplicifrons*, *Asplenium splendens*, *Asplenium*
surrogatum, *Asplenium tenerum*, *Asplenium terrestre*, *Asplenium theciferum*, *Asplenium thunbergii*, *Asplenium*
trichomanes, *Asplenium tutwilerae*, *Asplenium vespertinum*, *Asplenium vieillardii*, *Asplenium virens*, *Asplenium viride*,
Asplenium vittiforme y *Asplenium viviparum*.

En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie
 de helecho del orden *Polypodiales*, familia *Blechnaceae*, género *Blechnum*.

En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie
 20 de helecho del orden *Polypodiales*, familia *Dryopteridaceae*, género *Acrophorus*, género *Acrorumohra*, género
Anapausia, género *Arachniodes*, género *Bolbitis*, género *Ctenitis*, género *Cyclodium*, género *Cyrtogonellum*, género
Cyrtomidictyum, género *Cyrtomium*, género *Diacalpe*, género *Didymochlaena*, género *Dryopsis*, género *Dryopteris*,
 género *Elaphoglossum*, género *Hypodematum*, género *Lastreopsis*, género *Leptorumohra*, género *Leucostegia*,
 género *Lithostegia*, género *Lomagramma*, género *Maxonia*, género *Megalastrum*, género *Olfersia*, género *Peranema*,
 25 género *Phanerophlebia*, género *Phanerophlebiopsis*, género *Polybotrya*, género *Polystichopsis*, género *Polystichum*,
 género *Rumohra*, género *Sorolepidium*, género *Stigmatopteris* o género *Teratophyllum*.

En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie
 de helecho del orden *Polypodiales*, familia *Dryopteridaceae*, género *Polystichum*. En algunas realizaciones, la
 30 molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden
Polypodiales, familia *Dryopteridaceae*, género *Polystichum* seleccionada, pero sin limitación, entre *Polystichum*
acanthophyllum, *Polystichum acrostichoides*, *Polystichum aculeatum*, *Polystichum acutidens*, *Polystichum*
acutipinnulum, *Polystichum alcorne*, *Polystichum aleuticum*, *Polystichum andersonii*, *Polystichum atkinsonii*,
Polystichum australiense, *Polystichum bakerianum*, *Polystichum biaristatum*, *Polystichum bomiense*, *Polystichum*
 35 *bonseyi*, *Polystichum brachypterum*, *Polystichum braunii*, *Polystichum brachypterum*, *Polystichum calderonense*,
Polystichum californicum, *Polystichum capillipes*, *Polystichum castaneum*, *Polystichum chilense*, *Polystichum christii*
 Ching, *Polystichum chunii* Ching, *Polystichum craspedosorum*, *Polystichum cyclolobum*, *Polystichum cystostegia*,
Polystichum deltodon, *Polystichum dielsii*, *Polystichum discretum*, *Polystichum drepanum*, *Polystichum dudleyi*,
Polystichum duthiei, *Polystichum echinatum*, *Polystichum erosum*, *Polystichum excellens*, *Polystichum eximium*,
 40 *Polystichum falcatipinnum*, *Polystichum falcinellum*, *Polystichum fallax*, *Polystichum formosanum*, *Polystichum*
gongboense, *Polystichum grandifrons*, *Polystichum gymnocarpium*, *Polystichum haleakalense*, *Polystichum hancockii*,
Polystichum hecatopteron, *Polystichum herbaceum*, *Polystichum imbricans*, *Polystichum incongruum*, *Polystichum*
kruckebergii, *Polystichum kwakiutlii*, *Polystichum lachenense*, *Polystichum lanceolatum*, *Polystichum lemmonii*,
Polystichum lentum, *Polystichum lonchitis*, *Polystichum longidens*, *Polystichum longipaleatum*, *Polystichum longipes*,
 45 *Polystichum luctuosum*, *Polystichum macleanae*, *Polystichum macrochlaenum*, *Polystichum makinoi*, *Polystichum*
martini, *Polystichum mayebarae*, *Polystichum mediocre*, *Polystichum medogense*, *Polystichum microchlamys*,
Polystichum mohrioides, *Polystichum mollissimum*, *Polystichum monticola*, *Polystichum moorei*, *Polystichum morii*,
Polystichum moupinense, *Polystichum muricatum*, *Polystichum nakenense*, *Polystichum neolobatum*, *Polystichum*
nepalense, *Polystichum ningshenense*, *Polystichum obliquum*, *Polystichum omeiense*, *Polystichum ordinatum*,
 50 *Polystichum orientalitibeticum*, *Polystichum paramoupinense*, *Polystichum parvipinnulum*, *Polystichum*
piceopaleaceum, *Polystichum polyblepharum*, *Polystichum prescottianum*, *Polystichum prionolepis*, *Polystichum*
proliferum, *Polystichum pseudocastaneum*, *Polystichum pseudomakinoi*, *Polystichum punctiferum*, *Polystichum*
pungens, *Polystichum qamdoense*, *Polystichum retrosopaleaceum*, *Polystichum rhombiforme*, *Polystichum*
rhomboidea, *Polystichum richardii*, *Polystichum rigens*, *Polystichum rotundilobum*, *Polystichum scopulinum*,
 55 *Polystichum semifertile*, *Polystichum setiferum*, *Polystichum setigerum*, *Polystichum shensiense*, *Polystichum*
silvaticum, *Polystichum simplicipinnum*, *Polystichum sinense*, *Polystichum squarrosus*, *Polystichum stenophyllum*,
Polystichum stimulans, *Polystichum submite*, *Polystichum taticopterum*, *Polystichum thomsoni*, *Polystichum*
tibeticum, *Polystichum transvaalense*, *Polystichum tripterum*, *Polystichum tsus-simense*, *Polystichum vestitum*,
Polystichum wattii, *Polystichum whiteleggei*, *Polystichum xiphophyllum*, *Polystichum yadongense* y *Polystichum*
 60 *yunnanense*.

En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie
 de helecho del orden *Polypodiales*, familia *Dryopteridaceae*, género *Rumohra*. En algunas realizaciones, la molécula
 65 de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*,
 familia *Dryopteridaceae*, género *Rumohra* seleccionada, pero sin limitación, entre *Rumohra adiantiformis*, *Rumohra*
aristata, *Rumohra bartonae*, *Rumohra berteriana*, *Rumohra capuronii*, *Rumohra glandulosa*, *Rumohra humbertii*,

Rumohra linearisquamosa, *Rumohra lokohensis*, *Rumohra madagascarica* y *Rumohra quadrangularis*.

En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*, familia *Polypodiaceae* género *Campyloneurum*, género *Drynaria*, género *Lepisorus*, género *Microgramma*, género *Microsorium*, género *Neurodium*, género *Niphidium*, género *Pecluma* M.G., género *Phlebodium*, género *Phymatosorus*, género *Platyserium*, género *Pleopeltis*, género *Polypodium*.

En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*, familia *Polypodiaceae*, género *Microsorium*.

En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*, familia *Polypodiaceae*, género *Microsorium*. seleccionada, pero sin limitación, entre *Microsorium alatum*, *Microsorium angustifolium*, *Microsorium aurantiacum*, *Microsorium australiense*, *Microsorium baithoense*, *Microsorium basicordatum*, *Microsorium biseriatum*, *Microsorium brassii*, *Microsorium buergerianum*, *Microsorium chapaense*, *Microsorium cinctum*, *Microsorium commutatum*, *Microsorium congregatifolium*, *Microsorium cuneatum*, *Microsorium cuspidatum*, *Microsorium dengii*, *Microsorium egregium*, *Microsorium emeiensis*, *Microsorium ensatum*, *Microsorium ensiforme*, *Microsorium excelsum*, *Microsorium fortunei*, *Microsorium griseorhizoma*, *Microsorium grossum*, *Microsorium hemionitideum*, *Microsorium henryi*, *Microsorium heterocarpum*, *Microsorium heterolobum*, *Microsorium howense*, *Microsorium insigne*, *Microsorium intermedium*, *Microsorium kongtingense*, *Microsorium krayanense*, *Microsorium lanceolatum*, *Microsorium lancifolium*, *Microsorium lastii*, *Microsorium latilobatum*, *Microsorium leandrianum*, *Microsorium lineare*, *Microsorium linguiforme*, *Microsorium longissimum*, *Microsorium longshengense*, *Microsorium maculosum*, *Microsorium maximum*, *Microsorium membranaceum*, *Microsorium membranifolium*, *Microsorium microsorioides*, *Microsorium minor*, *Microsorium monstrosus*, *Microsorium muliense*, *Microsorium mutense*, *Microsorium nanchuanense*, *Microsorium ningpoense*, *Microsorium normale*, *Microsorium novae-zealandiae*, *Microsorium ovalifolium*, *Microsorium ovatum*, *Microsorium palmatopedatum*, *Microsorium pappei*, *Microsorium papuanum*, *Microsorium parksii*, *Microsorium pentaphyllum*, *Microsorium piliferum*, *Microsorium pitcairnense*, *Microsorium powellii*, *Microsorium pteropodium*, *Microsorium pteropus*, *Microsorium punctatum*, *Microsorium pustulatum*, *Microsorium rampans*, *Microsorium revolutum*, *Microsorium rubidum*, *Microsorium samarense*, *Microsorium sapaense*, *Microsorium sarawakense*, *Microsorium scandens*, *Microsorium scolopendria*, *Microsorium sibomense*, *Microsorium sinense*, *Microsorium sopuense*, *Microsorium spectrum*, *Microsorium steerei*, *Microsorium subhemionitideum*, *Microsorium submarginale*, *Microsorium subnudum*, *Microsorium superficiale*, *Microsorium takhtajanii*, *Microsorium tenuipes*, *Microsorium tibeticum*, *Microsorium triglossum*, *Microsorium truncatum*, *Microsorium tsaii*, *Microsorium varians*, *Microsorium venosum*, *Microsorium vieillardii*, *Microsorium x inaequibasis*, *Microsorium yiliangensis* y *Microsorium zippelii*.

En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*, familia *Polypodiaceae*, género *Polypodium* L. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*, familia *Polypodiaceae*, género *Polypodium* L. seleccionada, pero sin limitación, entre *Polypodium absidatum*, *Polypodium acutifolium*, *Polypodium adiantiforme*, *Polypodium aequale*, *Polypodium affine*, *Polypodium albidopaleatum*, *Polypodium alcicorne*, *Polypodium alfarii*, *Polypodium alfredii*, *Polypodium alfredii* var. *curtii*, *Polypodium allosuroides*, *Polypodium alsophilicola*, *Polypodium amamanum*, *Polypodium amoenum*, *Polypodium amorphum*, *Polypodium anetioides*, *Polypodium anfractuosum*, *Polypodium anguinum*, *Polypodium angustifolium* f. *remotifolia*, *Polypodium angustifolium* var. *amphostenon*, *Polypodium angustifolium* var. *heterolepis*, *Polypodium angustifolium* var. *monstrosa*, *Polypodium angustipaleatum*, *Polypodium angustissimum*, *Polypodium anisomeron* var. *pectinatum*, *Polypodium antioquianum*, *Polypodium aoristorum*, *Polypodium apagolepis*, *Polypodium apicidens*, *Polypodium apiculatum*, *Polypodium apoense*, *Polypodium appalachianum*, *Polypodium appressum*, *Polypodium arenarium*, *Polypodium argentinum*, *Polypodium argutum*, *Polypodium armatum*, *Polypodium aromaticum*, *Polypodium aspersum*, *Polypodium assurgens*, *Polypodium atrum*, *Polypodium auriculatum*, *Polypodium balaonense*, *Polypodium balliviani*, *Polypodium bamleri*, *Polypodium bangii*, *Polypodium bartlettii*, *Polypodium basale*, *Polypodium bernoullii*, *Polypodium bauritum*, *Polypodium bifrons*, *Polypodium blepharodes*, *Polypodium bolivari*, *Polypodium bolivianum*, *Polypodium bolobense*, *Polypodium bombycinum*, *Polypodium bombycinum* var. *insularum*, *Polypodium bradeorum*, *Polypodium bryophilum*, *Polypodium bryopodium*, *Polypodium buchtienii*, *Polypodium buesii*, *Polypodium bulbotrichum*, *Polypodium caceresii*, *Polypodium californicum* f. *brauscombi*, *Polypodium californicum* f. *parsoniae*, *Polypodium californicum*, *Polypodium calophlebium*, *Polypodium calvum*, *Polypodium camptophyllum* var. *abbreviatum*, *Polypodium capitellatum*, *Polypodium carpinterae*, *Polypodium chachapoyense*, *Polypodium chartaceum*, *Polypodium chimantense*, *Polypodium chiricanum*, *Polypodium choquetangense*, *Polypodium christensenii*, *Polypodium christii*, *Polypodium chrysotrichum*, *Polypodium ciliolopsis*, *Polypodium cinerascens*, *Polypodium collinsii*, *Polypodium colysoides*, *Polypodium confluens*, *Polypodium conforme*, *Polypodium confusum*, *Polypodium congregatifolium*, *Polypodium connellii*, *Polypodium consimile* var. *bourgaeum*, *Polypodium consimile* var. *minor*, *Polypodium conterminans*, *Polypodium contiguum*, *Polypodium cookii*, *Polypodium coriaceum*, *Polypodium coronans*, *Polypodium costaricense*, *Polypodium costatum*, *Polypodium crassifolium* f. *angustissimum*, *Polypodium crassifolium* var. *longipes*, *Polypodium crassulum*, *Polypodium craterisorum*, *Polypodium cryptum*, *Polypodium crystalloneuron*, *Polypodium cucullatum* var. *planum*, *Polypodium cuencanum*, *Polypodium cumingianum*, *Polypodium cupreolepis*, *Polypodium curranii*, *Polypodium curvans*, *Polypodium cyathicola*, *Polypodium cyathisorum*, *Polypodium cyclocolpon*, *Polypodium daguense*, *Polypodium damunense*, *Polypodium dareiformioides*, *Polypodium dasyleura*, *Polypodium decipiens*,

Polypodium decorum, *Polypodium delicatulum*, *Polypodium deltoideum*, *Polypodium demeraranum*, *Polypodium denticulatum*, *Polypodium diaphanum*, *Polypodium dilatatum*, *Polypodium dispersum*, *Polypodium dissectum*, *Polypodium dissimulans*, *Polypodium dolichosorum*, *Polypodium doloreense*, *Polypodium donnell-smithii*, *Polypodium drymoglossoides*, *Polypodium ebeninum*, *Polypodium eggersii*, *Polypodium elmeri*, *Polypodium elongatum*,
5 *Polypodium enterosoroides*, *Polypodium erubescens*, *Polypodium erythrolepis*, *Polypodium erythrotrichum*, *Polypodium eurybasis*, *Polypodium eurybasis* var. *villosum*, *Polypodium exornans*, *Polypodium falcoideum*, *Polypodium fallacissimum*, *Polypodium farinosum*, *Polypodium faucium*, *Polypodium feei*, *Polypodium ferrugineum*, *Polypodium feuillei*, *Polypodium firmulum*, *Polypodium firmum*, *Polypodium flaccidum*, *Polypodium flagellare*, *Polypodium flexuosum*, *Polypodium flexuosum* var. *ekmanii*, *Polypodium forbesii*, *Polypodium formosanum*,
10 *Polypodium fraxinifolium* subsp. *articulatum*, *Polypodium fraxinifolium* subsp. *luridum*, *Polypodium fructuosum*, *Polypodium fucoides*, *Polypodium fulvescens*, *Polypodium galeottii*, *Polypodium glaucum*, *Polypodium glycyrrhiza*, *Polypodium gracillimum*, *Polypodium gramineum*, *Polypodium grandifolium*, *Polypodium gratum*, *Polypodium graveolens*, *Polypodium griseo-nigrum*, *Polypodium griseum*, *Polypodium guttatum*, *Polypodium haalilioanum*, *Polypodium hammatisorum*, *Polypodium hancockii*, *Polypodium haplophlebicum*, *Polypodium harrisii*, *Polypodium hastatum* var. *simplex*, *Polypodium hawaiiense*, *Polypodium heanophyllum*, *Polypodium helleri*, *Polypodium hemionitidium*, *Polypodium henryi*, *Polypodium herzogii*, *Polypodium hesperium*, *Polypodium hessii*, *Polypodium hombersleyi*, *Polypodium hostmannii*, *Polypodium humile*, *Polypodium hyalinum*, *Polypodium iboense*, *Polypodium induens* var. *subdentatum*, *Polypodium insidiosum*, *Polypodium insigne*, *Polypodium intermedium* subsp. *masafueranum* var. *obtuserratum*, *Polypodium intramarginale*, *Polypodium involutum*, *Polypodium itatiayense*,
20 *Polypodium javanicum*, *Polypodium juglandifolium*, *Polypodium kaniense*, *Polypodium knowltoniorum*, *Polypodium kyimbilense*, *Polypodium l'herminieri* var. *costaricense*, *Polypodium lachniferum* f. *incurvata*, *Polypodium lachniferum* var. *glabrescens*, *Polypodium lachnopus*, *Polypodium lanceolatum* var. *complanatum*, *Polypodium lanceolatum* var. *trichophorum*, *Polypodium latevagans*, *Polypodium laxifrons*, *Polypodium laxifrons* var. *lividum*, *Polypodium lehmannianum*, *Polypodium leiorhizum*, *Polypodium leptopodon*, *Polypodium leuconeuron* var. *angustifolia*,
25 *Polypodium leuconeuron* var. *latifolium*, *Polypodium leucosticta*, *Polypodium limulum*, *Polypodium lindigii*, *Polypodium lineatum*, *Polypodium lomarioides*, *Polypodium longifrons*, *Polypodium lorentense*, *Polypodium loriceum* var. *umbraticum*, *Polypodium loriforme*, *Polypodium loxogramme* f. *gigas*, *Polypodium ludens*, *Polypodium luzonicum*, *Polypodium lycopodioides* f. *obtusum*, *Polypodium lycopodioides* L., *Polypodium macrolepis*, *Polypodium macrophyllum*, *Polypodium macrosorum*, *Polypodium macrosphaerum*, *Polypodium maculosum*, *Polypodium madrense*, *Polypodium manmeiense*, *Polypodium margaritifera*, *Polypodium maritimum*, *Polypodium martensii*, *Polypodium mayoris*, *Polypodium megalolepis*, *Polypodium melanotrichum*, *Polypodium menisciifolium* var. *pubescens*, *Polypodium meniscioides*, *Polypodium merrillii*, *Polypodium mettenii*, *Polypodium mexiae*, *Polypodium microsorum*, *Polypodium militare*, *Polypodium minimum*, *Polypodium minusculum*, *Polypodium mixtum*, *Polypodium mollendense*, *Polypodium mollissimum*, *Polypodium moniliforme* var. *minus*, *Polypodium monoides*, *Polypodium monticola*, *Polypodium montigenum*, *Polypodium moritzianum*, *Polypodium moultonii*, *Polypodium multicaudatum*, *Polypodium multilineatum*, *Polypodium multisorum*, *Polypodium munchii*, *Polypodium muscoides*, *Polypodium myriolepis*, *Polypodium myriophyllum*, *Polypodium myriotrichum*, *Polypodium nematorhizon*, *Polypodium nemorale*, *Polypodium nesioticum*, *Polypodium nigrescentium*, *Polypodium nigripes*, *Polypodium nigrocinctum*, *Polypodium nimbatum*, *Polypodium nitidissimum*, *Polypodium nitidissimum* var. *latior*, *Polypodium nubrigenum*, *Polypodium oligolepis*, *Polypodium oligosorum*, *Polypodium oligosorum*, *Polypodium olivaceum*, *Polypodium olivaceum* var. *elatum*, *Polypodium oodes*, *Polypodium oosphaerum*, *Polypodium oreophilum*, *Polypodium ornatissimum*, *Polypodium ornatum*, *Polypodium ovatum*, *Polypodium oxylobum*, *Polypodium oxypholis*, *Polypodium pakkaense*, *Polypodium pallidum*, *Polypodium palmatopedatum*, *Polypodium palmeri*, *Polypodium panamense*, *Polypodium parvum*, *Polypodium patagonicum*, *Polypodium paucisorum*, *Polypodium pavonianum*, *Polypodium pectinatum* var. *caliense*,
45 *Polypodium pectinatum* var. *hispidum*, *Polypodium pellucidum*, *Polypodium pendulum* var. *boliviense*, *Polypodium percrassum*, *Polypodium perpusillum*, *Polypodium peruvianum* var. *subgibbosum*, *Polypodium phyllitidis* var. *elongatum*, *Polypodium pichinchense*, *Polypodium pilosissimum*, *Polypodium pilosissimum* var. *glabriusculum*, *Polypodium pilosissimum* var. *tunguraquensis*, *Polypodium pityrolepis*, *Polypodium platyphyllum*, *Polypodium playfairii*, *Polypodium plebeium* var. *cooperi*, *Polypodium plectolepidioides*, *Polypodium pleolepis*, *Polypodium plesiosorum* var. *i*,
50 *Polypodium podobasis*, *Polypodium podocarpum*, *Polypodium poloense*, *Polypodium polydatylon*, *Polypodium polypodioides* var. *aciculare*, *Polypodium polypodioides* var. *michauxianum*, *Polypodium praetermissum*, *Polypodium preslianum* var. *immersum*, *Polypodium procerum*, *Polypodium procerum*, *Polypodium productum*, *Polypodium productum*, *Polypodium prolongilobum*, *Polypodium propinguum*, *Polypodium proteus*, *Polypodium pruinaum*, *Polypodium pseudocapillare*, *Polypodium pseudofraternum*, *Polypodium pseudonutans*, *Polypodium pseudoseratum*,
55 *Polypodium pulcherrimum*, *Polypodium pulogense*, *Polypodium pungens*, *Polypodium purpusii*, *Polypodium radicale*, *Polypodium randallii*, *Polypodium ratiborii*, *Polypodium reclinatum*, *Polypodium recreense*, *Polypodium repens* var. *abruptum*, *Polypodium revolvens*, *Polypodium rhachipterygium*, *Polypodium rhomboideum*, *Polypodium rigens*, *Polypodium robustum*, *Polypodium roraimense*, *Polypodium roraimense*, *Polypodium rosei*, *Polypodium rosenstockii*, *Polypodium rubidum*, *Polypodium rudimentum*, *Polypodium rusbyi*, *Polypodium sablanianum*, *Polypodium sarmentosum*, *Polypodium saxicola*, *Polypodium schenckii*, *Polypodium schlechteri*, *Polypodium scolopendria*, *Polypodium scolopendria*, *Polypodium scolopendrium*, *Polypodium scouleri*, *Polypodium scutulatum*, *Polypodium segregatum*, *Polypodium semihirsutum*, *Polypodium semihirsutum* var. *fuscetosum*, *Polypodium senile* var. *minor*, *Polypodium sericeolanatum*, *Polypodium serraeforme*, *Polypodium serricula*, *Polypodium sesquipedala*, *Polypodium sessilifolium*, *Polypodium setosum* var. *calvum*, *Polypodium setulosum*, *Polypodium shaferi*, *Polypodium sibomense*,
65 *Polypodium siccum*, *Polypodium simacense*, *Polypodium simulans*, *Polypodium singeri*, *Polypodium sinicum*, *Polypodium sintenisii*, *Polypodium skutchii*, *Polypodium sloanei*, *Polypodium sodiroi*, *Polypodium sordidulum*,

5 *Polypodium sordidum*, *Polypodium sphaeropteroides*, *Polypodium sphenodes*, *Polypodium sprucei*, *Polypodium sprucei* var. *furcativenosa*, *Polypodium steirolepis*, *Polypodium stenobasis*, *Polypodium stenolepis*, *Polypodium stenopterum*, *Polypodium subcapillare*, *Polypodium subflabelliforme*, *Polypodium subhemionitidium*, *Polypodium subinaequale*, *Polypodium subintegrum*, *Polypodium subspathulatum*, *Polypodium subtile*, *Polypodium subvestitum*,
 10 *Polypodium subviride*, *Polypodium superficiale* var. *attenuatum*, *Polypodium superficiale* var. *chinensis*, *Polypodium sursumcurrens*, *Polypodium tablazianum*, *Polypodium taenifolium*, *Polypodium tamandarei*, *Polypodium tatei*, *Polypodium tenuiculum* var. *acrosora*, *Polypodium tenuiculum* var. *brasiliense*, *Polypodium tenuilore*, *Polypodium tenuinerve*, *Polypodium tepuiense*, *Polypodium teresae*, *Polypodium tetragonum* var. *incompletum*, *Polypodium thysanolepis* var. *bipinnatifidum*, *Polypodium thysanolepis*, var. *thysanolepis*, *Polypodium thysanolepsi*, *Polypodium tobagense*, *Polypodium trichophyllum*, *Polypodium tridactylum*, *Polypodium tridentatum*, *Polypodium trifurcatum* var.
 15 *brevipes*, *Polypodium triglossum*, *Polypodium truncatulum*, *Polypodium truncicola* var. *major*, *Polypodium truncicola* var. *minor*, *Polypodium tuberosum*, *Polypodium tunguraguae*, *Polypodium turquinum*, *Polypodium turrialbae*, *Polypodium ursipes*, *Polypodium vagans*, *Polypodium valdealatum*, *Polypodium versteegii*, *Polypodium villagrani*, *Polypodium virginianum* f. *cambroideum*, *Polypodium virginianum* f. *periferens*, *Polypodium vittarioides*, *Polypodium vulgare*, *Polypodium vulgare* L., *Polypodium vulgare* subsp. *oreophilum*, *Polypodium vulgare* var. *acuminatum*, *Polypodium vulpinum*, *Polypodium williamsii*, *Polypodium wobbenense*, *Polypodium x fallacissimum-guttatum*, *Polypodium xantholepis*, *Polypodium xiphopteris*, *Polypodium yarumalense*, *Polypodium yungense* y *Polypodium zosteriforme*.

20 En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*, familia *Polypodiaceae*, género *Platyserium*.

25 En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de la división *Lycophyta*. La filogenia de los licopodios existentes como se usa en el presente documento está basada en la clasificación por N. Wikstrom, American Fern Journal, 91:150-156 (2001). Los expertos en la materia conocen otras clasificaciones filogenéticas de licopodios existentes. Puede encontrarse información adicional acerca de la filogenia de los helechos en mobot.org/MOBOT/research/APweb/ (que puede consultarse usando el prefijo "www") y Schuettpeiz E. y Pryer K. M., TAXON 56: 1037-1050 (2007) basada en genes de tres plastidios. Pueden encontrarse especies de licopodios adicionales en homepages.caverock.net.nz/~bj/fern/list.htm (que puede consultarse usando el prefijo http://).

30 En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de la clase *Isoetopsida* o la clase *Lycopodiopsida*.

35 En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de la clase *Isoetopsida*, orden *Selaginales*. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho de la clase *Isoetopsida*, orden *Selaginales*, familia *Selaginellaceae*. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie del género *Selaginella*.

40 En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de la clase *Lycopodiopsida*, orden *Lycopodiales*. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho de la clase *Lycopodiopsida*, orden *Lycopodiales* familia *Lycopodiaceae* o familia *Huperziaceae*. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie del género *Austrolycopodium*, *Dendrolycopodium*, *Diphasiastrum*, *Diphasium*, *Huperzia*, *Lateristachys*, *Lycopodiastrum*, *Lycopodiella*, *Lycopodium*, *Palhinhaea*, *Pseudodiphasium*, *Pseudolycopodiella*, *Pseudolycopodium* o *Spinulum*. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie del género *Lycopodium*.

50 En algunos aspectos, la molécula de ácido nucleico codifica un polipéptido de PtIP-83 que comprende un MOTIVO de secuencia de aminoácidos seleccionado entre: un MOTIVO 1 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula MP[DE]MPSEADWSIFVNE[IV]EAVAEGMPTEVSEVP[AV]WKAKCKN[MV]AALGREM[SC]I (SEQ ID NO: 646); un MOTIVO 2 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula PQLQYRMYG[NS]LI[KN]QMAQVAQNYDQ[ED]FKQ[FL]KLF[IA]QNQI[LF]GSYLLQQN[KR]A F (SEQ ID NO: 647); un MOTIVO 3 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula NTFMQMTPFTRWRLRLSASASENA[EG]LAFPTATA[PL]DSTT[EQ][IV]VITFHVTAIR (SEQ ID NO: 648); un MOTIVO 4 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [DN]FTSRHVVK[GD]IPVSLLDGEDWEFEIPVQ[AG]GMSSFP (SEQ ID NO: 649); un MOTIVO 5 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula IIHQP[SA]T[RQ][ST]G[IT]VYILLQGSTIFHDRRR[DE]EVMTFQAA[DA]PLN[FY][QH]YAYRLDT G (SEQ ID NO: 650); un MOTIVO 6 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula S[HQ]ADRLAAIQP[AV]DLTN[HY]LEMAT[HQ]MDMRTT[RS][MI]L[IL]GLLN[MI]LRIQNAALMY EY (SEQ ID NO: 651); un MOTIVO 7 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [VL]DRVEFSEVMVIHRMYVRL[SA]DL[ND]VGEL[PE]GA[EG][RK]VKR[VL]YV[FL]ADVVE (SEQ ID NO: 652); un MOTIVO 8 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula

A[DE]RELQMESFHSAVISQRRQEL[ND]TA[IF]AKM[DE]R[LM]SLQMEEE[NS]RAMEQAQKE M (SEQ ID NO: 653); un MOTIVO 9 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula FVTAGATAPGA[AV]ASAGQAVSIAGQAAQ[AG]LRRVVEILE[GQ]LEAVMEVVAA[VI]K (SEQ ID NO: 654); un MOTIVO 10 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula
 5 DGMNWWG[IT]YI[YH]GE[KE]V[EQ]RSPLLPSNAILAVWADRC[TI]ITSARHNNH[VF]NAPGR[IV]I (SEQ ID NO: 655); un MOTIVO 11 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [KV][VK][CA]RPPSPDM[MV]SAVAEHALWLNVDVLLQVVQ[KN]ESQ[LM]QGT[AE]PYNECLAL LGR (SEQ ID NO: 656); un MOTIVO 12 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula PTELT[VA]WPLGMDTV[AG]NLLIAQENAAL[VL]GLIQLGPSS (SEQ ID NO: 657); un MOTIVO 13 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula
 10 RDQ[MT][HQ]MPGSVTVI[IV]LCRLLQFP[IT]DGSQA[TA]T (SEQ ID NO: 658); un MOTIVO 14 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula TSIPVEVVTDP[SN]ILLGMQTTV[LV]IAEL (SEQ ID NO: 659); un MOTIVO 15 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula EGLR[EQ]FQNRQVARA[VL]FAVLKAVA[MQ][AG] (SEQ ID NO: 660); un MOTIVO 16 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula W[TS]RVRIRHLEM[QH]F[AV]QEASG (SEQ ID NO: 661); un MOTIVO 17 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula QISELQY[ED]IIVVQG[LM][ML]RDIA (SEQ ID NO: 662); un MOTIVO 18 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula TFTLGSGVTGITSMHGEPSPDPWNGVSLDSASPTAF (SEQ ID NO: 663); un MOTIVO 19 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula MDYSTLYRDLNQIS (SEQ ID NO: 664); un MOTIVO 20 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula LRLPFM[QK]LHARVIEQN[VR]K[SE] (SEQ ID NO: 665); un MOTIVO 21 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula VDSLEQVG[QH][IL]V[GD]AP (SEQ ID NO: 666); un MOTIVO 22 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [IV][EQ][CA]VMK[IM]GRF[VG][SL]VV (SEQ ID NO: 667); un MOTIVO 23 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula TLNPEPSE[EQ]F (SEQ ID NO: 668); y un MOTIVO 24 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula LPRQSRNISF (SEQ ID NO: 669).

En algunos aspectos, la molécula de ácido nucleico codifica un polipéptido de PtlP-83 que comprende un MOTIVO de secuencia de aminoácidos seleccionado entre: un MOTIVO 1 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula MP[DE]JMPSEADWSIFVNE[IV]EAVAEGMPTEVSEVP[AV]WKAKCKN[MV]AALGREM[SC]I (SEQ ID NO: 646); un MOTIVO 2 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula
 30 PQLQYRMYG[NS]LI[KN]QMAQVAQNYDQ[ED]FKQ[FL]KLF[IA]QNQI[LF]GSYLLQQN[KR]A F (SEQ ID NO: 647); un MOTIVO 3 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula NTFMQMTPFTRWRLRLSASASENA[EG]LAFPTATA[PL]DSTT[EQ][IV]VITFHVTAIR (SEQ ID NO: 648); un MOTIVO 4 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [DN]FTSRHVVK[GD]IPVSLLLDGEDWEFEIPVQ[AG]GMSFP (SEQ ID NO: 649); un MOTIVO 5 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula
 35 IHHQP[SA]T[RQ][ST]G[IT]VYILLQGSTIFHDRRR[DE]EVMTFQAA[DA]PLN[FY][QH]YAYRLDT G (SEQ ID NO: 650); un MOTIVO 6 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula S[HQ]ADRLAAIQP[AV]DLTN[HY]LEMAT[HQ]MDMRTT[RS][MI]L[IL]GLLN[MI]LRIQNAALMY EY (SEQ ID NO: 651); un MOTIVO 7 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [VL]DRVEFSEVMVIHRMYVRL[SA]DL[ND]VGEL[PE]GA[EG][RK]VKR[VL]YV[FL]ADVVE (SEQ ID NO: 652); un MOTIVO 8 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula
 40 A[DE]RELQMESFHSAVISQRRQEL[ND]TA[IF]AKM[DE]R[LM]SLQMEEE[NS]RAMEQAQKE M (SEQ ID NO: 653); un MOTIVO 9 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula FVTAGATAPGA[AV]ASAGQAVSIAGQAAQ[AG]LRRVVEILE[GQ]LEAVMEVVAA[VI]K (SEQ ID NO: 654); un MOTIVO 10 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula DGMNWWG[IT]YI[YH]GE[KE]V[EQ]RSPLLPSNAADRC[TI]ITSARHNNH[VF]NAPGR[IV]I (SEQ ID NO: 655); un MOTIVO 11 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [KV][VK][CA]RPPSPDM[MV]SAVAEHALWLNVDVLLQVVQ[KN]ESQ[LM]QGT[AE]PYNECLAL LGR (SEQ ID NO: 656); un MOTIVO 12 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula PTELT[VA]WPLGMDTV[AG]NLLIAQENAAL[VL]GLIQLGPSS (SEQ ID NO: 657); un MOTIVO 13 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula
 45 RDQ[MT][HQ]MPGSVTVI[IV]LCRLLQFP[IT]DGSQA[TA]T (SEQ ID NO: 658); un MOTIVO 14 de secuencia de

aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula TSIPVEVTD[SN]ILLGMQTTV[LH]IAEL (SEQ ID NO: 659); un MOTIVO 15 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula EGLR[EQ]FQNRQVARA[VL]FAVLKAVA[MQ][AG] (SEQ ID NO: 660); un MOTIVO 16 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula W[TS]RVRIRHLEM[QH]F[AV]QEASG (SEQ ID NO: 661); un MOTIVO 17 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula QISELQY[ED]IWWQGL[M][ML]RDIA (SEQ ID NO: 662); un MOTIVO 18 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula TFTLGSVGTGITSMHGEP[SLDPWNGVSLDSASPTAF] (SEQ ID NO: 663); un MOTIVO 19 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula MDYSTLYRDLNQIS (SEQ ID NO: 664); un MOTIVO 20 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula LRLPFM[QK]LHARVIEQN[VR]K[SE] (SEQ ID NO: 665); un MOTIVO 21 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula VDSLEQVG[QH][L]V[GD]AP (SEQ ID NO: 666); un MOTIVO 22 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [IV][EQ][CA]VMK[IM]GRF[VG][SL]VV (SEQ ID NO: 667); un MOTIVO 23 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula TLNPESE[EQ]F (SEQ ID NO: 668); y un MOTIVO 24 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula LPRQSRNISF (SEQ ID NO: 669).

En algunos aspectos, la molécula de ácido nucleico codifica un polipéptido de PtIP-83 que comprende un MOTIVO de secuencia de aminoácidos seleccionado entre: un MOTIVO 1 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula MP[DE]MP[ST][ED]ADWSIFVNE[IVL]EAVAEGMPTEVSEVP[AV]W[KR]AKCKN[MV]AALGRE M[SC]I (SEQ ID NO: 670); un MOTIVO 2 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula PQLQYRMYG[NS]L[KRN]QMAQVAQNYD[QR][ED]FK[QR][FL][KR]LF[I]AVL]QNQI[LF]G[SYL]L[QE]QN[KR]JAF (SEQ ID NO: 671); un MOTIVO 3 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula N[TK]FMQMTPT[RH]WRLRLSASA[SPKA]EN[AK][EG]LAFPTATA[PL]DSTT[EQ][IV][VA]ITF HVTAIR (SEQ ID NO: 672); un MOTIVO 4 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [DN]FTSRHVVK[GD]IPV[SN]LLLDG[EG]DWEFEIPVQ[AG]GMSSFP (SEQ ID NO: 673); un MOTIVO 5 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula IHHQP[SA]T[RQ][ST]G[IT][VI]YILLQGST[IV]FHDRRR[DE][EQ]V[ML]T[FP]QAA[DAV]PLN[FY][QH]YAYRLDTG (SEQ ID NO: 674); un MOTIVO 6 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula S[HQ]ADRLAAIQP[AV][DN]LTN[HYF]LEMAT[HQ]MDMRTT[RS][MI][L]GLLN[M][LM]RIQN AAL[MR]Y EY (SEQ ID NO: 675); un MOTIVO 7 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [VL]D[RQ]VEFSEVMVIHRMYV[N]RL[SA]DL[ND]V[GA][EQ]L[PE]GA[EG][RK]VKR[VL]YV[FL] ADVVE (SEQ ID NO: 676); un MOTIVO 8 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula A[DE]RELQMESFH[SA]AVISQ[RK]R[QGE]EL[ND][TD][AT][IF]AKM[DE]R[LM]SLQMEEE[NS D][RG]AMEQA[QR]KEM (SEQ ID NO: 677); un MOTIVO 9 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula F[VL]TAGATAPGA[AV]ASAGQAV[SN]IAGQAAQ[AG]LRRVVEILE[GQ]LEAVMEVVAA[VI]K (SEQ ID NO: 678); un MOTIVO 10 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula D[GD][MA][NK]WG[I]T[Y]IV][YH][GA]E[KE]V[EQ][RVL]SPL[LYF][PN][SNG][NW][ASP][IY]L[AGV]V[WE]A[DAQ]R[CS][TI] IT[SA]A[RFM]HN[HVT][VF][ND][AER]PG[RW][IV][IR] (SEQ ID NO: 679); un MOTIVO 11 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [KV][VK][CA][RGC][PHY]PSP[DE][MIL][MV]SAV[AG][EV]HA[LIN]WL[NS][DK]VLL[QR]VVQ[KN]ES[QH][LM]QGT[AE][PSA]YNECLALLGR (SEQ ID NO: 680); un MOTIVO 12 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [PN]T[EQ]LT[VAT]WPL[GR]MDTV[AG][ND]LLI[AT][QH]E[NS]AAL[VLS]GL[ITMA]QLG[PQ][S P]S (SEQ ID NO: 681); un MOTIVO 13 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [RLC][DLWK][QNP][MTP][HQR][MIL]PGSVTV[IV]LCRLLQFP[IT][DG]G[SR][QFR][AS][TAD][TW] (SEQ ID NO: 682); un MOTIVO 14 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [TA][SGV][IL]PV[ED]VVTDP[SN]L[LM]GMQT[TS]V[LH]IAEL (SEQ ID NO: 683); un MOTIVO 15 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula EGLR[EQ]FQNRQVARA[VL]FAVLKAVA[MQ][AG] (SEQ ID NO: 684); un MOTIVO 16 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula W[TS]RVRIRHLEM[QH]F[AV][QK]E[AS][SM][GN] (SEQ ID NO: 685); un MOTIVO 17 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula Q[IM]S[EQ]LQY[ED]IWWQGL[M][ML]RD[IM]A (SEQ ID NO: 686); un MOTIVO 18 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula TFTLGSVGTGITSMHGEP[SLDPWNGVSLDSASPTAF] (SEQ ID NO: 663); un MOTIVO 19 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [MLV]DY[SK][TSK][YF][RE]DLNQIS (SEQ ID NO: 687); un MOTIVO 20 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula L[RHQ]L[PT]FM[QK]LHA[RIT][VQL][IR]E[QER][NF][VR][KWS][SE] (SEQ ID NO: 688); un MOTIVO 21 de

secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula V[DN][SA]L[ED]QV[GS][QH][IL]V[GD]AP (SEQ ID NO: 689); un MOTIVO 22 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [IV][EQH][CAS][VA][MI]K[IM][GV][RP][FI][VG][SL]VV (SEQ ID NO: 690); un MOTIVO 23 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula TLTN[EQ]PSE[EQDH]F (SEQ ID NO: 691); y un MOTIVO 24 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula LP[RS]QS[RT]N[IV]SF (SEQ ID NO: 692).

En algunos aspectos, la molécula de ácido nucleico codifica un polipéptido de PtlP-83 que comprende un MOTIVO de secuencia de aminoácidos seleccionado entre: un MOTIVO 1 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula MP[DE]MP[ST][ED]ADWSIFVNE[IVL]EAVAEGMPTEVSEVP[AV]W[KR]AKCKN[MV]AALGRE M[SC]I (SEQ ID NO: 670); un MOTIVO 2 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula PQLQYRMYG[NS]L[KRN]QMAQVAQNYD[QR][ED]FK[QR][FL][KR]LF[I]AVL]QNQI[LF]GSYL L[QE]QN[KR]JAF (SEQ ID NO: 671); un MOTIVO 3 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula N[TK]FMQMTPFT[RH]WRLRLSASA[SPKA]EN[AK][EG]LAFPTATA[PL]DSTT[EQ][IV][VA]ITF HVTAIR (SEQ ID NO: 672); un MOTIVO 4 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [DN]FTSRHVVK[GD]IPV[SN]LLLDG[EG]DWEFEIPVQ[AG]GMSSFP (SEQ ID NO: 673); un MOTIVO 5 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula IHHQP[SA]T[RQ][ST]G[IT][VI]YILLQGST[IV]FHDRRR[DE][EQ]V[ML]T[FP]QAA[DAV]PLN[FY][QH]YAYRLDTG (SEQ ID NO: 674); un MOTIVO 6 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula S[HQ]ADRLAAIQP[AV][DN]LTN[HYF]LEMAT[HQ]MDMRTT[RS][MI]L[IL]GLLN[MI][LM]RIQN AAL[MR]YEY (SEQ ID NO: 675); un MOTIVO 7 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [VL]D[RQ]VEFSEVMVIHRMYV[N]RL[SA]DL[ND]V[GA][EQ]L[PE]GA[EG][RK]VKR[VL]YV[FL] ADVVE (SEQ ID NO: 676); un MOTIVO 8 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula A[DE]RELQMESFH[SA]AVISQ[RK]R[QGE]EL[ND][TD][AT][IF]AKM[DE]R[LM]SLQMEEE[NS] D][RG]AMEQA[QR]KEM (SEQ ID NO: 677); un MOTIVO 9 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula F[VL]TAGATAPGA[AV]ASAGQAV[SN]IAGQAAQ[AG]LRRVVEILE[GQ]LEAVMEVVAA[VI]K (SEQ ID NO: 678); un MOTIVO 10 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula D[GD][MA][NK]WG[IT]Y[IV][YH][GA]E[KE]V[EQ][RVL]SPL[L]YF][PN][SNG][NW][ASP][IY]L[AGV]V[WE]A[DAQ]R[CS][TI] IT[SA]A[RFM]HN[HVT][VF][ND][AER]PG[RW][IV][IR] (SEQ ID NO: 679); un MOTIVO 11 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [KV][VK][CA][RGC][PHY]PSP[DE][MIL][MV]SAV[AG][EV]HA[LIN]WL[NS][DK]VLL[QR]VVQ[KN]ES[QH][LM]QGT[AE][PSA]YNECLALLGR (SEQ ID NO: 680); un MOTIVO 12 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [PN]T[EQ]LT[VAT]WPL[GR]MDTV[AG][ND]LLI[AT][QH]E[NS]AAL[VLS]GL[ITMA]QLG[PQ][S P]S (SEQ ID NO: 681); un MOTIVO 13 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [RLC][DLWK][QNP][MTP][HQR][MIL]PGSVTV[IV]LCRLLQFP[IT][DG]G[SR][QFR][AS][TAD]][TW] (SEQ ID NO: 682); un MOTIVO 14 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [TA][SGV][IL]PV[ED]VVTDP[SN]IL[LM]GMQT[TS]V[LH]IAEL (SEQ ID NO: 683); un MOTIVO 15 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula EGLR[EQ]FQN[RE]QVA[RN]A[VL]FAVL[KS][AS]VA[MQ][AG] (SEQ ID NO: 684); un MOTIVO 16 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula W[TS]RVRIRHLEM[QH]F[AV][QK]E[AS][SM][GN] (SEQ ID NO: 685); un MOTIVO 17 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula Q[IM]S[EQ]LQY[ED]IWWQGL[ML]RD[IM]A (SEQ ID NO: 686); un MOTIVO 18 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula TFTLGSVGTGITSMHGEP[SLDPWNGV]SLDSASPTAF (SEQ ID NO: 663); un MOTIVO 19 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [MLV]DY[SK][TSK]L[YF][RE]DLN[QIS] (SEQ ID NO: 687); un MOTIVO 20 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula L[RHQ]L[PT]FM[QK]LHA[RIT][VQL][IR]E[QER][NF][VR][KWS][SE] (SEQ ID NO: 688); un MOTIVO 21 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula V[DN][SA]L[ED]QV[GS][QH][IL]V[GD]AP (SEQ ID NO: 689);

un MOTIVO 22 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [IV][EQH][CAS][VA][MI]K[IM][GV][RP][FI][VG][SL]VV (SEQ ID NO: 690); un MOTIVO 23 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula TLTN[EQ]PSE[EQDH]F (SEQ ID NO: 691); y un MOTIVO 24 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula LP[RS]QS[RT]N[IV]SF (SEQ ID NO: 692).

En algunos aspectos, la molécula de ácido nucleico codifica un polipéptido de PtlP-83 que comprende un MOTIVO de secuencia de aminoácidos seleccionado entre: un MOTIVO 1 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula MP[DE]MP[ST][ED]ADWSIFVNE[IVL]EAVAEGMPTEVSEVP[AVIL]W[KR]AKCKN[MVIL]AAL GREM[SCT]I (SEQ ID NO: 693); un MOTIVO 2 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula PQLQYRMYG[NS]L[KRNQ]QMAQVAQNYD[QRNK][ED]FK[QRNK][FL][KR]LFI[IAVL]QNQI[LFIV]GSYLL[QEND]QN[KR]JAF (SEQ ID NO: 694); un MOTIVO 3 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula N[TKSR]FMQMTPTF[RHK]WRLRLSASA[SPKATR]EN[AKR][EG]LAFPTATA[PLIV]DSTT[EQ ND][IVL][VAIL]ITFHVTAIR (SEQ ID NO: 695); un MOTIVO 4 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [DNQE]FTSRHVVK[GDE]IPV[SNTQ]LLLDG[EGD]DWEFEIPVQ[AG]GMSSFP (SEQ ID NO: 696); un MOTIVO 5 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula II-HQP[SAT]T[RQKN][ST]G[ITLVS][VIL]YILLQGST[IVL]FHDRRR[DE][EQDN]V[MLIV]T[FP]QA A[DAVEIL]PLN[FY][QHN]YAYRLDTG (SEQ ID NO: 697); un MOTIVO 6 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula S[HQN]ADRLAAIQP[AVIL][DN]LTN[HYF]LEMAT[HQN]MDMRTT[RSKT][MILV]L[ILV]GLLN[M ILV][LMIV]RIQNAAL[MRILVK]YEY (SEQ ID NO: 698); un MOTIVO 7 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [VLI]D[RQKN]VEFSEVMVIHRMYV[N]RL[SAT]DL[NDQE]V[GA][EQND]L[PED]GA[EGD][RK] VKR[VLI]YV[FLIV]ADVVE (SEQ ID NO: 699); un MOTIVO 8 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula A[DE]RELQMESFH[SAT]AVISQ[RK]R[QGEND]EL[NDQE][TDSE][ATS][IFLV]AKM[DE]R[LMIV]SLQMEEE[NSDQET][RGK]AMEQA[QRNK]KEM (SEQ ID NO: 700); un MOTIVO 9 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula F[VLI]TAGATAPGA[AVIL]ASAGQAV[SNTQ]IAGQAAQ[AG]LRRVVEILE[GQN]LEAVMEVVA A[VIL]K (SEQ ID NO: 701); un MOTIVO 10 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula D[GDE][MA][NKQK]WG[ITLVS]Y[IVL][YH][GA]E[KERD]V[EQND][RVLKI]SPL[LYFIV][PNQ][S NGTQ][NWQ][ASPT][IYLV]L[AGVIL]V[WED]A[DQNE]R[CST][TISLV]IT[SAT]A[RFMK]HN[HV TILS][VFIL][NDQE][AERDK]PG[RWK][IVL][IRLVK] (SEQ ID NO: 702); un MOTIVO 11 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [KVRIL][VKRIL][CA][RGCK][PHY]PSP[DE][MILV][MVIL]SAV[AG][EVDIL]HA[LINVQ]WL[NSQ T][DKER]VLL[QRNK]VVQ[KNRQ]ES[QHN][LMIV]QGT[AED][PSAT]YNECLALLGR (SEQ ID NO: 703); un MOTIVO 12 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [PNQ]T[EQDN]LT[VATILS]WPL[GRK]MDTV[AG][NDQE]LLI[ATS][QHN]E[NSQT]AAL[VLSIT] GL[ITMALVS]QLG[PQN][SPT]S (SEQ ID NO: 704); un MOTIVO 13 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [RLCKIV][DLWKEIVR][QNPRK][MTP][HQR][MILV]PGSVTV[IVL]LCRLLQFP[ITLVS][DGE]G[SRTK][QFRNK][AST][T ADES][TWS] (SEQ ID NO: 705); un MOTIVO 14 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [TA][SGVTIL][ILV]PV[ED]VVTDPS[NTQ]IL[LMIV]GMQT[TS]V[LHIV]IAEL (SEQ ID NO: 706); un MOTIVO 15 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula EGLR[EQND]FQN[REKD]QVA[RNKQ]A[VLI]FAVL[KSRT][AST]VA[MQN][AG] (SEQ ID NO: 707); un MOTIVO 16 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula W[TS]RVRIRHLEM[QHN]F[AVIL][QKNR]E[AST][SMT][GNQ] (SEQ ID NO: 708); un MOTIVO 17 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula Q[IMLV]S[EQND]LQY[ED]IWWQGL[LMIV][MLIV]RD[IMLV]A (SEQ ID NO: 709); un MOTIVO 18 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula TFTLGSQVGTGITSMHGEPVSLDPWNGVSLDSASPTAF (SEQ ID NO: 663); un MOTIVO 19 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [MLVI]DY[SKTR][TSKR][LYF][REKD]DLNQIS (SEQ ID NO: 710); un MOTIVO 20 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula L[RHQKN]L[PTS]FM[QKNR]LHA[RITKLV][VQLIN][IRLVK]E[QERNDK][NFQ][VRILK][KWSR T][SETD] (SEQ ID NO: 711); un MOTIVO 21 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula V[DNQE][SAT]L[ED]QV[GST][QHN][ILV]V[GDE]JAP (SEQ ID NO: 712); un MOTIVO 22 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [IVL][EQHND][CAST][VAIL][MILV]K[IMLV][GVIL][RPK][FILV][VGIL][SLTIV]VV (SEQ ID NO: 713); un MOTIVO 23 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula TLTN[EQDN]PSE[EQDHN]F (SEQ ID NO: 714); y un MOTIVO 24 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula LP[RSKT]QS[RTKS]N[IVL]SF (SEQ ID NO: 715). En algunos aspectos, la molécula de ácido nucleico

codifica un polipéptido de PtIP-83 que comprende un MOTIVO de secuencia de aminoácidos seleccionado entre: un MOTIVO 1 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula MP[DE]MP[ST][ED]ADWSIFVNE[IVL]EAVAEGMPTEVSEVP[AVIL]W[KR]AKCKN[MVIL]AAL GREM[SCT]I (SEQ ID NO: 693); un MOTIVO 2 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula PQLQYRMYG[NS]LI[KRNQ]QMAQVAQNYD[QRNK][ED]FK[QRNK][FL][KR]LFI[IAVL]QNNQ[LFIV]GSYLL[QEND]QN[KR]AF (SEQ ID NO: 694); un MOTIVO 3 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula N[TKSR]FMQMTPFT[RHK]WRLRLSASA[SPKATR]EN[AKR][EG]LAFPTATA[PLIV]DSTT[EQ ND][IVL][VAIL]ITFHVTAIR (SEQ ID NO: 695); un MOTIVO 4 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [DNQE]FTSRHVVK[GDE]IPV[SNTQ]LLLDG[EGD]DWEFEIPVQ[AG]GMSSFP (SEQ ID NO: 696); un MOTIVO 5 de aminoácidos representada por la fórmula II-HQP[SAT]T[RQKN][ST]G[ITLVS][VIL]YILLQGST[IVL]FHDRRR[DE][EQDN]V[MLIV]T[FP]QA A[DAVEIL]PLN[FY][QHN]YAYRLDTG (SEQ ID NO: 697); un MOTIVO 6 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula S[HQN]ADRLAAIQP[AVIL][DN]LTN[HYF]LEMAT[HQN]MDMRTT[RSKT][MILV]L[ILV]GLLN[M ILV][LMIV]RIQNAAL[MRILVK]YEY (SEQ ID NO: 698); un MOTIVO 7 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [VL]D[RQKN]VEFSEVMVIHRMYV[N]RL[SAT]DL[NDQE]V[GA][EQND]L[PEL]GA[EGD][RK] VKR[VL]YV[FLIV]ADVVE (SEQ ID NO: 699); un MOTIVO 8 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula A[DE]RELQMESFH[SAT]AVISQ[RK]R[QGEND]EL[NDQE][TDSE][ATS][IFLV]AKM[DE]R[LMIV]SLQMEEEE[NSDQET][RGK]AMEQA[QRNK]KEM (SEQ ID NO: 700); un MOTIVO 9 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula F[VL]ITAGATAPGA[AVIL]ASAGQAV[SNTQ]IAGQAAQ[AG]LRRVVEILE[GQN]LEAVMEVVA A[VIL]K (SEQ ID NO: 701); un MOTIVO 10 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula D[GDE][MA][NKQK]WG[ITLVS]Y[IVL][YH][GA]E[KERD]V[EQND][RVLKI]SPL[LYFIV][PNQ][SNGTQ][NWQ][ASPT][IY LV]L[AGVIL]V[WED]A[DNQE]R[CST][TISLV]IT[SAT]A[RFMK]HN[HVTILS][VFIL][NDQE][AERDK]PG[RWK][IVL][IRLV K] (SEQ ID NO: 702); un MOTIVO 11 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [KVRIL][VKRIL][CA][RGCK][PHY]PSP[DE][MILV][MVIL]SAV[AG][EVDIL]HA[LINVQ]WL[NSQ T][DKER]VLL[QRNK]VVQ[KNRQ]ES[QHN][LMIV]QGT[AED][PSAT]YNECLALLGR (SEQ ID NO: 703); un MOTIVO 12 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [PNQ]T[EQDN]LT[VATILS]WPL[GRK]MDTV[AG][NDQE]LLI[ATS][QHN]E[NSQT]AAL[VLSIT] GL[ITMALVS]QLG[PQN][SPT]S (SEQ ID NO: 704); un MOTIVO 13 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [RLCKIV][DLWKEIVR][QNPRK][MTP][HQR][MILV]PGSVTV[IVL]LCRLLQFP[ITLVS][DGE]G[SRTK][QFRNK][AST][T ADES][TWS] (SEQ ID NO: 705); un MOTIVO 14 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [TA][SGVTIL][ILV]PV[ED]VVTDP[SNTQ]IL[LMIV]GMQT[TS]V[LHIV]IAEL (SEQ ID NO: 706); un MOTIVO 15 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula EGLR[EQND]FQN[REKD]QVA[RNKQ]A[VLI]FAVL[KSRT][AST]VA[MQN][AG] (SEQ ID NO: 707); un MOTIVO 16 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula W[TS]RVRIHLEM[QHN]F[AVIL][QKNR]E[AST][SMT][GNQ] (SEQ ID NO: 708); un MOTIVO 17 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula Q[IMLV]S[EQND]LQY[ED]IWWQG[LMIV][MLIV]RD[IMLV]A (SEQ ID NO: 709); un MOTIVO 18 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula TFTLGSGVTGITSMHGEPSPDPWNGVSLDSASPTAF (SEQ ID NO: 663); un MOTIVO 19 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [MLV]DY[SKTR][TSKR]L[YF][REKD]DLNQIS (SEQ ID NO: 710); un MOTIVO 20 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula L[RHQKN]L[PTS]FM[QKNR]LHA[RITKLV][VQLIN][IRLVK]E[QERNDK][NFQ][VRILK][KWSR T][SETD] (SEQ ID NO: 711); un MOTIVO 21 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula V[DNQE][SAT]L[ED]QV[GST][QHN][ILV]V[GDE]AP (SEQ ID NO: 712); un MOTIVO 22 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [IVL][EQHND][CAST][VAIL][MILV]K[IMLV][GVIL][RPK][FILV][VGIL][SLTIV]VV (SEQ ID NO: 713); un MOTIVO 23 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de

aminoácidos representada por la fórmula TLTN[EQDN]PSE[EQDHN]F (SEQ ID NO: 714); y un MOTIVO 24 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula LP[RSKT]QS[RTKS]N[IVL]SF (SEQ ID NO: 715).

5 En algunos aspectos, la molécula de ácido nucleico codifica un polipéptido de PtIP-83 que comprende, secuencialmente desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal, un MOTIVO de secuencia de aminoácidos seleccionado entre: MOTIVO 19 (SEQ ID NO: 664, SEQ ID NO: 687 o SEQ ID NO: 710), MOTIVO 7 (SEQ ID NO: 652, SEQ ID NO: 676 o SEQ ID NO: 699), MOTIVO 13 (SEQ ID NO: 658, SEQ ID NO: 682 o SEQ ID NO: 705), MOTIVO 20 (SEQ ID NO: 665, SEQ ID NO: 688 o SEQ ID NO: 711), MOTIVO 10 (SEQ ID NO: 655, SEQ ID NO: 679 o SEQ ID NO: 702), MOTIVO 18 (SEQ ID NO: 663), MOTIVO 24 (SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 692 o SEQ ID NO: 715), MOTIVO 14 (SEQ ID NO: 659, SEQ ID NO: 683 o SEQ ID NO: 706), MOTIVO 11 (SEQ ID NO: 656, SEQ ID NO: 680 o SEQ ID NO: 703), MOTIVO 22 (SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 690 o SEQ ID NO: 713), MOTIVO 2 (SEQ ID NO: 647, SEQ ID NO: 671 o SEQ ID NO: 694), MOTIVO 8 (SEQ ID NO: 653, SEQ ID NO: 677 o SEQ ID NO: 700), MOTIVO 15 (SEQ ID NO: 660, SEQ ID NO: 684 o SEQ ID NO: 707), MOTIVO 9 (SEQ ID NO: 654, SEQ ID NO: 678 o SEQ ID NO: 701), MOTIVO 21 (SEQ ID NO: 666, SEQ ID NO: 689 o SEQ ID NO: 712), MOTIVO 1 (SEQ ID NO: 646, SEQ ID NO: 670 o SEQ ID NO: 693), MOTIVO 17 (SEQ ID NO: 662, SEQ ID NO: 686 o SEQ ID NO: 709), MOTIVO 6 (SEQ ID NO: 651, SEQ ID NO: 675 o SEQ ID NO: 698), MOTIVO 12 (SEQ ID NO: 657, SEQ ID NO: 681 o SEQ ID NO: 704), MOTIVO 4 (SEQ ID NO: 649, SEQ ID NO: 673 o SEQ ID NO: 696), MOTIVO 16 (SEQ ID NO: 661, SEQ ID NO: 685 o SEQ ID NO: 708), MOTIVO 5 (SEQ ID NO: 650, SEQ ID NO: 674 o SEQ ID NO: 697), MOTIVO 23 (SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 691 o SEQ ID NO: 714) y MOTIVO 3 (SEQ ID NO: 648, SEQ ID NO: 672 o SEQ ID NO: 695).

En algunos aspectos, la molécula de ácido nucleico codifica un polipéptido de PtIP-83 que comprende, secuencialmente desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal, un MOTIVO de secuencia de aminoácidos seleccionado entre: MOTIVO 19 (SEQ ID NO: 664, SEQ ID NO: 687 o SEQ ID NO: 710), MOTIVO 7 (SEQ ID NO: 652, SEQ ID NO: 676 o SEQ ID NO: 699), MOTIVO 13 (SEQ ID NO: 658, SEQ ID NO: 682 o SEQ ID NO: 705), MOTIVO 20 (SEQ ID NO: 665, SEQ ID NO: 688 o SEQ ID NO: 711), MOTIVO 14 (SEQ ID NO: 659, SEQ ID NO: 683 o SEQ ID NO: 706), MOTIVO 2 (SEQ ID NO: 647, SEQ ID NO: 671 o SEQ ID NO: 694), MOTIVO 8 (SEQ ID NO: 653, SEQ ID NO: 677 o SEQ ID NO: 700), MOTIVO 15 (SEQ ID NO: 660, SEQ ID NO: 684 o SEQ ID NO: 707), MOTIVO 9 (SEQ ID NO: 654, SEQ ID NO: 678 o SEQ ID NO: 701), MOTIVO 21 (SEQ ID NO: 666, SEQ ID NO: 689 o SEQ ID NO: 712), MOTIVO 1 (SEQ ID NO: 646, SEQ ID NO: 670 o SEQ ID NO: 693), MOTIVO 17 (SEQ ID NO: 662, SEQ ID NO: 686 o SEQ ID NO: 709), MOTIVO 6 (SEQ ID NO: 651, SEQ ID NO: 675 o SEQ ID NO: 698), MOTIVO 12 (SEQ ID NO: 657, SEQ ID NO: 681 o SEQ ID NO: 704), MOTIVO 4 (SEQ ID NO: 649, SEQ ID NO: 673 o SEQ ID NO: 696), MOTIVO 16 (SEQ ID NO: 661, SEQ ID NO: 685 o SEQ ID NO: 708), MOTIVO 5 (SEQ ID NO: 650, SEQ ID NO: 674 o SEQ ID NO: 697), MOTIVO 23 (SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 691 o SEQ ID NO: 714) y MOTIVO 3 (SEQ ID NO: 648, SEQ ID NO: 672 o SEQ ID NO: 695).

En algunos aspectos, la molécula de ácido nucleico codifica un polipéptido de PtIP-83 que comprende, secuencialmente desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal, los motivos de secuencia de aminoácidos: MOTIVO 19 (SEQ ID NO: 664, SEQ ID NO: 687 o SEQ ID NO: 710), MOTIVO 7 (SEQ ID NO: 652, SEQ ID NO: 676 o SEQ ID NO: 699), MOTIVO 13 (SEQ ID NO: 658, SEQ ID NO: 682 o SEQ ID NO: 705), MOTIVO 20 (SEQ ID NO: 665, SEQ ID NO: 688 o SEQ ID NO: 711), MOTIVO 10 (SEQ ID NO: 655, SEQ ID NO: 679 o SEQ ID NO: 702), MOTIVO 18 (SEQ ID NO: 663), MOTIVO 24 (SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 692 o SEQ ID NO: 715), MOTIVO 14 (SEQ ID NO: 659, SEQ ID NO: 683 o SEQ ID NO: 706), MOTIVO 11 (SEQ ID NO: 656, SEQ ID NO: 680 o SEQ ID NO: 703), MOTIVO 22 (SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 690 o SEQ ID NO: 713), MOTIVO 2 (SEQ ID NO: 647, SEQ ID NO: 671 o SEQ ID NO: 694), MOTIVO 8 (SEQ ID NO: 653, SEQ ID NO: 677 o SEQ ID NO: 700), MOTIVO 15 (SEQ ID NO: 660, SEQ ID NO: 684 o SEQ ID NO: 707), MOTIVO 9 (SEQ ID NO: 654, SEQ ID NO: 678 o SEQ ID NO: 701), MOTIVO 21 (SEQ ID NO: 666, SEQ ID NO: 689 o SEQ ID NO: 712), MOTIVO 1 (SEQ ID NO: 646, SEQ ID NO: 670 o SEQ ID NO: 693), MOTIVO 17 (SEQ ID NO: 662, SEQ ID NO: 686 o SEQ ID NO: 709), MOTIVO 6 (SEQ ID NO: 651, SEQ ID NO: 675 o SEQ ID NO: 698), MOTIVO 12 (SEQ ID NO: 657, SEQ ID NO: 681 o SEQ ID NO: 704), MOTIVO 4 (SEQ ID NO: 649, SEQ ID NO: 673 o SEQ ID NO: 696), MOTIVO 16 (SEQ ID NO: 661, SEQ ID NO: 685 o SEQ ID NO: 708), MOTIVO 5 (SEQ ID NO: 650, SEQ ID NO: 674 o SEQ ID NO: 697), MOTIVO 23 (SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 691 o SEQ ID NO: 714) y MOTIVO 3 (SEQ ID NO: 648, SEQ ID NO: 672 o SEQ ID NO: 695).

En algunos aspectos, la molécula de ácido nucleico codifica un polipéptido de PtIP-83 que comprende, secuencialmente desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal, los motivos de secuencia de aminoácidos: MOTIVO 19 (SEQ ID NO: 664, SEQ ID NO: 687 o SEQ ID NO: 710), MOTIVO 7 (SEQ ID NO: 652, SEQ ID NO: 676 o SEQ ID NO: 699), MOTIVO 13 (SEQ ID NO: 658, SEQ ID NO: 682 o SEQ ID NO: 705), MOTIVO 20 (SEQ ID NO: 665, SEQ ID NO: 688 o SEQ ID NO: 711), MOTIVO 14 (SEQ ID NO: 659, SEQ ID NO: 683 o SEQ ID NO: 706), MOTIVO 2 (SEQ ID NO: 647, SEQ ID NO: 671 o SEQ ID NO: 694), MOTIVO 8 (SEQ ID NO: 653, SEQ ID NO: 677 o SEQ ID NO: 700), MOTIVO 15 (SEQ ID NO: 660, SEQ ID NO: 684 o SEQ ID NO: 707), MOTIVO 9 (SEQ ID NO: 654, SEQ ID NO: 678 o SEQ ID NO: 701), MOTIVO 21 (SEQ ID NO: 666, SEQ ID NO: 689 o SEQ ID NO: 712), MOTIVO 1 (SEQ ID NO: 646, SEQ ID NO: 670 o SEQ ID NO: 693), MOTIVO 17 (SEQ ID NO: 662, SEQ ID NO: 686 o SEQ ID NO: 709), MOTIVO 6 (SEQ ID NO: 651, SEQ ID NO: 675 o SEQ ID NO: 698), MOTIVO 12 (SEQ ID NO: 657, SEQ ID NO: 681 o SEQ ID NO: 704), MOTIVO 4 (SEQ ID NO: 649, SEQ ID NO: 673 o SEQ ID NO: 696), MOTIVO 16 (SEQ ID NO: 661, SEQ ID NO: 685 o SEQ ID NO: 708), MOTIVO 5 (SEQ ID NO: 650, SEQ ID NO: 674 o SEQ ID NO: 697), MOTIVO 23 (SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 691 o SEQ ID NO: 714) y MOTIVO 3 (SEQ ID NO: 648, SEQ ID NO: 672 o SEQ ID NO: 695).

NO: 695).

En algunos aspectos, la molécula de ácido nucleico codifica un polipéptido de PtIP-83 que comprende, secuencialmente desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal: una Región A de entre aproximadamente 200 a aproximadamente 300 aminoácidos de longitud que comprende un MOTIVO de secuencia de aminoácidos de: MOTIVO 19 (SEQ ID NO: 664, SEQ ID NO: 687 o SEQ ID NO: 710), MOTIVO 7 (SEQ ID NO: 652, SEQ ID NO: 676 o SEQ ID NO: 699), MOTIVO 13 (SEQ ID NO: 658, SEQ ID NO: 682 o SEQ ID NO: 705), MOTIVO 20 (SEQ ID NO: 665, SEQ ID NO: 688 o SEQ ID NO: 711), MOTIVO 10 (SEQ ID NO: 655, SEQ ID NO: 679 o SEQ ID NO: 702), MOTIVO 18 (SEQ ID NO: 663), MOTIVO 24 (SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 692 o SEQ ID NO: 715) y/o MOTIVO 14 que tiene una estructura secundaria predominantemente no conservada; una Región B de entre aproximadamente 380 a aproximadamente 465 aminoácidos de longitud que comprende un MOTIVO de secuencia de aminoácidos de MOTIVO 22 (SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 690 o SEQ ID NO: 713), MOTIVO 2 (SEQ ID NO: 647, SEQ ID NO: 671 o SEQ ID NO: 694), MOTIVO 8 (SEQ ID NO: 653, SEQ ID NO: 677 o SEQ ID NO: 700), MOTIVO 15 (SEQ ID NO: 660, SEQ ID NO: 684 o SEQ ID NO: 707), MOTIVO 9 (SEQ ID NO: 654, SEQ ID NO: 678 o SEQ ID NO: 701), MOTIVO 21 (SEQ ID NO: 666, SEQ ID NO: 689 o SEQ ID NO: 712), MOTIVO 1 (SEQ ID NO: 646, SEQ ID NO: 670 o SEQ ID NO: 693), MOTIVO 17 (SEQ ID NO: 662, SEQ ID NO: 686 o SEQ ID NO: 709), MOTIVO 6 (SEQ ID NO: 651, SEQ ID NO: 675 o SEQ ID NO: 698) y/o MOTIVO 12 y que tiene una estructura predominantemente alfa-helicoidal; y una Región C de entre aproximadamente 150 a aproximadamente 180 aminoácidos de longitud que comprende un MOTIVO de secuencia de aminoácidos de MOTIVO 16 (SEQ ID NO: 661, SEQ ID NO: 685 o SEQ ID NO: 708), MOTIVO 5 (SEQ ID NO: 650, SEQ ID NO: 674 o SEQ ID NO: 697), MOTIVO 23 (SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 691 o SEQ ID NO: 714) y/o MOTIVO 3 (SEQ ID NO: 648, SEQ ID NO: 672 o SEQ ID NO: 695), que tiene una estructura secundaria consenso que comprende predominantemente estructura de hebra beta.

En algunos aspectos, el polipéptido de PtIP-83 comprende un MOTIVO de secuencia de aminoácidos en las posiciones mostradas en la tabla 2.

En algunos aspectos, la molécula de ácido nucleico codifica un polipéptido de PtIP-83 que comprende, secuencialmente desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal: una Región A de entre aproximadamente 200 a aproximadamente 300 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria predominantemente no conservada; una Región B de entre aproximadamente 380 a aproximadamente 465 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende de 8 a 10 segmentos de estructura predominantemente alfa-helicoidal; y una Región C de entre aproximadamente 150 a aproximadamente 180 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende de 6 a 8 segmentos de estructura predominantemente de hebra beta. Como se usa en el presente documento, "estructura secundaria predominantemente no conservada" significa que las regiones de estructura secundaria no se alinean de manera consistente con la familia de polipéptidos de PtIP. Como se usa en el presente documento, "estructura predominantemente alfa-helicoidal" significa que la predicción de estructura secundaria tiene uno o más huecos de entre 1 a 6 aminoácido de estructura de bucle y/o hebra beta intermedios en la estructura de hélice alfa. Como se usa en el presente documento, "estructura predominantemente de hebra beta" significa que la predicción de estructura secundaria tiene uno o más huecos de entre 1 a 6 aminoácido de estructura de bucle y/o alfa hélice intermedios en la estructura de hebra beta. En algunos aspectos, la estructura secundaria se genera mediante el método PSIPRED de predicción de la estructura secundaria con mejor clasificación (Jones DT. (1999) J. Mol. Biol. 292: 195-202).

En algunos aspectos, la molécula de ácido nucleico codifica un polipéptido de PtIP-83 que comprende, secuencialmente desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal: una Región A de entre aproximadamente 200 a aproximadamente 300 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria predominantemente no conservada; una Región B de entre aproximadamente 380 a aproximadamente 465 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende nueve segmentos de estructura predominantemente alfa-helicoidal; y una Región C de entre aproximadamente 150 a aproximadamente 180 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende siete segmentos de estructura predominantemente de hebra beta.

En algunos aspectos, la molécula de ácido nucleico codifica un polipéptido de PtIP-83 que comprende, secuencialmente desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal: una Región A de entre aproximadamente 200 a aproximadamente 300 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria predominantemente no conservada, en donde la Región A comprende una hebra beta 1 conservada (β 1a) de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 12 aminoácidos de longitud desde aproximadamente el resto de aminoácido 30 a aproximadamente el resto de aminoácido 130 desde el extremo N-terminal del polipéptido de PtIP-83; una Región B de entre aproximadamente 380 a aproximadamente 465 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende nueve segmentos de estructura predominantemente alfa-helicoidal; y una Región C de entre aproximadamente 150 a aproximadamente 180 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende siete segmentos de estructura predominantemente de hebra beta.

En algunos aspectos, la molécula de ácido nucleico codifica un polipéptido de PtIP-83 que comprende, secuencialmente desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal: una Región A de entre aproximadamente 200 a aproximadamente 300 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso flexible, en donde la

Región A comprende una hebra beta 1 conservada (β 1a) de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 12 aminoácidos de longitud, un bucle de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 18 aminoácidos de longitud y una hebra beta 2 (β 1b) de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 32 aminoácidos de longitud, desde aproximadamente el resto de aminoácido 50 a aproximadamente el resto de aminoácido 165 desde el extremo N-terminal del polipéptido de PtIP-83; una Región B de entre aproximadamente 380 a aproximadamente 465 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende nueve segmentos de estructura predominantemente alfa-helicoidal; y una Región C de entre aproximadamente 150 a aproximadamente 180 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende siete segmentos de estructura predominantemente de hebra beta.

En algunos aspectos, la molécula de ácido nucleico codifica un polipéptido de PtIP-83 que comprende, secuencialmente desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal: una Región A de entre aproximadamente 200 a aproximadamente 300 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria predominantemente no conservada; una Región B de entre aproximadamente 380 a aproximadamente 465 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende secuencialmente: i) una hélice alfa-1 de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 26 aminoácidos de longitud; ii) un bucle-1 de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-1 y la hélice alfa-2; iii) una hélice alfa-2 de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 24 aminoácidos de longitud; iv) un bucle-2 de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 14 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-2 y la hélice alfa-3; v) una hélice alfa 3 de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 27 aminoácidos de longitud; vi) un bucle-3 de entre aproximadamente 11 y aproximadamente 13 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-3 y la hélice alfa-4; vii) una hélice alfa-4 de aproximadamente 24 180 aminoácidos de longitud; viii) un bucle-4 de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 5 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-4 y la hélice alfa-5; ix) una hélice alfa-5 de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 54 aminoácidos de longitud; x) un bucle-5 de entre aproximadamente 11 y aproximadamente 17 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-5 y la hélice alfa-6; xi) una hélice alfa-6 de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 16 aminoácidos de longitud; xii) un bucle-6 de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 9 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-6 y la hélice alfa-7; xiii) una hélice alfa-7 de entre aproximadamente 49 y aproximadamente 55 aminoácidos de longitud; xiv) un bucle-7 de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-7 y la hélice alfa-8; xv) una hélice alfa-8 de entre aproximadamente 33 y aproximadamente 36 aminoácidos de longitud; xvi) un bucle-8 de entre aproximadamente 14 y aproximadamente 16 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-8 y la hélice alfa-9; xvii) una hélice alfa-9 de entre aproximadamente 16 y aproximadamente 23 aminoácidos de longitud; xviii) un bucle-9 de entre aproximadamente 21 y aproximadamente 28 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-9 y la Región C; y una Región C de entre aproximadamente 150 a aproximadamente 180 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende siete segmentos de estructura predominantemente de hebra beta.

En algunos aspectos, la molécula de ácido nucleico codifica un polipéptido de PtIP-83 que comprende, secuencialmente desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal: una Región A de entre aproximadamente 200 a aproximadamente 300 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria predominantemente no conservada; una Región B de entre aproximadamente 380 a aproximadamente 465 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende nueve segmentos de estructura predominantemente alfa-helicoidal; y una Región C de entre aproximadamente 150 a aproximadamente 180 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende secuencialmente: i) una hebra beta-1 (β 1) de entre aproximadamente 3 aminoácidos y aproximadamente 5 aminoácidos de longitud; ii) un bucle de entre aproximadamente 13 aminoácidos y aproximadamente 17 aminoácidos de longitud; iii) una hebra beta-2 (β 2) de entre aproximadamente 7 aminoácidos y aproximadamente 11 aminoácidos de longitud; iv) un bucle de entre aproximadamente 17 aminoácidos y aproximadamente 23 aminoácidos de longitud; v) una hebra beta-3 (β 3) de entre aproximadamente 5 aminoácidos y aproximadamente 7 aminoácidos de longitud; vi) un bucle de entre aproximadamente 12 aminoácidos y aproximadamente 14 aminoácidos de longitud; vii) una hebra beta-4 (β 4) de entre aproximadamente 5 aminoácidos y aproximadamente 6 aminoácidos de longitud; viii) un bucle de entre aproximadamente 2 aminoácidos y aproximadamente 7 aminoácidos de longitud; ix) una hebra beta-5 (β 5) de entre aproximadamente 5 aminoácidos y aproximadamente 7 aminoácidos de longitud; x) un bucle de entre aproximadamente 26 aminoácidos y aproximadamente 28 aminoácidos de longitud; xi) una hebra beta-6 (β 6) de entre aproximadamente 5 aminoácidos y aproximadamente 7 aminoácidos de longitud; xii) un bucle de entre aproximadamente 16 aminoácidos y aproximadamente 20 aminoácidos de longitud; y xiii) una hebra beta-1 (β 7) de entre aproximadamente 13 aminoácidos y aproximadamente 17 aminoácidos de longitud.

En algunos aspectos, la molécula de ácido nucleico codifica un polipéptido de PtIP-83 que comprende, secuencialmente desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal: una Región A de entre aproximadamente 200 a aproximadamente 300 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria predominantemente no conservada; una Región B de entre aproximadamente 380 a aproximadamente 465 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende secuencialmente: i) una hélice alfa-1 de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 26 aminoácidos de longitud; ii) un bucle-1 de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-1 y la hélice alfa-2; iii) una hélice alfa-2 de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 24 aminoácidos de longitud; iv) un bucle-2 de entre aproximadamente 4 y

aproximadamente 14 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-2 y la hélice alfa-3; v) una hélice alfa 3 de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 27 aminoácidos de longitud; vi) un bucle-3 de entre aproximadamente 11 y aproximadamente 13 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-3 y la hélice alfa-4; vii) una hélice alfa-4 de aproximadamente 24 180 aminoácidos de longitud; viii) un bucle-4 de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 5 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-4 y la hélice alfa-5; ix) una hélice alfa-5 de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 54 aminoácidos de longitud; x) un bucle-5 de entre aproximadamente 11 y aproximadamente 17 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-5 y la hélice alfa-6; xi) una hélice alfa-6 de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 16 aminoácidos de longitud; xii) un bucle-6 de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 9 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-6 y la hélice alfa-7; xiii) una hélice alfa-7 de entre aproximadamente 49 y aproximadamente 55 aminoácidos de longitud; xiv) un bucle-7 de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-7 y la hélice alfa-8; xv) una hélice alfa-8 de entre aproximadamente 33 y aproximadamente 36 aminoácidos de longitud; xvi) un bucle-8 de entre aproximadamente 14 y aproximadamente 16 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-8 y la hélice alfa-9; xvii) una hélice alfa-9 de entre aproximadamente 16 y aproximadamente 23 aminoácidos de longitud; xviii) un bucle-9 de entre aproximadamente 21 y aproximadamente 28 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-9 y la Región C; y una Región C de entre aproximadamente 150 a aproximadamente 180 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende secuencialmente: i) una hebra beta-1 ($\beta 1$) de entre aproximadamente 3 aminoácidos y aproximadamente 5 aminoácidos de longitud; ii) un bucle de entre aproximadamente 13 aminoácidos y aproximadamente 17 aminoácidos de longitud; iii) una hebra beta-2 ($\beta 2$) de entre aproximadamente 7 aminoácidos y aproximadamente 11 aminoácidos de longitud; iv) un bucle de entre aproximadamente 17 aminoácidos y aproximadamente 23 aminoácidos de longitud; v) una hebra beta-3 ($\beta 3$) de entre aproximadamente 5 aminoácidos y aproximadamente 7 aminoácidos de longitud; vi) un bucle de entre aproximadamente 12 aminoácidos y aproximadamente 14 aminoácidos de longitud; vii) una hebra beta-4 ($\beta 4$) de entre aproximadamente 5 aminoácidos y aproximadamente 6 aminoácidos de longitud; viii) un bucle de entre aproximadamente 2 aminoácidos y aproximadamente 7 aminoácidos de longitud; ix) una hebra beta-5 ($\beta 5$) de entre aproximadamente 5 aminoácidos y aproximadamente 7 aminoácidos de longitud; x) un bucle de entre aproximadamente 26 aminoácidos y aproximadamente 28 aminoácidos de longitud; xi) una hebra beta-6 ($\beta 6$) de entre aproximadamente 5 aminoácidos y aproximadamente 7 aminoácidos de longitud; xii) un bucle de entre aproximadamente 16 aminoácidos y aproximadamente 20 aminoácidos de longitud; y xiii) una hebra beta-1 ($\beta 7$) de entre aproximadamente 13 aminoácidos y aproximadamente 17 aminoácidos de longitud.

En algunos aspectos, la molécula de ácido nucleico codifica un polipéptido de PtlP-83 que comprende, secuencialmente desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal: una Región A de entre aproximadamente 200 a aproximadamente 300 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso flexible, en donde la Región A comprende una hebra beta 1 conservada ($\beta 1a$) de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 12 aminoácidos de longitud desde aproximadamente el resto de aminoácido 30 a aproximadamente el resto de aminoácido 130 desde el extremo N-terminal del polipéptido de PtlP-83; una Región B de entre aproximadamente 380 a aproximadamente 465 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende secuencialmente: i) una hélice alfa-1 de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 26 aminoácidos de longitud; ii) un bucle-1 de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-1 y la hélice alfa-2; iii) una hélice alfa-2 de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 24 aminoácidos de longitud; iv) un bucle-2 de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 14 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-2 y la hélice alfa-3; v) una hélice alfa 3 de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 27 aminoácidos de longitud; vi) un bucle-3 de entre aproximadamente 11 y aproximadamente 13 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-3 y la hélice alfa-4; vii) una hélice alfa-4 de aproximadamente 24 180 aminoácidos de longitud; viii) un bucle-4 de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 5 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-4 y la hélice alfa-5; ix) una hélice alfa-5 de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 54 aminoácidos de longitud; x) un bucle-5 de entre aproximadamente 11 y aproximadamente 17 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-5 y la hélice alfa-6; xi) una hélice alfa-6 de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 16 aminoácidos de longitud; xii) un bucle-6 de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 9 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-6 y la hélice alfa-7; xiii) una hélice alfa-7 de entre aproximadamente 49 y aproximadamente 55 aminoácidos de longitud; xiv) un bucle-7 de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-7 y la hélice alfa-8; xv) una hélice alfa-8 de entre aproximadamente 33 y aproximadamente 36 aminoácidos de longitud; xvi) un bucle-8 de entre aproximadamente 14 y aproximadamente 16 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-8 y la hélice alfa-9; xvii) una hélice alfa-9 de entre aproximadamente 16 y aproximadamente 23 aminoácidos de longitud; xviii) un bucle-9 de entre aproximadamente 21 y aproximadamente 28 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-9 y la Región C; y una Región C de entre aproximadamente 150 a aproximadamente 180 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende secuencialmente: i) una hebra beta-1 ($\beta 1$) de entre aproximadamente 3 aminoácidos y aproximadamente 5 aminoácidos de longitud; ii) un bucle de entre aproximadamente 13 aminoácidos y aproximadamente 17 aminoácidos de longitud; iii) una hebra beta-2 ($\beta 2$) de entre aproximadamente 7 aminoácidos y aproximadamente 11 aminoácidos de longitud; iv) un bucle de entre aproximadamente 17 aminoácidos y aproximadamente 23 aminoácidos de longitud; v) una hebra beta-3 ($\beta 3$) de entre aproximadamente 5 aminoácidos y aproximadamente 7 aminoácidos de longitud; vi) un bucle de entre aproximadamente 12 aminoácidos y aproximadamente 14 aminoácidos de longitud; vii) una hebra beta-4 ($\beta 4$) de entre aproximadamente 5 aminoácidos y aproximadamente 6 aminoácidos de longitud; viii) un bucle de entre aproximadamente 2 aminoácidos y aproximadamente 7 aminoácidos de longitud; ix) una hebra beta-5 ($\beta 5$)

de entre aproximadamente 5 aminoácidos y aproximadamente 7 aminoácidos de longitud; x) un bucle de entre aproximadamente 26 aminoácidos y aproximadamente 28 aminoácidos de longitud; xi) una hebra beta-6 ($\beta 6$) de entre aproximadamente 5 aminoácidos y aproximadamente 7 aminoácidos de longitud; xii) un bucle de entre aproximadamente 16 aminoácidos y aproximadamente 20 aminoácidos de longitud; y xiii) una hebra beta-1 ($\beta 7$) de entre aproximadamente 13 aminoácidos y aproximadamente 17 aminoácidos de longitud.

También se divulgan moléculas de ácido nucleico que codifican productos de transcripción y/o traducción que posteriormente se cortan y empalman para en última instancia, producir polipéptidos de PtlP-83 funcionales. El corte y empalme puede lograrse *in vitro* o *in vivo* y puede implicar el corte y empalme en cis o en trans. El sustrato para el corte y empalme puede ser polinucleótidos (por ejemplo, transcritos de ARN) o polipéptidos. Un ejemplo de corte y empalme en cis de un polinucleótido es cuando se elimina un intrón insertado en una secuencia codificante y las dos regiones exónicas flanqueantes se cortan y empalman para generar una secuencia codificante del polipéptido de PtlP-83. Un ejemplo de corte y empalme en trans podría ser donde un polinucleótido se encripta separando la secuencia codificante en dos o más fragmentos que pueden transcribirse por separado y después se corta y empalma para formar una secuencia codificante plaguicida de longitud completa. El uso de una secuencia potenciadora de corte y empalme, que puede introducirse en una construcción, puede facilitar el corte y empalme en cis o en trans de polipéptidos (Patentes de los Estados Unidos n.º 6.365.377 y 6.531.316). Por lo tanto, en algunos aspectos, los polinucleótidos no codifican directamente un polipéptido de PtlP-83 de longitud completa, sino que en cambio, codifican un fragmento o fragmentos de un polipéptido de PtlP-83. Estos polinucleótidos pueden usarse para expresar un polipéptido de PtlP-83 funcional mediante un mecanismo que implica corte y empalme, donde el corte y empalme puede producirse a nivel del polinucleótido (por ejemplo, intrón/exón) y/o polipéptido (por ejemplo, inteína/exteína). Esto puede ser útil, por ejemplo, para controlar la expresión de la actividad plaguicida, ya que un polipéptido plaguicida funcional se expresará únicamente en caso de se expresen todos los fragmentos necesarios en un ambiente que permita procesos de corte y empalme para generar producto funcional. En otro ejemplo, la introducción de una o más secuencias de inserción en un polinucleótido puede facilitar la recombinación con un polinucleótido de baja homología; el uso de un intrón o inteína para la secuencia de inserción facilita la eliminación de la secuencia intermedia, restaurando de este modo la función de la variante codificada.

También se divulgan moléculas de ácido nucleico que son fragmentos de estas secuencias de ácido nucleico que codifican polipéptidos de PtlP-83. "Fragmento", como se usa en el presente documento, se refiere a una porción de la secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido de PtlP-83. Un fragmento de una secuencia de ácido nucleico puede codificar una porción biológicamente activa de un polipéptido de PtlP-83 o puede ser un fragmento que puede usarse como sonda de hibridación o cebador para la PCR usando métodos analizados a continuación. Las moléculas de ácido nucleico que son fragmentos de una secuencia de ácido nucleico que codifican un polipéptido de PtlP-83 comprenden al menos aproximadamente 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330 o 360, nucleótidos contiguos o hasta el número de nucleótidos presentes en una secuencia de ácido nucleico de longitud completa que codifica un polipéptido de PtlP-83 divulgado en el presente documento, dependiendo del uso previsto. "Nucleótidos contiguos" se usa en el presente documento para hacer referencia a restos de nucleótidos que se encuentran inmediatamente adyacentes entre sí. Los fragmentos de las secuencias de ácido nucleico de las realizaciones codificarán fragmentos de proteína que conservan la actividad biológica del polipéptido de PtlP-83 y, de este modo, conservan actividad insecticida. "Conserva actividad insecticida" se usa en el presente documento para hacer referencia a un polipéptido que tiene al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o más de la actividad insecticida del polipéptido de PtlP-83Aa de longitud completa (SEQ ID NO: 1). En algunas realizaciones, la actividad insecticida es actividad contra lepidópteros. En una realización, la actividad insecticida es contra una especie de coleóptero. En algunas realizaciones, la actividad insecticida es contra una o más plagas de insectos del complejo del gusano de la raíz del maíz: gusano de la raíz del maíz occidental, *Diabrotica virgifera*; gusano de la raíz del maíz del norte, *D. barberi*; gusano de la raíz del maíz del sur o escarabajo moteado del pepino; *Diabrotica undecimpunctata howardi* y el gusano de la raíz del maíz mexicano, *D. virgifera zea*. En una realización, la actividad insecticida es contra una especie de *Diabrotica*.

En algunas realizaciones, un fragmento de una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido de PtlP-83 que codifica una porción biológicamente activa de una proteína codificará al menos aproximadamente 15, 20, 30, 50, 75, 100, 125, aminoácidos contiguos o hasta el número total de aminoácidos presentes en un polipéptido de PtlP-83 de longitud completa de las realizaciones. En algunos aspectos, el fragmento es un truncamiento N-terminal y/o C-terminal de al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 o más aminoácidos desde el extremo N-terminal y/o el extremo C-terminal en relación con la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19 o variantes del mismo, por ejemplo, mediante proteólisis, inserción de un codón de inicio, eliminación de los codones que codifican los aminoácidos eliminados con la inserción concomitante de un codón de parada o mediante la inserción de un codón de parada en la secuencia codificante. En algunos aspectos, los fragmentos abarcados en el presente documento son el resultado de la eliminación de los 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más aminoácidos N-terminales desde el extremo N-terminal en relación con la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19 o variantes de los mismos, por ejemplo, mediante proteólisis o mediante inserción de un codón de inicio en la secuencia codificante.

En algunos aspectos, los fragmentos abarcados en el presente documento son el resultado de la eliminación de los 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 aminoácidos N-terminales en relación con la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19 o variantes de los mismos, por ejemplo, mediante proteólisis o mediante inserción de un codón de inicio en la secuencia codificante.

"Suficientemente homóloga" se usa en el presente documento para hacer referencia a una secuencia de aminoácidos o de ácido nucleico que tiene al menos aproximadamente un 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más de homología de secuencia en comparación con una secuencia de referencia, usando uno de los programas de alineamiento descritos en el presente documento usando parámetros convencionales. Un experto en la materia reconocerá que estos valores pueden ajustarse adecuadamente para determinar la homología correspondiente de proteínas codificadas por dos secuencias de ácido nucleico, teniendo en cuenta la degeneración de codones, la similitud de aminoácidos y el posicionamiento del marco de lectura.

En algunos aspectos, la homología de secuencia es frente a la secuencia de longitud completa del polinucleótido que codifica un polipéptido de PtIP-83 o contra la secuencia de longitud completa de un polipéptido de PtIP-83.

En algunos aspectos, el ácido nucleico codifica un polipéptido de PtIP-83 que tiene al menos aproximadamente un 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más identidad de secuencia en comparación con la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17 o SEQ ID NO: 19. En algunos aspectos, la identidad de secuencia se calcula usando el algoritmo ClustalW en el módulo ALIGNX® de la suite informática Vector NTI® (Invitrogen Corporation, Carlsbad, Calif.) con todos los parámetros por defecto. En algunos aspectos, la identidad de secuencia es a lo largo de la longitud completa del polipéptido, calculada usando el algoritmo ClustalW en el módulo ALIGNX de la suite informática Vector NTI (Invitrogen Corporation, Carlsbad, Calif.) con todos los parámetros por defecto.

Para determinar el porcentaje de identidad de dos secuencias de aminoácidos o de dos secuencias de ácido nucleico, las secuencias se alinean con el objetivo de realizar 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 solapantes)x100). En un aspecto, las dos secuencias tienen la misma longitud. En la invención, la comparación es a lo largo de la totalidad de la secuencia de referencia (por ejemplo, a lo largo de la totalidad de la SEQ ID NO: 1). El porcentaje de identidad entre dos secuencias puede determinarse usando técnicas similares a las descritas más adelante, permitiendo o no huecos. Al calcular el porcentaje de identidad, normalmente se cuentan las coincidencias exactas.

La determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias puede lograrse 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. USA 87:2264, modificado como en Karlin y Altschul, (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877. Dicho algoritmo se incorpora en los programas BLASTN y BLASTX de Altschul, et al., (1990) J. Mol. Biol. 215:403. Pueden efectuarse búsquedas de nucleótidos BLAST con el programa BLASTN, puntuación=100, longitud de palabra=12, para obtener secuencias de ácido nucleico homólogas a moléculas de ácido nucleico plaguicidas de las realizaciones. Pueden efectuarse búsquedas de proteínas BLAST con el programa BLASTX, puntuación=50, longitud de palabra=3, para obtener secuencias de aminoácidos homólogas a las moléculas de proteína plaguicidas de las realizaciones. Para obtener alineaciones con huecos con fines de comparación, puede utilizarse Gapped BLAST (en BLAST 2.0) como se describe en Altschul, et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389. Como alternativa, puede usarse PSI-Blast para realizar una búsqueda iterada que detecte relaciones distantes entre moléculas. Véase, Altschul, et al., (1997) anteriormente citado. Cuando se utilizan los programas BLAST, Gapped BLAST y PSI-Blast, pueden usarse los parámetros por defecto de los respectivos programas (por ejemplo, BLASTX y BLASTN). El alineamiento también puede llevarse a cabo manualmente mediante inspección.

Otro ejemplo no limitante de un algoritmo matemático utilizado para la comparación de secuencias es el algoritmo ClustalW (Higgins, et al., (1994) Nucleic Acids Res. 22:4673-4680). ClustalW compara secuencias y alinea la totalidad de la secuencia de aminoácidos o de ADN y por tanto, puede proporcionar datos acerca de la conservación de secuencia de la secuencia de aminoácidos completa. El algoritmo ClustalW se usa en varios paquetes informáticos de análisis de ADN/aminoácidos comerciales, tal como el módulo ALIGNX® de la suite informática Vector NTI® (Invitrogen Corporation, Carlsbad, Calif.). Tras el alineamiento de secuencias de aminoácidos con ClustalW, puede evaluarse el porcentaje de identidad de aminoácidos. Un ejemplo no limitante de un programa informático útil para el análisis de alineamientos de ClustalW es GENEDOC™. GENEDOC™ (Karl Nicholas) permite la evaluación de la similitud e identidad de aminoácidos (o de 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 forma parte del paquete informático GCG Wisconsin Genetics, versión 10 (disponible de Accelrys, Inc., 9685 Scranton Rd., San Diego, Calif., EE. UU.). Cuando se utiliza el programa ALIGN para comparar secuencias de aminoácidos, puede usarse una tabla de ponderación de

restos PAM120, una penalización por longitud de hueco de 12 y una penalización por hueco de 4.

Otro ejemplo no limitante de un algoritmo matemático utilizado para la comparación de secuencias es el algoritmo de Needleman y Wunsch, (1970) J. Mol. Biol. 48(3):443-453, usándose el programa informático GAP, versión 10, para determinar la identidad o similitud de secuencia usando los siguientes parámetros por defecto: % de identidad y % de similitud para una secuencia de ácido nucleico usando una ponderación GAP de 50 y una ponderación de longitud de 3 y la matriz de puntuación nwsgapdna.cmpii; % de identidad o % de similitud para una secuencia de aminoácidos usando ponderación GAP de 8 y ponderación de longitud de 2 y el programa de puntuación BLOSUM62. También pueden usarse programas equivalentes. En el presente documento, "programa equivalente" se usa para hacer referencia a cualquier programa de comparación de secuencias que, para dos secuencias cualesquiera en cuestión, genera un alineamiento que tiene coincidencias de restos de nucleótidos idénticos y un porcentaje de identidad de secuencia idéntica cuando se compara con el alineamiento correspondiente generado mediante GAP, versión 10.

Las realizaciones también abarcan moléculas de ácido nucleico que codifican variantes del polipéptido de PtIP-83. Las "variantes" de las secuencias de ácido nucleico que codifican el polipéptido de PtIP-83 incluyen aquellas secuencias que codifican los polipéptidos de PtIP-83 divulgados en el presente documento, pero que difieren de manera conservativa debido a la degeneración del código genético, así como aquellas que son suficientemente idénticas, como se ha analizado anteriormente. Se pueden identificar variantes alélicas de origen natural mediante el uso de técnicas de biología molecular bien conocidas, tales como reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y técnicas de hibridación, como se ha indicado anteriormente. Las secuencias de ácido nucleico variantes también incluyen secuencias de ácido nucleico derivadas sintéticamente que se han generado, por ejemplo, usando mutagénesis dirigida al sitio, pero que siguen codificando los polipéptidos de PtIP-83 divulgados como se ha analizado anteriormente.

La presente divulgación proporciona polinucleótidos aislados o recombinantes que codifican cualquiera de los polipéptidos de PtIP-83 divulgados en el presente documento. Los expertos habituales en la materia apreciarán fácilmente que debido a la degeneración del código genético, existe una multitud de secuencias de nucleótidos que codifican polipéptidos de PtIP-83 de la presente divulgación. La tabla 1 es una tabla de codones que proporciona los codones sinónimos para cada aminoácido. Por ejemplo, los codones AGA, AGG, CGA, CGC, CGG y CGU codifican todos el aminoácido arginina. Por lo tanto, en cada posición en los ácidos nucleicos de la divulgación donde se especifica por medio de un codón una arginina, puede alterarse el codón a cualquiera de los codones correspondientes descritos anteriormente, sin alterar el polipéptido codificado. Se entiende que U en una secuencia de ARN corresponde a T en una secuencia de ADN.

35

Tabla 1

Alanina	Ala	A	GCA	GCC	GCG	CG		
Cisteína	Cys		UGC	UGU				
Acido aspártico	Asp	D	GAC	GAU				
Acido glutámico	Glu	E	GAA	GAG				
Fenilalanina	Phe	F	UUC	UUU				
Glicina	Gly	G	GGA	GGC	GGG	GGU		
Histidina	His		CAC	CAU				
Isoleucina	Ile	I	AUA	AUC	AUU			
Lisina	Lys	K	AAA	AAG				
Leucina	Leu	L	UUA	UUG	CUA	CUC	CUG	CUU
Metionina	Met	M	AUG					
Asparagina	Asn	N	AAC	AAU				
Prolina	Pro	P	CCA	CCC	CCG	CCU		
Glutamina	Gln	Q	CAA	CAG				
Arginina	Arg	R	AGA	AGG	CGA	CGC	CGG	CGU
Serina	Ser	S	AGC	AGU	UCA	UCC	UCG	UCC
Treonina	Thr	T	ACA	ACC	ACG	ACU		
Valina	Val	V	GUA	GUC	GUG	GUU		
Triptófano	Trp	W	TGG					
Tirosina	Tyr	Y	UAC	UAU				

El experto en la materia apreciará además que pueden introducirse cambios mediante mutación de las secuencias de ácido nucleico, dando lugar de este modo a cambios en la secuencia de ácido nucleico de los polipéptidos de PtIP-83 codificados,

40 sin alterar la actividad biológica de las proteínas. Por lo tanto, pueden crearse moléculas de ácido nucleico variantes introduciendo una o más sustituciones, adiciones y/o eliminaciones de nucleótidos en la secuencia de ácido nucleico correspondiente divulgada en el presente documento, de tal forma que se introducen una o más sustituciones, adiciones o eliminaciones de aminoácidos en la proteína codificada. Pueden introducirse mutaciones mediante técnicas convencionales, tales como mutagénesis dirigida al sitio y mutagénesis mediada por la PCR. Dichas

secuencias de ácido nucleico variantes también están abarcadas por la presente divulgación.

Como alternativa, pueden producirse secuencias de ácido nucleico variantes introduciendo mutaciones aleatoriamente a lo largo de la totalidad o parte de la secuencia codificante, tal como mediante mutagénesis de saturación y pueden explorarse los mutantes resultantes respecto de su capacidad para conferir actividad plaguicida para identificar mutantes que conservan la actividad. Después de la mutagénesis, la proteína codificada puede expresarse recombinantemente y puede determinarse la actividad de la proteína usando técnicas de ensayo convencionales.

Los polinucleótidos de la divulgación y los fragmentos de los mismos se usan opcionalmente como sustratos para una variedad de reacciones de recombinación y de recombinación recursiva, además de métodos de clonación convencionales como se expone en, por ejemplo, Ausubel, Berger y Sambrook, es decir, para producir homólogos de polipéptidos plaguicidas adicionales y fragmentos de los mismos con propiedades deseadas. Se conoce una variedad de dichas reacciones, incluyendo aquellas desarrolladas por los inventores y sus colaboradores. Los métodos para producir una variante de cualquier ácido nucleico listado en el presente documento que comprenden recombinar de manera recursiva dicho polinucleótido con un segundo polinucleótido (o más), formando de este modo una biblioteca de polinucleótidos variantes, también son aspectos de la divulgación, así como las bibliotecas producidas, las células que comprenden las bibliotecas y cualquier polinucleótido recombinante producido mediante dichos métodos. Además, dichos métodos comprenden opcionalmente seleccionar un polinucleótido variante de dichas bibliotecas basándose en la actividad plaguicida, como en donde se efectúa recombinación recursiva *in vitro* o *in vivo*.

Una variedad de protocolos de generación de diversidad, incluyendo protocolos de recombinación recursiva de ácidos nucleicos, se encuentran disponibles y se describen completamente en la técnica. Los procedimientos pueden usarse por separado y/o en combinación para producir una o más variantes de un ácido nucleico o un conjunto de ácidos nucleicos, así como variantes de proteínas codificadas. De manera individual y colectiva, estos procedimientos proporcionan modos robustos ampliamente aplicables para generar ácidos nucleicos y conjuntos de ácidos nucleicos diversificados (incluyendo, por ejemplo, bibliotecas de ácidos nucleicos) útiles, por ejemplo, para la modificación por ingeniería genética o la rápida evolución de ácidos nucleicos, proteínas, vías, células y/u organismos con características nuevas y/o mejoradas.

Aunque se hacen distinciones y clasificaciones a lo largo del presente análisis por claridad, se apreciará que las técnicas normalmente no son mutuamente excluyentes. De hecho, los diversos métodos pueden usarse individualmente o en combinación, en paralelo o en serie, para obtener diversas variantes de secuencia.

El resultado de cualquiera de los procedimientos de generación de diversidad descritos en el presente documento puede ser la generación de uno o más ácidos nucleicos, que pueden seleccionarse o explorarse respecto de ácidos nucleicos con o que confieren propiedades deseadas o que codifican proteínas con o que confieren propiedades deseables. Después de la diversificación mediante uno o más de los métodos del presente documento o disponibles de otro modo para un experto en la materia, pueden seleccionarse cualquier ácido nucleico que se produzca respecto de una actividad o propiedad deseada, por ejemplo, actividad plaguicida o, dicha actividad a un pH deseado, etc. Esto puede incluir identificar cualquier actividad que pueda detectarse, por ejemplo, en un formato automatizado o susceptible de optimización, mediante cualquiera de los ensayos en la técnica, véase, por ejemplo, el análisis de la exploración de actividad insecticida, más adelante. Puede evaluarse una variedad de propiedades relacionadas (o incluso no relacionadas), en serie o en paralelo, según el criterio del experto.

Las descripciones de una variedad de procedimientos de generación de diversidad para generar secuencias de ácidos nucleicos modificadas, por ejemplo, aquellas que codifican polipéptidos que tienen actividad plaguicida o fragmentos de los mismos, se encuentran en las siguientes publicaciones y las referencias citadas en las mismas: Soong, et al., (2000) *Nat Genet* 25(4):436-439; Stemmer, et al., (1999) *Tumor Targeting* 4:1-4; Ness, et al., (1999) *Nat Biotechnol* 17:893-896; Chang, et al., (1999) *Nat Biotechnol* 17:793-797; Minshull y Stemmer, (1999) *Curr Opin Chem Biol* 3:284-290; Christians, et al., (1999) *Nat Biotechnol* 17:259-264; Crameri, et al., (1998) *Nature* 391:288-291; Crameri, et al., (1997) *Nat Biotechnol* 15:436-438; Zhang, et al., (1997) *PNAS USA* 94:4504-4509; Patten, et al., (1997) *Curr Opin Biotechnol* 8:724-733; Crameri, et al., (1996) *Nat Med* 2: 100-103; Crameri, et al., (1996) *Nat Biotechnol* 14:315-319; Gates, et al., (1996) *J Mol Biol* 255:373-386; Stemmer, (1996) "Sexual PCR and Assembly PCR" en: *The Encyclopedia of Molecular Biology*. VCH Publishers, Nueva York. págs. 447-457; Crameri y Stemmer, (1995) *BioTechniques* 18:194-195; Stemmer, et al., (1995) *Gene*, 164:49-53; Stemmer, (1995) *Science* 270: 1510; Stemmer, (1995) *Bio/Technology* 13:549-553; Stemmer, (1994) *Nature* 370:389-391 y Stemmer, (1994) *PNAS USA* 91:10747-10751.

Los métodos mutacionales para generar diversidad incluyen, por ejemplo, mutagénesis dirigida al sitio (Ling, et al., (1997) *Anal Biochem* 254(2): 157-178; Dale, et al., (1996) *Methods Mol Biol* 57:369-374; Smith, (1985) *Ann Rev Genet* 19:423-462; Botstein y Shortle, (1985) *Science* 229:1193-1201; Carter, (1986) *Biochem J* 237:1-7 y Kunkel, (1987) "The efficiency of oligonucleotide directed mutagenesis" en *Nucleic Acids & Molecular Biology* (Eckstein y Lilley, eds., Springer Verlag, Berlín); mutagénesis usando moldes que contienen uracilo (Kunkel, (1985) *PNAS USA* 82:488-492; Kunkel, et al., (1987) *Methods Enzymol* 154:367-382 y Bass, et al., (1988) *Science* 242:240-245); mutagénesis dirigida con oligonucleótidos (Zoller y Smith, (1983) *Methods Enzymol* 100:468-500; Zoller y Smith, (1987) *Methods Enzymol* 154:329-350 (1987); Zoller y Smith, (1982) *Nucleic Acids Res* 10:6487-6500), mutagénesis de ADN modificado con fosforotioato (Taylor, et al., (1985) *Nucl Acids Res* 13:8749-8764; Taylor, et al., (1985) *Nucl Acids Res* 13:8765-8787

(1985); Nakamaye y Eckstein, (1986) Nucl Acids Res 14:9679-9698; Sayers, et al., (1988) Nucl Acids Res 16:791-802 y Sayers, et al., (1988) Nucl Acids Res 16:803-814); mutagénesis usando ADN dúplex con huecos (Kramer, et al., (1984) Nucl Acids Res 12:9441-9456; Kramer y Fritz, (1987) Methods Enzymol 154:350-367; Kramer, et al., (1988) Nucl Acids Res 16:7207 y Fritz, et al., (1988) Nucl Acids Res 16:6987-6999).

5 Los métodos adicionales adecuados incluyen reparación de emparejamientos erróneos puntuales (Kramer, et al., (1984) Cell 38:879-887), mutagénesis usando cepas hospedadoras deficientes para reparación (Carter, et al., (1985) Nucl Acids Res 13:4431-4443 y Carter, (1987) Methods in Enzymol 154:382-403), mutagénesis por eliminación (Eghtedarzadeh y Henikoff, (1986) Nucl Acids Res 14:5115), restricción-selección y restricción-purificación (Wells, et al., (1986) Phil Trans R Soc Lond A 317:415-423), mutagénesis mediante síntesis génica total (Nambiar, et al., (1984) Science 223:1299-1301; Sakamar y Khorana, (1988) Nucl Acids Res 14:6361-6372; Wells, et al., (1985) Gene 34:315-323 y Grundström, et al., (1985) Nucl Acids Res 13:3305-3316), reparación de roturas bicatenarias (Mandrecki, (1986) PNAS USA, 83:7177-7181 y Arnold, (1993) Curr Opin Biotech 4:450-455). Pueden encontrarse detalles adicionales acerca de varios de los métodos anteriores en Methods Enzymol Volume 154, que también describe controles útiles para resolver problemas con diversos métodos de mutagénesis.

Pueden encontrarse detalles adicionales referentes a varios métodos de generación de diversidad en las siguientes Patentes de los Estados Unidos, Publicaciones y Solicitudes PCT y publicaciones EPO: Patente de los Estados Unidos n.º 5.723.323, Patente de los Estados Unidos n.º 5.763.192, Patente de los Estados Unidos n.º 5.814.476, Patente de los Estados Unidos n.º 5.817.483, Patente de los Estados Unidos n.º 5.824.514, Patente de los Estados Unidos n.º 5.976.862, Patente de los Estados Unidos n.º 5.605.793, Patente de los Estados Unidos n.º 5.811.238, Patente de los Estados Unidos n.º 5.830.721, Patente de los Estados Unidos n.º 5.834.252, Patente de los Estados Unidos n.º 5.837.458, WO 1995/22625, WO 1996/33207, WO 1997/20078, WO 1997/35966, WO 1999/41402, WO 1999/41383, WO 1999/41369, WO 1999/41368, EP 752008, EP 0932670, WO 1999/23107, WO 1999/21979, WO 1998/31837, WO 1998/27230, WO 1998/27230, WO 2000/00632, WO 2000/09679, WO 1998/42832, WO 1999/29902, WO 1998/41653, WO 1998/41622, WO 1998/42727, WO 2000/18906, WO 2000/04190, WO 2000/42561, WO 2000/42559, WO 2000/42560, WO 2001/23401 y PCT/US01/06775.

Las secuencias de nucleótidos de las realizaciones también pueden usarse para aislar secuencias correspondientes de helechos u otras plantas primitivas, en particular, una especie de *Asplenium*, *Polypodium*, *Adiantum*, *Platyserium*, *Nephrolepis*, *Ophioglossum*, *Colysis*, *Bolbitis*, *Blechnum*, *Selaginella*, *Lycopodium* y *Huperzia*. De esta manera, pueden usarse métodos tales como PCR e hibridación para identificar dichas secuencias basándose en su homología de secuencia respecto de las secuencias expuestas en el presente documento. Las realizaciones abarcan secuencias que se seleccionan basándose en su identidad de secuencia respecto de las secuencias completas expuestas en el presente documento o de fragmentos de las mismas. Dichas secuencias incluyen secuencias que son ortólogos de las secuencias divulgadas. El término "ortólogos" se refiere a genes obtenidos de un gen ancestral común y que se encuentran en diferentes especies como resultado del proceso de especiación. Los genes encontrados en diferentes especies se consideran ortólogos cuando sus secuencias de nucleótidos y/o sus secuencias de proteínas codificadas comparten identidad sustancial, como se define en otras partes del presente documento. Las funciones de los ortólogos normalmente se encuentran altamente conservadas entre especies.

En un enfoque de PCR, pueden diseñarse cebadores oligonucleotídicos para su uso en reacciones PCR para amplificar secuencias de ADN correspondientes a partir de ADNc o ADN genómico extraído de cualquier organismo de interés. Se conocen generalmente métodos para diseñar cebadores de PCR y de clonación mediante la PCR y se divulgan en Sambrook, et al., (1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2.ª ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Plainview, Nueva York), en lo sucesivo, "Sambrook". Véase también, Innis, et al., eds. (1990) PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications (Academic Press, Nueva York); Innis y Gelfand, eds. (1995) PCR Strategies (Academic Press, Nueva York); e Innis y Gelfand, eds. (1999) PCR Methods Manual (Academic Press, Nueva York). Los métodos de PCR conocidos incluyen, pero sin limitación, métodos usando cebadores emparejados, cebadores anidados, cebadores específicos individuales, cebadores degenerados, cebadores específicos para genes, cebadores específicos para vectores y cebadores parcialmente con emparejamientos erróneos.

Para identificar potenciales polipéptidos de PtIP-83 de colecciones de helechos o musgos, pueden someterse a detección sistemática lisados de células de helechos o musgos con anticuerpos generados contra un polipéptido de PtIP-83 y/o polipéptidos de PtIP-83 usando métodos de transferencia de Western y/o ELISA. Este tipo de ensayos puede llevarse a cabo en un modo de alto rendimiento. Las muestras positivas pueden analizarse adicionalmente mediante diversas técnicas, tales como purificación e identificación de proteínas a base de anticuerpos. Se conocen bien en la técnica métodos para generar anticuerpos, como se describen más adelante.

Como alternativa, puede usarse un método de identificación de proteínas basado en espectrometría de masas para identificar homólogos de polipéptidos de PtIP-83 usando protocolos en las referencias bibliográficas (Scott Patterson, (1998), 10.22, 1-24, Current Protocol in Molecular Biology, publicado por John Wiley & Son Inc). Específicamente, se usa un método de identificación de proteínas basado en CL-EM/EM para asociar los datos de EM de un lisado celular dado o de muestras enriquecidas de peso molecular deseado (cortadas de un gel de SDS-PAGE de bandas de peso molecular relevantes respecto de polipéptidos de PtIP-83) con información de secuencia de polipéptidos PtIP-83 de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID

NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19 y sus homólogos. Cualquier coincidencia en las secuencias peptídicas indica el potencial de tener las proteínas homólogas en las muestras. Pueden usarse técnicas adicionales (purificación de proteínas y biología molecular) para aislar la proteína e identificar las secuencias de los homólogos.

5 En los métodos de hibridación, puede usarse la totalidad o parte de la secuencia de ácido nucleico plaguicida para explorar bibliotecas de ADNc o genómicas. Se conocen de manera general métodos para la construcción de dichas bibliotecas de ADNc y genómicas y se divulgan en Sambrook y Russell, (2001), *anteriormente citado*. Las denominadas 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, tal como ^{32}P o cualquier otro marcador detectable, tal como otros radioisótopos, un compuesto fluorescente, una enzima o un cofactor enzimático. Pueden prepararse sondas para hibridación marcando oligonucleótidos sintéticos basándose en la secuencia de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 divulgada en el presente documento. Además, pueden usarse cebadores degenerados diseñados basándose en nucleótidos conservados o restos de aminoácidos en la secuencia de ácido nucleico que hibrida en condiciones rigurosas a al menos aproximadamente 12, al menos aproximadamente 25, al menos aproximadamente 50, 75, 100, 125, 150, 175 o 200 nucleótidos consecutivos de secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido de PtIP-83 de la divulgación o un fragmento o variante del mismo. Se conocen generalmente en la técnica métodos para la preparación de sondas para hibridación y se divulgan en Sambrook y Russell, (2001), *anteriormente citado*.

20 Por ejemplo, puede usarse una secuencia de ácido nucleico completa, que codifica un polipéptido de PtIP-83, divulgada en el presente documento o una o más porciones de la misma, como sonda capaz de hibridar específicamente con secuencias de ácido nucleico correspondientes que codifican secuencias similares al polipéptido de PtIP-83 y ARN mensajeros. Para lograr la hibridación específica en una variedad de condiciones, dichas sondas incluyen secuencias que son únicas y tienen preferentemente al menos aproximadamente 10 nucleótidos de longitud o al menos aproximadamente 20 nucleótidos de longitud. Dichas sondas pueden usarse para amplificar secuencias plaguicidas correspondientes de un organismo mediante la PCR. Esta técnica puede usarse para aislar secuencias codificantes adicionales de un organismo deseado o como un ensayo diagnóstico para determinar la presencia de secuencias codificantes en un organismo. Las técnicas de hibridación incluyen exploración de hibridación de bibliotecas de ADN emplacadas (ya sean placas o colonias; véase, por ejemplo, Sambrook, et al., (1989) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2.^a ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.). La hibridación de dichas secuencias puede llevarse a cabo en condiciones rigurosas. En el presente documento, se usa "condiciones rigurosas" o "condiciones de hibridación rigurosas" para hacer referencia a condiciones en las que una sonda hibridará con su secuencia diana en un grado detectablemente mayor que con otras secuencias (por ejemplo, al menos 2 veces respecto del fondo). Las condiciones rigurosas dependen de la secuencia y serán distintas en circunstancias distintas. Mediante el control de la rigurosidad de las condiciones de hibridación y/o lavado, pueden identificarse secuencias diana que son 100 % complementarias a la sonda (sondado de homólogos). Como alternativa, se pueden ajustar las condiciones de rigurosidad para permitir cierto grado de emparejamiento erróneo en secuencias, de tal forma que se detectan grados de similitud menores (sondado heterólogo). En general, una sonda tiene menos de aproximadamente 40 1000 nucleótidos de longitud, preferentemente menos de 500 nucleótidos de longitud.

Típicamente, las condiciones rigurosas serán aquellas en las que la concentración salina sea menor de aproximadamente 1,5 M de ion Na, típicamente una concentración de ion Na (u otras sales) de aproximadamente 0,01 a 1,0 M a pH de 7,0 a 8,3 y la temperatura es de al menos aproximadamente 30 °C para sondas cortas (por ejemplo, de 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 de baja rigurosidad ejemplares incluyen hibridación con una solución tampón de formamida del 30 al 35 %, NaCl 1 M, SDS (dodecilsulfato de sodio) al 1 % a 37 °C y un lavado en de 1 x a 2xSSC (20xSSC= NaCl 3,0 M/citrato trisódico 0,3 M) a de 50 a 55 °C. Las 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 de 0,5x a 1 xSSC a de 55 a 60 °C. Las condiciones de alta rigurosidad ejemplares incluyen hibridación en formamida al 50 %, NaCl 1 M, SDS al 1 % a 37 °C y un lavado en 0,1 xSSC a de 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, normalmente de aproximadamente 4 a aproximadamente 12 horas.

55 La especificidad es normalmente la función de los lavados después de la hibridación, siendo factores críticos la fuerza iónica y la temperatura de la solución de lavado final. Para los híbridos de ADN-ADN, puede calcularse de manera aproximada la T_f a partir de la ecuación de Meinkoth y Wahl, (1984) *Anal. Biochem.* 138:267-284: $T_f = 81,5 \text{ °C} + 16,6 (\log M) + 0,41 (\% \text{ GC}) - 0,61 (\% \text{ form}) - 500/L$; donde M es la molaridad de los cationes monovalentes, % GC es el porcentaje de nucleótidos de guanosina y citosina en el ADN, % form es el porcentaje de formamida en la solución de hibridación y L es la longitud del híbrido en pares de bases. La T_f es la temperatura (en condiciones de fuerza iónica y pH definidas) a la cual hibrida un 50 % de la secuencia diana complementaria con una sonda perfectamente coincidente. La T_f se reduce en aproximadamente 1 °C por cada 1 % de emparejamiento erróneo; por lo tanto, la T_f , la hibridación y/o las condiciones de lavado pueden ajustarse para hibridar con secuencias de la identidad deseada. Por ejemplo, en caso de que se pretenda obtener secuencias con ≥ 90 % de identidad, la T_f puede reducirse en aproximadamente 10 °C. En general, las condiciones rigurosas se seleccionan para que sean aproximadamente 5 °C

inferiores a al punto de fusión térmico (Tf) para la secuencia específica y es complementaria en condiciones de fuerza iónica y pH definidas. Sin embargo, las condiciones altamente rigurosas pueden utilizar una hibridación y/o lavado a 1, 2, 3 o 4 °C inferiores al punto de fusión térmico (Tf); las condiciones moderadamente rigurosas pueden utilizar una hibridación y/o lavado a 6, 7, 8, 9 o 10 °C inferiores al punto de fusión térmico (Tf); las condiciones baja rigurosidad pueden utilizar una hibridación y/o lavado a 11, 12, 13, 14, 15 o 20 °C inferiores al punto de fusión térmico (Tf). Usando la ecuación, las composiciones de hibridación y lavado y la Tm deseada, los expertos habituales en la materia entenderán que se describen inherentemente variaciones en la rigurosidad de las soluciones de hibridación y/o lavado. En caso de que el grado de emparejamiento erróneo dé como resultado una Tf de menos de 45 °C (solución acuosa) o 32 °C (solución de formamida), se prefiere aumentar la concentración de SSC, de tal forma que puede usarse una mayor temperatura. Se encuentra una guía extensa para la hibridación de ácidos nucleicos en Tijssen, (1993) Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology-Hybridization with Nucleic Acid Probes, Parte I, Capítulo 2 (Elsevier, N.Y.); y Ausubel, et al., eds. (1995) Current Protocols in Molecular Biology, Capítulo 2 (Greene Publishing y Wiley-Interscience, Nueva York). Véase, Sambrook, et al., (1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2.ª ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.).

Proteínas y variantes y fragmentos de las mismas

Los polipéptidos de PtlP-83 también están abarcados por la divulgación. "Proteína insecticida de *Pteridophyta*-83", "polipéptido de PtlP-83" y "proteína PtlP-83", como se usa indistintamente en el presente documento, se refiere a un polipéptido que tiene actividad insecticida, incluyendo, pero sin limitación, actividad insecticida contra una o más plagas de insectos del orden de los lepidópteros y/o coleópteros y es suficientemente homóloga a la proteína de SEQ ID NO: 1. Se contempla una variedad de polipéptidos de PtlP-83. Las fuentes de polipéptidos de PtlP-83 o proteínas relacionadas son especies de helechos seleccionadas entre, pero sin limitación, *Polypodium punctatum*, *Lygodium flexuosum*, *Microsorium musifolium*, *Adiantum peruvianum*, *Adiantum trapeziforme* y *Adiantum pedatum*.

"Suficientemente homólogo" se usa en el presente documento para hacer referencia a una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 40 %, 45 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 %, 61 %, 62 %, 63 %, 64 %, 65 %, 66 %, 67 %, 68 %, 69 %, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más de homología de secuencia en comparación con una secuencia de referencia, usando uno de los programas de alineamiento descritos en el presente documento usando parámetros convencionales. En la invención, la homología de secuencia es frente a la secuencia de longitud completa de un polipéptido de PtlP-83. En la invención, el polipéptido de PtlP-83 tiene al menos un 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más identidad de secuencia en comparación con la SEQ ID NO: 1. Un experto en la materia reconocerá que pueden ajustarse de manera adecuada estos valores para determinar la homología correspondiente de las proteínas, teniendo en cuenta la similitud de aminoácidos. En algunas realizaciones, la identidad de secuencia se calcula usando el algoritmo ClustalW en el módulo ALIGNX® de la suite informática Vector NTI® (Invitrogen Corporation, Carlsbad, Calif.) con todos los parámetros por defecto. En algunas realizaciones, la identidad de secuencia es a lo largo de la longitud completa del polipéptido, calculada usando el algoritmo ClustalW en el módulo ALIGNX® de la suite informática Vector NTI® (Invitrogen Corporation, Carlsbad, Calif.) con todos los parámetros por defecto.

Como se usa en el presente documento, los términos "proteína", "molécula de péptido" o "polipéptido" incluyen cualquier molécula que comprenda cinco o más aminoácidos. Es de sobra conocido en la técnica que las moléculas de proteína, péptido o polipéptido pueden sufrir modificación, incluyendo modificaciones postraduccionales, tales como, pero sin limitación, formación de enlaces disulfuro, glucosilación, fosforilación u oligomerización. Por lo tanto, como se usa en el presente documento, los términos "proteína", "molécula de péptido" o "polipéptido" incluyen cualquier proteína que se modifica por medio de cualquier proceso biológico o no biológico. Los términos "aminoácido" y "aminoácidos" se refieren a todos los L-aminoácidos de origen natural.

Una "proteína recombinante" o un "polipéptido recombinante" se usa en el presente documento para hacer referencia a una proteína que ya no se encuentra en su ambiente natural, por ejemplo, *in vitro* o en una célula hospedadora bacteriana o vegetal recombinante. Una "proteína purificada" o un "polipéptido purificado" se usa en el presente documento para hacer referencia a una proteína que está sustancialmente libre de material celular. Un polipéptido de PtlP-83 que se encuentra sustancialmente libre de material celular incluye preparaciones de proteína que tienen menos de aproximadamente un 30 %, 20 %, 10 % o 5 % (en peso seco) de proteína no plaguicida (también citada en el presente documento como una "proteína contaminante").

Los "fragmentos" o "porciones biológicamente activas" incluyen fragmentos de polipéptido que comprenden secuencias de aminoácidos suficientemente idénticas a un polipéptido de PtlP-83 y que muestran actividad insecticida. Los "fragmentos" o "porciones biológicamente activas" de polipéptidos de PtlP-83 incluyen fragmentos que comprenden secuencias de aminoácidos suficientemente idénticas a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17 o SEQ ID NO: 19, en donde el polipéptido de PtlP-83 tiene actividad insecticida. Dichas porciones biológicamente activas pueden prepararse mediante técnicas recombinantes y evaluarse respecto de su actividad insecticida. En algunos aspectos, el fragmento de polipéptido de PtlP-83 es un truncamiento N-terminal y/o C-terminal

de al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 o más aminoácidos desde el extremo N-terminal y/o C-terminal en relación con la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17 o SEQ ID NO: 19, por ejemplo, mediante proteólisis, mediante la inserción de un codón de inicio, mediante la eliminación de los codones que codifican los aminoácidos eliminados y la inserción concomitante de un codón de inicio y/o la inserción de un codón de parada.

En algunos aspectos, los fragmentos del polipéptido de PtIP-83 abarcados en el presente documento son el resultado de la eliminación de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 o más aminoácidos N-terminales en relación con la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19 o variantes de los mismos, por ejemplo, mediante proteólisis o mediante inserción de un codón de inicio, mediante eliminación de los codones que codifican los aminoácidos eliminados y la inserción concomitante de un codón de inicio.

"Variantes", como se usa en el presente documento, se refiere a proteínas o polipéptidos que tienen una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos precursora.

En algunos aspectos, un polipéptido de PtIP-83 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 40 %, 45 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 %, 61 %, 62 %, 63 %, 64 %, 65 %, 66 %, 67 %, 68 %, 69 %, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad respecto de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17 o SEQ ID NO: 19, en donde el polipéptido de PtIP-83 tiene actividad insecticida.

En algunos aspectos, un polipéptido de PtIP-83 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad a lo largo de la longitud completa de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17 o SEQ ID NO: 19.

En algunos aspectos, un polipéptido de PtIP-83 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad a lo largo de la longitud completa de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17 o SEQ ID NO: 19 y tiene al menos una sustitución, eliminación, inserción y/o adición de aminoácidos en el extremo N-terminal o C-terminal en comparación con la secuencia nativa de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17 o SEQ ID NO: 19.

En algunos aspectos, un polipéptido de PtIP-83 comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17 o SEQ ID NO: 19 que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70 o más sustituciones de aminoácidos en comparación con el aminoácido nativo en la posición correspondiente de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17 o SEQ ID NO: 19.

En algunos aspectos, la identidad de secuencia es a lo largo de la longitud completa del polipéptido, calculada usando el algoritmo ClustalW en el módulo ALIGNX® de la suite informática Vector NTI® (Invitrogen Corporation, Carlsbad, Calif.) con todos los parámetros por defecto.

En algunos aspectos, un polipéptido de PtIP-83 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 o 60 sustituciones de aminoácidos, en cualquier combinación, en comparación con el aminoácido nativo en la posición correspondiente de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17 o SEQ ID NO: 19.

En algunos aspectos, un polipéptido de PtIP-83 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 o 29 sustituciones de aminoácidos, en cualquier combinación, en comparación con el aminoácido nativo en la posición correspondiente de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17 o SEQ ID NO: 19.

En algunos aspectos, el polipéptido de PtIP-83 comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17 o SEQ ID NO: 19.

5 En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 comprende una secuencia de aminoácidos de origen no natural. Como se usa en el presente documento, la expresión "secuencia de aminoácidos de origen no natural" significa una secuencia de aminoácidos no encontrada en la naturaleza.

10 En algunos aspectos, el polipéptido de PtIP-83 no es el polipéptido de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17 o SEQ ID NO: 19.

15 En algunos aspectos, el polipéptido de PtIP-83 es una variante del polipéptido de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17 o SEQ ID NO: 19, en donde la variante del polipéptido de PtIP-83 tiene al menos una sustitución, eliminación, inserción y/o adición en el extremo N-terminal o C-terminal en comparación con la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17 o SEQ ID NO: 19.

20 En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 es una variante de la SEQ ID NO: 1, en donde el aminoácido en la posición 53 es Val, Ala, Cys o Thr; el aminoácido en la posición 54 es Lys, Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 55 es Arg, Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 56 es Leu, Glu, Phe, Ile, Met, Thr o Val; el aminoácido en la posición 57 es Tyr, Cys, Ile, Leu, Met, Thr o Val; el aminoácido en la posición 58 es Val, Cys, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 59 es Phe, Leu, Met, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 60 es Ala, Cys, Gly, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 61 es Asp, Glu, His o Ser; el aminoácido en la posición 62 es Val, Ala, Cys, Ile, Leu o Thr; el aminoácido en la posición 63 es Val, Ala, Cys, Ile, Leu, Met o Thr; el aminoácido en la posición 64 es Glu, Ala, Cys, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 65 es Leu, Ala, Cys, Phe, His, Ile, Met, Asn, Gln, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 66 es Pro, Asp, Gly, Met, Gln o Arg; el aminoácido en la posición 363 es Gln, Ala, Cys, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Asn, Arg, Ser, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 364 es Ile, Ala, Cys, Glu, Phe, His, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 365 es Leu, Ala, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Met, Asn, Arg, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 366 es Gly, Ala, Cys, Phe, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 367 es Ser, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 368 es Tyr, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 369 es Leu, Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, Ile, Met, Thr o Val; el aminoácido en la posición 370 es Leu, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Met, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 371 es Gln, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, Ile, Lys, Leu, Asn, Arg, Ser, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 372 es Gln, Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Asn, Arg, Ser, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 373 es Asn, Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Gln, Ser, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 556 es Trp, Phe, Thr o Tyr; el aminoácido en la posición 557 es Arg, Cys, Asp, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 558 es Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 559 es Lys, Ala, Cys, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 560 es Cys, Ala, Phe, Gly, Ile, Met, Asn, Arg, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 561 es Lys, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Arg, Ser, Thr, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 562 es Asn, Cys, Asp, Glu, Gly, His, Leu, Met, Arg, Ser, Thr, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 563 es Val, Ala, Cys, Asp, Phe, His, Ile, Leu, Met, Asn, Gln, Thr o Trp; el aminoácido en la posición 564 es Ala, Cys, Gly, Met, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 646 es Leu, Ala, Cys, Gly, Ile, Met, Asn, Gln, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 647 es Leu, Asp, Gly, Met, Asn, Gln o Thr; el aminoácido en la posición 648 es Met, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 649 es Pro, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 650 es Thr, Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 651 es Glu, Ala, Cys, Asp, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 652 es Leu, Cys, Phe, Ile, Lys, Met, Pro, Arg, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 653 es Thr, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Pro, Arg, Ser, Val o Trp; el aminoácido en la posición 654 es Thr, Ala, Cys, Phe, Ile, Lys, Leu, Met, Pro, Arg, Ser, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 655 es Trp, Phe o Tyr; el aminoácido en la posición 771 es Arg, Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Asn, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 772 es Arg, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Pro, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 773 es Asp, Ala, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 774 es Gln, Ala, Asp, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 775 es Val, Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, His, Ile, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr o Tyr; el aminoácido en la posición 776 es Leu, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 777 es Pro, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 778 es Phe, Ala, His, Ile, Leu, Met, Asn, Gln, Ser, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 779 es Gln, Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, His, Lys, Leu, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 780 es Ala, Cys, Asn, Pro, Gln o Ser; el aminoácido en la posición 781 es Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 782 es Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Met, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido

en la posición 783 es Pro, Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, His, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 784 es Leu, Ala, Glu, Phe, His, Ile, Lys, Met, Asn, Pro, Gln, Ser, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 785 es Asn, Ala, Cys, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; y el aminoácido en la posición 786 es Tyr, Phe, Ile, Leu o Trp.

5

En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 es una variante de la SEQ ID NO: 1, en donde el aminoácido en la posición 1 es Met o está eliminado; el aminoácido en la posición 2 es Ala o está eliminado; el aminoácido en la posición 3 es Leu, Val o está eliminado; el aminoácido en la posición 4 es Val, Met o Leu; el aminoácido en la posición 7 es Gly o Ser; el aminoácido en la posición 8 es Lys o Thr; el aminoácido en la posición 10 es Phe o Tyr; el aminoácido en la posición 11 es Glu o Arg; el aminoácido en la posición 18 es Met o Ile; el aminoácido en la posición 19 es Gly, Pro o Ala; el aminoácido en la posición 20 es Val o está eliminado; el aminoácido en la posición 21 es Leu o Val; el aminoácido en la posición 23 es Arg o Gln; el aminoácido en la posición 37 es Val o Leu; el aminoácido en la posición 38 es Arg o Asn; el aminoácido en la posición 40 es Ala o Ser; el aminoácido en la posición 43 es Asn o Asp; el aminoácido en la posición 45 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 46 es Gln o Glu; el aminoácido en la posición 48 es Glu, Pro o Val; el aminoácido en la posición 51 es Glu o Gly; el aminoácido en la posición 52 es Lys, Arg o Thr; el aminoácido en la posición 56 es Leu o Val; el aminoácido en la posición 59 es Phe o Leu; el aminoácido en la posición 66 es Pro o Ala; el aminoácido en la posición 67 es Val, Pro o Thr; el aminoácido en la posición 68 es Val, Arg, Phe o Gly; el aminoácido en la posición 69 es Glu, Ala o Lys; el aminoácido en la posición 70 es Trp, Thr, His, Tyr o Arg; el aminoácido en la posición 71 es Arg, Pro o está eliminado; el aminoácido en la posición 72 es Trp, Asp, Leu o está eliminado; el aminoácido en la posición 73 es Pro, Gln, Asn, His o está eliminado; el aminoácido en la posición 74 es Pro, Met o Thr; el aminoácido en la posición 75 es Gln, His o Arg; el aminoácido en la posición 76 es Ile, Met o Leu; el aminoácido en la posición 84 es Ile o Val; el aminoácido en la posición 91 es Trp o Phe; el aminoácido en la posición 93 es Thr o Ile; el aminoácido en la posición 94 es Asp o Gly; el aminoácido en la posición 96 es Arg o Ser; el aminoácido en la posición 97 es Gln, Phe o Arg; el aminoácido en la posición 98 es Ser o está eliminado; el aminoácido en la posición 99 es Asp o Ala; el aminoácido en la posición 100 es Thr o Ala; el aminoácido en la posición 101 es Glu, Thr o Trp; el aminoácido en la posición 103 es His, Arg, Glu o Gln; el aminoácido en la posición 105 es Thr o Pro; el aminoácido en la posición 108 es Lys, Gln o Glu; el aminoácido en la posición 109 es Leu o Val; el aminoácido en la posición 111 es Ala o Thr; el aminoácido en la posición 112 es Ile, Arg, Thr o está eliminado; el aminoácido en la posición 113 es Gln, Ala, Gly o está eliminado; el aminoácido en la posición 114 es Arg, Glu o Ile; el aminoácido en la posición 115 es Glu o Gln; el aminoácido en la posición 116 es Glu, Asn, Gln o Arg; el aminoácido en la posición 117 es Asn, Val, Tyr o Phe; el aminoácido en la posición 118 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 119 es Trp o Ser; el aminoácido en la posición 122 es Thr, Lys o Ala; el aminoácido en la posición 124 es Ala o Thr; el aminoácido en la posición 126 es Gly o Asp; el aminoácido en la posición 127 es Met o Ala; el aminoácido en la posición 128 es Asn o Lys; el aminoácido en la posición 131 es Val, Ile o Thr; el aminoácido en la posición 133 es Ile o Val; el aminoácido en la posición 134 es His o Tyr; el aminoácido en la posición 135 es Ala o Gly; el aminoácido en la posición 137 es Glu o Lys; el aminoácido en la posición 139 es Gln o Glu; el aminoácido en la posición 140 es Val, Arg o Leu; el aminoácido en la posición 141 es Gly o Ser; el aminoácido en la posición 142 es Val o Pro; el aminoácido en la posición 144 es Thr, Leu, Phe o Tyr; el aminoácido en la posición 145 es Met, Pro o Asn; el aminoácido en la posición 146 es Ser, Gly o Asn; el aminoácido en la posición 147 es Trp o Asn; el aminoácido en la posición 148 es Ser, Ala o Pro; el aminoácido en la posición 149 es Ser o está eliminado; el aminoácido en la posición 150 es Val, Ile o Tyr; el aminoácido en la posición 152 es Arg, Ala, Val o Gly; el aminoácido en la posición 154 es Ser, Trp o Glu; el aminoácido en la posición 156 es Leu, Asp o Gln; el aminoácido en la posición 158 es Ser o Cys; el aminoácido en la posición 159 es Val, Thr o Ile; el aminoácido en la posición 162 es Ser o Ala; el aminoácido en la posición 163 es Gly o está eliminado; el aminoácido en la posición 164 es Phe o está eliminado; el aminoácido en la posición 165 es Arg o Ala; el aminoácido en la posición 166 es Ala, Arg, Met o Phe; el aminoácido en la posición 167 es Val o His; el aminoácido en la posición 168 es Ser o Asn; el aminoácido en la posición 169 es Val, His o Thr; el aminoácido en la posición 170 es Phe o Val; el aminoácido en la posición 171 es Glu, Asn o Asp; el aminoácido en la posición 172 es Val, Ala, Arg o Glu; el aminoácido en la posición 175 es Ser, Arg o Trp; el aminoácido en la posición 176 es Val o Ile; el aminoácido en la posición 177 es Arg o Ile; el aminoácido en la posición 179 es Thr, Ile, Val o Ser; el aminoácido en la posición 180 es Leu, Phe o Thr; el aminoácido en la posición 181 es Gly, Thr, Gln o Ser; el aminoácido en la posición 182 es Ala, Leu, Phe o Ile; el aminoácido en la posición 183 es Thr o Gly; el aminoácido en la posición 184 es Leu, Thr, Ser o Arg; el aminoácido en la posición 185 es Arg, Gly, Asp o Ala; el aminoácido en la posición 186 es Pro, Val o Gln; el aminoácido en la posición 187 es Asp, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 188 es His, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 189 es Ala, Arg, Pro o está eliminado; el aminoácido en la posición 190 es Leu, Asn o está eliminado; el aminoácido en la posición 191 es Tyr o está eliminado; el aminoácido en la posición 192 es Ser, Ile, Val o Asn; el aminoácido en la posición 193 es Thr o Asp; el aminoácido en la posición 194 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 195 es Met o Thr; el aminoácido en la posición 196 es Gln, His, Leu o Ser; el aminoácido en la posición 197 es Ala, Gly o Leu; el aminoácido en la posición 198 es Thr, Glu o Ala; el aminoácido en la posición 199 es Pro o Arg; el aminoácido en la posición 200 es Asn, Ser, Thr o Gly; el aminoácido en la posición 201 es Ala, Leu, Glu o Trp; el aminoácido en la posición 202 es Ser, Asp, Phe o Leu; el aminoácido en la posición 203 es His, Pro, Gly o Ser; el aminoácido en la posición 204 es Ile, Trp, His o Gly; el aminoácido en la posición 205 es Ser, Asn o Ile; el aminoácido en la posición 206 es Ala, Gly, Asp, Tyr o Arg; el aminoácido en la posición 207 es Phe, Val o Leu; el aminoácido en la posición 208 es Asn, Ser, Pro o Leu; el aminoácido en la posición 210 es Arg, Asp, Glu o Tyr; el aminoácido en la posición 211 es Ile, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 212 es Val, Ala o Asp; el aminoácido en la posición 214 es Pro o Arg; el aminoácido en la posición 215 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 217 es Tyr o Phe; el aminoácido en la posición 218 es Arg o Ser; el aminoácido en la posición 219 es Val o Ala; el aminoácido en la posición 220 es

Cys, Leu o Ser; el aminoácido en la posición 221 es Pro o His; el aminoácido en la posición 222 es Leu, Arg o Ser; el aminoácido en la posición 224 es Asn o Ser; el aminoácido en la posición 225 es Asp, Arg o Thr; el aminoácido en la posición 226 es Thr o Asn; el aminoácido en la posición 227 es Asp, Leu o está eliminado; el aminoácido en la posición 228 es Thr o está eliminado; el aminoácido en la posición 229 es Tyr o está eliminado; el aminoácido en la posición 230 es Leu o está eliminado; el aminoácido en la posición 231 es Gly o está eliminado; el aminoácido en la posición 232 es Ile o está eliminado; el aminoácido en la posición 233 es Pro o está eliminado; el aminoácido en la posición 234 es Ala, Pro o está eliminado; el aminoácido en la posición 235 es Asp, Ile o Val; el aminoácido en la posición 236 es Val, Ser o Glu; el aminoácido en la posición 237 es Ala, Phe o Tyr; el aminoácido en la posición 238 es Ala o Thr; el aminoácido en la posición 239 es Val, Ser o Gly; el aminoácido en la posición 240 es Leu o Ile; el aminoácido en la posición 243 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 249 es Asn o Ser; el aminoácido en la posición 252 es Leu o Met; el aminoácido en la posición 257 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 259 es His o Leu; el aminoácido en la posición 266 es Ala o Val; el aminoácido en la posición 267 es Cys o Gly; el aminoácido en la posición 268 es His, Arg o Tyr; el aminoácido en la posición 272 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 273 es Val, Met, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 274 es Val o Met; el aminoácido en la posición 278 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 279 es Glu o Val; el aminoácido en la posición 281 es Leu o Ala; el aminoácido en la posición 282 es Asn, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 285 es Asn o Ser; el aminoácido en la posición 286 es Lys, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 287 es Leu o Val; el aminoácido en la posición 290 es Pro, Gln o Arg; el aminoácido en la posición 291 es Leu o Val; el aminoácido en la posición 292 es Lys o Val; el aminoácido en la posición 293 es Glu o Gln; el aminoácido en la posición 294 es Ser, Asn o Lys; el aminoácido en la posición 295 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 296 es Gln o His; el aminoácido en la posición 297 es Leu o Met; el aminoácido en la posición 300 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 301 es Glu o Ala; el aminoácido en la posición 302 es Ser, Pro o Ala; el aminoácido en la posición 304 es Lys o Asn; el aminoácido en la posición 313 es Val o Ile; el aminoácido en la posición 314 es His, Glu o Gln; el aminoácido en la posición 315 es Ala, Cys o Ser; el aminoácido en la posición 316 es Ala o Val; el aminoácido en la posición 317 es Met o Ile; el aminoácido en la posición 319 es Met o Ile; el aminoácido en la posición 320 es Val o Gly; el aminoácido en la posición 321 es Arg o Pro; el aminoácido en la posición 322 es Ile o Phe; el aminoácido en la posición 323 es Gly o Val; el aminoácido en la posición 324 es Leu o Ser; el aminoácido en la posición 336 es Ser o Asn; el aminoácido en la posición 339 es Asn, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 350 es Arg o Gln; el aminoácido en la posición 351 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 353 es Lys o Arg; el aminoácido en la posición 354 es Gln o Arg; el aminoácido en la posición 355 es Phe o Leu; el aminoácido en la posición 356 es Lys o Arg; el aminoácido en la posición 360 es Ile, Val o Ala; el aminoácido en la posición 365 es Leu o Phe; el aminoácido en la posición 371 es o Glu; el aminoácido en la posición 372 es o Lys; el aminoácido en la posición 374 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 376 es Phe o Leu; el aminoácido en la posición 378 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 381 es Leu o Val; el aminoácido en la posición 388 es Ala o Ser; el aminoácido en la posición 395 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 396 es Glu, Gln o Gly; el aminoácido en la posición 399 es Asp o Asn; el aminoácido en la posición 400 es Asn, Thr o Asp; el aminoácido en la posición 401 es Thr o Ala; el aminoácido en la posición 402 es Phe, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 406 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 408 es Leu o Met; el aminoácido en la posición 410 es Gly o Leu; el aminoácido en la posición 414 es Ala o Glu; el aminoácido en la posición 416 es Ser, Asn o Asp; el aminoácido en la posición 417 es Ser, Arg o Gly; el aminoácido en la posición 423 es Lys o Gln; el aminoácido en la posición 431 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 432 es Gln o Glu; el aminoácido en la posición 436 es Arg o Glu; el aminoácido en la posición 440 es Asn o Arg; el aminoácido en la posición 442 es Leu o Val; el aminoácido en la posición 447 es Ser, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 448 es Ala o Ser; el aminoácido en la posición 451 es Gln o Met; el aminoácido en la posición 453 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 455 es Ala o Val; el aminoácido en la posición 457 es Leu o Val; el aminoácido en la posición 467 es Val o Ala; el aminoácido en la posición 471 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 475 es Ser o Asn; el aminoácido en la posición 483 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 493 es Gln o Gly; el aminoácido en la posición 504 es Val o Ile; el aminoácido en la posición 506 es Asp o His; el aminoácido en la posición 509 es Asp o Asn; el aminoácido en la posición 510 es Ser o Ala; el aminoácido en la posición 512 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 515 es Gly o Ser; el aminoácido en la posición 516 es Gln o His; el aminoácido en la posición 517 es Ile o Leu; el aminoácido en la posición 519 es Asp, Gly o Gln; el aminoácido en la posición 522 es Val, Glu, Pro o Val; el aminoácido en la posición 525 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 526 es Leu o Met; el aminoácido en la posición 539 es Val o Ile; el aminoácido en la posición 555 es Val o Ala; el aminoácido en la posición 557 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 563 es Val o Met; el aminoácido en la posición 571 es Ser o Cys; el aminoácido en la posición 575 es Val o Glu; el aminoácido en la posición 577 es Met o Ile; el aminoácido en la posición 579 es Glu o Gln; el aminoácido en la posición 583 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 589 es Met o Leu; el aminoácido en la posición 590 es Met o Leu; el aminoácido en la posición 593 es Met o Ile; el aminoácido en la posición 595 es Arg o Gln; el aminoácido en la posición 596 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 597 es Gln o His; el aminoácido en la posición 607 es Ala o Val; el aminoácido en la posición 608 es Asp o Asn; el aminoácido en la posición 612 es Tyr, His o Phe; el aminoácido en la posición 617 es Thr o Ile; el aminoácido en la posición 618 es Gln o His; el aminoácido en la posición 625 es Arg o Ser; el aminoácido en la posición 626 es Met o Ile; el aminoácido en la posición 628 es Leu o Ile; el aminoácido en la posición 633 es Ile o Met; el aminoácido en la posición 634 es Leu o Met; el aminoácido en la posición 642 es Arg o Met; el aminoácido en la posición 648 es Met o Thr; el aminoácido en la posición 651 es Glu o Gln; el aminoácido en la posición 654 es Thr, Val o Ala; el aminoácido en la posición 658 es Gly o Arg; el aminoácido en la posición 663 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 664 es Asp o Asn; el aminoácido en la posición 668 es Ala o Thr; el aminoácido en la posición 669 es Gln o His; el aminoácido en la posición 671 es Asn o Ser; el aminoácido en la posición 675 es Ile, Val o Ser; el aminoácido en la posición 678 es Met, Ile, Ala o Thr; el aminoácido en la posición 682 es Pro o Gln; el aminoácido en la posición 683 es Ser o Pro; el aminoácido en la posición 685 es Asp o Asn; el aminoácido en la

posición 694 es Asp o Gly; el aminoácido en la posición 697 es Asn o Ser; el aminoácido en la posición 704 es Glu o Gly; el aminoácido en la posición 714 es Ala o Gly; el aminoácido en la posición 721 es Ser o Phe; el aminoácido en la posición 722 es Ser o Asn; el aminoácido en la posición 724 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 734 es His o Gln; el aminoácido en la posición 736 es Val o Ala; el aminoácido en la posición 737 es Lys o Gln; el aminoácido en la posición 739 es Ala o Ser; el aminoácido en la posición 740 es Ser o Met; el aminoácido en la posición 741 es Gly o Asn; el aminoácido en la posición 742 es Ile o Gly; el aminoácido en la posición 743 es Gly o está eliminado; el aminoácido en la posición 745 es Gly o Asp; el aminoácido en la posición 751 es Thr, Ser o Ala; el aminoácido en la posición 753 es Gln o Arg; el aminoácido en la posición 754 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 756 es Thr o Ile; el aminoácido en la posición 757 es Val o Ile; el aminoácido en la posición 766 es Ile o Val; el aminoácido en la posición 773 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 774 es Gln o Glu; el aminoácido en la posición 776 es Leu o Met; el aminoácido en la posición 777 es Pro o Thr; el aminoácido en la posición 782 es Ala, Asp o Val; el aminoácido en la posición 786 es Tyr o Phe; el aminoácido en la posición 787 es His o Gln; el aminoácido en la posición 788 es Tyr o Met; el aminoácido en la posición 789 es Ala o Arg; el aminoácido en la posición 790 es Tyr o Thr; el aminoácido en la posición 791 es Arg o Ala; el aminoácido en la posición 792 es Leu o Ser; el aminoácido en la posición 796 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 797 es Ser, Thr o Ala; el aminoácido en la posición 802 es Glu o Gln; el aminoácido en la posición 806 es Gln, Asp, Glu o His; el aminoácido en la posición 810 es Lys o Thr; el aminoácido en la posición 819 es Arg o His; el aminoácido en la posición 829 es Lys, Ser, Ala o Pro; el aminoácido en la posición 832 es Ala, Lys o Glu; el aminoácido en la posición 833 es Gly o Glu; el aminoácido en la posición 842 es Leu o Pro; el aminoácido en la posición 847 es Gln o Glu; el aminoácido en la posición 848 es Ile o Val; el aminoácido en la posición 849 es Val o Ala; el aminoácido en la posición 855 es Thr o Met; el aminoácido en la posición 860 es Ile o Val; y el aminoácido en la posición 864 es His o Gln.

En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 es una variante de la SEQ ID NO: 1, en donde el aminoácido en la posición 1 es Met o está eliminado; el aminoácido en la posición 2 es Ala o está eliminado; el aminoácido en la posición 3 es Leu, Val, Ile o está eliminado; el aminoácido en la posición 4 es Val, Met, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 7 es Gly, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 8 es Lys, Arg, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 10 es Phe, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 11 es Glu, Asp, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 18 es Met, Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 19 es Gly, Pro o Ala; el aminoácido en la posición 20 es Val, Ile, Leu o está eliminado; el aminoácido en la posición 21 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 23 es Arg, Lys, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 37 es Val, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 38 es Arg, Lys, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 40 es Ala, Gly, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 43 es Asn, Gln, Glu o Asp; el aminoácido en la posición 45 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 46 es Gln, Asp, Asn o Glu; el aminoácido en la posición 48 es Glu, Asp, Pro, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 51 es Glu, Asp, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 52 es Lys, Arg, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 56 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 59 es Phe, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 66 es Pro, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 67 es Val, Pro, Ile, Leu, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 68 es Val, Arg, Phe, Ile, Leu, Lys o Gly; el aminoácido en la posición 69 es Glu, Ala, Asp, Gly, Arg o Lys; el aminoácido en la posición 70 es Trp, Thr, His, Tyr, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 71 es Arg, Pro, Lys o está eliminado; el aminoácido en la posición 72 es Trp, Asp, Leu, Ile, Val, Glu o está eliminado; el aminoácido en la posición 73 es Pro, Gln, Asn, His o está eliminado; el aminoácido en la posición 74 es Pro, Met, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 75 es Gln, His, Asn, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 76 es Ile, Met, Val o Leu; el aminoácido en la posición 84 es Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 91 es Trp o Phe; el aminoácido en la posición 93 es Thr, Ser, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 94 es Asp, Glu, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 96 es Arg, Lys, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 97 es Gln, Phe, Asn, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 98 es Ser, Thr o está eliminado; el aminoácido en la posición 99 es Asp, Glu, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 100 es Thr, Ser, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 101 es Glu, Thr, Asp, Ser o Trp; el aminoácido en la posición 103 es His, Arg, Lys, Glu o Gln; el aminoácido en la posición 105 es Thr, Ser o Pro; el aminoácido en la posición 108 es Lys, Arg, Asn, Asp, Gln o Glu; el aminoácido en la posición 109 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 111 es Ala, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 112 es Ile, Arg, Thr, Leu, Val, Lys, Ser o está eliminado; el aminoácido en la posición 113 es Gln, Ala, Gly, Asn o está eliminado; el aminoácido en la posición 114 es Arg, Glu, Lys, Asp o Ile; el aminoácido en la posición 115 es Glu, Asp, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 116 es Glu, Asn, Gln, Asp, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 117 es Asn, Val, Tyr, Ile, Leu, Gln, Trp o Phe; el aminoácido en la posición 118 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 119 es Trp, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 122 es Thr, Lys, Ser, Arg o Ala; el aminoácido en la posición 124 es Ala, Gly, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 126 es Gly, Ala, Glu o Asp; el aminoácido en la posición 127 es Met, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 128 es Asn, Gln, Arg o Lys; el aminoácido en la posición 131 es Val, Ile, Leu, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 133 es Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 134 es His o Tyr; el aminoácido en la posición 135 es Ala o Gly; el aminoácido en la posición 137 es Glu, Asp, Arg o Lys; el aminoácido en la posición 139 es Gln, Asn, Asp o Gly; el aminoácido en la posición 140 es Val, Arg, Ile, Lys o Leu; el aminoácido en la posición 141 es Gly, Ala, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 142 es Val, Ile, Leu o Pro; el aminoácido en la posición 144 es Thr, Leu, Phe, Ile, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 145 es Met, Pro, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 146 es Ser, Gly, Thr, Ala, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 147 es Trp, Gln, Tyr o Asn; el aminoácido en la posición 148 es Ser, Ala, Thr, Gly o Pro; el aminoácido en la posición 149 es Ser, Thr o está eliminado; el aminoácido en la posición 150 es Val, Ile, Leu o Tyr; el aminoácido en la posición 152 es Arg, Ala, Val, Ile, Leu, Lys o Gly; el aminoácido en la posición 154 es Ser, Trp, Thr, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 156 es Leu, Asp, Ile, Val, Asn, Glu o Gln; el aminoácido en la posición 158 es Ser, Thr o Cys; el aminoácido en la posición 159 es Val, Thr, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 162 es Ser, Thr, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 163 es Gly, Ala o está eliminado; el aminoácido en la posición 164 es Phe o está eliminado;

el aminoácido en la posición 165 es Arg, Lys, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 166 es Ala, Arg, Met, Lys o Phe; el aminoácido en la posición 167 es Val, Ile, Leu o His; el aminoácido en la posición 168 es Ser, Thr, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 169 es Val, His, Ile, Leu, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 170 es Phe, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 171 es Glu, Asn, Gln o Asp; el aminoácido en la posición 172 es Val, Ala, Arg, Ile, Leu, Gly, Lys, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 175 es Ser, Arg, Thr, Lys o Trp; el aminoácido en la posición 176 es Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 177 es Arg, Lys, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 179 es Thr, Ile, Val, Leu o Ser; el aminoácido en la posición 180 es Leu, Phe, Ile, Val, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 181 es Gly, Thr, Gln, Asn o Ser; el aminoácido en la posición 182 es Ala, Leu, Phe, Val o Ile; el aminoácido en la posición 183 es Thr, Ser, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 184 es Leu, Thr, Ser, Ile, Val, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 185 es Arg, Gly, Asp, Lys, Glu o Ala; el aminoácido en la posición 186 es Pro, Val, Ile, Leu, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 187 es Asp, Thr, Glu o Ser; el aminoácido en la posición 188 es His, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 189 es Ala, Arg, Pro, Lys, Gly o está eliminado; el aminoácido en la posición 190 es Leu, Asn, Ile, Val, Gln o está eliminado; el aminoácido en la posición 191 es Tyr o está eliminado; el aminoácido en la posición 192 es Ser, Ile, Val, Leu, Thr o Asn; el aminoácido en la posición 193 es Thr, Ser, Glu o Asp; el aminoácido en la posición 194 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 195 es Met o Thr; el aminoácido en la posición 196 es Gln, His, Leu, Asn, Ile, Val, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 197 es Ala, Gly, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 198 es Thr, Glu, Ser, Asp, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 199 es Pro, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 200 es Asn, Ser, Thr, Gln, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 201 es Ala, Leu, Glu, Ile, Asp o Trp; el aminoácido en la posición 202 es Ser, Asp, Phe, Ile, Val, Thr, Glu o Leu; el aminoácido en la posición 203 es His, Pro, Gly, Ala, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 204 es Ile, Trp, His, Leu, Val, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 205 es Ser, Asn, Leu, Val, Thr, Gln o Ile; el aminoácido en la posición 206 es Ala, Gly, Asp, Tyr, Glu, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 207 es Phe, Val, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 208 es Asn, Ser, Pro, Gln, Thr, Val, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 210 es Arg, Asp, Glu, Lys, Ser o Tyr; el aminoácido en la posición 211 es Ile, Ser, Leu, Val o Thr; el aminoácido en la posición 212 es Val, Ala, Ile, Leu, Glu, Gly o Asp; el aminoácido en la posición 214 es Pro, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 215 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 217 es Tyr o Phe; el aminoácido en la posición 218 es Arg, Lys, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 219 es Val, Ile, Leu o Ala; el aminoácido en la posición 220 es Cys, Leu, Ile, Val, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 221 es Pro o His; el aminoácido en la posición 222 es Leu, Arg, Lys, Ile, Val, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 224 es Asn, Gln, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 225 es Asp, Arg, Glu, Lys, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 226 es Thr, Ser, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 227 es Asp, Leu, Glu, Ile, Val o está eliminado; el aminoácido en la posición 228 es Thr, Ser o está eliminado; el aminoácido en la posición 229 es Tyr o está eliminado; el aminoácido en la posición 230 es Leu, Ile, Val o está eliminado; el aminoácido en la posición 231 es Gly, Ala o está eliminado; el aminoácido en la posición 232 es Ile, Leu, Val o está eliminado; el aminoácido en la posición 233 es Pro o está eliminado; el aminoácido en la posición 234 es Ala, Pro, Gly o está eliminado; el aminoácido en la posición 235 es Asp, Ile, Leu, Glu o Val; el aminoácido en la posición 236 es Val, Ser, Ile, Leu, Thr, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 237 es Ala, Phe o Tyr; el aminoácido en la posición 238 es Ala, Gly, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 239 es Val, Ser, Ile, Leu, Thr, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 240 es Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 243 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 249 es Asn, Gln, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 252 es Leu, Ile, Val o Met; el aminoácido en la posición 257 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 259 es His, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 266 es Ala, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 267 es Cys, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 268 es His, Arg, Lys o Tyr; el aminoácido en la posición 272 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 273 es Val, Met, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 274 es Val, Ile, Leu o Met; el aminoácido en la posición 278 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 279 es Glu, Asp, Gly o Val; el aminoácido en la posición 281 es Leu, Ile, Val, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 282 es Asn, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 285 es Asn, Gln, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 286 es Lys, Asp, Arg o Glu; el aminoácido en la posición 287 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 290 es Pro, Gln, Asn, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 291 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 292 es Lys, Arg, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 293 es Glu, Asp, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 294 es Ser, Asn, Thr, Gln, Arg o Lys; el aminoácido en la posición 295 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 296 es Gln, Asn o His; el aminoácido en la posición 297 es Leu, Ile, Val o Met; el aminoácido en la posición 300 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 301 es Glu, Asp, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 302 es Ser, Pro, Thr, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 304 es Lys, Arg, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 313 es Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 314 es His, Glu, Asn, Asp o Gln; el aminoácido en la posición 315 es Ala, Cys, Gly, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 316 es Ala, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 317 es Met, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 319 es Met, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 320 es Val, Ile, Leu, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 321 es Arg, Lys o Pro; el aminoácido en la posición 322 es Ile, Leu, Val o Phe; el aminoácido en la posición 323 es Gly, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 324 es Leu, Ile, Val, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 336 es Ser, Thr, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 339 es Asn, Lys, Gln o Arg; el aminoácido en la posición 350 es Arg, Lys, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 351 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 353 es Lys o Arg; el aminoácido en la posición 354 es Gln, Asn, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 355 es Phe, Ile, Leu o Leu; el aminoácido en la posición 356 es Lys o Arg; el aminoácido en la posición 360 es Ile, Val, Leu, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 365 es Leu, Ile, Val o Phe; el aminoácido en la posición 371 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 372 es Lys o Arg; el aminoácido en la posición 374 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 376 es Phe, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 378 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 381 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 388 es Ala, Thr, Gly o Ser; el aminoácido en la posición 395 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 396 es Glu, Gln, Asp, Asn, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 399 es Asp, Gln, Glu o Asn; el aminoácido en la posición 400 es Asn, Thr, Ser, Glu, Gln o Asp; el aminoácido en la posición 401 es Thr,

Ser, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 402 es Phe, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 406 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 408 es Leu, Ile, Val o Met; el aminoácido en la posición 410 es Gly, Ile, Val, Ala o Leu; el aminoácido en la posición 414 es Ala, Gly, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 416 es Ser, Asn, Thr, Gln, Glu o Asp; el aminoácido en la posición 417 es Ser, Arg, Lys, Thr, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 423 es Lys, Arg, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 431 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 432 es Gln, Asn, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 436 es Arg, Lys, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 440 es Asn, Gln, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 442 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 447 es Ser, Lys, Thr o Arg; el aminoácido en la posición 448 es Ala, Gly, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 451 es Gln, Asn o Met; el aminoácido en la posición 453 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 455 es Ala, Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 457 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 467 es Val, Ile, Leu, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 471 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 475 es Ser, Thr, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 483 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 493 es Gln, Asn o Gly; el aminoácido en la posición 504 es Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 506 es Asp, Glu o His; el aminoácido en la posición 509 es Asp, Glu, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 510 es Ser, Thr, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 512 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 515 es Gly, Ala, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 516 es Gln, Asn o His; el aminoácido en la posición 517 es Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 519 es Asp, Asn, Glu, Gly o Gln; el aminoácido en la posición 522 es Val, Glu, Pro, Ile, Leu o Asp; el aminoácido en la posición 525 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 526 es Leu, Ile, Val o Met; el aminoácido en la posición 539 es Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 555 es Val, Leu, Ile o Ala; el aminoácido en la posición 557 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 563 es Val, Leu, Ile o Met; el aminoácido en la posición 571 es Ser, Thr o Cys; el aminoácido en la posición 575 es Val, Leu, Ile, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 577 es Met, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 579 es Glu, Asp, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 583 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 589 es Met, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 590 es Met, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 593 es Met, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 595 es Arg, Lys, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 596 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 597 es Gln, Asn o His; el aminoácido en la posición 607 es Ala, Gly, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 608 es Asp, Glu, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 612 es Tyr, His o Phe; el aminoácido en la posición 617 es Thr, Ser, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 618 es Gln, Asn o His; el aminoácido en la posición 625 es Arg, Lys, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 626 es Met, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 628 es Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 633 es Ile, Leu, Val o Met; el aminoácido en la posición 634 es Leu, Ile, Val o Met; el aminoácido en la posición 642 es Arg, Lys o Met; el aminoácido en la posición 648 es Met, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 651 es Glu, Asp, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 654 es Thr, Val, Ser, Ile, Leu, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 658 es Gly, Lys, Ala o Arg; el aminoácido en la posición 663 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 664 es Asp, Glu, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 668 es Ala, Gly, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 669 es Gln, Asn o His; el aminoácido en la posición 671 es Asn, Gln, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 675 es Ile, Val, Ile, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 678 es Met, Ile, Ala, Leu, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 682 es Pro, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 683 es Ser, Thr o Pro; el aminoácido en la posición 685 es Asp, Glu, Asp o Asn; el aminoácido en la posición 694 es Asp, Glu, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 697 es Asn, Gln, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 704 es Glu, Asp, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 714 es Ala o Gly; el aminoácido en la posición 721 es Ser, Thr o Phe; el aminoácido en la posición 722 es Ser, Thr, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 724 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 734 es His, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 736 es Val, Leu, Ile o Ala; el aminoácido en la posición 737 es Lys, Arg, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 739 es Ala, Gly, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 740 es Ser, Thr o Met; el aminoácido en la posición 741 es Gly, Ala, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 742 es Ile, Leu, Val, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 743 es Gly o está eliminado; el aminoácido en la posición 745 es Gly, Ala, Glu o Asp; el aminoácido en la posición 751 es Thr, Ser, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 753 es Gln, Asn, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 754 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 756 es Thr, Ser, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 757 es Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 766 es Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 773 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 774 es Gln, Asn, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 776 es Leu, Ile, Val o Met; el aminoácido en la posición 777 es Pro, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 782 es Ala, Asp, Glu, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 786 es Tyr o Phe; el aminoácido en la posición 789 es Ala, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 790 es Tyr o Thr; el aminoácido en la posición 791 es Arg, Lys, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 792 es Leu, Ile, Val, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 796 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 797 es Ser, Thr o Ala; el aminoácido en la posición 802 es Glu, Lys, Asp, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 806 es Gln, Asp, Glu, Asn o His; el aminoácido en la posición 810 es Lys, Arg o Thr; el aminoácido en la posición 819 es Arg, Lys o His; el aminoácido en la posición 829 es Lys, Ser, Ala o Pro; el aminoácido en la posición 832 es Ala, Lys, Arg, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 833 es Gly, Ala, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 842 es Leu, Ile, Val o Pro; el aminoácido en la posición 847 es Gln, Asn, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 848 es Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 849 es Val, Leu, Ile, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 855 es Thr, Ser o Met; el aminoácido en la posición 860 es Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 864 es His, Asn o Gln;

En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 es una variante de la SEQ ID NO: 1, en donde el aminoácido en la posición 1 es Met o está eliminado; el aminoácido en la posición 2 es Ala o está eliminado; el aminoácido en la posición 3 es Leu, Val, Ile o está eliminado; el aminoácido en la posición 4 es Val, Met, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 7 es Gly, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 8 es Lys, Arg, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 10 es Phe, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 11 es Glu, Asp, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 18 es Met, Val, Leu o Ile;

el aminoácido en la posición 19 es Gly, Pro o Ala; el aminoácido en la posición 20 es Val, Ile, Leu o está eliminado; el aminoácido en la posición 21 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 23 es Arg, Lys, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 37 es Val, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 38 es Arg, Lys, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 40 es Ala, Gly, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 43 es Asn, Gln, Glu o Asp; el aminoácido en la posición 45 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 46 es Gln, Asp, Asn o Glu; el aminoácido en la posición 48 es Glu, Asp, Pro, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 51 es Glu, Asp, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 52 es Lys, Arg, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 53 es Val, Ala, Cys o Thr; el aminoácido en la posición 54 es Lys, Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 55 es Arg, Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 56 es Leu, Glu, Phe, Ile, Met, Thr o Val; el aminoácido en la posición 57 es Tyr, Cys, Ile, Leu, Met, Thr o Val; el aminoácido en la posición 58 es Val, Cys, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 59 es Phe, Leu, Met, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 60 es Ala, Cys, Gly, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 61 es Asp, Glu, His o Ser; el aminoácido en la posición 62 es Val, Ala, Cys, Ile, Leu o Thr; el aminoácido en la posición 63 es Val, Ala, Cys, Ile, Leu, Met o Thr; el aminoácido en la posición 64 es Glu, Ala, Cys, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 65 es Leu, Ala, Cys, Phe, His, Ile, Met, Asn, Gln, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 66 es Pro, Asp, Gly, Met, Gln o Arg; el aminoácido en la posición 67 es Val, Pro, Ile, Leu, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 68 es Val, Arg, Phe, Ile, Leu, Lys o Gly; el aminoácido en la posición 69 es Glu, Ala, Asp, Gly, Arg o Lys; el aminoácido en la posición 70 es Trp, Thr, His, Tyr, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 71 es Arg, Pro, Lys o está eliminado; el aminoácido en la posición 72 es Trp, Asp, Leu, Ile, Val, Glu o está eliminado; el aminoácido en la posición 73 es Pro, Gln, Asn, His o está eliminado; el aminoácido en la posición 74 es Pro, Met, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 75 es Gln, His, Asn, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 76 es Ile, Met, Val o Leu; el aminoácido en la posición 84 es Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 91 es Trp o Phe; el aminoácido en la posición 93 es Thr, Ser, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 94 es Asp, Glu, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 96 es Arg, Lys, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 97 es Gln, Phe, Asn, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 98 es Ser, Thr o está eliminado; el aminoácido en la posición 99 es Asp, Glu, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 100 es Thr, Ser, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 101 es Glu, Thr, Asp, Ser o Trp; el aminoácido en la posición 103 es His, Arg, Lys, Glu o Gln; el aminoácido en la posición 105 es Thr, Ser o Pro; el aminoácido en la posición 108 es Lys, Arg, Asn, Asp, Gln o Glu; el aminoácido en la posición 109 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 111 es Ala, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 112 es Ile, Arg, Thr, Leu, Val, Lys, Ser o está eliminado; el aminoácido en la posición 113 es Gln, Ala, Gly, Asn o está eliminado; el aminoácido en la posición 114 es Arg, Glu, Lys, Asp o Ile; el aminoácido en la posición 115 es Glu, Asp, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 116 es Glu, Asn, Gln, Asp, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 117 es Asn, Val, Tyr, Ile, Leu, Gln, Trp o Phe; el aminoácido en la posición 118 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 119 es Trp, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 122 es Thr, Lys, Ser, Arg o Ala; el aminoácido en la posición 124 es Ala, Gly, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 126 es Gly, Ala, Glu o Asp; el aminoácido en la posición 127 es Met, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 128 es Asn, Gln, Arg o Lys; el aminoácido en la posición 131 es Val, Ile, Leu, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 133 es Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 134 es His o Tyr; el aminoácido en la posición 135 es Ala o Gly; el aminoácido en la posición 137 es Glu, Asp, Arg o Lys; el aminoácido en la posición 139 es Gln, Asn, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 140 es Val, Arg, Ile, Lys o Leu; el aminoácido en la posición 141 es Gly, Ala, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 142 es Val, Ile, Leu o Pro; el aminoácido en la posición 144 es Thr, Leu, Phe, Ile, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 145 es Met, Pro, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 146 es Ser, Gly, Thr, Ala, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 147 es Trp, Gln, Tyr o Asn; el aminoácido en la posición 148 es Ser, Ala, Thr, Gly o Pro; el aminoácido en la posición 149 es Ser, Thr o está eliminado; el aminoácido en la posición 150 es Val, Ile, Leu o Tyr; el aminoácido en la posición 152 es Arg, Ala, Val, Ile, Leu, Lys o Gly; el aminoácido en la posición 154 es Ser, Trp, Thr, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 156 es Leu, Asp, Ile, Val, Asn, Glu o Gln; el aminoácido en la posición 158 es Ser, Thr o Cys; el aminoácido en la posición 159 es Val, Thr, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 162 es Ser, Thr, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 163 es Gly, Ala o está eliminado; el aminoácido en la posición 164 es Phe o está eliminado; el aminoácido en la posición 165 es Arg, Lys, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 166 es Ala, Arg, Met, Lys o Phe; el aminoácido en la posición 167 es Val, Ile, Leu o His; el aminoácido en la posición 168 es Ser, Thr, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 169 es Val, His, Ile, Leu, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 170 es Phe, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 171 es Glu, Asn, Gln o Asp; el aminoácido en la posición 172 es Val, Ala, Arg, Ile, Leu, Gly, Lys, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 175 es Ser, Arg, Thr, Lys o Trp; el aminoácido en la posición 176 es Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 177 es Arg, Lys, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 179 es Thr, Ile, Val, Leu o Ser; el aminoácido en la posición 180 es Leu, Phe, Ile, Val, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 181 es Gly, Thr, Gln, Asn o Ser; el aminoácido en la posición 182 es Ala, Leu, Phe, Val o Ile; el aminoácido en la posición 183 es Thr, Ser, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 184 es Leu, Thr, Ser, Ile, Val, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 185 es Arg, Gly, Asp, Lys, Glu o Ala; el aminoácido en la posición 186 es Pro, Val, Ile, Leu, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 187 es Asp, Thr, Glu o Ser; el aminoácido en la posición 188 es His, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 189 es Ala, Arg, Pro, Lys, Gly o está eliminado; el aminoácido en la posición 190 es Leu, Asn, Ile, Val, Gln o está eliminado; el aminoácido en la posición 191 es Tyr o está eliminado; el aminoácido en la posición 192 es Ser, Ile, Val, Leu, Thr o Asn; el aminoácido en la posición 193 es Thr, Ser, Glu o Asp; el aminoácido en la posición 194 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 195 es Met o Thr; el aminoácido en la posición 196 es Gln, His, Leu, Asn, Ile, Val, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 197 es Ala, Gly, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 198 es Thr, Glu, Ser, Asp, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 199 es Pro, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 200 es Asn, Ser, Thr, Gln, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 201 es Ala, Leu, Glu, Ile, Asp o Trp; el aminoácido en la posición 202 es Ser, Asp, Phe, Ile, Val, Thr, Glu o Leu; el aminoácido en la posición 203 es His, Pro, Gly, Ala, Thr o Ser; el

aminoácido en la posición 204 es Ile, Trp, His, Leu, Val, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 205 es Ser, Asn, Leu, Val, Thr, Gln o Ile; el aminoácido en la posición 206 es Ala, Gly, Asp, Tyr, Glu, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 207 es Phe, Val, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 208 es Asn, Ser, Pro, Gln, Thr, Val, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 210 es Arg, Asp, Glu, Lys, Ser o Tyr; el aminoácido en la posición 211 es Ile, Ser, Leu, Val o Thr; el aminoácido en la posición 212 es Val, Ala, Ile, Leu, Glu, Gly o Asp; el aminoácido en la posición 214 es Pro, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 215 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 217 es Tyr o Phe; el aminoácido en la posición 218 es Arg, Lys, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 219 es Val, Ile, Leu o Ala; el aminoácido en la posición 220 es Cys, Leu, Ile, Val, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 221 es Pro o His; el aminoácido en la posición 222 es Leu, Arg, Lys, Ile, Val, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 224 es Asn, Gln, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 225 es Asp, Arg, Glu, Lys, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 226 es Thr, Ser, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 227 es Asp, Leu, Glu, Ile, Val o está eliminado; el aminoácido en la posición 228 es Thr, Ser o está eliminado; el aminoácido en la posición 229 es Tyr o está eliminado; el aminoácido en la posición 230 es Leu, Ile, Val o está eliminado; el aminoácido en la posición 231 es Gly, Ala o está eliminado; el aminoácido en la posición 232 es Ile, Leu, Val o está eliminado; el aminoácido en la posición 233 es Pro o está eliminado; el aminoácido en la posición 234 es Ala, Pro, Gly o está eliminado; el aminoácido en la posición 235 es Asp, Ile, Leu, Glu o Val; el aminoácido en la posición 236 es Val, Ser, Ile, Leu, Thr, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 237 es Ala, Phe o Tyr; el aminoácido en la posición 238 es Ala, Gly, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 239 es Val, Ser, Ile, Leu, Thr, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 240 es Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 243 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 249 es Asn, Gln, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 252 es Leu, Ile, Val o Met; el aminoácido en la posición 257 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 259 es His, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 266 es Ala, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 267 es Cys, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 268 es His, Arg, Lys o Tyr; el aminoácido en la posición 272 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 273 es Val, Met, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 274 es Val, Ile, Leu o Met; el aminoácido en la posición 278 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 279 es Glu, Asp, Gly o Val; el aminoácido en la posición 281 es Leu, Ile, Val, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 282 es Asn, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 285 es Asn, Gln, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 286 es Lys, Asp, Arg o Glu; el aminoácido en la posición 287 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 290 es Pro, Gln, Asn, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 291 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 292 es Lys, Arg, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 293 es Glu, Asp, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 294 es Ser, Asn, Thr, Gln, Arg o Lys; el aminoácido en la posición 295 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 296 es Gln, Asn o His; el aminoácido en la posición 297 es Leu, Ile, Val o Met; el aminoácido en la posición 300 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 301 es Glu, Asp, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 302 es Ser, Pro, Thr, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 304 es Lys, Arg, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 313 es Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 314 es His, Glu, Asn, Asp o Gln; el aminoácido en la posición 315 es Ala, Cys, Gly, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 316 es Ala, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 317 es Met, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 319 es Met, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 320 es Val, Ile, Leu, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 321 es Arg, Lys o Pro; el aminoácido en la posición 322 es Ile, Leu, Val o Phe; el aminoácido en la posición 323 es Gly, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 324 es Leu, Ile, Val, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 336 es Ser, Thr, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 339 es Asn, Lys, Gln o Arg; el aminoácido en la posición 350 es Arg, Lys, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 351 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 353 es Lys o Arg; el aminoácido en la posición 354 es Gln, Asn, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 355 es Phe, Ile, Leu o Leu; el aminoácido en la posición 356 es Lys o Arg; el aminoácido en la posición 360 es Ile, Val, Leu, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 363 es Gln, Ala, Cys, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Asn, Arg, Ser, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 364 es Ile, Ala, Cys, Glu, Phe, His, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 365 es Leu, Ala, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Met, Asn, Arg, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 366 es Gly, Ala, Cys, Phe, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 367 es Ser, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 368 es Tyr, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 369 es Leu, Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, Ile, Met, Thr o Val; el aminoácido en la posición 370 es Leu, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Met, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 371 es Gln, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, Ile, Lys, Leu, Asn, Arg, Ser, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 372 es Gln, Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Asn, Arg, Ser, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 373 es Asn, Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Gln, Ser, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 374 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 376 es Phe, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 378 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 381 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 388 es Ala, Thr, Gly o Ser; el aminoácido en la posición 395 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 396 es Glu, Gln, Asp, Asn, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 399 es Asp, Gln, Glu o Asn; el aminoácido en la posición 400 es Asn, Thr, Ser, Glu, Gln o Asp; el aminoácido en la posición 401 es Thr, Ser, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 402 es Phe, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 406 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 408 es Leu, Ile, Val o Met; el aminoácido en la posición 410 es Gly, Ile, Val, Ala o Leu; el aminoácido en la posición 414 es Ala, Gly, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 416 es Ser, Asn, Thr, Gln, Glu o Asp; el aminoácido en la posición 417 es Ser, Arg, Lys, Thr, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 423 es Lys, Arg, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 431 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 432 es Gln, Asn, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 436 es Arg, Lys, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 440 es Asn, Gln, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 442 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 447 es Ser, Lys, Thr o Arg; el aminoácido en la posición 448 es Ala, Gly, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 451 es Gln, Asn o Met; el aminoácido en la posición 453 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 455 es Ala, Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 457 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 467 es Val, Ile, Leu, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 471 es Gly o

Ala; el aminoácido en la posición 475 es Ser, Thr, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 483 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 493 es Gln, Asn o Gly; el aminoácido en la posición 504 es Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 506 es Asp, Glu o His; el aminoácido en la posición 509 es Asp, Glu, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 510 es Ser, Thr, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 512 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 515 es Gly, Ala, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 516 es Gln, Asn o His; el aminoácido en la posición 517 es Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 519 es Asp, Asn, Glu, Gly o Gln; el aminoácido en la posición 522 es Val, Glu, Pro, Ile, Leu o Asp; el aminoácido en la posición 525 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 526 es Leu, Ile, Val o Met; el aminoácido en la posición 539 es Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 555 es Val, Leu, Ile o Ala; el aminoácido en la posición 556 es Trp, Phe, Thr o Tyr; el aminoácido en la posición 557 es Arg, Cys, Asp, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 558 es Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 559 es Lys, Ala, Cys, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 560 es Cys, Ala, Phe, Gly, Ile, Met, Asn, Arg, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 561 es Lys, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Arg, Ser, Thr, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 562 es Asn, Cys, Asp, Glu, Gly, His, Leu, Met, Arg, Ser, Thr, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 563 es Val, Ala, Cys, Asp, Phe, His, Ile, Leu, Met, Asn, Gln, Thr o Trp; el aminoácido en la posición 564 es Ala, Cys, Gly, Met, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 571 es Ser, Thr o Cys; el aminoácido en la posición 575 es Val, Leu, Ile, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 577 es Met, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 579 es Glu, Asp, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 583 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 589 es Met, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 590 es Met, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 593 es Met, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 595 es Arg, Lys, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 596 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 597 es Gln, Asn o His; el aminoácido en la posición 607 es Ala, Gly, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 608 es Asp, Glu, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 612 es Tyr, His o Phe; el aminoácido en la posición 617 es Thr, Ser, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 618 es Gln, Asn o His; el aminoácido en la posición 625 es Arg, Lys, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 626 es Met, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 628 es Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 633 es Ile, Leu, Val o Met; el aminoácido en la posición 634 es Leu, Ile, Val o Met; el aminoácido en la posición 642 es Arg, Lys o Met; el aminoácido en la posición 646 es Leu, Ala, Cys, Gly, Ile, Met, Asn, Gln, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 647 es Leu, Asp, Gly, Met, Asn, Gln o Thr; el aminoácido en la posición 648 es Met, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 649 es Pro, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 650 es Thr, Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 651 es Glu, Ala, Cys, Asp, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 652 es Leu, Cys, Phe, Ile, Lys, Met, Pro, Arg, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 653 es Thr, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Pro, Arg, Ser, Val o Trp; el aminoácido en la posición 654 es Thr, Ala, Cys, Phe, Ile, Lys, Leu, Met, Pro, Arg, Ser, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 655 es Trp, Phe o Tyr; el aminoácido en la posición 658 es Gly, Lys, Ala o Arg; el aminoácido en la posición 663 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 664 es Asp, Glu, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 668 es Ala, Gly, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 669 es Gln, Asn o His; el aminoácido en la posición 671 es Asn, Gln, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 675 es Ile, Val, Ile, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 678 es Met, Ile, Ala, Leu, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 682 es Pro, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 683 es Ser, Thr o Pro; el aminoácido en la posición 685 es Asp, Glu, Asp o Asn; el aminoácido en la posición 694 es Asp, Glu, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 697 es Asn, Gln, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 704 es Glu, Asp, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 714 es Ala o Gly; el aminoácido en la posición 721 es Ser, Thr o Phe; el aminoácido en la posición 722 es Ser, Thr, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 724 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 734 es His, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 736 es Val, Leu, Ile o Ala; el aminoácido en la posición 737 es Lys, Arg, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 739 es Ala, Gly, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 740 es Ser, Thr o Met; el aminoácido en la posición 741 es Gly, Ala, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 742 es Ile, Leu, Val, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 743 es Gly o está eliminado; el aminoácido en la posición 745 es Gly, Ala, Glu o Asp; el aminoácido en la posición 751 es Thr, Ser, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 753 es Gln, Asn, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 754 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 756 es Thr, Ser, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 757 es Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 766 es Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 771 es Arg, Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Asn, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 772 es Arg, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Pro, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 773 es Asp, Ala, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 774 es Gln, Ala, Asp, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 775 es Val, Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, His, Ile, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr o Tyr; el aminoácido en la posición 776 es Leu, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 777 es Pro, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 778 es Phe, Ala, His, Ile, Leu, Met, Asn, Gln, Ser, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 779 es Gln, Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, His, Lys, Leu, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 780 es Ala, Cys, Asn, Pro, Gln o Ser; el aminoácido en la posición 781 es Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 782 es Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Met, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 783 es Pro, Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, His, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 784 es Leu, Ala, Glu, Phe, His, Ile, Lys, Met, Asn, Pro, Gln, Ser, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 785 es Asn, Ala, Cys, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 786 es Tyr, Phe, Ile, Leu o Trp; el aminoácido en la posición 787 es His, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 788 es Tyr o Met; el aminoácido en la posición 789 es Ala, Lys o Arg;

el aminoácido en la posición 790 es Tyr o Thr; el aminoácido en la posición 791 es Arg, Lys, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 792 es Leu, Ile, Val, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 796 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 797 es Ser, Thr o Ala; el aminoácido en la posición 802 es Glu, Lys, Asp, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 806 es Gln, Asp, Glu, Asn o His; el aminoácido en la posición 810 es Lys, Arg o Thr; el aminoácido en la posición 819 es Arg, Lys o His; el aminoácido en la posición 829 es Lys, Ser, Ala o Pro; el aminoácido en la posición 832 es Ala, Lys, Arg, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 833 es Gly, Ala, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 842 es Leu, Ile, Val o Pro; el aminoácido en la posición 847 es Gln, Asn, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 848 es Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 849 es Val, Leu, Ile, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 855 es Thr, Ser o Met; el aminoácido en la posición 860 es Ile, Leu o Val; y el aminoácido en la posición 864 es His, Asn o Gln.

En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho de la división *Pteridophyta*. En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho de la clase *Psilotopsida*. En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho de la clase *Psilotopsida*, orden *Psilotales*. En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho de la clase *Psilotopsida*, orden *Ophioglossales*. En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho de la clase *Psilotopsida*, orden *Ophioglossales*, familia *Psilotaceae*. En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho de la clase *Psilotopsida*, orden *Ophioglossales*, familia *Ophioglossaceae*. En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del género *Ophioglossum* L., *Botrychium*, *Botrypus*, *Helminthostachys*, *Ophioderma*, *Cheiroglossa*, *Sceptridium* o *Mankyua*. En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de la clase *Polypodiopsida/Pteridopsida*. En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Osmundales* (helechos reales); familia *Osmundaceae*. En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Hymenophyllales*; familia *Hymenophyllaceae*. En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Gleicheniales*; familia *Gleicheniaceae*, familia *Dipteridaceae* o familia *Matoniaceae*. En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Schizaeales*; familia *Lygodiaceae*, familia *Anemiaceae* o familia *Schizaeaceae*. En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Schizaeales*; familia *Schizaeaceae*, género *Lygodium* seleccionada, pero sin limitación, entre *Lygodium articulatum*, *Lygodium circinatum*, *Lygodium conforme*, *Lygodium cubense*, *Lygodium digitatum*, *Lygodium flexuosum*, *Lygodium heterodoxum*, *Lygodium japonicum*, *Lygodium kerstenii*, *Lygodium lanceolatum*, *Lygodium longifolium*, *Lygodium merrillii*, *Lygodium micans*, *Lygodium microphyllum*, *Lygodium microstachyum*, *Lygodium oligostachyum*, *Lygodium palmatum*, *Lygodium polystachyum*, *Lygodium radiatum*, *Lygodium reticulatum*, *Lygodium salicifolium*, *Lygodium scandens*, *Lygodium smithianum*, *Lygodium subareolatum*, *Lygodium trifurcatum*, *Lygodium venustum*, *Lygodium versteeghii*, *Lygodium volubile* y *Lygodium yunnanense*.

En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Salviniales*; familia *Marsileaceae* o familia *Salviniaceae*. En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Cyatheales*; familia *Thyrsopteridaceae*, familia *Loxsomataceae*, familia *Culcitaceae*, familia *Plagiogyriaceae*, familia *Cibotiaceae*, familia *Cyatheaceae*, familia *Dicksoniaceae* o familia *Metaxyceae*.

En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*; familia *Lindsaeaceae*, familia *Saccolomataceae*, familia *Cystodiaceae*, familia *Dennstaedtiaceae*, familia *Pteridaceae*, familia *Aspleniaceae*, familia *Thelypteridaceae*, familia *Woodsiaceae*, familia *Onocleaceae*, familia *Blechnaceae*, familia *Dryopteridaceae*, familia *Lomariopsidaceae*, familia *Tectariaceae*, familia *Oleandraceae*, familia *Davalliaceae* o familia *Polypodiaceae*.

En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*, familia *Pteridaceae*, género *Adiantaceae* seleccionada, pero sin limitación, entre *Adiantum aethiopicum*, *Adiantum aleuticum*, *Adiantum bonatianum*, *Adiantum cajennense*, *Adiantum capillus-junonis*, *Adiantum capillus-veneris*, *Adiantum caudatum*, *Adiantum chienii*, *Adiantum chilense*, *Adiantum cuneatum*, *Adiantum cunninghamii*, *Adiantum davidii*, *Adiantum diaphanum*, *Adiantum edentulum*, *Adiantum edgeworthii*, *Adiantum excisum*, *Adiantum fengianum*, *Adiantum fimbriatum*, *Adiantum flabellulatum*, *Adiantum formosanum*, *Adiantum formosum*, *Adiantum fulvum*, *Adiantum gravesii*, *Adiantum hispidulum*, *Adiantum induratum*, *Adiantum jordani*, *Adiantum juxtapositum*, *Adiantum latifolium*, *Adiantum levellei*, *Adiantum lianxianense*, *Adiantum malesianum*, *Adiantum mariesii*, *Adiantum monochlamys*, *Adiantum myriosorum*, *Adiantum obliquum*, *Adiantum ogasawarense*, *Adiantum pedatum*, *Adiantum pentadactylon*, *Adiantum peruvianum*, *Adiantum philippense*, *Adiantum princeps*, *Adiantum pubescens*, *Adiantum raddianum*, *Adiantum reniforme*, *Adiantum roborowskii*, *Adiantum serratodentatum*, *Adiantum sinicum*, *Adiantum soboliferum*, *Adiantum subcordatum*, *Adiantum tenerum*, *Adiantum terminatum*, *Adiantum tetraphyllum*, *Adiantum trapeziforme*, *Adiantum venustum*, *Adiantum viridescens* y *Adiantum viridimontanum*.

En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*, familia *Aspleniaceae*, género *Asplenium*.

En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*, familia *Aspleniaceae*, género *Asplenium* seleccionada, pero sin limitación, entre *Asplenium adiantum*, *Asplenium adulterinum*, *Asplenium aequibasis*, *Asplenium aethiopicum*, *Asplenium africanum*, *Asplenium x alternifolium*, *Asplenium angustum*,

Asplenium antiquum, *Asplenium ascensionis*, *Asplenium attenuatum*, *Asplenium aureum*, *Asplenium auritum*,
Asplenium australasicum, *Asplenium azoricum*, *Asplenium bifrons*, *Asplenium billottii*, *Asplenium bipinnatifidum*,
Asplenium brachycarpum, *Asplenium bradleyi*, *Asplenium bulbiferum*, *Asplenium caudatum*, *Asplenium ceterach*,
5 *Asplenium compressum*, *Asplenium congestum*, *Asplenium corderoanum*, *Asplenium crinicaule*, *Asplenium cristatum*,
Asplenium dareoides, *Asplenium daucifolium*, *Asplenium difforme*, *Asplenium fissum*, *Asplenium dimorphum*, *Asplenium*
divaricatum, *Asplenium dregeanum*, *Asplenium x ebenoides*, *Asplenium ecuadorensis*, *Asplenium feei* Kunze,
Asplenium fissum, *Asplenium flabellifolium*, *Asplenium flaccidum*, *Asplenium fontanum*, *Asplenium forsiense*,
10 *Asplenium formosum*, *Asplenium gemmiferum*, *Asplenium x germanicum*, *Asplenium gueinzii*, *Asplenium goudeyi*,
Asplenium hemionitis, *Asplenium hermanniichristii*, *Asplenium hookerianum*, *Asplenium hybridum*, *Asplenium incisum*,
Asplenium x jacksonii, *Asplenium x kenzoi*, *Asplenium laciniatum*, *Asplenium lamprophyllum*, *Asplenium*
laserpitiifolium, *Asplenium lepidum*, *Asplenium listeri*, *Asplenium longissimum*, *Asplenium lucidum*, *Asplenium*
lunulatum, *Asplenium lyallii*, *Asplenium macedonicum*, *Asplenium majoricum*, *Asplenium marinum*, *Asplenium x*
15 *microdon*, *Asplenium milnei* Carruth, *Asplenium montanum*, *Asplenium musifolium*, *Asplenium nidus*, *Asplenium*
normale, *Asplenium obliquum*, *Asplenium oblongifolium*, *Asplenium obovatum*, *Asplenium obtusatum*, *Asplenium*
oligolepidum, *Asplenium oligophlebium*, *Asplenium onopteris*, *Asplenium pacificum*, *Asplenium paleaceum*, *Asplenium*
palmeri, *Asplenium petrarchae*, *Asplenium pinnatifidum*, *Asplenium planicaule*, *Asplenium platybasis*, *Asplenium*
platyneuron, *Asplenium polyodon*, *Asplenium praemorsum*, *Asplenium prolongatum*, *Asplenium pteridoides*, *Asplenium*
20 *resiliens*, *Asplenium rhizophyllum*, *Asplenium richardii*, *Asplenium ruprechtii*, *Asplenium ruta-muraria*, *Asplenium*
rustifolium, *Asplenium sagittatum*, *Asplenium sandersonii*, *Asplenium x sarniense*, *Asplenium schizotrichum*,
Asplenium schweinfurthii, *Asplenium scleroprium*, *Asplenium scolopendrium* (sin. *Phyllitis scolopendrium*), *Asplenium*
seelosii, *Asplenium septentrionale*, *Asplenium septentrionale x trichomanes*, *Asplenium serra*, *Asplenium serratum*,
Asplenium sessilifolium, *Asplenium shuttleworthianum*, *Asplenium simplicifrons*, *Asplenium splendens*, *Asplenium*
surrogatum, *Asplenium tenerum*, *Asplenium terrestre*, *Asplenium theciferum*, *Asplenium thunbergii*, *Asplenium*
25 *trichomanes*, *Asplenium tutwilerae*, *Asplenium vespertinum*, *Asplenium vieillardii*, *Asplenium virens*, *Asplenium viride*,
Asplenium vittiforme y *Asplenium viviparum*.

En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*, familia
Blechnaceae, género *Blechnum*.

En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*, familia
Dryopteridaceae, género *Acrophorus*, género *Acrorumohra*, género *Anapausia*, género *Arachniodes*, género *Bolbitis*,
 género *Ctenitis*, género *Cyclodium*, género *Cyrtogonellum*, género *Cyrtomidictyum*, género *Cyrtomium*, género
Diacalpe, género *Didymochlaena*, género *Dryopsis*, género *Dryopteris*, género *Elaphoglossum*, género
35 *Hypodematium*, género *Lastreopsis*, género *Leptorumohra*, género *Leucostegia*, género *Lithostegia*, género
Lomagrumma, género *Maxonia*, género *Megalastrum*, género *Olfersia*, género *Peranema*, género *Phanerophlebia*,
 género *Phanerophlebiopsis*, género *Polybotrya*, género *Polystichopsis*, género *Polystichum*, género *Rumohra*, género
Sorolepidium, género *Stigmatopteris* o género *Teratophyllum*.

En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*, familia
Dryopteridaceae, género *Polystichum*. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el
 polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*, familia *Dryopteridaceae*, género
Polystichum seleccionada, pero sin limitación, entre *Polystichum acanthophyllum*, *Polystichum acrostichoides*,
Polystichum aculeatum, *Polystichum acutidens*, *Polystichum acutipinnulum*, *Polystichum alcicorne*, *Polystichum*
45 *aleuticum*, *Polystichum andersonii*, *Polystichum atkinsonii*, *Polystichum australiense*, *Polystichum bakerianum*,
Polystichum biaristatum, *Polystichum bomiense*, *Polystichum bonseyi*, *Polystichum brachypterum*, *Polystichum*
braunii, *Polystichum brachypterum*, *Polystichum calderonense*, *Polystichum californicum*, *Polystichum capillipes*,
Polystichum castaneum, *Polystichum chilense*, *Polystichum christii* Ching, *Polystichum chunii* Ching, *Polystichum*
craspedosorum, *Polystichum cyclolobum*, *Polystichum cystostegia*, *Polystichum deltodon*, *Polystichum dielsii*,
50 *Polystichum discretum*, *Polystichum drepanum*, *Polystichum dudleyi*, *Polystichum duthiei*, *Polystichum echinatum*,
Polystichum erosum, *Polystichum excellens*, *Polystichum eximium*, *Polystichum falcitipinum*, *Polystichum*
falcinellum, *Polystichum fallax*, *Polystichum formosanum*, *Polystichum gongboense*, *Polystichum grandifrons*,
Polystichum gymnocarpium, *Polystichum haleakalense*, *Polystichum hancockii*, *Polystichum hecatopteron*,
Polystichum herbaceum, *Polystichum imbricans*, *Polystichum incongruum*, *Polystichum kruckebergii*, *Polystichum*
55 *kwakiutlii*, *Polystichum lachenense*, *Polystichum lanceolatum*, *Polystichum lemmonii*, *Polystichum lentum*, *Polystichum*
lonchitis, *Polystichum longidens*, *Polystichum longipaleatum*, *Polystichum longipes*, *Polystichum luctuosum*,
Polystichum macleae, *Polystichum macrochlaenum*, *Polystichum makinoi*, *Polystichum martini*, *Polystichum*
mayebarae, *Polystichum mediocre*, *Polystichum medogense*, *Polystichum microchlamys*, *Polystichum mohrioides*,
Polystichum mollissimum, *Polystichum monticola*, *Polystichum moorei*, *Polystichum morii*, *Polystichum moupinense*,
60 *Polystichum muricatum*, *Polystichum nakenense*, *Polystichum neolobatum*, *Polystichum nepalense*, *Polystichum*
ningshenense, *Polystichum obliquum*, *Polystichum omeiense*, *Polystichum ordinatum*, *Polystichum orientalitibeticum*,
Polystichum paramoupinense, *Polystichum parvipinnulum*, *Polystichum piceopaleaceum*, *Polystichum polyblepharum*,
Polystichum prescottianum, *Polystichum prionolepis*, *Polystichum proliferum*, *Polystichum pseudocastaneum*¹,
Polystichum pseudomakinoi, *Polystichum punctiferum*, *Polystichum pungens*, *Polystichum qamdoense*, *Polystichum*
65 *retrosopaleaceum*, *Polystichum rhombiforme*, *Polystichum rhomboidea*, *Polystichum richardii*, *Polystichum rigens*,
Polystichum rotundilobum, *Polystichum scopulinum*, *Polystichum semifertile*, *Polystichum setiferum*, *Polystichum*

5 *setigerum*, *Polystichum shensiense*, *Polystichum silvaticum*, *Polystichum simplicipinnum*, *Polystichum sinense*, *Polystichum squarrosum*, *Polystichum stenophyllum*, *Polystichum stimulans*, *Polystichum submite*, *Polystichum tacticopterum*, *Polystichum thomsoni*, *Polystichum tibeticum*, *Polystichum transvaalense*, *Polystichum tripteron*, *Polystichum tsus-simense*, *Polystichum vestitum*, *Polystichum wattii*, *Polystichum whiteleggei*, *Polystichum xiphophyllum*, *Polystichum yadongense* y *Polystichum yunnanense*.

10 En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*, familia *Dryopteridaceae*, género *Rumohra*. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*, familia *Dryopteridaceae*, género *Rumohra* seleccionada, pero sin limitación, entre *Rumohra adiantiformis*, *Rumohra aristata*, *Rumohra bartonae*, *Rumohra berteriana*, *Rumohra capuronii*, *Rumohra glandulosa*, *Rumohra humbertii*, *Rumohra linearisquamosa*, *Rumohra lokohensis*, *Rumohra madagascariensis*, y *Rumohra quadrangularis*.

15 En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*, familia *Lomariopsidaceae*, género *Nephrolepis*.

20 En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*, familia *Polypodiaceae*, género *Campyloneurum*, género *Drynaria*, género *Lepisorus*, género *Microgramma*, género *Microsorium*, género *Neurodium*, género *Niphidium*, género *Pecluma* M.G., género *Phlebodium*, género *Phymatosorus*, género *Platyterium*, género *Pleopeltis*, género *Polypodium*.

En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*, familia *Polypodiaceae*, género *Microsorium*.

25 En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*, familia *Polypodiaceae*, género *Microsorium* seleccionada, pero sin limitación, entre *Microsorium alatum*, *Microsorium angustifolium*, *Microsorium aurantiacum*, *Microsorium australiense*, *Microsorium balthoense*, *Microsorium basicordatum*, *Microsorium biseriatum*, *Microsorium brassii*, *Microsorium buergerianum*, *Microsorium chapaense*, *Microsorium cinctum*, *Microsorium commutatum*, *Microsorium congregatifolium*, *Microsorium cuneatum*, *Microsorium cuspidatum*, *Microsorium dengii*, *Microsorium egregium*, *Microsorium emeiensis*, *Microsorium ensatum*, *Microsorium ensiforme*, *Microsorium excelsum*, *Microsorium fortunei*, *Microsorium griseorhizoma*, *Microsorium grossum*, *Microsorium hemionitideum*, *Microsorium henryi*, *Microsorium heterocarpum*, *Microsorium heterolobum*, *Microsorium howense*, *Microsorium insigne*, *Microsorium intermedium*, *Microsorium kongtingense*, *Microsorium krayanense*, *Microsorium lanceolatum*, *Microsorium lancifolium*, *Microsorium lastii*, *Microsorium latilobatum*, *Microsorium leandrianum*, *Microsorium lineare*, *Microsorium linguiforme*, *Microsorium longissimum*, *Microsorium longshengense*, *Microsorium maculosum*, *Microsorium maximum*, *Microsorium membranaceum*, *Microsorium membranifolium*, *Microsorium microsoroides*, *Microsorium minor*, *Microsorium monstrosus*, *Microsorium muliense*, *Microsorium mutense*, *Microsorium nanchuanense*, *Microsorium ningpoense*, *Microsorium normale*, *Microsorium novae-zealandiae*, *Microsorium ovalifolium*, *Microsorium ovatum*, *Microsorium palmatopedatum*, *Microsorium pappei*, *Microsorium papuanum*, *Microsorium parksii*, *Microsorium pentaphyllum*, *Microsorium piliferum*, *Microsorium pitcairniense*, *Microsorium powellii*, *Microsorium pteropodium*, *Microsorium pteropus*, *Microsorium punctatum*, *Microsorium pustulatum*, *Microsorium rampans*, *Microsorium revolutum*, *Microsorium rubidum*, *Microsorium samarense*, *Microsorium sapaense*, *Microsorium sarawakense*, *Microsorium scandens*, *Microsorium scolopendria*, *Microsorium sibomense*, *Microsorium sinense*, *Microsorium sopusense*, *Microsorium spectrum*, *Microsorium steerei*, *Microsorium subhemionitideum*, *Microsorium submarginale*, *Microsorium subnudum*, *Microsorium superficiale*, *Microsorium takhtajanii*, *Microsorium tenuipes*, *Microsorium tibeticum*, *Microsorium triglossum*, *Microsorium truncatum*, *Microsorium tsaii*, *Microsorium varians*, *Microsorium venosum*, *Microsorium vieillardii*, *Microsorium x inaequibasis*, *Microsorium yiliangensis* y *Microsorium zippelii*.

50 En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*, familia *Polypodiaceae*, género *Polypodium* L.

En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*, familia *Polypodiaceae*, género *Polypodium* L. seleccionada, pero sin limitación, entre *Polypodium absidatum*, *Polypodium acutifolium*, *Polypodium adiantiforme*, *Polypodium aequale*, *Polypodium affine*, *Polypodium albidopaleatum*, *Polypodium alcicorne*, *Polypodium alfarii*, *Polypodium alfredii*, *Polypodium alfredii* var. *curtii*, *Polypodium allosuroides*, *Polypodium alsophilicola*, *Polypodium amamanum*, *Polypodium amoenum*, *Polypodium amorphum*, *Polypodium anetioides*, *Polypodium anfractuosum*, *Polypodium anguinum*, *Polypodium angustifolium* f. *remotifolia*, *Polypodium angustifolium* var. *amphostenon*, *Polypodium angustifolium* var. *heterolepis*, *Polypodium angustifolium* var. *monstrosa*, *Polypodium angustipaleatum*, *Polypodium angustissimum*, *Polypodium anisomeron* var. *pectinatum*, *Polypodium antioquianum*, *Polypodium aoristorum*, *Polypodium apagolepis*, *Polypodium apicidens*, *Polypodium apiculatum*, *Polypodium apoense*, *Polypodium appalachianum*, *Polypodium appressum*, *Polypodium arenarium*, *Polypodium argentinum*, *Polypodium argutum*, *Polypodium armatum*, *Polypodium aromaticum*, *Polypodium aspersum*, *Polypodium assurgens*, *Polypodium atrum*, *Polypodium auriculatum*, *Polypodium balaonense*, *Polypodium balliviani*, *Polypodium bamleri*, *Polypodium bangii*, *Polypodium bartlettii*, *Polypodium basale*, *Polypodium bernoullii*, *Polypodium biauratum*, *Polypodium bifrons*, *Polypodium blepharodes*, *Polypodium bolivari*, *Polypodium bolivianum*, *Polypodium bolobense*, *Polypodium bombycinum*, *Polypodium bombycinum* var. *insularum*, *Polypodium bradeorum*, *Polypodium bryophilum*,

Polypodium bryopodum, *Polypodium buchtienii*, *Polypodium buesii*, *Polypodium bulbotrichum*, *Polypodium caceresii*,
Polypodium californicum f. *brauscombi*, *Polypodium californicum* f. *parsonsi*, *Polypodium californicum*, *Polypodium*
calophlebium, *Polypodium calvum*, *Polypodium camptophyllum* var. *abbreviatum*, *Polypodium capitellatum*,
5 *Polypodium carpintera*, *Polypodium chachapoyense*, *Polypodium chartaceum*, *Polypodium chimantense*, *Polypodium*
chiricanum, *Polypodium choquetangense*, *Polypodium christensenii*, *Polypodium christii*, *Polypodium chrysotrichum*,
Polypodium ciliolepis, *Polypodium cinerascens*, *Polypodium collinsii*, *Polypodium colysoides*, *Polypodium confluens*,
Polypodium conforme, *Polypodium confusum*, *Polypodium congregatifolium*, *Polypodium connellii*, *Polypodium*
consimile var. *bourgaeum*, *Polypodium consimile* var. *minor*, *Polypodium conterminans*, *Polypodium contiguum*,
10 *Polypodium cookii*, *Polypodium coriaceum*, *Polypodium coronans*, *Polypodium costaricense*, *Polypodium costatum*,
Polypodium crassifolium f. *angustissimum*, *Polypodium crassifolium* var. *longipes*, *Polypodium crassulum*, *Polypodium*
craterisorum, *Polypodium cryptum*, *Polypodium crystalloneuron*, *Polypodium cucullatum* var. *planum*, *Polypodium*
cuencanum, *Polypodium cumingianum*, *Polypodium cupreolepis*, *Polypodium curranii*, *Polypodium curvans*,
Polypodium cyathicola, *Polypodium cyathisorum*, *Polypodium cyclocolpon*, *Polypodium daguense*, *Polypodium*
15 *damunense*, *Polypodium dareiformioides*, *Polypodium dasyleura*, *Polypodium decipiens*, *Polypodium decorum*,
Polypodium delicatulum, *Polypodium deltoideum*, *Polypodium demeraranum*, *Polypodium denticulatum*, *Polypodium*
diaphanum, *Polypodium dilatatum*, *Polypodium dispersum*, *Polypodium dissectum*, *Polypodium dissimulans*,
Polypodium dolichosorum, *Polypodium dolorense*, *Polypodium donnell-smithii*, *Polypodium drymoglossoides*,
Polypodium ebeninum, *Polypodium eggersii*, *Polypodium elmeri*, *Polypodium elongatum*, *Polypodium enterosoroides*,
20 *Polypodium erubescens*, *Polypodium erythrolepis*, *Polypodium erythrotrichum*, *Polypodium eurybasis*, *Polypodium*
eurybasis var. *villosum*, *Polypodium exornans*, *Polypodium falcoideum*, *Polypodium fallacissimum*, *Polypodium*
farinosum, *Polypodium faucium*, *Polypodium feei*, *Polypodium ferrugineum*, *Polypodium feuillei*, *Polypodium firmulum*,
Polypodium firmum, *Polypodium flaccidum*, *Polypodium flagellare*, *Polypodium flexuosum*, *Polypodium flexuosum* var.
ekmanii, *Polypodium forbesii*, *Polypodium formosanum*, *Polypodium fraxinifolium* subsp. *articulatum*, *Polypodium*
25 *fraxinifolium* subsp. *luridum*, *Polypodium fructuosum*, *Polypodium fucoides*, *Polypodium fulvescens*, *Polypodium*
galeottii, *Polypodium glaucum*, *Polypodium glycyrrhiza*, *Polypodium gracillimum*, *Polypodium gramineum*, *Polypodium*
grandifolium, *Polypodium gratum*, *Polypodium graveolens*, *Polypodium griseo-nigrum*, *Polypodium griseum*,
Polypodium guttatum, *Polypodium haalilioanum*, *Polypodium hammatisorum*, *Polypodium hancockii*, *Polypodium*
haplophlebicum, *Polypodium harrisii*, *Polypodium hastatum* var. *simplex*, *Polypodium hawaiiense*, *Polypodium*
30 *heanophyllum*, *Polypodium helleri*, *Polypodium hemionitidium*, *Polypodium henryi*, *Polypodium herzogii*, *Polypodium*
hesperium, *Polypodium hessii*, *Polypodium hombersleyi*, *Polypodium hostmannii*, *Polypodium humile*, *Polypodium*
hyalinum, *Polypodium iboense*, *Polypodium induens* var. *subdentatum*, *Polypodium insidiosum*, *Polypodium insigne*,
Polypodium intermedium subsp. *masafueranum* var. *obtuserratum*, *Polypodium intramarginale*, *Polypodium*
involutum, *Polypodium itatiayense*, *Polypodium javanicum*, *Polypodium juglandifolium*, *Polypodium kaniense*,
35 *Polypodium knowltoniorum*, *Polypodium kyimbilense*, *Polypodium l'herminieri* var. *costaricense*, *Polypodium*
lachniferum f. *incurvata*, *Polypodium lachniferum* var. *glabrescens*, *Polypodium lachnopus*, *Polypodium lanceolatum*
var. *complanatum*, *Polypodium lanceolatum* var. *trichophorum*, *Polypodium latevagans*, *Polypodium laxifrons*,
Polypodium laxifrons var. *lividum*, *Polypodium lehmannianum*, *Polypodium leiorhizum*, *Polypodium leptopodon*,
Polypodium leuconeuron var. *angustifolia*, *Polypodium leuconeuron* var. *latifolium*, *Polypodium leucosticta*, *Polypodium*
40 *limulum*, *Polypodium lindigii*, *Polypodium lineatum*, *Polypodium lomarioides*, *Polypodium longifrons*, *Polypodium*
loretense, *Polypodium loriceum* var. *umbraticum*, *Polypodium loriforme*, *Polypodium loxogramme* f. *gigas*, *Polypodium*
ludens, *Polypodium luzonicum*, *Polypodium lycopodioides* f. *obtusum*, *Polypodium lycopodioides* L., *Polypodium*
macrolepis, *Polypodium macrophyllum*, *Polypodium macrosorum*, *Polypodium macrosphaerum*, *Polypodium*
maculosum, *Polypodium madrese*, *Polypodium manmeiense*, *Polypodium margaritifera*, *Polypodium maritimum*,
45 *Polypodium martensii*, *Polypodium mayoris*, *Polypodium megalolepis*, *Polypodium melanotrichum*, *Polypodium*
menisciifolium var. *pubescens*, *Polypodium meniscioides*, *Polypodium merrillii*, *Polypodium mettenii*, *Polypodium*
mexiae, *Polypodium microsorum*, *Polypodium militare*, *Polypodium minimum*, *Polypodium minusculum*, *Polypodium*
mixtum, *Polypodium mollendense*, *Polypodium mollissimum*, *Polypodium moniliforme* var. *minus*, *Polypodium*
50 *monoides*, *Polypodium monticola*, *Polypodium montigenum*, *Polypodium moritzianum*, *Polypodium moultonii*,
Polypodium multicaudatum, *Polypodium multilineatum*, *Polypodium multisorum*, *Polypodium munchii*, *Polypodium*
muscoides, *Polypodium myriolepis*, *Polypodium myriophyllum*, *Polypodium myriotrichum*, *Polypodium nematorhizon*,
Polypodium nemorale, *Polypodium nesioticum*, *Polypodium nigrescentium*, *Polypodium nigripes*, *Polypodium*
nigrocinctum, *Polypodium nimbatum*, *Polypodium nitidissimum*, *Polypodium nitidissimum* var. *latior*, *Polypodium*
nubrigenum, *Polypodium oligolepis*, *Polypodium oligosorum*, *Polypodium oligosorum*, *Polypodium olivaceum*,
55 *Polypodium olivaceum* var. *elatum*, *Polypodium oodes*, *Polypodium oosphaerum*, *Polypodium oreophilum*, *Polypodium*
ornatissimum, *Polypodium ornatum*, *Polypodium ovatum*, *Polypodium oxylobum*, *Polypodium oxypholis*, *Polypodium*
pakkaense, *Polypodium pallidum*, *Polypodium palmatopedatum*, *Polypodium palmeri*, *Polypodium panamense*,
Polypodium parvum, *Polypodium patagonicum*, *Polypodium paucisorum*, *Polypodium pavonianum*, *Polypodium*
pectinatum var. *caliense*, *Polypodium pectinatum* var. *hispidum*, *Polypodium pellucidum*, *Polypodium pendulum* var.
60 *boliviense*, *Polypodium percrassum*, *Polypodium perpusillum*, *Polypodium peruvianum* var. *subgibbosum*, *Polypodium*
phyllitidis var. *elongatum*, *Polypodium pichinchense*, *Polypodium pilosissimum*, *Polypodium pilosissimum* var.
glabriusculum, *Polypodium pilosissimum* var. *tunguraquensis*, *Polypodium pityrolepis*, *Polypodium platyphyllum*,
Polypodium playfairii, *Polypodium plebeium* var. *cooperi*, *Polypodium plectolepidioides*, *Polypodium pleolepis*,
Polypodium plesiosorum var. *i*, *Polypodium podobasis*, *Polypodium podocarpum*, *Polypodium poloense*, *Polypodium*
65 *polydatylon*, *Polypodium polypodioides* var. *aculare*, *Polypodium polypodioides* var. *michauxianum*, *Polypodium*
praetermissum, *Polypodium preslianum* var. *immersum*, *Polypodium procerum*, *Polypodium productum*, *Polypodium*
productum, *Polypodium productum*, *Polypodium prolongilobum*, *Polypodium propinguum*, *Polypodium proteus*,

Polypodium pruinatum, *Polypodium pseudocapillare*, *Polypodium pseudofraternum*, *Polypodium pseudonutans*,
Polypodium pseudoserratum, *Polypodium pulcherrimum*, *Polypodium pulogense*, *Polypodium pungens*, *Polypodium*
purpusii, *Polypodium radicale*, *Polypodium randallii*, *Polypodium ratiborii*, *Polypodium reclinatum*, *Polypodium*
5 *recreense*, *Polypodium repens* var. *abruptum*, *Polypodium revolvens*, *Polypodium rhachipterygium*, *Polypodium*
rhomboideum, *Polypodium rigens*, *Polypodium robustum*, *Polypodium roraimense*, *Polypodium roraimense*,
Polypodium rosei, *Polypodium rosenstockii*, *Polypodium rubidum*, *Polypodium rudimentum*, *Polypodium rusbyi*,
Polypodium sablanianum, *Polypodium sarmentosum*, *Polypodium saxicola*, *Polypodium schenckii*, *Polypodium*
schlechteri, *Polypodium scolopendria*, *Polypodium scolopendria*, *Polypodium scolopendrium*, *Polypodium scouleri*,
10 *Polypodium scutulatum*, *Polypodium segregatum*, *Polypodium semihirsutum*, *Polypodium semihirsutum* var.
fuscocetosum, *Polypodium senile* var. *minor*, *Polypodium sericeolanatum*, *Polypodium serraeforme*, *Polypodium*
serricula, *Polypodium sesquipedala*, *Polypodium sessilifolium*, *Polypodium setosum* var. *calvum*, *Polypodium*
setulosum, *Polypodium shaferi*, *Polypodium sibomense*, *Polypodium siccum*, *Polypodium simacense*, *Polypodium*
simulans, *Polypodium singeri*, *Polypodium sinicum*, *Polypodium sintenisii*, *Polypodium skutchii*, *Polypodium sloanei*,
15 *Polypodium sodiroi*, *Polypodium sordidulum*, *Polypodium sordidum*, *Polypodium sphaeropteroides*, *Polypodium*
sphenodes, *Polypodium sprucei*, *Polypodium sprucei* var. *furcativenosa*, *Polypodium steirolepis*, *Polypodium*
stenobasis, *Polypodium stenolepis*, *Polypodium stenopterum*, *Polypodium subcapillare*, *Polypodium subflabelliforme*,
Polypodium subhemionitidium, *Polypodium subinaequale*, *Polypodium subintegrum*, *Polypodium subspathulatum*,
Polypodium subtile, *Polypodium subvestitum*, *Polypodium subviride*, *Polypodium superficiale* var. *attenuatum*,
20 *Polypodium superficiale* var. *chinensis*, *Polypodium sursumcurrens*, *Polypodium tablazianum*, *Polypodium taenifolium*,
Polypodium tamandarei, *Polypodium tatei*, *Polypodium tenuiculum* var. *acrosora*, *Polypodium tenuiculum* var.
brasiliense, *Polypodium tenuilore*, *Polypodium tenuinerve*, *Polypodium tepuiense*, *Polypodium teresae*, *Polypodium*
tetragonum var. *incompletum*, *Polypodium thysanolepis* var. *bipinnatifidum*, *Polypodium thysanolepis*, var.
25 *thysanolepis*, *Polypodium thysanolepsi*, *Polypodium tobagense*, *Polypodium trichophyllum*, *Polypodium tridactylum*,
Polypodium tridentatum, *Polypodium trifurcatum* var. *brevipes*, *Polypodium triglossum*, *Polypodium truncatulum*,
Polypodium truncicola var. *major*, *Polypodium truncicola* var. *minor*, *Polypodium tuberosum*, *Polypodium tunguraguae*,
Polypodium turquinum, *Polypodium turrialbae*, *Polypodium ursipes*, *Polypodium vagans*, *Polypodium valdealatum*,
Polypodium versteegii, *Polypodium villagrani*, *Polypodium virginianum* f. *cambroideum*, *Polypodium virginianum* f.
periferens, *Polypodium vittarioides*, *Polypodium vulgare*, *Polypodium vulgare* L., *Polypodium vulgare* subsp.
30 *oreophilum*, *Polypodium vulgare* var. *acuminatum*, *Polypodium vulpinum*, *Polypodium williamsii*, *Polypodium*
wobbense, *Polypodium x fallacissimum-guttatum*, *Polypodium xantholepis*, *Polypodium xiphopteris*, *Polypodium*
yarumalense, *Polypodium yungense* y *Polypodium zosteriforme*.

35 En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho del orden *Polypodiales*, familia *Polypodiaceae*, género *Platyserium*.

En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de la división *Lycophyta*.

40 En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de la clase *Isoetopsida* o la clase *Lycopodiopsida*.

En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de la clase *Isoetopsida* orden *Selaginales*.
En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho de la clase *Isoetopsida*, orden *Selaginales*, familia *Selaginellaceae*. En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie del género *Selaginella*. En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de la clase *Lycopodiopsida*, orden *Lycopodiales*.
45

En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho de la clase *Lycopodiopsida*, orden *Lycopodiales* familia *Lycopodiaceae* o familia *Huperziaceae*.

50 En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie del género *Austrolycopodium*, *Dendrolycopodium*, *Diphasiastrum*, *Diphasium*, *Huperzia*, *Lateristachys*, *Lycopodiastrum*, *Lycopodiella*, *Lycopodium*, *Palhinhaea*, *Pseudodiphasium*, *Pseudolycopodiella*, *Pseudolycopodium* o *Spinulum*.

55 En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie del género *Lycopodium*.

En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie del género *Huperzia*.

Análisis filogenéticos, de motivos de secuencia y estructurales para familias de proteínas insecticidas

60 El método de análisis de secuencia y estructura empleado está formado por cuatro componentes: construcción de árbol filogenético, hallazgo de motivos de secuencia de proteína, predicción de la estructura secundaria y alineamiento de secuencias de proteína y estructuras secundarias. Se ilustran a continuación detalles acerca de cada componente.

Construcción de un árbol filogenético

65 El análisis filogenético se llevó a cabo usando el programa informático MEGA5. Las secuencias de proteína se

5 sometieron a análisis con ClustalW versión 2 (Larkin M.A et al (2007) *Bioinformatics* 23(21): 2947-2948) para el alineamiento de múltiples secuencias. Posteriormente se infirió la historia evolutiva mediante el método de máxima probabilidad basándose en el modelo basado en la matriz de JTT. Se obtuvo el árbol con la máxima probabilidad logarítmica, se exportó en formato Newick y se procesó adicionalmente para extraer las ID de secuencia en el mismo orden en el que aparecían en el árbol. Se identificaron manualmente unos pocos clados que representaban subfamilias para cada familia de proteína insecticida.

Hallazgo de motivos de secuencia de proteína

10 Las secuencias de proteína se reordenaron de acuerdo con el árbol filogenético construido previamente y se introdujeron en la herramienta de análisis de MOTIVOS MEME (del inglés, *Multiple EM for MOTIF Elicitation*) (Bailey T.L., y Elkan C., *Proceedings of the Second International Conference on Intelligent Systems for Molecular Biology*, págs. 28-36, AAAI Press, Menlo Park, California, 1994) para la identificación de motivos de secuencia clave. MEME se configuró como se indica a continuación: Número de sitios mínimo 2, Amplitud mínima de motivo 5 y Número
15 máximo de motivos 30. Se identificaron motivos de secuencia únicos para cada subfamilia mediante observación visual. La distribución de los MOTIVOS a lo largo de la familia génica completa se pudo visualizar en una página web en HTML. Los MOTIVOS se numeran en relación con la clasificación del valor E para cada MOTIVO. En la tabla 2 se muestran los MOTIVOS de secuencia de aminoácidos para cada uno de los polipéptidos de PtIP-83 y los intervalos de restos que definen los MOTIVOS en relación con cada uno de los identificadores de secuencia (SEQ ID NO:) correspondientes. La figura 2 muestra un alineamiento de los polipéptidos de PtIP-83 PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1), PtIP-
20 83Ca (SEQ ID NO: 5), PtIP-83Cb (SEQ ID NO: 7), PtIP-83Cc (SEQ ID NO: 9), PtIP-83Cd (SEQ ID NO: 11), PtIP-83Ce (SEQ ID NO: 13), PtIP-83Cf (SEQ ID NO: 15) y PtIP-83Fa (SEQ ID NO: 3) y la ubicación en relación con PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1) de los MOTIVOS de secuencia de aminoácidos presentes en PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1).

25 Predicción de la estructura secundaria

Se instaló PSIPRED, método de predicción de la estructura secundaria con mejor clasificación (Jones DT. (1999) *J. Mol. Biol.* 292: 195-202) en un servidor Linux local y se usó para la predicción de la estructura secundaria de proteína. La herramienta proporciona una predicción precisa de la estructura usando dos redes neurales de alimentación directa
30 basada en la salida de PSI-BLAST. La base de datos PSI-BLAST se creó eliminando las regiones de baja complejidad, transmembrana y de bucle superenrollado en Uniref100. Los resultados de PSIPRED contienen las estructuras secundarias de PtIP (hélice alfa: H, hebra beta: E y bucle: C) y las puntuaciones de confianza correspondientes para cada aminoácido en una secuencia de proteína dada. La figura 2 muestra los alineamientos de secuencia de aminoácidos del polipéptido de PtIP-83 y las regiones estructurales secundarias conservadas.

35

Tabla 2

	SEQ ID NO:	MOTIVO 19	MOTIVO 7	MOTIVO 13	MOTIVO 20	MOTIVO 10	MOTIVO 18
PtIP-83Aa	1	4-17	21-64	71-100	102-120	n. p.	n. p.
PtIP-83Ca	5	1-14	17-60	68-97	98-116	122-171	173-208
PtIP-83Cb	7	1-14	17-60	69-98	n. p.	121-170	n. p.
PtIP-83Cc	9	1-14	17-60	68-97	98-116	122-171	173-208
PtIP-83Cd	11	1-14	17-60	68-97	98-116	122-171	173-208
PtIP-83Ce	13	1-14	17-60	68-97	98-116	121-170	173-208
PtIP-83Cf	15	1-14	21-64	68-97	98-116	122-171	n. p.
PtIP-83Fa	3	5-18	17-60	68-97	n. p.	n. p.	n. p.
	SEQ ID NO:	MOTIVO 24	MOTIVO 14	MOTIVO 11	MOTIVO 22	MOTIVO 2	MOTIVO 8
PtIP-83Aa	1	n. p.	238-263	n. p.	313-326	327-376	376-425
PtIP-83Ca	5	211-220	221-246	248-297	298-311	312-361	362-411
PtIP-83Cb	7	n. p.	223-248	249-298	299-312	313-362	363-412
PtIP-83Cc	9	211-220	221-246	248-297	298-311	312-361	362-411
PtIP-83Cd	11	211-220	221-246	248-297	298-311	312-361	362-411
PtIP-83Ce	13	211-220	221-246	248-297	298-311	312-361	362-411
PtIP-83Cf	15	211-220	221-246	248-297	298-311	312-361	362-411
PtIP-83Fa	3	247-256	262-287	n. p.	329-342	344-393	394-443

(continuación)

	SEQ ID NO:	MOTIVO 21	MOTIVO 15	MOTIVO 9	MOTIVO 1	MOTIVO 17	MOTIVO 6
PtIP-83Aa	1	508-521	428-453	455-504	523-572	576-594	596-645
PtIP-83Ca	5	493-506	413-438	441-490	508-557	561-579	581-630
PtIP-83Cb	7	494-507	414-439	442-491	509-558	562-580	582-631
PtIP-83Cc	9	493-506	413-438	441-490	508-557	561-579	581-630
PtIP-83Cd	11	493-506	413-438	441-490	508-557	561-579	581-630
PtIP-83Ce	13	493-506	413-438	441-490	508-557	561-579	581-630
PtIP-83Cf	15	493-506	413-438	441-490	508-557	561-579	581-630
PtIP-83Fa	3	525-538	445-470	473-522	540-589	593-611	613-662
	SEQ ID NO:	MOTIVO 12	MOTIVO 4	MOTIVO 16	MOTIVO 5	MOTIVO 23	MOTIVO 3
PtIP-83Aa	1	648-683	684-719	723-741	746-795	798-807	809-858
PtIP-83Ca	5	634-669	670-705	708-726	732-781	784-793	795-844
PtIP-83Cb	7	635-670	671-706	709-727	731-780	783-792	794-843
PtIP-83Cc	9	634-669	670-705	708-726	730-779	782-791	793-842
PtIP-83Cd	11	634-669	670-705	708-726	730-779	782-791	793-842
PtIP-83Ce	13	634-669	670-705	708-726	730-779	782-791	793-842
PtIP-83Cf	15	634-669	670-705	708-726	731-780	783-792	794-843
PtIP-83Fa	3	667-702	703-738	740-758	763-812	815-824	826-875

n. p. = no presente

Alineamiento de secuencias de proteína y estructuras secundarias

5 Se desarrolló un script personalizado para generar el alineamiento de la estructura secundaria con huecos de acuerdo con el alineamiento de múltiples secuencias de proteína de la etapa 1 para todas las proteínas. Todas las secuencias y estructuras de proteínas alineadas se concatenaron en un solo archivo FASTA y después se importaron a MEGA para la visualización e identificación de las estructuras conservadas.

10 En algunos aspectos, un polipéptido de PtIP-83 comprende un MOTIVO de secuencia de aminoácido seleccionado entre: un MOTIVO 1 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula MP[DE]MPSEADWSI FVNE[IV]EAVAEGMPTEVSEVP[AV]WKAKCKN[MV]AALGREM[SC]I (SEQ ID NO: 646); un MOTIVO 2 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula PQLQYRMYG[NS]LI[KN]QMAQVAQNYDQ[ED]FKQ[FL]KLF[IA]QNQI[LF]GSYLLQQN[KR]A F (SEQ ID NO: 647); un MOTIVO 3 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula NTFMQMTPFTRWRLRLSASASENA[EG]LAFPTATA[PL]DSTT[EQ][IV]VITFHVTAIR (SEQ ID NO: 648); un MOTIVO 4 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [DN]FTSRHVVK[GD]IPVSLLLDGEDWEFEIPVQ[AG]GMSSFP (SEQ ID NO: 649); un MOTIVO 5 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula IHHQP[SA]T[RQ][ST]G[IT]VYILLQGSTIFHDRRR[DE]EVMTFQAA[DA]PLN[FY][QH]YAYRLDT G (SEQ ID NO: 650); un MOTIVO 6 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula S[HQ]ADRLAAIQP[AV]DLTN[HY]LEMAT[HQ]MDMRTT[RS][MI]L[IL]GLLN[MI]LRIQNAALMY EY (SEQ ID NO: 651); un MOTIVO 7 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [VL]DRVEFSEVMVIHRMYVRL[SA]DL[ND]VGEL[PE]GA[EG][RK]VKR[VL]YV[FL]ADVVE (SEQ ID NO: 652); un MOTIVO 8 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula A[DE]RELQMESFHSAVISQRRQEL[ND]TA[IF]AKM[DE]R[LM]SLQMEEE[NS]RAMEQAQKE M (SEQ ID NO: 653); un MOTIVO 9 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula FVTAGATAPGA[AV]ASAGQAVSIAGQAAQ[AG]LRRVVEILE[GQ]LEAVMEVVA[VI]K (SEQ ID NO: 654); un MOTIVO 10 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula DGMNWG[IT]YI[HY]GE[KE]V[EQ]RSPLLPSNAILAVWADRC[TI]ITSARHNNH[VF]NAPGR[IV]I (SEQ ID NO: 655); un MOTIVO 11 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [KV][VK][CA]RPPSPDM[MV]SAVAEHALWLNVDVLLQWQ[KN]ESQ[LM]QGT[AE]PYNECLAL LGR (SEQ ID NO: 656); un MOTIVO 12 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula PTELT[VA]WPLGMDTV[AG]NLLIAQENAAAL[VL]GLIQLGPSS (SEQ ID NO: 657); un MOTIVO 13 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula RDQ[MT][HQ]MPGSVTVI[IV]LCRLLQFP[IT]DGSQA[TA]T (SEQ ID NO: 658); un MOTIVO 14 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula TSIPVEVTD[SN]JLLGMQTTV[LH]IAEL (SEQ ID NO: 659); un MOTIVO 15 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula EGLR[EQ]FQNRQVARA[VL]FAVLKAVA[MQ][AG] (SEQ ID NO: 660); un MOTIVO 16 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula W[TS]RVRIRHLEM[QH]F[AV]QEASG (SEQ ID NO: 661); un MOTIVO 17 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula QISELQY[ED]IWWVQG[LM][ML]RDIA (SEQ ID NO: 662); un MOTIVO 18 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula TFTLGSVGTGITSMHGEPSPDPWNGVSLDSASPTAF

(SEQ ID NO: 663); un MOTIVO 19 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula MDYSTLYRDLNQIS (SEQ ID NO: 664); un MOTIVO 20 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula LRLPFM[QK]LHARVIEQN[VR]K[SE] (SEQ ID NO: 665); un MOTIVO 21 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula VDSLEQVG[QH][IL]V[GD]AP (SEQ ID NO: 666); un MOTIVO 22 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [IV][EQ][CA]VMK[IM]GRF[VG][SL]VV (SEQ ID NO: 667); un MOTIVO 23 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula TLTNEPSE[EQ]F (SEQ ID NO: 668); y un MOTIVO 24 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula LPRQSRNISF (SEQ ID NO: 669).

10 En algunos aspectos, un polipéptido de PtIP-83 comprende un MOTIVO de secuencia de aminoácido seleccionado entre: un MOTIVO 1 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula MP[DE]MPSEADWSIFVNE[IV]EAVAEGMPTEVSEVP[AV]WKAKCKN[IMV]AALGREM[SC]I (SEQ ID NO: 646); un MOTIVO 2 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula PQLQYRMYG[NS]LI[KN]QMAQVAQNYDQ[ED]FKQ[FL]KLF[I]A[Q]NQI[LF]GSYLLQQN[KR]A F (SEQ ID NO: 647); un MOTIVO 3 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula NTFMQMTPFTRWRLRLSASASENA[EG]LAFPTATA[PL]DSTT[EQ][IV]VITFHVTAIR (SEQ ID NO: 648); un MOTIVO 4 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [DN]FTSRHVVK[GD]IPVSLLLDGEDWEFEIPVQ[AG]GMSSFP (SEQ ID NO: 649); un MOTIVO 5 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula IHHQP[SA]T[RQ][ST]G[IT]VYILLQGSTIFHDRRR[DE]EVMTFQAA[DA]PLN[FY][QH]YAYRLDT G (SEQ ID NO: 650); un MOTIVO 6 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula S[HQ]ADRLAAIQP[AV]DLTN[HY]LEMAT[HQ]MDMRTT[RS][MI]L[IL]GLLN[MI]LRIQNAALMY EY (SEQ ID NO: 651); un MOTIVO 7 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [VL]DRVEFSEVMVIHRMYVRL[SA]DL[ND]VGEL[PE]GA[EG][RK]VKR[VL]YV[FL]ADVVE (SEQ ID NO: 652); un MOTIVO 8 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula A[DE]RELQMESFHSAVISQRRQEL[ND]TA[IF]AKM[DE]R[LM]SLQMEEE[NS]RAMEQAQKE M (SEQ ID NO: 653); un MOTIVO 9 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula FVTAGATAPGA[AV]ASAGQAVSIAGQAAQ[AG]LRRVVEILE[GQ]LEAVMEVVAA[VI]K (SEQ ID NO: 654); un MOTIVO 10 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula DGMNWG[IT]YI[YH]GE[KE]V[EQ]RSPLLPNAILAVWADRC[TI]IT[TSARH]NH[VF]NAPGR[VI] (SEQ ID NO: 655); un MOTIVO 11 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [KV][VK][CA]RPPSPDM[IMV]SAVAEHALWLNVDVLLQVVQ[KN]ESQ[LM]QGT[AE]PYNECLAL LGR (SEQ ID NO: 656); un MOTIVO 12 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula PTELT[VA]WPLGMDTV[AG]NLLIAQENAAL[VL]GLIQLGPSS (SEQ ID NO: 657); un MOTIVO 13 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula RDQ[MT][HQ]MPGSVTVI[IV]LCRLLQFP[IT]DGSQA[TA]T (SEQ ID NO: 658); un MOTIVO 14 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula TSIPVEVVTDP[SN]ILLGMQTTV[LH]IAEL (SEQ ID NO: 659); un MOTIVO 15 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula EGLR[EQ]FQNRQVARA[VL]FAVLKAVA[MQ][AG] (SEQ ID NO: 660); un MOTIVO 16 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula W[TS]RVIRHLEM[QH]F[AV]QEASG (SEQ ID NO: 661); un MOTIVO 17 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula QISELQY[ED]IWWQG[LM][ML]RDIA (SEQ ID NO: 662); un MOTIVO 18 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula TFTLGSVGTGITSMHGEP[SLDPWNGVSLDSASPTAF] (SEQ ID NO: 663); un MOTIVO 19 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula MDYSTLYRDLNQIS (SEQ ID NO: 664); un MOTIVO 20 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula LRLPFM[QK]LHARVIEQN[VR]K[SE] (SEQ ID NO: 665); un MOTIVO 21 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula VDSLEQVG[QH][IL]V[GD]AP (SEQ ID NO: 666); un MOTIVO 22 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [IV][EQ][CA]VMK[IM]GRF[VG][SL]VV (SEQ ID NO: 667); un MOTIVO 23 de

secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula TLNPESE[EQ]F (SEQ ID NO: 668); y un MOTIVO 24 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula LPRQSRNISF (SEQ ID NO: 669).

5 En algunos aspectos, un polipéptido de PtIP-83 comprende un MOTIVO de secuencia de aminoácido seleccionado entre: un MOTIVO 1 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula MP[DE]MP[ST][ED]ADWSIFVNE[IVL]EAVAEGMPTEVSEVP[AV]W[KR]AKCKN[MV]AALGRE M[SC]I (SEQ ID NO: 670); un MOTIVO 2 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula PQLQYRMYG[NS]LI[KRN]QMAQVAQNYD[QR][ED]FK[QR][FL][KR]LFI[IAVL]QNQI[LF]GSYL L[QE]QN[KR]JAF (SEQ ID NO: 671); un MOTIVO 3 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula N[TK]FMQMTPFT[RH]WRLRLSASA[SPKA]EN[AK][EG]LAFPTATA[PL]DSTT[EQ][IV][VA]ITF HVTAIR (SEQ ID NO: 672); un MOTIVO 4 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [DN]FTSRHVVK[GD]IPV[SN]LLLDG[EG]DWEFEIPVQ[AG]GMSSFP (SEQ ID NO: 673); un MOTIVO 5 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula IHHQP[SA]T[RQ][ST]G[IT][VI]YILLQGST[IV]FHDRRR[DE][EQ]V[ML]T[FP]QAA[DAV]PLN[FY][QH]YAYRLDTG (SEQ ID NO: 674); un MOTIVO 6 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula S[HQ]ADRLAAIQP[AV][DN]LTN[HVF]LEMAT[HQ]MDMRTT[RS][MI]L[IL]GLLN[MI][LM]RIQN AAL[MR]YEY (SEQ ID NO: 675); un MOTIVO 7 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [VL]D[RQ]VEFSEVMVIHRMYV[N]RL[SA]DL[ND]V[GA][EQ]L[PE]GA[EG][RK]VKR[VL]YV[FL] ADVVE (SEQ ID NO: 676); un MOTIVO 8 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula A[DE]RELQMESFH[SA]AVISQ[RK]R[QGE]EL[ND][TD][AT][IF]AKM[DE]R[LM]SLQMEEE[NS D][RG]AMEQA[QR]KEM (SEQ ID NO: 677); un MOTIVO 9 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula F[VL]TAGATAPGA[AV]ASAGQAV[SN]IAGQAAQ[AG]LRRVVEILE[GQ]LEAVMEVVAA[VI]K (SEQ ID NO: 678); un MOTIVO 10 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula D[GD][MA][NK]WG[IT]Y[IV][YH][GA]E[KE]V[EQ][RVL]SPL[LYF][PN][SNG][NW][ASP][IY]L[AGV]V[WE]A[DQ]R[CS][TI] IT[SA]A[RFM]HN[HVT][VF][ND][AER]PG[RW][IV][IR] (SEQ ID NO: 679); un MOTIVO 11 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [KV][VK][CA][RGC][PHY]PSP[DE][MIL][MV]SAV[AG][EV]HA[LIN]WL[NS][DK]VLL[QR]VVQ[KN]ES[QH][LM]QGT[AE][PSA]YNECLALLGR (SEQ ID NO: 680); un MOTIVO 12 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [PN]T[EQ]LT[VAT]WPL[GR]MDTV[AG][ND]LLI[AT][QH]E[NS]AAL[VLS]GL[ITMA]QLG[PQ][S P]S (SEQ ID NO: 681); un MOTIVO 13 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [RLC][DLWK][QNP]R[MTP][HQR][MIL]PGSVTV[IV]LCRLLQFP[IT][DG]G[SR][QFR][AS][TAD][TW] (SEQ ID NO: 682); un MOTIVO 14 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [TA][SGV][IL]PV[ED]VVTDP[SN]IL[LM]GMQT[TS]V[LH]IAEL (SEQ ID NO: 683); un MOTIVO 15 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula EGLR[EQ]FQN[RE]QVA[RN]A[VL]FAVL[KS][AS]VA[MQ][AG] (SEQ ID NO: 684); un MOTIVO 16 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula W[TS]RVRIRHLEM[QH]F[AV][QK]E[AS][SM][GN] (SEQ ID NO: 685); un MOTIVO 17 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula Q[IM]S[EQ]LQY[ED]IWWQG[LM][ML]RD[IM]A (SEQ ID NO: 686); un MOTIVO 18 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula TFTLGSVGTGITSMHGEPSPDPWNGVSLDSASPTAF (SEQ ID NO: 663); un MOTIVO 19 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [MLV]DY[SK][TSK]L[YF][RE]DLNQIS (SEQ ID NO: 687); un MOTIVO 20 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula L[RHQ]L[PT]FM[QK]LHA[RIT][VQL][IR]E[QER][NF][VR][KWS][SE] (SEQ ID NO: 688); un MOTIVO 21 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula V[DN][SA]L[ED]QV[GS][QH][IL]V[GD]JAP (SEQ ID NO: 689); un MOTIVO 22 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [IV][EQH][CAS][VA][MI]K[IM][GV][RP][FI][VG][SL]VV (SEQ ID NO: 690); un MOTIVO 23 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula TLTN[EQ]PSE[EQDH]F (SEQ ID NO: 691); y un MOTIVO 24 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula LP[RS]QS[RT]N[IV]SF (SEQ ID NO: 692).

55 En algunos aspectos, un polipéptido de PtIP-83 comprende un MOTIVO de secuencia de aminoácido seleccionado entre: un MOTIVO 1 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula MP[DE]MP[ST][ED]ADWSIFVNE[IVL]EAVAEGMPTEVSEVP[AV]W[KR]AKCKN[MV]AALGRE M[SC]I (SEQ ID NO: 670); un MOTIVO 2 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula PQLQYRMYG[NS]LI[KRN]QMAQVAQNYD[QR][ED]FK[QR][FL][KR]LFI[IAVL]QNQI[LF]GSYL L[QE]QN[KR]JAF (SEQ ID NO: 671); un MOTIVO 3 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula N[TK]FMQMTPFT[RH]WRLRLSASA[SPKA]EN[AK][EG]LAFPTATA[PL]DSTT[EQ][IV][VA]ITF HVTAIR (SEQ ID NO: 672); un MOTIVO 4 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula

- [DN]FTSRHVVK[GD]IPV[SN]LLLDG[EG]DWEFEIPVQ[AG]GMSSFP (SEQ ID NO: 673); un MOTIVO 5 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula IHHQP[SA]T[RQ][ST]G[IT][VI]YILLQGST[IV]FHDRRR[DE][EQ]V[ML]T[FP]QAA[DAV]PLN[FY][QH]YAYRLDTG (SEQ ID NO: 674); un MOTIVO 6 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula S[HQ]ADRLAAI[QP][AV][DN]LTN[HYF]LEMAT[HQ]MDMRTT[RS][MI]L[IL]GLLN[MI][LM]RIQN AAL[MR]YEY (SEQ ID NO: 675); un MOTIVO 7 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [VL]D[RQ]VEFSEVMVIHRMYV[N]RL[SA]DL[ND]V[GA][EQ]L[PE]GA[EG][RK]VKR[VL]YV[FL] ADVVE (SEQ ID NO: 676); un MOTIVO 8 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula A[DE]RELQMESFH[SA]AVISQ[RK]R[QGE]EL[ND][TD][AT][IF]AKM[DE]R[LM]SLQMEEE[NS D][RG]AMEQA[QR]KEM (SEQ ID NO: 677); un MOTIVO 9 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula F[VL]TAGATAPGA[AV]ASAGQAV[SN]IAGQAAQ[AG]LRRVVEILE[GQ]LEAVMEVVAA[VI]K (SEQ ID NO: 678); un MOTIVO 10 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula D[GD][MA][NK]WG[IT]Y[IV][YH][GA]E[KE]V[EQ][RVL]SPL[LYF][PN][SNG][NW][ASP][IY]L[AGV]V[WE]A[DQ]R[CS][TI] IT[SA]A[RFM]HN[HVT][VF][ND][AER]PG[RW][IV][IR] (SEQ ID NO: 679); un MOTIVO 11 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [KV][VK][CA][RGC][PHY]PSP[DE][MIL][MV]SAV[AG][EV]HA[LIN]WL[NS][DK]VLL[QR]VVQ[KN]ES[QH][LM]QGT[AE][PSA]YNECLALLGR (SEQ ID NO: 680); un MOTIVO 12 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [PN]T[EQ]LT[VAT]WPL[GR]MDTV[AG][ND]LLI[AT][QH]E[NS]AAL[VLS]GL[ITMA]QLG[PQ][S P]S (SEQ ID NO: 681); un MOTIVO 13 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [RLC][DLWK][QNPR][MTP][HQR][MIL]PGSVTVI[IV]LCRLLQFP[IT][DG]G[SR][QFR][AS][TAD][TW] (SEQ ID NO: 682); un MOTIVO 14 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [TA][SGV][IL]PV[ED]VVTDP[SN]IL[LM]GMQT[TS]V[LV]JIAEL (SEQ ID NO: 683); un MOTIVO 15 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula EGLR[EQ]FQN[RE]QVA[RN]A[VL]FAVL[KS][AS]VA[MQ][AG] (SEQ ID NO: 684); un MOTIVO 16 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula W[TS]RVRIRHLEM[QH]F[AV][QK]E[AS][SM][GN] (SEQ ID NO: 685); un MOTIVO 17 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula Q[IM]S[EQ]LQY[ED]IWWQG[LM][ML]RD[IM]A (SEQ ID NO: 686); un MOTIVO 18 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula TFTLGSGVTGITSMHGEP[SLDP]WNGVSLDSASPTAF (SEQ ID NO: 663); un MOTIVO 19 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [MLV]DY[SK][TSK]L[YF][RE]DLNQIS (SEQ ID NO: 687); un MOTIVO 20 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula L[RHQ]L[PT]FM[QK]LHA[RIT][VQL][IR]E[QER][NF][VR][KWS][SE] (SEQ ID NO: 688); un MOTIVO 21 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula V[DN][SA]L[ED]QV[GS][QH][IL]V[GD]AP (SEQ ID NO: 689); un MOTIVO 22 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [IV][EQH][CAS][VA][MI]K[IM][GV][RP][FI][VG][SL]VV (SEQ ID NO: 690); un MOTIVO 23 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula TLTN[EQ]PSE[EQDH]F (SEQ ID NO: 691); y un MOTIVO 24 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula LP[RS]QS[RT]N[IV]SF (SEQ ID NO: 692).
- 55 En algunos aspectos, un polipéptido de PtIP-83 comprende un MOTIVO de secuencia de aminoácido seleccionado entre: un MOTIVO 1 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula MP[DE]MP[ST][ED]ADWSIFVNE[IVL]EAVAEGMPTEVSEVP[AVIL]W[KR]AKCKN[MVIL]AAL GREM[SCT]I (SEQ ID NO: 693); un MOTIVO 2 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula PQLQYRMYG[NS]LI[KRNQ]QMAQVAQNYD[QRNK][ED]FK[QRNK][FL][KR]LFI[IAVL]QNQI[LFIV]GSYLL[QEND]QN[KR]AF (SEQ ID NO: 694); un MOTIVO 3 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula N[TKSR]FMQMTPFT[RHK]WRLRLSASA[SPKATR]EN[AKR][EG]LAFPTATA[PLIV]DSTT[EQ ND][IVL][VAIL]ITFHVTAIR (SEQ ID NO: 695); un MOTIVO 4 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula [DNQE]FTSRHVVK[GDE]IPV[SNTQ]LLLDG[EGD]DWEFEIPVQ[AG]GMSSFP (SEQ ID NO: 696); un MOTIVO 5 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula II-

HQP[SAT]T[RQKN][ST]G[ITLVS][VIL]YILLQGST[IVL]FHDRRR[DE][EQDN]V[MLIV]T[FP]QA
 A[DAVEIL]PLN[FY][QHN]YAYRLDTG (SEQ ID NO: 697); un MOTIVO 6 de secuencia de aminoácidos representado
 por una secuencia de aminoácidos de la fórmula
 5 S[HQN]ADRLAAIQP[AVIL][DN]LTN[HYF]LEMAT[HQN]MDMRTT[RSKT][MILV]L[ILV]GLLN[M
 ILV][LMIV]RIQNAAL[MRILVK]YEY (SEQ ID NO: 698); un MOTIVO 7 de secuencia de aminoácidos representado por
 una secuencia de aminoácidos de la fórmula
 [VL]D[RQKN]VEFSEVMVIHRMYV[NRL][SAT]DL[NDQE]V[GA][EQND]L[PED]GA[EGD][RK]
 VKR[VL]YV[FLIV]ADVVE (SEQ ID NO: 699); un MOTIVO 8 de secuencia de aminoácidos representado por una
 secuencia de aminoácidos de la fórmula
 10 A[DE]RELQMESFH[SAT]AVISQ[RK]R[QGEND]EL[NDQE][TDSE][ATS][IFLV]AKM[DE]R[LMIV]SLQMEEE[NSDQET][
 RGK]AMEQA[QRNK]KEM (SEQ ID NO: 700); un MOTIVO 9 de secuencia de aminoácidos representado por una
 secuencia de aminoácidos de la fórmula
 F[VL]ITAGATAPGA[AVIL]ASAGQAV[SNTQ]IAGQAAQ[AG]LRRVVEILE[GQN]LEAVMEVVA A[VIL]K (SEQ ID NO:
 701); un MOTIVO 10 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula
 15 D[GDE][MA][NKQK]WG[ITLVS]Y[IVL][YH][GA]E[KERD]V[EQND][RVLKI]SPL[LYFIV][PNQ][S
 NGTQ][NWQ][ASPT][IYLV]L[AGVIL]V[WED]A[DNQE]R[CST][TISLV]IT[SAT]A[RFMK]HN[HV
 TILS][VFIL][NDQE][AERDK]PG[RWK][IVL][IRLVK] (SEQ ID NO: 702); un MOTIVO 11 de secuencia de aminoácidos
 representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula
 [KVRIL][VKRIL][CA][RGCK][PHY]PSP[DE][MILV][MVL]SAV[AG][EVDIL]HA[LINLVQ]WL[NSQ
 20 T][DKER]VLL[QRNK]VVQ[KNRQ]ES[QHN][LMIV]QGT[AED][PSAT]YNECLALLGR (SEQ ID NO: 703); un MOTIVO 12
 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula
 [PNQ][EQDN]LT[VATILS]WPL[GRK]MDTV[AG][NDQE]LLI[ATS][QHN]E[NSQT]AAL[VLSIT]
 GL[ITMALVS]QLG[PQN][SPT]S (SEQ ID NO: 704); un MOTIVO 13 de secuencia de aminoácidos representado por
 una secuencia de aminoácidos de la fórmula
 25 [RLCKIV][DLWKEIVR][QNP RK][MTP][HQR][MILV]PGSVTVI[IVL]LCRLLQFP[ITLVS][DGE]G[SRTK][QFRNK][AST][T
 ADES][TWS] (SEQ ID NO: 705); un MOTIVO 14 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de
 aminoácidos de la fórmula [TA][SGVTIL][ILV]PV[ED]VVTDP[SNTQ]L[LMIV]GMQT[TS]V[LHIV]IAEL (SEQ ID NO:
 706); un MOTIVO 15 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula
 EGLR[EQND]FQN[REKD]QVA[RNKQ]A[VL]FAVL[KSRT][AST]VA[MQN][AG] (SEQ ID NO: 707); un MOTIVO 16 de
 secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula
 30 W[TS]RVRIRHLEM[QHN]F[AVIL][QKNR]E[AST][SMT][GNQ] (SEQ ID NO: 708); un MOTIVO 17 de secuencia de
 aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula
 Q[IMLV]S[EQND]LQY[ED]IWWQG[LMIV][MLIV]RD[IMLV]A (SEQ ID NO: 709); un MOTIVO 18 de secuencia de
 aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula
 35 TFTLGSVGTGITSMHGEPSPDPWNGVSLDSASPTAF (SEQ ID NO: 663); un MOTIVO 19 de secuencia de
 aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula
 [MLV]DY[SKTR][TSKR]L[YF][REKD]DLNQIS (SEQ ID NO: 710); un MOTIVO 20 de secuencia de aminoácidos
 representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula
 L[RHQKN]L[PTS]FM[QKNR]LHA[RITKLV]S[VQLIN][IRLVK]E[QERNDK][NFQ][VRILK][KWSR T][SETD] (SEQ ID NO:
 40 711); un MOTIVO 21 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula
 V[DNQE][SAT]L[ED]QV[GST][QHN][ILV]V[GDE]AP (SEQ ID NO: 712); un MOTIVO 22 de secuencia de aminoácidos
 representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula
 [IVL][EQHND][CAST][VAIL][MILV]K[IMLV][GVIL][RPK][FILV][VGIL][SLTIV]VV (SEQ ID NO: 713); un MOTIVO 23 de
 secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos de la fórmula TLTN[EQDN]PSE[EQDHN]F
 45 (SEQ ID NO: 714); y un MOTIVO 24 de secuencia de aminoácidos representado por una secuencia de aminoácidos
 de la fórmula LP[RSKT]QS[RTKS]N[IVL]SF (SEQ ID NO: 715).

En algunos aspectos, un polipéptido de PtIP-83 comprende un MOTIVO de secuencia de aminoácido seleccionado
 entre: un MOTIVO 1 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto
 50 de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula
 MP[DE]MP[ST][ED]ADWSIFVNE[IVL]EAVAEGMPTEVSEVP[AVIL]W[KR]AKCKN[MVL]AAL GREM[SCT]I (SEQ ID
 NO: 693); un MOTIVO 2 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto
 de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula
 PQLQYRMYG[NS]L[KRNQ]QMAQVAQNYD[QRNK][ED]FK[QRNK][FL][KR]LF[I]AVL]QNQI[L
 55 FIV]GSYLL[QEND]QN[KR]AF (SEQ ID NO: 694); un MOTIVO 3 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un
 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula
 N[TKSR]FMQMTFPFT[RHK]WRLRLSASA[SPKATR]EN[AKR][EG]LAFPTATA[PLIV]DSTT[EQ
 ND][IVL][VAIL]ITFHVTAIR (SEQ ID NO: 695); un MOTIVO 4 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 %
 de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula
 60 [DNQE]FTSRHVVK[GDE]IPV[SNTQ]LLLDG[EGD]DWEFEIPVQ[AG]GMSSFP (SEQ ID NO: 696); un MOTIVO 5 de
 secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de
 aminoácidos representada por la fórmula
 HQP[SAT]T[RQKN][ST]G[ITLVS][VIL]YILLQGST[IVL]FHDRRR[DE][EQDN]V[MLIV]T[FP]QA
 A[DAVEIL]PLN[FY][QHN]YAYRLDTG (SEQ ID NO: 697); un MOTIVO 6 de secuencia de aminoácidos que tiene al
 65 menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula
 S[HQN]ADRLAAIQP[AVIL][DN]LTN[HYF]LEMAT[HQN]MDMRTT[RSKT][MILV]L[ILV]GLLN[M

5 ILV][LMIV]RIQNAAL[MRILVK]YEY (SEQ ID NO: 698); un MOTIVO 7 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [VLI]D[RQKN]VEFSEVMVIHRMYV[N]RL[SAT]DL[NDQE]V[GA][EQND]L[PED]GA[EGD][RK] VKR[VLI]YV[FLIV]ADVVE (SEQ ID NO: 699); un MOTIVO 8 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 %

10 de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula A[DE]RELQMESFH[SAT]AVISQ[RK]R[QGEND]EL[NDQE][TDSE][ATS][IFLV]AKM[DE]R[LMIV]SLQMEEE[NSDQET][RGK]AMEQA[QRNK]KEM (SEQ ID NO: 700); un MOTIVO 9 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula F[VLI]TAGATAPGA[AVIL]ASAGQAV[SNTQ]IAGQAAQ[AG]LRRVVEILE[GQN]LEAVMEVVA A[VIL]K (SEQ ID NO: 701); un MOTIVO 10 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula

15 D[GDE][MA][NKQK]WG[ITLVS]Y[IVL][YH][GA]E[KERD]V[EQND][RVLKI]SPL[LYFIV][PNQ][SNGTQ][NWQ][ASPT][IYLV]L[AGVIL]V[WED]A[DNQE]R[CST][TISLV]I[SAT]A[RFMK]HN[HVTILS][VFIL][NDQE][AERDK]PG[RWK][IVL][IRLVK] (SEQ ID NO: 702); un MOTIVO 11 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [KVRI L][VKRI L][CA][RGCK][PHY]PSP[DE][MILV][MVI L]SAV[AG][EVDI L]HA[LI NVQ]WL[NSQ T][DKER]VLL[QRNK]VVQ[KNRQ]ES[QHN][LMIV]QGT[AED][PSAT]YNECLALLGR (SEQ ID NO: 703); un MOTIVO 12 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula

20 [PNQ][EQDN]LT[VATILS]WPL[GRK]MDTV[AG][NDQE]LLI[ATS][QHN]E[NSQT]AAL[VLSIT] GL[ITMALVS]QLG[PQN][SPT]S (SEQ ID NO: 704); un MOTIVO 13 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [RLCKIV][DLWKEIVR][QNPVK][MTP][HQR][MILV]PGSVTVI[IVL]LCRLLQFP[ITLVS][DGE]G[SRTK][QFRNK][AST][T ADES][TWS] (SEQ ID NO: 705); un MOTIVO 14 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula

25 [TA][SGVTIL][ILV]PV[ED]VVTDP[SNTQ]IL[LMIV]GMQT[TS]V[LHIV]IAEL (SEQ ID NO: 706); un MOTIVO 15 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula

30 EGLR[EQND]FQN[REKD]QVA[RNKQ]A[VLI]FAVL[KSRT][AST]VA[MQN][AG] (SEQ ID NO: 707); un MOTIVO 16 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula W[TS]RVRIHLEM[QHN]F[AVIL][QKNR]E[AST][SMT][GNQ] (SEQ ID NO: 708); un MOTIVO 17 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula

35 Q[IMLV]S[EQND]LQY[ED]IWWQG[LMIV][MLIV]RD[IMLV]A (SEQ ID NO: 709); un MOTIVO 18 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula TFLGSGVTGITSMHGEP[SLDPWNGVSLDSASPTAF] (SEQ ID NO: 663); un MOTIVO 19 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula [MLVI]DY[SKTR][TSKR]L[YF][REKD]DLNQIS (SEQ ID NO: 710); un MOTIVO 20 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula

40 L[RHQKN]L[PTS]FM[QKNR]LHA[RITKLV]S[VQLIN][IRLVK]E[QERNDK][NFQ][VRILK][KWSR T][SETD] (SEQ ID NO: 711); un MOTIVO 21 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula V[DNQE][SAT]L[ED]QV[GST][QHN][ILV]V[GDE]AP (SEQ ID NO: 712); un MOTIVO 22 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula

45 [IVL][EQHND][CAST][VAIL][MILV]K[IMLV][GVIL][RPK][FILV][VGIL][SLTIV]VV (SEQ ID NO: 713); un MOTIVO 23 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula TLTN[EQDN]PSE[EQDHN]F (SEQ ID NO: 714); y un MOTIVO 24 de secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos representada por la fórmula LP[RSKT]QS[RTKS]N[IVL]SF (SEQ ID NO: 715).

En algunos aspectos, un polipéptido de PtIP-83 comprende, secuencialmente desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal, un MOTIVO de secuencia de aminoácidos seleccionado entre: MOTIVO 19 (SEQ ID NO: 664, SEQ ID NO: 687 o SEQ ID NO: 710), MOTIVO 7 (SEQ ID NO: 652, SEQ ID NO: 676 o SEQ ID NO: 699), MOTIVO 13 (SEQ ID NO: 658, SEQ ID NO: 682 o SEQ ID NO: 705), MOTIVO 20 (SEQ ID NO: 665, SEQ ID NO: 688 o SEQ ID NO: 711), MOTIVO 10 (SEQ ID NO: 655, SEQ ID NO: 679 o SEQ ID NO: 702), MOTIVO 18 (SEQ ID NO: 659, SEQ ID NO: 663), MOTIVO 24 (SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 692 o SEQ ID NO: 715), MOTIVO 14 (SEQ ID NO: 659, SEQ ID NO: 683 o SEQ ID NO: 706), MOTIVO 11 (SEQ ID NO: 656, SEQ ID NO: 680 o SEQ ID NO: 703), MOTIVO 22 (SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 690 o SEQ ID NO: 713), MOTIVO 2 (SEQ ID NO: 647, SEQ ID NO: 671 o SEQ ID NO: 694), MOTIVO 8 (SEQ ID NO: 653, SEQ ID NO: 677 o SEQ ID NO: 700), MOTIVO 15 (SEQ ID NO: 660, SEQ ID NO: 684 o SEQ ID NO: 707), MOTIVO 9 (SEQ ID NO: 654, SEQ ID NO: 678 o SEQ ID NO: 701), MOTIVO 21 (SEQ ID NO: 666, SEQ ID NO: 689 o SEQ ID NO: 712), MOTIVO 1 (SEQ ID NO: 646, SEQ ID NO: 670 o SEQ ID NO: 693), MOTIVO 17 (SEQ ID NO: 662, SEQ ID NO: 686 o SEQ ID NO: 709), MOTIVO 6 (SEQ ID NO: 651, SEQ ID NO: 675 o SEQ ID NO: 698), MOTIVO 12 (SEQ ID NO: 657, SEQ ID NO: 681 o SEQ ID NO: 704), MOTIVO 4 (SEQ ID NO: 649, SEQ ID NO: 673 o SEQ ID NO: 696), MOTIVO 16 (SEQ ID NO: 661, SEQ ID NO: 685 o SEQ ID NO: 708), MOTIVO 5 (SEQ ID NO: 650, SEQ ID NO: 674 o SEQ ID NO: 697), MOTIVO 23 (SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 691 o SEQ ID NO: 714) y MOTIVO 3 (SEQ ID

NO: 648, SEQ ID NO: 672 o SEQ ID NO: 695).

En algunos aspectos, un polipéptido de PtIP-83 comprende, secuencialmente desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal, un MOTIVO de secuencia de aminoácidos seleccionado entre: MOTIVO 19 (SEQ ID NO: 664, SEQ ID NO: 687 o SEQ ID NO: 710), MOTIVO 7 (SEQ ID NO: 652, SEQ ID NO: 676 o SEQ ID NO: 699), MOTIVO 13 (SEQ ID NO: 658, SEQ ID NO: 682 o SEQ ID NO: 705), MOTIVO 20 (SEQ ID NO: 665, SEQ ID NO: 688 o SEQ ID NO: 711), MOTIVO 14 (SEQ ID NO: 659, SEQ ID NO: 683 o SEQ ID NO: 706), MOTIVO 2 (SEQ ID NO: 647, SEQ ID NO: 671 o SEQ ID NO: 694), MOTIVO 8 (SEQ ID NO: 653, SEQ ID NO: 677 o SEQ ID NO: 700), MOTIVO 15 (SEQ ID NO: 660, SEQ ID NO: 684 o SEQ ID NO: 707), MOTIVO 9 (SEQ ID NO: 654, SEQ ID NO: 678 o SEQ ID NO: 701), MOTIVO 21 (SEQ ID NO: 666, SEQ ID NO: 689 o SEQ ID NO: 712), MOTIVO 1 (SEQ ID NO: 646, SEQ ID NO: 670 o SEQ ID NO: 693), MOTIVO 17 (SEQ ID NO: 662, SEQ ID NO: 686 o SEQ ID NO: 709), MOTIVO 6 (SEQ ID NO: 651, SEQ ID NO: 675 o SEQ ID NO: 698), MOTIVO 12 (SEQ ID NO: 657, SEQ ID NO: 681 o SEQ ID NO: 704), MOTIVO 4 (SEQ ID NO: 649, SEQ ID NO: 673 o SEQ ID NO: 696), MOTIVO 16 (SEQ ID NO: 661, SEQ ID NO: 685 o SEQ ID NO: 708), MOTIVO 5 (SEQ ID NO: 650, SEQ ID NO: 674 o SEQ ID NO: 697), MOTIVO 23 (SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 691 o SEQ ID NO: 714) y MOTIVO 3 (SEQ ID NO: 648, SEQ ID NO: 672 o SEQ ID NO: 695).

En algunos aspectos, un polipéptido de PtIP-83 comprende, secuencialmente desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal, los MOTIVOS de secuencia de aminoácidos: MOTIVO 19 (SEQ ID NO: 664, SEQ ID NO: 687 o SEQ ID NO: 710), MOTIVO 7 (SEQ ID NO: 652, SEQ ID NO: 676 o SEQ ID NO: 699), MOTIVO 13 (SEQ ID NO: 658, SEQ ID NO: 682 o SEQ ID NO: 705), MOTIVO 20 (SEQ ID NO: 665, SEQ ID NO: 688 o SEQ ID NO: 711), MOTIVO 10 (SEQ ID NO: 655, SEQ ID NO: 679 o SEQ ID NO: 702), MOTIVO 18 (SEQ ID NO: 663), MOTIVO 24 (SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 692 o SEQ ID NO: 715), MOTIVO 14 (SEQ ID NO: 659, SEQ ID NO: 683 o SEQ ID NO: 706), MOTIVO 11 (SEQ ID NO: 656, SEQ ID NO: 680 o SEQ ID NO: 703), MOTIVO 22 (SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 690 o SEQ ID NO: 713), MOTIVO 2 (SEQ ID NO: 647, SEQ ID NO: 671 o SEQ ID NO: 694), MOTIVO 8 (SEQ ID NO: 653, SEQ ID NO: 677 o SEQ ID NO: 700), MOTIVO 15 (SEQ ID NO: 660, SEQ ID NO: 684 o SEQ ID NO: 707), MOTIVO 9 (SEQ ID NO: 654, SEQ ID NO: 678 o SEQ ID NO: 701), MOTIVO 21 (SEQ ID NO: 666, SEQ ID NO: 689 o SEQ ID NO: 712), MOTIVO 1 (SEQ ID NO: 646, SEQ ID NO: 670 o SEQ ID NO: 693), MOTIVO 17 (SEQ ID NO: 662, SEQ ID NO: 686 o SEQ ID NO: 709), MOTIVO 6 (SEQ ID NO: 651, SEQ ID NO: 675 o SEQ ID NO: 698), MOTIVO 12 (SEQ ID NO: 657, SEQ ID NO: 681 o SEQ ID NO: 704), MOTIVO 4 (SEQ ID NO: 649, SEQ ID NO: 673 o SEQ ID NO: 696), MOTIVO 16 (SEQ ID NO: 661, SEQ ID NO: 685 o SEQ ID NO: 708), MOTIVO 5 (SEQ ID NO: 650, SEQ ID NO: 674 o SEQ ID NO: 697), MOTIVO 23 (SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 691 o SEQ ID NO: 714) y MOTIVO 3 (SEQ ID NO: 648, SEQ ID NO: 672 o SEQ ID NO: 695).

En algunos aspectos, un polipéptido de PtIP-83 comprende, secuencialmente desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal, los MOTIVOS de secuencia de aminoácidos: MOTIVO 19 (SEQ ID NO: 664, SEQ ID NO: 687 o SEQ ID NO: 710), MOTIVO 7 (SEQ ID NO: 652, SEQ ID NO: 676 o SEQ ID NO: 699), MOTIVO 13 (SEQ ID NO: 658, SEQ ID NO: 682 o SEQ ID NO: 705), MOTIVO 20 (SEQ ID NO: 665, SEQ ID NO: 688 o SEQ ID NO: 711), MOTIVO 14 (SEQ ID NO: 659, SEQ ID NO: 683 o SEQ ID NO: 706), MOTIVO 2 (SEQ ID NO: 647, SEQ ID NO: 671 o SEQ ID NO: 694), MOTIVO 8 (SEQ ID NO: 653, SEQ ID NO: 677 o SEQ ID NO: 700), MOTIVO 15 (SEQ ID NO: 660, SEQ ID NO: 684 o SEQ ID NO: 707), MOTIVO 9 (SEQ ID NO: 654, SEQ ID NO: 678 o SEQ ID NO: 701), MOTIVO 21 (SEQ ID NO: 666, SEQ ID NO: 689 o SEQ ID NO: 712), MOTIVO 1 (SEQ ID NO: 646, SEQ ID NO: 670 o SEQ ID NO: 693), MOTIVO 17 (SEQ ID NO: 662, SEQ ID NO: 686 o SEQ ID NO: 709), MOTIVO 6 (SEQ ID NO: 651, SEQ ID NO: 675 o SEQ ID NO: 698), MOTIVO 12 (SEQ ID NO: 657, SEQ ID NO: 681 o SEQ ID NO: 704), MOTIVO 4 (SEQ ID NO: 649, SEQ ID NO: 673 o SEQ ID NO: 696), MOTIVO 16 (SEQ ID NO: 661, SEQ ID NO: 685 o SEQ ID NO: 708), MOTIVO 5 (SEQ ID NO: 650, SEQ ID NO: 674 o SEQ ID NO: 697), MOTIVO 23 (SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 691 o SEQ ID NO: 714) y MOTIVO 3 (SEQ ID NO: 648, SEQ ID NO: 672 o SEQ ID NO: 695).

En algunos aspectos, un polipéptido de PtIP-83 comprende, secuencialmente desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal: una Región A de entre aproximadamente 200 a aproximadamente 300 aminoácidos de longitud que comprende un MOTIVO de secuencia de aminoácidos de: MOTIVO 19 (SEQ ID NO: 664, SEQ ID NO: 687 o SEQ ID NO: 710), MOTIVO 7 (SEQ ID NO: 652, SEQ ID NO: 676 o SEQ ID NO: 699), MOTIVO 13 (SEQ ID NO: 658, SEQ ID NO: 682 o SEQ ID NO: 705), MOTIVO 20 (SEQ ID NO: 665, SEQ ID NO: 688 o SEQ ID NO: 711), MOTIVO 10 (SEQ ID NO: 655, SEQ ID NO: 679 o SEQ ID NO: 702), MOTIVO 18 (SEQ ID NO: 663), MOTIVO 24 (SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 692 o SEQ ID NO: 715) y/o MOTIVO 14 que tiene una estructura secundaria predominantemente no conservada; una Región B de entre aproximadamente 380 a aproximadamente 465 aminoácidos de longitud que comprende un MOTIVO de secuencia de aminoácidos de MOTIVO 22 (SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 690 o SEQ ID NO: 713), MOTIVO 2 (SEQ ID NO: 647, SEQ ID NO: 671 o SEQ ID NO: 694), MOTIVO 8 (SEQ ID NO: 653, SEQ ID NO: 677 o SEQ ID NO: 700), MOTIVO 15 (SEQ ID NO: 660, SEQ ID NO: 684 o SEQ ID NO: 707), MOTIVO 9 (SEQ ID NO: 654, SEQ ID NO: 678 o SEQ ID NO: 701), MOTIVO 21 (SEQ ID NO: 666, SEQ ID NO: 689 o SEQ ID NO: 712), MOTIVO 1 (SEQ ID NO: 646, SEQ ID NO: 670 o SEQ ID NO: 693), MOTIVO 17 (SEQ ID NO: 662, SEQ ID NO: 686 o SEQ ID NO: 709), MOTIVO 6 (SEQ ID NO: 651, SEQ ID NO: 675 o SEQ ID NO: 698) y/o MOTIVO 12 y que tiene una estructura predominantemente alfa-helicoidal; y una Región C de entre aproximadamente 150 a aproximadamente 180 aminoácidos de longitud que comprende un MOTIVO de secuencia de aminoácidos de MOTIVO 16 (SEQ ID NO: 661, SEQ ID NO: 685 o SEQ ID NO: 708), MOTIVO 5 (SEQ ID NO: 650, SEQ ID NO: 674 o SEQ ID NO: 697), MOTIVO 23 (SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 691 o SEQ ID NO: 714) y/o MOTIVO 3 que tiene una estructura secundaria consenso que comprende predominantemente estructura de hebra beta.

En algunos aspectos, un polipéptido de PtIP-83 comprende secuencialmente, desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal: una Región A de entre aproximadamente 200 a aproximadamente 300 aminoácidos de longitud que tiene predominantemente una estructura secundaria no conservada; una Región B de entre aproximadamente 380 a aproximadamente 465 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende de 8 a 10 segmentos de estructura predominantemente alfa-helicoidal; y una Región C de entre aproximadamente 150 a aproximadamente 180 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende de 6 a 8 segmentos de estructura predominantemente de hebra beta. Como se usa en el presente documento, "una estructura secundaria predominantemente no conservada" significa que las regiones de estructura secundaria no se alinean de manera consistente con la familia de polipéptidos de PtIP. Como se usa en el presente documento, "estructura predominantemente alfa-helicoidal" significa que la predicción de estructura secundaria tiene uno o más huecos de entre 1 a 4 aminoácido de estructura de bucle y/o hebra beta intermedios en la estructura de hélice alfa. Como se usa en el presente documento, "estructura predominantemente de hebra beta" significa que la predicción de estructura secundaria puede tener un hueco de entre 1 a 4 aminoácido de estructura de bucle y/o alfa hélice intermedios en la estructura de hebra beta. En algunos aspectos, la estructura secundaria se genera mediante el método PSIPRED de predicción de la estructura secundaria con mejor clasificación (Jones DT. (1999) J. Mol. Biol. 292: 195-202).

En algunos aspectos, un polipéptido de PtIP-83 comprende secuencialmente, desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal: una Región A de entre aproximadamente 200 a aproximadamente 300 aminoácidos de longitud que tiene predominantemente una estructura secundaria no conservada; una Región B de entre aproximadamente 380 a aproximadamente 465 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende nueve segmentos de estructura predominantemente alfa-helicoidal; y una Región C de entre aproximadamente 150 a aproximadamente 180 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende siete segmentos de estructura predominantemente de hebra beta.

En algunos aspectos, un polipéptido de PtIP-83 comprende secuencialmente, desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal: una Región A de entre aproximadamente 200 a aproximadamente 300 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso flexible, en donde la Región A comprende una hebra beta 1 conservada (β 1a) de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 12 aminoácidos de longitud desde aproximadamente el resto de aminoácido 30 a aproximadamente el resto de aminoácido 130 desde el extremo N-terminal del polipéptido de PtIP-83; una Región B de entre aproximadamente 380 a aproximadamente 465 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende nueve segmentos de estructura predominantemente alfa-helicoidal; y una Región C de entre aproximadamente 150 a aproximadamente 180 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende siete segmentos de estructura predominantemente de hebra beta. Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente", cuando se usa en el contexto del límite inferior/superior de un elemento estructural secundario, indica el mayor de \pm un número entero de hasta \pm un 20 % de la longitud del elemento estructural secundario o \pm 1 aminoácido. A modo de ejemplo, un elemento de estructura secundaria de entre aproximadamente 3 aminoácidos y aproximadamente 23 aminoácidos de longitud significa un elemento de estructura secundaria de entre 2 y 27 aminoácidos de longitud.

En algunos aspectos, un polipéptido de PtIP-83 comprende secuencialmente, desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal: una Región A de entre aproximadamente 200 a aproximadamente 300 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso flexible, en donde la Región A comprende una hebra beta 1 conservada (β 1a) de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 12 aminoácidos de longitud, un bucle de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 aminoácidos de longitud y una hebra beta 2 (β 1b) de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 12 aminoácidos de longitud, desde aproximadamente el resto de aminoácido 30 a aproximadamente el resto de aminoácido 165 desde el extremo N-terminal del polipéptido de PtIP-83; una Región B de entre aproximadamente 380 a aproximadamente 465 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende nueve segmentos de estructura predominantemente alfa-helicoidal; y una Región C de entre aproximadamente 150 a aproximadamente 180 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende siete segmentos de estructura predominantemente de hebra beta.

En algunos aspectos, un polipéptido de PtIP-83 comprende secuencialmente, desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal: una Región A de entre aproximadamente 200 a aproximadamente 300 aminoácidos de longitud que tiene predominantemente una estructura secundaria no conservada; una Región B de entre aproximadamente 380 a aproximadamente 465 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende secuencialmente: i) una hélice alfa-1 de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 26 aminoácidos de longitud; ii) un bucle-1 de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-1 y la hélice alfa-2; iii) una hélice alfa-2 de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 24 aminoácidos de longitud; iv) un bucle-2 de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 14 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-2 y la hélice alfa-3; v) una hélice alfa 3 de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 27 aminoácidos de longitud; vi) un bucle-3 de entre aproximadamente 11 y aproximadamente 13 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-3 y la hélice alfa-4; vii) una hélice alfa-4 de aproximadamente 180 aminoácidos de longitud; viii) un bucle-4 de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 5 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-4 y la hélice alfa-5; ix) una hélice alfa-5 de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 54 aminoácidos de longitud; x) un bucle-5 de entre aproximadamente 11 y aproximadamente 17 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice

5 alfa-5 y la hélice alfa-6; xi) una hélice alfa-6 de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 16 aminoácidos de longitud; xii) un bucle-6 de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 9 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-6 y la hélice alfa-7; xiii) una hélice alfa-7 de entre aproximadamente 49 y aproximadamente 55 aminoácidos de longitud; xiv) un bucle-7 de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-7 y la hélice alfa-8; xv) una hélice alfa-8 de entre aproximadamente 33 y aproximadamente 36 aminoácidos de longitud; xvi) un bucle-8 de entre aproximadamente 14 y aproximadamente 16 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-8 y la hélice alfa-9; xvii) una hélice alfa-9 de entre aproximadamente 16 y aproximadamente 23 aminoácidos de longitud; xviii) un bucle-9 de entre aproximadamente 21 y aproximadamente 28 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-9 y la Región C; y una Región C de entre aproximadamente 150 a aproximadamente 180 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende siete segmentos de estructura predominantemente de hebra beta.

15 En algunos aspectos, un polipéptido de PtIP-83 comprende secuencialmente, desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal: una Región A de entre aproximadamente 200 a aproximadamente 300 aminoácidos de longitud que tiene predominantemente una estructura secundaria no conservada; una Región B de entre aproximadamente 380 a aproximadamente 465 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende nueve segmentos de estructura predominantemente alfa-helicoidal; y una Región C de entre aproximadamente 150 a aproximadamente 180 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende secuencialmente: i) una hebra beta-1 ($\beta 1$) de entre aproximadamente 3 aminoácidos y aproximadamente 5 aminoácidos de longitud; ii) un bucle de entre aproximadamente 13 aminoácidos y aproximadamente 17 aminoácidos de longitud; iii) una hebra beta-2 ($\beta 2$) de entre aproximadamente 7 aminoácidos y aproximadamente 11 aminoácidos de longitud; iv) un bucle de entre aproximadamente 17 aminoácidos y aproximadamente 23 aminoácidos de longitud; v) una hebra beta-3 ($\beta 3$) de entre aproximadamente 5 aminoácidos y aproximadamente 7 aminoácidos de longitud; vi) un bucle de entre aproximadamente 12 aminoácidos y aproximadamente 14 aminoácidos de longitud; vii) una hebra beta-4 ($\beta 4$) de entre aproximadamente 5 aminoácidos y aproximadamente 6 aminoácidos de longitud; viii) un bucle de entre aproximadamente 2 aminoácidos y aproximadamente 7 aminoácidos de longitud; ix) una hebra beta-5 ($\beta 5$) de entre aproximadamente 5 aminoácidos y aproximadamente 7 aminoácidos de longitud; x) un bucle de entre aproximadamente 26 aminoácidos y aproximadamente 28 aminoácidos de longitud; xi) una hebra beta-6 ($\beta 6$) de entre aproximadamente 5 aminoácidos y aproximadamente 7 aminoácidos de longitud; xii) un bucle de entre aproximadamente 16 aminoácidos y aproximadamente 20 aminoácidos de longitud; y xiii) una hebra beta-1 ($\beta 7$) de entre aproximadamente 13 aminoácidos y aproximadamente 17 aminoácidos de longitud.

35 En algunos aspectos, un polipéptido de PtIP-83 comprende secuencialmente, desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal: una Región A de entre aproximadamente 200 a aproximadamente 300 aminoácidos de longitud que tiene predominantemente una estructura secundaria no conservada; una Región B de entre aproximadamente 380 a aproximadamente 465 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende secuencialmente: i) una hélice alfa-1 de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 26 aminoácidos de longitud; ii) un bucle-1 de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-1 y la hélice alfa-2; iii) una hélice alfa-2 de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 24 aminoácidos de longitud; iv) un bucle-2 de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 14 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-2 y la hélice alfa-3; v) una hélice alfa 3 de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 27 aminoácidos de longitud; vi) un bucle-3 de entre aproximadamente 11 y aproximadamente 13 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-3 y la hélice alfa-4; vii) una hélice alfa-4 de entre aproximadamente 24 y aproximadamente 28 aminoácidos de longitud; viii) un bucle-4 de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 5 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-4 y la hélice alfa-5; ix) una hélice alfa-5 de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 54 aminoácidos de longitud; x) un bucle-5 de entre aproximadamente 11 y aproximadamente 17 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-5 y la hélice alfa-6; xi) una hélice alfa-6 de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 16 aminoácidos de longitud; xii) un bucle-6 de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 9 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-6 y la hélice alfa-7; xiii) una hélice alfa-7 de entre aproximadamente 49 y aproximadamente 55 aminoácidos de longitud; xiv) un bucle-7 de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-7 y la hélice alfa-8; xv) una hélice alfa-8 de entre aproximadamente 33 y aproximadamente 36 aminoácidos de longitud; xvi) un bucle-8 de entre aproximadamente 14 y aproximadamente 16 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-8 y la hélice alfa-9; xvii) una hélice alfa-9 de entre aproximadamente 16 y aproximadamente 23 aminoácidos de longitud; xviii) un bucle-9 de entre aproximadamente 21 y aproximadamente 28 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-9 y la Región C; y una Región C de entre aproximadamente 150 a aproximadamente 180 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende secuencialmente: i) una hebra beta-1 ($\beta 1$) de entre aproximadamente 3 aminoácidos y aproximadamente 5 aminoácidos de longitud; ii) un bucle de entre aproximadamente 13 aminoácidos y aproximadamente 17 aminoácidos de longitud; iii) una hebra beta-2 ($\beta 2$) de entre aproximadamente 7 aminoácidos y aproximadamente 11 aminoácidos de longitud; iv) un bucle de entre aproximadamente 17 aminoácidos y aproximadamente 23 aminoácidos de longitud; v) una hebra beta-3 ($\beta 3$) de entre aproximadamente 5 aminoácidos y aproximadamente 7 aminoácidos de longitud; vi) un bucle de entre aproximadamente 12 aminoácidos y aproximadamente 14 aminoácidos de longitud; vii) una hebra beta-4 ($\beta 4$) de entre aproximadamente 5 aminoácidos y aproximadamente 6 aminoácidos de longitud; viii) un bucle de entre aproximadamente 2 aminoácidos y aproximadamente 7 aminoácidos de longitud; ix) una hebra beta-5 ($\beta 5$) de entre aproximadamente 5 aminoácidos y aproximadamente 7 aminoácidos de longitud; x) un bucle de entre aproximadamente 26 aminoácidos y aproximadamente 28 aminoácidos de longitud; xi) una hebra beta-6 ($\beta 6$) de entre

aproximadamente 5 aminoácidos y aproximadamente 7 aminoácidos de longitud; xii) un bucle de entre aproximadamente 16 aminoácidos y aproximadamente 20 aminoácidos de longitud; y xiii) una hebra beta-1 (β 7) de entre aproximadamente 13 aminoácidos y aproximadamente 17 aminoácidos de longitud.

5 En algunos aspectos, un polipéptido de PtIP-83 comprende secuencialmente, desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal: una Región A de entre aproximadamente 200 a aproximadamente 300 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso flexible, en donde la Región A comprende una hebra beta 1 conservada (β 1a) de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 12 aminoácidos de longitud desde aproximadamente el resto de aminoácido 30 a aproximadamente el resto de aminoácido 130 desde el extremo N-terminal del polipéptido de PtIP-
10 83; una Región B de entre aproximadamente 380 a aproximadamente 465 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende secuencialmente: i) una hélice alfa-1 de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 26 aminoácidos de longitud; ii) un bucle-1 de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-1 y la hélice alfa-2; iii) una hélice alfa-2 de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 24 aminoácidos de longitud; iv) un bucle-2 de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 14 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-2 y la hélice alfa-3; v) una hélice alfa 3 de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 27 aminoácidos de longitud; vi) un bucle-3 de entre aproximadamente 11 y aproximadamente 13 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-3 y la hélice alfa-4; vii) una hélice alfa-4 de aproximadamente 24 180 aminoácidos de longitud; viii) un bucle-4 de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 5 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-4 y la hélice alfa-5; ix) una hélice alfa-5 de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 54 aminoácidos de longitud; x) un bucle-5 de entre aproximadamente 11 y aproximadamente 17 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-5 y la hélice alfa-6; xi) una hélice alfa-6 de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 16 aminoácidos de longitud; xii) un bucle-6 de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 9 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-6 y la hélice alfa-7; xiii) una hélice alfa-7 de entre aproximadamente 49 y aproximadamente 55 aminoácidos de longitud; xiv) un bucle-7 de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-7 y la hélice alfa-8; xv) una hélice alfa-8 de entre aproximadamente 33 y aproximadamente 36 aminoácidos de longitud; xvi) un bucle-8 de entre aproximadamente 14 y aproximadamente 16 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-8 y la hélice alfa-9; xvii) una hélice alfa-9 de entre aproximadamente 16 y aproximadamente 23 aminoácidos de longitud; xviii) un bucle-9 de entre aproximadamente 21 y aproximadamente 28 aminoácidos de longitud flanqueado por la hélice alfa-9 y la Región C; y una Región C de entre aproximadamente 150 a aproximadamente 180 aminoácidos de longitud que tiene una estructura secundaria consenso que comprende secuencialmente: i) una hebra beta-1 (β 1) de entre aproximadamente 3 aminoácidos y aproximadamente 5 aminoácidos de longitud; ii) un bucle de entre aproximadamente 13 aminoácidos y aproximadamente 17 aminoácidos de longitud; iii) una hebra beta-2 (β 2) de entre aproximadamente 7 aminoácidos y aproximadamente 11 aminoácidos de longitud; iv) un bucle de entre aproximadamente 17 aminoácidos y aproximadamente 23 aminoácidos de longitud; v) una hebra beta-3 (β 3) de entre aproximadamente 5 aminoácidos y aproximadamente 7 aminoácidos de longitud; vi) un bucle de entre aproximadamente 12 aminoácidos y aproximadamente 14 aminoácidos de longitud; vii) una hebra beta-4 (β 4) de entre aproximadamente 5 aminoácidos y aproximadamente 6 aminoácidos de longitud; viii) un bucle de entre aproximadamente 2 aminoácidos y aproximadamente 7 aminoácidos de longitud; ix) una hebra beta-5 (β 5) de entre aproximadamente 5 aminoácidos y aproximadamente 7 aminoácidos de longitud; x) un bucle de entre aproximadamente 26 aminoácidos y aproximadamente 28 aminoácidos de longitud; xi) una hebra beta-6 (β 6) de entre aproximadamente 5 aminoácidos y aproximadamente 7 aminoácidos de longitud; xii) un bucle de entre aproximadamente 16 aminoácidos y aproximadamente 20 aminoácidos de longitud; y xiii) una hebra beta-1 (β 7) de entre aproximadamente 13 aminoácidos y aproximadamente 17 aminoácidos de longitud.

45 En algunas realizaciones, un polipéptido de PtIP-83 tiene un peso molecular calculado de entre aproximadamente 70kD y aproximadamente 120kD, entre aproximadamente 75kD y aproximadamente 110kD y entre aproximadamente 80kD y aproximadamente 105kD y entre aproximadamente 85kD y aproximadamente 105kD.

50 En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 tiene una propiedad física modificada. Como se usa en el presente documento, la expresión "propiedad física" se refiere a cualquier parámetro adecuado para describir las características fisicoquímicas de una proteína. Como se usa en el presente documento, "propiedad física de interés" y "propiedad de interés" se usan indistintamente para hacer referencia a propiedades físicas de las proteínas que se están investigando y/o modificando. Los ejemplos de propiedades físicas incluyen, pero sin limitación, carga superficial neta y distribución de carga en la superficie de la proteína, hidrofobia neta y distribución de restos hidrófobos en la superficie de la proteína, densidad de carga superficial, densidad de hidrofobia superficial, recuento total de grupos superficiales ionizables, tensión superficial, tamaño de la proteína y su distribución en solución, temperatura de fusión, capacidad térmica y segundo coeficiente del virial. Los ejemplos de propiedades físicas también incluyen, pero sin limitación, solubilidad, plegado, estabilidad y digestibilidad. En algunas realizaciones, el polipéptido de PtIP-83 tiene una digestibilidad aumentada de los fragmentos proteolíticos en el intestino de un insecto. Los modelos de digestión mediante fluidos gástricos simulados son conocidos por un experto en la materia (Fuchs, R.L. y J.D. Astwood. Food Technology 50: 83-88, 1996; Astwood, J.D., et al Nature Biotechnology 14: 1269-1273, 1996; Fu TJ et al J. Agric Food Chem. 50: 7154-7160, 2002).

65 En algunas realizaciones, las variantes incluyen polipéptidos que difieren en la secuencia de aminoácidos debido a mutagénesis. Las proteínas variantes abarcadas por la divulgación son biológicamente activas, es decir, siguen

poseyendo la actividad biológica deseada (es decir, actividad plaguicida) de la proteína nativa. En algunas realizaciones, la variante tendrá al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 80 % o más de la actividad insecticida de la proteína nativa. En algunas realizaciones, las variantes pueden tener actividad mejorada con respecto a la proteína nativa.

Con bastante frecuencia, los genes bacterianos poseen múltiples codones de inicio de metionina próximos al inicio de la fase abierta de lectura. 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 de ATG. Sin embargo, las bacterias, tales como *Bacillus* sp., también reconocen el codón GTG como codón de inicio y las proteínas que inician la traducción en codones de 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. Además, normalmente no se determina *a priori* cuáles de estos codones se usan naturalmente en la bacteria. Por lo tanto, se entiende que el uso de uno de los codones de metionina alternativos también puede dar lugar a la generación de proteínas plaguicidas. Estas proteínas plaguicidas están abarcadas en la presente divulgación y pueden usarse en los métodos de la presente divulgación. Se entenderá que, cuando se expresa en plantas, será necesario alterar el codón de inicio alternativo a ATG para una traducción adecuada.

En otro aspecto, el polipéptido de PtIP-83 puede expresarse como una proteína precursora con una secuencia intermedia que cataliza el corte y empalme de proteínas postraduccionales en múltiples etapas. El corte y empalme de proteínas implica la escisión de una secuencia intermedia de un polipéptido, con la unión concomitante de las secuencias flanqueantes para proporcionar un nuevo polipéptido (Chong, et al., (1996) *J. Biol. Chem.*, 271:22159-22168). Esta secuencia intermedia o elemento de corte y empalme de proteína, citado como inteínas, que cataliza su propia escisión mediante tres reacciones coordinadas en las uniones de corte y empalme N-terminales y C-terminales: un reordenamiento de acilo de la cisteína o serina N-terminal; una reacción de transesterificación entre los dos extremos para formar un intermedio de éster o tioéster ramificado y escisión de enlace peptídico acoplado a ciclación de la asparagina C-terminal de la inteína para liberar la inteína (Evans, et al., (2000) *J. Biol. Chem.*, 275:9091-9094). La dilucidación del mecanismo de corte y empalme de proteínas ha dado lugar a una serie de solicitudes relacionadas con las inteínas (Comb, et al., Patente de los Estados Unidos n.º 5.496.714; Comb, et al., Patente de los Estados Unidos n.º 5.834.247; Camarero y Muir, (1999) *J. Amer. Chem. Soc.* 121:5597-5598; Chong, et al., (1997) *Gene* 192:271-281, Chong, et al., (1998) *Nucleic Acids Res.* 26:5109-5115; Chong, et al., (1998) *J. Biol. Chem.* 273:10567-10577; Cotton, et al., (1999) *J. Am. Chem. Soc.* 121:1100-1101; Evans, et al., (1999) *J. Biol. Chem.* 274:18359-18363; Evans, et al., (1999) *J. Biol. Chem.* 274:3923-3926; Evans, et al., (1998) *Protein Sci.* 7:2256-2264; Evans, et al., (2000) *J. Biol. Chem.* 275:9091-9094; Iwai y Pluckthun, (1999) *FEBS Lett.* 459:166-172; Mathys, et al., (1999) *Gene* 231:1-13; Mills, et al., (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:3543-3548; Muir, et al., (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:6705-6710; Otomo, et al., (1999) *Biochemistry* 38:16040-16044; Otomo, et al., (1999) *J. Biolmol. NMR* 14:105-114; Scott, et al., (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96:13638-13643; Severinov y Muir, (1998) *J. Biol. Chem.* 273:16205-16209; Shingledecker, et al., (1998) *Gene* 207:187-195; Southworth, et al., (1998) *EMBO J.* 17:918-926; Southworth, et al., (1999) *Biotechniques* 27:110-120; Wood, et al., (1999) *Nat. Biotechnol.* 17:889-892; Wu, et al., (1998a) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:9226-9231; Wu, et al., (1998b) *Biochim Biophys Acta* 1387:422-432; Xu, et al., (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96:388-393; Yamazaki, et al., (1998) *J. Am. Chem. Soc.*, 120:5591-5592). Para la aplicación de inteínas en transgenes de plantas, véase, Yang, et al., (*Transgene Res* 15:583-593 (2006)) y Evans, et al., (*Annu. Rev. Plant Biol.* 56:375-392 (2005)).

En otro aspecto, el polipéptido de PtIP-83 puede estar codificado por dos genes separados, donde la inteína de la proteína precursora proviene de los dos genes, citada como una inteína dividida y las dos porciones del precursor se unen mediante formación de un enlace peptídico. Esta formación de enlace peptídico se logra mediante el corte y empalme en trans mediado por la inteína. Para este fin, un primer y un segundo casete de expresión que comprende los dos genes separados codifican adicionalmente inteínas capaces de mediar el corte y empalme en trans de la proteína. Mediante corte y empalme en trans, pueden ligarse las proteínas y polipéptidos codificados por los fragmentos primero y segundo mediante formación de enlace peptídico. Las inteínas de corte y empalme en trans pueden seleccionarse de los genomas nucleolares y organulares de diferentes organismos, incluyendo eucariotas, arqueobacterias y eubacterias. Las inteínas que pueden usarse se listan en neb.com/neb/inteins.html, que puede consultarse en Internet usando el prefijo "www"). La secuencia de nucleótidos que codifica una inteína puede dividirse en una parte 5' y una 3' que codifican la parte 5' y 3' de la inteína, respectivamente. Las porciones de secuencia no necesarias para el corte y empalme de la inteína (por ejemplo, dominio de endonucleasa de asentamiento) pueden eliminarse. La secuencia codificante de inteína se divide de tal forma que las partes 5' y 3' tienen la capacidad de cortarse y empalmarse en trans. Para seleccionar un sitio de división adecuado de la secuencia codificante de la inteína, pueden seguirse las consideraciones publicadas por Southworth, et al., (1998) *EMBO J.* 17:918-926. Al construir los casetes de expresión primero y segundo, la secuencia codificante de inteína 5' está ligada al extremo 3' del primer fragmento que codifica la parte N-terminal del polipéptido de PtIP-83 y la secuencia codificante de inteína 3' se liga al extremo 5' del segundo fragmento que codifica la parte C-terminal del polipéptido de PtIP-83.

En general, pueden diseñarse los compañeros de corte y empalme en trans usando cualquier inteína dividida, incluyendo cualquier inteína dividida de origen natural o dividida artificialmente. Se conocen varias inteínas divididas de origen natural, por ejemplo: la inteína dividida del gen DnaE de *Synechocystis* sp. PCC6803 (véase, Wu, et al.,

(1998) Proc Natl Acad Sci USA. 95(16):9226-31 y Evans, et al., (2000) J Biol Chem. 275(13):9091-4 y del gen DnaE de *Nostoc punctiforme* (véase, Iwai, et al., (2006) FEBS Lett. 580(7):1853-8). Se han dividido artificialmente inteínas no divididas en el laboratorio para crear nuevas inteínas divididas, por ejemplo: la inteína Ssp DnaB dividida artificialmente (véase, Wu, et al., (1998) Biochim Biophys Acta. 1387:422-32) y la inteína Sce VMA dividida (véase, Brenzel, et al., (2006) Biochemistry. 45(6):1571-8) y una mini inteína fúngica dividida artificialmente (véase, Elleuche, et al., (2007) Biochem Biophys Res Commun. 355(3):830-4). También hay bases de datos de inteínas disponibles que catalogan inteínas conocidas (véase, por ejemplo, la base de datos en línea disponible en: bioinformatics.weizmann.ac.il/~pietro/inteins/Inteinstable.html, que puede consultarse en Internet usando el prefijo "www").

Las inteínas no divididas de origen natural pueden tener actividades de nucleasa u otras actividades enzimáticas que normalmente pueden eliminarse cuando se diseña una inteína dividida artificialmente dividida. Dichas mini inteínas o inteínas divididas minimizadas se conocen bien en la técnica y normalmente tienen una longitud menor de 200 restos de aminoácidos (véase, Wu, et al., (1998) Biochim Biophys Acta. 1387:422-32). Las inteínas divididas adecuadas pueden tener otros elementos polipeptídicos que posibiliten la purificación añadidos a su estructura, a condición de que dichos elementos no inhiban el corte y empalme de la inteína dividida o se añadan de un modo que les permita retirarse antes del corte y empalme. Se ha informado el corte y empalme de proteínas usando proteínas que comprenden dominios similares a inteínas bacterianas (BIL) (véase, Amitai, et al., (2003) Mol Microbiol. 47:61-73) y dominios de autoproteólisis de hedgehog (Hog) (combinándose el último con inteínas cuando se cita como la superfamilia de Hog/inteína o la familia de HINT (véase, Dassa, et al., (2004) J Biol Chem. 279:32001-7) y también pueden usarse dominios como estos para preparar inteínas divididas artificialmente. En particular, los miembros no de corte y empalme de dichas familias pueden modificarse mediante metodologías de biología molecular para introducir o restaurar la actividad de corte y empalme en dichas especies relacionadas. Estudios recientes han demostrado que el corte y empalme puede observarse cuando se deja reaccionar un componente de inteína dividida N-terminal con un componente de inteína dividida C-terminal que en la naturaleza no se encuentra como su "compañero"; por ejemplo, se ha observado corte y empalme utilizando compañeros que tienen una homología tan pequeña como del 30 al 50 % con el compañero de corte y empalme "natural" (véase, Dassa, et al., (2007) Biochemistry. 46(1):322-30). Se ha demostrado que otras mezclas similares de compañeros de inteína dividida dispares no son reactivos entre sí (véase, Brenzel, et al., (2006) Biochemistry. 45(6):1571-8). Sin embargo, se encuentra dentro de la capacidad de un experto en la materia relevante la determinación de si un par de polipéptidos particulares tiene la capacidad de asociarse entre sí para proporcionar una inteína funcional, usando métodos rutinarios y sin poner en práctica una habilidad inventiva.

En otro aspecto, el polipéptido de PtlP-83 es una variante circular permutada. En ciertos aspectos, el polipéptido de PtlP-83 es una variante circular permutada del polipéptido de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17 o SEQ ID NO: 19.

El desarrollo de métodos de ADN recombinante ha posibilitado el estudio de los efectos de la transposición de secuencias en el plegado, la estructura y la función de proteínas. La estrategia usada en la creación de nuevas secuencias se asemeja a la de pares de origen natural de proteínas que están relacionadas mediante reorganización lineal de sus secuencias de aminoácidos (Cunningham, et al., (1979) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 76:3218-3222; Teather y Erfle, (1990) J. Bacteriol. 172:3837-3841; Schimming, et al., (1992) Eur. J. Biochem. 204:13-19; Yamiuchi y Minamikawa, (1991) FEBS Lett. 260:127-130; MacGregor, et al., (1996) FEBS Lett. 378:263-266). La primera aplicación in vitro de este tipo de reorganización para proteínas se describió por Goldenberg y Creighton (J. Mol. Biol. 165:407-413, 1983). A la hora de crear una variante circular permutada, se selecciona un nuevo extremo N-terminal en un sitio interno (punto de rotura) de la secuencia original, teniendo la nueva secuencia el mismo orden de aminoácidos que la original desde el punto de rotura hasta que alcanza un aminoácido que se encuentra en o próximo al extremo C-terminal. En este punto, se une la nueva secuencia, ya sea directamente o mediante una porción de secuencia adicional (enlazador), a un aminoácido que se encuentra en o próximo al extremo N-terminal original y la nueva secuencia continúa con la misma secuencia que la original hasta que alcanza un punto que se encuentra en o próximo al aminoácido que era N-terminal respecto del sitio de punto de rotura de la secuencia original, formando el resto el nuevo extremo C-terminal de la cadena. La longitud de la secuencia de aminoácidos del enlazador puede seleccionarse empíricamente o mediante orientación a partir de la información estructural o usando una combinación de los dos enfoques. Cuando no hay disponible información estructural, puede prepararse una pequeña serie de enlazadores para ensayo usando un diseño cuya longitud varía a fin de abarcar un intervalo de 0 a 50 Å y cuya secuencia se selecciona para que sea consistente con la exposición superficial (hidrofilia, Hopp y Woods, (1983) Mol. Immunol. 20:483-489; Kyte y Doolittle, (1982) J. Mol. Biol. 157:105-132; área superficial expuesta al disolvente, Lee y Richards, (1971) J. Mol. Biol. 55:379-400) y la capacidad de adoptar la conformación necesaria sin trastornar la configuración del polipéptido plaguicida (conformacionalmente flexible; Karplus y Schulz, (1985) Naturwissenschaften 72:212-213). Asumiendo una media de traducción de 2,0 a 3,8 Å por resto, esto podría significar que la longitud a ensayar sería de entre 0 a 30 restos, siendo el intervalo preferido de 0 a 15 restos. Un ejemplo de dicha serie empírica podría ser construir enlazadores usando una secuencia de casete, tal como Gly-Gly-Gly-Ser repetida n veces, donde n es 1, 2, 3 o 4. Los expertos en la materia reconocerán que hay muchas secuencias de este tipo que varían en cuanto a su longitud o composición que pueden servir como enlazadores, siendo la principal consideración que no pueden ser ni excesivamente cortas o largas (véase, Sandhu, (1992) Critical Rev. Biotech. 12:437-462); en caso de ser demasiado largas, los efectos de la entropía probablemente desestabilizarán el plegado tridimensional y también harán que el plegado sea cinéticamente impráctico y en caso de que sean demasiado cortas, probablemente desestabilizarán

la molécula debido a la tensión torsional o estérica. Los expertos en el análisis de información estructural de proteínas reconocerán que el uso de la distancia entre los extremos de la cadena, definida como la distancia entre los carbonos c-alfa, puede usarse para definir la longitud de la secuencia que se va a usar o al menos para limitar el número de posibilidades que se han de ensayar en una selección empírica de enlazadores. También reconocerán que a veces se da el caso de que las posiciones de los extremos de la cadena de polipéptido están poco definidos en los modelos estructurales obtenidos mediante datos de difracción de rayos X o de espectroscopía de resonancia magnética nuclear y que cuando esto sucede, se necesitará tomar en consideración esta situación para estimar adecuadamente la longitud necesaria del enlazador. De estos restos cuyas posiciones se encuentran bien definidas se seleccionan dos restos que se encuentran próximos en secuencia a los extremos de la cadena y se usa la distancia entre sus carbonos c-alfa para calcular una longitud aproximada para un enlazador entre ellos. Usando como guía la longitud calculada, se seleccionan enlazadores con un intervalo de número de restos (calculados usando de 2 a 3,8 Å por resto). Estos enlazadores pueden estar compuestos por la secuencia original, acortada o alargada según sea necesario y cuando se alarga, los restos adicionales pueden seleccionarse para que sean flexibles e hidrófilos, como se ha descrito anteriormente; u opcionalmente, la secuencia original puede sustituirse usando una serie de enlazadores, siendo un ejemplo el enfoque del casete de Gly-Gly-Gly-Ser mencionado anteriormente; u opcionalmente, puede usarse una combinación de la secuencia original y nueva secuencia que tenga la longitud total adecuada. Pueden prepararse secuencias de polipéptidos plaguicidas capaces de plegarse en estados biológicamente activos mediante la selección adecuada de las posiciones iniciales (extremo amino) y finales (extremo carboxilo) en la cadena de polipéptido original, mientras que se usa la secuencia enlazadora como se ha descrito anteriormente. Los extremos amino y carboxilo se seleccionan entre un tramo de secuencia común, citado como una región de punto de rotura, usando las guías descritas a continuación. De este modo, se genera una nueva secuencia de aminoácidos seleccionando los extremos amino y carboxilo en la misma región de punto de rotura. En muchos casos, la selección de los nuevos extremos será tal que la posición original del extremo carboxilo está precedida inmediatamente por la del extremo amino. Sin embargo, los expertos en la materia reconocerán que pueden funcionar las selecciones de extremos en cualquier parte dentro de la región y que estas darán lugar eficazmente a o bien eliminaciones o adiciones a las porciones amino o carboxilo de la nueva secuencia. Un principio central de la biología molecular es que la secuencia de aminoácidos primaria de una proteína determina el plegamiento de la estructura tridimensional necesaria para la expresión de su función biológica. Los expertos en la materia conocen métodos para obtener e interpretar la información estructural tridimensional usando difracción de rayos X de cristales de proteínas individuales o espectroscopía de resonancia magnética nuclear de soluciones de proteína. Los ejemplos de información estructural que son relevantes para la identificación de regiones de punto de rotura incluyen la ubicación y el tipo de estructura secundaria de la proteína (alfa y 3-10 hélices, beta láminas paralelas y antiparalelas, reversiones y giros de cadena y bucles; Kabsch y Sander, (1983) *Biopolymers* 22:2577-2637; el grado de exposición a disolvente de los restos de aminoácido, el alcance y el tipo de interacciones de los restos entre sí (Chothia, (1984) *Ann. Rev. Biochem.* 53:537-572) y la distribución estática y dinámica de las conformaciones a lo largo de la cadena de polipéptido (Alber y Mathews, (1987) *Methods Enzymol.* 154:511-533). En algunos casos, se dispone de información adicional acerca de la exposición al disolvente de los restos; un ejemplo es un sitio de unión postraducciona de carbohidratos que es necesario en la superficie de la proteína. Cuando no se dispone de información estructural experimental o no es factible obtenerla, también hay disponibles métodos para analizar la secuencia de aminoácidos primaria a fin de efectuar predicciones de la estructura terciaria y secundaria de la proteína, la accesibilidad al disolvente y la aparición de giros y bucles. En ocasiones también son aplicables métodos biológicos para determinar empíricamente la exposición superficial cuando no son factibles los métodos estructurales directos; por ejemplo, usando la identificación de sitios de escisión de la cadena después de la proteólisis limitada a fin de conferir exposición superficial (Gentile y Salvatore, (1993) *Eur. J. Biochem.* 218:603-621). Por lo tanto, mediante el uso de información estructural obtenida experimentalmente o métodos predictivos (por ejemplo, Srinivisan y Rose, (1995) *Proteins: Struct., Funct. & Genetics* 22:81-99) se inspecciona la secuencia de aminoácidos precursora para clasificar regiones dependiendo de si son o no integrales para el mantenimiento de la estructura secundaria y terciaria. La aparición de secuencias en las regiones que se sabe que están implicadas en la estructura secundaria periódica (alfa y 3-10 hélices, beta láminas paralelas y antiparalelas) son regiones que se deben evitar. De manera similar, las regiones de secuencia de aminoácidos que se observa o predice que tienen un bajo grado de exposición al disolvente tienen más probabilidades de formar parte del denominado núcleo hidrófobo de la proteína y también deben evitarse para la selección de extremos amino y carboxilo. Por el contrario, aquellas regiones que se sabe o predice que se encuentran en giros o bucles superficiales y especialmente aquellas regiones que se sabe que no son necesarias para la actividad biológica, son los sitios preferidos para la ubicación de los extremos de la cadena polipeptídica. Los tramos continuos de secuencia de aminoácido que se prefieren basándose en los criterios anteriores se denominan región de punto de rotura. Pueden prepararse polinucleótidos que codifican polipéptidos de PtIP-83 permutados circulares con nuevos extremos N-terminales/C-terminales que contienen una región enlazadora que separa el extremo C-terminal y el extremo N-terminal original, siguiendo esencialmente el método descrito en Mullins, et al., (1994) *J. Am. Chem. Soc.* 116:5529-5533. Se usan múltiples etapas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para reordenar la secuencia de ADN que codifica la secuencia de aminoácidos primaria de la proteína. Los polinucleótidos que codifican polipéptidos de PtIP-83 permutados circulares con nuevos extremos N-terminales/C-terminales que contienen una región enlazadora que separa el extremo C-terminal el extremo N-terminal original pueden prepararse basándose en el método de duplicación en tándem descrito en Horlick, et al., (1992) *Protein Eng.* 5:427-431. La amplificación por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de los genes de los nuevos extremos N-terminales/C-terminales se lleva a cabo usando un molde de ADN duplicado en tándem.

En otro aspecto, se divulgan proteínas de fusión que incluyen en su secuencia de aminoácidos una secuencia de aminoácidos que comprende un polipéptido de PtIP-83 que incluye, pero sin limitación, el polipéptido de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19 y fragmentos activos del mismo.

5 Los métodos para el diseño y la construcción de proteínas de fusión (y polinucleótidos que codifican los mismos) son conocidos por un experto en la materia. Los polinucleótidos que codifican un polipéptido de PtIP-83 pueden fusionarse a secuencias de señal que dirigirán la localización del polipéptido de PtIP-83 a compartimentos particulares de una célula procariota o eucariota y/o dirigirán la secreción del polipéptido de PtIP-83 de las realizaciones por una célula procariota o eucariota. Por ejemplo, en *E. coli*, se puede desear dirigir la expresión de la proteína al espacio periplasmático. Los ejemplos de secuencias de señal o de proteínas (o fragmentos de las mismas) a las que puede fusionarse el polipéptido de PtIP-83 para dirigir la expresión del polipéptido al espacio periplasmático de las bacterias incluyen, pero sin limitación, la secuencia de señal *pelB*, la secuencia de señal de la proteína de unión a maltosa (MBP), la secuencia de señal *ompA*, la secuencia de señal de la subunidad B de la enterotoxina termolábil periplasmática de *E. coli* y la secuencia de señal de fosfatasa alcalina. Se encuentran disponibles comercialmente varios vectores para la construcción de proteínas de fusión que dirigirán la localización de una proteína, tal como los vectores de la serie pMAL (en particular, la serie pMAL-p) disponibles de New England Biolabs. En una realización específica, el polipéptido de PtIP-83 puede fusionarse a la secuencia de señal de peptidasa de *pelB* para aumentar la eficacia de la expresión y purificación de dichos polipéptidos en bacterias gramnegativas (véanse, las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.576.195 y 5.846.818). Se conocen bien en la técnica fusiones de péptido/polipéptido de tránsito plastídico de plantas (véase, la Patente de los Estados Unidos n.º 7.193.133). También se conocen bien en la técnica péptidos de tránsito de apoplastos, tales como la señal de secreción de alfa-amilasa de arroz o cebada. El péptido de tránsito de plástidos se fusiona generalmente en N-terminal al polipéptido que se va a usar como diana (por ejemplo, el compañero de fusión). En una realización, la proteína de fusión consiste esencialmente en el péptido de tránsito plastídico y el polipéptido de PtIP-83 que se va a usar como diana. En otra realización, la proteína de fusión comprende el péptido de tránsito plastídico y el polipéptido que se va a usar como diana. En dichas realizaciones, el péptido de tránsito plastídico se encuentra preferentemente en el extremo N-terminal de la proteína de fusión. Sin embargo, los restos de aminoácido adicionales pueden encontrarse en N-terminal respecto del péptido de tránsito plastídico, a condición de que la proteína de fusión se dirija al menos parcialmente a un plástido. En una realización específica, el péptido de tránsito plastídico se encuentra en la mitad N-terminal, el tercio N-terminal o el cuarto N-terminal de la proteína de fusión. La mayor parte o la totalidad del péptido de tránsito plastídico se escinde generalmente de la proteína de fusión tras su inserción en el plástido. La posición de escisión puede variar ligeramente entre especies de plantas, en diferentes estadios de desarrollo de la planta, como resultado de condiciones intercelulares específicas o de la combinación particular del péptido de tránsito/compañero de fusión usada. En una realización, la escisión del péptido de tránsito plastídico es homogénea, de tal forma que el sitio de escisión es idéntico en una población de proteínas de fusión. En otra realización, el péptido de tránsito plastídico es no homogéneo, de tal forma que el sitio de escisión varía en 1-10 aminoácidos en una población de proteínas de fusión. El péptido de tránsito plastídico puede fusionarse recombinantemente a una segunda proteína de una de varias maneras. Por ejemplo, puede introducirse un sitio de reconocimiento de endonucleasa de restricción en la secuencia de nucleótidos del péptido de tránsito en una posición correspondiente a su extremo C-terminal y puede diseñarse por ingeniería genética el mismo sitio o uno compatible en la secuencia de nucleótidos de la proteína que se va a usar como diana en su extremo N-terminal. Se ha de tener cuidado a la hora de diseñar estos sitios para asegurarse de que las secuencias codificantes del péptido de tránsito y la segunda proteína se mantienen "en fase" para permitir la síntesis de la proteína de fusión deseada. En algunos casos, puede ser preferible retirar el codón iniciador de metionina de la segunda proteína cuando se introduce el nuevo sitio de restricción. La introducción de sitios de reconocimiento de endonucleasa de restricción en ambas moléculas precursoras y su posterior unión mediante técnicas de ADN recombinante puede dar como resultado la adición de uno o más aminoácidos adicionales entre el péptido de tránsito y la segunda proteína. Generalmente, esto no afecta a la actividad de direccionamiento, en tanto que el sitio de escisión del péptido de tránsito siga accesible y no se altere la función de la segunda proteína mediante la adición de estos aminoácidos adicionales en su extremo N-terminal. Como alternativa, un experto en la materia puede crear un sitio de escisión preciso entre el péptido de tránsito y la segunda proteína (con o sin su metionina iniciadora) usando síntesis génica (Stemmer, et al., (1995) *Gene* 164:49-53) o métodos similares. Además, la fusión del péptido de tránsito puede incluir intencionalmente aminoácidos cadena abajo del sitio de escisión. Los aminoácidos en el extremo N-terminal de la proteína madura pueden afectar a la capacidad del péptido de tránsito para dirigir las proteínas a plástidos y/o la eficacia de la escisión después de importar la proteína. Esto puede depender de la proteína que se va a usar como diana. Véase, por ejemplo, Comai, et al., (1988) *J. Biol. Chem.* 263(29):15104-9.

En algunas realizaciones, se proporcionan proteínas de fusión que comprenden un polipéptido de PtIP-83 y un polipéptido insecticida unidos mediante un enlazador de aminoácidos. En algunas realizaciones, se proporcionan proteínas de fusión representadas por una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en: R^1-L-R^2 , R^2-L-R^1 , R^1-R^2 o R^2-R^1 en donde R^1 es un polipéptido de PtIP-83, R^2 es una proteína de interés. El polipéptido de R^1 se fusiona o bien directamente o mediante un segmento enlazador (L) al polipéptido R^2 . El término "directamente" define fusiones en las que los polipéptidos se ligan sin un enlazador peptídico. Por lo tanto, "L" representa un agente químico unido o un segmento de polipéptido al que se fusionan en fase tanto R^1 como R^2 , más comúnmente, L es un péptido lineal al que se unen R^1 y R^2 mediante enlaces amida que ligan el extremo carboxilo de R^1 al extremo amino de L y el extremo

carboxilo de L al extremo amino de R². Por "fusionado en fase" se entiende que no hay terminación o interrupción de la traducción entre las fases de lectura de R¹ y R². El grupo enlazador (L) es generalmente un polipéptido de entre 1 y 500 aminoácidos de longitud. Los enlazadores que unen las dos moléculas se diseñan preferentemente para (1) permitir que las dos moléculas se plieguen y actúen de manera independiente entre sí, (2) que no tengan propensión a desarrollar una estructura secundaria ordenada que pudiera interferir con los dominios funcionales de las dos proteínas, (3) que tengan características hidrófobas o cargadas mínimas que puedan interactuar con los dominios de proteína funcionales y (4) proporcionar separación estérica de R¹ y R², de tal forma que R¹ y R² pueden interactuar simultáneamente con sus receptores correspondientes en una sola célula. Los aminoácidos superficiales típicos en las regiones de proteína flexibles incluyen Gly, Asn y Ser. Puede esperarse que cualquier permutación de secuencias de aminoácidos que contengan Gly, Asn y Ser satisfaga los criterios anteriores para una secuencia enlazadora. Otros aminoácidos neutros, tales como Thr y Ala, también pueden usarse en la secuencia enlazadora. También pueden incluirse aminoácidos adicionales en los enlazadores debido a la adición de sitios de restricción únicos en la secuencia enlazadora para facilitar la construcción de las fusiones.

En algunas realizaciones, los enlazadores comprenden secuencias seleccionadas entre el grupo de fórmulas: (Gly₃Ser)_n, (Gly₄Ser)_n, (Gly₅Ser)_n, (Gly_nSer)_n o (AlaGlySer)_n donde *n* es un número entero. Un ejemplo de un enlazador altamente flexible es la región espaciadora rica en (GlySer) presente en la proteína pIII de los bacteriófagos filamentosos, por ejemplo, los bacteriófagos M13 o fd (Schaller, *et al.*, 1975). Esta región proporciona una región espaciadora larga y flexible entre dos dominios de la proteína de superficie pIII. También se incluyen enlazadores en los que se incluye la secuencia de reconocimiento de endopeptidasa. Dicho sitio de escisión puede ser valioso para separar los componentes individuales de la fusión para determinar si están plegados de manera adecuada y activos *in vitro*. Los ejemplos de diversas endopeptidasas incluyen, pero sin limitación, plasmina, enterocinasa, calicreína, urocinasa, activador de plasminógeno tisular, clostripaína, quimiosina, colagenasa, proteína de veneno de la víbora de Russell, enzima de escisión de posprolina, proteasa V8, trombina y factor Xa. En algunas realizaciones, el enlazador comprende los aminoácidos EEKKN (SEQ ID NO: 37) del vehículo de expresión multigénico (MGEV), que se escinde por proteasas vacuolares, como se divulga en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º US 2007/0277263. En otras realizaciones, los segmentos enlazadores peptídicos desde la región bisagra de la cadena pesada de inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM, IgD o IgE proporcionan una relación angular entre los polipéptidos unidos. Son especialmente útiles aquellas regiones bisagra donde las cisteínas se reemplazan por serinas. Los enlazadores de la presente divulgación incluyen secuencias procedentes de la región bisagra de IgG gamma 2b murina, en la que las cisteínas se han cambiado a serinas. Las proteínas de fusión no se limitan por la forma, el tamaño o el número de secuencias enlazadoras empleadas y el único requisito del enlazador es que no interfiera de manera adversa funcionalmente con el plegamiento y la función de las moléculas individuales de la fusión.

En otro aspecto, se divulgan polipéptidos de PtIP-83 que se crean mediante la unión de dos o más porciones de genes de PtIP-83, que originalmente codificaban proteínas de PtIP-83 separadas para crear un gen quimérico. La traducción del gen quimérico da como resultado un solo polipéptido de PtIP-83 quimérico con regiones, motivos o dominios procedentes de cada uno de los polipéptidos originales. En ciertos aspectos, la proteína quimérica comprende porciones, motivos o dominios de polipéptidos de PtIP-83 de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17 o SEQ ID NO: 19, en cualquier combinación.

Se reconoce que las secuencias de ADN pueden alterarse mediante diversos métodos y que estas alteraciones pueden dar como resultado secuencias de ADN que codifican proteínas con secuencias de aminoácidos diferentes a las codificadas por la proteína plaguicida de tipo silvestre (o nativa). En algunos aspectos, puede alterarse de varias maneras un polipéptido de PtIP-83, incluyendo sustituciones de aminoácidos, eliminaciones, truncamientos e inserciones de uno o más aminoácidos, incluyendo hasta 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145 o más sustituciones de aminoácidos, eliminaciones y/o inserciones o combinaciones de los mismos en comparación con una cualquiera de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17 o SEQ ID NO: 19.

En algunos aspectos, una variante de polipéptido de PtIP-83 comprende una o más sustituciones de aminoácidos, de la tabla 13, la tabla 14, la tabla 15, la tabla 16, la tabla 17, la tabla 18, la tabla 20, la tabla 21, la tabla 23, la tabla 24 o combinaciones de las mismas, en comparación con el aminoácido nativo de PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1) en el resto correspondiente.

En algunos aspectos, un polipéptido de PtIP-83 comprende una eliminación de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o más aminoácidos desde el extremo N-terminal del polipéptido de PtIP-83 en relación con la posición del aminoácido de una cualquiera de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17 o SEQ ID NO: 19.

En algunos aspectos, un polipéptido de PtIP-83 comprende una eliminación de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o más aminoácidos desde el extremo C-terminal del polipéptido de PtIP-83 en relación con la posición del aminoácido de una cualquiera de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17 o SEQ ID NO: 19.

- Los métodos para dichas manipulaciones son generalmente conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse variantes de secuencia de aminoácidos de un polipéptido de PtlP-83 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 a la función de la proteína. Dichas variantes poseerán la actividad plaguicida deseada. Sin embargo, se entiende que puede mejorarse la capacidad de un polipéptido de PtlP-83 para conferir actividad plaguicida mediante el uso de dichas técnicas en las composiciones de la presente divulgación.
- Por ejemplo, pueden efectuarse sustituciones de aminoácidos conservativas en uno o más restos de aminoácido predichos no esenciales. Un resto de aminoácido "no esencial" es un resto que puede alterarse respecto de la secuencia de tipo silvestre de un polipéptido de PtlP-83 sin alterar la actividad biológica. Una "sustitución de aminoácidos conservativa" es una en la que se reemplaza el resto de aminoácido por un resto de aminoácido que tenga una cadena lateral similar. Se han definido en la técnica familias de restos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares. Estas familias incluyen aminoácidos con cadenas laterales básicas (por ejemplo, lisina, arginina, histidina); cadenas laterales ácidas (por ejemplo, ácido aspártico, ácido glutámico); restos polares cargados negativamente y sus amidas (por ejemplo, ácido aspártico, asparagina, ácido glutámico, glutamina; cadenas laterales polares no cargadas (por ejemplo, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína); restos alifáticos, no polares o ligeramente polares pequeños (por ejemplo, alanina, serina, treonina, prolina, glicina); cadenas laterales no polares (por ejemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano); restos alifáticos no polares grandes (por ejemplo, metionina, leucina, isoleucina, valina, cisteína); cadenas laterales beta-ramificadas (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina); cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina); cadenas laterales aromáticas grandes (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano).
- Pueden efectuarse sustituciones de aminoácidos en regiones no conservadas que conservan la función. En general, dichas sustituciones no se efectuarían para restos de aminoácidos conservados o para restos de aminoácido que residen en un motivo conservado, donde dichos restos son esenciales para la actividad de la proteína. Los ejemplos de restos que están conservados y que pueden ser esenciales para la actividad de la proteína incluyen, por ejemplo, restos que son idénticos entre todas las proteínas contenidas en un alineamiento de toxinas similares o relacionadas con las secuencias de las realizaciones (por ejemplo, restos que son idénticos en un alineamiento de proteínas homólogas). Los ejemplos de restos que se encuentran conservados pero que pueden permitir sustituciones de aminoácidos conservativas y seguir conservando la actividad incluyen, por ejemplo, restos que tienen únicamente sustituciones conservativas entre todas las proteínas contenidas en un alineamiento de toxinas similares o relacionadas con las secuencias de las realizaciones (por ejemplo, restos que tienen únicamente sustituciones conservativas entre todas las proteínas contenidas en el alineamiento de proteínas homólogas). Sin embargo, un experto en la materia entenderá que las variantes funcionales pueden tener alteraciones conservadas o no conservadas menores en los restos conservados. Puede encontrarse orientación acerca de las sustituciones de aminoácidos adecuadas que no afectan a la actividad biológica de la proteína de interés en el modelo de Dayhoff, et al., (1978) Atlas of Protein Sequence and Structure (Natl. Biomed. Res. Found., Washington, D.C.). Al hacer dichos cambios, puede considerarse el índice hidropático de los aminoácidos. Se entiende de manera general en la técnica la importancia del índice hidropático de aminoácidos a la hora de conferir una función biológica interactiva en una proteína (Kyte y Doolittle, (1982) J Mol Biol. 157(1): 105-32). Se acepta que el carácter hidropático relativo del aminoácido contribuye a la estructura secundaria de la proteína resultante, lo que a su vez define la interacción de la proteína con otras moléculas, por ejemplo, enzimas, sustratos, receptores, ADN, anticuerpos y antígenos.
- Se sabe en la técnica que ciertos aminoácidos pueden sustituirse por otros aminoácidos que tengan un índice o una puntuación hidropática similar y seguir dando como resultado una proteína con una actividad biológica similar, es decir, seguir obteniendo una proteína biológica funcionalmente equivalente. A cada aminoácido se le ha asignado un índice hidropático basándose en sus características de hidrofobia y de carga (Kyte y Doolittle, anteriormente citado). Estos son: isoleucina (+4,5); valina (+4,2); leucina (+3,8); fenilalanina (+2,8); cisteína/cistina (+2,5); metionina (+1,9); alanina (+1,8); glicina (-0,4); treonina (-0,7); serina (-0,8); triptófano (-0,9); tirosina (-1,3); prolina (-1,6); histidina (-3,2); glutamato (-3,5); glutamina (-3,5); aspartato (-3,5); asparagina (-3,5); lisina (-3,9) y arginina (-4,5). Al hacer dichos cambios, se prefiere la sustitución de aminoácidos cuyos índices hidropáticos sean de +2, prefiriéndose particularmente aquellos que sean de +1 y prefiriéndose aún más aquellos que sean de +0,5.
- También se entiende en la técnica que la sustitución de aminoácidos similares puede efectuarse eficazmente basándose en la hidrofilia. La Patente de los Estados Unidos n.º 4.554.101, indica que la mayor hidrofilia promedio local de una proteína, regida por la hidrofilia de sus aminoácidos adyacentes, se correlaciona con una propiedad biológica de la proteína.
- Como se detalla en la Patente de los Estados Unidos n.º 4.554.101, se han asignado los siguientes valores de hidrofilia a restos de aminoácido: arginina (+3,0); lisina (+3,0); aspartato (+3,0, +0,1); glutamato (+3,0, +0,1); serina (+0,3); asparagina (+0,2); glutamina (+0,2); glicina (0); treonina (-0,4); prolina (-0,5, +0,1); alanina (-0,5); histidina (-0,5); cisteína (-1,0); metionina (-1,3); valina (-1,5); leucina (-1,8); isoleucina (-1,8); tirosina (-2,3); fenilalanina (-2,5); triptófano (-3,4).

Como alternativa, pueden efectuarse alteraciones en la secuencia de proteína de diversas proteínas en el extremo amino o carboxilo sin afectar sustancialmente a la actividad. Esto puede incluir inserciones, eliminaciones o alteraciones introducidas mediante métodos moleculares modernos, tales como PCR, incluyendo amplificaciones mediante la PCR que alteran o extienden la secuencia codificante de la proteína por medio de la inclusión de

5 secuencias codificantes de aminoácidos en los oligonucleótidos utilizados en la amplificación por la PCR. Como alternativa, las secuencias de proteína añadidas pueden incluir secuencias codificantes de proteína completas, tales como aquellas usadas comúnmente en la técnica para generar fusiones de proteínas. Dichas proteínas de fusión normalmente se usan para (1) aumentar la expresión de una proteína de interés; (2) introducir un dominio de unión, actividad enzimática o epítipo para facilitar o bien la purificación de proteínas, la detección de proteínas u otros usos

10 experimentales conocidos en la técnica; (3) secreción de la diana o transporte de una proteína a un orgánulo subcelular, tal como el espacio periplasmático de una bacteria gramnegativa, a las mitocondrias o cloroplastos de plantas o al retículo endoplasmático de células eucariotas, dando estos últimos como resultado la glucosilación de la proteína.

15 Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos variantes de la divulgación también abarcan secuencias obtenidas de procedimientos mutagénicos y recombinagénicos, tales como reordenamiento de ADN. Con dicho procedimiento, se pueden usar una o más regiones codificantes del polipéptido de PtlIP-83 para crear un nuevo polipéptido de PtlIP-83 que posea las propiedades deseadas. De esta manera, se generan bibliotecas de polinucleótidos recombinantes a partir de una población de polinucleótidos de secuencia relacionada que comprenden regiones de secuencia que

20 tienen una identidad de secuencia sustancial y pueden recombinarse de manera homóloga *in vitro* o *in vivo*. Por ejemplo, usando esta estrategia, pueden reordenarse motivos de secuencia que codifican un dominio de interés entre un gen plaguicida y otros genes plaguicidas conocidos para obtener un nuevo gen que codifica una proteína con una propiedad de interés mejorada, tal como una actividad insecticida aumentada. Se conocen en la técnica estrategias para dicho reordenamiento de ADN. Véanse, por ejemplo, Stemmer, (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:10747-10751; Stemmer, (1994) Nature 370:389-391; Cramer, et al., (1997) Nature Biotech. 15:436-438; Moore, et al., (1997) J. Mol. Biol. 272:336-347; Zhang, et al., (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:4504-4509; Cramer, et al., (1998) Nature 391:288-291; y las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.605.793 y 5.837.458.

El intercambio o reordenamiento de dominios es otro mecanismo para generar polipéptidos de PtlIP-83 alterados. Pueden intercambiarse dominios entre polipéptidos de PtlIP-83, dando como resultado toxinas híbridas o quiméricas con actividad insecticida o espectro diana mejorados. Los métodos para generar proteínas recombinantes y evaluar su actividad plaguicida se conocen bien en la técnica (véase, por ejemplo, Naimov, et al., (2001) Appl. Environ. Microbiol. 67:5328-5330; de Maagd, et al., (1996) Appl. Environ. Microbiol. 62:1537-1543; Ge, et al., (1991) J. Biol. Chem. 266:17954-17958; Schnepf, et al., (1990) J. Biol. Chem. 265:20923-20930; Rang, et al., (1999) Appl. Environ. Microbiol. 65:2918-2925).

30

35

El alineamiento de homólogos de PtlIP-83 (figura 2) permite la identificación de restos que están altamente conservados entre homólogos naturales en esta familia.

40 **Composiciones**

También están abarcadas composiciones que comprenden un polipéptido de PtlIP-83 de la divulgación. En algunos aspectos, la composición comprende un polipéptido de PtlIP-83 de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19 o una variante del mismo. En algunos aspectos, la composición comprende una proteína de fusión de PtlIP-83.

45

En algunas realizaciones, se divulgan composiciones agrícolas de polipéptidos de PtlIP-83. En las realizaciones, un microorganismo transformado (que incluye organismos completos, células, esporas, polipéptidos de PtlIP-83, componentes plaguicidas, componentes que afectan a las plagas, variantes, células vivas o muertas y componentes celulares, incluyendo mezclas de células vivas y muertas y componentes celulares, e incluyendo células rotas y componentes celulares) o uno o más polipéptidos de PtlIP-83 aislados pueden formularse con un portador aceptable en una o más composiciones farmacéuticas que son, por ejemplo, una suspensión, una solución, una emulsión, polvo para espolvorear, un gránulo o pellet dispersable, un polvo humectable y un concentrado emulsionable, un aerosol o pulverizador, un gránulo impregnado, un adyuvante, una pasta para recubrir, un coloide y también encapsulaciones

50

55 en, por ejemplo, sustancias poliméricas. Dichas composiciones formuladas pueden prepararse mediante medios convencionales, tales como desecación, liofilización, homogeneización, extracción, filtración, centrifugación, sedimentación o concentración de un cultivo de células que comprenden el polipéptido.

Dichas composiciones divulgadas anteriormente pueden obtenerse mediante la adición de un agente tensioactivo, un vehículo inerte, un conservante, un humectante, un estimulante de la alimentación, un atrayente, un agente de encapsulación, un aglutinante, un emulsionante, un colorante, un protector de UV, un tampón, un agente de flujo o fertilizantes, donantes de micronutrientes u otras preparaciones que influyan en el crecimiento de la planta. Uno más productos agroquímicos, incluyendo, pero sin limitación, herbicidas, insecticidas, fungicidas, bactericidas, nematocidas, molusquicidas, acaricidas, reguladores del crecimiento de la planta, asistentes de la cosecha y fertilizantes, pueden combinarse con vehículos, tensioactivos o adyuvantes empleados habitualmente en la técnica de la formulación u otros componentes para facilitar la manipulación del producto y la aplicación para plagas diana particulares. Los

60

65

portadores y adyuvantes adecuados pueden ser sólidos o líquidos y corresponden a las sustancias empleadas habitualmente en la tecnología de formulación, por ejemplo, sustancias minerales naturales o regeneradas, disolventes, dispersantes, agentes humectantes, adherentes, aglutinantes o fertilizantes. Los principios activos de las realizaciones se aplican normalmente en forma de composiciones y pueden aplicarse al área de cultivo, la planta o la semilla a tratar. Por ejemplo, las composiciones de las realizaciones pueden aplicarse al grano en la preparación para o durante el almacenamiento en un depósito de grano o silo, etc. Las composiciones de las realizaciones pueden aplicarse simultáneamente o en sucesión con otros compuestos. Los métodos para aplicar un principio activo de las realizaciones o una composición agroquímica de las realizaciones que contiene al menos uno de los polipéptidos variantes de Cyt1A producidos por las cepas bacterianas de las realizaciones incluyen, pero sin limitación, aplicación foliar, recubrimiento de semillas y aplicación al suelo. El número de aplicaciones y la tasa de aplicación dependen de la intensidad de infestación por la plaga correspondiente.

Los agentes tensioactivos adecuados incluyen, pero sin limitación, compuestos aniónicos tales como un carboxilato de, por ejemplo, un metal; un carboxilato de un ácido graso de cadena larga; un N-acilsarcosinato; mono o diésteres de ácido fosfórico con etoxilatos de alcohol graso o sales de dichos ésteres; sulfatos de alcohol graso tales como dodecil sulfato sódico, octadecil sulfato de sodio o cetil sulfato de sodio; sulfatos de alcohol graso etoxilados; sulfatos de alquilfenol etoxilados; sulfonatos de lignina; sulfonatos de petróleo; sulfonatos de alquil arilo tales como sulfonatos de alquil-benceno o sulfonatos de alquilnaftaleno inferiores, por ejemplo, sulfonato de butil-naftaleno; sales de condensados de naftaleno sulfonado-formaldehído; sales de condensados de fenol sulfonado-formaldehído; sulfonatos más complejos tales como los sulfonatos de amida, por ejemplo, el producto de condensación sulfonado de ácido oleico y N-metil taurina; o los sulfosuccinatos de dialquilo, por ejemplo, el sulfonato sódico de succinato de dioctilo. Los agentes no iónicos incluyen productos de condensación de ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, amidas de ácidos grasos o fenoles sustituidos con alquilo graso o alquenilo con óxido de etileno, ésteres grasos de éteres de alcohol polihídrico, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos de sorbitano, productos de condensación de dichos ésteres con óxido de etileno, por ejemplo, ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitano, copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, glicoles acetilénicos, tales como 2,4,7,9-tetraetil-5-decil-4,7-diol o glicoles acetilénicos etoxilados. Los ejemplos de un agente tensioactivo catiónico incluyen, por ejemplo, una mono, di o poliamina alifática, tal como acetato, naftenato u oleato; o amina que contiene oxígeno tal como un óxido de amina de polioxietileno alquilamina; una amina ligada a amida preparada mediante la condensación de un ácido carboxílico con una di o poliamina; o una sal de amonio cuaternario.

Los ejemplos de materiales inertes incluyen, pero sin limitación, minerales inorgánicos, tales como caolín, filosilicatos, carbonatos, sulfatos, fosfatos, Mica, gel de sílice amorfo, talco, arcilla, ceniza volcánica o materiales botánicos, tales como corcho, mazorcas de maíz espolvoreadas, cáscaras de cacahuets, cascarillas de arroz y cáscaras de nueces. Los caolines, tales como caolinita, dickita, nacrita, anauxita, haloisita y endelita son útiles como materiales portadores. Las montmorillonitas, tales como la beidelita, nontronita, montmorillonita, hectorita, saponita, sauconita y bentonita son útiles como materiales portadores. Las vermiculitas tales como biotita son útiles como materiales portadores.

Las composiciones de las realizaciones pueden encontrarse en una forma adecuada para aplicación directa o como un concentrado de composición primaria que requiere dilución con una cantidad adecuada de agua u otro diluyente antes de su aplicación. La concentración plaguicida variará dependiendo de la naturaleza de la formulación particular, específicamente, de si es un concentrado o de si se va a usar directamente. La composición contiene de un 1 a un 98 % de un portador inerte sólido o líquido y de un 0 a un 50 % o de un 0,1 a un 50 % de un tensioactivo. Estas composiciones se administrarán a la tasa marcada para el producto comercial, por ejemplo, aproximadamente 0,013 kg-5,6 kg por hectárea (0,01 lb-5,0 lb por acre) cuando está en forma seca y aproximadamente 0,011 l - 11,69 l por hectárea (0,01 pintas - 10 pintas por acre) cuando está en forma líquida.

Anticuerpos

También se divulgan anticuerpos para un polipéptido de PtIP-83 de las realizaciones o para variantes o fragmentos de los mismos. Los anticuerpos de la divulgación incluyen anticuerpos policlonales y monoclonales, así como fragmentos de los mismos que conservan su capacidad para unirse a un polipéptido de PtIP-83 hallado en el intestino del insecto. Se dice que un anticuerpo, anticuerpo monoclonal o fragmento del mismo es capaz de unirse a una molécula en caso de que sea capaz de reaccionar específicamente con la molécula para unir de este modo la molécula al anticuerpo, el anticuerpo monoclonal o el fragmento del mismo. El término "anticuerpo" (Ab) o "anticuerpo monoclonal" (mAb) pretende incluir moléculas intactas, así como fragmentos o regiones de unión o dominios de los mismos (tales como, por ejemplo, fragmentos Fab y F(ab).sub.2) que son capaces de unirse a hapteno. Dichos fragmentos se producen normalmente mediante escisión proteolítica, tal como con papaína o pepsina. Como alternativa, pueden producirse fragmentos de unión a hapteno mediante la aplicación de tecnología de ADN recombinante o mediante química sintética. Se conocen generalmente en la técnica métodos para la preparación de los anticuerpos de la presente divulgación. Por ejemplo, véase, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Ed Harlow y David Lane (eds.) Cold Spring Harbor Laboratory, N.Y. (1988), así como las referencias citadas en el mismo. Los trabajos de referencia estándar que exponen los principios generales de inmunología incluyen: Klein, J. *Immunology: The Science of Cell/Noncell Discrimination*, John Wiley & Sons, N.Y. (1982); Dennett, et al., *Monoclonal Antibodies, Hybridoma: A New Dimension in Biological Analyses*, Plenum Press, N.Y. (1980) y Campbell, "Monoclonal Antibody Technology", en *Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology*, Vol. 13, Burdon, et al., (eds.), Elsevier,

Ámsterdam (1984). Véanse también, las Patentes de los Estados Unidos n.º 4.196.265; 4.609.893; 4.713.325; 4.714.681; 4.716.111; 4.716.117 y 4.720.459. Los anticuerpos dirigidos contra el polipéptido de PtIP-83 o las porciones de unión a antígeno de los mismos pueden producirse mediante diversas técnicas, incluyendo la metodología convencional para anticuerpos monoclonales, por ejemplo, la técnica convencional de hibridación de células somáticas de Kohler y Milstein, (1975) *Nature* 256:495. También pueden emplearse otras técnicas para producir anticuerpos monoclonales, tales como la transformación vírica u oncogénica de linfocitos B. Un sistema animal para preparar hibridomas es un sistema murino. Se conocen en la técnica protocolos de inmunización y técnicas para el aislamiento de esplenocitos inmunizados para fusión. También se conocen compañeros de fusión (por ejemplo, células de mieloma murino) y procedimientos de fusión. El anticuerpo y los anticuerpos monoclonales de la divulgación pueden prepararse utilizando un polipéptido de PtIP-83 como antígeno.

Se divulga un kit para detectar la presencia de un polipéptido de PtIP-83 o para detectar la presencia de una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de PtIP-83 en una muestra. En un aspecto, el kit proporciona reactivos a base de anticuerpos para detectar la presencia de un polipéptido de PtIP-83 en una muestra de tejido. En otro aspecto, el kit proporciona sondas de ácido nucleico útiles para detectar la presencia de uno o más polinucleótidos que codifican el polipéptido de PtIP-83. El kit se proporciona junto con reactivos y controles adecuados para llevar a cabo un método de detección, así como instrucciones para el uso del kit.

Identificación y aislamiento de receptores

También se divulgan receptores para el polipéptido de PtIP-83 de las realizaciones o para variantes o fragmentos del mismo. Se conocen bien en la técnica métodos para identificar receptores (véase, Hofmann, et. al., (1988) *Eur. J. Biochem.* 173:85-91; Gill, et al., (1995) *J. Biol. Chem.* 27277-27282) que pueden emplearse para identificar y aislar el receptor que reconoce los polipéptidos de PtIP-83 usando las vesículas de membrana de borde en cepillo de insectos susceptibles. Además del método de marcaje radiactivo listado en las referencias bibliográficas citadas, puede marcarse el polipéptido de PtIP-83 con tinte fluorescente y otros marcadores comunes, tales como estreptavidina. Las vesículas de la membrana de borde en cepillo (BBMV) de insectos susceptibles, tales como el gusano falso medidor de la soja y chinches, pueden prepararse de acuerdo con los protocolos listados en las referencias y separarse en un gel de SDS-PAGE y transferirse a una membrana adecuada. Puede incubarse el polipéptido de PtIP-83 marcado con la membrana transferida de BBMV y el polipéptido de PtIP-83 marcado puede identificarse con los indicadores marcados. La identificación de bandas de proteínas que interactúan con el polipéptido de PtIP-83 puede detectarse mediante secuenciación en fase de gas de aminoácidos N-terminales o identificación de proteínas basada en espectrometría de masas (Patterson, (1998) 10.22, 1-24, *Current Protocol in Molecular Biology*, publicado por John Wiley & Son Inc). Una vez que se ha identificado la proteína, puede clonarse el gen correspondiente a partir de ADN genómico o una biblioteca de ADNc de los insectos susceptibles y puede medirse la afinidad de unión directamente con el polipéptido de PtIP-83. La función receptora para actividad insecticida mediante el polipéptido de PtIP-83 puede verificarse mediante el método de supresión génica de tipo iARN (Rajagopal, et al., (2002) *J. Biol. Chem.* 277:46849-46851).

Construcciones de nucleótidos, casetes de expresión y vectores

El uso de la expresión "construcciones de nucleótidos" en el presente documento no pretende limitar las realizaciones a construcciones de nucleótidos que comprenden ADN. Los expertos habituales en la materia reconocerán que las construcciones de nucleótidos, en particular polinucleótidos y oligonucleótidos formados por ribonucleótidos y combinaciones de ribonucleótidos y desoxirribonucleótidos también pueden emplearse en los métodos divulgados en el presente documento. Las construcciones de nucleótidos, ácidos nucleicos y secuencias de nucleótidos de las realizaciones abarcan adicionalmente todas las formas complementarias de dichas construcciones, moléculas y secuencias. Además, las construcciones de nucleótidos, moléculas de nucleótidos y secuencias de nucleótidos de las realizaciones abarcan todas las construcciones de nucleótidos, moléculas y secuencias que pueden emplearse en los métodos de las realizaciones para transformar plantas que incluyen, pero sin limitación, los formados por desoxirribonucleótidos, ribonucleótidos y combinaciones de los mismos. Dichos desoxirribonucleótidos y ribonucleótidos incluyen moléculas tanto de origen natural como análogos sintéticos. Las construcciones de nucleótidos, ácidos nucleicos y secuencias de nucleótidos de las realizaciones también abarcan todas las formas de construcciones de nucleótidos que incluyen, pero sin limitación, formas monocatenarias, formas bicatenarias, horquillas y estructuras de tallo y bucle.

Un aspecto adicional se refiere a un organismo transformado, tal como un organismo seleccionado entre células vegetales y de insectos, bacterias, levaduras, baculovirus, protozoos, nematodos y algas. El organismo transformado comprende una molécula de ADN de las realizaciones, un casete de expresión que comprende la molécula de ADN o un vector que comprende el casete de expresión, que puede incorporarse de manera estable en el genoma del organismo transformado.

En algunos aspectos, se proporcionan células hospedadoras transgénicas transformadas con un polinucleótido que codifica un polipéptido de PtIP-83 de la divulgación. En algunas realizaciones, la célula hospedadora es una célula vegetal. En algunos aspectos, la célula hospedadora es una bacteria.

Las secuencias de las realizaciones se proporcionan en construcciones de ADN para su expresión en el organismo

de interés. La construcción incluirá secuencias reguladoras 5' y 3' unidas operativamente a una secuencia de las realizaciones. La expresión "unida operativamente", como se usa en el presente documento, se refiere a una unión funcional entre un promotor y una segunda secuencia, en donde 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

5 secuencias de ácido nucleico que se están uniendo son contiguas y cuando es necesario, son para unir dos regiones codificantes de proteína en la misma fase de lectura. La construcción puede contener adicionalmente al menos un gen adicional que se va a cotransformar en el organismo. Como alternativa, los genes adicionales pueden proporcionarse en múltiples construcciones de ADN.

10 Dicha construcción de ADN se proporciona con una pluralidad de sitios de restricción para la inserción de la secuencia génica del polipéptido de PtIP-83 para que se encuentre bajo la regulación transcripcional de las regiones reguladoras. La construcción de ADN puede contener adicionalmente genes marcadores de selección.

15 La construcción de ADN incluirá generalmente en la dirección de transcripción de 5' a 3': una región de inicio de la transcripción y la traducción (es decir, un promotor), una secuencia de ADN de las realizaciones y una región de terminación de la transcripción y la traducción (es decir, región de terminación) funcional en el organismo que sirve como hospedador. La región de inicio de la transcripción (es decir, el promotor) puede ser nativa, análoga, exógena o heteróloga respecto del organismo hospedador y/o respecto de la secuencia de las realizaciones. Además, el promotor puede ser la secuencia natural o como alternativa, una secuencia sintética. El término "exógeno", como se usa en el

20 presente documento, indica que el promotor no se encuentra en el organismo nativo en el que se introduce el promotor. Cuando el promotor es "exógeno" o "heterólogo" respecto de la secuencia de las realizaciones, se pretende que el promotor no sea el promotor nativo o de origen natural para la secuencia ligada operativamente de las realizaciones. Como se usa en el presente documento, un gen quimérico comprende una secuencia codificante unida operativamente con una región de inicio de la transcripción que es heteróloga de la secuencia codificante. Cuando el promotor es una

25 secuencia nativa o natural, se altera la expresión de la secuencia unida operativamente respecto de la expresión de tipo silvestre, lo que da como resultado una alteración en el fenotipo.

En algunas realizaciones, la construcción de ADN también puede incluir una secuencia potenciadora transcripcional. Como se usa en el presente documento, el término "potenciador" se refiere a una secuencia de ADN que puede

30 estimular la actividad promotora y puede encontrarse en un elemento innato del promotor o un elemento heterólogo insertado para potenciar el nivel o la especificidad de tejido de un promotor. Se conocen en la técnica diversos potenciadores que incluyen, por ejemplo, intrones con propiedades potenciadoras de la expresión génica en plantas (Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2009/0144863, el intrón de ubiquitina (es decir, el intrón 1 de ubiquitina de maíz (véase, por ejemplo, la secuencia del NCBI S94464)), el potenciador omega o el potenciador

35 omega prima (Gallie, et al., (1989) Molecular Biology of RNA ed. Cech (Liss, Nueva York) 237-256 y Gallie, et al., (1987) Gene 60:217-25), el potenciador 35S de CaMV (véase, por ejemplo, Benfey, et al., (1990) EMBO J. 9:1685-96) y también pueden usarse los potenciadores de la Patente de los Estados Unidos n.º 7.803.992. No se pretende que la lista anterior de potenciadores transcripcionales sea limitante. Puede usarse en las realizaciones cualquier potenciador transcripcional adecuado.

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

50 Cuando sea adecuado, puede optimizarse un ácido nucleico para su expresión aumentada en el organismo hospedador. Por lo tanto, cuando el organismo hospedador es una planta, pueden sintetizarse los ácidos nucleicos sintéticos usando codones preferidos por plantas para una expresión mejorada. Véase, por ejemplo, Campbell y Gowri, (1990) Plant Physiol. 92:1-11 para un análisis del uso de codones preferido para hospedadores. Por ejemplo, aunque las secuencias de ácido nucleico de las realizaciones pueden expresarse en especies de plantas tanto

55 monocotiledóneas como dicotiledóneas, pueden modificarse las secuencias para tener en cuenta las preferencias codónicas específicas y las preferencias de contenido de GC de las monocotiledóneas y dicotiledóneas, ya que se ha demostrado que estas preferencias difieren (Murray et al. (1989) Nucleic Acids Res. 17:477-498). Por lo tanto, el codón preferido de maíz para un aminoácido particular puede proceder de secuencias génicas conocidas de maíz. El uso de codones de maíz para 28 genes de plantas de maíz se lista en la tabla 4 de Murray, et al., anteriormente citado. Se encuentran disponibles en la técnica métodos para sintetizar genes preferidos para plantas. Véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.380.831 y 5.436.391 y Murray, et al., (1989) Nucleic Acids Res. 17:477-498 y Liu H et al. Mol Bio Rep 37:677-684, 2010. También puede encontrarse una tabla de uso de codones de *Zea mays* en kazusa.or.jp/codon/cgi-bin/show-codon.cgi?species=4577, que puede consultarse usando el prefijo www. La tabla 3 muestra un análisis de codones óptimos de maíz (adaptada de Liu H et al. Mol Bio Rep 37:677-684, 2010).

65

ES 2 806 473 T3

Tabla 3

Amino	Codón	Alta	RSCU	Baja	RSCU	Amino	Codón	Alta	RSCU	Baja	RSCU
Ácido		Recuento		Recuento		Ácido		Recuento		Recuento	
Phe	UUU	115	0,04	2.301	1,22	Ala	GCU	629	0,17	3.063	1,59
	UUC*	5.269	1,96	1.485	0,78		GCC*	8.057	2,16	1.136	0,59
Ser	UCU	176	0,13	2.498	1,48		GCA	369	0,1	2.872	1,49
	UCC*	3.489	2,48	1.074	0,63		GCG*	5.835	1,57	630	0,33
	UCA	104	0,07	2.610	1,54	Tyr	UAU	71	0,04	1.632	1,22
	UCG*	1.975	1,4	670	0,4		UAC*	3.841	1,96	1.041	0,78
	AGU	77	0,05	1.788	1,06	His	CAU	131	0,09	1.902	1,36
	AGC*	2.617	1,86	1.514	0,89		CAC*	2.800	1,91	897	0,64
Leu	UUA	10	0,01	1.326	0,79	Cys	UGU	52	0,04	1.233	1,12
	UUG	174	0,09	2.306	1,37		UGC*	2.291	1,96	963	0,88
	CUU	223	0,11	2.396	1,43	Gln	CAA	99	0,05	2.312	1,04
	CUC*	5.979	3,08	1.109	0,66		CAG*	3.557	1,95	2.130	0,96
	CUA	106	0,05	1.280	0,76	Arg	CGU	153	0,12	751	0,74
	CUG*	5.161	2,66	1.646	0,98		CGC*	4.278	3,25	466	0,46
Pro	CCU	427	0,22	1.900	1,47		CGA	92	0,07	659	0,65
	CCC*	3.035	1,59	601	0,47		CGG*	1.793	1,36	631	0,62
	CCA	311	0,16	2.140	1,66		AGA	83	0,06	1.948	1,91
	CCG*	3.846	2,02	513	0,4		AGG*	1.493	1,14	1.652	1,62
Ile	AUU	138	0,09	2.388	1,3	Asn	AAU	131	0,07	3.074	1,26
	AUC*	4.380	2,85	1.353	0,74		AAC*	3.814	1,93	1.807	0,74
	AUA	88	0,06	1.756	0,96	Lys	AAA	130	0,05	3.215	0,98
Thr	ACU	136	0,09	1.990	1,43		AAG*	5.047	1,95	3.340	1,02
	ACC*	3.398	2,25	991	0,71	Asp	GAU	312	0,09	4.217	1,38
	ACA	133	0,09	2.075	1,5		GAC*	6.729	1,91	1.891	0,62
	ACG*	2.378	1,57	495	0,36	Gly	GGU	363	0,13	2.301	1,35
Val	GUU	182	0,07	2.595	1,51		GGC*	7.842	2,91	1.282	0,75
	GUC*	4.584	1,82	1.096	0,64		GGA	397	0,15	2.044	1,19
	GUA	74	0,03	1.325	0,77		GGG*	2.186	0,81	1.215	0,71
	GUG*	5.257	2,08	1.842	1,07	Glu	GAA	193	0,06	4.080	1,1
Ácido		Recuento		Recuento		Ácido		Recuento		Recuento	
							GAG*	6.010	1,94	3.307	0,9

El uso de codones se comparó usando la prueba de contingencia de Chi cuadrado para identificar codones óptimos. Se indican con un asterisco los codones que se producen con una frecuencia significativamente mayor (P/0,01).

Tabla 4

TTT	F	21,2	(10493)	TCT	S	18,4	(9107)
TTC	F	21,2	(10487)	TCC	S	12,9	(6409)
TTA	L	9,2	(4545)	TCA	S	15,6	(7712)
TTG	L	22,9	(11340)	TCG	S	4,8	(2397)
CTT	L	23,9	(11829)	CCT	P	18,9	(9358)
CTC	L	17,1	(8479)	CCC	P	10,1	(5010)
CTA	L	8,5	(4216)	CCA	P	19,1	(9461)
CTG	L	12,7	(6304)	CCG	P	4,7	(2312)
ATT	I	25,1	(12411)	ACT	T	17,1	(8490)
ATC	I	16,3	(8071)	ACC	T	14,3	(7100)
ATA	I	12,9	(6386)	ACA	T	14,9	(7391)
ATG	M	22,7	(11218)	ACG	T	4,3	(2147)
GTT	V	26,1	(12911)	GCT	A	26,7	(13201)
GTC	V	11,9	(5894)	GCC	A	16,2	(8026)
GTA	V	7,7	(3803)	GCA	A	21,4	(10577)
GTG	V	21,4	(10610)	GCG	A	6,3	(3123)
TAT	Y	15,7	(7779)	TGT	C	8,1	(3995)
TAC	Y	14,9	(7367)	TGC	C	8,0	(3980)
TAA	*	0,9	(463)	TGA	*	1,0	(480)
TAG	*	0,5	(263)	TGG	W	13,0	(6412)
CAT	H	14,0	(6930)	CGT	R	6,6	(3291)

(continuación)

CAC	H	11,6	(5759)	CGC	R	6,2	(3093)
CAA	Q	20,5	(10162)	CGA	R	4,1	(2018)
CAG	Q	16,2	(8038)	CGG	R	3,1	(1510)
AAT	N	22,4	(11088)	AGT	S	12,6	(6237)
AAC	N	22,8	(11284)	AGC	S	11,3	(5594)
AAA	K	26,9	(13334)	AGA	R	14,8	(7337)
AAG	K	35,9	(17797)	AGG	R	13,3	(6574)
GAT	D	32,4	(16040)	GGT	G	20,9	(10353)
GAC	D	20,4	(10097)	GGC	G	13,4	(6650)
GAA	E	33,2	(16438)	GGA	G	22,3	(11022)
GAG	E	33,2	(16426)	GGG	G	13,0	(6431)

En la tabla 4 se muestra una tabla de uso de codones de *Glycine max* y también puede encontrarse en kazusa.or.jp/codon/cgi-bin/showcodon.cgi?species=3847&aa=1&style=N, que puede consultarse usando el prefijo www.kazusa.or.jp/codon/cgi-bin/showcodon.cgi?species=3847&aa=1&style=N.

5 En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico recombinante que codifica un polipéptido de PtIP-83 tiene codones optimizados de maíz.

10 Se conocen modificaciones de secuencia adicionales para potenciar la expresión génica en un hospedador celular. Estas incluyen la eliminación de secuencias que codifican señales de poliadenilación espurias, señales de sitio de corte y empalme de exón-intrón, repeticiones similares a transposón y otras secuencias bien caracterizadas que pueden ser perjudiciales para la expresión génica. Puede ajustarse el contenido de GC de la secuencia a niveles medios para un hospedador celular dado, como se calcula por referencia a genes conocidos expresados en la célula hospedadora. La expresión "célula hospedadora", como se usa en el presente documento, se refiere a una célula que contiene un vector y soporta la replicación y/o expresión del vector de expresión. Las células hospedadoras pueden ser células procariontas, tales como *E. coli* o células eucariotas, tales como células de levadura, insecto, anfibio o de mamífero o células de plantas monocotiledóneas o dicotiledóneas. Un ejemplo de una célula hospedadora monocotiledónea es una célula hospedadora de maíz. Cuando sea posible, la secuencia se modifica para evitar estructuras de ARNm secundarias en horquilla predichas.

20 Los casetes de expresión pueden contener además secuencias líder 5'. Dichas secuencias líder pueden actuar para potenciar la traducción. Se conocen en la técnica líderes de traducción e incluyen: líderes de picornavirus, por ejemplo, líder de EMCV (región no codificante 5' de la encefalomiocarditis) (Elroy-Stein, et al., (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:6126-6130); líderes de potivirus, por ejemplo, líder de TEV (virus del grabado del tabaco) (Gallie, et al., (1995) Gene 165(2):233-238), líder de MDMV (virus del mosaico del enanismo del maíz), proteína de unión a la cadena pesada de inmunoglobulina humana (BiP) (Macejak, et al., (1991) Nature 353:90-94); líder no traducido del ARNm de la proteína de la envuelta del virus del mosaico de la alfalfa (AMV RNA 4) (Jobling, et al., (1987) Nature 325:622-625); líder del virus del mosaico del tabaco (TMV) (Gallie, et al., (1989) en Molecular Biology of RNA, ed. Cech (Liss, Nueva York), págs. 237-256) y líder del virus del moteado clorótico del maíz (MCMV) (Lommel, et al., (1991) Virology 81:382-385). Véase también, Della-Cioppa, et al., (1987) Plant Physiol. 84:965-968. Dichas construcciones también pueden contener una "secuencia de señal" o "secuencia líder" para facilitar el transporte cotraduccional o postraduccional del péptido a ciertas estructuras intracelulares, tales como el cloroplasto (u otro plastidio), el retículo endoplasmático o el aparato de Golgi.

35 "Secuencia de señal", como se usa en el presente documento, se refiere a una secuencia que se sabe o se sospecha que da como resultado el transporte cotraduccional o postraduccional del péptido a través de la membrana celular. En eucariotas, esto implica normalmente la secreción en el aparato de Golgi, con cierta glucosilación resultante. Las toxinas insecticidas de bacterias normalmente se sintetizan como protoxinas, que se activan prototípicamente en el intestino de la plaga diana (Chang, (1987) Methods Enzymol. 153:507-516). En algunas realizaciones, la secuencia de señal se ubica en la secuencia nativa o puede proceder de una secuencia de las realizaciones. "Secuencia líder", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier secuencia que cuando se traduce, da como resultado una secuencia de aminoácidos suficiente para desencadenar el transporte cotraduccional de la cadena de péptido a un orgánulo subcelular. Por lo tanto, esto incluye secuencias líder que dirigen el transporte y/o la glucosilación mediante su paso al retículo endoplasmático, su paso a las vacuolas, plástidos, incluyendo cloroplastos y mitocondrias. Las proteínas codificadas nucleares dirigidas al compartimento luminal de los tilacoides de los cloroplastos tienen un péptido de tránsito bipartito característico, formado por un péptido de señal de direccionamiento estromal y un péptido de señal de direccionamiento luminal. La información de direccionamiento estromal se encuentra en la porción amino-proximal del péptido de tránsito. El péptido de señal de direccionamiento luminal se encuentra en la porción carboxilo proximal del péptido de tránsito y contiene toda la información para el direccionamiento al lumen. Investigaciones recientes de proteómica de los cloroplastos de plantas superiores han logrado la identificación de numerosas proteínas lumbales codificadas en el núcleo (Kieselbach et al. FEBS LETT 480:271-276, 2000; Peltier et al. Plant Cell 12:319-341,2000; Bricker et al. Biochim. Biophys Acta 1503:350-356, 2001), cuyo péptido de señal de direccionamiento luminal puede usarse potencialmente de acuerdo con la presente divulgación. Aproximadamente 80 proteínas de

Arabidopsis, así como proteínas homólogas de espinaca y guisante, se comunican por Kieselbach et al., Photosynthesis Research, 78:249-264, 2003. En particular, la tabla 2 de esta publicación divulga 85 proteínas del lumen de los cloroplastos, identificadas por su número de registro (véase también la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2009/09044298). Además, la versión en borrador recientemente publicada del genoma del arroz (Goff et al, Science 296:92-100, 2002) es una fuente adecuada para péptidos de señal de direccionamiento al lumen que puede usarse de acuerdo con la presente divulgación.

Los expertos en la materia conocen bien péptidos de tránsito de cloroplastos (CTP) adecuados y también incluyen CTP quiméricos que comprenden, pero sin limitación, un dominio N-terminal, un dominio central o un dominio C-terminal de un CTP de *Oryza sativa*, 1-desoxi-D xilulosa-5-fosfato sintasa de *Oryza sativa*, superóxido dismutasa de *Oryza sativa*, sintasa de almidón soluble de *Oryza sativa*, enzima del ácido málico dependiente de NADP de *Oryza sativa*, fosfo-2-deshidro-3-desoxiheptanoato aldolasa 2 de *Oryza sativa*, L-ascorbato peroxidasa 5 de *Oryza sativa*, fosfoglucono agua dicinasa, ssRUBISCO de *Zea Mays*, beta-glucosidasa de *Zea mays*, malato deshidrogenasa de *Zea mays*, tioredoxina de tipo M de *Zea mays* (Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2012/0304336).

El gen del polipéptido de PtIP-83 que se va a dirigir al cloroplasto puede optimizarse para su expresión en el cloroplasto para tomar 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 para cloroplastos. Véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos n.º 5.380.831.

En la preparación del casete de expresión, pueden manipularse los diversos fragmentos de ADN a fin de proporcionar las secuencias de ADN en la orientación adecuada y, según sea adecuado, en la fase de lectura adecuada. Para este fin, pueden emplearse adaptadores o enlazadores para unir los fragmentos de ADN o pueden estar implicadas otras manipulaciones para proporcionar sitios de restricción convenientes, retirada de ADN superfluo o retirada de sitios de restricción. Para este fin, puede estar implicada la mutagénesis *in vitro*, la reparación de cebadores, restricción, hibridación, resustituciones, por ejemplo, transiciones y transversiones.

Puede usarse una serie de promotores en la práctica de las realizaciones. Los promotores pueden seleccionarse basándose en el resultado deseado. Los ácidos nucleicos pueden combinarse con promotores constitutivos, preferidos de tejidos, inducibles o de otro tipo para la expresión en el organismo hospedador. Los promotores constitutivos adecuados para su uso en una célula hospedadora vegetal incluyen, por ejemplo, el promotor central del promotor Rsyn7 y otros promotores constitutivos divulgados en el documento WO 1999/43838 y la Patente de los Estados Unidos n.º 6.072.050; el promotor central 35S de CaMV (Odell, et al., (1985) Nature 313:810-812); actina de arroz (McElroy, et al., (1990) Plant Cell 2:163-171); ubiquitina (Christensen, et al., (1989) Plant Mol. Biol. 12:619-632 y Christensen, et al., (1992) Plant Mol. Biol. 18:675-689); pEMU (Last, et al., (1991) Theor. Appl. Genet. 81:581-588); MAS (Velten, et al., (1984) EMBO J. 3:2723-2730); y el promotor de ALS (Patente de los Estados Unidos n.º 5.659.026). Otros promotores constitutivos incluyen, por ejemplo, los analizados en las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.608.149; 5.608.144; 5.604.121; 5.569.597; 5.466.785; 5.399.680; 5.268.463; 5.608.142 y 6.177.611.

Dependiendo del resultado deseado, puede ser beneficioso expresar el gen a partir de un promotor inducible. Son particularmente interesantes para la regulación de la expresión de las secuencias de nucleótidos de las realizaciones en plantas los promotores inducibles por heridas. Dichos promotores inducibles por heridas, pueden responder al daño causado por la alimentación por insectos e incluyen el gen del inhibidor de proteinasa de la patata (pin II) (Ryan, (1990) Ann. Rev. Phytopath. 28:425-449; Duan, et al., (1996) Nature Biotechnology 14:494-498); *wun1* y *wun2*, Patente de los Estados Unidos n.º 5.428.148; *win1* y *win2* (Stanford, et al., (1989) Mol. Gen. Genet. 215:200-208); *sistemina* (McGurl, et al., (1992) Science 225:1570-1573); *WIP1* (Rohmeier, et al., (1993) Plant Mol. Biol. 22:783-792; Eckelkamp, et al., (1993) FEBS Letters 323:73-76); y el gen *MPI* (Corderok, et al., (1994) Plant J. 6(2):141-150).

Además, pueden emplearse promotores inducibles por patógenos en los métodos y las construcciones de nucleótidos de las realizaciones. Dichos promotores inducibles por patógenos incluyen aquellos de proteínas relacionadas con la patogénesis (proteínas PR), que se inducen después de la infección por un patógeno; por ejemplo, proteínas PR, proteínas SAR, beta-1,3-glucanasa, quitinasa, etc. Véase, por ejemplo, Redolfi, et al., (1983) Neth. J. Plant Pathol. 89:245-254; Uknes, et al., (1992) Plant Cell 4: 645-656 y Van Loon, (1985) Plant Mol. Virol. 4:111-116. Véase también, el documento WO 1999/43819. Son interesantes los promotores que se expresan localmente en o próximos al sitio de infección por el patógeno. Véase, por ejemplo, Marineau, et al., (1987) Plant Mol. Biol. 9:335-342; Matton, et al., (1989) Molecular Plant-Microbe Interactions 2:325-331; Somsisch, et al., (1986) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83:2427-2430; Somsisch, et al., (1988) Mol. Gen. Genet. 2:93-98 y Yang, (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:14972-14977. Véase también, Chen, et al., (1996) Plant J. 10:955-966; Zhang, et al., (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:2507-2511; Warner, et al., (1993) Plant J. 3:191-201; Siebertz, et al., (1989) Plant Cell 1:961-968; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.750.386 (inducible por nematodos) y las referencias citadas en los mismos. Resulta particularmente interesante el promotor inducible para el gen PRms del maíz, cuya expresión se induce por el patógeno *Fusarium moniliforme* (véase, por ejemplo, Cordero, et al., (1992) Physiol. Mol. Plant Path. 41:189-200).

Pueden usarse promotores regulados por productos químicos para modular la expresión de un gen en una planta mediante la aplicación de un regulador químico exógeno. Dependiendo del objetivo, el promotor puede ser un promotor

inducible por productos químicos, donde la aplicación del producto químico induce la expresión génica o un promotor represible por agentes químicos, donde la aplicación del producto génico reprime la expresión génica. Se conocen en la técnica promotores inducibles por productos químicos e incluyen, pero sin limitación, el promotor de In2-2 de maíz, que se activa mediante protectores herbicidas de bencenosulfonamida, el promotor de GST de maíz, que se activa mediante compuestos electrófilos hidrófobos que se usan como herbicidas preemergentes y el promotor de PR-1a del tabaco, que se activa por ácido salicílico. Otros promotores regulados por productos químicos de interés incluyen promotores sensibles a esteroides (véase, por ejemplo, el promotor inducible por glucocorticoides en Schena, et al., (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:10421-10425 y McNellis, et al., (1998) Plant J. 14(2):247-257) y promotores inducibles por tetraciclina y represibles por tetraciclina (véase, por ejemplo, Gatz, et al., (1991) Mol. Gen. Genet. 227:229-237 y las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.814.618 y 5.789.156).

Pueden utilizarse promotores preferidos de tejido para dirigir la expresión potenciada del polipéptido de PtlP-83 en un tejido vegetal particular. Los promotores preferidos de tejido incluyen aquellos analizados en Yamamoto, et al., (1997) Plant J. 12(2):255-265; Kawamata, et al., (1997) Plant Cell Physiol. 38(7):792-803; Hansen, et al., (1997) Mol. Gen. Genet. 254(3):337-343; Russell, et al., (1997) Transgenic Res. 6(2):157-168; Rinehart, et al., (1996) Plant Physiol. 112(3):1331-1341; Van Camp, et al., (1996) Plant Physiol. 112(2):525-535; Canevascini, et al., (1996) Plant Physiol. 112(2):513-524; Yamamoto, et al., (1994) Plant Cell Physiol. 35(5):773-778; Lam, (1994) Results Probl. Cell Differ. 20:181-196; Orozco, et al., (1993) Plant Mol Biol. 23(6):1129-1138; Matsuoka, et al., (1993) Proc Natl. Acad. Sci. USA 90(20):9586-9590 y Guevara-Garcia, et al., (1993) Plant J. 4(3):495-505. Dichos promotores pueden modificarse, en caso necesario, para una expresión débil. Son conocidos en la técnica promotores preferidos en hojas. Véase, por ejemplo, Yamamoto, et al., (1997) Plant J. 12(2):255-265; Kwon, et al., (1994) Plant Physiol. 105:357-67; Yamamoto, et al., (1994) Plant Cell Physiol. 35(5):773-778; Gotor, et al., (1993) Plant J. 3:509-18; Orozco, et al., (1993) Plant Mol. Biol. 23(6):1129-1138 y Matsuoka, et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90(20):9586-9590.

Se conocen promotores preferidos para la raíz o específicos para la raíz y pueden seleccionarse de entre los muchos disponibles en la bibliografía o aislarse *de novo* a partir de diversas especies compatibles. Véase, por ejemplo, Hire, et al., (1992) Plant Mol. Biol. 20(2):207-218 (gen de glutamina sintetasa específico de raíz de soja); Keller y Baumgartner, (1991) Plant Cell 3(10):1051-1061 (elemento de control específico de la raíz en el gen GRP 1.8 del haba francesa); Sanger, et al., (1990) Plant Mol. Biol. 14(3):433-443 (promotor específico de raíz del gen de manopina sintasa (MAS) de *Agrobacterium tumefaciens*) y Miao, et al., (1991) Plant Cell 3(1):11-22 (clon de ADNc de longitud completa que codifica la glutamina sintetasa (GS) citosólica, que se expresa en raíces y nódulos de raíces de soja). Véase también, Bogusz, et al., (1990) Plant Cell 2(7):633-641, donde se describen dos promotores específicos de raíz aislados de los genes de hemoglobina de la no leguminosa fijadora de nitrógeno *Parasponia andersonii* y la no leguminosa fijadora del nitrógeno *Trema tomentosa*. Los promotores de estos genes se unieron con un gen indicador de β -glucuronidasa y se introdujeron tanto en la no leguminosa *Nicotiana tabacum* como en la leguminosa *Lotus corniculatus*, y en ambos casos se conservó la actividad promotora específica de raíz. Leach y Aoyagi, (1991) describen su análisis de los promotores de los genes inductores de raíces rolC y rolD altamente expresados de *Agrobacterium rhizogenes* (véase, Plant Science (Limerick) 79(1):69-76). Concluyeron que los determinantes de ADN preferidos por tejido y potenciadores se disocian en esos promotores. Teeri, et al., (1989) usaron fusión génica a lacZ para demostrar que el gen de ADN-T de *Agrobacterium* que codifica octopina sintasa es especialmente activo en la epidermis de la punta de la raíz y que el gen TR2' es específico de la raíz en la planta intacta y se estimula por lesiones en el tejido foliar, una combinación especialmente deseable de características para su uso con un gen insecticida o larvicida (véase, EMBO J. 8(2):343-350). El gen TR1' fusionado a *nptII* (neomicina fosfotransferasa II) mostró características similares. Los promotores preferidos de raíz adicionales incluyen el promotor del gen VfENOD-GRP3 (Kuster, et al., (1995) Plant Mol. Biol. 29(4):759-772) y el promotor rolB (Capana, et al., (1994) Plant Mol. Biol. 25(4):681-691. Véanse también, las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.837.876; 5.750.386; 5.633.363; 5.459.252; 5.401.836; 5.110.732 y 5.023.179. Las secuencias reguladoras preferidas de la raíz de *Arabidopsis thaliana* se divulgan en el documento US20130117883.

Los promotores "preferidos de semillas" incluyen promotores tanto "específicos de semillas" (promotores activos durante el desarrollo de las semillas, tales como promotores de las proteínas de almacenamiento de las semillas), así como promotores "germinadores de semillas" (aquellos promotores activos durante la germinación de la semilla). Véase, Thompson, et al., (1989) BioEssays 10:108. Dichos promotores preferidos de semillas incluyen, pero sin limitación, Cim1 (mensaje inducido por citocinina); cZ19B1 (zeína de 19 kDa de maíz); y milps (mioinositol-1-fosfato sintasa) (véase, la Patente de los Estados Unidos n.º 6.225.529). La gamma-zeína y Glb-1 son promotores específicos de endospermo. Para dicotiledóneas, los promotores específicos de semillas incluyen, pero sin limitación, inhibidor de tripsina Kunitz 3 (KTI3) (Jofuku y Goldberg, (1989) Plant Cell 1:1079-1093), β -faseolina de judías, napina, β -conglucininina, glicinina 1, lectina de soja y cruciferina. Para monocotiledóneas, los promotores específicos de semillas incluyen, pero sin limitación, zeína de maíz de 15 kDa, zeína de 22 kDa, zeína de 27 kDa, g-zeína, waxy, shrunken 1, shrunken 2, globulina 1, etc. Véase también, el documento WO 2000/12733, donde se divulgan promotores preferidos de semilla de los genes *end1* y *end2*. En dicotiledóneas, los promotores específicos de semillas incluyen, pero sin limitación, el promotor de la envuelta de la semilla de *Arabidopsis*, pBAN; y los promotores tempranos de semillas de *Arabidopsis*, p26, p63 y p63tr (Patentes de los Estados Unidos n.º 7.294.760 y 7.847.153). Un promotor que tiene expresión "preferida" en un tejido particular se expresa en ese tejido en mayor grado que en al menos otro tejido vegetal. Algunos promotores preferidos de tejido muestran expresión casi exclusivamente en el tejido particular.

Cuando se desea un bajo nivel de expresión, se usarán promotores débiles. En general, la expresión "promotor débil", como se usa en el presente documento, se refiere a un promotor que impulsa la expresión de una secuencia codificante a un bajo nivel. Por baja expresión, se entiende expresión a niveles de entre aproximadamente 1/1000 transcritos a aproximadamente 1/100.000 transcritos a aproximadamente 1/500.000 transcritos. Como alternativa, se reconoce que la expresión "promotores débiles" también abarca promotores que impulsan la expresión solamente en unas pocas células y no en otras para proporcionar un bajo nivel de expresión total. Cuando un promotor impulsa la expresión a niveles inaceptablemente elevados, pueden eliminarse o modificarse porciones de la secuencia promotora para reducir los niveles de expresión.

Dichos promotores constitutivos débiles incluyen, por ejemplo, el promotor central del promotor Rsyn7 (documento WO 1999/43838 y Patente de los Estados Unidos n.º 6.072.050), el promotor central de 35S de CaMV. Otros promotores constitutivos incluyen, por ejemplo, los divulgados en las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.608.149; 5.608.144; 5.604.121; 5.569.597; 5.466.785; 5.399.680; 5.268.463; 5.608.142 y 6.177.611.

No se pretende que la lista de promotores anterior sea limitante. Puede usarse cualquier promotor adecuado en las realizaciones.

En general, el casete de expresión comprenderá un gen marcador de selección para la selección de células transformadas. Se utilizan genes marcadores de selección para la selección de células o tejidos transformados. Los genes marcadores incluyen genes que codifican resistencia a antibióticos, tales como los que codifican neomicina fosfotransferasa II (NEO) e higromicina fosfotransferasa (HPT), así como genes que confieren resistencia a compuestos herbicidas, tales como glufosinato de amonio, bromoxinilo, imidazolinonas y 2,4-diclorofenoxiacetato (2,4-D). Los ejemplos adicionales de genes marcadores de selección adecuados incluyen, pero sin limitación, genes que codifican resistencia al cloranfenicol (Herrera Estrella, et al., (1983) EMBO J. 2:987-992); metotrexato (Herrera Estrella, et al., (1983) Nature 303:209-213 y Meijer, et al., (1991) Plant Mol. Biol. 16:807-820); estreptomycin (Jones, et al., (1987) Mol. Gen. Genet. 210:86-91); espectinomycin (Bretagne-Sagnard, et al., (1996) Transgenic Res. 5:131-137); bleomicina (Hille, et al., (1990) Plant Mol. Biol. 7:171-176); sulfonamida (Guerineau, et al., (1990) Plant Mol. Biol. 15:127-136); bromoxinilo (Stalker, et al., (1988) Science 242:419-423); glifosato (Shaw, et al., (1986) Science 233:478-481 y Solicitudes de Patente de los Estados Unidos con n.º de serie 10/004.357 y 10/427.692); fosfinotricina (DeBlock, et al., (1987) EMBO J. 6:2513-2518). Véase, en general, Yarranton, (1992) Curr. Opin. Biotech. 3:506-511; Christopherson, et al., (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:6314-6318; Yao, et al., (1992) Cell 71:63-72; Reznikoff, (1992) Mol. Microbiol. 6:2419-2422; Barkley, et al., (1980) en The Operon, págs. 177-220; Hu, et al., (1987) Cell 48:555-566; Brown, et al., (1987) Cell 49:603-612; Figge, et al., (1988) Cell 52:713-722; Deuschle, et al., (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:5400-5404; Fuerst, et al., (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:2549-2553; Deuschle, et al., (1990) Science 248:480-483; Gossen, (1993) Ph.D. Thesis, Universidad de Heidelberg; Reines, et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:1917-1921; Labow, et al., (1990) Mol. Cell. Biol. 10:3343-3356; Zambretti, et al., (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:3952-3956; Baim, et al., (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:5072-5076; Wyborski, et al., (1991) Nucleic Acids Res. 19:4647-4653; Hillenand-Wissman, (1989) Topics Mol. Struc. Biol. 10:143-162; Degenkolb, et al., (1991) Antimicrob. Agents Chemother. 35:1591-1595; Kleinschmidt, et al., (1988) Biochemistry 27:1094-1104; Bonin, (1993) Ph.D. Thesis, Universidad de Heidelberg; Gossen, et al., (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:5547-5551; Oliva, et al., (1992) Antimicrob. Agents Chemother. 36:913-919; Hlavka, et al., (1985) Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 78 (Springer-Verlag, Berlín) y Gill, et al., (1988) Nature 334:721-724. No se pretende que la lista de genes marcadores de selección anterior sea limitante. Puede usarse cualquier gen marcador de selección en las realizaciones.

Transformación de plantas

Los métodos divulgados en el presente documento implican introducir un polipéptido o polinucleótido en una planta. "Introducción", como se usa en el presente documento, significa presentar a la planta el polinucleótido o polipéptido de tal forma que la secuencia accede al interior de una célula de la planta. Los métodos divulgados en el presente documento no dependen de un método particular para introducir un polinucleótido o polipéptido en una planta, solo que el polinucleótido o los polipéptidos consiguen acceder al interior de al menos una célula de la planta. Se conocen en la técnica métodos para introducir polinucleótidos o polipéptidos en plantas e incluyen, pero sin limitación, métodos de transformación estable, métodos de transformación transitoria y métodos mediados por virus.

"Transformación estable", como se usa en el presente documento, significa que la construcción de nucleótidos introducida en una planta se integra en el genoma de la planta y puede heredarse por la descendencia de la misma. "Transformación transitoria", como se usa en el presente documento, significa que se introduce un polinucleótido en la planta y no se integra en el genoma de la planta o que se introduce un polipéptido en una planta. "Planta", como se usa en el presente documento, se refiere a plantas completas, órganos de plantas (por ejemplo, hojas, tallos, raíces, etc.), semillas, células vegetales, propágulos, embriones y la descendencia de los mismos. Las células vegetales pueden estar diferenciadas o no diferenciadas (por ejemplo, callos, células en cultivo en suspensión, protoplastos, células foliares, células de la raíz, células de floema y polen).

Los protocolos de transformación así como los protocolos para introducir secuencias de nucleótidos en plantas pueden variar dependiendo del tipo de planta o de célula vegetal, es decir, monocotiledónea o dicotiledónea, usada como diana para transformación. Los métodos adecuados para introducir secuencias de nucleótidos en células vegetales y su posterior inserción en el genoma de la planta incluyen microinyección (Crossway, et al., (1986) Biotechniques 4:320-

334), electroporación (Riggs, et al., (1986) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83:5602-5606), transformación mediada por *Agrobacterium* (Patentes de los Estados Unidos n.º 5.563.055 y 5.981.840), transferencia directa de genes (Paszowski, et al., (1984) EMBO J. 3:2717-2722) y aceleración de partículas balísticas (véase, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos n.º 4.945.050; 5.879.918; 5.886.244 y 5.932.782; Tomes, et al., (1995) en Plant Cell, Tissue, and Organ Culture: Fundamental Methods, ed. Gamborg y Phillips, (Springer-Verlag, Berlín) y McCabe, et al., (1988) Biotechnology 6:923-926) y transformación por Lecl (documento WO 00/28058). Para la transformación de patata, véase, Tu, et al., (1998) Plant Molecular Biology 37:829-838 y Chong, et al., (2000) Transgenic Research 9:71-78. Pueden encontrarse procedimientos de transformación adicionales en Weissinger, et al., (1988) Ann. Rev. Genet. 22:421-477; Sanford, et al., (1987) Particulate Science and Technology 5:27-37 (cebolla); Christou, et al., (1988) Plant Physiol. 87:671-674 (soja); McCabe, et al., (1988) Bio/Technology 6:923-926 (soja); Finer y McMullen, (1991) *In Vitro* Cell Dev. Biol. 27P:175-182 (soja); Singh, et al., (1998) Theor. Appl. Genet. 96:319-324 (soja); Datta, et al., (1990) Biotechnology 8:736-740 (arroz); Klein, et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:4305-4309 (maíz); Klein, et al., (1988) Biotechnology 6:559-563 (maíz); las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.240.855; 5.322.783 y 5.324.646; Klein, et al., (1988) Plant Physiol. 91:440-444 (maíz); Fromm, et al., (1990) Biotechnology 8:833-839 (maíz); Hooykaas-Van Slogteren, et al., (1984) Nature (Londres) 311:763-764; Patente de los Estados Unidos n.º 5.736.369 (cereales); Bytebier, et al., (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:5345-5349 (liliáceas); De Wet, et al., (1985) en The Experimental Manipulation of Ovule Tissues, ed. Chapman, et al., (Longman, Nueva York), págs. 197-209 (polen); Kaeppler, et al., (1990) Plant Cell Reports 9:415-418 y Kaeppler, et al., (1992) Theor. Appl. Genet. 84:560-566 (transformación mediada por fibras); D'Halluin, et al., (1992) Plant Cell 4:1495-1505 (electroporación); Li, et al., (1993) Plant Cell Reports 12:250-255 y Christou y Ford, (1995) Annals of Botany 75:407-413 (arroz); Osjoda, et al., (1996) Nature Biotechnology 14:745-750 (maíz mediante *Agrobacterium tumefaciens*).

En aspectos específicos, las secuencias de las realizaciones pueden proporcionarse a una planta usando diversos métodos de transformación transitoria. Dichos métodos de transformación transitoria incluyen, pero sin limitación, la introducción del polinucleótido de PtIP-83 o variantes y fragmentos de los mismos directamente en la planta o la introducción del transcrito del polipéptido de PtIP-83 en la planta. Dichos métodos incluyen, por ejemplo, microinyección o bombardeo con partículas. Véase, por ejemplo, Crossway, et al., (1986) Mol Gen. Genet. 202:179-185; Nomura, et al., (1986) Plant Sci. 44:53-58; Hepler, et al., (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. 91:2176-2180 y Hush, et al., (1994) The Journal of Cell Science 107:775-784. Como alternativa, el polinucleótido para el polipéptido de PtIP-83 puede transformarse de manera transitoria en la planta usando técnicas conocidas en la especialidad. Dichas técnicas incluyen sistemas de vectores víricos y la precipitación del polinucleótido de un modo que impide la posterior liberación del ADN. Por lo tanto, puede producirse la transcripción a partir del ADN unido a la partícula, pero se reduce en gran medida la frecuencia con la que se libera para que quede integrado en el genoma. Dichos métodos incluyen el uso de partículas recubiertas con polietilénimina (PEI; Sigma n.º P3143).

Se conocen en la técnica métodos para la inserción dirigida de un polinucleótido en una localización específica en el genoma vegetal. En un aspecto, la inserción del polinucleótido en una ubicación genómica deseada se consigue usando un sistema de recombinación específica de sitio. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 1999/25821, WO 1999/25854, WO 1999/25840, WO 1999/25855 y WO 1999/25853. Brevemente, el polinucleótido de las realizaciones puede estar contenido en un casete de transferencia flanqueado por dos sitios de recombinación no idénticos. El casete de transferencia se introduce en una planta que tiene incorporado de manera estable un sitio diana que está flanqueado por dos sitios de recombinación no idénticos que corresponden a los sitios del casete de transferencia. Se proporciona una recombinasa apropiada y el casete de transferencia se integra en el sitio diana. El polinucleótido de interés se integra de este modo en una posición cromosómica específica en el genoma vegetal.

Los vectores de transformación de plantas pueden estar formados por uno o más vectores de ADN necesarios para lograr la transformación de las plantas. Por ejemplo, una práctica común en la técnica es utilizar vectores de transformación de plantas que están formados por más de un segmento de ADN contiguo. Estos vectores normalmente se citan en la técnica como "vectores binarios". Los vectores binarios, así como los vectores con plásmidos auxiliares, se usan con mayor frecuencia para la 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 contienen normalmente un vector plasmídico que contiene las secuencias de acción en cis necesarias para la transferencia de ADN-T (tales como el borde izquierdo y el borde derecho), un marcador de selección que se diseña por ingeniería genética para que sea capaz de expresarse en una célula vegetal y un "gen de interés" (un gen diseñado por ingeniería genética para que tenga la capacidad de expresión en una célula vegetal para la que se desea la generación de plantas transgénicas). Asimismo, en este vector plasmídico se encuentran presentes secuencias necesarias para la replicación bacteriana. Las secuencias de acción en cis están dispuestas de tal modo que permiten una transferencia eficaz en células vegetales y la expresión en las mismas. Por ejemplo, el gen marcador de selección y el gen plaguicida están ubicados entre los bordes izquierdo y derecho. Normalmente, un segundo vector plasmídico contiene los factores de acción en trans que median la transferencia de ADN-T de *Agrobacterium* a células vegetales. Este plásmido contiene normalmente las funciones de virulencia (genes *Vir*) que permiten la infección de células vegetales por *Agrobacterium* y la transferencia del ADN mediante escisión en secuencias borde y la 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 de plantas. El segundo vector plasmídico no es necesario para transformar las plantas mediante métodos distintos, tales

como microproyección, microinyección, electroporación, polietilenglicol, etc.

En general, los métodos de transformación de plantas implican transferir ADN heterólogo en células vegetales diana (por ejemplo, embriones inmaduros o maduros, cultivos en suspensión, callos no diferenciados, protoplastos, etc.), seguido de la aplicación de un nivel umbral máximo de selección adecuada (dependiendo del gen marcador de selección) para recuperar las células vegetales transformadas de un grupo de masa celular no transformada. Después de la integración de ADN exógeno heterólogo en células vegetales, se aplica un nivel umbral máximo de selección adecuada en el medio para eliminar a las células no transformadas y se separan y hacen proliferar las células supuestamente transformadas que sobreviven a este tratamiento de selección mediante su transferencia regular a medio fresco. Mediante pase continuo y exposición a la selección adecuada, se identifican y hacen proliferar las células que se han transformado con el vector plasmídico. Después, pueden usarse métodos moleculares y bioquímicos para confirmar la presencia del gen heterólogo integrado de interés en el genoma de la planta transgénica.

Los explantes se transfieren normalmente a una fuente fresca del mismo medio y se cultivan de manera convencional. Posteriormente, se diferencian las células transformadas en brotes después de colocarlas en medio de regeneración suplementado con un nivel umbral máximo de agente de selección. Después, se transfieren los brotes a un medio de enraizado selectivo para recuperar el brote enraizado o la plántula. Posteriormente, la plántula transgénica se desarrolla en una planta madura y produce semillas fértiles (por ejemplo, Hiei, et al., (1994) *The Plant Journal* 6:271-282; Ishida, et al., (1996) *Nature Biotechnology* 14:745-750). Los explantes se transfieren normalmente a una fuente fresca del mismo medio y se cultivan de manera convencional. Puede encontrarse una descripción general de las técnicas y los métodos para generar plantas transgénicas en Ayres y Park, (1994) *Critical Reviews in Plant Science* 13:219-239 y Bommineni y Jauhar, (1997) *Maydica* 42:107-120. Debido a que el material transformado contiene diversas células; hay presencia de células tanto transformadas como no transformadas en cualquier parte de los presentes callos, tejidos o grupos de células diana. La capacidad de eliminar células no transformadas y permitir que las células transformadas proliferen da como resultado cultivos de plantas transformadas. A menudo, la capacidad para eliminar células no transformadas es una limitación para la rápida recuperación de células vegetales transformadas y la generación exitosa de plantas transgénicas.

Las células que se han transformado pueden cultivarse en plantas de acuerdo con modos convencionales. Véase, por ejemplo, McCormick, et al., (1986) *Plant Cell Reports* 5:81-84. Posteriormente, pueden cultivarse estas plantas y o bien polinizarse con la misma cepa transformada o con diferentes cepas y se identifica el híbrido resultante que tiene expresión constitutiva o inducible de la característica fenotípica deseada. Pueden cultivarse dos o más generaciones para asegurarse de que la expresión de la característica fenotípica deseada se mantiene de manera estable y se hereda y después se recogen semillas para asegurarse de que se ha logrado la expresión de la característica fenotípica deseada.

Las secuencias de nucleótidos de las realizaciones pueden proporcionarse a la planta poniendo en contacto la planta con un virus o ácidos nucleicos víricos. En general, dichos métodos implican incorporar la construcción de nucleótido de interés en una molécula de ADN o ARN vírico. Se reconoce que las proteínas recombinantes de las realizaciones pueden sintetizarse inicialmente como parte de una poliproteína vírica, que posteriormente puede procesarse mediante proteólisis *in vivo* o *in vitro* para producir el polipéptido de PtIP-83. También se reconoce que dicha poliproteína vírica, que comprende al menos una parte de la secuencia de aminoácidos de un polipéptido de PtIP-83 de las realizaciones, puede tener la actividad plaguicida deseada. Dichas poliproteínas víricas y las secuencias de nucleótidos que las codifican están abarcadas por las realizaciones. Se conocen en la técnica métodos para proporcionar plantas con construcciones de nucleótidos y producir las proteínas codificadas en las plantas, que implican moléculas de ADN o ARN vírico. Véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.889.191; 5.889.190; 5.866.785; 5.589.367 y 5.316.931.

Se conocen en la técnica métodos para la transformación de cloroplastos. Véase, por ejemplo, Svab, et al., (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:8526-8530; Svab y Maliga, (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:913-917; Svab y Maliga, (1993) *EMBO J.* 12:601-606. El método se basa en el suministro con una pistola de partículas de ADN que contiene un marcador de selección y en el direccionamiento del ADN al genoma plastídico mediante recombinación de homólogos. Además, la transformación de plástidos puede lograrse mediante la transactivación de un transgén silente portado por el plástido mediante la expresión preferida en tejidos de una ARN polimerasa codificada nuclearmente y dirigida al plástido. Dicho sistema se ha comunicado en McBride, et al., (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:7301-7305.

Las realizaciones se refieren además a material de propagación de plantas de una planta transformada de las realizaciones que incluye, pero sin limitación, semillas, tubérculos, cormos, bulbos, hojas y esquejes de raíces y brotes.

Las realizaciones pueden usarse para la transformación de cualquier especie de planta, incluyendo, pero sin limitación, monocotiledóneas o dicotiledóneas. Los ejemplos de plantas de interés incluyen, pero sin limitación, maíz (*Zea mays*), *Brassica* sp. (por ejemplo, *B. napus*, *B. rapa*, *B. juncea*), particularmente las especies de *Brassica* útiles como fuentes de aceite de semillas, alfalfa (*Medicago sativa*), arroz (*Oryza sativa*), centeno (*Secale cereale*), sorgo (*Sorghum bicolor*, *Sorghum vulgare*), mijo (por ejemplo, mijo perla (*Pennisetum glaucum*), mijo común (*Panicum miliaceum*), panizo (*Setaria italica*), mijo africano (*Eleusine coracana*), girasol (*Helianthus annuus*), cártamo (*Carthamus tinctorius*), trigo

(*Triticum aestivum*), soja (*Glycine max*), tabaco (*Nicotiana tabacum*), patata (*Solanum tuberosum*), cacahuets (*Arachis hypogaea*), algodón (*Gossypium barbadense*, *Gossypium hirsutum*), boniato (*Ipomoea batatas*), yuca (*Manihot esculenta*), café (*Coffea* spp.), coco (*Cocos nucifera*), piña (*Ananas comosus*), árboles cítricos (*Citrus* spp.), cacao (*Theobroma cacao*), té (*Camellia sinensis*), plátano (*Musa* spp.), aguacate (*Persea americana*), higo (*Ficus casica*), guayaba (*Psidium guajava*), mango (*Mangifera indica*), oliva (*Olea europaea*), papaya (*Carica papaya*), anacardo (*Anacardium occidentale*), macadamia (*Macadamia integrifolia*), almendra (*Prunus amygdalus*), remolacha azucarera (*Beta vulgaris*), caña de azúcar (*Saccharum* spp.), avena, cebada, vegetales ornamentales y coníferas.

Las hortalizas incluyen tomates (*Lycopersicon esculentum*), lechuga (por ejemplo, *Lactuca sativa*), judías verdes (*Phaseolus vulgaris*), alubias de lima (*Phaseolus limensis*), guisantes (*Lathyrus* spp.) y miembros del género *Cucumis* tales como el pepino (*C. sativus*), cantalupo (*C. cantalupensis*) y melón (*C. melo*). Las plantas ornamentales incluyen azalea (*Rhododendron* spp.), hortensia (*Macrophylla hydrangea*), hibisco (*Hibiscus rosasanensis*), rosas (*Rosa* spp.), tulipanes (*Tulipa* spp.), narcisos (*Narcissus* spp.), petunias (*Petunia hybrida*), clavel (*Dianthus caryophyllus*), flor de pascua (*Euphorbia pulcherrima*) y crisantemo. Las coníferas que pueden emplearse en la práctica de las realizaciones incluyen, por ejemplo, pinos tales como pino taeda (*Pinus taeda*), pino tea (*Pinus elliotii*), pino ponderosa (*Pinus ponderosa*), pino contorto (*Pinus contorta*) y pino de Monterey (*Pinus radiata*); abeto de Douglas (*Pseudotsuga menziesii*); tsuga de Alberta (*Tsuga canadensis*); píceas de Sitka (*Picea glauca*); secuoya (*Sequoia sempervirens*); abetos verdaderos tales como abeto blanco (*Abies amabilis*) y abeto de bálsamo (*Abies balsamea*); y cedros tales como cedro rojo del Pacífico (*Thuja plicata*) y cedro amarillo de Alaska (*Chamaecyparis nootkatensis*). Las plantas de las realizaciones incluyen plantas de cultivo (por ejemplo, maíz, alfalfa, girasol, *Brassica*, soja, algodón, cártamo, cacahuete, sorgo, trigo, mijo, tabaco, etc.), tales como plantas de maíz y soja.

Las hierbas de césped incluyen, pero sin limitación: pastito de invierno (*Poa annua*); raigrás anual (*Lolium multiflorum*); poa comprimida (*Poa compressa*); festuca roja (*Festuca rubra*); yerba fina (*Agrostis tenuis*); bentgrás rastroso (*Agrostis palustris*); pasto trigo crestado (*Agropyron desertorum*); pasto ovillo (*Agropyron cristatum*); festuca dura (*Festuca longifolia*); espiguilla (*Poa pratensis*); zacate de la huerta (*Dactylis glomerata*); raigrás perenne (*Lolium perenne*); festuca roja (*Festuca rubra*); pasto quila (*Agrostis alba*); gamilla (*Poa trivialis*); barcea (*Festuca ovina*); bromo inerme (*Bromus inermis*); cañuela alta (*Festuca arundinacea*); hierba timotea (*Phleum pratense*); hopillo (*Agrostis canina*); hierba de lágrimas alcalinas (*Puccinellia distans*); hierba de trigo occidental (*Agropyron smithii*); pasto Bermuda (*Cynodon* spp.); pasto de San Agustín (*Stenotaphrum secundatum*); pasto zoysia (*Zoysia* spp.); pasto Bahía (*Paspalum notatum*); grama brasileña (*Axonopus affinis*); grama ciempiés (*Eremochloa ophiuroides*); pasto africano (*Pennisetum clandestinum*); grama de agua (*Paspalum vaginatum*); grama azul (*Bouteloua gracilis*); pasto búfalo (*Buchloe dactyloides*); grama del cerro (*Bouteloua curtipendula*).

Las plantas de interés incluyen plantas de cereales que proporcionan semillas de interés, plantas de semillas oleaginosas y plantas leguminosas. Las semillas de interés incluyen semillas de cereales, tales como maíz, trigo, cebada, arroz, sorgo, centeno, mijo, etc. Las plantas de semillas oleaginosas incluyen algodón, soja, cártamo, girasol, *Brassica*, maíz, alfalfa, palma, coco, lino, ricino, oliva, etc. Las plantas leguminosas incluyen judías y guisantes. Las alubias incluyen guar, algarrobo, fenogreco, soja, alubias, frijol, frijol mungo, alubia de lima, haba, lentejas, garbanzo, etc.

Evaluación de la transformación de plantas

Después de la introducción de ADN exógeno heterólogo en células vegetales, se confirma la transformación o integración del gen heterólogo en el genoma vegetal mediante diversos métodos, tales como el análisis de ácidos nucleicos, proteínas y metabolitos asociados con el gen integrado. El análisis mediante la PCR es un método rápido para explorar células transformadas, tejidos o tallos respecto de la presencia del gen incorporado en un estadio anterior al 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 usando cebadores oligonucleotídicos específicos para el gen de interés o un vector originario de *Agrobacterium*, etc. La transformación de plantas puede confirmarse mediante análisis de transferencia de Southern de ADN genómico (Sambrook y Russell, (2001) anteriormente citado). En general, el ADN total se extrae del transformante, se digiere con las enzimas de restricción adecuadas, se fracciona en un gel de agarosa y se transfiere a una membrana de nitrocelulosa o nylon. La membrana o "transferencia" se sonda posteriormente con, por ejemplo, un fragmento de ADN diana radiomarcado con ³²P para confirmar la integración del gen introducido en el genoma vegetal mediante técnicas estándar (Sambrook y Russell, (2001) anteriormente citado).

En el análisis de transferencia de Northern, se aísla el ARN de tejidos específicos del transformante, se fracciona en gel de agarosa y formaldehído y se transfiere a una fibra de nylon de acuerdo con procedimientos convencionales que se usan rutinariamente en la técnica (Sambrook y Russell, (2001) anteriormente citado). Después, se evalúa la expresión del ARN codificado por el gen plaguicida hibridando el filtro con una sonda radiactiva procedente del gen plaguicida, mediante métodos conocidos en la técnica (Sambrook y Russell, (2001) anteriormente citado).

Pueden llevarse a cabo transferencias de Western y ensayos bioquímicos en las plantas transgénicas para confirmar la presencia de proteína codificada por el gen plaguicida mediante procedimientos estándar (Sambrook y Russell, 2001, anteriormente citado) usando anticuerpos que se unen a uno o más epítomos presentes en el polipéptido de

PtIP-83.

Acumulación de rasgos en plantas transgénicas

5 Las plantas transgénicas pueden comprender un cúmulo de uno o más polinucleótidos insecticidas divulgados en el presente documento con uno o más polinucleótidos que dan como resultado la producción o supresión de múltiples secuencias de polipéptido. Pueden obtenerse plantas transgénicas que comprenden cúmulos de secuencias de polinucleótidos mediante procedimientos de fitomejoramiento o mediante procedimientos de ingeniería genética o mediante ambos. Estos métodos incluyen, pero sin limitación, fitomejoramiento de líneas individuales que comprenden cada una un polinucleótido de interés, transformación de una planta transgénica que comprende un gen divulgado en el presente documento con un gen posterior y cotransformación de genes en una sola célula vegetal. Como se usa en el presente documento, el término "acumulado" incluye tener los múltiples rasgos presentes en la misma planta (es decir, ambos rasgos se incorporan en el genoma nuclear, un rasgo se incorpora en el genoma nuclear y un rasgo se incorpora en el genoma de un plástido o ambos rasgos se incorporan en el genoma de un plástido). En un ejemplo no limitante, los "rasgos acumulados" comprenden un cúmulo molecular donde las secuencias se encuentran físicamente adyacentes entre sí. Un rasgo, como se usa en el presente documento, se refiere al fenotipo procedente de una secuencia particular o grupos de secuencias. La cotransformación de genes puede llevarse a cabo usando vectores de transformación individuales que comprenden múltiples genes o genes portados por separado en múltiples vectores. En caso de que las secuencias se acumulen transformando genéticamente las plantas, las secuencias polinucleotídicas de interés pueden combinarse en cualquier momento y en cualquier orden. Los rasgos pueden introducirse simultáneamente en un protocolo de cotransformación con los polinucleótidos de interés proporcionado por cualquier combinación de casetes de transformación. Por ejemplo, si se van a introducir dos secuencias, las dos secuencias pueden estar contenidas en casetes de transformación por separado (*trans*) o contenidas en el mismo casete de transformación (*cis*). La expresión de las secuencias puede estar impulsada por el mismo promotor o por diferentes promotores. En determinados casos, puede ser deseable introducir un casete de transformación que suprimirá la expresión del polinucleótido de interés. Este puede combinarse con cualquier combinación de otros casetes de supresión o casetes de sobreexpresión para generar la combinación deseada de rasgos en la planta. Se reconoce además que pueden acumularse secuencias polinucleotídicas en una localización genómica deseada usando un sistema de recombinación específico de sitio. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 1999/25821, WO 1999/25854, WO 1999/25840, WO 1999/25855 y WO 1999/25853.

En algunas realizaciones, los polinucleótidos que codifican los polipéptidos de PtIP-83 divulgados en el presente documento, solos o acumulados con uno o más rasgos de resistencia a insectos adicionales, pueden acumularse con uno o más rasgos introducidos adicionales (por ejemplo, resistencia a herbicidas, resistencia a hongos, resistencia a virus, tolerancia al estrés, resistencia a enfermedades, esterilidad masculina y vigorosidad del tallo) o rasgos de producción (por ejemplo, rendimiento aumentado, almidones modificados, perfil de aceite mejorado, equilibrio de aminoácidos, cantidad elevada de lisina o metionina, digestibilidad aumentada, calidad de la fibra mejorada y resistencia a la sequía). Por lo tanto, las realizaciones de polinucleótidos pueden usarse para proporcionar un paquete agronómico completo de calidad de cultivo mejorada con la capacidad para controlar de manera flexible y económica cualquier número de plagas agrícolas.

Los transgenes útiles para su acumulación incluyen, pero sin limitación:

1. Transgenes que confieren resistencia a insectos o enfermedades y que codifican:

- 45 (A) Genes de resistencia a enfermedades de plantas. Las defensas de las plantas normalmente se activan mediante la interacción específica entre el producto de un gen de resistencia a enfermedades (R) en la planta y el producto de un gen de avirulencia (Avr) correspondiente en el patógeno. Puede transformarse una variedad de plantas con genes de resistencia clonados para modificar por ingeniería genética plantas que son resistentes a cepas de patógenos específicas. Véase, por ejemplo, Jones, et al., (1994) *Science* 266:789 (clonación del gen Cf-9 del tomate para la resistencia a *Cladosporium fulvum*); Martin, et al., (1993) *Science* 262:1432 (gen Pto del tomate para la resistencia a *Pseudomonas syringae* pv. el tomate codifica una proteína cinasa); Mindrinos, et al., (1994) *Cell* 78:1089 (gen RSP2 de *Arabidopsis* para la resistencia a *Pseudomonas syringae*), McDowell y Woffenden, (2003) *Trends Biotechnol.* 21(4):178-83 y Toyoda, et al., (2002) *Transgenic Res.* 11(6):567-82. Una planta resistente a una enfermedad es una que es más resistente a un patógeno en comparación con la planta de tipo silvestre.
- 50 (B) Genes que codifican una proteína de *Bacillus thuringiensis*, un derivado del mismo o un polipéptido sintético modelado a partir del mismo. Véase, por ejemplo, Geiser, et al., (1986) *Gene* 48:109, que divulga la clonación y la secuencia de nucleótidos de un gen de delta-endotoxina de Bt. Además, pueden adquirirse moléculas de ADN que codifican genes de delta-endotoxina de la Colección Americana de Cultivos Tipo (Rockville, Md.), por ejemplo, con los números de registro de la ATCC® 40098, 67136, 31995 y 31998. Otros ejemplos no limitantes de transgenes de *Bacillus thuringiensis* que se modifican por ingeniería genética se proporcionan en las siguientes patentes y solicitudes de patente: las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.188.960; 5.689.052; 5.880.275; 5.986.177; 6.023.013; 6.060.594; 6.063.597; 6.077.824; 6.620.988; 6.642.030; 6.713.259; 6.893.826; 7.105.332; 7.179.965; 7.208.474; 7.227.056; 7.288.643; 7.323.556; 7.329.736; 7.449.552; 7.468.278; 7.510.878; 7.521.235; 7.544.862; 7.605.304; 7.696.412; 7.629.504; 7.705.216; 7.772.465; 7.790.846; 7.858.849 y los documentos WO 1991/14778;

WO 1999/31248; WO 2001/12731; WO 1999/24581 y WO 1997/40162. También pueden acumularse genes que codifican proteínas plaguicidas que incluyen, pero sin limitación: proteínas insecticidas de *Pseudomonas* sp. tales como PSEEN3174 (Monalisina, (2011) PLoS Pathogens, 7:1-13), de *Pseudomonas protegens* cepa CHAO y Pf-5 (anteriormente *fluorescens*) (Pechy-Tarr, (2008) Environmental Microbiology 10:2368-2386: n.º de referencia de GenBank EU400157); de *Pseudomonas Taiwanensis* (Liu, et al., (2010) J. Agric. Food Chem. 58:12343-12349) y de *Pseudomonas pseudoalcaligenes* (Zhang, et al., (2009) Annals of Microbiology 59:45-50 y Li, et al., (2007) Plant Cell Tiss. Organ Cult. 89:159-168); proteínas insecticidas de *Photorhabdus* sp. y *Xenorhabdus* sp. (Hinchliffe, et al., (2010) The Open Toxinology Journal 3:101-113 y Morgan, et al., (2001) Applied and Envir. Micro. 67:2062-2069), Patente de los Estados Unidos número 6.048.838 y Patente de los Estados Unidos número 6.379.946; un polipéptido PIP-1 de la Publicación de Patente de los Estados Unidos US20140007292; un polipéptido AfIP-1A y/o AfIP-1B de la Publicación de Patente de los Estados Unidos US20140033361; un polipéptido PHI-4 de la Publicación de Patente de los Estados Unidos US20140274885 o la Publicación de Patente PCT WO2014/150914; un polipéptido PIP-47 del Número de Serie PCT PCT/US14/51063, un polipéptido PIP-72 del Número de Serie PCT PCT/US14/55128 y δ -endotoxinas que incluyen, pero sin limitación, las clases Cry1, Cry2, Cry3, Cry4, Cry5, Cry6, Cry7, Cry8, Cry9, Cry10, Cry11, Cry12, Cry13, Cry14, Cry15, Cry16, Cry17, Cry18, Cry19, Cry20, Cry21, Cry22, Cry23, Cry24, Cry25, Cry26, Cry27, Cry 28, Cry 29, Cry 30, Cry31, Cry32, Cry33, Cry34, Cry35, Cry36, Cry37, Cry38, Cry39, Cry40, Cry41, Cry42, Cry43, Cry44, Cry45, Cry 46, Cry47, Cry49, Cry50, Cry51, Cry52, Cry53, Cry 54, Cry55, Cry56, Cry57, Cry58, Cry59, Cry60, Cry61, Cry62, Cry63, Cry64, Cry65, Cry66, Cry67, Cry68, Cry69, Cry70, Cry71 y 72 de genes de δ -endotoxina y los genes citolíticos Cyt1 y Cyt2 de *B. thuringiensis*.

Los miembros de estas clases de proteínas insecticidas de *B. thuringiensis* incluyen, pero sin limitación, Cry1Aa1 (n.º de registro AAA22353); Cry1Aa2 (n.º de registro AAA22552); Cry1Aa3 (n.º de registro BAA00257); Cry1Aa4 (n.º de registro CAA31886); Cry1Aa5 (n.º de registro BAA04468); Cry1Aa6 (n.º de registro AAA86265); Cry1Aa7 (n.º de registro AAD46139); Cry1Aa8 (n.º de registro 126149); Cry1Aa9 (n.º de registro BAA77213); Cry1Aa10 (n.º de registro AAD55382); Cry1Aa11 (n.º de registro CAA70856); Cry1Aa12 (n.º de registro AAP80146); Cry1Aa13 (n.º de registro AAM44305); Cry1Aa14 (n.º de registro AAP40639); Cry1Aa15 (n.º de registro AAY66993); Cry1Aa16 (n.º de registro HQ439776); Cry1Aa17 (n.º de registro HQ439788); Cry1Aa18 (n.º de registro HQ439790); Cry1Aa19 (n.º de registro HQ685121); Cry1Aa20 (n.º de registro JF340156); Cry1Aa21 (n.º de registro JN651496); Cry1Aa22 (n.º de registro KC158223); Cry1Ab1 (n.º de registro AAA22330); Cry1Ab2 (n.º de registro AAA22613); Cry1Ab3 (n.º de registro AAA22561); Cry1Ab4 (n.º de registro BAA00071); Cry1Ab5 (n.º de registro CAA28405); Cry1Ab6 (n.º de registro AAA22420); Cry1Ab7 (n.º de registro CAA31620); Cry1Ab8 (n.º de registro AAA22551); Cry1Ab9 (n.º de registro CAA38701); Cry1Ab10 (n.º de registro A29125); Cry1Ab11 (n.º de registro 112419); Cry1Ab12 (n.º de registro AAC64003); Cry1Ab13 (n.º de registro AAN76494); Cry1Ab14 (n.º de registro AAG16877); Cry1Ab15 (n.º de registro AA013302); Cry1Ab16 (n.º de registro AAK55546); Cry1Ab17 (n.º de registro AAT46415); Cry1Ab18 (n.º de registro AAQ88259); Cry1Ab19 (n.º de registro AAW31761); Cry1Ab20 (n.º de registro ABB72460); Cry1Ab21 (n.º de registro ABS18384); Cry1Ab22 (n.º de registro ABW87320); Cry1Ab23 (n.º de registro HQ439777); Cry1Ab24 (n.º de registro HQ439778); Cry1Ab25 (n.º de registro HQ685122); Cry1Ab26 (n.º de registro HQ847729); Cry1Ab27 (n.º de registro JN135249); Cry1Ab28 (n.º de registro JN135250); Cry1Ab29 (n.º de registro JN135251); Cry1Ab30 (n.º de registro JN135252); Cry1Ab31 (n.º de registro JN135253); Cry1Ab32 (n.º de registro JN135254); Cry1Ab33 (n.º de registro AAS93798); Cry1Ab34 (n.º de registro KC156668); Cry1Ab-like (n.º de registro AAK14336); Cry1Ab-like (n.º de registro AAK14337); Cry1Ab-like (n.º de registro AAK14338); Cry1Ab-like (n.º de registro ABG88858); Cry1Ac1 (n.º de registro AAA22331); Cry1Ac2 (n.º de registro AAA22338); Cry1Ac3 (n.º de registro CAA38098); Cry1Ac4 (n.º de registro AAA73077); Cry1Ac5 (n.º de registro AAA22339); Cry1Ac6 (n.º de registro AAA86266); Cry1Ac7 (n.º de registro AAB46989); Cry1Ac8 (n.º de registro AAC44841); Cry1Ac9 (n.º de registro AAB49768); Cry1Ac10 (n.º de registro CAA05505); Cry1Ac11 (n.º de registro CAA10270); Cry1Ac12 (n.º de registro 112418); Cry1Ac13 (n.º de registro AAD38701); Cry1Ac14 (n.º de registro AAQ06607); Cry1Ac15 (n.º de registro AAN07788); Cry1Ac16 (n.º de registro AAU87037); Cry1Ac17 (n.º de registro AAX18704); Cry1Ac18 (n.º de registro AAY88347); Cry1Ac19 (n.º de registro ABD37053); Cry1Ac20 (n.º de registro ABB89046); Cry1Ac21 (n.º de registro AAY66992); Cry1Ac22 (n.º de registro ABZ01836); Cry1Ac23 (n.º de registro CAQ30431); Cry1Ac24 (n.º de registro ABL01535); Cry1Ac25 (n.º de registro FJ513324); Cry1Ac26 (n.º de registro FJ617446); Cry1Ac27 (n.º de registro FJ617447); Cry1Ac28 (n.º de registro ACM90319); Cry1Ac29 (n.º de registro DQ438941); Cry1Ac30 (n.º de registro GQ227507); Cry1Ac31 (n.º de registro GU446674); Cry1Ac32 (n.º de registro HM061081); Cry1Ac33 (n.º de registro GQ866913); Cry1Ac34 (n.º de registro HQ230364); Cry1Ac35 (n.º de registro JF340157); Cry1Ac36 (n.º de registro JN387137); Cry1Ac37 (n.º de registro JQ317685); Cry1Ad1 (n.º de registro AAA22340); Cry1Ad2 (n.º de registro CAA01880); Cry1Ae1 (n.º de registro AAA22410); Cry1Af1 (n.º de registro AAB82749); Cry1Ag1 (n.º de registro AAD46137); Cry1Ah1 (n.º de registro AAQ14326); Cry1Ah2 (n.º de registro ABB76664); Cry1Ah3 (n.º de registro HQ439779); Cry1 Ai1 (n.º de registro AAO39719); Cry1Ai2 (n.º de registro HQ439780); Cry1A-like (n.º de registro AAK14339); Cry1Ba1 (n.º de registro CAA29898); Cry1Ba2 (n.º de registro CAA65003); Cry1Ba3 (n.º de registro AAK63251); Cry1Ba4 (n.º de registro AAK51084); Cry1Ba5 (n.º de registro ABO20894); Cry1Ba6 (n.º de registro ABL60921); Cry1Ba7 (n.º de registro HQ439781); Cry1Bb1 (n.º de registro AAA22344); Cry1Bb2 (n.º de registro HQ439782); Cry1Bc1 (n.º de registro CAA86568); Cry1Bd1 (n.º de registro AAD10292); Cry1Bd2 (n.º de registro AAM93496); Cry1Be1 (n.º de registro AAC32850); Cry1Be2 (n.º de registro AAQ52387); Cry1Be3 (n.º de registro ACV96720); Cry1Be4 (n.º de registro HM070026); Cry1Bf1 (n.º de registro CAC50778); Cry1Bf2 (n.º de registro AAQ52380); Cry1Bg1 (n.º de registro AAO39720); Cry1Bh1 (n.º de registro HQ589331); Cry1Bi1 (n.º de registro KC156700); Cry1Ca1 (n.º de registro CAA30396); Cry1Ca2 (n.º de registro CAA31951); Cry1Ca3 (n.º de registro AAA22343); Cry1Ca4 (n.º de registro CAA01886); Cry1Ca5 (n.º de registro CAA65457); Cry1Ca6 [1] (n.º de registro AAF37224); Cry1Ca7 (n.º de registro AAG50438); Cry1Ca8 (n.º

de registro AAM00264); Cry1Ca9 (n.º de registro AAL79362); Cry1Ca10 (n.º de registro AAN16462); Cry1Ca11 (n.º de registro AAX53094); Cry1Ca12 (n.º de registro HM070027); Cry1Ca13 (n.º de registro HQ412621); Cry1Ca14 (n.º de registro JN651493); Cry1Cb1 (n.º de registro M97880); Cry1Cb2 (n.º de registro AAG35409); Cry1Cb3 (n.º de registro ACD50894); Cry1Cb-like (n.º de registro AAX63901); Cry1Da1 (n.º de registro CAA38099);
5 Cry1Da2 (n.º de registro 176415); Cry1Da3 (n.º de registro HQ439784); Cry1Db1 (n.º de registro CAA80234); Cry1Db2 (n.º de registro AAK48937); Cry1Dc1 (n.º de registro ABK35074); Cry1Ea1 (n.º de registro CAA37933); Cry1Ea2 (n.º de registro CAA39609); Cry1Ea3 (n.º de registro AAA22345); Cry1Ea4 (n.º de registro AAD04732); Cry1Ea5 (n.º de registro A15535); Cry1 Ea6 (n.º de registro AAL50330); Cry1Ea7 (n.º de registro AAW72936); Cry1Ea8 (n.º de registro ABX11258); Cry1Ea9 (n.º de registro HQ439785); Cry1Ea10 (n.º de registro ADR00398);
10 Cry1Ea11 (n.º de registro JQ652456); Cry1Eb1 (n.º de registro AAA22346); Cry1Fa1 (n.º de registro AAA22348); Cry1Fa2 (n.º de registro AAA22347); Cry1Fa3 (n.º de registro HM070028); Cry1Fa4 (n.º de registro HM439638); Cry1Fb1 (n.º de registro CAA80235); Cry1Fb2 (n.º de registro BAA25298); Cry1Fb3 (n.º de registro AAF21767); Cry1Fb4 (n.º de registro AAC10641); Cry1Fb5 (n.º de registro AAO13295); Cry1Fb6 (n.º de registro ACD50892); Cry1Fb7 (n.º de registro ACD50893); Cry1Ga1 (n.º de registro CAA80233); Cry1Ga2 (n.º de registro CAA50506);
15 Cry1Gb1 (n.º de registro AAD10291); Cry1Gb2 (n.º de registro AAO13756); Cry1Gc1 (n.º de registro AAQ52381); Cry1Ha1 (n.º de registro CAA80236); Cry1Hb1 (n.º de registro AAA79694); Cry1Hb2 (n.º de registro HQ439786); Cry1 H-like (n.º de registro AAF01213); Cry1Ia1 (n.º de registro CAA44633); Cry1Ia2 (n.º de registro AAA22354); Cry1Ia3 (n.º de registro AAC36999); Cry1Ia4 (n.º de registro AAB00958); Cry1Ia5 (n.º de registro CAA70124); Cry1Ia6 (n.º de registro AAC26910); Cry1Ia7 (n.º de registro AAM73516); Cry1Ia8 (n.º de registro AAK66742);
20 Cry1Ia9 (n.º de registro AAQ08616); Cry1Ia10 (n.º de registro AAP86782); Cry1Ia11 (n.º de registro CAC85964); Cry1Ia12 (n.º de registro AAV53390); Cry1Ia13 (n.º de registro ABF83202); Cry1Ia14 (n.º de registro AGU63871); Cry1Ia15 (n.º de registro FJ617445); Cry1Ia16 (n.º de registro FJ617448); Cry1Ia17 (n.º de registro GU989199); Cry1Ia18 (n.º de registro ADK23801); Cry1Ia19 (n.º de registro HQ439787); Cry1Ia20 (n.º de registro JQ228426); Cry1Ia21 (n.º de registro JQ228424); Cry1Ia22 (n.º de registro JQ228427); Cry1Ia23 (n.º de registro JQ228428);
25 Cry1Ia24 (n.º de registro JQ228429); Cry1Ia25 (n.º de registro JQ228430); Cry1Ia26 (n.º de registro JQ228431); Cry1Ia27 (n.º de registro JQ228432); Cry1Ia28 (n.º de registro JQ228433); Cry1Ia29 (n.º de registro JQ228434); Cry1Ia30 (n.º de registro JQ317686); Cry1Ia31 (n.º de registro JX944038); Cry1Ia32 (n.º de registro JX944039); Cry1Ia33 (n.º de registro JX944040); Cry1Ib1 (n.º de registro AAA82114); Cry1Ib2 (n.º de registro ABW88019); Cry1Ib3 (n.º de registro ACD75515); Cry1Ib4 (n.º de registro HM051227); Cry1Ib5 (n.º de registro HM070028);
30 Cry1Ib6 (n.º de registro ADK38579); Cry1Ib7 (n.º de registro JN571740); Cry1Ib8 (n.º de registro JN675714); Cry1Ib9 (n.º de registro JN675715); Cry1Ib10 (n.º de registro JN675716); Cry1Ib11 (n.º de registro JQ228423); Cry1Ic1 (n.º de registro AAC62933); Cry1Ic2 (n.º de registro AAE71691); Cry1Id1 (n.º de registro AAD44366); Cry1Id2 (n.º de registro JQ228422); Cry1Ie1 (n.º de registro AAG43526); Cry1Ie2 (n.º de registro HM439636); Cry1Ie3 (n.º de registro KC156647); Cry1Ie4 (n.º de registro KC156681); Cry1If1 (n.º de registro AAQ52382);
35 Cry1Ilg1 (n.º de registro KC156701); Cry1I-like (n.º de registro AAC31094); Cry1I-like (n.º de registro ABG88859); Cry1 Ja1 (n.º de registro AAA22341); Cry1Ja2 (n.º de registro HM070030); Cry1Ja3 (n.º de registro JQ228425); Cry1Jb1 (n.º de registro AAA98959); Cry1Jc1 (n.º de registro AAC31092); Cry1Jc2 (n.º de registro AAQ52372); Cry1Jd1 (n.º de registro CAC50779); Cry1Ka1 (n.º de registro AAB00376); Cry1Ka2 (n.º de registro HQ439783); Cry1La1 (n.º de registro AAS60191); Cry1La2 (n.º de registro HM070031); Cry1Ma1 (n.º de registro FJ884067);
40 Cry1Ma2 (n.º de registro KC156659); Cry1Na1 (n.º de registro KC156648); Cry1Nb1 (n.º de registro KC156678); Cry 1-like (n.º de registro AAC31091); Cry2Aa1 (n.º de registro AAA22335); Cry2Aa2 (n.º de registro AAA83516); Cry2Aa3 (n.º de registro D86064); Cry2Aa4 (n.º de registro AAC04867); Cry2Aa5 (n.º de registro CAA10671); Cry2Aa6 (n.º de registro CAA10672); Cry2Aa7 (n.º de registro CAA10670); Cry2Aa8 (n.º de registro AAO13734); Cry2Aa9 (n.º de registro AAO13750); Cry2Aa10 (n.º de registro AAQ04263); Cry2Aa11 (n.º de registro AAQ52384);
45 Cry2Aa12 (n.º de registro ABI83671); Cry2Aa13 (n.º de registro ABL01536); Cry2Aa14 (n.º de registro ACF04939); Cry2Aa15 (n.º de registro JN426947); Cry2Ab1 (n.º de registro AAA22342); Cry2Ab2 (n.º de registro CAA39075); Cry2Ab3 (n.º de registro AAG36762); Cry2Ab4 (n.º de registro AAO13296); Cry2Ab5 (n.º de registro AAQ04609); Cry2Ab6 (n.º de registro AAP59457); Cry2Ab7 (n.º de registro AAZ66347); Cry2Ab8 (n.º de registro ABC95996); Cry2Ab9 (n.º de registro ABC74968); Cry2Ab10 (n.º de registro EF157306); Cry2Ab11 (n.º de registro CAM84575);
50 Cry2Ab12 (n.º de registro ABM21764); Cry2Ab13 (n.º de registro ACG76120); Cry2Ab14 (n.º de registro ACG76121); Cry2Ab15 (n.º de registro HM037126); Cry2Ab16 (n.º de registro GQ866914); Cry2Ab17 (n.º de registro HQ439789); Cry2Ab18 (n.º de registro JN135255); Cry2Ab19 (n.º de registro JN135256); Cry2Ab20 (n.º de registro JN135257); Cry2Ab21 (n.º de registro JN135258); Cry2Ab22 (n.º de registro JN135259); Cry2Ab23 (n.º de registro JN135260); Cry2Ab24 (n.º de registro JN135261); Cry2Ab25 (n.º de registro JN415485); Cry2Ab26 (n.º de registro JN426946); Cry2Ab27 (n.º de registro JN415764); Cry2Ab28 (n.º de registro JN651494); Cry2Ac1 (n.º de registro CAA40536); Cry2Ac2 (n.º de registro AAG35410); Cry2Ac3 (n.º de registro AAQ52385); Cry2Ac4 (n.º de registro ABC95997); Cry2Ac5 (n.º de registro ABC74969); Cry2Ac6 (n.º de registro ABC74793); Cry2Ac7 (n.º de registro CAL18690); Cry2Ac8 (n.º de registro CAM09325); Cry2Ac9 (n.º de registro CAM09326); Cry2Ac10 (n.º de registro ABN15104); Cry2Ac11 (n.º de registro CAM83895); Cry2Ac12 (n.º de registro CAM83896); Cry2Ad1 (n.º de registro AAF09583); Cry2Ad2 (n.º de registro ABC86927); Cry2Ad3 (n.º de registro CAK29504); Cry2Ad4 (n.º de registro CAM32331); Cry2Ad5 (n.º de registro CAO78739); Cry2Ae1 (n.º de registro AAQ52362); Cry2Af1 (n.º de registro ABO30519); Cry2Af2 (n.º de registro GQ866915); Cry2Ag1 (n.º de registro ACH91610); Cry2Ah1 (n.º de registro EU939453); Cry2Ah2 (n.º de registro ACL80665); Cry2Ah3 (n.º de registro GU073380); Cry2Ah4 (n.º de registro KC156702); Cry2Ai1 (n.º de registro FJ788388); Cry2Aj (n.º de registro); Cry2Ak1 (n.º de registro KC156660); Cry2Ba1 (n.º de registro KC156658); Cry3Aa1 (n.º de registro AAA22336); Cry3Aa2 (n.º de registro AAA22541); Cry3Aa3 (n.º de registro CAA68482); Cry3Aa4 (n.º de registro AAA22542); Cry3Aa5 (n.º de registro

AAA50255); Cry3Aa6 (n.º de registro AAC43266); Cry3Aa7 (n.º de registro CAB41411); Cry3Aa8 (n.º de registro AAS79487); Cry3Aa9 (n.º de registro AAW05659); Cry3Aa10 (n.º de registro AAU29411); Cry3Aa11 (n.º de registro AAW82872); Cry3Aa12 (n.º de registro ABY49136); Cry3Ba1 (n.º de registro CAA34983); Cry3Ba2 (n.º de registro CAA00645); Cry3Ba3 (n.º de registro JQ397327); Cry3Bb1 (n.º de registro AAA22334); Cry3Bb2 (n.º de registro AAA74198); Cry3Bb3 (n.º de registro 115475); Cry3Ca1 (n.º de registro CAA42469); Cry4Aa1 (n.º de registro CAA68485); Cry4Aa2 (n.º de registro BAA00179); Cry4Aa3 (n.º de registro CAD30148); Cry4Aa4 (n.º de registro AFB18317); Cry4A-like (n.º de registro AAY96321); Cry4Ba1 (n.º de registro CAA30312); Cry4Ba2 (n.º de registro CAA30114); Cry4Ba3 (n.º de registro AAA22337); Cry4Ba4 (n.º de registro BAA00178); Cry4Ba5 (n.º de registro CAD30095); Cry4Ba-like (n.º de registro ABC47686); Cry4Ca1 (n.º de registro EU646202); Cry4Cb1 (n.º de registro FJ403208); Cry4Cb2 (n.º de registro FJ597622); Cry4Cc1 (n.º de registro FJ403207); Cry5Aa1 (n.º de registro AAA67694); Cry5Ab1 (n.º de registro AAA67693); Cry5Ac1 (n.º de registro I34543); Cry5Ad1 (n.º de registro ABQ82087); Cry5Ba1 (n.º de registro AAA68598); Cry5Ba2 (n.º de registro ABW88931); Cry5Ba3 (n.º de registro AFJ04417); Cry5Ca1 (n.º de registro HM461869); Cry5Ca2 (n.º de registro ZP_04123426); Cry5Da1 (n.º de registro HM461870); Cry5Da2 (n.º de registro ZP_04123980); Cry5Ea1 (n.º de registro HM485580); Cry5Ea2 (n.º de registro ZP_04124038); Cry6Aa1 (n.º de registro AAA22357); Cry6Aa2 (n.º de registro AAM46849); Cry6Aa3 (n.º de registro ABH03377); Cry6Ba1 (n.º de registro AAA22358); Cry7Aa1 (n.º de registro AAA22351); Cry7Ab1 (n.º de registro AAA21120); Cry7Ab2 (n.º de registro AAA21121); Cry7Ab3 (n.º de registro ABX24522); Cry7Ab4 (n.º de registro EU380678); Cry7Ab5 (n.º de registro ABX79555); Cry7Ab6 (n.º de registro ACI44005); Cry7Ab7 (n.º de registro ADB89216); Cry7Ab8 (n.º de registro GU145299); Cry7Ab9 (n.º de registro ADD92572); Cry7Ba1 (n.º de registro ABB70817); Cry7Bb1 (n.º de registro KC156653); Cry7Ca1 (n.º de registro ABR67863); Cry7Cb1 (n.º de registro KC156698); Cry7Da1 (n.º de registro ACQ99547); Cry7Da2 (n.º de registro HM572236); Cry7Da3 (n.º de registro KC156679); Cry7Ea1 (n.º de registro HM035086); Cry7Ea2 (n.º de registro HM132124); Cry7Ea3 (n.º de registro EEM19403); Cry7Fa1 (n.º de registro HM035088); Cry7Fa2 (n.º de registro EEM19090); Cry7Fb1 (n.º de registro HM572235); Cry7Fb2 (n.º de registro KC156682); Cry7Ga1 (n.º de registro HM572237); Cry7Ga2 (n.º de registro KC156669); Cry7Gb1 (n.º de registro KC156650); Cry7Gc1 (n.º de registro KC156654); Cry7Gd1 (n.º de registro KC156697); Cry7Ha1 (n.º de registro KC156651); Cry7Ia1 (n.º de registro KC156665); Cry7Ja1 (n.º de registro KC156671); Cry7Ka1 (n.º de registro KC156680); Cry7Kb1 (n.º de registro BAM99306); Cry7La1 (n.º de registro BAM99307); Cry8Aa1 (n.º de registro AAA21117); Cry8Ab1 (n.º de registro EU044830); Cry8Ac1 (n.º de registro KC156662); Cry8Ad1 (n.º de registro KC156684); Cry8Ba1 (n.º de registro AAA21118); Cry8Bb1 (n.º de registro CAD57542); Cry8Bc1 (n.º de registro CAD57543); Cry8Ca1 (n.º de registro AAA21119); Cry8Ca2 (n.º de registro AAR98783); Cry8Ca3 (n.º de registro EU625349); Cry8Ca4 (n.º de registro ADB54826); Cry8Da1 (n.º de registro BAC07226); Cry8Da2 (n.º de registro BD133574); Cry8Da3 (n.º de registro BD133575); Cry8Db1 (n.º de registro BAF93483); Cry8Ea1 (n.º de registro AAQ73470); Cry8Ea2 (n.º de registro EU047597); Cry8Ea3 (n.º de registro KC855216); Cry8Fa1 (n.º de registro AAT48690); Cry8Fa2 (n.º de registro HQ174208); Cry8Fa3 (n.º de registro AFH78109); Cry8Ga1 (n.º de registro AAT46073); Cry8Ga2 (n.º de registro ABC42043); Cry8Ga3 (n.º de registro FJ198072); Cry8Ha1 (n.º de registro AAW81032); Cry8Ia1 (n.º de registro EU381044); Cry8Ia2 (n.º de registro GU073381); Cry8Ia3 (n.º de registro HM044664); Cry8Ia4 (n.º de registro KC156674); Cry8Ib1 (n.º de registro GU325772); Cry8Ib2 (n.º de registro KC156677); Cry8Ja1 (n.º de registro EU625348); Cry8Ka1 (n.º de registro FJ422558); Cry8Ka2 (n.º de registro ACN87262); Cry8Kb1 (n.º de registro HM123758); Cry8Kb2 (n.º de registro KC156675); Cry8La1 (n.º de registro GU325771); Cry8Ma1 (n.º de registro HM044665); Cry8Ma2 (n.º de registro EEM86551); Cry8Ma3 (n.º de registro HM210574); Cry8Na1 (n.º de registro HM640939); Cry8Pa1 (n.º de registro HQ388415); Cry8Qa1 (n.º de registro HQ441166); Cry8Qa2 (n.º de registro KC152468); Cry8Ra1 (n.º de registro AFP87548); Cry8Sa1 (n.º de registro JQ740599); Cry8Ta1 (n.º de registro KC156673); Cry8-like (n.º de registro FJ770571); Cry8-like (n.º de registro ABS53003); Cry9Aa1 (n.º de registro CAA41122); Cry9Aa2 (n.º de registro CAA41425); Cry9Aa3 (n.º de registro GQ249293); Cry9Aa4 (n.º de registro GQ249294); Cry9Aa5 (n.º de registro JX174110); Cry9Aa like (n.º de registro AAQ52376); Cry9Ba1 (n.º de registro CAA52927); Cry9Ba2 (n.º de registro GU299522); Cry9Bb1 (n.º de registro AAV28716); Cry9Ca1 (n.º de registro CAA85764); Cry9Ca2 (n.º de registro AAQ52375); Cry9Da1 (n.º de registro BAA19948); Cry9Da2 (n.º de registro AAB97923); Cry9Da3 (n.º de registro GQ249293); Cry9Da4 (n.º de registro GQ249297); Cry9Db1 (n.º de registro AAX78439); Cry9Dc1 (n.º de registro KC156683); Cry9Ea1 (n.º de registro BAA34908); Cry9Ea2 (n.º de registro AAO12908); Cry9Ea3 (n.º de registro ABM21765); Cry9Ea4 (n.º de registro ACE88267); Cry9Ea5 (n.º de registro ACF04743); Cry9Ea6 (n.º de registro ACG63872); Cry9Ea7 (n.º de registro FJ380927); Cry9Ea8 (n.º de registro GQ249292); Cry9Ea9 (n.º de registro JN651495); Cry9Eb1 (n.º de registro CAC50780); Cry9Eb2 (n.º de registro GQ249298); Cry9Eb3 (n.º de registro KC156646); Cry9Ec1 (n.º de registro AAC63366); Cry9Ed1 (n.º de registro AAX78440); Cry9Ee1 (n.º de registro GQ249296); Cry9Ee2 (n.º de registro KC156664); Cry9Fa1 (n.º de registro KC156692); Cry9Ga1 (n.º de registro KC156699); Cry9-like (n.º de registro AAC63366); Cry10Aa1 (n.º de registro AAA22614); Cry10Aa2 (n.º de registro E00614); Cry10Aa3 (n.º de registro CAD30098); Cry10Aa4 (n.º de registro AFB18318); Cry10Alike (n.º de registro DQ167578); Cry11Aa1 (n.º de registro AAA22352); Cry11Aa2 (n.º de registro AAA22611); Cry11Aa3 (n.º de registro CAD30081); Cry11Aa4 (n.º de registro AFB18319); Cry11Aa-like (n.º de registro DQ166531); Cry11Ba1 (n.º de registro CAA60504); Cry11Bb1 (n.º de registro AAC97162); Cry11Bb2 (n.º de registro HM068615); Cry12Aa1 (n.º de registro AAA22355); Cry13Aa1 (n.º de registro AAA22356); Cry14Aa1 (n.º de registro AAA21516); Cry14Ab1 (n.º de registro KC156652); Cry15Aa1 (n.º de registro AAA22333); Cry16Aa1 (n.º de registro CAA63860); Cry17Aa1 (n.º de registro CAA67841); Cry18Aa1 (n.º de registro CAA67506); Cry18Ba1 (n.º de registro AAF89667); Cry18Ca1 (n.º de registro AAF89668); Cry19Aa1 (n.º de registro CAA68875); Cry19Ba1 (n.º de registro BAA32397); Cry19Ca1 (n.º de registro AFM37572); Cry20Aa1 (n.º de registro AAB93476); Cry20Ba1 (n.º de registro ACS93601); Cry20Ba2 (n.º de registro KC156694); Cry20-like (n.º de registro GQ144333); Cry21Aa1 (n.º

de registro I32932); Cry21Aa2 (n.º de registro I66477); Cry21Ba1 (n.º de registro BAC06484); Cry21Ca1 (n.º de registro JF521577); Cry21Ca2 (n.º de registro KC156687); Cry21Da1 (n.º de registro JF521578); Cry22Aa1 (n.º de registro I34547); Cry22Aa2 (n.º de registro CAD43579); Cry22Aa3 (n.º de registro ACD93211); Cry22Ab1 (n.º de registro AAK50456); Cry22Ab2 (n.º de registro CAD43577); Cry22Ba1 (n.º de registro CAD43578); Cry22Bb1 (n.º de registro KC156672); Cry23Aa1 (n.º de registro AAF76375); Cry24Aa1 (n.º de registro AAC61891); Cry24Ba1 (n.º de registro BAD32657); Cry24Ca1 (n.º de registro CAJ43600); Cry25Aa1 (n.º de registro AAC61892); Cry26Aa1 (n.º de registro AAD25075); Cry27Aa1 (n.º de registro BAA82796); Cry28Aa1 (n.º de registro AAD24189); Cry28Aa2 (n.º de registro AAG00235); Cry29Aa1 (n.º de registro CAC80985); Cry30Aa1 (n.º de registro CAC80986); Cry30Ba1 (n.º de registro BAD00052); Cry30Ca1 (n.º de registro BAD67157); Cry30Ca2 (n.º de registro ACU24781); Cry30Da1 (n.º de registro EF095955); Cry30Db1 (n.º de registro BAE80088); Cry30Ea1 (n.º de registro ACC95445); Cry30Ea2 (n.º de registro FJ499389); Cry30Fa1 (n.º de registro ACI22625); Cry30Ga1 (n.º de registro ACG60020); Cry30Ga2 (n.º de registro HQ638217); Cry31Aa1 (n.º de registro BAB11757); Cry31Aa2 (n.º de registro AAL87458); Cry31Aa3 (n.º de registro BAE79808); Cry31Aa4 (n.º de registro BAF32571); Cry31Aa5 (n.º de registro BAF32572); Cry31Aa6 (n.º de registro BAI44026); Cry31Ab1 (n.º de registro BAE79809); Cry31Ab2 (n.º de registro BAF32570); Cry31Ac1 (n.º de registro BAF34368); Cry31Ac2 (n.º de registro AB731600); Cry31Ad1 (n.º de registro BAI44022); Cry32Aa1 (n.º de registro AAG36711); Cry32Aa2 (n.º de registro GU063849); Cry32Ab1 (n.º de registro GU063850); Cry32Ba1 (n.º de registro BAB78601); Cry32Ca1 (n.º de registro BAB78602); Cry32Cb1 (n.º de registro KC156708); Cry32Da1 (n.º de registro BAB78603); Cry32Ea1 (n.º de registro GU324274); Cry32Ea2 (n.º de registro KC156686); Cry32Eb1 (n.º de registro KC156663); Cry32Fa1 (n.º de registro KC156656); Cry32Ga1 (n.º de registro KC156657); Cry32Ha1 (n.º de registro KC156661); Cry32Hb1 (n.º de registro KC156666); Cry32Ia1 (n.º de registro KC156667); Cry32Ja1 (n.º de registro KC156685); Cry32Ka1 (n.º de registro KC156688); Cry32La1 (n.º de registro KC156689); Cry32Ma1 (n.º de registro KC156690); Cry32Mb1 (n.º de registro KC156704); Cry32Na1 (n.º de registro KC156691); Cry32Oa1 (n.º de registro KC156703); Cry32Pa1 (n.º de registro KC156705); Cry32Qa1 (n.º de registro KC156706); Cry32Ra1 (n.º de registro KC156707); Cry32Sa1 (n.º de registro KC156709); Cry32Ta1 (n.º de registro KC156710); Cry32Ua1 (n.º de registro KC156655); Cry33Aa1 (n.º de registro AAL26871); Cry34Aa1 (n.º de registro AAG50341); Cry34Aa2 (n.º de registro AAK64560); Cry34Aa3 (n.º de registro AAT29032); Cry34Aa4 (n.º de registro AAT29030); Cry34Ab1 (n.º de registro AAG41671); Cry34Ac1 (n.º de registro AAG50118); Cry34Ac2 (n.º de registro AAK64562); Cry34Ac3 (n.º de registro AAT29029); Cry34Ba1 (n.º de registro AAK64565); Cry34Ba2 (n.º de registro AAT29033); Cry34Ba3 (n.º de registro AAT29031); Cry35Aa1 (n.º de registro AAG50342); Cry35Aa2 (n.º de registro AAK64561); Cry35Aa3 (n.º de registro AAT29028); Cry35Aa4 (n.º de registro AAT29025); Cry35Ab1 (n.º de registro AAG41672); Cry35Ab2 (n.º de registro AAK64563); Cry35Ab3 (n.º de registro AY536891); Cry35Ac1 (n.º de registro AAG50117); Cry35Ba1 (n.º de registro AAK64566); Cry35Ba2 (n.º de registro AAT29027); Cry35Ba3 (n.º de registro AAT29026); Cry36Aa1 (n.º de registro AAK64558); Cry37Aa1 (n.º de registro AAF76376); Cry38Aa1 (n.º de registro AAK64559); Cry39Aa1 (n.º de registro BAB72016); Cry40Aa1 (n.º de registro BAB72018); Cry40Ba1 (n.º de registro BAC77648); Cry40Ca1 (n.º de registro EU381045); Cry40Da1 (n.º de registro ACF15199); Cry41Aa1 (n.º de registro BAD35157); Cry41Ab1 (n.º de registro BAD35163); Cry41Ba1 (n.º de registro HM461871); Cry41Ba2 (n.º de registro ZP_04099652); Cry42Aa1 (n.º de registro BAD35166); Cry43Aa1 (n.º de registro BAD15301); Cry43Aa2 (n.º de registro BAD95474); Cry43Ba1 (n.º de registro BAD15303); Cry43Ca1 (n.º de registro KC156676); Cry43Cb1 (n.º de registro KC156695); Cry43Cc1 (n.º de registro KC156696); Cry43-like (n.º de registro BAD15305); Cry44Aa (n.º de registro BAD08532); Cry45Aa (n.º de registro BAD22577); Cry46Aa (n.º de registro BAC79010); Cry46Aa2 (n.º de registro BAG68906); Cry46Ab (n.º de registro BAD35170); Cry47Aa (n.º de registro AAY24695); Cry48Aa (n.º de registro CAJ18351); Cry48Aa2 (n.º de registro CAJ86545); Cry48Aa3 (n.º de registro CAJ86546); Cry48Ab (n.º de registro CAJ86548); Cry48Ab2 (n.º de registro CAJ86549); Cry49Aa (n.º de registro CAH56541); Cry49Aa2 (n.º de registro CAJ86541); Cry49Aa3 (n.º de registro CAJ86543); Cry49Aa4 (n.º de registro CAJ86544); Cry49Ab1 (n.º de registro CAJ86542); Cry50Aa1 (n.º de registro BAE86999); Cry50Ba1 (n.º de registro GU446675); Cry50Ba2 (n.º de registro GU446676); Cry51Aa1 (n.º de registro ABI14444); Cry51Aa2 (n.º de registro GU570697); Cry52Aa1 (n.º de registro EF613489); Cry52Ba1 (n.º de registro FJ361760); Cry53Aa1 (n.º de registro EF633476); Cry53Ab1 (n.º de registro FJ361759); Cry54Aa1 (n.º de registro ACA52194); Cry54Aa2 (n.º de registro GQ140349); Cry54Ba1 (n.º de registro GU446677); Cry55Aa1 (n.º de registro ABW88932); Cry54Ab1 (n.º de registro JQ916908); Cry55Aa2 (n.º de registro AAE33526); Cry56Aa1 (n.º de registro ACU57499); Cry56Aa2 (n.º de registro GQ483512); Cry56Aa3 (n.º de registro JX025567); Cry57Aa1 (n.º de registro ANC87261); Cry58Aa1 (n.º de registro ANC87260); Cry59Ba1 (n.º de registro JN790647); Cry59Aa1 (n.º de registro ACR43758); Cry60Aa1 (n.º de registro ACU24782); Cry60Aa2 (n.º de registro EAO57254); Cry60Aa3 (n.º de registro EEM99278); Cry60Ba1 (n.º de registro GU810818); Cry60Ba2 (n.º de registro EAO57253); Cry60Ba3 (n.º de registro EEM99279); Cry61Aa1 (n.º de registro HM035087); Cry61Aa2 (n.º de registro HM132125); Cry61Aa3 (n.º de registro EEM19308); Cry62Aa1 (n.º de registro HM054509); Cry63Aa1 (n.º de registro BAI44028); Cry64Aa1 (n.º de registro BAJ05397); Cry65Aa1 (n.º de registro HM461868); Cry65Aa2 (n.º de registro ZP_04123838); Cry66Aa1 (n.º de registro HM485581); Cry66Aa2 (n.º de registro ZP_04099945); Cry67Aa1 (n.º de registro HM485582); Cry67Aa2 (n.º de registro ZP_04148882); Cry68Aa1 (n.º de registro HQ113114); Cry69Aa1 (n.º de registro HQ401006); Cry69Aa2 (n.º de registro JQ821388); Cry69Ab1 (n.º de registro JN209957); Cry70Aa1 (n.º de registro JN646781); Cry70Ba1 (n.º de registro ADO51070); Cry70Bb1 (n.º de registro EEL67276); Cry71Aa1 (n.º de registro JX025568); Cry72Aa1 (n.º de registro JX025569).

Los ejemplos de δ -endotoxinas también incluyen, pero sin limitación, las proteínas Cry1A de las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.880.275 y 7.858.849; una toxina DIG-3 o DIG-11 (variantes de eliminación N-terminal de la α -hélice 1 y/o α -hélice 2 de proteínas cry, tales como Cry1A) de las Patentes de los Estados Unidos n.º 8.304.604

y 8.304.605, Cry1B de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos con n.º de serie 10/525.318; Cry1C de la Patente de los Estados Unidos n.º 6.033.874; Cry1F de las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.188.960, 6.218.188; quimeras de Cry1A/F de las Patentes de los Estados Unidos n.º 7.070.982; 6.962.705 y 6.713.063; una proteína Cry2, tal como la proteína Cry2Ab de la Patente de los Estados Unidos n.º 7.064.249; una proteína Cry3A que incluye, pero sin limitación, una proteína insecticida híbrida modificada por ingeniería genética (eHIP) creada fusionando combinaciones únicas de regiones variables y bloques conservados de al menos dos proteínas Cry diferentes (Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2010/0017914); una proteína Cry4; una proteína Cry5; una proteína Cry6; proteínas Cry8 de las Patentes de los Estados Unidos n.º 7.329.736, 7.449.552, 7.803.943, 7.476.781, 7.105.332, 7.378.499 y 7.462.760; una proteína Cry9, tal como miembros de las familias Cry9A, Cry9B, Cry9C, Cry9D, Cry9E y Cry9F; una proteína Cry 15 de Naimov, et al., (2008) Applied and Environmental Microbiology 74:7145-7151; una Cry22, una proteína Cry34Ab1 de las Patentes de los Estados Unidos n.º 6.127.180, 6.624.145 y 6.340.593; una proteína CryET33 y CryET34 de las Patentes de los Estados Unidos n.º 6.248.535, 6.326.351, 6.399.330, 6.949.626, 7.385.107 y 7.504.229; una CryET33 y homólogos de CryET34 de las Publicaciones de Patente de los Estados Unidos n.º 2006/0191034, 2012/0278954 y la Publicación PCT n.º WO 2012/139004; una proteína Cry35Ab1 de las Patentes de los Estados Unidos n.º 6.083.499, 6.548.291 y 6.340.593; una proteína Cry46, una proteína Cry 51, una toxina binaria Cry; una TIC901 o una toxina relacionada; TIC807 del documento US 2008/0295207; ET29, ET37, TIC809, TIC810, TIC812, TIC127, TIC128 del documento PCT US 2006/033867; AXMI-027, AXMI-036 y AXMI-038 de la Patente de los Estados Unidos n.º 8.236.757; AXMI-031, AXMI-039, AXMI-040, AXMI-049 del documento US7.923.602; AXMI-018, AXMI-020 y AXMI-021 del documento WO 2006/083891; AXMI-010 del documento WO 2005/038032; AXMI-003 del documento WO 2005/021585; AXMI-008 del documento US 2004/0250311; AXMI-006 del documento US 2004/0216186; AXMI-007 del documento US 2004/0210965; AXMI-009 del documento US 2004/0210964; AXMI-014 del documento US 2004/0197917; AXMI-004 del documento US 2004/0197916; AXMI-028 y AXMI-029 del documento WO 2006/119457; AXMI-007, AXMI-008, AXMI-0080f2, AXMI-009, AXMI-014 y AXMI-004 del documento WO 2004/074462; AXMI-150 de la Patente de los Estados Unidos n.º 8.084.416; AXMI-205 del documento US20110023184; AXMI-011, AXMI-012, AXMI-013, AXMI-015, AXMI-019, AXMI-044, AXMI-037, AXMI-043, AXMI-033, AXMI-034, AXMI-022, AXMI-023, AXMI-041, AXMI-063 y AXMI-064 del documento US 2011/0263488; AXMI-R1 y proteínas relacionadas del documento US 2010/0197592; AXMI221Z, AXMI222z, AXMI223z, AXMI224z y AXMI225z del documento WO 2011/103248; AXMI218, AXMI219, AXMI220, AXMI226, AXMI227, AXMI228, AXMI229, AXMI230 y AXMI231 del documento WO11/103247; AXMI-115, AXMI-113, AXMI-005, AXMI-163 y AXMI-184 de la Patente de los Estados Unidos n.º 8.334.431; AXMI-001, AXMI-002, AXMI-030, AXMI-035 y AXMI-045 del documento US 2010/0298211; AXMI-066 y AXMI-076 del documento US20090144852; AXMI128, AXMI130, AXMI131, AXMI133, AXMI140, AXMI141, AXMI142, AXMI143, AXMI144, AXMI146, AXMI148, AXMI149, AXMI152, AXMI153, AXMI154, AXMI155, AXMI156, AXMI157, AXMI158, AXMI162, AXMI165, AXMI166, AXMI167, AXMI168, AXMI169, AXMI170, AXMI171, AXMI172, AXMI173, AXMI174, AXMI175, AXMI176, AXMI177, AXMI178, AXMI179, AXMI180, AXMI181, AXMI182, AXMI185, AXMI186, AXMI187, AXMI188, AXMI189 de la Patente de los Estados Unidos n.º 8.318.900; AXMI079, AXMI080, AXMI081, AXMI082, AXMI091, AXMI092, AXMI096, AXMI097, AXMI098, AXMI099, AXMI100, AXMI101, AXMI102, AXMI103, AXMI104, AXMI107, AXMI108, AXMI109, AXMI110, AXMI111, AXMI112, AXMI114, AXMI116, AXMI117, AXMI118, AXMI119, AXMI120, AXMI121, AXMI122, AXMI123, AXMI124, AXMI1257, AXMI1268, AXMI127, AXMI129, AXMI164, AXMI151, AXMI161, AXMI183, AXMI132, AXMI138, AXMI137 del documento US 2010/0005543; y proteínas Cry, tales como Cry1A y Cry3A que tienen sitios proteolíticos modificados de la Patente de los Estados Unidos n.º 8.319.019; y una proteína toxina Cry1Ac, Cry2Aa y Cry1Ca de *Bacillus thuringiensis* cepa VBTS 2528 de la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2011/0064710. Los expertos en la materia conocen bien otras proteínas Cry (véase, Crickmore, et al., "Bacillus thuringiensis toxin nomenclature" (2011), lifesci.sussex.ac.uk/home/Neil_Crickmore/Bt/ que puede consultarse en Internet usando el prefijo "www"). La actividad insecticida de las proteínas Cry es de sobra conocida por los expertos en la materia (para una revisión, véase, van Frankenhuyzen, (2009) J. Invert. Path. 101:1-16). Es bien conocido por los expertos en la materia el uso de proteínas Cry como rasgos de plantas transgénicas y las plantas transgénicas para Cry incluyen, pero sin limitación, Cry1Ac, Cry1Ac+Cry2Ab, Cry1Ab, Cry1A.105, Cry1F, Cry1Fa2, Cry1F+Cry1Ac, Cry2Ab, Cry3A, mCry3A, Cry3Bb1, Cry34Ab1, Cry35Ab1, Vip3A, mCry3A, Cry9c y CBI-Bt que han recibido la aprobación por las autoridades reguladoras (véase, Sanahuja, (2011) Plant Biotech Journal 9:283-300 y CERA (2010) GM Crop Database Center for Environmental Risk Assessment (CERA), ILSI Research Foundation, Washington D.C. en cera-gmc.org/index.php?action=gm_crop_database que puede consultarse en Internet usando el prefijo "www"). También puede expresarse en plantas más de una proteína plaguicida bien conocida por los expertos en la materia, tales como Vip3Ab y Cry1Fa (documento US2012/0317682), Cry1BE y Cry1F (documento US2012/0311746), Cry1CA y Cry1AB (documento US2012/0311745), Cry1F y CryCa (documento US2012/0317681), Cry1DA y Cry1BE (documento US2012/0331590), Cry1DA y Cry1Fa (documento US2012/0331589), Cry1AB y Cry1BE (documento US2012/0324606) y Cry1Fa y Cry2Aa, Cry1I o Cry1E (documento US2012/0324605). Las proteínas plaguicidas también incluyen lipasas insecticidas que incluyen acil hidrolasas de lípidos de la Patente de los Estados Unidos n.º 7.491.869 y colesterol oxidasas, tal como de *Streptomyces* (Purcell et al. (1993) Biochem Biophys Res Commun 15:1406-1413). Las proteínas plaguicidas también incluyen toxinas VIP (proteínas insecticidas vegetales) de las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.877.012, 6.107.279, 6.137.033, 7.244.820, 7.615.686 y 8.237.020. Los expertos en la materia conocen bien otras proteínas VIP (véase, lifesci.sussex.ac.uk/home/Neil_Crickmore/Bt/vip.html que puede consultarse en Internet usando el prefijo "www"). Las proteínas plaguicidas también incluyen proteínas del complejo de toxinas (TC, por sus siglas en inglés), que

se pueden obtener de organismos tales como *Xenorhabdus*, *Photorhabdus* y *Paenibacillus* (véanse, las Patentes de los Estados Unidos n.º 7.491.698 y 8.084.418). Algunas proteínas TC tienen actividad insecticida "individual" y otras proteínas TC potencian la actividad de las toxinas individuales por medio del mismo mecanismo dado. La toxicidad de una proteína TC "individual" (de *Photorhabdus*, *Xenorhabdus* o *Paenibacillus*, por ejemplo) puede potenciarse mediante uno o más "potenciadores" de proteína TC procedentes de un organismo fuente de un género diferente. Existen tres tipos principales de proteínas TC. Como se cita en el presente documento, las proteínas de clase A ("Proteína A") son toxinas individuales. Las proteínas de clase B ("Proteína B") y las proteínas de clase C ("Proteína C") potencian la toxicidad de las proteínas de clase A. Los ejemplos de proteínas de clase A son TcbA, TcdA, XptA1 y XptA2. Los ejemplos de proteínas de clase B son TcaC, TcdB, XptB1Xb y XptC1Wi. Los ejemplos de proteínas de clase C son TccC, XptC1Xb y XptB1Wi. Las proteínas plaguicidas también incluyen proteínas del veneno de araña, serpiente y escorpión. Los ejemplos de péptidos de veneno de araña incluyen, pero sin limitación, péptidos de licotoxina-1 y mutantes de los mismos (Patente de los Estados Unidos n.º 8.334.366).

(C) Un polinucleótido que codifica una hormona o feromona específica de insecto, tal como ecdisteroide y hormona juvenil, una variante de las mismas, un mimético basado en las mismas o un antagonista o agonista de las mismas. Véase, por ejemplo, la divulgación de Hammock, et al., (1990) Nature 344:458, acerca de la expresión con baculovirus de esterasa de hormona juvenil clonada, un inactivador de la hormona juvenil.

(D) Un polinucleótido que codifica un péptido específico de insecto que, tras la expresión, altera la fisiología de la plaga afectada. Por ejemplo, véanse las divulgaciones de, Regan, (1994) J. Biol. Chem. 269:9 (la clonación de expresión proporciona ADN para el receptor de hormona diurética de insectos); Pratt, et al., (1989) Biochem. Biophys. Res. Comm. 163:1243 (se identifica una alostatina en *Diploptera puntata*); Chattopadhyay, et al., (2004) Critical Reviews in Microbiology 30(1):33-54; Zjawiony, (2004) J Nat Prod 67(2):300-310; Carlini y Grossi-de-Sa, (2002) Toxicon 40(11):1515-1539; Ussuf, et al., (2001) Curr Sci. 80(7):847-853 y Vasconcelos y Oliveira, (2004) Toxicon 44(4):385-403. Véase también, la Patente de los Estados Unidos n.º 5.266.317 concedida a Tomalski, et al., que divulga genes que codifican toxinas específicas para insectos.

(E) Un polinucleótido que codifica una enzima responsable para una hiperacumulación de un monoterpeno, un sesquiterpeno, un esteroide, ácido hidroxámico, un derivado fenilpropanoide u otra molécula no proteica con actividad insecticida.

(F) Un polinucleótido que codifica una enzima implicada en la modificación, incluyendo la modificación postraducciona, de una molécula biológicamente activa; por ejemplo, una enzima glucolítica, una enzima proteolítica, una enzima lipolítica, una nucleasa, una ciclasa, una transaminasa, una esterasa, una hidrolasa, una fosfatasa, una cinasa, una fosforilasa, una polimerasa, una elastasa, una quitinasa y una glucanasa, ya sean naturales o sintéticas. Véase, la Solicitud PCT WO 1993/02197 a nombre de Scott, et al., que divulga la secuencia de nucleótidos de un gen de una callasa. Pueden obtenerse moléculas de ADN que contienen secuencias codificantes de quitinasa, por ejemplo, de la ATCC® con los números de registro 39637 y 67152. Véase también, Kramer, et al., (1993) Insect Biochem. Molec. Biol. 23:691, que enseña la secuencia de nucleótidos de un ADNc que codifica quitinasa del gusano del tabaco y Kawalleck, et al., (1993) Plant Molec. Biol. 21:673, que proporciona la secuencia de nucleótidos del gen de poliubiquitina ubi4-2 del perejil y las Patentes de los Estados Unidos n.º 6.563.020; 7.145.060 y 7.087.810.

(G) Un polinucleótido que codifica una molécula que estimula la transducción de señales. Por ejemplo, véase la divulgación de Botella, et al., (1994) Plant Molec. Biol. 24:757, de secuencias de nucleótidos para clones de ADNc de calmodulina de frijol mungo y Griess, et al., (1994) Plant Physiol. 104:1467, que proporciona la secuencia de nucleótidos de un clon de ADNc de calmodulina de maíz.

(H) Un polinucleótido que codifica un péptido con momento hidrófobo. Véanse, la Solicitud PCT WO 1995/16776 y la Patente de los Estados Unidos n.º 5.580.852 que divulgan derivados peptídicos de taquiplesina que inhiben patógenos fúngicos de plantas) y la solicitud PCT 1995/18855 y la Patente de los Estados Unidos n.º 5.607.914 (que enseña péptidos antimicrobianos que confieren resistencia a enfermedades).

(I) Un polinucleótido que codifica una permeasa de membranas, un formador de canales o un bloqueador de canales. Por ejemplo, véase la divulgación de Jaynes, et al., (1993) Plant Sci. 89:43, acerca de la expresión heteróloga de un análogo peptídico lítico de cecropina-beta para hacer que las plantas de tabaco transgénicas sean resistentes a *Pseudomonas solanacearum*.

(J) Un gen que codifica una proteína invasiva vírica o una toxina compleja derivada de la misma. Por ejemplo, la acumulación de proteínas de la envuelta vírica en células vegetales transformadas confiere resistencia a la infección vírica y/o el desarrollo de enfermedades causadas por el virus del que procede la proteína de la envuelta, así como por virus relacionados. Véase, Beachy, et al., (1990) Ann. Rev. Phytopathol. 28:451. Se ha conferido resistencia mediada por proteínas de la envuelta en plantas transformadas contra el virus del mosaico de la alfalfa, el virus del mosaico del pepino, el virus del rayado del tabaco, el virus X de la patata, el virus Y de la patata, el virus del grabado del tabaco, el virus del cascabel del tabaco y el virus del mosaico del tabaco. *Id.*

(K) Un gen que codifica un anticuerpo específico de insecto o una inmunotoxina procedente del mismo. Por lo tanto, un anticuerpo dirigido a una función metabólica crítica en el intestino del insecto podría inactivar una enzima afectada, eliminando al insecto. Véase Taylor, et al., Resumen n.º 497, SEVENTH INT'L SYMPOSIUM ON MOLECULAR PLANT-MICROBE INTERACTIONS (Edimburgo, Escocia, 1994) (inactivación enzimática en tabaco transgénico mediante la producción de fragmentos de anticuerpo monocatenarios).

(L) Un gen que codifica un anticuerpo específico para un virus. Véase, por ejemplo, Tavladoraki, et al., (1993) Nature 366:469, que demuestran que las plantas transgénicas que expresan genes de anticuerpo recombinantes están protegidas frente al ataque por virus.

(M) Un polinucleótido que codifica una proteína que detiene el desarrollo producida en la naturaleza por un

patógeno o un parásito. Por lo tanto, las endo alfa-1,4-D-poligalacturonasas fúngicas facilitan la colonización fúngica y la liberación de nutrientes vegetales solubilizando la homo-alfa-1,4-D-galacturonasa de la pared celular vegetal. Véase, Lamb, et al., (1992) *Bio/Technology* 10:1436. La clonación y caracterización de un gen que codifica una proteína inhibidora de endopoligalacturonasa de alubia se describe en Toubart, et al., (1992) *Plant J.* 2:367.

(N) Un polinucleótido que codifica una proteína que detiene el desarrollo producida en la naturaleza por una planta. Por ejemplo, Logemann, et al., (1992) *Bio/Technology* 10:305, han demostrado que plantas transgénicas que expresan el gen inactivador de ribosomas de cebada tienen una resistencia aumentada a la enfermedad fúngica.

(O) Genes implicados en la respuesta de resistencia sistémica adquirida (SAR) y/o genes relacionados con la patogénesis. Briggs, (1995) *Current Biology* 5(2), Pieterse y Van Loon, (2004) *Curr. Opin. Plant Bio.* 7(4):456-64 y Somssich, (2003) *Cell* 113(7):815-6.

(P) Genes antifúngicos (Cornelissen y Melchers, (1993) *Pl. Physiol.* 101:709-712 y Parijs, et al., (1991) *Planta* 183:258-264 y Bushnell, et al., (1998) *Can. J. of Plant Path.* 20(2):137-149. Véanse también, las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos con n.º de serie 09/950.933; 11/619.645; 11/657.710; 11/748.994; 11/774.121 y las Patentes de los Estados Unidos n.º 6.891.085 y 7.306.946. Cinasas similares a receptor LysM para la percepción de fragmentos de quitina como una primera etapa en la respuesta de defensa de las plantas contra patógenos fúngicos (documento US 2012/0110696).

(Q) Genes de detoxificación, tales como forfumonisina, beauvericina, moniliformina y zearalenona y sus derivados relacionados estructuralmente. Por ejemplo, véanse, las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.716.820; 5.792.931; 5.798.255; 5.846.812; 6.083.736; 6.538.177; 6.388.171 y 6.812.380.

(R) Un polinucleótido que codifica una cistatina e inhibidores de cisteína proteinasa. Véase, la Patente de los Estados Unidos n.º 7.205.453.

(S) Genes de defensa. Véanse, el documento WO 2003/000863 y las Patentes de los Estados Unidos n.º 6.911.577; 6.855.865; 6.777.592 y 7.238.781.

(T) Genes que confieren resistencia a los nematodos. Véanse, por ejemplo, la Publicación PCT WO 1996/30517; la Publicación PCT WO 1993/19181, WO 2003/033651 y Urwin, et al., (1998) *Planta* 204:472-479, Williamson, (1999) *Curr Opin Plant Bio.* 2(4):327-31; las Patentes de los Estados Unidos n.º 6.284.948 y 7.301.069 y genes de miR164 (documento WO 2012/058266).

(U) Genes que confieren resistencia a la podredumbre de la raíz de *Phytophthora*, tales como Rps 1, Rps 1-a, Rps 1-b, Rps 1-c, Rps 1-d, Rps 1-e, Rps 1-k, Rps 2, Rps 3-a, Rps 3-b, Rps 3-c, Rps 4, Rps 5, Rps 6, Rps 7 y otros genes Rps. Véase, por ejemplo, Shoemaker, et al., *Phytophthora Root Rot Resistance Gene Mapping in Soybean*, Plant Genome IV Conference, San Diego, Calif. (1995).

(V) Genes que confieren resistencia a la podredumbre parda del tallo, tales como los descritos en la Patente de los Estados Unidos n.º 5.689.035.

(W) Genes que confieren resistencia a *Colletotrichum*, tales como los descritos en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos US 2009/0035765. Esto incluye el locus de Rcg, que puede utilizarse como una conversión de un solo locus.

2. Transgenes que confieren resistencia a un herbicida, por ejemplo:

(A) Un polinucleótido que codifica resistencia a un herbicida que inhibe el punto de crecimiento o meristemo, tal como una imidazolinona o una sulfonilurea. Los genes ejemplares en esta categoría codifican ALS mutante y la enzima AHAS, como se describen, por ejemplo, por Lee, et al., (1988) *EMBO J.* 7:1241 y Miki, et al., (1990) *Theor. Appl. Genet.* 80:449, respectivamente. Véanse también, las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.605.011; 5.013.659; 5.141.870; 5.767.361; 5.731.180; 5.304.732; 4.761.373; 5.331.107; 5.928.937 y 5.378.824; la Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 11/683.737 y la Publicación Internacional WO 1996/33270.

(B) Un polinucleótido que codifica una proteína de resistencia al glifosato (resistencia conferida por genes mutantes de 5-enolpiruvil-3-fosfoshikimato sintasa (EPSP) y genes aroA, respectivamente) y otros compuestos de fosfona, tales como el glufosinato (fosfinotricina acetil transferasa (PAT) (bar) de *Streptomyces hygroscopicus*) y ácidos piridinoxi o fenoxi propiónicos y ciclohexonas (genes codificantes de inhibidor de ACCasa). Véanse, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos n.º 4.940.835 concedida a Shah, et al., que divulga la secuencia de nucleótidos de una forma de EPSPS que puede conferir resistencia al glifosato. La Patente de los Estados Unidos n.º 5.627.061 concedida a Barry, et al., también describe genes que codifican enzimas EPSPS. Véanse también, las Patentes de los Estados Unidos n.º 6.566.587; 6.338.961; 6.248.876 B1; 6.040.497; 5.804.425; 5.633.435; 5.145.783; 4.971.908; 5.312.910; 5.188.642; 5.094.945, 4.940.835; 5.866.775; 6.225.114 B1; 6.130.366; 5.310.667; 4.535.060; 4.769.061; 5.633.448; 5.510.471; Re. 36.449; RE 37.287 E y 5.491.288 y las Publicaciones Internacionales EP 1173580; WO 2001/66704; EP 1173581 y EP 1173582. La resistencia al glifosato también se confiere a plantas que expresan un gen que codifica una enzima glifosato oxido-reductasa, como se describe en más detalle en las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.776.760 y 5.463.175. Además, la resistencia al glifosato puede conferirse a plantas mediante la sobreexpresión de genes que codifican glifosato N-acetiltransferasa. Véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos n.º 7.462.481; 7.405.074 y la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º US 2008/0234130. Puede obtenerse una molécula de ADN que codifica un gen aroA mutante con el n.º de registro de la ATCC® 39256 y la secuencia de nucleótidos del gen mutante se divulga en la Patente de los Estados Unidos n.º 4.769.061 concedida a Comai. La Solicitud EP n.º 0 333 033 concedida a Kumada, et al. y la Patente de los Estados Unidos n.º 4.975.374 concedida a Goodman, et al., divulgan secuencias de nucleótidos de genes de glutamina sintetasa que confieren resistencia a herbicidas, tales como L-fosfinotricina. Se proporciona la secuencia de nucleótidos de un gen de fosfinotricina-acetil-transferasa en las Solicitudes EP n.º

0 242 246 y 0 242 236 concedidas a Leemans, et al.; De Greef, et al., (1989) Bio/Technology 7:61, describen la producción de plantas transgénicas que expresan genes bar quiméricos que codifican actividad fosfinotricina acetil transferasa. Véanse también, las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.969.213; 5.489.520; 5.550.318; 5.874.265; 5.919.675; 5.561.236; 5.648.477; 5.646.024; 6.177.616 B1 y 5.879.903. Los genes ejemplares que confieren resistencia a los ácidos fenoxi propiónicos y ciclohexonas, tales como setoxidim y haloxifop, son los genes Acc1-S1, Acc1-S2 y Acc1-S3 descritos por Marshall, et al., (1992) Theor. Appl. Genet. 83:435.

(C) Un polinucleótido que codifica una proteína para resistencia a herbicidas que inhiben la fotosíntesis, tales como una triazina (genes psbA y gs+) y un benzonitrilo (gen de nitrilasa). Przibilla, et al., (1991) Plant Cell 3:169, describen la transformación de *Chlamydomonas* con plásmidos que codifican genes psbA mutantes. Se divulgan secuencias de nucleótidos para genes de nitrilasa en la Patente de los Estados Unidos n.º 4.810.648 concedida a Stalker y se encuentran disponibles moléculas de ADN que contienen estos genes con los números de registro de la ATCC® 53435, 67441 y 67442. Se describe la clonación y expresión de ADN que codifica una glutatión S-transferasa por Hayes, et al., (1992) Biochem. J. 285:173.

(D) Un polinucleótido que codifica una proteína para resistencia a la acetohidroxi ácido sintasa, que se ha observado que produce plantas que expresan esta enzima resistentes a múltiples tipos de herbicidas, se ha introducido en una variedad de plantas (véase, por ejemplo, Hattori, et al., (1995) Mol Gen Genet. 246:419). Otros genes que confieren resistencia a los herbicidas incluyen: un gen que codifica una proteína quimérica de citocromo P4507A1 de rata y NADPH-citocromo P450 oxidoreductasa de levadura (Shiota, et al., (1994) Plant Physiol 106:17), genes para glutatión reductasa y superóxido dismutasa (Aono, et al., (1995) Plant Cell Physiol 36:1687) y genes para diversas fosfotransferasas (Datta, et al., (1992) Plant Mol Biol 20:619).

(E) Un polinucleótido que codifica resistencia a un herbicida que se dirige a protoporfirinógeno oxidasa (protox), que es necesaria para la producción de clorofila. La enzima protox sirve como diana para una variedad de compuestos herbicidas. Estos herbicidas también inhiben el crecimiento de todas las diferentes especies de plantas presentes, provocando su total destrucción. El desarrollo de plantas que contienen actividad de protox alterada que son resistentes a estos herbicidas se describen en las Patentes de los Estados Unidos n.º 6.288.306 B1; 6.282.837 B1 y 5.767.373 y la Publicación Internacional WO 2001/12825.

(F) El gen aad-1 (originalmente de *Sphingobium herbicidovorans*) codifica la proteína ariloxialcanoato dioxigenasa (AAD-1). El rasgo confiere tolerancia a los herbicidas de ácido 2,4-diclorofenoxiacético y al ariloxifenoxipropionato (comúnmente citados herbicidas "fop", tales como quizalofop). El gen aad-1, en sí mismo, para la tolerancia a herbicidas se divulgó originariamente en el documento WO 2005/107437 (véase también, documento US 2009/0093366). El gen aad-12, procedente de *Delftia acidovorans*, que codifica la proteína ariloxialcanoato dioxigenasa (AAD-12) que confiere tolerancia a los herbicidas de ácido 2,4-diclorofenoxiacético y piridiloxiacetato mediante la desactivación de varios herbicidas con un resto de ariloxialcanoato, incluyendo fenoxi auxina (por ejemplo, 2,4-D, MCPA), así como piridiloxi auxinas (por ejemplo, fluroxipir, triclopir).

(G) Un polinucleótido que codifica una dicamba monooxigenasa resistente a herbicidas divulgada en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2003/0135879 para conferir tolerancia a dicamba;

(H) Una molécula de polinucleótido que codifica bromoxinil nitrilasa (Bxn) divulgada en la Patente de los Estados Unidos n.º 4.810.648 para conferir tolerancia al bromoxinil;

(I) Una molécula de polinucleótido que codifica fitoeno (crtl) descrita en Misawa, et al., (1993) Plant J. 4:833-840 y en Misawa, et al., (1994) Plant J. 6:481-489 para la tolerancia al norflurazol.

3. Transgenes que confieren o contribuyen a características alteradas del grano

Tales como:

(A) Ácidos grasos alterados, por ejemplo, mediante

(1) Regulación negativa de estearoil-ACP para aumentar el contenido de ácido esteárico de la planta. Véanse, Knultzon, et al., (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:2624 y el documento WO 1999/64579 (Genes to Alter Lipid Profiles in Corn).

(2) Elevación del ácido oleico mediante la modificación del gen FAD-2 y/o reduciendo el ácido linoléico mediante la modificación del gen FAD-3 (véanse, las Patentes de los Estados Unidos n.º 6.063.947; 6.323.392; 6.372.965 y el documento WO 1993/11245).

(3) Alteración del contenido de ácido linoléico o linoleico conjugado, tal como en el documento WO 2001/12800.

(4) Alteración de LEC1, AGP, Dek1, Superal1, mi1 ps, diversos genes lpa, tales como lpa1, lpa3, hpt o hggf. Por ejemplo, véanse, los documentos WO 2002/42424, WO 1998/22604, WO 2003/011015, WO 2002/057439, WO 2003/011015, las Patentes de los Estados Unidos n.º 6.423.886, 6.197.561, 6.825.397 y las Publicaciones de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º US 2003/0079247, US 2003/0204870 y Rivera-Madrid, et al., (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. 92:5620-5624.

(5) Genes que codifican delta-8 desaturasa para producir ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (Patentes de los Estados Unidos n.º 8.058.571 y 8.338.152), delta-9 desaturasa para reducir las grasas saturadas (Patente de los Estados Unidos n.º 8.063.269), Δ6-desaturasa de *Primula* para mejorar los perfiles de ácidos grasos omega-3.

(6) Ácidos nucleicos aislados y proteínas asociadas con la regulación del metabolismo de lípidos y azúcar, en particular, la proteína del metabolismo de los lípidos (LMP, por sus siglas en inglés) utilizada en métodos de

producción de plantas transgénicas y modulación de los niveles de compuestos de almacenamiento de semillas, incluidos lípidos, ácidos grasos, almidones o proteínas de almacenamiento de semillas y su uso en métodos de modulación del tamaño de semilla, número de semillas, peso de las semillas, longitud de la raíz y tamaño foliar de plantas (documento EP 2404499).

(7) Alteración de la expresión de un alto nivel de expresión de proteína inducible por azúcar 2 (HSI2) en la planta para aumentar o reducir la expresión de HSI2 en la planta. El aumento de la expresión de HSI2 aumenta el contenido de aceite, mientras que la reducción de la expresión de HSI2 reduce la sensibilidad al ácido abscísico y/o reduce la resistencia a la sequía (Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2012/0066794).

(8) La expresión de citocromo b5 (Cb5) solo o con FAD2 para modular el contenido de aceite en la semilla de planta, en particular, para aumentar los niveles de ácidos grasos omega-3 y mejorar la relación de ácidos omega-6 a omega-3 (Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2011/0191904).

(9) Moléculas de ácido nucleico que codifican polipéptidos de tipo wrinkled1 para modular el metabolismo de azúcares (Patente de los Estados Unidos n.º 8.217.223).

(B) Contenido de fósforo alterado, por ejemplo, mediante

(1) La introducción de un gen codificante de fitasa podría potenciar la degradación del fitato, añadiendo más fosfato libre a la planta transformada. Por ejemplo, véanse, Van Hartingsveldt, et al., (1993) Gene 127:87, para una divulgación de la secuencia de nucleótidos de un gen de fitasa de *Aspergillus niger*.

(2) La modulación de un gen que reduce el contenido de fitato. En el maíz, esto, por ejemplo, podría lograrse, clonando y después reintroduciendo ADN asociado con uno o más de los alelos, tales como los alelos de LPA, identificados en mutantes de maíz caracterizados por bajos niveles de ácido fítico, tal como en el documento WO 2005/113778 y/o alterando la actividad de inositol cinasa, como en el documento WO 2002/059324, la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2003/0009011, el documento WO 2003/027243, la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2003/0079247, el documento WO 1999/05298, Patente de los Estados Unidos n.º 6.197.561, Patente de los Estados Unidos n.º 6.291.224, Patente de los Estados Unidos n.º 6.391.348, WO 2002/059324, la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2003/0079247, el documento WO 1998/45448, el documento WO 1999/55882, el documento WO 2001/04147.

(C) Carbohidratos alterados afectados, por ejemplo, alterando un gen para una enzima que afecta al patrón de ramificación del almidón o, un gen que altera la tiorredoxina, tal como NTR y/o TRX (véase, la Patente de los Estados Unidos n.º 6.531.648) y/o una modificación por supresión génica o mutación de gamma zeína, tal como cs27 o TUSC27 o en27 (véanse, la Patente de los Estados Unidos n.º 6.858.778 y la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2005/0160488, la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2005/0204418). Véase, Shiroza, et al., (1988) J. Bacteriol. 170:810 (secuencia de nucleótidos del gen de fucosiltransferasa mutante de *Streptococcus*), Steinmetz, et al., (1985) Mol. Gen. Genet. 200:220 (secuencia de nucleótidos de levansacarasa de *Bacillus subtilis*), Pen, et al., (1992) Bio/Technology 10:292 (producción de plantas transgénicas que expresan alfa-amilasa de *Bacillus licheniformis*), Elliot, et al., (1993) Plant Molec. Biol. 21:515 (secuencias de nucleótidos de genes de invertasa de tomate), Sogaard, et al., (1993) J. Biol. Chem. 268:22480 (mutagénesis dirigida al sitio del gen de alfa-amilasa de cebada) y Fisher, et al., (1993) Plant Physiol. 102:1045 (enzima ramificadora de almidón II de endospermo de maíz), el documento WO 1999/10498 (digestibilidad mejorada y/o extracción de almidón mediante modificación de UDP-D-xilosa 4-epimerasa, frágil 1 y 2, Ref1, HCHL, C4H), la Patente de los Estados Unidos n.º 6.232.529 (método para producir semillas ricas en aceite mediante la modificación de los niveles de almidón (AGP)). Los genes de modificación de ácidos grasos mencionados en el presente documento también pueden usarse para afectar al contenido y/o la composición de almidón mediante la interrelación de las vías del almidón y el aceite.

(D) Contenido o composición de antioxidantes alterada, tal como la alteración de tocoferol o tocotrienoles. Por ejemplo, véanse, la Patente de los Estados Unidos n.º 6.787.683, la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2004/0034886 y el documento WO 2000/68393, que implican la manipulación de los niveles de antioxidantes y el documento WO 2003/082899 mediante la alteración de una homogentisato geranil geranil transferasa (hggT).

(E) Aminoácidos esenciales de semillas alterados. Por ejemplo, véanse, la Patente de los Estados Unidos n.º 6.127.600 (método para aumentar la acumulación de aminoácidos esenciales en semillas), la Patente de los Estados Unidos n.º 6.080.913 (métodos binarios para aumentar la acumulación de aminoácidos esenciales en semillas), la Patente de los Estados Unidos n.º 5.990.389 (alto contenido de lisina), el documento WO 1999/40209 (alteración de composiciones de aminoácidos en semillas), el documento WO 1999/29882 (métodos para alterar el contenido de aminoácidos de proteínas), la Patente de los Estados Unidos n.º 5.850.016 (alteración de composiciones de aminoácidos en semillas), el documento WO 1998/20133 (proteínas con niveles mejorados de aminoácidos esenciales), la Patente de los Estados Unidos n.º 5.885.802 (alto contenido de metionina), la Patente de los Estados Unidos n.º 5.885.801 (alto contenido de treonina), la Patente de los Estados Unidos n.º 6.664.445 (enzimas biosintéticas de aminoácidos en plantas), la Patente de los Estados Unidos n.º 6.459.019 (aumento del contenido de lisina y treonina), la Patente de los Estados Unidos n.º 6.441.274 (subunidad beta de triptófano sintasa de plantas), la Patente de los Estados Unidos n.º 6.346.403 (enzimas metabólicas de metionina), la Patente de los Estados Unidos n.º 5.939.599 (alto contenido de azufre), la Patente de los Estados Unidos n.º 5.912.414 (aumento

del contenido de metionina), el documento WO 1998/56935 (enzimas biosintéticas de aminoácidos en plantas), el documento WO 1998/45458 (proteínas de semillas modificadas por ingeniería genética que tienen un mayor porcentaje de aminoácidos esenciales), el documento WO 1998/42831 (aumento del contenido de lisina), la Patente de los Estados Unidos n.º 5.633.436 (aumento del contenido de azufre y aminoácidos), la Patente de los Estados Unidos n.º 5.559.223 (proteínas de almacenamiento sintéticas con estructura definida que contienen niveles programables de aminoácidos esenciales para la mejora del valor nutricional de plantas), el documento WO 1996/01905 (aumento del contenido de treonina), el documento WO 1995/15392 (aumento del contenido de lisina), la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2003/0163838, la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2003/0150014, la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2004/0068767, La Patente de los Estados Unidos n.º 6.803.498, el documento WO 2001/79516.

4. Genes que controlan la esterilidad masculina:

Se encuentran disponibles varios métodos para conferir esterilidad masculina genética, tales como múltiples genes mutantes en ubicaciones separadas en el genoma que confieren esterilidad masculina, como se divulga en las Patentes de los Estados Unidos n.º 4.654.465 y 4.727.219 concedidas a Brar, et al., y traslocaciones cromosómicas, como se describen por Patterson en las Patentes de los Estados Unidos n.º 3.861.709 y 3.710.511. Además de estos métodos, Albertsen, et al., Patente de los Estados Unidos n.º 5.432.068, describen un sistema de esterilidad masculina nuclear que incluye: identificar un gen que es crítico para la fertilidad masculina; silenciar este gen nativo que es crítico para la fertilidad masculina; retirar el promotor nativo del gen de fertilidad masculina esencial y reemplazarlo con un promotor inducible; insertar este gen modificado por ingeniería genética de nuevo en la planta; y de este modo, creando una planta que es estéril masculina debido a que el promotor inducible no se encuentra "activado", dando como resultado que no se transcriba el gen de fertilidad masculina. La fertilidad se recupera mediante induciendo o "activando", el promotor, que a su vez permite que se transcriba el gen que confiere fertilidad masculina.

(A) La introducción de un gen de desacetilasa bajo el control de un promotor específico de tapeto y con la aplicación del compuesto químico N-Ac-PPT (documento WO 2001/29237).

(B) Introducción de diversos promotores específicos de estambre (documento WO 1992/13956, documento WO 1992/13957).

(C) Introducción del gen de barnasa y barstar (Paul, et al., (1992) Plant Mol. Biol. 19:611-622).

Para ejemplos adicionales de sistemas y genes de esterilidad nuclear masculina y femenina, véanse también, las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.859.341; 6.297.426; 5.478.369; 5.824.524; 5.850.014 y 6.265.640.

5. Genes que crean un sitio para la integración específica de sitio de ADN.

Esto incluye la introducción de sitios de FRT que pueden usarse en el sistema FLP/FRT y/o sitios de Lox que pueden usarse en el sistema Cre/Loxp. Por ejemplo, véanse, Lyznik, et al., (2003) Plant Cell Rep 21:925-932 y el documento WO 1999/25821. Otros sistemas que pueden usarse incluyen la Gin recombinasa del fago Mu (Maeser, et al., (1991) Vicki Chandler, The Maize Handbook cap. 118 (Springer-Verlag 1994), la recombinasa Pin de *E. coli* (Enomoto, et al., 1983) y el sistema R/RS del plásmido pSRi (Araki, et al., 1992).

6. Genes que afectan a la resistencia al estrés abiótico

Que incluyen, pero sin limitación, la floración, el desarrollo de las mazorcas y las semillas, la mejora de la eficiencia de la utilización de nitrógeno, la respuesta al nitrógeno alterada, la resistencia o tolerancia a la sequía, la resistencia o tolerancia al frío y la resistencia o tolerancia a la sal y el aumento del rendimiento bajo estrés.

(A) Por ejemplo, véanse: el documento WO 2000/73475 donde se altera la eficiencia del uso de agua mediante la alteración del malato; las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.892.009, 5.965.705, 5.929.305, 5.891.859, 6.417.428, 6.664.446, 6.706.866, 6.717.034, 6.801.104, el documento WO 2000/060089, el documento WO 2001/026459, el documento WO 2001/035725, el documento WO 2001/034726, el documento WO 2001/035727, el documento WO 2001/036444, el documento WO 2001/036597, el documento WO 2001/036598, WO 2002/015675, WO 2002/017430, WO 2002/077185, WO 2002/079403, WO 2003/013227, WO 2003/013228, WO 2003/014327, WO 2004/031349, WO 2004/076638, el documento WO 199809521.

(B) El documento WO 199938977 que describe genes, incluyendo genes de CBF y factores de transcripción eficaces para mitigar los efectos negativos de la congelación, la alta salinidad y la sequía en plantas, así como para conferir otros efectos positivos en el fenotipo de plantas.

(C) La publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2004/0148654 y el documento WO 2001/36596, donde se altera el ácido abscísico en plantas, dando como resultado un fenotipo de plantas mejorado, tal como rendimiento aumentado y/o tolerancia aumentada al estrés abiótico.

(D) Los documentos WO 2000/006341, WO 2004/090143 y las Patentes de los Estados Unidos n.º 7.531.723 y 6.992.237, donde se modifica la expresión de citocinina, dando como resultado plantas con tolerancia aumentada al estrés, tal como tolerancia a la sequía y/o mayor rendimiento. Véanse también los documentos WO 2002/02776, WO 2003/052063, JP 2002/281975, la Patente de los Estados Unidos n.º 6.084.153, el documento WO 2001/64898, la Patente de los Estados Unidos n.º 6.177.275 y la Patente de los Estados Unidos n.º 6.107.547

(potenciación de la utilización de nitrógeno y sensibilidad alterada al nitrógeno).

(E) Para la alteración del etileno, véase, la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2004/0128719, la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2003/0166197 y el documento WO 2000/32761.

(F) Para factores de transcripción de plantas o reguladores transcripcionales del estrés abiótico, véase, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2004/0098764 o la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2004/0078852.

(G) Genes que aumentan la expresión de pirofosfatasa vacuolar, tal como AVP1 (Patente de los Estados Unidos n.º 8.058.515) para un rendimiento aumentado; ácido nucleico que codifica los polipéptidos HSFA4 o HSFA5 (factor de choque térmico de la clase A4 o A5), un polipéptido de proteína transportadora de oligopéptido (similar a OPT4); un polipéptido similar a plastocromo2 (PLA2-like) o un polipéptido similar a caja homeostática-1 relacionada con Wuschel (WOX1-like) (Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º US 2011/0283420).

(H) Regulación negativa de polinucleótidos que codifican proteínas de poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) para modular la muerte celular programada (Patente de los Estados Unidos n.º 8.058.510) para un vigor aumentado.

(I) Polinucleótido que codifica polipéptidos de DTP21 para conferir resistencia a la sequía (Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos US 2011/0277181).

(J) Secuencias de nucleótidos que codifican proteínas de ACC sintasa 3 (ACS3) para modular el desarrollo, modular la respuesta al estrés y modular la tolerancia al estrés (Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º US 2010/0287669).

(K) Polinucleótidos que codifican proteínas que confieren un fenotipo de tolerancia a la sequía (DTP) para conferir resistencia a la sequía (documento WO 2012/058528).

(L) Genes de tocoferol ciclasa (TC) para conferir tolerancia a la sequía y la salinidad (Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2012/0272352).

(M) Proteínas de la familia amino-terminal de CAAX para la tolerancia al estrés (Patente de los Estados Unidos n.º 8.338.661).

(N) Mutaciones en el gen que codifica SAL1 que tienen tolerancia aumentada al estrés, incluyendo resistencia aumentada a la sequía (Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2010/0257633).

(O) Expresión de una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido seleccionado entre el grupo que consiste en: polipéptido GRF, polipéptido similar a RAA1, polipéptido SYR, polipéptido ARKL y polipéptido YTP que aumentan rasgos relacionados con el rendimiento (Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2011/0061133).

(P) Modulación de la expresión en una planta de un ácido nucleico que codifica un polipéptido de trehalosa fosfato fosfatasa (TPP) de clase III para potenciar rasgos relacionados con el rendimiento en plantas, en particular, rendimiento de semillas aumentado (Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2010/0024067).

Otros genes y factores de transcripción que afectan al crecimiento de plantas y rasgos agronómicos, tales como el rendimiento, la floración, el crecimiento de las plantas y/o la estructura de las plantas, pueden introducirse o introgresarse en plantas, véanse, por ejemplo, el documento WO 1997/49811 (LHY), el documento WO 1998/56918 (ESD4), el documento WO 1997/10339 y la Patente de los Estados Unidos n.º 6.573.430 (TFL), la Patente de los Estados Unidos n.º 6.713.663 (FT), el documento WO 1996/14414 (CON), el documento WO 1996/38560, el documento WO 2001/21822 (VRN1), el documento WO 2000/44918 (VRN2), el documento WO 1999/49064 (GI), el documento WO 2000/46358 (FR1), el documento WO 1997/29123, la Patente de los Estados Unidos n.º 6.794.560, la Patente de los Estados Unidos n.º 6.307.126 (GAI), el documento WO 1999/09174 (D8 y Rht) y los documentos WO 2004/076638 y WO 2004/031349 (factores de transcripción).

7. Genes que confieren rendimiento aumentado

(A) Una planta de cultivo transgénica transformada con un ácido nucleico codificante de un polipéptido similar a 1-aminociclopropano-1-carboxilato desaminasa (ACCDP), en donde la expresión de la secuencia de ácido nucleico en la planta de cultivo da como resultado el crecimiento aumentado de la raíz y/o un rendimiento aumentado y/o tolerancia aumentada al estrés ambiental, en comparación con una variedad de tipo silvestre de la planta (Patente de los Estados Unidos n.º 8.097.769).

(B) Se ha demostrado que la sobreexpresión del gen de proteína de dedo de cinc de maíz (Zm-ZFP1) usando un promotor específico de semillas potencia el crecimiento de la planta, aumenta el número de granos y el peso total del grano por planta (Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2012/0079623).

(C) La sobreexpresión constitutiva de la proteína del dominio de límites de órganos laterales del maíz (LOB) (Zm-LOBDP1) ha demostrado aumentar el número de granos y el peso total del grano por planta (Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2012/0079622).

(D) La potenciación de rasgos relacionados con el rendimiento en plantas mediante la modulación de la expresión en una planta de un ácido nucleico que codifica un polipéptido similar a VIM1 (variante en la metilación 1) o un polipéptido similar a VTC2 (GDP-L-galactosa fosforilasa) o un polipéptido de DUF1685 o un polipéptido similar a ARF6 (factor de respuesta a auxina) (documento WO 2012/038893).

(E) La modulación de la expresión en una planta de un ácido nucleico que codifica un polipéptido similar a Ste20 o un homólogo del mismo hace que las plantas tengan un rendimiento aumentado en relación con plantas de control (documento EP 2431472).

(F) Genes que codifican polipéptidos de nucleósido difosfatasa cinasa (NDK) y homólogos de los mismos para

modificar la arquitectura de la raíz de la planta (Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2009/0064373).

8. Genes que confieren digestibilidad a la planta.

5 (A) Alteración del nivel de xilano presente en la pared celular de una planta mediante la modulación de xilano sintasa (Patente de los Estados Unidos n.º 8.173.866).

10 En algunas realizaciones, el rasgo acumulado puede ser un rasgo o evento que ha recibido aprobación por las autoridades reguladoras que incluyen, pero sin limitación, los eventos en la tablas 5A - 5F.

Tabla 5A *Medicago sativa* Alfalfa

Evento	Compañía	Descripción
J101, J163	Monsanto Company y Forage Genetics International	Alfalfa (lucerna) tolerante al herbicida glifosato producida mediante la inserción de un gen que codifica la enzima 5-enoilpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS) de la cepa CP4 de <i>Agrobacterium tumefaciens</i> .

15

Tabla 5B *Helianthus annuus* Girasol

Evento	Compañía	Descripción
X81359	BASF Inc.	Tolerancia a herbicidas de imidazolinona mediante selección de un mutante de origen natural.

Tabla 5C *Oryza sativa* Arroz

Evento	Compañía	Descripción
CL121, CL141, CFX51	BASF Inc.	Tolerancia al herbicida de imidazolinona, imazetapir, inducida mediante mutagénesis química de la enzima acetolactato sintasa (ALS) usando metanosulfonato de etilo (EMS).
IMINTA-1, IMINTA-4	BASF Inc.	Tolerancia a herbicidas de imidazolinona inducida mediante mutagénesis química de la enzima acetolactato sintasa (ALS) usando azida de sodio.
LLRICE06, LLRICE62	Aventis CropScience	Arroz tolerante al herbicida glufosinato amónico producido mediante la inserción de un gen que codifica fosfinotricina acetiltransferasa (PAT) modificado procedente de la bacteria del suelo <i>Streptomyces hygrosopicus</i> .
LLRICE601	Bayer CropScience (Aventis CropScience (AgrEvo))	Arroz tolerante al herbicida glufosinato amónico producido mediante la inserción de un gen que codifica fosfinotricina acetiltransferasa (PAT) modificado procedente de la bacteria del suelo <i>Streptomyces hygrosopicus</i> .
PWC16	BASF Inc.	Tolerancia al herbicida de imidazolinona, imazetapir, inducida mediante mutagénesis química de la enzima acetolactato sintasa (ALS) usando metanosulfonato de etilo (EMS).

20

Tabla 5C *Triticum aestivum* Trigo

Evento	Compañía	Descripción
AP205CL	BASF Inc.	Selección de una versión mutagenizada de la enzima acetohidroxiácido sintasa (AHAS), también conocida como acetolactato sintasa (ALS) o acetolactato piruvato liasa.
AP602CL	BASF Inc.	Selección de una versión mutagenizada de la enzima acetohidroxiácido sintasa (AHAS), también conocida como acetolactato sintasa (ALS) o acetolactato piruvato liasa.
BW255-2, BW238-3	BASF Inc.	Selección de una versión mutagenizada de la enzima acetohidroxiácido sintasa (AHAS), también conocida como acetolactato sintasa (ALS) o acetolactato piruvato liasa.
BW7	BASF Inc.	Tolerancia a herbicidas de imidazolinona inducida por mutagénesis química del gen de acetohidroxiácido sintasa (AHAS) usando azida de sodio.
MON71800	Monsanto Company	Variedad de trigo tolerante al glifosato producida insertando un gen que codifica 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS) de la bacteria del suelo <i>Agrobacterium tumefaciens</i> , cepa CP4.

ES 2 806 473 T3

(continuación)

Evento	Compañía	Descripción
SWP965001	Cyanamid Crop Protection	Selección de una versión mutagenizada de la enzima acetohidroxiácido sintasa (AHAS), también conocida como acetolactato sintasa (ALS) o acetolactato piruvato liasa.
Teal 11A	BASF Inc.	Selección de una versión mutagenizada de la enzima acetohidroxiácido sintasa (AHAS), también conocida como acetolactato sintasa (ALS) o acetolactato piruvato liasa.

Tabla 5E *Glycine max* L. Soja

Evento	Compañía	Descripción
A2704-12, A2704-21, A5547-35	Bayer CropScience (Aventis CropScience (AgrEvo))	Soja tolerante al herbicida glufosinato amónico producido mediante la inserción de un gen que codifica fosfinotricina acetiltransferasa (PAT) modificado procedente de la bacteria del suelo <i>Streptomyces viridochromogenes</i> .
A5547-127	Bayer CropScience (Aventis CropScience (AgrEvo))	Soja tolerante al herbicida glufosinato amónico producido mediante la inserción de un gen que codifica fosfinotricina acetiltransferasa (PAT) modificado procedente de la bacteria del suelo <i>Streptomyces viridochromogenes</i> .
BPS-CV127-9	BASF Inc.	El gen <i>csr1-2</i> introducido de <i>Arabidopsis thaliana</i> codifica una proteína acetohidroxiácido sintasa que confiere tolerancia a herbicidas de imidazolinona debido a una mutación puntual que da como resultado una sola sustitución de aminoácidos en la que el resto de serina en la posición 653 se reemplaza por una asparagina (S653N).
DP-305423	Pioneer Hi-Bred International Inc.	Soja rica en ácido oleico producida insertando copias adicionales de una porción del gen que codifica omega-6 desaturasa, <i>gm-fad2-1</i> que da como resultado el silenciamiento del gen de omega-6 desaturasa endógeno (<i>FAD2-1</i>).
DP356043	Pioneer Hi-Bred International Inc.	Evento de soja con dos genes de tolerancia a herbicidas: glifosato N-acetiltransferasa, que detoxifica al glifosato y un gen de acetolactato sintasa (ALS) modificado que es tolerante a herbicidas inhibidores de ALS.
G94-1, G94-19, G168	DuPont Canada Agricultural Products	Soja rica en ácido oleico producida insertando una segunda copia del gen que codifica ácido graso desaturasa (GmFad2-1) de la soja, que da como resultado el "silenciamiento" del gen hospedador endógeno.
GTS 40-3-2	Monsanto Company	Variedad de soja tolerante al glifosato producida insertando un gen que codifica 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS) de la bacteria del suelo <i>Agrobacterium tumefaciens</i> .
GU262	Bayer CropScience (Aventis CropScience (AgrEvo))	Soja tolerante al herbicida glufosinato amónico producido mediante la inserción de un gen que codifica fosfinotricina acetiltransferasa (PAT) modificado procedente de la bacteria del suelo <i>Streptomyces viridochromogenes</i> .
MON87701	Monsanto Company	Resistencia a plagas de lepidópteros de la soja, incluyendo la oruga de las leguminosas (<i>Anticarsia gemmatalis</i>) y gusano falso medidor de la soja (<i>Pseudoplusia includens</i>).
MON87701 x MON89788	Monsanto Company	Tolerancia al herbicida glifosato mediante la expresión del gen que codifica EPSPS de la cepa CP4 de <i>A. tumefaciens</i> y resistencia a plagas de lepidópteros de la soja, incluyendo la oruga de las leguminosas (<i>Anticarsia gemmatalis</i>) y gusano falso medidor de la soja (<i>Pseudoplusia includens</i>) mediante la expresión del gen codificante de Cry1Ac de <i>B. thuringiensis</i> .
MON89788	Monsanto Company	Soja tolerante al glifosato producida insertando un gen <i>aroA</i> (<i>spssp</i>) que codifica 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS) de <i>Agrobacterium tumefaciens</i> CP4.
OT96-15	Agriculture & AgriFood Canada	Soja con bajo contenido de ácido linolénico producida mediante cruzamiento tradicional para incorporar el nuevo rasgo de un gen mutante de <i>fan1</i> de origen natural que se seleccionó por la baja producción de ácido linolénico.
W62, W98	Bayer CropScience (Aventis CropScience (AgrEvo))	Soja tolerante al herbicida glufosinato amónico producido mediante la inserción de un gen que codifica fosfinotricina acetiltransferasa (PAT) modificado procedente de la bacteria del suelo <i>Streptomyces hygroscopicus</i> .

ES 2 806 473 T3

Tabla 5F *Zea mays* L. Maíz

Evento	Compañía	Descripción
176	Syngenta Seeds, Inc.	Maíz resistente a insectos producido insertando el gen <i>Cry1Ab</i> de <i>Bacillus thuringiensis</i> subsp. <i>kurstaki</i> . La modificación genética proporciona resistencia al ataque por el barrenador del maíz europeo (ECB).
3751IR	Pioneer Hi-Bred International Inc.	Selección de variantes clonales somáticas mediante cultivo de embriones en medio que contiene imidazolinona.
676, 678, 680	Pioneer Hi-Bred International Inc.	Maíz estéril masculino y tolerante al herbicida de glufosinato de amonio producido insertando genes que codifican ADN adenina metilasa y fosfinotricina acetiltransferasa (PAT) de <i>Escherichia coli</i> y <i>Streptomyces viridochromogenes</i> , respectivamente.
B16 (DLL25)	Dekalb Genetics Corporation	Maíz resistente al herbicida glufosinato amónico producido insertando el gen que codifica fosfinotricina acetiltransferasa (PAT) de <i>Streptomyces hygroscopicus</i> .
BT11 (X4334CBR, X4734CBR)	Syngenta Seeds, Inc.	Maíz resistente a insectos y tolerante a herbicidas producido insertando el gen <i>Cry1Ab</i> de <i>Bacillus thuringiensis</i> subsp. <i>kurstaki</i> y el gen codificante de fosfinotricina N-acetiltransferasa (PAT) de <i>S. viridochromogenes</i> .
BT11 x GA21	Syngenta Seeds, Inc.	Maíz con acumulación de resistencia a insectos y tolerancia a herbicidas producido mediante cruzamiento convencional de líneas precursoras BT11 (Identificador único de la OECD: SYN-BTO11-1) y GA21 (Identificador único de la OECD: MON-00021-9).
BT11 x MIR162x MIR604 x GA21	Syngenta Seeds, Inc.	Resistencia a plagas de coleópteros, particularmente plagas del gusano de la raíz del maíz (<i>Diabrotica</i> spp.) y varias plagas de lepidópteros del maíz, incluyendo el barrenador del maíz europeo (ECB, <i>Ostrinia nubilalis</i>), gusano elotero (CEW, <i>Helicoverpa zea</i>), gusano cogollero del maíz (FAW, <i>Spodoptera frugiperda</i>) y gusano cortador negro (BCW, <i>Agrotis ipsilon</i>); tolerancia a herbicidas que contienen glifosato y glufosinato de amonio.
BT11 x MIR162	Syngenta Seeds, Inc.	Maíz con acumulación de resistencia a insectos y tolerancia a herbicidas producido mediante cruzamiento convencional de líneas precursoras BT11 (Identificador único de la OECD: SYN-BTO11-1) y MIR162 (Identificador único de la OECD: SYN-IR162-4). La resistencia al barrenador del maíz europeo y tolerancia al herbicida glufosinato amónico (Liberty) procede de BT11, que contiene el gen <i>Cry1Ab</i> de <i>Bacillus thuringiensis</i> subsp. <i>kurstaki</i> y el gen codificante de fosfinotricina N-acetiltransferasa (PAT) de <i>S. viridochromogenes</i> . La resistencia a otras plagas de lepidópteros, incluyendo <i>H. zea</i> , <i>S. frugiperda</i> , <i>A. ipsilon</i> y <i>S. albicosta</i> , se obtiene de MIR162, que contiene el gen <i>vip3Aa</i> de la cepa AB88 de <i>Bacillus thuringiensis</i> .
BT11 x MIR162x MIR604	Syngenta Seeds, Inc.	Proteína delta-endotoxina <i>Cry1Ab</i> de <i>Bacillus thuringiensis</i> y el material genético para su producción (mediante elementos del vector pZO1502) en el evento Bt11 de maíz (Identificador único de la OEDC: SYN-BTO11-1) x proteína insecticida <i>Vip3Aa20</i> de <i>Bacillus thuringiensis</i> y el material genético necesario para su producción (mediante elementos del vector pNOV1300) en el evento MIR162 de maíz (Identificador único de la OEDC: SYN-IR162-4) x proteína <i>Cry3A</i> modificada y el material genético necesario para su producción (mediante elementos del vector pZM26) en el evento MIR604 de maíz (Identificador único de la OEDC: SYN-IR604-5).
CBH-351	Aventis CropScience	Maíz resistente a insectos y tolerante al herbicida glufosinato de amonio desarrollado insertando genes que codifican la proteína <i>Cry9C</i> de <i>Bacillus thuringiensis</i> subsp. <i>tolworthi</i> y fosfinotricina acetiltransferasa (PAT) de <i>Streptomyces hygroscopicus</i> .
DAS-06275-8	DOW AgroSciences LLC	Variedad de maíz resistente a insectos lepidópteros y tolerante al herbicida glufosinato de amonio producida insertando el gen <i>Cry1F</i> de <i>Bacillus thuringiensis</i> var <i>azawai</i> y la fosfinotricina acetiltransferasa (PAT) de <i>Streptomyces hygroscopicus</i> .

ES 2 806 473 T3

(continuación)

Evento	Compañía	Descripción
BT11 x MIR604	Syngenta Seeds, Inc.	Maíz con acumulación de resistencia a insectos y tolerancia a herbicidas producido mediante cruzamiento convencional de líneas precursoras BT11 (Identificador único de la OECD: SYN-BTO11-1) y MIR604 (Identificador único de la OECD: SYN-IR6O5-5). La resistencia al barrenador del maíz europeo y tolerancia al herbicida glufosinato amónico (Liberty) procede de BT11, que contiene el gen <i>Cry1Ab</i> de <i>Bacillus thuringiensis</i> subsp. <i>kurstaki</i> y el gen codificante de fosfotricina N-acetiltransferasa (PAT) de <i>S. viridochromogenes</i> . La resistencia al gusano de la raíz del maíz se obtiene de MIR604, que contiene el gen <i>mCry3A</i> de <i>Bacillus thuringiensis</i> .
BT11 x MIR604 x GA21	Syngenta Seeds, Inc.	Maíz con acumulación de resistencia a insectos y tolerancia a herbicidas producido mediante cruzamiento convencional de líneas precursoras BT11 (Identificador único de la OECD: SYN-BTO11-1), MIR604 (Identificador único de la OECD: SYN-IR6O5-5) y GA21 (Identificador único de la OECD: MON-00021-9). La resistencia al barrenador del maíz europeo y tolerancia al herbicida glufosinato amónico (Liberty) procede de BT11, que contiene el gen <i>Cry1Ab</i> de <i>Bacillus thuringiensis</i> subsp. <i>kurstaki</i> y el gen codificante de fosfotricina N-acetiltransferasa (PAT) de <i>S. viridochromogenes</i> . La resistencia al gusano de la raíz del maíz se obtiene de MIR604, que contiene el gen <i>mCry3A</i> de <i>Bacillus thuringiensis</i> . La tolerancia al herbicida glifosato se obtiene de GA21, que contiene un gen EPSPS modificado de maíz.
DAS-59122-7	DOW AgroSciences LLC y Pioneer Hi-Bred International Inc.	Maíz resistente al gusano de la raíz del maíz producido insertando los genes <i>Cry34Ab1</i> y <i>Cry35Ab1</i> de <i>Bacillus thuringiensis</i> , cepa PS149B1. Se introdujo el gen codificante de PAT de <i>Streptomyces viridochromogenes</i> como marcador de selección.
DAS-59122-7 x TC1507 x NK603	DOW AgroSciences LLC y Pioneer Hi-Bred International Inc.	Maíz con acumulación de resistencia a insectos y tolerancia a herbicidas producido mediante cruzamiento convencional de líneas precursoras DAS-59122-7 (Identificador único de la OECD: DAS-59122-7) y TC1507 (Identificador único de la OECD: DAS-O15O7-1) con NK603 (Identificador único de la OECD: MON-OO6O3-6). La resistencia al gusano de la raíz del maíz se obtiene de DAS-59122-7, que contiene los genes <i>Cry34Ab1</i> y <i>Cry35Ab1</i> de <i>Bacillus thuringiensis</i> , cepa PS149B1. La resistencia a lepidópteros y la tolerancia al herbicida glufosinato de amonio se obtiene de TC1507. La tolerancia al herbicida glifosato se obtiene de NK603.
DBT418	Dekalb Genetics Corporation	Maíz resistente a insectos y tolerante al herbicida glufosinato de amonio desarrollado insertando genes que codifican la proteína <i>Cry1AC</i> de <i>Bacillus thuringiensis</i> subsp. <i>kurstaki</i> y fosfotricina acetiltransferasa (PAT) de <i>Streptomyces hygroscopicus</i>
MIR604 x GA21	Syngenta Seeds, Inc.	Maíz con acumulación de resistencia a insectos y tolerancia a herbicidas producido mediante cruzamiento convencional de líneas precursoras MIR604 (Identificador único de la OECD: SYN-IR6O5-5) y GA21 (Identificador único de la OECD: MON-00021-9). La resistencia al gusano de la raíz del maíz se obtiene de MIR604, que contiene el gen <i>mCry3A</i> de <i>Bacillus thuringiensis</i> . La tolerancia al herbicida glifosato se obtiene de GA21.
MON80100	Monsanto Company	Maíz resistente a insectos producido insertando el gen <i>Cry1Ab</i> de <i>Bacillus thuringiensis</i> subsp. <i>kurstaki</i> . La modificación genética proporciona resistencia al ataque por el barrenador del maíz europeo (ECB).
MON802	Monsanto Company	Maíz resistente a insectos y tolerante al herbicida glifosato producido insertando los genes que codifican la proteína <i>Cry1Ab</i> de <i>Bacillus thuringiensis</i> y la 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS) de <i>A. tumefaciens</i> cepa CP4.
MON809	Pioneer Hi-Bred International Inc.	Resistencia al barrenador del maíz europeo (<i>Ostrinia nubilalis</i>) mediante la introducción de un gen sintético de <i>Cry1Ab</i> . Resistencia al glifosato mediante introducción de la versión bacteriana de una enzima vegetal, 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS).

ES 2 806 473 T3

(continuación)

Evento	Compañía	Descripción
MON810	Monsanto Company	Maíz resistente a insectos producido insertando una forma truncada del gen <i>Cry1Ab</i> de <i>Bacillus thuringiensis</i> subsp. <i>kurstaki</i> HD-1. La modificación genética proporciona resistencia al ataque por el barrenador del maíz europeo (ECB).
MON810 x LY038	Monsanto Company	Maíz con acumulación de resistencia a insectos y contenido mejorado de lisina obtenido mediante cruzamiento convencional de las líneas precursoras MON810 (Identificador de la OECD: MON-OO810-6) y LY038 (Identificador de la OECD: REN-OO038-3).
MON810 x MON88017	Monsanto Company	Maíz con acumulación de resistencia a insectos y tolerancia al glifosato obtenido mediante cruzamiento convencional de las líneas precursoras MON810 (Identificador de la OECD: MON-OO810-6) y MON88017 (Identificador de la OECD: MON-88017-3). La resistencia al barrenador del maíz europeo (ECB) se obtiene a partir de una forma truncada del gen <i>Cry1Ab</i> de <i>Bacillus thuringiensis</i> subsp. <i>kurstaki</i> HD-1 presente en MON810. La resistencia al gusano de la raíz del maíz se obtiene a partir del gen <i>Cry3Bb1</i> de <i>Bacillus thuringiensis</i> subespecie <i>kumamotoensis</i> cepa EG4691 presente en MON88017. La tolerancia al glifosato se obtiene de un gen que codifica 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS) de <i>Agrobacterium tumefaciens</i> , cepa CP4 presente en MON88017.
MON832	Monsanto Company	Introducción, mediante bombardeo de partículas, de glifosato oxidasa (GOX) y una 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS), una enzima implicada en la vía bioquímica del shikimato para la producción de los aminoácidos aromáticos.
MON863	Monsanto Company	Maíz resistente al gusano de la raíz del maíz producido insertando el gen <i>Cry3Bb1</i> de <i>Bacillus thuringiensis</i> subsp. <i>kumamotoensis</i> .
MON863 x MON810	Monsanto Company	Maíz con acumulación de resistencia a insectos obtenido mediante cruzamiento convencional de las líneas precursoras MON863 (Identificador de la OECD: MON-OO863-5) y MON810 (Identificador de la OECD: MON-OO810-6)
MON863 x MON810 x NK603	Monsanto Company	Híbrido de maíz con acumulación de resistencia a insectos y tolerancia a herbicidas obtenido mediante cruzamiento convencional del híbrido acumulado MON-OO863-5 x MON-OO810-6 y NK603 (Identificador de la OECD: MON-OO603-6).
MON863 x NK603	Monsanto Company	Híbrido de maíz con acumulación de resistencia a insectos y tolerancia a herbicidas obtenido mediante cruzamiento convencional de las líneas precursoras MON863 (Identificador de la OECD: MON-OO863-5) y NK603 (Identificador de la OECD: MON-OO603-6).
MON87460	Monsanto Company	MON 87460 se desarrolló para proporcionar una pérdida de rendimiento reducida en condiciones con limitación de agua, en comparación con el maíz convencional. La eficacia en MON 87460 se obtiene mediante la expresión de la proteína de choque de frío B (CspB) de <i>Bacillus subtilis</i> .
MON88017	Monsanto Company	Maíz resistente al gusano de la raíz del maíz producido insertando el gen <i>Cry3Bb1</i> de <i>Bacillus thuringiensis</i> subespecies <i>kumamotoensis</i> cepa EG4691. La tolerancia al glifosato se obtiene insertando un gen que codifica 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS) de <i>Agrobacterium tumefaciens</i> cepa CP4.
MON89034	Monsanto Company	Evento de maíz que expresa dos proteínas insecticidas diferentes de <i>Bacillus thuringiensis</i> que proporcionan resistencia a una serie de plagas de lepidópteros.
MON89034 x MON88017	Monsanto Company	Maíz con acumulación de resistencia a insectos y tolerancia al glifosato obtenido mediante cruzamiento convencional de las líneas precursoras MON89034 (Identificador de la OECD: MON-89034-3) y MON88017 (Identificador de la OECD: MON-88017-3). La resistencia a lepidópteros se obtiene de dos genes <i>Cry</i> presentes en MON89043. La resistencia al gusano de la raíz del maíz se obtiene de un solo gen <i>Cry</i> y la tolerancia al glifosato se obtiene del gen codificante de 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS) de <i>Agrobacterium tumefaciens</i> presentes en MON88017.

ES 2 806 473 T3

(continuación)

Evento	Compañía	Descripción
MON89034 x NK603	Monsanto Company	Maíz con acumulación de resistencia a insectos y tolerancia a herbicidas producido mediante cruzamiento convencional de líneas precursoras MON89034 (Identificador de la OECD: MON-89034-3) con NK603 (Identificador único de la OECD: MON-OO603-6). La resistencia a lepidópteros se obtiene de dos genes <i>Cry</i> presentes en MON89043. La tolerancia al herbicida glifosato se obtiene de NK603.
NK603 x MON810	Monsanto Company	Híbrido de maíz con acumulación de resistencia a insectos y tolerancia a herbicidas obtenido mediante cruzamiento convencional de las líneas precursoras NK603 (Identificador de la OECD: MON-OO603-6) y MON810 (Identificador de la OECD: MON-OO810-6).
MON89034 x TC1507 x MON88017 x DAS-59122-7	Monsanto Company y Mycogen Seeds c/o Dow AgroSciences LLC	Maíz con acumulación de resistencia a insectos y tolerancia a herbicidas producido mediante cruzamiento convencional de líneas precursoras: MON89034, TC1507, MON88017 y DAS-59122. Resistencia a plagas de insectos subterráneos y no subterráneos y tolerancia a herbicidas que contienen glifosato y glufosinato de amonio.
MS3	Bayer CropScience (Aventis CropScience (AgrEvo))	Esterilidad masculina provocada por la expresión del gen de barnasa ribonucleasa de <i>Bacillus amyloliquefaciens</i> ; la resistencia a PPT fue mediante PPT-acetiltransferasa (PAT).
MS6	Bayer CropScience (Aventis CropScience (AgrEvo))	Esterilidad masculina provocada por la expresión del gen de barnasa ribonucleasa de <i>Bacillus amyloliquefaciens</i> ; la resistencia a PPT fue mediante PPT-acetiltransferasa (PAT).
NK603	Monsanto Company	Introducción, mediante bombardeo de partículas, de una 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS) modificada, una enzima implicada en la vía bioquímica del shikimato para la producción de los aminoácidos aromáticos.
NK603 x T25	Monsanto Company	Híbrido de maíz con acumulación de tolerancia a los herbicidas glufosinato de amonio y glifosato obtenido mediante cruzamiento convencional de las líneas precursoras NK603 (Identificador de la OECD: MON-OO603-6) y T25 (Identificador de la OECD: ACS-ZM003-2).
T25 x MON810	Bayer CropScience (Aventis CropScience (AgrEvo))	Híbrido de maíz con acumulación de resistencia a insectos y tolerancia a herbicidas obtenido mediante cruzamiento convencional de las líneas precursoras T25 (Identificador de la OECD: ACS-ZM003-2) y MON810 (Identificador de la OECD: MON-OO810-6).
TC1507	Mycogen (c/o Dow AgroSciences); Pioneer (c/o DuPont)	Maíz resistente a insectos y tolerante al glufosinato de amonio producido insertando el gen <i>Cry1F</i> de <i>Bacillus thuringiensis</i> var. <i>aizawai</i> y el gen que codifica fosfinotricina N-acetiltransferasa de <i>Streptomyces viridochromogenes</i> .
TC1507 x NK603	DOW AgroSciences LLC	Híbrido de maíz con acumulación de resistencia a insectos y tolerancia a herbicidas obtenido mediante cruzamiento convencional de las líneas precursoras 1507 (Identificador de la OECD: DAS-O1507-1) y NK603 (Identificador de la OECD: MON-OO603-6).
TC1507 x DAS-59122-7	DOW AgroSciences LLC y Pioneer Hi-Bred International Inc.	Maíz con acumulación de resistencia a insectos y tolerancia a herbicidas producido mediante cruzamiento convencional de líneas precursoras TC1507 (Identificador único de la OECD: DAS-O1507-1) con DAS-59122-7 (Identificador único de la OECD: DAS-59122-7). La resistencia a insectos lepidópteros se obtiene de TC1507 debido a la presencia del gen <i>Cry1F</i> de <i>Bacillus thuringiensis</i> var. <i>aizawai</i> . La resistencia al gusano de la raíz del maíz se obtiene de DAS-59122-7, que contiene los genes <i>Cry34Ab1</i> y <i>Cry35Ab1</i> de <i>Bacillus thuringiensis</i> , cepa PS149B1. La tolerancia al herbicida de glufosinato de amonio se obtiene de TC1507 del gen codificante de fosfinotricina N-acetiltransferasa de <i>Streptomyces viridochromogenes</i> .

Un experto en la materia conoce otros eventos con aprobación por los organismos reguladores y pueden encontrarse en el Centro para la Evaluación de Riesgos Ambientales (cera-gmc.org/?action=gm_crop_database, que puede

consultarse usando el prefijo www) y el Servicio Internacional para la Adquisición de Aplicaciones Agrícolas-Biotecnológicas (isaaa.org/gmapprovaldatabase/default.asp, que puede consultarse usando el prefijo www).

Silenciamiento génico

- 5 En algunas realizaciones, el rasgo acumulado puede encontrarse en forma de silenciamiento de uno o más polinucleótidos de interés que dan como resultado la supresión de uno o más polipéptidos diana de la plaga. En algunas realizaciones el silenciamiento se logra mediante el uso de una construcción de ADN supresora.
- 10 En algunas realizaciones, pueden acumularse uno o más polinucleótidos que codifican los polipéptidos del polipéptido de PtlP-83 o fragmentos o variantes de los mismos, con uno o más polinucleótidos que codifican uno o más polipéptidos que tienen actividad insecticida o rasgos agronómicos, como se ha expuesto anteriormente y opcionalmente, puede incluir además uno o más polinucleótidos que proporcionan el silenciamiento génico de uno o más polinucleótidos diana, como se analiza más adelante.
- 15 "Construcción de ADN supresora" es una construcción de ADN recombinante que, cuando se transforma o se integra de manera estable en el genoma de la planta, da como resultado el "silenciamiento" de un gen diana en la planta. El gen diana puede ser endógeno o transgénico para la planta. "Silenciamiento", como se usa en el presente documento con respecto al gen diana, se refiere en general a la supresión de niveles de ARNm o de proteína/enzima expresada por el gen diana y/o el nivel de la actividad enzimática o la funcionalidad de proteínas. El término "supresión" incluye rebajar, reducir, aminorar, disminuir, inhibir, eliminar y prevenir. "Silenciamiento" o "silenciamiento génico" no especifica el mecanismo e incluye, pero sin limitación, estrategias basadas en antisentido, cosupresión, supresión vírica, supresión en horquilla, supresión de tallo-bucle y en iARN y estrategias basadas en ARN pequeño.
- 20 Una construcción de ADN supresor puede comprender una región procedente de un gen diana de interés y puede comprender la totalidad o parte de la secuencia de ácido nucleico de la hebra codificante (o la hebra no codificante) del gen diana de interés. Dependiendo de la estrategia que se vaya a utilizar, la región puede ser un 100 % idéntica o menos de un 100 % idéntica (por ejemplo, al menos un 50 % o cualquier número entero entre un 51 % y un 100 % idéntica) a la totalidad o parte de la hebra codificante (o la hebra no codificante) del gen de interés.
- 30 Se conocen bien en la técnica construcciones de ADN supresoras, y se construyen fácilmente una vez que se ha seleccionado el gen de interés e incluyen, sin limitación, construcciones cosupresoras, construcciones antisentido, construcciones de supresión vírica, construcciones de supresión en horquilla, construcciones de supresión de tallo-bucle, construcciones productoras de ARN bicatenario y más generalmente, construcciones de iARN (interferencia de ARN) y construcciones de ARN pequeño, tales como construcciones de ARNpi (ARN pequeño de interferencia) y construcciones de miARN (microARN).
- 35 "Inhibición antisentido" se refiere a la producción de transcritos de ARN antisentido capaces de suprimir la expresión de la proteína diana.
- 40 "ARN antisentido" se refiere a un transcrito de ARN que es complementario a la totalidad o parte de un transcrito primario diana o ARNm y que bloquea la expresión de un fragmento de ácido nucleico aislado diana (Patente de los Estados Unidos n.º 5.107.065). La complementariedad de un ARN antisentido puede ser con cualquier parte del transcrito génico específico, es decir, en la secuencia 5' no codificante, la secuencia 3' no codificante, intrones o la secuencia codificante.
- 45 "Cosupresión" se refiere a la producción de transcritos de ARN codificante capaces de suprimir la expresión de la proteína diana. ARN "codificante" se refiere a un transcrito de ARN que incluye el ARNm y puede traducirse en una proteína en una célula o *in vitro*. Se han diseñado con anterioridad construcciones cosupresoras en plantas centrándose en la sobreexpresión de una secuencia de ácido nucleico que tiene homología respecto de un ARNm nativo, en la orientación codificante, que da como resultado la reducción de todos los ARN que tienen homología con la secuencia sobreexpresada (véase, Vaucheret, et al., (1998) Plant J. 16:651-659 y Gura, (2000) Nature 404:804-808).
- 50 Otra variación describe el uso de secuencias víricas de plantas para dirigir la supresión de secuencias que codifican ARNm proximal (Publicación PCT WO 1998/36083).
- 55 Un trabajo reciente ha descrito de estructuras en "horquilla" que incorporan la totalidad o parte, de una secuencia codificante de ARNm en una orientación complementaria que da como resultado una estructura de "tallo-bucle" potencial para el ARN expresado (publicación PCT WO 1999/53050). En este caso, el tallo se forma mediante polinucleótidos correspondientes al gen de interés insertados en la orientación codificante o no codificante con respecto al promotor y el bucle se forma mediante algunos polinucleótidos del gen de interés, que no tiene un complemento en la construcción. Esto aumenta la frecuencia de la cosupresión o el silenciamiento en las plantas transgénicas recuperadas. Para una revisión de la supresión en horquilla, véase, Wesley, et al., (2003) Methods in Molecular Biology, Plant Functional Genomics: Methods and Protocols 236:273-286.
- 60
- 65

También se ha usado eficientemente para supresión una construcción donde el tallo se forma mediante al menos 30 nucleótidos a partir de un gen que se va a suprimir y el bucle se forma mediante una secuencia de nucleótidos aleatoria (Publicación PCT WO 1999/61632).

- 5 También se ha descrito el uso de secuencias de poli-T y de poli-A para generar el tallo en la estructura de tallo-bucle (Publicación PCT WO 2002/00894).

10 Otra variación más incluye el uso de repeticiones sintéticas para promover la formación de un tallo en la estructura de tallo-bucle. Se ha demostrado que los organismos transgénicos preparados con dichos fragmentos de ADN recombinante tienen niveles reducidos de la proteína codificada por el fragmento de nucleótidos que forma el bucle, como se describe en la Publicación PCT WO 2002/00904.

15 La interferencia de ARN se refiere al proceso de silenciamiento génico postraduccional específico de secuencia en animales mediado por ARN pequeños de interferencia (ARNpi) (Fire, et al., (1998) Nature 391:806). El proceso correspondiente en plantas se cita comúnmente como silenciamiento génico postraduccional (PTGS) o silenciamiento de ARN y también se denomina sofocamiento en hongos. Se cree que el proceso de silenciamiento génico postraduccional es un mecanismo de defensa celular evolutivamente conservado usado para prevenir la expresión de genes exógenos y se comparte de manera común por varias floras y filos (Fire, et al., (1999) Trends Genet. 15:358). Dicha protección frente a la expresión génica exógena puede haber evolucionado en respuesta a la producción de ARN bicatenarios (ARNbc) procedentes de infecciones víricas o procedentes de la integración aleatoria de elementos de transposón en un genoma hospedador mediante una respuesta celular que destruye específicamente el ARN homocatenario homólogo del ARN genómico vírico. La presencia de ARNbc en células desencadena la respuesta de iARN mediante un mecanismo que aún no se ha caracterizado por completo.

25 La presencia de ARNbc largos en las células estimula la actividad de una enzima ribonucleasa III denominada Dicer. Dicer está implicada en el procesamiento del ARNbc en trozos cortos de ARNbc conocidos como ARN pequeños de interferencia (ARNpi) (Berstein, et al., (2001) Nature 409:363). Los ARN pequeños de interferencia procedentes de la actividad de Dicer tienen normalmente de aproximadamente 21 a aproximadamente 23 nucleótidos de longitud y comprenden dúplex de aproximadamente 19 pares de bases (Elbashir, et al., (2001) Genes Dev. 15:188). También se ha relacionado Dicer con la escisión de ARN temporales pequeños (ARNtp) de 21 y 22 nucleótidos a partir de ARN precursor de estructura conservada que están implicados en el control traduccional (Hutvagner, et al., (2001) Science 293:834). La respuesta de iARN también presenta un complejo de endonucleasa, comúnmente citado como un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), que media la escisión del ARN monocatenario que tiene complementariedad de secuencia con la hebra no codificante del dúplex de ARNpi. La escisión del ARN diana se produce en medio de la región complementaria a la hebra no codificante del dúplex de ARNpi (Elbashir, et al., (2001) Genes Dev. 15:188). Además, la interferencia de ARN también puede implicar silenciamiento génico mediado por ARN pequeño (por ejemplo, miARN), posiblemente mediante mecanismos celulares que regulan la estructura de la cromatina y de este modo impiden la transcripción de secuencias génicas diana (véase, por ejemplo, Allshire, (2002) Science 297:1818-1819; Volpe, et al., (2002) Science 297:1833-1837; Jenuwein, (2002) Science 297:2215-2218 y Hall, et al., (2002) Science 297:2232-2237). Como tales, las moléculas de miARN de la divulgación pueden usarse para mediar el silenciamiento génico mediante la interacción con transcritos de ARN o como alternativa, mediante interacción con secuencias génicas particulares, en donde dicha interacción da como resultado el silenciamiento génico a nivel tanto transcripcional como postraduccional.

45 Además, se divulga métodos y composiciones que permiten un aumento en la iARN producida a partir del elemento de silenciamiento. En dichos aspectos, los métodos y composiciones emplean un primer polinucleótido que comprende un elemento de silenciamiento para una secuencia de plaga diana unida operativamente con un promotor activo en una célula vegetal; y, un segundo polinucleótido que comprende un elemento potenciador supresor que comprende la secuencia de plaga diana o una variante activa o fragmento de la misma unida operativamente con un promotor activo en la célula vegetal. La expresión combinada del elemento de silenciamiento con elemento potenciador supresor conduce a una amplificación aumentada del ARN inhibidor producido a partir del elemento de silenciamiento por encima de lo que puede conseguirse solamente con la expresión del elemento de silenciamiento por sí solo. Además de la amplificación aumentada de la especie de ARNi específica en sí misma, los métodos y composiciones permiten además la producción de una población diversa de especies de ARNi que pueden potenciar la eficacia de la alteración de la expresión génica diana. Como tales, cuando el elemento potenciador supresor se expresa en una célula vegetal en combinación con el elemento de silenciamiento, los métodos y la composición pueden permitir la producción sistémica de ARNi por toda la planta; la producción de cantidades mayores de ARNi que lo que se observaría solamente con la construcción del elemento de silenciamiento por sí solo; y, la carga mejorada de ARNi en el floema de la planta, proporcionando de este modo mejor control de insectos que se alimentan del floema mediante un enfoque de ARNi. Por lo tanto, los diversos métodos y composiciones proporcionan métodos mejorados para el suministro de ARN inhibidor al organismo diana. Véase, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2009/0188008.

65 Como se usa en el presente documento, un "elemento potenciador supresor" comprende un polinucleótido que comprende la secuencia diana que se va a suprimir o un fragmento activo o variante de la misma. Se reconoce que no es necesario que el elemento potenciador supresor sea idéntico a la secuencia diana, sino que más bien, el

elemento potenciador supresor puede comprender una variante de la secuencia diana, siempre que el elemento potenciador supresor tenga suficiente identidad de secuencia con la secuencia diana para permitir un nivel aumentado del ARNi producido por el elemento de silenciamiento por encima del que puede conseguirse solamente con la expresión del elemento de silenciamiento. De manera similar, el elemento potenciador supresor puede comprender un fragmento de la secuencia diana, en donde el fragmento es de suficiente longitud para permitir un nivel aumentado del ARNi producido por el elemento de silenciamiento por encima del que puede conseguirse solamente con la expresión del elemento de silenciamiento.

Se reconoce que pueden emplearse múltiples elementos potenciadores supresores de la misma secuencia diana o de diferentes secuencias diana o de diferentes regiones de la misma secuencia diana. Por ejemplo, los elementos potenciadores supresores empleados pueden comprender fragmentos de la secuencia diana procedente de una región diferente de la secuencia diana (es decir, de la 3'UTR, secuencia codificante, intrón y/o 5'UTR). Además, el elemento potenciador supresor puede estar contenido en un casete de expresión, como se describe en otras partes del presente documento y en realizaciones específicas, el elemento potenciador supresor está en el mismo vector o construcción de ADN o en uno diferente como el elemento de silenciamiento. El elemento potenciador supresor puede estar unido operativamente a un promotor como se desvela en el presente documento. Se reconoce que el elemento potenciador supresor puede expresarse de forma constitutiva o, como alternativa, se puede producir de una manera específica de estadio empleando los diversos promotores inducibles o preferidos por tejido o regulados por el desarrollo que se analizan en otra parte del presente documento.

En aspectos específicos, empleando tanto un elemento de silenciamiento como el elemento potenciador supresor la producción sistémica de ARNi se produce por toda la planta. En aspectos adicionales, la planta o partes de planta de la divulgación tienen una carga mejorada de ARNi en el floema de la planta de la que podría observarse con la expresión de la construcción del elemento de silenciamiento sola y, de este modo, proporcionan mejor control de insectos que se alimentan del floema mediante un enfoque de ARNi. En aspectos específicos, las plantas, partes de plantas y células vegetales de la divulgación pueden caracterizarse adicionalmente por permitir la producción de una serie de especies de ARNi que pueden potenciar la eficacia de la alteración de la expresión génica diana.

En aspectos específicos, la expresión combinada del elemento de silenciamiento y el elemento potenciador supresor aumenta la concentración del ARN inhibidor en la célula vegetal, planta, parte de planta, tejido vegetal o floema por encima del nivel que se consigue cuando el elemento de silenciamiento se expresa solo.

Como se usa en el presente documento, un "nivel aumentado de ARN inhibidor" comprende cualquier aumento estadísticamente significativo en el nivel de ARNi producido en una planta que tiene la expresión combinada en comparación con una planta de control apropiada. Por ejemplo, un aumento en el nivel de ARNi en la planta, parte de planta o la célula vegetal puede comprender al menos un 1 %, aproximadamente un 1 %-5 %, aproximadamente un 5 %-10 %, aproximadamente un 10 %-20 %, aproximadamente un 20 %-30 %, aproximadamente un 30 %-40 %, aproximadamente un 40 %-50 %, aproximadamente un 50 %-60 %, aproximadamente un 60 %-70 %, aproximadamente un 70 %-80 %, aproximadamente un 80 %-90 %, aproximadamente un 90 %-100 % o un mayor aumento en el nivel de ARNi en la planta, parte de planta, célula vegetal o floema en comparación con un control apropiado. En otros aspectos, el aumento en el nivel de ARNi en la planta, parte de planta, célula de planta o floema puede comprender aproximadamente 1 vez, aproximadamente 1 vez-5 veces, aproximadamente 5 veces-10 veces, aproximadamente 10 veces-20 veces, aproximadamente 20 veces-30 veces, aproximadamente 30 veces-40 veces, aproximadamente 40 veces-50 veces, aproximadamente 50 veces-60 veces, aproximadamente 60 veces-70 veces, aproximadamente 70 veces-80 veces, aproximadamente 80 veces-90 veces, aproximadamente 90 veces-100 veces o más de aumento en el nivel de ARNi en la planta, parte de planta, célula vegetal o floema en comparación con un control apropiado. Los ejemplos de expresión combinada del elemento de silenciamiento con el elemento supresor potenciador para el control de chinches y Lygus puede encontrarse en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2011/0301223 y la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2009/0192117.

Algunos aspectos se refieren a la regulación negativa de la expresión de genes diana en especies de plagas de insectos por medio de moléculas de ácido ribonucleico (ARN) de interferencia. La publicación PCT WO 2007/074405 describe métodos para inhibir la expresión de genes diana en plagas de invertebrados, incluyendo el escarabajo de la patata de Colorado. La publicación PCT WO 2005/110068 describe métodos para inhibir la expresión de genes diana en plagas de invertebrados, incluyendo, en particular, el gusano de la raíz del maíz occidental como medio para controlar una infestación por insectos. Además, la publicación PCT WO 2009/091864 describe composiciones y métodos para la supresión de genes diana a partir de especies de plagas de insectos, incluyendo plagas del género Lygus. Moléculas de ácido nucleico que incluyen ARNi para dirigirse a la subunidad H de ATPasa vacuolar, útiles para controlar una población de plaga de coleóptero y su infestación, como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2012/0198586. La Publicación PCT WO 2012/055982 describe ácido ribonucleico (ARN o ARN bicatenario) que inhibe o regula negativamente la expresión de un gen diana que codifica: una proteína ribosomal de insecto, tal como la proteína ribosomal L19, la proteína ribosomal L40 o la proteína ribosomal S27A; una subunidad de proteasoma de insecto, tal como la proteína Rpn6, la Pros 25, la proteína Rpn2, la proteína de subunidad beta 1 de proteasoma o la proteína Pros beta 2; un β -coatómero de la vesícula COPI de insecto, el γ -coatómero de la vesícula COPI de insecto, la proteína de β -coatómero o el ζ -coatómero de la vesícula COPI; una proteína tetraspanina 2 A de insecto, que es una proteína de dominio transmembrana putativa; una proteína de insecto que pertenece a la

familia de actina, tal como actina 5C; una proteína ubiquitina-5E de insecto; una proteína Sec23 de insecto, que es un activador de GTPasa implicado en el transporte intracelular de proteínas; una proteína crinkled de insecto, que es una miosina no convencional que está implicada en la actividad motora; una proteína crooked neck de insecto, que está implicada en la regulación del cortejamiento alternativo de ARNm; una proteína de subunidad G de H⁺-ATPasa vacuolar de insecto y una Tbp-1 de insecto, tal como una proteína de unión a Tat. Las Publicaciones de Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2012/029750, US 20120297501 y 2012/0322660 describen ácidos ribonucleicos de interferencia (ARN o ARN bicatenario) que funcionan tras su captación por una especie de plaga de insecto para regular negativamente la expresión de un gen diana en dicha plaga de insecto, en donde el ARN comprende al menos un elemento de silenciamiento, en donde el elemento de silenciamiento es una región de ARN bicatenario que comprende hebras complementarias hibridadas, comprendiendo o consistiendo una hebra de este en una secuencia de nucleótidos que es al menos parcialmente complementaria a una secuencia de nucleótido diana en el gen diana. La Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2012/0164205 describe dianas potenciales para ácidos ribonucleicos bicatenarios de interferencia para inhibir plagas de invertebrado que incluyen: una secuencia homóloga de Chd3, una secuencia homóloga de beta-tubulina, una secuencia homóloga de V-ATPasa de 40 kDa, una secuencia homóloga de EF1 α , una secuencia homóloga de la subunidad p28 del proteasoma 26S, una secuencia homóloga a epóxido hidrolasa de la hormona juvenil, una secuencia homóloga a la proteína de canal de cloro dependiente de inflamación, una secuencia homóloga de proteína glucosa-6-fosfato 1-deshidrogenasa, una secuencia homóloga de proteína Act42A, una secuencia homóloga de factor 1 de ADP-ribosilación, una secuencia homóloga de proteína de factor IIb de transcripción, una secuencia homóloga de quitinasa, una secuencia homóloga de enzima de conjugación de ubiquitina, una secuencia homóloga de gliceraldehído -3-fosfato deshidrogenasa, una secuencia homóloga de ubiquitina B, un homólogo de esterasa de hormona juvenil y una secuencia homóloga de alfa tubulina.

Uso en control plaguicida

Se conocen en la técnica métodos generales para emplear cepas que comprenden una secuencia de ácido nucleico de las realizaciones o una variante de la misma, en el control plaguicida o en la modificación por ingeniería genética de otros organismos como agentes plaguicidas. Véanse, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos n.º 5.039.523 y el documento EP 0480762A2.

Pueden seleccionarse microorganismos hospedadores conocidos que ocupan la "fitosfera" (filoplano, filosfera, rizosfera y/o rizoplano) de uno o más cultivos de interés. Estos microorganismos se seleccionan para ser capaces de competir con éxito en el ambiente particular con los microorganismos de tipo silvestre, proporcionar el mantenimiento y la expresión estable del gen que expresa el polipéptido de PtlP-83 y deseablemente, proporcionar protección mejorada del plaguicida frente a la degradación e inactivación ambiental.

Dichos microorganismos incluyen bacterias, algas y hongos. Son de interés particular microorganismos tales como bacterias, por ejemplo, *Pseudomonas*, *Erwinia*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Xanthomonas*, *Streptomyces*, *Rhizobium*, *Rhodopseudomonas*, *Methylius*, *Agrobacterium*, *Acetobacter*, *Lactobacillus*, *Arthrobacter*, *Azotobacter*, *Leuconostoc* y *Alcaligenes*, hongos, particularmente levadura, por ejemplo, *Saccharomyces*, *Cryptococcus*, *Kluyveromyces*, *Sporobolomyces*, *Rhodotorula*, y *Aureobasidium*. Son de interés particular especies bacterianas de la fitosfera como *Pseudomonas syringae*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas chlororaphis*, *Serratia marcescens*, *Acetobacter xylinum*, *Agrobacteria*, *Rhodopseudomonas spheroides*, *Xanthomonas campestris*, *Rhizobium melioli*, *Alcaligenes entrophus*, *Clavibacter xyli* y *Azotobacter vinelandii* y especies de levadura de la fitosfera, tales como *Rhodotorula rubra*, *R. glutinis*, *R. marina*, *R. aurantiaca*, *Cryptococcus albidus*, *C. diffluens*, *C. laurentii*, *Saccharomyces rosei*, *S. pretoriensis*, *S. cerevisiae*, *Sporobolomyces roseus*, *S. odoratus*, *Kluyveromyces veronae* y *Aureobasidium pollulans*. Son particularmente interesante los microorganismos pigmentados. Los organismos hospedadores de interés particular incluyen levadura, tales como *Rhodotorula spp.*, *Aureobasidium spp.*, *Saccharomyces spp.* (tal como *S. cerevisiae*), *Sporobolomyces spp.*, organismos del filoplano, tales como *Pseudomonas spp.* (tales como *P. aeruginosa*, *P. fluorescens*, *P. chlororaphis*), *Erwinia spp.* y *Flavobacterium spp.* y otros organismos similares, incluyendo *Agrobacterium tumefaciens*, *E. coli*, *Bacillus subtilis* y *Bacillus cereus*.

Pueden introducirse genes que codifican el polipéptido de PtlP-83 de las realizaciones en microorganismos que se multiplican en plantas (epífitos) para suministrar el polipéptido de PtlP-83 a potenciales plagas diana. Los epífitos, por ejemplo, pueden ser bacterias grampositivas o gramnegativas.

Las bacterias colonizadoras de la raíz, por ejemplo, pueden aislarse de la planta de interés mediante métodos conocidos en la técnica. Específicamente, puede aislarse una cepa que coloniza las raíces de *Bacillus cereus* a partir de las raíces de una planta (véase, por ejemplo, Handelsman et al. (1991) Appl. Environ. Microbiol. 56:713-718). Pueden introducirse genes que codifican el polipéptido de PtlP-83 de las realizaciones en un *Bacillus cereus* colonizador de las raíces mediante métodos convencionales conocidos en la técnica.

Pueden introducirse genes que codifican polipéptidos de PtlP-83, por ejemplo, en el *Bacillus* colonizador de las raíces mediante electrotransformación. Específicamente, los genes que codifican los polipéptidos de PtlP-83 pueden clonarse en un vector lanzadera, por ejemplo, pHT3101 (Lerecius, et al., (1989) FEMS Microbiol. Letts. 60:211-218). El vector lanzadera pHT3101 que contiene la secuencia codificante para el gen del polipéptido de PtlP-83 particular puede, por ejemplo, transformarse en el *Bacillus* colonizador de las raíces mediante electroporación (Lerecius, et al., (1989) FEMS

Microbiol. Letts. 60:211-218).

5 Pueden diseñarse sistemas de expresión, de tal forma que los polipéptidos de PtIP-83 se secretan fuera del citoplasma de bacterias gramnegativas, tales como *E. coli*, por ejemplo. Las ventajas de tener un polipéptido de PtIP-83 secretado son: (1) se evitan efectos citotóxicos potenciales del polipéptido de PtIP-83 expresado; y (2) se mejora la eficiencia de purificación del polipéptido de PtIP-83, incluyendo, pero sin limitación, aumento de la eficiencia en la recuperación y purificación de la proteína por volumen de caldo celular y reducción del tiempo y/o coste de recuperación y purificación por unidad de proteína.

10 Puede hacerse que los polipéptidos de PtIP-83 sean secretados en *E. coli*, por ejemplo, fusionando un péptido de señal de *E. coli* adecuado al extremo amino-terminal del polipéptido de PtIP-83. Pueden encontrarse péptidos de señal reconocidos por *E. coli* en proteínas que ya se sabe que se secretan en *E. coli*, por ejemplo, la proteína OmpA (Ghrayeb, et al., (1984) EMBO J, 3:2437-2442). OmpA es una proteína importante de la membrana externa de *E. coli* y por lo tanto, se cree que su péptido de señal es eficaz en el proceso de traslocación. Asimismo, no es necesario modificar el péptido de señal de OmpA antes del procesamiento, como puede ser el caso para otros péptidos de señal, por ejemplo, el péptido de señal de lipoproteína (Duffaud, et al., (1987) Meth. Enzymol. 153:492).

15 Los polipéptidos de PtIP-83 de las realizaciones pueden fermentarse en un hospedador bacteriano y las bacterias resultantes se procesan y usan como una pulverización microbiana del mismo modo que se han usado cepas de *Bt* como pulverizaciones insecticidas. En el caso de polipéptidos de PtIP-83 que se secretan de *Bacillus*, la señal de secreción se retira o muta usando procedimientos conocidos en la técnica. Dichas mutaciones y/o eliminaciones impiden la secreción de los polipéptidos de PtIP-83 al medio de crecimiento durante el proceso de fermentación. El polipéptido de PtIP-83 se mantiene dentro de la célula y después, se procesan las células para dar el polipéptido de PtIP-83 encapsulado. Puede usarse para este fin cualquier microorganismo adecuado. Se ha usado *Pseudomonas* para expresar toxinas de *Bt* en forma de proteínas encapsuladas y las células resultantes se han procesado y rociado como un insecticida (Gaertner, et al., (1993), en: Advanced Engineered Pesticides, ed. Kim).

20 Como alternativa, el polipéptido de PtIP-83 se produce introduciendo un gen heterólogo en un hospedador celular. La expresión del gen heterólogo da como resultado, directa o indirectamente, la producción intracelular y el mantenimiento del plaguicida. Después, estas células se tratan en condiciones que prolongan la actividad de la toxina producida en la célula cuando se aplica la célula al ambiente de la plaga o las plagas diana. El producto resultante conserva la toxicidad de la toxina. Estos polipéptidos de PtIP-83 naturalmente encapsulados pueden formularse posteriormente de acuerdo con técnicas convencionales para la aplicación al ambiente que aloja 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.

35 **Composiciones plaguicidas**

40 En algunas realizaciones, pueden aplicarse los principios activos en forma de composiciones y pueden aplicarse al área de cultivo o la planta que se va a tratar, de manera simultánea o en sucesión, con otros compuestos. Estos compuestos pueden ser fertilizantes, eliminadores de malas hierbas, crioprotectores, tensioactivos, detergentes, jabones plaguicidas, aceites durmientes, polímeros y/o formulaciones portadoras de liberación temporal 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, viricidas, microbicidas, amebicidas, plaguicidas, fungicidas, bactericidas, nematocidas, molusquicidas o mezclas de varias de estas preparaciones, si se desea, junto con portadores aceptables en agricultura adicionales, tensioactivos o adyuvantes promotores de la aplicación empleados convencionalmente en la técnica de formulación. Los portadores y adyuvantes adecuados pueden ser sólidos o líquidos y corresponden a las sustancias empleadas habitualmente en la tecnología de formulación, por ejemplo, sustancias minerales naturales o regeneradas, disolventes, dispersantes, agentes humectantes, adherentes, aglutinantes o fertilizantes. Igualmente, las formulaciones pueden prepararse en "cebos" comestibles o acomodarse como "trampas" para plagas para permitir que una plaga diana se alimente de o ingiera la formulación plaguicida diana.

50 Los métodos para aplicar un principio activo o una composición agroquímica que contiene al menos uno de los polipéptidos de PtIP-83 producidos por las cepas bacterianas incluyen aplicación foliar, recubrimiento de semillas y aplicación al suelo. El número de aplicaciones y la tasa de aplicación dependen de la intensidad de infestación por la plaga correspondiente.

55 La composición puede formularse como un polvo fino, polvo, microgránulo, gránulo, pulverización, emulsión, coloide, solución o similares y puede prepararse mediante medios convencionales, tales como desecación, liofilización, homogeneización, extracción, filtración, centrifugación, sedimentación o concentración de un cultivo de células que comprenden el polipéptido. En todas las composiciones de este tipo que contienen al menos un polipéptido plaguicida de este tipo, el polipéptido puede estar presente en una concentración de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 99 % en peso.

60 Se puede eliminar o reducir el número de plagas de lepidópteros, dípteros, heterópteros, nematodos, hemípteros o coleópteros en un área dada mediante los métodos de la divulgación o pueden aplicarse profilácticamente a un área

ambiental para prevenir la infestación por una plaga susceptible. Preferentemente, la plaga ingiere o entra en contacto con, una cantidad plaguicida eficaz del polipéptido. Como se usa en el presente documento, "cantidad plaguicida eficaz" se refiere a una cantidad que es capaz de provocar la muerte de al menos una plaga o de reducir perceptiblemente el crecimiento de una plaga, la alimentación o el desarrollo fisiológico normal. Esta cantidad variará dependiendo de factores tales como, por ejemplo, las plagas diana específicas que se vayan a controlar, el ambiente específico, la ubicación, planta, cultivo o sitio agrícola que se vaya a tratar, las condiciones ambientales y el método, tasa, concentración, estabilidad y cantidad de aplicación de la composición de polipéptido con plaguicida eficaz. Las formulaciones también pueden variar con respecto a las condiciones climáticas, consideraciones ambientales y/o la frecuencia de aplicación y/o la gravedad de la infestación por la plaga.

Las composiciones plaguicidas descritas pueden prepararse formulando o bien la célula bacteriana, una suspensión de cristales y/o esporas o un componente proteico aislado con el portador deseable en agricultura deseado. Las composiciones pueden formularse antes de su administración en un medio adecuado, tal como liofilizadas, secadas por congelación, desecadas o en un portador, medio o diluyente acuoso adecuado, tal como suero salino u otro tampón. Las composiciones formuladas pueden encontrarse en forma de un polvo o material granulado o una suspensión en aceite (vegetal o mineral) o agua o emulsiones de aceite/agua o en forma de un polvo humectable o en combinación con cualquier otro material portador adecuado para aplicación agrícola. Los portadores agrícolas adecuados pueden ser sólidos o líquidos y se conocen bien en la técnica. La expresión "portador aceptable en agricultura" abarca todos los adyuvantes, componentes inertes, dispersantes, tensioactivos, adherentes, aglutinantes, etc. que se usan habitualmente en la tecnología de formulación de plaguicidas; estos se conocen bien por los expertos en la formulación de plaguicidas. Las formulaciones pueden mezclarse con uno o más adyuvantes sólidos o líquidos y prepararse por diversos medios, por ejemplo, mezclando, juntando y/o moliendo hasta la homogeneidad la composición plaguicida con adyuvantes adecuados usando técnicas de formulación convencionales. Se describen formulaciones y métodos de aplicación adecuados en la Patente de los Estados Unidos n.º 6.468.523. Las plantas también pueden tratarse con una o más composiciones químicas, que incluyen uno o más herbicidas, insecticidas o fungicidas. Las composiciones químicas ejemplares incluyen: Herbicidas para frutas/hortalizas: Atracina, Bromacilo, Diurón, Glifosato, Linurón, Metribuzina, Simazina, Trifluralina, Fluazifop, Glufosinato, Halo sulfurón Gowan, Paraquat, Propizamid, Setoxidim, Butafenacilo, Halosulfurón, Indaziflam; Insecticidas para frutas/hortalizas: Aldicarb, *Bacillus thuringiensis*, Carbarilo, Carbofurano, Clorpirifos, Cipermetrina, Deltametrina, Diazinón, Malatión, Abamectina, Ciflutrina/beta-ciflutrina, Esfenvalerato, Lambda-cihalotrina, Acequinocilo, Bifenazato, Metoxifenozida, Novalurón, Cromafenoazida, Tiacloprid, Dinotefurán, FluaCripirim, Tolfenpirad, Clotianidina, Espirodiclofeno, Gamma-cihalotrina, Espiromesifeno, Espinosad, Rinaxipir, Ciazipir, Espinoteram, Triflumurón, Espirotetramat, Imidacloprid, Flubendiamida, Tiodicarb, Metaflumizona, Sulfoxaflor, Ciflometofeno, Cianopirafeno, Imidacloprid, Clotianidina, Tiametoxam, Espinotoram, Tiodicarb, Flonicamid, Metiocarb, Emamectina-benzoato, Indoxacarb, Fortiazato, Fenamifós, Cadusafós, Piriproxifeno, Fenbutatina-óxido, Hextiazox, Metomylo, 4-[[[(6-clorpiridin-3-il)metil](2,2-difluoretil)amino]furan-2(5H)-ona; Fungicidas para frutas/hortalizas: Carbendazim, Clorotalonilo, EBDC, Azufre, Tiofanato-metilo, Azoxiestrobina, Cimoxanilo, Fluazinam, Fosetilo, Iprodiona, Kresoxim-metilo, Metalaxilo/mefenoxam, Trifloxiestrobina, Etaboxam, Iprovalicarb, Trifloxiestrobina, Fenhexamid, Oxpoconazol fumarato, Ciazofamid, Fenamidona, Zoxamida, Picoxiestrobina, Piraclóestrobina, Ciflufenamida, Boscalida; Herbicidas para cereales: Isoproturón, Bromoxinilo, Ioxinilo, Fenoxies, Clorsulfurón, Clodinafop, Diclofop, Diflufenicán, Fenoxaprop, Florasulam, Fluoroxipir, Metsulfurón, Triasulfurón, Flucarbazona, Iodosulfurón, Propoxicarbazona, Picolinafeno, Mesosulfurón, Beflubutamida, Pinoxaden, Amidosulfurón, Tifensulfurón Metilo, Tribenurón, Flupirsulfurón, Sulfosulfurón, Pirasulfotol, Piroxulam, Flufenacet, Tralkoxidim, Piroxasulfón; Fungicidas para cereales: Carbendazim, Clorotalonilo, Azoxiestrobina, Ciproconazol, Ciprodinilo, Fenpropimorf, Epoxiconazol, Kresoxim-metilo, Quinoxifeno, Tebuconazol, Trifloxiestrobina, Simeconazol, Picoxiestrobina, Piraclóestrobina, Dimoxiestrobina, Protiocanazol, Fluoxaestrobina; Insecticidas para cereales: Dimetoato, Lambda-cihaltrina, Deltametrina, alfa-Cipermetrina, β -ciflutrina, Bifentrina, Imidacloprid, Clotianidina, Tiametoxam, Tiacloprid, Acetamiprid, Dinotefurano, Clorpirifós, Metamidofós, Oxidemeton-metilo, Pirimicarb, Metiocarb; Herbicidas para maíz: Atracina, Alaclor, Bromoxinilo, Acetoclor, Dicamba, Clopiralid, (S-)Dimetenamid, Glufosinato, Glifosato, Isoxaflutol, (S-)Metolaclo, Mesotriona, Nicosulfurón, Primisulfurón, Rimsulfurón, Sulcotriona, Foramsulfurón, Topramezona, Tembotriona, Saflufenacilo, Tienicarbazona, Flufenacet, Piroxasulfón; Insecticidas para maíz: Carbofurano, Clorpirifos, Bifentrina, Fipronilo, Imidacloprid, Lambda-Cihalotrina, Teflutrina, Terbufós, Tiametoxam, Clotianidina, Espiromesifeno, Flubendiamida, Triflumurón, Rinaxipir, Deltametrina, Tiodicarb, β -ciflutrina, Cipermetrina, Bifentrina, Lufenurón, Triflumurón, Teflutrina, Tebupirimfos, Etiprol, Ciazipir, Tiacloprid, Acetamiprid, Dinotefurano, Avermectina, Metiocarb, Espirodiclofeno, Espirotetramat; Fungicidas para maíz: Fenitropan, Tiram, Protiocanazol, Tebuconazol, Trifloxiestrobina; Herbicidas para arroz: Butaclor, Propanilo, Azimsulfurón, Bensulfurón, Cihalofop, Daimurón, Fentrazamida, Imazosulfurón, Mefenacet, Oxaziclomefona, Pirazolsulfurón, Piributicarb, Quinclorac, Tiobencarb, Indanofano, Flufenacet, Fentrazamida, Halosulfurón, Oxaziclomefona, Benzobición, Piriftalid, Penoxulam, Bispiribac, Oxadiargilo, Etoxisulfurón, Pretiaclo, Mesotriona, Tefuriltriona, Oxadiazona, Fenoxaprop, Pirimisulfano; Insecticidas para arroz: Diazinón, Fenitrotión, Fenobucarb, Monocrotofós, Benfuracarb, Buprofezina, Dinotefurán, Fipronilo, Imidacloprid, Isoprocarb, Tiacloprid, Cromafenoazida, Tiacloprid, Dinotefurán, Clotianidina, Etiprol, Flubendiamida, Rinaxipir, Deltametrina, Acetamiprid, Tiametoxam, Ciazipir, Espinosad, Espinoteram, Emamectina-Benzoato, Cipermetrina, Clorpirifós, Cartap, Metamidofós, Etofenprox, Triazofós, 4-[[[(6-clorpiridin-3-il)metil](2,2-difluoretil)amino]furan-2(5H)-ona, Carbofurano, Benfuracarb; Fungicidas para arroz: Tiofanato-metilo, Azoxiestrobina, Carpropamid, Edifenfós, Ferimzóna, Iprobenfós, Isoprotiolano, Pencicurón, Probenazol, Piroquión, Triclazol, Trifloxiestrobina, Diclocimet, Fenoxanilo, Simeconazol, Tiadinilo; Herbicidas para algodón: Diurón, Fluometurón, MSMA, Oxifluorfen, Prometrina, Trifluralina, Carfentrazona, Cletodim, Fluazifop-butilo,

Glifosato, Norflurazón, Pendimetalina, Piritiobac-sodio, Trifloxisulfurón, Tepraloxidim, Glufosinato, Flumioxazina, Tiodiazurón; Insecticidas para algodón: Acefato, Aldicarb, Clorpirifos, Cipermetrina, Deltametrina, Malatión, Monocrotofós, Abamectina, Acetamiprid, Emamectina Benzoato, Imidacloprid, Indoxacarb, Lambda-Cihalotrina, Espinosad, Tiodicarb, Gamma-Cihalotrina, Espiromesifeno, Piridililo, Flonicamid, Flubendiamida, Triflururón, Rinaxipir, Beta-Ciflutrina, Espirotetramat, Clotianidina, Tiametoxam, Tiacloprid, Dinotofurano, Flubendiamida, Ciazipir, Espinosad, Espinotoram, gamma Cihalotrina, 4-[[[(6-clorpiridin-3-il)metil](2,2-difluoretil)amino]furan-2(5H)-ona, Tiodicarb, Avermectina, Flonicamid, Piridililo, Espiromesifeno, Sulfoxaflor, Profenofós, Triazofós, Endosulfano; Fungicidas para algodón: Etridiazol, Metalaxilo, Quintozeno; Herbicidas para soja: Alaclor, Bentazona, Trifluralina, Clorimurón-etilo, Cloransulam-metilo, Fenoxaprop, Fomesafeno, Fluazifop, Glifosato, Imazamox, Imazaquin, Imazetapir, (S-)Metolaclo, Metribuzina, Pendimetalina, Tepraloxidim, Glufosinato; Insecticidas para soja: Lambda-cihalotrina, Metomylo, Paratión, Tiocarb, Imidacloprid, Clotianidina, Tiametoxam, Tiacloprid, Acetamiprid, Dinotofurano, Flubendiamida, Rinaxipir, Ciazipir, Espinosad, Espinotoram, Emamectina-Benzoato, Fipronilo, Etiprol, Deltametrina, β -ciflutrina, gamma y lambda Cihalotrina, 4-[[[(6-clorpiridin-3-il)metil](2,2-difluoretil)amino]furan-2(5H)-ona, Espirotetramat, Espinodiclofeno, Triflururón, Flonicamid, Tiodicarb, beta-Ciflutrina; Fungicidas para soja: Azoxiestrobina, Ciproconazol, Epoxiconazol, Flutriafol, Piracloestrobina, Tebuconazol, Trifloxiestrobina, Protiocozol, Tetraconazol; Herbicidas para remolacha azucarera: Cloridazón, Desmedifam, Etofumesato, Fenmedifam, Trialato, Clopiralid, Fluazifop, Lenacilo, Metamitrón, Quinmerac, Cicloxidim, Triflurosulfurón, Tepraloxidim, Quizalofop; Insecticidas para remolacha azucarera: Imidacloprid, Clotianidina, Tiametoxam, Tiacloprid, Acetamiprid, Dinotofurano, Deltametrina, β -ciflutrina, gamma/lambda Cihalotrina, 4-[[[(6-clorpiridin-3-il)metil](2,2-difluoretil)amino]furan-2(5H)-ona, Teflutrina, Rinaxipir, Ciaxipir, Fipronilo, Carbofurano; Herbicidas para colza: Clopiralid, Diclofop, Fluazifop, Glufosinato, Glifosato, Metazaclor, Trifluralina, Etamsulfurón, Quinmerac, Quizalofop, Cletodim, Tepraloxidim; Fungicidas para colza: Azoxiestrobina, Carbendazim, Fludioxonilo, Iprodiona, Procloraz, Vinclozolina; Insecticidas para colza: Organofosfatos de carbofurano, Piretroides, Tiacloprid, Deltametrina, Imidacloprid, Clotianidina, Tiametoxam, Acetamiprid, Dinotofurano, β -ciflutrina, gamma y lambda Cihalotrina, tau-Fluvalerato, Etiprol, Espinosad, Espinotoram, Flubendiamida, Rinaxipir, Ciazipir, 4-[[[(6-clorpiridin-3-il)metil](2,2-difluoretil)amino]furan-2(5H)-ona.

En algunas realizaciones, el herbicida es Atrazina, Bromacilo, Diurón, Clorsulfurón, Metsulfurón, Tifensulfuron Metilo, Tribenurón, Acetoclor, Dicamba, Isoxaflutol, Nicosulfurón, Rimsulfurón, Piritiobac-sodio, Flumioxazina, Clorimurón-etilo, Metribuzina, Quizalofop, S-metolaclo, Hexazina o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el insecticida es Esfenvalerato, Clorantraniliprol, Metomylo, Indoxacarb, Oxamilo o combinaciones de los mismos.

Actividad plaguicida e insecticida

Las "plagas" incluyen, pero sin limitación, insectos, hongos, bacterias, nematodos, ácaros y garrapatas. Las plagas de insectos incluyen insectos seleccionados entre los órdenes de los coleópteros, dípteros, himenópteros, lepidópteros, malófagos, homópteros, hemípteros, ortópteros, tisanópteros, dermápteros, isópteros, anopluros, sifonápteros, tricópteros, etc., en particular, lepidópteros y coleópteros.

Los expertos en la materia reconocerán que no todos los compuestos son igualmente eficaces contra todas las plagas. Los compuestos de las realizaciones presentan actividad contra plagas de insectos, que pueden incluir plagas con importancia económica en agricultura, silvicultura, invernaderos, ornamentales de invernaderos, alimentos y fibras, salud pública y animal, estructura doméstica y comercial, doméstica y de productos almacenados.

Las larvas del orden de los lepidópteros incluyen, pero sin limitación, gusanos cogolleros, gusanos cortadores, falsos medidores y heliotinas de la familia Noctuidae *Spodoptera frugiperda* JE Smith (gusano cogollero del maíz); *S. exigua* Hübner (gusano cogollero de la remolacha); *S. litura* Fabricius (gusano del tabaco); *Mamestra configurata* Walker (gusano de las crucíferas); *M. brassicae* Linnaeus (polilla de la col); *Agrotis ipsilon* Hufnagel (gusano cortador negro); *A. orthogonia* Morrison (gusano cortador occidental); *A. subterranea* Fabricius (gusano gris); *Alabama argillacea* Hübner (gusano de la hoja del maíz); *Trichoplusia ni* Hübner (medidor de la col); *Pseudoplusia includens* Walker (falso medidor de la soja); *Anticarsia gemmatilis* Hübner (oruga de las leguminosas); *Hypena scabra* Fabricius (gusano del trébol); *Heliothis virescens* Fabricius (oruga del tabaco); *Pseudaletia unipuncta* Haworth (defoliadora del maíz); *Athetis mindara* Barnes y McDunnough (gusano cortador rugoso); *Euxoa messoria* Harris (gusano cortador); *Earias insulana* Boisduval (oruga espinosa del algodono); *E. vittella* Fabricius (gusano moteado); *Helicoverpa armigera* Hübner (oruga del tomate); *H. zea* Boddie (gusano elotero); *Melanchnra picta* Harris (oruga cebra); *Egira (Xylomyges) curialis* Grote (oruga de los cítricos); barrenadores, gusanos tejedores, gusanos de las coníferas y esqueletizantes de la familia Pyralidae *Ostrinia nubilalis* Hübner (barrenador del maíz europeo); *Amyelois transitella* Walker (gusano anaranjado); *Anagasta kuehniella* Zeller (polilla de la harina mediterránea); *Cadra cautella* Walker (polilla de la almendra); *Chilo suppressalis* Walker (barrenador del tallo del arroz); *C. partellus*, (barrenador del sorgo); *Corcyra cephalonica* Stainton (polilla del arroz); *Crambus caliginosellus* Clemens (gusano tejedor del maíz); *C. teterrellus* Zincken (gusano tejedor del pasto varilla); *Cnaphalocrocis medinalis* Guenée (enrollador de la hoja del arroz); *Desmia funeralis* Hübner (enrollador de la vid); *Diaphania hyalinata* Linnaeus (gusano del melón); *D. nitidalis* Stoll (oruga de la calabaza); *Diatraea grandiosella* Dyar (barrenador del maíz occidental del sur); *D. saccharalis* Fabricius (barrenador de la caña de azúcar); *Eoreuma loftini* Dyar (barrenador del arroz mexicano); *Ephesia elutella* Hübner (polilla del tabaco (cacao)); *Galleria mellonella* Linnaeus (polilla de la cera); *Herpetogramma licarsisalis* Walker (gusano tejedor); *Homoeosoma*

5 *electellum* Hulst (polilla del girasol); *Elasmopalpus lignosellus* Zeller (barrenador del tallo del maíz); *Achroia grisella* Fabricius (polilla de la cera); *Loxostege sticticalis* Linnaeus (gusano tejedor de la remolacha); *Orthaga thyrisalis* Walker (polilla del árbol del té); *Maruca testulalis* Geyer (barrenador de la vaina de la alubia); *Plodia interpunctella* Hübner (polilla de la harina india); *Scirpophaga incertulas* Walker (barrenador amarillo del tallo); *Udea rubigalis* Guenée (anudador de la hoja del apio); y enrolladores de las hojas, gusanos de los brotes, gusanos de las semillas y gusanos de los frutos de la familia Tortricidae *Acleris gloverana* Walsingham (polilla de los frutales occidental); *A. variana* Fernald (polilla de los frutales oriental); *Archips argyrospila* Walker (enrollador de hojas de los frutales); *A. rosana* Linnaeus (enrollador de la hoja europeo); y otras especies de *Archips*, *Adoxophyes orana* Fischer von Rösslerstamm (capua de los frutales); *Cochylis hospes* Walsingham (polilla bandeada del girasol); *Cydia latiferreana* Walsingham (polilla del castaño); *C. pomonella* Linnaeus (polilla de la manzana); *Platynota flavedana* Clemens (rosquilla variegada); *P. stultana* Walsingham (rosquilla omnívora); *Lobesia botrana* Denis & Schiffermuller (polilla de la vid europea); *Spilonota ocellana* Denis y Schiffermuller (piral roja de los brotes); *Endopiza viteana* Clemens (polilla del grano de la uva); *Eupoecilia ambiguella* Hübner (polilla de la viña); *Bonagota salubricola* Meyrick (enrolladora de las hojas brasileña); *Grapholita molesta* Busck (polilla de la fruta oriental); *Suleima helianthana* Riley (polilla del brote del girasol); *Argyrotaenia* spp.; *Choristoneura* spp..

20 Otras plagas agronómicas del orden de los lepidópteros incluyen, pero sin limitación, *Alsophila pometaria* Harris (gusano del cancro); *Anarsia lineatella* Zeller (barrenador del melocotonero); *Anisota senatoria* J.E. Smith (oruga rayada naranja del roble); *Antheraea pernyi* Guérin-Méneville (polilla del roble chino); *Bombyx mori* Linnaeus (gusano de la seda); *Bucculatrix thurberiella* Busck (perforador de la hoja del melocotonero); *Colias eurytheme* Boisduval (oruga de la alfalfa); *Datana integerrima* Grote & Robinson (oruga de la nuez); *Dendrolimus sibiricus* Tschetwerikov (polilla de la seda siberiana); *Ennomos subsignaria* Hübner (oruga del olmo); *Erannis tiliaria* Harris (áncora del tilo); *Euproctis chrysothoe* Linnaeus (polilla marrón); *Harrisina americana* Guérin-Méneville (esqueletizador de la vid); *Hemileuca oliviae* Cockrell (oruga del rango); *Hyphantria cunea* Drury (gusano de tela de araña); *Keiferia lycopersicella* Walsingham (minador del tomate); *Lambdina fiscellaria fiscellaria* Hulst (barrenador del abeto oriental); *L. fiscellaria lugubrosa* Hulst (barrenador del abeto occidental); *Leucoma salicis* Linnaeus (polilla satin); *Lymantria dispar* Linnaeus (polilla parda); *Manduca quinquemaculata* Haworth (gusano cornudo del tomate); *M. sexta* Haworth (gusano cornudo del tabaco); *Operophtera brumata* Linnaeus (polilla invernal); *Paleacrita vernata* Peck (gusano del cancro primaveral); *Papilio cresphontes* Cramer (mariposa cometa gigante); *Phryganidia californica* Packard (gusano del roble californiano); *Phyllocnistis citrella* Stainton (barrenador de la hoja de los cítricos); *Phyllonorycter blancardella* Fabricius (minador en elipses); *Pieris brassicae* Linnaeus (mariposa blanca gigante); *P. rapae* Linnaeus (mariposa blanca pequeña); *P. napi* Linnaeus (mariposa blanca y verde); *Platyptilia carduidactyla* Riley (polilla de la alcachofa); *Plutella xylostella* Linnaeus (polilla de dorso de diamante); *Pectinophora gossypiella* Saunders (gusano rosado); *Pontia protodice* Boisduval y Leconte (gusano de la col del sur); *Sabulodes aegrotata* Guenée (falsa medidora omnívora); *Shizura concinna* J.E. Smith (oruga de joroba roja); *Sitotroga cerealella* Olivier (polilla del grano); *Thaumetopoea pityocampa* Schiffermuller (oruga procesionaria del pino); *Tineola bisselliella* Hummel (polilla de la ropa); *Tuta absoluta* Meyrick (minador de la hoja del tomate); *Yponomeuta padella* Linnaeus (arañuelo del ciruelo); *Heliothis subflexa* Guenée; *Malacosoma* spp. y *Orgyia* spp.

40 Resultan interesantes las larvas y adultos del orden de los coleópteros, incluyendo gorgojos de las familias Anthribidae, Bruchidae y Curculionidae (incluyendo, pero sin limitación: *Anthonomus grandis* Boheman (gorgojo del algodón); *Lissorhoptrus oryzophilus* Kuschel (gorgojo de agua del arroz); *Sitophilus granarius* Linnaeus (gorgojo del grano); *S. oryzae* Linnaeus (gorgojo del arroz); *Hypera punctata* Fabricius (gorgojo del trébol); *Cylindrocopturus adpersus* LeConte (gorgojo del tallo del girasol); *Smicronyx fulvus* LeConte (gorgojo rojo de la semilla del girasol); *S. sordidus* LeConte (gorgojo gris de la semilla del girasol); *Sphenophorus maidis* Chittenden (chinche del maíz)); escarabajos pulga, escarabajos del pepino, gusanos de la raíz, gusanos de las hojas, gusanos de la patata y minadores de las hojas de la familia *Chrysomelidae* (incluyendo, pero sin limitación: *Leptinotarsa decemlineata* Say (escarabajo de la patata de colorado); *Diabrotica virgifera virgifera* LeConte (gusano de la raíz del maíz occidental); *D. barberi* Smith and Lawrence (gusano de la raíz del maíz del norte); *D. undecimpunctata howardi* Barber (gusano de la raíz del maíz del sur); *Chaetocnema pulicaria* Melsheimer (escarabajo pulga del maíz); *Phyllotreta cruciferae* Goeze (escarabajo pulga de las crucíferas); *Phyllotreta striolata* (escarabajo pulga rayado); *Colaspis brunnea* Fabricius (colaspis de la uva); *Oulema melanopus* Linnaeus (escarabajo de las hojas de los cereales); *Zygogramma exclamationis* Fabricius (escarabajo del girasol)); escarabajos de la familia *Coccinellidae* (incluyendo, pero sin limitación: *Epilachna varivestis* Mulsant (escarabajo de la alubia mexicano)); chafer y otros escarabajos de la familia *Scarabaeidae* (incluyendo, pero sin limitación: *Popillia japonica* Newman (escarabajo japonés); *Cyclocephala borealis* Arrow (escarabajo enmascarado del norte); *C. immaculata* Olivier (escarabajo enmascarado del sur); *Rhizotrogus majalis* Razoumowsky (escarabajo europeo); *Phyllophaga crinita* Burmeister (gusano blanco); *Ligyris gibbosus* De Geer (escarabajo de la zanahoria)); escarabajos de alfombra de la familia *Dermestidae*; gusanos de alambre de la familia *Elateridae*, *Eleodes* spp., *Melanotus* spp.; *Conoderus* spp.; *Limonius* spp.; *Agriotes* spp.; *Ctenicera* spp.; *Aeolus* spp.; escarabajos de la corteza de la familia *Scolytidae* y escarabajos de la familia *Tenebrionidae*.

65 Son interesantes los ejemplares adultos e inmaduros del orden Diptera, incluyendo minadores de las hojas *Agromyza parvicornis* Loew (mosca minadora del maíz); mosquitos (incluyendo, pero sin limitación: *Contarinia sorghicola* Coquillett (mosquito del sorgo); *Mayetiola destructor* Say (mosca de Hessian); *Sitodiplosis mosellana* Géhin (mosquito del trigo); *Neolasioptera murtfeldtiana* Felt, (mosquito de la semilla del girasol)); moscas de la fruta (*Tephritidae*), *Oscinella frit* Linnaeus (moscas de la fruta); gusanos (incluyendo, pero sin limitación: *Delia platura* Meigen (gusano del

maíz); *D. coarctata* Fallen (mosca del trigo) y otras *Delia* spp., *Meromyza americana* Fitch (gusano del tallo del trigo); *Musca domestica* Linnaeus (mosca doméstica); *Fannia canicularis* Linnaeus, *F. femoralis* Stein (moscas menores); *Stomoxys calcitrans* Linnaeus (moscas de establo)); moscas de la cara, moscas de los cuernos, moscardas, *Chrysomya* spp.; *Phormia* spp. y otras plagas de moscas muscoides, tábanos *Tabanus* spp.; moscardones *Gastrophilus* spp.; *Oestrus* spp.; larvas del ganado *Hypoderma* spp.; moscas de los ciervos *Chrysops* spp.; *Melophagus ovinus* Linnaeus (keds) y otras *Brachycera*, mosquitos *Aedes* spp.; *Anopheles* spp.; *Culex* spp.; moscas negras *Prosimulium* spp.; *Simulium* spp.; mosquitos mordedores, moscas de la arena, esciáridos y otras *Nematocera*.

Se incluyen como insectos de interés los adultos y las ninfas del orden de los hemípteros y los homópteros, tales como, pero sin limitación, adélgidos de la familia *Adelgidae*, parásitos de plantas de la familia *Miridae*, cícadas de la familia *Cicadidae*, chicharritas, *Empoasca* spp.; de la familia *Cicadellidae*, saltapuntas de las familias *Cixiidae*, *Flatidae*, *Fulgoroidea*, *Issidae* y *Delphacidae*, saltaárboles de la familia *Membracidae*, fisílicos de la familia *Psyllidae*, moscas blancas de la familia *Aleyrodidae*, pulgones de la familia *Aphididae*, filoxeras de la familia *Phylloxeridae*, chinches de la harina de la familia *Pseudococcidae*, trepadores de las familias *Asterolecanidae*, *Coccidae*, *Dactylopiidae*, *Diaspididae*, *Eriococcidae*, *Ortheziidae*, *Phoenicococcidae* y *Margarodidae*, chinches de encaje de la familia *Tingidae*, chinches hediondas de la familia *Pentatomidae*, chinches, *Blissus* spp.; y otras chinches de las semillas de la familia *Lygaeidae*, chinches de la familia *Cercopidae*, chinches de la calabaza de la familia *Coreidae* y chinches rojas y tintes del algodón de la familia *Pyrrhocoridae*.

Los miembros agrónomicamente importantes del orden de los homópteros incluyen además, pero sin limitación: *Acyrtosiphon pisum* Harris (pulgón del guisante); *Aphis craccivora* Koch (pulgón del caupí); *A. fabae* Scopoli (pulgón negro de la alubia); *A. gossypii* Glover (pulgón del algodón, pulgón del melón); *A. maidiradicis* Forbes (pulgón de la raíz del maíz); *A. pomi* De Geer (pulgón del manzano); *A. spiraeicola* Patch (pulgón de la spirea); *Aulacorthum solani* Kaltentbach (pulgón estriado de la patata); *Chaetosiphon fragaefolii* Cockerell (pulgón de la fresa); *Diuraphis noxia* Kurdjumov/Mordvilko (pulgón del trigo ruso); *Dysaphis plantaginea* Paaserini (pulgón rosado del manzano); *Eriosoma lanigerum* Hausmann (pulgón lanígero del manzano); *Brevicoryne brassicae* Linnaeus (pulgón de la col); *Hyalopterus pruni* Geoffroy (pulgón harinoso de la ciruela); *Lipaphis erysimi* Kaltentbach (pulgón del nabo); *Metopolophium dirrhodum* Walker (pulgón de los cereales); *Macrosiphum euphorbiae* Thomas (pulgón de la patata); *Myzus persicae* Sulzer (pulgón del melocotón-patata, pulgón verde del melocotonero); *Nasonovia ribisnigri* Mosley (pulgón de la lechuga); *Pemphigus* spp. (pulgones de las raíces y pulgones de las agallas); *Rhopalosiphum maidis* Fitch (pulgón de la hoja del maíz); *R. padi* Linnaeus (pulgón de la avena); *Schizaphis graminum* Rondani (chinche verde); *Sipha flava* Forbes (pulgón amarillo de la caña de azúcar); *Sitobion avenae* Fabricius (pulgón del grano inglés); *Therioaphis maculata* Buckton (pulgón moteado de la alfalfa); *Toxoptera aurantii* Boyer de Fonscolombe (pulgón negro de los cítricos) y *T. citricida* Kirkaldy (pulgón pardo de los cítricos); *Adelges* spp. (adélgidos); *Phylloxera devastatrix* Pergande (phylloxera del pecán); *Bemisia tabaci* Gennadius (mosca blanca del tabaco, mosca blanca del boniato); *B. argentifolii* Bellows & Perring (mosca blanca de alas plateadas); *Dialeurodes citri* Ashmead (mosca blanca de los cítricos); *Trialeurodes abutiloneus* (mosca blanda de alas bandeadas) y *T. vaporariorum* Westwood (mosca blanca del invernadero); *Empoasca fabae* Harris (saltahojas de la patata); *Laodelphax striatellus* Fallen (saltahojas menor pardo); *Macrolestes quadrilineatus* Forbes (saltahojas del áster); *Nephotettix cincticeps* Uhler (saltahojas verde); *N. nigropictus* Stal (saltahojas del arroz); *Nilaparvata lugens* Stal (saltapuntas pardo); *Peregrinus maidis* Ashmead (saltapuntas del maíz); *Sogatella furcifera* Horvath (saltapuntas de dorso blanco); *Sogatodes orizicola* Muir (saltahojas del arroz); *Typhlocyba pomaria* McAtee (saltahojas blanco del manzano); *Erythroneoura* spp. (saltahojas de la vid); *Magiciota septendecim* Linnaeus (chicharra periódica); *Icerya purchasi* Maskell (cochinilla acanalada); *Quadraspidiotus perniciosus* Comstock (cochinilla de san José); *Planococcus citri* Risso (pulgón harinoso de los cítricos); *Pseudococcus* spp. (otros del complejo de pulgones harinosos); *Cacopsylla pyricola* Foerster (mieleta del peral); *Trioza diospyri* Ashmead (mieleta del caqui).

Las especies agrónomicamente importantes de interés del orden de los hemípteros incluyen, pero sin limitación: *Acrosternum hilare* Say (chinche verde); *Anasa tristis* De Geer (chinche de la calabaza); *Blissus leucopterus leucopterus* Say (chinche); *Corythuca gossypii* Fabricius (chinche de encaje); *Cyrtopeltis modesta* Distant (chinche del tomate); *Dysdercus suturellus* Herrich-Schaffer (tinte del algodón); *Euschistus servus* Say (chinche hedionda parda); *E. variolarius* Palisot de Beauvois (chinche hedionda de una mancha); *Graptostethus* spp. (complejo de chinches de semillas); *Leptoglossus corculus* Say (chinche del piñón); *Lygus lineolaris* Palisot de Beauvois (chinche lygus); *L. hesperus* Knight (chinche lygus occidental); *L. pratensis* Linnaeus (chinche del páramo común); *L. rugulipennis* Poppius (chinche lygus europea); *Lygocoris pabulinus* Linnaeus (cápsido verde común); *Nezara viridula* Linnaeus (chinche hedionda verde del sur); *Oebalus pugnax* Fabricius (chinche hedionda del arroz); *Oncopeltus fasciatus* Dallas (gran chinche del algodoncillo); *Pseudatomoscelis seriatus* Reuter (saltona del algodón).

Además, las realizaciones pueden ser eficaces contra hemípteros, tales como, *Calocoris norvegicus* Gmelin (chinche de la fresa); *Orthops campestris* Linnaeus; *Plesiocoris rugicollis* Fallen (cápsido de la manzana); *Cyrtopeltis modestus* Distant (chinche del tomate); *Cyrtopeltis notatus* Distant (chicharrita); *Spanagonicus albofasciatus* Reuter (pulga saltona negra); *Diaphnocoris chlorionis* Say (chinche de la acacia de las tres espinas); *Labopidicola allii* Knight (chinche de la planta de la cebolla); *Pseudatomoscelis seriatus* Reuter (saltona del algodón); *Adelphocoris rapidus* Say (chinche rápida de plantas); *Poecilocapsus lineatus* Fabricius (chinche de plantas de cuatro rayas); *Nysius ericae* Schilling (falsa chinche); *Nysius raphanus* Howard (falsa chinche); *Nezara viridula* Linnaeus (chinche hedionda verde del sur); *Eurygaster* spp.; *Coreidae* spp.; *Pyrrhocoridae* spp.; *Tinidae* spp.; *Blostomatidae* spp.; *Reduviidae* spp. y *Cimicidae*

spp.

También se incluyen los adultos y las larvas del orden *Acari* (ácaros) tales como *Aceria tosichella* Keifer (ácaro rizado del trigo); *Petrobia latens* Müller (ácaro pardo del trigo); arañas y arañas rojas de la familia *Tetranychidae*,
 5 *Panonychus ulmi* Koch (araña roja europea); *Tetranychus urticae* Koch (arañuela de dos puntos); (*T. mcdanieli* McGregor (arañuela de McDaniel); *T. cinnabarinus* Boisduval (arañuela carmín); *T. turkestanii* Ugarov & Nikolski (arañuela de la fresa); ácaros planos de la familia *Tenuipalpidae*, *Brevipalpus lewisi* McGregor (ácaro plano de los cítricos); ácaros de la roya de la familia *Eriophyidae* y otros ácaros que se alimentan de hojas importantes en la salud humana y animal, es decir, ácaros del polvo de la familia *Epidermoptidae*, ácaros de los folículos de la familia
 10 *Demodicidae*, ácaros del grano de la familia *Glycyphagidae*, garrapatas y otras *Ixodidae*: *Ixodes scapularis* Say (garrapata del ciervo); *I. holocyclus* Neumann (garrapata paralizante australiana); *Dermacentor variabilis* Say (garrapata común americana); *Amblyomma americanum* Linnaeus (garrapata solitaria) y ácaros de la sarna de las familias *Psoroptidae*, *Pyemotidae* y *Sarcoptidae*.

15 Son interesantes las plagas de insectos del orden *Thysanura*, tales como *Lepisma saccharina* Linnaeus (pececillo de plata); *Thermobia domestica* Packard (insecto de fuego).

Las plagas de artrópodos adicionales abarcadas incluyen: arañas del orden *Araneae*, tales como *Loxosceles reclusa* Gertsch y Mulaik (araña reclusa parda) y *Latrodectus mactans* Fabricius (araña viuda negra) y ciempiés del orden
 20 *Scutigera*, tales como *Scutigera coleoptrata* Linnaeus (ciempiés doméstico).

Las plagas de insecto de interés incluyen la superfamilia de las chinches hediondas y otros insectos relacionados, incluyendo, pero sin limitación, especies que pertenecen a la familia *Pentatomidae* (*Nezara viridula*, *Halyomorpha halys*, *Piezodorus guildini*, *Euschistus servus*, *Acrosternum hilare*, *Euschistus heros*, *Euschistus tristigmus*,
 25 *Acrosternum hilare*, *Dichelops furcatus*, *Dichelops melacanthus*, y *Bagrada hilaris* (chinche bragada)), la familia *Plataspidae* (*Megacopta cribraria* - chinche de las leguminosas) y la familia *Cydnidae* (*Scaptocoris castanea* - chinche hedionda de las raíces) y especies de lepidópteros que incluyen, pero sin limitación: polilla de dorso de diamante, por ejemplo, *Helicoverpa zea* Boddie; gusano falso medidor de la soja, por ejemplo, *Pseudoplusia includens* Walker y oruga de las leguminosas, por ejemplo, *Anticarsia gemmatalis* Hübner.

30 Se conocen bien en la técnica métodos para medir la actividad plaguicida. Véase, por ejemplo, Czaplá y Lang, (1990) J. Econ. Entomol. 83:2480-2485; Andrews, et al., (1988) Biochem. J. 252:199-206; Marrone, et al., (1985) J. of Economic Entomology 78:290-293 y la Patente de los Estados Unidos n.º 5.743.477. En general, se mezcla la proteína y se usa en ensayos de alimentación. Véase, por ejemplo, Marrone, et al., (1985) J. of Economic Entomology 78:290-
 35 293. Dichos ensayos pueden incluir poner en contacto plantas con una o más plagas y determinar la capacidad de las plantas para sobrevivir y/o provocar la muerte de las plagas.

Los nematodos incluyen nematodos parásitos, tales como nematodos de la raíz, de quistes y lesiones, incluyendo *Heterodera* spp., *Meloidogyne* spp. y *Globodera* spp.; en particular, miembros de los nematodos de quistes,
 40 incluyendo, pero sin limitación, *Heterodera glycines* (nematodo del quiste de la soja); *Heterodera schachtii* (nematodo del quiste de la remolacha); *Heterodera avenae* (nematodo del quiste de los cereales) y *Globodera rostochiensis* y *Globodera pailida* (nematodo del quiste de la patata). Los nematodos de lesiones incluyen *Pratylenchus* spp.

Tratamiento de semillas

45 Para proteger y potenciar el rendimiento de producción y las tecnologías de rasgos, las opciones de tratamiento de semillas pueden proporcionar una flexibilidad del plan de cultivo adicional y un control económico contra insectos, malas hierbas y enfermedades. El material de la semilla puede tratarse, normalmente tratarse superficialmente, con una composición que comprende combinaciones de herbicidas químicos o biológicos, protectores herbicidas,
 50 insecticidas, fungicidas, inhibidores y potenciadores de la germinación, nutrientes, reguladores y activadores del crecimiento de plantas, bactericidas, nematocidas, avicidas y/o molusquicidas. Estos compuestos se formulan normalmente junto con portadores adicionales, tensioactivos o adyuvantes promotores de la aplicación empleados convencionalmente en la técnica de formulación. Los recubrimientos pueden aplicarse impregnando material de propagación con una formulación líquida o mediante recubrimiento con una formulación húmeda o seca combinada.
 55 Los ejemplos de los diversos tipos de compuestos que pueden usarse como tratamientos para semillas se proporcionan en The Pesticide Manual: A World Compendium, C.D.S. Tomlin Ed., Publicado por el British Crop Production Council.

60 Algunos tratamientos para semillas que pueden usarse en semillas de cultivo incluyen, pero sin limitación, uno o más de ácido abscísico, acibenzolar-S-metilo, avermectina, amitrol, azaconazol, azospirilum, azadiractina, azoxiestrobina, *Bacillus* spp. (incluyendo uno o más de *cereus*, *firmus*, *megaterium*, *pumilis*, *sphaericus*, *subtilis* y/o *thuringiensis*), *Bradyrhizobium* spp. (incluyendo uno o más de *betae*, *canariense*, *elkanii*, *iriomotense*, *japonicum*, *liaonigense*, *pachyrhizi* y/o *yuanmingense*), captán, carboxina, quitosano, clotianidina, cobre, ciazipir, difenoconazol, etidiazol, fipronilo, fludioxonilo, fluoxaestrobina, fluoquinconazol, flurazol, fluxofenim, proteína en horquilla, imazalilo, imidacloprid,
 65 ipconazol, isoflavenoides, lipo-quitooligosacárido, mancozeb, manganeso, maneb, mefenoxam, metalaxilo, metconazol, miclobutanilo, PCNB, penflufeno, *penicillium*, pentiopirad, permetrina, picoxiestrobina, protioconazol,

piracloestrobina, rinaxipir, S-metolaclor, saponina, sedaxano, TCMTB, tebuconazol, tiabendazol, tiametoxam, tiocarb, tiram, tolclofos metilo, triadimenol, tricoderma, trifloxiestrobina, triticonazol y/o cinc. La envoltura de semillas PCNB se refiere al N.º de registro de la EPA 00293500419, que contiene quitozen y terrazol. TCMTB se refiere a 2-(tiocianometiltio)benzotiazol.

5 Pueden ensayarse variedades de semillas y semillas con rasgos transgénicos específicos para determinar qué opciones de tratamiento de semilla y tasas de aplicación pueden complementar a dichas variedades y rasgos transgénicos para potenciar el rendimiento. Por ejemplo, una variedad con buen potencial de rendimiento pero susceptible al carbón de la espiga podría beneficiarse del uso de un tratamiento de semillas que proporcione protección
10 contra el carbón de la espiga, una variedad con buen potencial de rendimiento pero susceptible a nematodos de quiste podría beneficiarse del uso de un tratamiento de semillas que proporcione protección contra el nematodo del quiste y así sucesivamente. Asimismo, una variedad que abarca un rasgo transgénico que confiere resistencia a insectos puede beneficiarse del segundo modo de acción conferido por el tratamiento de semillas, una variedad que abarca un rasgo transgénico que confiere resistencia a herbicidas puede beneficiarse de un tratamiento de semillas con un protector que potencia la resistencia de las plantas a ese herbicida, etc. Además, el buen establecimiento de la raíz y la emergencia temprana que resulta del uso adecuado de un tratamiento de semillas puede dar como resultado un uso más eficiente del nitrógeno, una mejor capacidad para soportar la sequía y un aumento general en el potencial de crecimiento de una variedad o de variedades que contienen un rasgo concreto cuando se combina con un tratamiento de semillas.

20 **Métodos para eliminar una plaga de insectos y controlar una población de insectos**

En algunos aspectos, se proporcionan métodos para eliminar una plaga de insectos, que comprende poner en contacto la plaga de insectos con una cantidad insecticida eficaz de un polipéptido de PtIP-83 recombinante. En algunas realizaciones, se proporcionan métodos para eliminar una plaga de insectos, que comprenden poner en contacto a la
25 plaga de insectos con una cantidad insecticida eficaz de una proteína plaguicida recombinante de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19 o una variante del mismo.

30 En algunos aspectos, se proporcionan métodos para controlar una población de plaga de insectos, que comprenden poner la población de plaga de insectos con una cantidad insecticida eficaz de un polipéptido de PtIP-83 recombinante. En algunas realizaciones, se proporcionan métodos para controlar una población de plaga de insectos, que comprenden poner la población de plaga de insectos con una cantidad insecticida eficaz de un polipéptido de PtIP-83 recombinante de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ
35 ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19 o una variante del mismo. Como se usa en el presente documento, "controlar una población de plaga" o "controla una plaga" se refiere a cualquier efecto en una plaga que da como resultado la limitación en el daño que provoca la plaga. Combatir una plaga incluye, pero sin limitación, destruir la plaga, inhibir el desarrollo de la plaga, alterar la fertilidad o el crecimiento de la plaga de tal manera que la plaga provoque menos daño a la planta, reducir el número de descendientes producidos, producir plagas menos aptas, producir plagas más susceptibles al ataque de predadores o impedir que las plagas se coman la planta.

40 En algunos aspectos, se proporcionan métodos para proteger a una planta frente a una plaga de insectos, que comprenden expresar en la planta o una célula de la misma al menos un polinucleótido recombinante que codifica un polipéptido de PtIP-83. En algunos aspectos, se proporcionan métodos para proteger a una planta frente a una plaga de insectos, que comprenden expresar en la planta o una célula de la misma un polinucleótido recombinante que codifica un polipéptido de PtIP-83 de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19 o variantes del mismo.

50 **Estrategias de gestión de la resistencia a insectos (IRM)**

Se ha demostrado que la expresión de δ -endotoxinas de *B. thuringiensis* en plantas de maíz transgénicas es un medio eficaz para controlar plagas de insectos agrícolamente importantes (Perlak, *et al.*, 1990; 1993). Sin embargo, han evolucionado insectos que son resistentes a las δ -endotoxinas de *B. thuringiensis* expresadas en plantas transgénicas. Dicha resistencia, en caso de que se disemine, limitará claramente el valor comercial del germoplasma que contiene genes que codifican dichas δ -endotoxinas de *B. thuringiensis*.

Una forma para aumentar la eficacia de los insecticidas transgénicos contra plagas diana y a la vez reducir el desarrollo de plagas resistentes a insecticidas es proporcionar refugios (una sección de cultivos/maíz no insecticida) no transgénicos (es decir, sin proteína insecticida) para su uso con cultivos transgénicos que producen una sola proteína insecticida activa contra plagas diana. La Agencia de Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos (epa.gov/oppbpd/biopesticides/pips/bt_corn_refuge_2006.htm, que puede consultarse usando el prefijo www) publica los requisitos para el uso con cultivos transgénicos que producen una nueva proteína de *Bt* activa contra plagas diana. Además, la National Corn Growers Association, en su página web: (ncga.com/insect-resistance-management-fact-sheet-bt-corn, que puede consultarse usando el prefijo www), también proporciona orientación similar referente a los requisitos de los refugios. Debido a las pérdidas a causa de insectos en el área de refugio, los refugios de mayor tamaño pueden reducir el rendimiento general.

Otra forma de aumentar la eficacia de los insecticidas transgénicos contra plagas diana y al mismo tiempo reducir el desarrollo de plagas resistentes a insecticidas podría ser tener un repositorio de genes insecticidas que son eficaces contra grupos de plagas de insectos y que manifiestan sus efectos mediante diferentes modos de acción.

5 La expresión en una planta de dos o más composiciones insecticidas tóxicas para la misma especie de insecto, expresándose cada insecticida a niveles eficaces, podría ser otra manera de lograr el control del desarrollo de resistencia. Esto se basa en el principio de que la evolución de resistencia contra dos modos de acción separados es mucho más improbable que con solo uno. Roush, por ejemplo, explica en líneas generales estrategias de dos toxinas, también denominadas "ajuste ergogénico" o "apilamiento", para el control de cultivos transgénicos insecticidas. (The Royal Society. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. (1998) 353:1777-1786). El apilamiento o ajuste ergogénico de dos proteínas diferentes, siendo cada una eficaz contra las plagas diana y con poca o ninguna resistencia cruzada puede permitir el uso de un refugio de menor tamaño. La Agencia de Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos requiere la siembra de un refugio significativamente menos estructurado (generalmente un 5 %) de maíz no modificado con *Bt* que para los productos con un solo rasgo (generalmente un 20 %). Hay varias formas de proporcionar los efectos IRM de un refugio, incluyendo diversos patrones geométricos de siembra en los campos y en mezclas de semillas en la bolsa, como se analiza adicionalmente por Roush.

20 En algunas realizaciones, los polipéptidos de PtlP-83 de la invención son útiles como estrategia para el control de la resistencia a insectos en combinación (es decir, con ajuste ergogénico) con otras proteínas plaguicidas que incluyen, pero sin limitación, toxinas de *Bt*, proteínas insecticidas de *Xenorhabdus* sp. o *Photorhabdus* sp.

25 Se divulgan métodos para controlar infestaciones por insectos lepidópteros y/o coleópteros en una planta transgénica que promueven la gestión de la resistencia a insectos, que comprenden expresar en la planta al menos dos proteínas insecticidas diferentes que tienen diferentes modos de acción.

30 En algunos aspectos de los métodos para controlar la infestación por insectos lepidópteros y/o coleópteros en una planta transgénica y promover la gestión de la resistencia a insectos, la al menos una proteína insecticida comprende un polipéptido de PtlP-83 insecticida para insectos del orden de los lepidópteros y/o coleópteros.

35 En algunas realizaciones de los métodos para controlar la infestación por insectos lepidópteros y/o coleópteros en una planta transgénica y promover la gestión de la resistencia a insectos, la al menos una proteína insecticida comprende un polipéptido de PtlP-83 de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19 o variantes de los mismos, insecticidas para insectos del orden de los lepidópteros y/o coleópteros.

40 En algunos aspectos, los métodos para controlar la infestación por insectos lepidópteros y/o coleópteros en una planta transgénica y promover la gestión de la resistencia a insectos comprenden expresar en la planta transgénica un polipéptido de PtlP-83 y una proteína Cry insecticida para insectos del orden de los lepidópteros y/o coleópteros que tienen diferentes modos de acción.

45 En algunas realizaciones, los métodos para controlar la infestación por insectos lepidópteros y/o coleópteros de una planta transgénica y promover la gestión de la resistencia a insectos comprenden en la planta transgénica un polipéptido de PtlP-83 de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19 o variantes de las mismas y una proteína Cry insecticida para insectos del orden de los lepidópteros y/o coleópteros que tienen diferentes modos de acción.

50 También se divulgan métodos para reducir la probabilidad de emergencia de resistencia a insectos lepidópteros y/o coleópteros a plantas transgénicas que expresan en las plantas proteínas insecticidas para controlar las especies de insectos, que comprenden la expresión de un polipéptido de PtlP-83 insecticida para las especies de insectos en combinación con una segunda proteína insecticida para las especies de insectos que tienen diferentes modos de acción.

55 También se divulgan medios para la gestión eficaz de la resistencia a lepidópteros y/o coleópteros de plantas transgénicas, que comprenden la coexpresión a altos niveles en las plantas de dos o más proteínas insecticidas tóxicas para insectos lepidópteros y/o coleópteros, pero mostrando cada una un modo de acción diferente en su actividad de eliminación, en donde las dos o más proteínas insecticidas comprenden un polipéptido de PtlP-83 y una proteína Cry. También se divulgan medios para la gestión eficaz de la resistencia a lepidópteros y/o coleópteros de plantas transgénicas, que comprenden la coexpresión a altos niveles en las plantas de dos o más proteínas insecticidas tóxicas para insectos lepidópteros y/o coleópteros, pero mostrando cada una un modo de acción diferente en su actividad de eliminación, en donde las dos o más proteínas insecticidas comprenden un polipéptido de PtlP-83 de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19 o variantes de las mismas y una proteína Cry.

65 Además, se divulgan métodos para obtener la aprobación por las autoridades reguladoras para sembrar o comercializar plantas que expresan proteínas insecticidas para insectos del orden de los lepidópteros y/o coleópteros,

que comprenden la etapa de hacer referencia a, remitir o basarse en datos de ensayos de unión con insectos que muestran que el polipéptido de PtIP-83 no compite con los sitios de unión para las proteínas Cry en dichos insectos. Además, se divulgan métodos para obtener la aprobación por las autoridades reguladoras para sembrar o comercializar plantas que expresan proteínas insecticidas para insectos del orden de los lepidópteros y/o coleópteros, que comprenden la etapa de hacer referencia a, remitir o basarse en datos de ensayos de unión de insectos que muestran que el polipéptido de PtIP-83 de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19 o una variante del mismo no compite con los sitios de unión para proteínas Cry en dichos insectos.

10 Métodos para aumentar el rendimiento de plantas

Se divulgan métodos para aumentar el rendimiento de plantas. Los métodos comprenden proporcionar una planta o célula vegetal que expresa un polinucleótido que codifica la secuencia de polipéptido plaguicida divulgada en el presente documento y cultivar la planta o una semilla de la misma en un campo infestado con una plaga contra la cual el polipéptido tiene actividad plaguicida. En algunos aspectos, el polipéptido tiene actividad plaguicida contra un lepidóptero, coleóptero, díptero, hemíptero o nematodo y el campo está infestado por una plaga del lepidóptero, hemíptero, coleóptero, díptero o nematodo.

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. "Biomasa", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier producto medido de la planta. 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, el aumento de la biomasa foliar puede aumentar el rendimiento de hortalizas foliares para consumo humano o animal. Además, el aumento de la biomasa foliar puede usarse para aumentar la producción de productos farmacéuticos o industriales de origen vegetal. Un aumento en el rendimiento puede comprender cualquier aumento estadísticamente significativo, incluyendo, pero sin limitación, un aumento de al menos un 1 %, un aumento de al menos un 3 %, un aumento de al menos un 5 %, un aumento de al menos un 10 %, un aumento de al menos un 20 %, al menos un 30 %, al menos un 50 %, al menos un 70 %, al menos un 100 % o un aumento mayor en el rendimiento, en comparación con una planta que no expresa la secuencia plaguicida.

En métodos específicos, el rendimiento de la planta aumenta como resultado de la resistencia mejorada a la plaga de una planta que expresa un polipéptido de PtIP-83 divulgado en el presente documento. La expresión del polipéptido de PtIP-83 da como resultado una capacidad reducida de una plaga para infestar o alimentarse de la planta, mejorando de este modo el rendimiento de la planta.

Métodos de procesado

Se divulgan además métodos para procesar una planta, parte de planta o semilla para obtener un alimento o producto alimentario de una planta, parte de planta o semilla que comprende un polipéptido de PtIP-83. Las plantas, partes de plantas o semillas, pueden procesarse para producir aceite, productos proteínicos y/o subproductos que son derivados obtenidos mediante el procesamiento que tienen valor comercial. Los ejemplos no limitantes incluyen semillas transgénicas que comprenden una molécula de ácido nucleico que codifica un polipéptido de PtIP-83 que puede procesarse para producir aceite de soja, productos de la soja y/o subproductos de la soja.

"Procesamiento" se refiere a cualquier método físico y químico usado para obtener cualquier producto de la soja e incluye, pero sin limitación, acondicionamiento térmico, descamado y molienda, extrusión, extracción con disolvente o inmersión acuosa y extracción de semillas completas o parciales.

Los siguientes ejemplos se presentan como ilustración y no como limitación.

EXPERIMENTOS

Ejemplo 1 - Identificación de una proteína insecticida activa contra un amplio espectro de insectos lepidópteros procedente del helecho, *Adiantum pedatum*, (PS-7140)

La proteína insecticida PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1) se identificó mediante purificación de proteínas, espectroscopía de masas (EM) y clonación mediante la PCR de *Adiantum pedatum*, (PS-7140) como se expone a continuación.

Un colaborador recogió *Adiantum pedatum* y le asignó el número de identificación PS-7140. Se recogió PS-7140, se congeló inmediatamente en N₂ líquido y se almacenó a -80 °C. Después de almacenarlo, se molió hasta obtener un polvo fino a temperaturas de N₂ con un molino de bolas Geno (SPEX, Metuchen, NJ). Para extraer la proteína, 20 ml de tampón Tris 50 mM, pH 8,0, KCl 150 mM, EDTA 2,5 mM, polivinilpolipirrolidona (PVPP) al 1,5 % y cóctel de inhibidor de proteasa (Roche Diagnostics, Alemania) se añadió a cada 5 g de peso fresco de tejido. El homogeneizado se centrifugó para retirar los restos celulares, se filtró a través de filtros de 0,22 µm y se desaló usando columnas de desalado Zeba Spin de 10 ml (Thermo Scientific, IL).

Los bioensayos contra las tres especies de plagas, falso medidor de la soja (SBL) (*Chrysodeixis includens*), gusano elotero (CEW) (*Helicoverpa zea*) y barrenador del maíz europeo (ECB) (*Ostrinia nubilalis*) se llevaron a cabo usando el extracto de proteína desalado superpuesto sobre una dieta para lepidópteros a base de agar (Southland Products Inc., Lake Village, AR) en un formato de placa de 96 pocillos. Se usaron seis replicados por muestra. Se dejó que las muestras se secasen sobre la dieta y se colocaron de dos a cinco insectos neonatos en cada pocillo de la placa tratada. Después de cuatro días de incubación a 27 °C, se puntuó la mortalidad de las lavas o la gravedad del retraso en el crecimiento. Las puntuaciones se registraron numéricamente como muerto (3), retraso grave del crecimiento (2) (crecimiento escaso o nulo pero vivo y equivalente a larvas del 1.º estadio), crecimiento retardado (1) (crecimiento hasta el segundo estadio pero no equivalente a los controles) o normal (0). Al someter a la muestra a tratamientos con proteinasa K y calor se obtuvo como resultado la pérdida de actividad, lo que indica que el principio activo era de naturaleza proteica. Los resultados de los bioensayos se muestran en la tabla 6.

Tabla 6

Actividad del extracto de proteína en bruto de <i>A. pedatum</i> contra larvas de lepidópteros			
		Punt. media	Punt. media tras proteinasa K/calor
Neonato	Falso medidor de la soja	3	0
	Gusano elotero	2	0
	Barrenador del maíz europeo	1,5	0

Para la purificación de proteínas, se molieron frondas de PS-7140 hasta obtener un polvo fino a temperaturas de N₂ líquido con un molino de bolas Geno (SPEX, Metuchen, NJ). La proteína se extrajo en tampón Tris 100 mM, pH 8,0, KCl 150 mM, EDTA 2,5 mM, PVPP al 1,5 % y cóctel de inhibidor de proteasa (Roche Diagnostics, Alemania). El material extraído se centrifugó para retirar los restos celulares, se filtró a través de Miracloth™ (Cal biochem) y después se añadió sulfato de amonio al 35 % y se dejó equilibrar. La suspensión se centrifugó y el sedimento resultante se resuspendió en un pequeño volumen de tampón Tris 20 mM, pH 8. Después de aclarar por centrifugación, se desaló usando una columna Sephadex G25 (GE, Piscataway, NJ) equilibrada en tampón Tris 20 mM, pH 8. El grupo de la fracción de proteína desalada se cargó en una columna Mono Q de 1 ml (GE, Piscataway, N.J.) y se eluyó con un gradiente lineal (60 VC (volúmenes de columna)) de NaCl de 0 M a 0,7 M en Tris 20 mM, pH 8,0. Las fracciones activas contra SBL y ECB se combinaron y desalaron en MOPS 25 mM, pH 6,7. Esto se cargó posteriormente en una columna Mono P de 4 ml (Tampón A: MOPS 25 mM, pH 6,7; Tampón B: Polybuffer74, pH 4) usando un gradiente lineal de 4 VC (0 % de tampón B) seguido de un lavado con tampón B al 100 % DE 15 VC. Se recogieron fracciones de 1 ml. Las fracciones 47 y 48 mostraron actividad contra ECB y SBL. Basándose en la LDS-PAGE, estas fracciones activas contenían una banda de proteína a aproximadamente 95 kDa. La proteína que representaba la banda de 95 kDa se denominó PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1).

La identificación de proteínas se llevó a cabo mediante análisis de EM después de digerir la proteína con tripsina. Las proteínas para la identificación por EM se obtuvieron después de hacer correr la muestra en un gel de SDS-PAGE teñido con tinte Brilliant Blue G-250. Se cortaron las bandas de interés del gel, se destiñeron, se redujeron con ditiotreitil y después se alquilaron con yodoacetamida. Después de digerir durante una noche con tripsina, las muestras se analizaron mediante cromatografía de nanolíquidos/electropulverización en tándem con espectrometría de masas (nano-CL/EN-EMEM) en un espectrómetro de masas Thermo Q Exactive Orbitrap (Thermo Fisher Scientific) con una interfaz del sistema de nano-CL Eksigent NanoLC Ultra 1-D Plus y un automuestreador nanolc-as2 (AB Sciex). La identificación de proteínas se llevó a cabo enfrentando los datos de nano-CL/EMEM contra una base de datos de transcriptoma propia que contenía los transcritos de los materiales vegetales de origen y contra la base de datos de proteínas pública Swiss-Prot usando el motor de búsqueda Mascot (Matrix Science).

La secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 se sometió a una búsqueda BLAST (Basic Local Alignment Search Tool; Altschul, et al., (1993) J. Mol. Biol. 215:403-410; véase también ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/, que puede consultarse usando el prefijo www) contra bases de datos públicas e internas de DUPONT-PIONEER que incluían secuencias de proteínas vegetales. Las secuencias de aminoácidos se alinearon con proteínas en una base de datos de proteínas vegetales DUPONT-PIONEER patentada.

Ejemplo 2 Secuenciación transcriptómica de PtIP-83Aa

Un transcriptoma para *Adiantum pedatum*, PS-7140 se preparó como se expone a continuación. Los ARN totales se aislaron de tejidos congelados mediante el uso del kit Qiagen® RNeasy® para el aislamiento del ARN total. Se prepararon bibliotecas de secuenciación a partir de los ARN totales resultantes usando el kit TruSeq™ mRNA-Seq y el protocolo de Illumina®, Inc. (San Diego, CA). Brevemente, los ARNm se aislaron mediante la unión a perlas de oligo(dT), se fragmentaron hasta un tamaño medio de 180 nt, se retrotranscribieron en ADNc mediante hexámeros aleatorios con extremos 3' reparados y cola de A y se ligaron con adaptadores TruSeq™ indexados en Illumina®. Los fragmentos de ADNc ligados se amplificaron mediante la PCR usando cebadores Illumina® TruSeq™ y se comprobó la calidad y la cantidad de los productos de la PCR purificados en el chip Agilent Bioanalyzer® DNA 7500. Después

de la evaluación de la calidad y la cantidad, se normalizaron 100 ng de la biblioteca de transcritos mediante tratamiento con nucleasa específica para dúplex (DSN) (Evrogen®, Moscú, Rusia). La normalización se logró mediante la adición de tampón Hepes 200 mM, seguido de desnaturalización por calor y cinco horas de hibridación a 68 °C. La biblioteca hibridada se trató con 2 ul de enzima DSN durante 25 minutos, se purificó mediante columnas Qiagen® MinElute® de acuerdo con los protocolos del fabricante y se amplificaron en doce ciclos usando cebadores específicos de adaptador de Illumina®. Los productos finales se purificaron con perlas Ampure® XP (Beckman Genomics, Danvers, MA) y se comprobó su calidad y cantidad en el chip Agilent Bioanalyzer® DNA 7500.

Las bibliotecas de transcrito normalizadas se secuenciaron de acuerdo con los protocolos del fabricante en el dispositivo Illumina® Genome Analyzer IIx. Cada biblioteca se hibridó con los carriles de celda de flujo y se amplificó, bloqueó, linealizó y se hibridó con el cebador usando el proceso de generación de grupos clonales de Illumina en cBot®. La secuenciación se completó en el dispositivo Genome Analyzer IIx, generando sesenta millones de lecturas de extremos emparejados de 75 pb por cada biblioteca normalizada.

La secuencia peptídica identificada para PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1) mediante secuenciación por CL-EM/EM/EM (descrita en el ejemplo 1) se sometieron a búsqueda frente a las secuencias de proteína predichas mediante los marcos abiertos de lectura (ORF) del transcriptoma interno para los conjuntos de PS-7140CF. Los péptidos proporcionaron una coincidencia perfecta con un transcrito correspondiente a PtIP-83Aa. Las secuencias codificantes se usaron para diseñar los siguientes cebadores para clonar la secuencia codificante de PtIP-83Aa: CCATGGCTCTCGTGGATTACGGCAAG (95KD N-T Nco I dir) (SEQ ID NO: 30) y GTTAACCTACTCTTCGTGCGTCCGCCAGTC (95KD C-T Hpa I INV) (SEQ ID NO: 31). Este clon se produjo mediante reacción en cadena de la polimerasa usando el kit para la PCR KOD Hot Start DNA polymerase® (Novagen, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania) y el ARN total de *Adiantum pedatum* como molde. El producto de la PCR clonado se confirmó mediante secuenciación.

Basándose en la secuenciación de proteínas, la secuencia de polipéptido de PtIP-83Aa se muestra como la SEQ ID NO: 1.

Ejemplo 3 - Identificación de homólogos de PtIP-83

Las identidades de genes pueden determinarse llevando a cabo búsquedas BLAST® (Basic Local Alignment Search Tool; Altschul, et al., (1993) J. Mol. Biol. 215:403-410; véase también ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/, que puede consultarse usando el prefijo www) con parámetros por defecto para similitud de secuencias. Se analizó la secuencia polinucleotídica de PtIP-83Aa. No se identificaron homólogos cercanos de PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1) en las bases de datos públicas.

Las identidades génicas llevadas a cabo mediante BLAST® en una base de datos de transcriptoma interna DUPONT PIONEER de helechos y otras plantas primitivas identificaron homólogos para PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1). Los homólogos de PtIP-83Aa tal como se identificaron se muestran en la tabla 7.

Tabla 7

	n.º de ID de secuencia	Fuente	Organismo
PtIP-83Aa	SEQ ID NO: 1	PS-7140	<i>Adiantum pedatum</i>
PtIP-83Ca	SEQ ID NO: 5	PS-11481	<i>Adiantum trapeziforme var. braziliense</i>
PtIP-83Cb	SEQ ID NO: 7	PS-11481	<i>Adiantum trapeziforme var. braziliense</i>
PtIP-83Cc	SEQ ID NO: 9	PS-11481	<i>Adiantum trapeziforme var. braziliense</i>
PtIP-83Cd	SEQ ID NO: 11	PS-11481	<i>Adiantum trapeziforme var. braziliense</i>
PtIP-83Ce	SEQ ID NO: 13	PS-12345	<i>Adiantum peruvianum</i>
PtIP-83Cf	SEQ ID NO: 15	PS-9224	<i>Lygodium flexuosum</i>
PtIP-83Cg	SEQ ID NO: 17	PS-12345	<i>Adiantum peruvianum</i>
PtIP-83Da	SEQ ID NO: 19	PS-12345	<i>Adiantum peruvianum</i>
PtIP-83Ea		PS-11481	<i>Adiantum trapeziforme var. braziliense</i>
PtIP-83Eb		PS-11481	<i>Adiantum trapeziforme var. braziliense</i>
PtIP-83Fa	SEQ ID NO: 3	PS-8568	<i>Microsorium musifolium</i>
PtIP-83Fb		PS-9319	<i>Polypodium punctatum 'Serratum'</i>
PtIP-83Ch		LW13327	<i>Polystichium tsus-simense</i>
PtIP-83Ch-like		LW13327	<i>Polystichium tsus-simense</i>
PtIP-83Fd		LW13327	<i>Polystichium tsus-simense</i>
PtIP-83Fe		LW13327	<i>Polystichium tsus-simense</i>
PtIP-83Ci		LW12354	<i>Rumohra adiantiformis</i>
PtIP-83Ci-like		LW12354	<i>Rumohra adiantiformis</i>

(continuación)

	n.º de ID de secuencia	Fuente	Organismo
PtIP-83Ff		LW12354	<i>Rumohra adiantiformis</i>
PtIP-83Ff-like		LW12354	<i>Rumohra adiantiformis</i>
PtIP-83Cj		NY012	<i>Asplenium trichomanes</i>
PtIP-83Cj-like		NY012	<i>Asplenium trichomanes</i>
PtIP-83Ga		NY009	<i>Phyllitis scolopendium 'Angustifolia'</i>
PtIP-83Ga-like		NY009	<i>Phyllitis scolopendium 'Angustifolia'</i>
PtIP-83Fg		NY009	<i>Phyllitis scolopendium 'Angustifolia'</i>
PtIP-83Fh		NY009	<i>Phyllitis scolopendium 'Angustifolia'</i>
PtIP-83Fi		NY009	<i>Phyllitis scolopendium 'Angustifolia'</i>
PtIP-83Fi-like		NY009	<i>Phyllitis scolopendium 'Angustifolia'</i>

5 El ADNc se generó a partir de los organismos fuente con homólogos identificados mediante retrotranscripción a partir del ARN total. Los homólogos se amplificaron mediante la PCR a partir de sus ADNc respectivos usando cebadores diseñados para las secuencias codificantes de cada homólogo y se subclonaron en un vector transitorio de plantas que contenía el promotor de DMMV. Los productos de la PCR clonados se confirmaron mediante secuenciación. Los cebadores de clonación se muestran en la tabla 8. El ADNc para el homólogo PtIP-83Fb se sintetizó basándose en el conjunto de transcriptoma de PS-9319 y se subclonó en un vector transitorio de plantas.

Tabla 8

Gen	Cebador	Secuencia
PtIP-83Cb	GZ-550-83Ca-F	CGAAATCTCTCATCTAAGAGGCTGGATCCTAGGATGGATTACAGCAC GCTTTACAGGGAC (SEQ ID NO: 608)
PtIP-83Cb	GZ-550-83Ca-R	TTAAGTTGGCCAATCCAGAAGATGGACAAGTCTAGACTACTCCTCT CTTGCCGCCAGTC (SEQ ID NO: 609)
PtIP-83Ca, Cc y Cd	GZ-550-83Ca-F	CGAAATCTCTCATCTAAGAGGCTGGATCCTAGGATGGATTACAGCAC GCTTTACAGGGAC (SEQ ID NO: 608)
PtIP-83Ca, Cc y Cd	83Ca-1s-R	CAA GGA TTG CAT TGC TAG GAA GG (SEQ ID NO: 611)
PtIP-83Ca, Cc y Cd	GZ-550-83Ca-R	TTAAGTTGGCCAATCCAGAAGATGGACAAGTCTAGACTACTCCTCT CTTGCCGCCAGTC (SEQ ID NO: 609)
PtIP-83Ca, Cc y Cd	83Ca-1s	CCTTCCTAGCAATGCAATCCTTG (SEQ ID NO: 613)
PtIP-83Ce	GZ-550-83Ca-F	CGAAATCTCTCATCTAAGAGGCTGGATCCTAGGATGGATTACAGCAC GCTTTACAGGGAC (SEQ ID NO: 608)
PtIP-83Ce	550-12345-R	AAGTTGGCCAATCCAGAAGATGGACAAGTCTAGACTACTCCTCTCT TTCTCCTCTGCC (SEQ ID NO: 615)
PtIP-83Cf	550-9224-F1	CGAAATCTCTCATCTAAGAGGCTGGATCCTAGGATGGCCAGTGTACT GGATTACAGCAC (SEQ ID NO: 616)
PtIP-83Cf	550-9224-R1	TTAAGTTGGCCAATCCAGAAGATGGACAAGTCTAGACTACTCCTCT CGTGCCGCC (SEQ ID NO: 617)
PtIP-83Cg	550-11790.2-F	GAAATCTCTCATCTAAGAGGCTGGATCCTAGGATGGATTACAGCACT CTTTACAGGGATC (SEQ ID NO: 618)
PtIP-83Cg	GZ-550-83Ca-R	TTAAGTTGGCCAATCCAGAAGATGGACAAGTCTAGACTACTCCTCT CTTGCCGCCAGTC (SEQ ID NO: 609)

ES 2 806 473 T3

(continuación)

Gen	Cebador	Secuencia
PtIP-83Da	GZ-550-83Ca-F	CGAAATCTCTCATCTAAGAGGCTGGATCCTAGGATGGATTACAGCAC GCTTTACAGGGAC (SEQ ID NO: 608)
PtIP-83Da	550-UTR8.7-R	GTTGGCCAATCCAGAAGATGGACAAGTCTAGATTAGAGTGGCTTCGC CAGTGTCG (SEQ ID NO: 621)
PtIP-83Ea	GZ-550-83Ca-F	CGAAATCTCTCATCTAAGAGGCTGGATCCTAGGATGGATTACAGCAC GCTTTACAGGGAC (SEQ ID NO: 608)
PtIP-83Ea	550-12345-R	AAGTTGGCCAATCCAGAAGATGGACAAGTCTAGACTACTCCTCCTCT TTCTCCTCCTGCC (SEQ ID NO: 615)
PtIP-83Eb	GZ-550-83Ca-F	CGAAATCTCTCATCTAAGAGGCTGGATCCTAGGATGGATTACAGCAC GCTTTACAGGGAC (SEQ ID NO: 608)
PtIP-83Eb	550-12345-R	AAGTTGGCCAATCCAGAAGATGGACAAGTCTAGACTACTCCTCCTCT TTCTCCTCCTGCC (SEQ ID NO: 615)
PtIP-83Fa	infusion bamHI	TTTAACTTAGCCTAGGATCCATGGAATATAGCAGCTTGTAC (SEQ ID NO: 32)
PtIP-83Fa	infusion Hpal	ACTCCTTCTTT AGTT AACTT ACTCCACA TCACCCTCTTGTCTG (SEQ ID NO: 33)
PtIP-83Ch y PtIP-83Ch- like	LW13327-F1	cgaaatctctcatctaagaggctggatcctaggATGGATTACAGCACGCTTTACA GG (SEQ ID NO: 770)
PtIP-83Ch y PtIP-83Ch- like	LW13327-R1	taagttggccaatccagaagatggacaagtctagaCTACTCCTCCACCTCCTGCCT CC (SEQ ID NO: 771)
PtIP-83Fd y PtIP-83Fe	LW13327-F2	cgaaatctctcatctaagaggctggatcctaggATGACGATGGCGGCAACTG (SEQ ID NO: 772)
PtIP-83Fd y PtIP-83Fe	LW13327-R2	ggccaatccagaagatggacaagtctagaCTAGAAAGAAATTTTCCTGATAGC TGAG (SEQ ID NO: 773)
PtIP-83Ci y PtIP-83Ci-like	LW12354-F1	cgaaatctctcatctaagaggctggatcctaggATGGATTACAGCACTCTTTACA CGG (SEQ ID NO: 774)
PtIP-83Ci y PtIP-83Ci-like	LW12354-R1	taagttggccaatccagaagatggacaagtctagaCTACTCCTCTTGCCGCCAGT C (SEQ ID NO: 775)
PtIP-83Ff y PtIP-83Ff- like	LW12354-F2	cgaaatctctcatctaagaggctggatcctaggATGGCTGCCTCCGCTGCTG (SEQ ID NO: 776)
PtIP-83Ff y PtIP-83Ff-like	LW12354-R2	taagttggccaatccagaagatggacaagtctagaCTAGAAAGAAATGCGCCGG ATAG (SEQ ID NO: 777)

(continuación)

Gen	Cebador	Secuencia
PtIP-83Cj y PtIP-83Cj-like	NY012-F1	cgaaatctctcatctaagaggctggatcctaggATGGATTACAGCACGCTTTACA GG (SEQ ID NO: 778)
PtIP-83Cj y PtIP-83Cj-like	NY012-R1	taagttggccaatccagaagatggacaagtctagaCTACTCCTCCTCCTCGTG CC (SEQ ID NO: 779)
PtIP-83Ga y PtIP-83Ga-like	NY009-F1	cgaaatctctcatctaagaggctggatcctaggATGGGTGTCACAGTCGTTAGC G (SEQ ID NO: 780)
PtIP-83Ga y PtIP-83Ga-like	NY009-R1	taagttggccaatccagaagatggacaagtctagaTTAGCTGACGACCTGATCAT CGC (SEQ ID NO: 781)
PtIP-83Fg, Fi, y Fi-like	NY009-F2	cgaaatctctcatctaagaggctggatcctaggATGGAGTATGGCAGCTTGAT GG (SEQ ID NO: 782)
PtIP-83Fg, Fi, y Fi-like	NY009-R2a	gttgccaatccagaagatggacaagtctagaCTATAACTCCGCATCAGCTCGTT G (SEQ ID NO: 783)
PtIP-83Fh	NY009-F3	cgaaatctctcatctaagaggctggatcctaggATGGAGTACTCCGACTTGTATG AGG (SEQ ID NO: 784)
PtIP-83Fh	NY009-R3	taagttggccaatccagaagatggacaagtctagaTCACTCCTCATCGACTCCC G (SEQ ID NO: 785)

Se recuperó diversidad adicional mediante amplificación por la PCR con cebadores diseñados para las regiones no codificantes que flanquean los homólogos identificados. Se diseñaron cebadores para secuencias conservadas en las regiones 5' y 3' no traducidas de los aciertos por BLAST de PtIP-83Ca en la base de datos de transcriptoma interna DUPONT PIONEER. Los pares de cebadores (1) GCCTTTATCGACTCCTAATTCACACC (SEQ ID NO: 626) y CCACATTGTGCATTACGACCAC (SEQ ID NO: 627) y (2) CCAGTGATTTGAGTTCCTTCATTATG (SEQ ID NO: 628) y GAACAGTACATTGACTGCATGTGC (SEQ ID NO: 629) se usaron para generar productos de la PCR a partir de ADNc de PS-11481 y PS-12345. Los productos de la PCR resultantes se clonaron con extremos romos usando el kit de clonación para la PCR Zero Blunt® TOPO® (Invitrogen) y se analizó la secuencia. A partir de este análisis, los homólogos PtIP-83Cg, Da, Ea y Eb se identificaron y se subclonaron en el vector transitorio de plantas. Los cebadores de clonación se muestran en la tabla 8.

La identidad de secuencia de aminoácidos de los homólogos de PtIP-83Aa calculada usando el algoritmo de Needleman-Wunsch, implementado en el programa Needle (conjunto de herramientas EMBOSS) se muestra en la tabla 9a - 9c.

Tabla 9a

	PtIP-83Ca SEQ ID NO: 5	PtIP-83Cb SEQ ID NO: 7	PtIP-83Cc SEQ ID NO: 9	PtIP-83Cd SEQ ID NO: 11	PtIP-83Ce SEQ ID NO: 13	PtIP-83Cf SEQ ID NO: 15	PtIP-83Cg SEQ ID NO: 17	PtIP-83Ch-like	PtIP-83Ch	PtIP-83Ci-like
PtIP-83Aa SEQ ID NO: 1	71,4	71,2	71,9	72,0	71,5	77,4	71,5	74,8	74,8	70,9
PtIP-83Ca SEQ ID NO: 5	-	76,4	98,5	98,2	98,0	79,3	76,6	80,6	80,6	75,8

(continuación)

	PtIP-83Ca SEQ ID NO: 5	PtIP-83Cb SEQ ID NO: 7	PtIP-83Cc SEQ ID NO: 9	PtIP-83Cd SEQ ID NO: 11	PtIP-83Ce SEQ ID NO: 13	PtIP-83Cf SEQ ID NO: 15	PtIP-83Cg SEQ ID NO: 17	PtIP-83Ch-like	PtIP-83Ch	PtIP-83Ci-like
PtIP-83Cb SEQ ID NO: 7	-	-	76,7	76,8	76,3	77,6	98,6	78,0	78,0	96,6
PtIP-83Cc SEQ ID NO: 9	-	-	-	99,8	99,5	79,1	76,9	80,8	80,8	75,8
PtIP-83Cd SEQ ID NO: 11	-	-	-	-	99,3	79,3	76,9	80,9	80,9	75,8
PtIP-83Ce SEQ ID NO: 13	-	-	-	-	-	78,7	76,5	80,6	80,6	75,6
PtIP-83Cf SEQ ID NO: 15	-	-	-	-	-	-	77,8	84,0	84,0	77,3
PtIP-83Cg SEQ ID NO: 17	-	-	-	-	-	-	-	78,2	78,2	97,1
PtIP-83Ch-like	-	-	-	-	-	-	-	-	99,9	77,4
PtIP-83Ch	-	-	-	-	-	-	-	-	-	77,4
PtIP-83Ci-like	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PtIP-83Ci	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PtIP-83Cj-like	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PtIP-83Cj	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PtIP-83Da SEQ ID NO: 19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PtIP-83Ea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PtIP-83Eb	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PtIP-83Fa SEQ ID NO: 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PtIP-83Fb	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PtIP-83Fd	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PtIP-83Fe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PtIP-83Ff-like	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PtIP-83Ff	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PtIP-83Fg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PtIP-83Fh	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PtIP-83Fi-like	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PtIP-83Fi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PtIP-83Ga-like	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 9b

	PtIP-83Ci	PtIP-83Cj-like	PtIP-83Cj	PtIP-83Da SEQ ID NO: 19	PtIP-83Ea	PtIP-83Eb	PtIP-83Fa SEQ ID NO: 3	PtIP-83Fb	PtIP-83Fd
PtIP-83Aa SEQ ID NO: 1	71,0	75,5	73,6	64,7	55,8	55,4	49,8	50,1	50,8
PtIP-83Ca SEQ ID NO: 5	75,9	79,5	77,5	89,7	68,6	79,1	48,8	48,3	48,8
PtIP-83Cb SEQ ID NO: 7	96,7	79,5	77,2	68,8	59,3	60,2	49,7	49,3	50,4
PtIP-83Cc SEQ ID NO: 9	76,0	79,8	77,8	91,1	70,1	80,4	49,2	48,7	49,1
PtIP-83Cd SEQ ID NO: 11	76,0	79,9	77,9	90,8	70,1	80,2	49,2	48,7	49,2

(continuación)

	PtIP-83Ci	PtIP-83Cj-like	PtIP-83Cj	PtIP-83Da SEQ ID NO: 19	PtIP-83Ea	PtIP-83Eb	PtIP-83Fa SEQ ID NO: 3	PtIP-83Fb	PtIP-83Fd
PtIP-83Ce SEQ ID NO: 13	75,7	79,8	77,8	90,7	70,5	80,9	49,3	48,8	48,9
PtIP-83Cf SEQ ID NO: 15	77,4	87,1	84,8	71,4	60,5	61,8	49,3	48,9	52,8
PtIP-83Cg SEQ ID NO: 17	97,2	79,6	77,4	69,1	59,3	60,4	49,5	49,4	50,5
PtIP-83Ch-like	77,6	84,9	82,6	72,5	62,5	62,9	50,6	50,6	52,5
PtIP-83Ch	77,6	84,9	82,6	72,5	62,5	62,9	50,6	50,7	52,5
PtIP-83Ci-like	99,9	79,0	76,8	68,1	58,9	59,9	49,9	49,8	49,3
PtIP-83Ci	-	79,1	76,9	68,2	59,1	59,9	50,1	49,9	49,4
PtIP-83Cj-like	-	-	97,0	71,7	61,1	62,7	50,7	50,7	51,5
PtIP-83Cj	-	-	-	69,7	61,6	60,7	50,3	50,3	50,4
PtIP-83Da SEQ ID NO: 19	-	-	-	-	61,4	71,7	43,5	43,0	44,4
PtIP-83Ea	-	-	-	-	-	51,6	38,7	38,6	38,7
PtIP-83Eb	-	-	-	-	-	-	38,8	38,2	37,9
PtIP-83Fa SEQ ID NO: 3	-	-	-	-	-	-	-	97,1	48,4
PtIP-83Fb	-	-	-	-	-	-	-	-	48,7
PtIP-83Fd	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PtIP-83Fe	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PtIP-83Ff-like	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PtIP-83Ff	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PtIP-83Fg	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PtIP-83Fh	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PtIP-83Fi-like	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PtIP-83Fi	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PtIP-83Ga-like	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 9c

	PtIP-83Fe	PtIP-83Ff-like	PtIP-83Ff	PtIP-83Fg	PtIP-83Fh	PtIP-83Fi-like	PtIP-83Fi	PtIP-83Ga-like	PtIP-83Ga
PtIP-83Aa SEQ ID NO: 1	51,0	51,1	50,8	49,8	47,3	50,2	50,2	34,5	34,6
PtIP-83Ca SEQ ID NO: 5	49,0	49,2	49,2	47,8	45,6	47,4	47,4	35,0	35,1
PtIP-83Cb SEQ ID NO: 7	50,5	51,0	51,0	48,0	47,3	47,4	47,4	34,5	34,6
PtIP-83Cc SEQ ID NO: 9	49,2	49,7	49,7	48,1	46,0	47,6	47,6	35,0	35,1
PtIP-83Cd SEQ ID NO: 11	49,3	49,8	49,8	48,2	46,1	47,7	47,7	35,1	35,2
PtIP-83Ce SEQ ID NO: 13	49,0	49,5	49,5	48,2	46,0	47,7	47,7	35,0	35,1
PtIP-83Cf SEQ ID NO: 15	52,5	51,5	51,5	49,7	48,3	49,3	49,3	35,5	35,6
PtIP-83Cg SEQ ID NO: 17	50,7	50,4	50,4	47,8	46,9	47,2	47,2	34,5	34,6
PtIP-83Ch-like	52,4	51,5	51,6	49,7	48,4	49,4	49,4	34,6	34,7

(continuación)

	PtIP-83Fe	PtIP-83Ff-like	PtIP-83Ff	PtIP-83Fg	PtIP-83Fh	PtIP-83Fi-like	PtIP-83Fi	PtIP-83Ga-like	PtIP-83Ga
PtIP-83Ch	52,4	51,5	51,6	49,7	48,1	49,7	49,7	34,7	34,8
PtIP-83Ci-like	49,9	50,9	50,5	47,9	47,0	47,6	47,6	34,6	34,7
PtIP-83Ci	50,1	51,0	50,7	48,0	47,1	47,7	47,7	34,5	34,6
PtIP-83Cj-like	51,5	51,5	51,5	49,3	46,7	49,2	49,2	35,2	35,3
PtIP-83Cj	50,4	50,2	50,2	48,9	46,1	48,8	48,8	34,8	34,9
PtIP-83Da SEQ ID NO: 19	44,6	44,6	44,6	42,5	40,5	42,0	42,0	30,5	30,6
PtIP-83Ea	38,6	38,7	38,7	39,6	36,9	39,3	39,3	29,0	29,1
PtIP-83Eb	38,1	38,7	38,7	36,6	36,1	36,4	36,4	27,4	27,5
PtIP-83Fa SEQ ID NO: 3	48,3	48,9	49,5	73,4	64,6	71,9	71,9	31,8	31,9
PtIP-83Fb	48,8	48,9	48,9	73,0	64,3	71,8	71,8	31,9	32,0
PtIP-83Fd	96,5	72,9	73,0	49,9	47,7	49,2	49,3	33,8	33,7
PtIP-83Fe	-	72,9	73,0	50,0	47,7	49,2	49,3	33,5	33,4
PtIP-83Ff-like	-	-	99,9	49,1	46,5	48,4	48,5	33,1	33,1
PtIP-83Ff	-	-	-	49,1	46,5	48,4	48,5	33,2	33,2
PtIP-83Fg	-	-	-	-	66,4	94,8	94,9	31,8	31,9
PtIP-83Fh	-	-	-	-	-	65,3	65,4	31,1	31,1
PtIP-83Fi-like	-	-	-	-	-	-	99,9	32,1	32,2
PtIP-83Fi	-	-	-	-	-	-	-	32,2	32,3
PtIP-83Ga-like	-	-	-	-	-	-	-	-	99,9

Ejemplo 4: Expresión transitoria en hojas y bioensayo con insectos

- 5 Para confirmar la actividad de PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1) se usó un sistema de expresión transitoria bajo el control de un promotor vírico de pDMMV y/o AtUBQ10 (Dav, et. al., (1999) Plant Mol. Biol. 40:771-782; Norris SR et al (1993) Plant Mol Biol. 21(5):895-906). Se conoce bien en la técnica el método de agroinfiltración para introducir una suspensión de células de *Agrobacterium* en células vegetales de tejidos intactos, de tal forma que puede medirse o estudiarse la infección reproducible y la posterior expresión de transgenes derivados de plantas (Kapila, et. al., (1997) Plant Science 122:101-108). Brevemente, se agroinfiltraron el estado no foliado de alubia (alubia común, *Phaseolus vulgaris*) o soja (*Glycine max*) con cultivos bacterianos normalizados de cepas de ensayo y de control. Después de 4 a 7 días, se cortaron discos foliares de cada plántula y se infestaron con 2 neonatos de falso medidor de la soja (SBL) (*Chrysodeixis includens*), 2 neonatos de gusano elotero (CEW) (*Helicoverpa zea*), 2 neonatos de gusano cogollero (*Spodoptera frugiperda*) o 4 neonatos de barrenador del maíz europeo (ECB) (*Ostrinia nubilalis*) solos. Los discos foliares de control se generaron con *Agrobacterium* que contenía únicamente vector de expresión de marcador de fluorescencia DsRed2 (Clontech™, 1290 Terra Bella Ave. Mountain View, CA 94043). Los discos foliares de plantas no infiltradas se incluyeron como un segundo control. El consumo de tejido foliar verde se puntuó dos (CEW, FAW) o tres (ECB, SBL, FAW) días después de la infestación y se les dio puntuaciones de 0 a 9. El PtIP-83Aa expresado de manera transitoria (SEQ ID NO: 1), protegió a los discos foliares frente al consumo por los insectos infestados, mientras que se observó el consumo total del tejido verde para el control negativo y el tejido no tratado (tabla 10). La expresión transitoria de proteína PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1) se confirmó mediante identificación de proteínas basada en espectrometría de masas usando extractos de proteínas tripsinizados de tejidos foliares infiltrados (Patterson, (1998) 10(22):1-24, Current Protocol in Molecular Biology, publicado por John Wiley & Son Inc). La expresión transitoria puede verificarse usando polipéptidos de PtIP-83 marcados con HA o EPEA mediante análisis de Western de los marcadores de HA o EPEA.

Tabla 10

Expresión transitoria	Consumo de disco foliar (escala de 1 a 9)			
	FAW	CEW	SBL	ECB
PtIP-83Aa	8,3	8,3	8,6	8,9
Valor	Descripción			
1	el disco foliar está consumido en más de un 90 %			
2	el disco foliar está consumido en un 70-80 %			
3	el disco foliar está consumido en un 60-70 %			
4	el disco foliar está consumido en un 50-60 %			
5	el disco foliar está consumido en un 40-50 %			
6	el disco foliar está consumido en menos de un 30 %			
7	el disco foliar está consumido en menos de un 10 %			
8	el disco foliar tiene únicamente unos pocos agujeros			
9	el disco foliar no ha sido tocado por el insecto			

5 Se validó la actividad de PtIP-83Fa usando el sistema de expresión transitoria en alubia y se observó que era comparable a PtIP-83Aa. PtIP-83Fa mostró un espectro de actividad insecticida similar, excepto por que carecía de actividad contra el FAW (tabla 11).

Tabla 11

Experimento transitorio	Consumo de disco foliar (escala de 1 a 9)			
	FAW	CEW	SBL	ECB
PtIP-83Fa	1,0	6,8	8,1	7,4
Control de vector	1,7	2,3	1,1	1,8
blanco	1,0	1,1	1,4	1,0

10 La actividad de PtIP-83Ca (SEQ ID NO: 5), PtIP-83Cb (SEQ ID NO: 7), PtIP-83Cc (SEQ ID NO: 9), PtIP-83Cd (SEQ ID NO: 11), PtIP-83Ce (SEQ ID NO: 13), PtIP-83Cf (SEQ ID NO: 15), PtIP-83Cg (SEQ ID NO: 17), PtIP-83Da (SEQ ID NO: 19), PtIP-83Ea, PtIP-83Eb, PtIP-83Fb, PtIP-83Ch, PtIP-83Ch-like, PtIP-83Fd, PtIP-83Fe, PtIP-83Ci, PtIP-83Ci-like, PtIP-83Ff y PtIP-83Ff-like también se validó usando un sistema de expresión transitoria en alubia. Los espectros de actividad para todos los homólogos de PtIP-83 se resumen en la tabla 12, donde un "+" indica una puntuación de actividad promedio de $\leq 60\%$ de disco foliar consumido y un "-" indica una puntuación media de actividad de $\geq 60\%$ disco foliar consumido.

15

Tabla 12

	FAW	CEW	SBL	ECB		FAW	CEW	SBL	ECB
PtIP-83Aa	+	+	+	+	PtIP-83Ch	-	-	-	+
PtIP-83Ca	-	+	+	+	PtIP-83Ch-like	-	-	-	+
PtIP-83Cb	+	+	+	-	PtIP-83Fd	-	-	+	-
PtIP-83Cc	+	+	+	+	PtIP-83Fe	-	-	-	-
PtIP-83Cd	+	+	+	+	PtIP-83Ci	+	+	+	+
PtIP-83Ce	-	+	+	+	PtIP-83Ci-like	+	+	+	+
PtIP-83Cf	-	-	+	-	PtIP-83Ff	-	-	-	-
PtIP-83Cg	+	+	+	+	PtIP-83Ff-like	+	-	+	+
PtIP-83Da	-	-	-	-	PtIP-83Cj	no analizado			
PtIP-83Ea	-	-	-	+	PtIP-83Cj-like	no analizado			
PtIP-83Eb	-	-	-	-	PtIP-83Ga	no analizado			
PtIP-83Fa	-	+	+	+	PtIP-83Ga-like	no analizado			
PtIP-83Fb		+	+	+	PtIP-83Fg	no analizado			
					PtIP-83Fh	no analizado			
					PtIP-83Fi	no analizado			
					PtIP-83Fi-like	no analizado			

Ejemplo 5: Expresión en baculovirus de polipéptidos de PtIP-83Aa

5 El gen que codifica PtIP-83Aa se subclonó en el vector dual pFastBac™ (Invitrogen®) con el codón de terminación eliminado para la traducción C-terminal de una adición de marcador de 10x-histidina. Este vector se transformó en células *DH10Bac* para generar baculovirus. Estos baculovirus se usaron para infectar células de insecto sf9 y se incubaron durante 72 horas a 27 °C. Las células de insecto infectadas se recogieron por centrifugación. El sedimento de cultivo de células se suspendió con 100 ml de tampón de lisis (1XPBS, glicerol al 10 %, con inhibidor de proteasa y benzonasa) y se incubó a 4 °C durante 5 min con agitación, homogeneizando después dos veces. El lisado se
10 centrifugó a 16000 rpm durante 20 min. Se guardó el sobrenadante y se cargó en columnas de 2 ml de resina Ni-NTA Hi-Bind (Novagen, n.º de cat. 70666) preequilibradas con tampón de elución (1XPBS, glicerol al 10 %). Después, se eluyeron las columnas secuencialmente con 10 ml de tampón de elución que contenía 10, 20, 50 y 250 mM de imidazol. Las muestras se analizaron mediante SDS-PAGE. Las fracciones purificadas (E250) se concentraron usando
15 filtros de centrifugación 100K Amicon® Ultra (Millipore) a -0,5 mg/ml y demostraron una actividad insecticida contra CEW, ECB, FAW y SBL similar al espectro de actividad obtenido usando discos foliares con expresión transitoria.

Ejemplo 6: Transformación mediada por *Agrobacterium* de maíz y regeneración de plantas transgénicas

20 Para la transformación mediada por *Agrobacterium* de maíz con secuencias de nucleótidos de PtIP-83, tales como PtIP-83Aa, PtIP-83Aa ModA (con codones optimizados) y PtIP-83Aa ModB (con codones optimizados), puede usarse el método de Zhao (Patente de los Estados Unidos n.º 5.981.840 y Publicación de Patente PCT número WO 1998/32326). Brevemente, se aislaron embriones inmaduros de maíz y se pusieron en contacto los embriones con una suspensión de *Agrobacterium* en condiciones en las que las bacterias son capaces de transferir la secuencia de nucleobases (PtIP-83Aa, PtIP-83Aa ModA (con codones optimizados) y PtIP-83Aa ModB (con codones optimizados)
25 a al menos una célula de al menos uno de los embriones inmaduros (etapa 1: la etapa de infección). En esta etapa, pueden sumergirse los embriones inmaduros en una suspensión de *Agrobacterium* para iniciar la inoculación. Los embriones se cocultivaron durante un tiempo con el *Agrobacterium* (etapa 2: la etapa de cocultivo). Los embriones inmaduros pueden cultivarse en medio sólido después de la etapa de infección. Después de este periodo de cocultivo se contempla una etapa de "reposo" opcional. En esta etapa de reposo, los embriones se incubaron en presencia de
30 al menos un antibiótico que se sabe que inhibe el crecimiento de *Agrobacterium* sin la adición de un agente selectivo para la transformación de plantas (etapa 3: etapa de reposo). Los embriones inmaduros se cultivaron sobre medio sólido con antibiótico, pero sin un agente de selección, para eliminación de *Agrobacterium* y para una fase de reposo para las células infectadas. A continuación, los embriones inoculados se cultivaron sobre medio que contenía un agente de selección y se recupera el callo transformado en crecimiento (etapa 4: la etapa de selección). Los embriones
35 inmaduros se cultivaron sobre medio sólido con un agente de selección, dando como resultado el crecimiento selectivo de células transformadas. Después, los callos se regeneraron en plantas (etapa 5: la etapa de regeneración) y los callos se cultivaron en medio selectivo sobre medio sólido para regenerar las plantas.

Ejemplo 7: Transformación y regeneración de soja (*Glycine max*)

40 Se generan líneas de soja transgénicas mediante el método de bombardeo con pistola de partículas (Klein et al., Nature (Londres) 327:70-73 (1987); Patente de los Estados Unidos n.º 4.945.050) usando un instrumento biolístico BIORAD PDS1000/He y o bien el plásmido o el fragmento de ADN. Se usan las siguientes soluciones madre y medios para la transformación y regeneración de plantas de soja:

Soluciones madre:

Solución madre de sulfato 100 X:

37,0 g de MgSO₄.7H₂O, 1,69 g de MnSO₄.H₂O, 0,86 g de ZnSO₄.7H₂O, 0,0025 g de CuSO₄.5H₂O

Solución madre de haluros 100 X:

30,0 g de CaCl₂.2H₂O, 0,083 g de KI, 0,0025 g de CoCl₂.6H₂O

Solución madre de P, B, Mo 100X:

18,5 g de KH₂PO₄, 0,62 g de H₃BO₃, 0,025 g de Na₂MoO₄.2H₂O

Solución madre de Fe EDTA 100X:

3,724 g de Na₂EDTA, 2,784 g de FeSO₄.7H₂O

Solución madre de 2,4-D:

10 mg/ml de Vitamina

Vitaminas B5, solución madre 1000X:

100,0 g de mio-inositol, 1,0 g de ácido nicotínico, 1,0 g de piridoxina HCl, 10 g de tiamina.HCl.

Medio (por litro):

Medio sólido SB199:

65 1 paquete de sales MS (Gibco/ BRL - n.º de cat. 11117-066), 1 ml de solución madre 1000X de vitaminas B5, 30 g de sacarosa, 4 ml de 2,4-D (concentración final de 40 mg/l), pH 7,0, 2 gm de Gelrite

ES 2 806 473 T3

Medio sólido SB1:

5 1 paquete de sales MS (Gibco/ BRL - n.º de cat. 11117-066), 1 ml de solución madre 1000X de vitaminas B5, 31,5 g de glucosa, 2 ml de 2,4-D (concentración final de 20 mg/l), pH 5,7, 8 g de TC agar

SB196:

10 10 ml de cada una de las soluciones madre 1-4 anteriores, 1 ml de solución madre de vitamina B5, 0,463 g de (NH₄)₂ SO₄, 2,83 g de KNO₃, 1 ml de solución madre de 2,4-D, 1 g de asparagina, 10 g de sacarosa, pH 5,7

SB71-4:

15 Sales B5 de Gamborg, 20 g de sacarosa, 5 g de TC agar, pH 5,7.

SB103:

20 1 pk. de mezcla de sales de Murashige y Skoog, 1 ml de solución madre de vitamina B5, 750 mg de MgCl₂ hexahidratado, 60 g de maltosa, 2 g de Gelrite™, pH 5,7.

SB166:

SB103 suplementado con 5 g por litro de carbón activado.

25 Inicio del cultivo en suspensión embriogénico de soja:

30 Se seleccionan vainas con semillas inmaduras de plantas de soja disponibles 45-55 días después de plantar, se retiran de sus cáscaras y se colocan en una caja magenta esterilizada. Las semillas de soja se esterilizan removiéndolas durante 15 min en una solución al 5 % de Clorox® con 1 gota de jabón Ivory™ (es decir, 95 ml de agua destilada autoclavada más 5 ml de Clorox® y 1 gota de jabón, bien mezclado). Las semillas se enjuagan usando 2 l de agua destilada estéril y las de menos de 3 mm se colocan en portaobjetos para microscopio individuales. Se corta el extremo pequeño de la semilla y se presionan los cotiledones fuera de la vaina de la semilla. Los cotiledones se transfieren a placas que contienen medio SB199 (25-30 cotiledones por placa) durante 2 semanas, después se transfieren a SB1 durante 2-4 semanas. Las placas se envuelven con cinta de fibra. Después de este tiempo, se cortan los embriones secundarios y se colocan en medio líquido SB196 durante 7 días.

Condiciones de cultivo:

40 Los cultivos en suspensión embriogénicos de soja (cv. 93Y21) se mantuvieron en 50 ml de medio líquido SB196 en un agitador rotatorio, 100 - 150 rpm, 26 °C con un fotoperiodo de 16:8 h de día/noche con una intensidad de luz de 80-100 µE/m²/s. Los cultivos se subcultivaron cada 7-14 días inoculando una cantidad de hasta una cantidad © de una moneda de diez centavos (los cúmulos juntos) en 50 ml de líquido SB196 fresco.

Preparación del ADN para el bombardeo:

45 En los procedimientos de bombardeo con pistola de partículas, es posible usar en forma purificada 1) plásmido de ADN completo; o 2) fragmentos de ADN que contienen únicamente el o los casetes de expresión de ADN recombinantes de interés. Por cada diecisiete transformaciones de bombardeo, se preparan 85 µl de suspensión que contienen de 1 a 90 picogramos (pg) de ADN plasmídico por par de bases de cada plásmido de ADN. Los plásmidos o fragmentos de ADN se coprecipitan sobre partículas de oro como se expone a continuación. Los ADN en suspensión se añaden a 50 µl de una suspensión de 10 - 60 mg/ml de partículas de oro de 0,6 µm y después se combinaron con 50 µl de CaCl₂ (2,5 M) y 20 µl de espermidina (0,1 M). La mezcla se agita vorticialmente durante 5 s, se centrifuga en una microcentrifugadora durante 5 s y se retira el sobrenadante. Las partículas recubiertas con ADN se lavan posteriormente una vez con 150 µl de etanol al 100 %, se agitan vorticialmente y se centrifugan nuevamente en una microcentrifugadora, después se resuspenden en 85 µl de etanol anhidro. Después se cargan cinco µl de las partículas de oro recubiertas con ADN en cada disco macrotransportador.

Preparación de tejido y bombardeo con ADN:

60 Se colocan aproximadamente 100 mg de cultivo en suspensión de dos semanas de edad en una placa de Petri vacía de 60 mm X 15 mm y el líquido residual se retira del tejido usando una pipeta. El tejido se coloca aproximadamente a 9 cm (3,5 pulgadas) de distancia desde la pantalla de retención y se bombardea una vez cada placa de tejido. La presión de ruptura de la membrana se fija a 4481,5 kPa (650 psi) y se evacúa la cámara a -94818 Pa (-28 pulgadas de Hg). Después del bombardeo, se divide el tejido de cada placa entre dos matraces, se vuelve a colocar en medio líquido y se cultiva como se ha descrito anteriormente.

Selección de embriones transformados y regeneración de plantas:

Después del bombardeo, se divide el tejido de cada placa bombardeada y se coloca en dos matraces de medio de mantenimiento de cultivo líquido SB196 por placa de tejido bombardeado. Siete días después del bombardeo, se reemplaza el medio líquido de cada matraz con medio de mantenimiento de cultivo SB196 fresco suplementado con 100 ng/ml de agente selectivo (medio de selección). Para la selección de células de soja transformadas, el agente de selección usado puede ser un compuesto de sulfonilurea (SU) con el nombre químico, 2-cloro-N-((4-metoxi-6 metil-1,3,5-triazin-2-il)aminocarbonil)bencenosulfonamida (nombres comunes: DPX-W4189 y clorsulfurón). El clorsulfurón es el principio activo en el herbicida de sulfonilurea de DuPont, GLEAN®. El medio de selección que contiene SU se reemplaza cada dos semanas durante 8 semanas. Después del periodo de selección de 8 semanas, se observan islas de tejido verde transformado que crecen a entre grupos embriogénicos necróticos no transformados. Estos supuestos eventos transgénicos se aíslan y mantienen en medio líquido SB196 con SU a 100 ng/ml durante otras 5 semanas con cambio de medio cada 1-2 semanas para generar nuevos cultivos en suspensión embriogénicos transformados expandidos clonalmente. Los embriones pasarán un total de aproximadamente 13 semanas en contacto con la SU. Los cultivos en suspensión se subcultivan y mantienen como grupos de embriones inmaduros y también se regeneran en plantas completas mediante maduración y germinación de embriones somáticos individuales.

Los embriones somáticos se volvieron adecuados para la germinación después de cuatro semanas en medio de maduración (1 semana en SB166 seguido de 3 semanas en SB103). Después se retiran del medio de maduración y se secan en placas de Petri secas durante hasta siete días. Los embriones secos se colocan posteriormente en medio SB71-4 donde se permite que germinen en las mismas condiciones de luz y temperatura a las descritas anteriormente. Los embriones germinados se transfieren a medio de siembra y se cultivan hasta la madurez para la producción de semillas.

25 Ejemplo 8 - Transformación por bombardeo de partículas y regeneración de plantas transgénicas

Se bombardean embriones de maíz inmaduros procedentes de plantas donantes de invernadero con un plásmido que contiene una secuencia de nucleótidos que codifica la proteína insecticida. Se pelan las mazorcas y se esterilizan superficialmente en lejía Clorox® al 30 % más detergente Micro al 0,5 % durante 20 minutos y se aclara dos veces con agua estéril. Los embriones inmaduros se escinden y se colocan en el embrión con el eje hacia abajo (escutelo hacia arriba), 25 embriones por placa, en medio 560Y durante 4 horas y después se alinean en la zona diana de 2,5 cm en la preparación para el bombardeo. Se precipita un vector plasmídico de ADN que comprende la secuencia de nucleótidos que codifica la proteína insecticida ligada operativamente a un promotor sobre gránulos de wolframio de 1,1 µm (diámetro medio) usando un procedimiento de precipitación con CaCl₂ como se indica a continuación: 100 µl de partículas de wolframio preparadas en agua; 10 µl (1 µg) de ADN en tampón de Tris EDTA (1 µg de ADN total); 100 µl de CaCl₂ 2,5 M y 10 µl de espermidina 0.1 M.

Cada reactivo se añade secuencialmente a la suspensión de partículas de wolframio, mantenida al mismo tiempo en el vórtex multitubo. La mezcla final se somete a ultrasonidos brevemente y se permite que se incube con agitación vorticial constante durante 10 minutos. Después del periodo de precipitación, los tubos se centrifugan brevemente, se retira el líquido, se lava con 500 ml de etanol al 100 % y se centrifuga durante 30 segundos. Nuevamente, se retira el líquido y se añaden 105 µl de etanol al 100 % sobre el gránulo de la partícula de wolframio final. Para el bombardeo con pistola de partículas, las partículas de wolframio/ADN se someten a ultrasonidos brevemente y se aplican puntualmente 10 µl en el centro de cada macrovehículo y se permite que se sequen durante aproximadamente 2 minutos antes del bombardeo. Las placas de muestras se bombardean al nivel n.º 4 en una pistola de partículas. Todas las muestras reciben un solo disparo a 4481,6 kPa (650 PSI), tomándose un total de diez alícuotas de cada tubo de partículas/ADN preparado.

Después del bombardeo, los embriones se mantienen en medio 560Y durante 2 días, después se transfieren a medio de selección 560R que contenía 3 mg/litro de Bialafós y se subcultivó cada 2 semanas. Después de aproximadamente 10 semanas de selección, se transfieren clones de callos resistentes a selección a medio 288J para iniciar la regeneración de la planta. Después de la maduración de embriones somáticos (2-4 semanas), se transfieren los embriones somáticos bien desarrollados a medio para germinación y se transfieren a la sala de cultivo iluminada. Aproximadamente 7-10 días después, se transfieren las plántulas en desarrollo a medio sin hormonas 272V en tubos durante 7-10 días hasta que las plántulas están bien establecidas. Las plantas se transfieren después a insertos en bandejas (equivalentes a maceta de 6,35 cm (2,5 pulgadas)) que contienen tierra para maceta y se cultivan durante 1 semana en una cámara de cultivo, se cultivaron posteriormente durante 1-2 semanas adicionales en el invernadero, después se transfirieron a 600 macetas clásicas (6,06 l (1,6 galones)) y se cultivaron hasta su madurez. Se monitorizan las plantas y se puntúa la expresión de un polipéptido de PtIP-83 mediante ensayos conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, inmunoensayos y transferencia de Western.

Las plantas de maíz transgénicas positivas para la expresión de proteínas insecticidas se ensayaron respecto de su actividad plaguicida usando bioensayos convencionales conocidos en la técnica. Dichos métodos incluyen, por ejemplo, bioensayos de escisión de la raíz y bioensayos de plantas completas. Véase, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º US 2003/0120054 y la Publicación Internacional n.º WO 2003/018810.

El medio de bombardeo (560Y) comprende 4,0 g/l de sales basales N6 (SIGMA C-1416), 1,0 ml/l de mezcla de vitaminas de Eriksson (1000.X.SIGMA-1511), 0,5 mg/l de tiamina HCl, 120,0 g/l de sacarosa, 1,0 mg/l de 2,4-D y 2,88 g/l de L-prolina (con el volumen enrasado con D-I H₂O después de ajustarlo a pH 5,8 con KOH); 2,0 g/l de Gelrite (añadidos después de enrasar hasta el volumen con D-I H₂O) y 8,5 mg/l de nitrato de plata (añadido después de esterilizar el medio y enfriarlo a temperatura ambiente). El medio de selección (560R) comprende 4,0 g/l de sales basales N6 (SIGMA C-1416), 1,0 ml/l de mezcla de vitaminas de Eriksson (1000.X.SIGMA-1511), 0,5 mg/l de tiamina HCl, 30,0 g/l de sacarosa y 2,0 mg/l de 2,4-D (con el volumen enrasado con D-I H₂O después de ajustar a pH 5,8 con KOH); 3,0 g/l de Gelrite (añadidos después de enrasar hasta el volumen con D-I H₂O) y 0,85 mg/l de nitrato de plata y 3,0 mg/l de bialafós (ambos añadidos después de esterilizar el medio y enfriarlo a temperatura ambiente).

El medio de regeneración de plantas (288J) comprende 4,3 g/l de sales MS (GIBCO 11117-074), 5,0 ml/l de solución madre de vitaminas MS (0,100 g de ácido nicotínico, 0,02 g/l de tiamina HCl, 0,10 g/l de piridoxina HCl y 0,40 g/l de glicina, con el volumen enrasado con D-I H₂O purificada) (Murashige y Skoog, (1962) *Physiol. Plant.* 15:473), 100 mg/l de mioinositol, 0,5 mg/l de zeatina, 60 g/l de sacarosa y 1,0 ml/l de ácido abscísico 0,1 mM (con el volumen enrasado con D-I H₂O purificada después de ajustar a pH 5,6); 3,0 g/l de Gelrite (añadidos después de enrasar hasta el volumen con D-I H₂O) y 1,0 mg/l de ácido indolacético y 3,0 mg/l de bialafós (añadido después de esterilizar el medio y enfriarlo a 60 °C). El medio sin hormonas (272V) comprende 4,3 g/l de sales MS (GIBCO 11117-074), 5,0 ml/l de solución madre de vitaminas MS (0,100 g/l de ácido nicotínico, 0,02 g/l de tiamina HCl, 0,10 g/l de piridoxina HCl y 0,40 g/l de glicina, con el volumen enrasado con D-I H₂O purificada), 0,1 g/l de mio-inositol y 40,0 g/l de sacarosa (con el volumen enrasado con D-I H₂O purificada después de ajustar el pH a 5,6) y 6 g/l de bacto-agar (añadido después de enrasar el volumen con D-I H₂O purificada), esterilizado y enfriado a 60 °C.

Ejemplo 9. Eficacia de control de insectos de plantas de soja y maíz transformadas de manera estable contra un amplio espectro de insectos lepidópteros

Se cortan discos foliares de las plantas transformadas y se evalúa la actividad insecticida de los polipéptidos de PtIP-83 contra el falso medidor de la soja (SBL) (*Chrysodeixis includens*), gusano elotero, (CEW) (*Helicoverpa zea*), barrenador del maíz europeo (ECB) (*Ostrinia nubilalis*), oruga de las leguminosas (VBC) (*Anticarsia gemmatalis*) y gusano cogollero (*Spodoptera frugiperda*).

Ejemplo 10. Quimeras entre PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1) y PtIP-50Aa (SEQ ID NO: 34)

Para generar variantes activas de un solo componente con secuencias diversificadas, se generaron quimeras entre PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1) y PtIP50Aa (SEQ ID NO: 34) mediante montaje solapante de múltiples fragmentos de la PCR (Gibson Assembly Cloning Kit, New England Biolabs Inc.). Se construyó un total de 6 quimeras: La tabla 13 muestra los puntos de sobrecruzamiento y el % de identidad de secuencia respecto de PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1).

Tabla 13

Denominación de la quimera	Sobrecruzamiento inicial	Sobrecruzamiento final	% de id. de sec. con PtIP-83Aa	Activo contra falso medidor de la soja
Quimera 1	Q334	S473	94	No
Quimera 2	G469	N615	95	No
Quimera 3	P610	E713	95	Sí
Quimera 4	P754	E873	94	No
Quimera 5	F823	E873	98	Sí
Quimera 6	Q334	E713	85	No

Los números de posición de sobrecruzamiento se basan en el alineamiento mostrado en la figura 3

Los genes de las quimeras se clonaron en un vector de expresión transitoria en plantas y se llevaron a cabo ensayos de actividad en SBL como se ha descrito en el ejemplo 4.

Ejemplo 11 - Identificación de motivos que afectan a la función de proteína de PtIP-83Aa

Para identificar el espacio de secuencia que afecta a la estabilidad estructural y la función insecticida de PtIP-83Aa, se identificaron cinco motivos únicos mediante alineamiento de aminoácidos entre PtIP-83Aa, PtIP-50Aa (SEQ ID NO: 34), PtIP-50Ba (SEQ ID NO: 35), PtIP-50Bb (SEQ ID NO: 36) y PtIP-83Fa (SEQ ID NO: 3) (figura 4a-4d). Tres motivos conservados: aminoácidos V53-P66 de SEQ ID NO: 1 se identificaron como el Motivo A, los aminoácidos Q363-N373 de SEQ ID NO: 1 como el Motivo B y los aminoácidos W556-A564 de SEQ ID NO: 1 como el Motivo C. También se seleccionaron otros dos motivos variables: los aminoácidos L646-W655 de SEQ ID NO: 1 como el Motivo D y los aminoácidos R771-Y786 de SEQ ID NO: 1 como el Motivo E. Se diseñaron cebadores de mutagénesis por saturación para estos cinco motivos, como se muestra en la tabla 14, la tabla 15, la tabla 16, la tabla 17 y la tabla 18. La mutagénesis por saturación se llevó a cabo usando el kit de mutagénesis dirigida al sitio de Agilent QuikChange® Lightning. Las mutaciones se introdujeron amplificando un vector de expresión en plantas que contiene el polinucleótido que codifica el polipéptido de PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1) usando cebadores directos e inversos complementarios que contenían un codón degenerado de NKK en la posición diana. Las sustituciones de aminoácidos

en cada posición diana se identificaron mediante secuenciación de ADN. Los ensayos de expresión transitoria en plantas y de actividad de SBL se llevaron a cabo como se describe en el ejemplo 4. Las sustituciones de aminoácidos identificadas en el Motivo A, el Motivo B, el Motivo C, el Motivo D y el Motivo E de PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1) y las sustituciones de aminoácidos con actividad insecticida se muestran en la tabla 14, la tabla 15, la tabla 16, la tabla 17 y la tabla 18, respectivamente.

5

Tabla 14

Posición	Nombre del oligo	Sustituciones identificadas	Sustituciones activas †
V53	083SM-V53-F	A,C,D,E,F,G,H,K,L,N,P,Q,R, S,T,Y	A,C,T
K54	083SM-K54-F	A,C,D,E,F,G,H,I,L,M,N,P,Q, R,S,T,V,W,Y	A,C,D,E,G,H,I,L,M,N,Q,R, S,T
	083SM-K54-R		
R55	083SM-R55-F	A,D,E,F,G,H,K,L,M,N,P,Q,S, T,V,W,Y	A,D,E,F,G,H,K,L,M,N,Q,S, T,V,W,Y
	083SM-R55-R		
L56	083SM-L56-F	A,D,E,F,G,I,M,N,P,Q,R,S,T, V,W,Y	E,F,I,M,T,V
	083SM-L56-R		
Y57	083SM-Y57-F	A,C,D,E,G,H,I,K,L,M,N,P,Q, R,S,T,V	C,I,L,M,T,V
	083SM-Y57-R		
V58	083SM-V58-F	A,C,D,F,G,H,I,K,L,N,P,Q,R, S,T,W,Y	C,I,L
	083SM-V58-R		
F59	083SM-F59-F	A,C,D,E,G,H,I,K,L,M,N,P,Q, R,S,T,V,Y	L,M,V,Y
	083SM-F59-R		
A60	083SM-A60-F	C,D,E,F,G,H,I,L,M,N,P,Q,R, S,T,V,Y	C,G,S,T,V
	083SM-A60-R		
D61	083SM-D61-F	C,E,F,G,H,I,K,L,N,P,Q,R,S, T,V,W,Y	E,H,S
	083SM-D61-R		
V62	083SM-V62-F	A,C,D,E,F,G,H,I,K,L,M,N,P, R,S,T,Y	A,C,I,L,T
	083SM-V62-R		
V63	083SM-V63-F	A,C,G,H,I,K,L,M,N,P,Q,R,S, T,W,Y	A,C,I,L,M,T
	083SM-V63-R		
E64	083SM-E64-F	A,C,F,G,H,I,L,M,N,P,Q,R,S, T,V,W,Y	A,C,F,G,H,I,L,M,N,Q,R,S, T,V,W,Y
	083SM-E64-R		
L65	083SM-L65-F	A,C,D,F,G,H,I,M,N,P,Q,R,S, T,V,W,Y	A,C,F,H,I,M,N,Q,T,V,W
	083SM-L65-R		
P66	083SM-P66-F	A,C,D,E,F,G,I,K,L,M,N,Q,R, S,T,V,W,Y	D,G,M,Q,R
	083SM-P66-R		

† Sustituciones activas: puntuación de actividad media <=60 % del disco foliar comido

Tabla 15

Posición	Nombre del oligo	Sustituciones identificadas	Sustituciones activas
Q363	083SM-Q363-F	A,C,E,F,G,H,K,L,N,P,R,S,T,V,W	A,C,E,F,G,H,K,L,N,R,S,T,V,W
	083SM-Q363-R		
I364	083SM-I364-F	A,C,D,E,F,G,H,K,L,M,N,P,Q,R,S,T,V,W,Y	A,C,E,F,H,K,L,M,N,Q,S,T,V,W,Y
	083SM-I364-R		
L365	083SM-L365-F	A,E,F,G,H,I,K,M,N,P,R,S,T,V,W,Y	A,E,F,G,H,I,K,M,N,R,V,W,Y
	083SM-L365-R		
G366	083SM-G366-F	A,C,E,F,H,I,K,L,M,N,P,R,S,T,V,W	A,C,F,H,I,K,L,M,N,S,T,V
	083SM-G366-R		
S367	083SM-S367-F	A,C,D,E,F,G,H,I,L,M,N,P,Q,R,T,V,W	A,C,D,E,F,G,H,I,L,M,N,P,Q,R,T,V,W
	083SM-S367-R		
Y368	083SM-Y368-F	A,C,D,E,F,G,H,I,K,L,M,N,P,Q,R,S,T,V,W	A,C,D,E,F,G,H,I,K,L,M,N,P,Q,R,S,T,V,W
	083SM-Y368-R		
L369	083SM-L369-F	A,C,D,F,G,H,I,M,N,P,R,S,T,V	A,C,D,F,G,I,M,T,V
	083SM-L369-R		
L370	083SM-L370-F	A,C,D,E,F,G,H,I,K,M,N,P,Q,R,S,T,V,W,Y	A,C,D,E,F,G,H,I,K,M,Q,R,S,T,V,W,Y
	083SM-L370-R		
Q371	083SM-Q371-F	A,C,D,E,F,G,I,K,L,N,R,S,T,V,W	A,C,D,E,F,G,I,K,L,N,R,S,T,V,W
	083SM-Q371-R		
Q372	083SM-Q372-F	A,C,D,F,G,H,I,L,N,R,S,T,V,Y	A,C,D,F,G,H,I,L,N,R,S,V,Y
	083SM-Q372-R		
N373	083SM-N373-F	A,C,D,F,G,H,I,K,L,M,P,Q,R,S,T,V,W,Y	A,C,D,F,G,H,I,K,Q,S,T,V,W
	083SM-N373-R		

Tabla 16

Posición	Nombre del oligo	Sustituciones identificadas	Sustituciones activas
W556	083SM-W556-F	A,C,D,F,G,I,K,L,M,N,P,Q,R,S ,T,V,Y	F,T,Y
	083SM-W556-R		
R557	083SM-R557-F	C,D,G,H,I,K,L,M,N,P,Q,S,T,V ,W,Y	C,D,G,H,I,K,L,M,N,P,Q,S ,T,V,W,Y
	083SM-R557-R		
A558	083SM-A558-F	C,D,F,G,H,I,K,L,N,P,Q,R,S,V ,W,Y	C,D,F,G,H,I,K,L,N,P,Q,R, S,V,W,Y
	083SM-A558-R		
K559	083SM-K559-F	A,C,F,G,H,I,L,N,P,Q,R,S,T,V ,Y	A,C,F,G,H,I,L,N,Q,R,S,T, V,Y
	083SM-K559-R		
C560	083SM-C560-F	A,D,F,G,H,I,K,L,M,N,P,Q,R,S ,T,V,Y	A,F,G,I,M,N,R,S,T,V
	083SM-C560-R		
K561	083SM-K561-F		
	083SM-K561-R	A,C,D,E,F,G,H,I,L,M,N,P,R,S ,T,V,Y	A,C,D,E,F,G,H,I,L,M,N,R, S,T,V,Y
N562	083SM-N562-F	A,C,D,E,F,G,H,K,L,M,P,R,S,T ,V,W,Y	C,D,E,G,H,L,M,R,S,T,V,Y
	083SM-N562-R		
V563	083SM-V563-F	A,C,D,F,G,H,I,K,L,M,N,P,Q,R ,S,T,W	A,C,D,F,H,I,L,M,N,Q,T,W
	083SM-V563-R		
A564	083SM-A564-F	C,D,F,G,H,I,K,L,M,N,P,Q,R,S ,T,V,W,Y	C,G,M,Q,S,T,V,W,Y
	083SM-A564-R		

Tabla 17

Posición	Nombre del oligo	Sustituciones identificadas	Sustituciones activas
L646	083SM-L646-F	A,C,D,E,F,G,H,I,K,M,N,P,Q,R ,S,T,V,W, Y	A,C,G,I,M,N,Q,S,T,V
	083SM-L646-R		
L647	083SM-L647-F	A,D,F,G,H,I,K,M,N,P,Q,R,S,T ,V,W,Y	D,G,M,N,Q,T
	083SM-L647-R		
M648	083SM-M648-F	A,C,D,E,F,G,H,K,L,N,P,Q,R,S ,T,V,W,Y	A,C,D,E,F,G,H,K,L,N,P,Q, R,S,T,V,W, Y
	083SM-M648-R		
P649	083SM-P649-F	A,C,D,E,F,G,H,I,K,L,M,N,Q,R ,S,T,V,W, Y	A,C,D,E,F,G,H,K,M,N,Q,R, S,T,W,Y
	083SM-P649-R		
T650	083SM-T650-F	A,C,D,F,G,H,I,K,L,M,P,Q,R,S ,V,Y	A,C,D,F,G,H,I,K,L,M,P,Q, R,S,V,Y
	083SM-T650-R		
E651	083SM-E651-F	A,C,D,G,H,I,K,L,M,N,P,Q,R,S ,T,V,W,Y	A,C,D,G,H,I,L,M,N,P,Q,R, S,T,V,Y
	083SM-E651-R		
L652	083SM-L652-F	A,C,D,E,F,G,H,I,K,M,N,P,Q,R ,S,T,V,Y	C,F,I,K,M,P,R,S,T,V
	083SM-L652-R		

(continuación)

Posición	Nombre del oligo	Sustituciones identificadas	Sustituciones activas
T653	083SM-T653-F	C,D,E,F,G,H,I,K,L,P,R,S,V,W	C,D,E,F,G,H,I,K,L,P,R,S, V,W
	083SM-T653-R		
T654	083SM-T654-F	A,C,F,H,I,K,L,M,N,P,Q,R,S,V, W,Y	A,C,F,I,K,L,M,P,R,S,V,W, Y
	083SM-T654-R		
W655	083SM-W655-F	A,C,E,F,G,L,N,Q,R,S,T,V,Y	F, Y
	083SM-W655-R		

Tabla 18

Posición	Nombre del oligo	Sustituciones identificadas	Sustituciones activas
R771	083SM-R771-F	A,C,D,E,F,G,H,I,K,L,N,P,S,T, V,W,Y	A,D,E,F,G,H,I,K,L,N,S,T, V,W,Y
	083SM-R771-R		
R772	083SM-R772-F	A,C,D,E,F,G,H,I,K,L,M,P,Q,S, T,V,W,Y	A,C,D,E,F,G,H,I,K,L,M,P, Q,S,T,V,W, Y
	083SM-R772-R		
D773	083SM-D773-F	A,C,E,F,G,H,I,K,L,M,N,P,Q,R, S,T,V,W, Y	A,E,F,G,H,I,K,L,M,N,Q,R, S,T,V,W,Y
	083SM-D773-R		
Q774	083SM-Q774-F	A,D,G,H,I,K,L,M,N,P,R,S,T,V, W,Y	A,D,G,H,I,K,L,M,N,P,R,S, T,V,W,Y
	083SM-Q774-R		
V775	083SM-V775-F	A,C,D,E,G,H,I,L,M,N,P,Q,R,S, T,Y	A,C,D,E,G,H,I,N,P,Q,R,S, T,Y
	083SM-V775-R		
L776	083SM-L776-F	A,C,D,E,F,G,H,I,K,N,P,Q,R,S, T,V,W,Y	A,C,D,E,F,G,H,I,K,N,P,Q, R,S,T,V,Y
	083SM-L776-R		
P777	083SM-P777-F	A,C,D,E,F,G,H,K,L,M,N,Q,R,S, T,V,W, Y	A,C,D,E,F,G,H,K,L,M,N,Q, S,T,V,W,Y
	083SM-P777-R		
F778	083SM-F778-F	A,D,G,H,I,K,L,M,N,P,Q,R,S,T, V,W,Y	A,H,I,L,M,N,Q,S,V,W,Y
	083SM-F778-R		
Q779	083SM-Q779-F	A,C,D,E,F,G,H,I,K,L,N,P,R,S, T,V,W	A,C,D,E,G,H,K,L,N,P,R,S, T,V
	083SM-Q779-R		
A780	083SM-A780-F	C,D,E,F,G,H,K,L,N,P,Q,R,S,T, V,W,Y	C,N,P,Q,S
	083SM-A780-R		
A781	083SM-A781-F	C,D,E,F,G,H,I,L,M,N,P,Q,R,S, T,V,W,Y	C,D,E,F,G,H,I,N,Q,R,S,T, V,W,Y
	083SM-A781-R		

(continuación)

Posición	Nombre del oligo	Sustituciones identificadas	Sustituciones activas
A782	083SM-A782-F	C,D,E,F,G,H,I,K,L,M,N,P,Q,R,S,T,V,W,Y	C,D,E,F,G,H,I,K,M,P,Q,R,S,T,V,W,Y
	083SM-A782-R		
P783	083SM-P783-F	A,C,D,E,F,G,H,I,L,M,N,Q,R,S,T,V,Y	A,C,D,E,G,H,N,Q,R,S,T,V
	083SM-P783-R		
L784	083SM-L784-F	A,C,D,E,F,G,H,I,K,M,N,P,Q,R,S,T,V,M,Y	A,E,F,H,I,K,M,N,P,Q,S,T,V,W
	083SM-L784-R		
N785	083SM-N785-F	A,C,E,F,G,H,I,K,L,M,P,Q,R,S,T,V,W,Y	A,C,E,F,G,H,I,K,L,M,Q,R,S,T,V,W,Y
	083SM-N785-R		
Y786	083SM-Y786-F	C,D,E,F,G,H,I,K,L,M,N,P,Q,R,S,T,V,W	F,I,L,W
	083SM-Y786-R		

Ejemplo 12 - Variantes de PtIP-83Aa con múltiples sustituciones de aminoácidos en el Motivo A o el Motivo C

5 Se construyeron variantes de PtIP-83Aa con múltiples sustituciones de aminoácidos en un motivo para el Motivo A y el Motivo C usando o bien el kit para mutagénesis de sitio dirigido QuikChange® Lightning (Agilent) (como se describe en el ejemplo 11) o mediante ensamblaje de múltiples fragmentos solapantes de la PCR (Gibson Assembly Cloning Kit, New England Biolabs Inc.) en un vector transitorio para plantas que contenía el promotor vírico de DMMV. Los cebadores usados en la construcción de combinaciones de mutaciones en un motivo individual se resumen en la tabla 19. Las bibliotecas combinatorias resultantes se transformaron en *Agrobacterium* para la expresión transitoria en plantas y los posteriores ensayos de actividad de SBL como se describe en el ejemplo 4. Las variantes activas, 10 definidas por tener una puntuación media de actividad de <=60 % del disco foliar comido, se remitieron para identificación de secuencias.

Tabla 19

Biblioteca	Cebador	Secuencia
Motivo A Combi-1	83M1-CombiF1	CTCGAGGGAGCCGAGAAAGTGADGCRSYTCTATRTCTTKDSCGACRTCVCGWG VTCCAGTCGTGGAATGGCGGTGG SEQ ID NO: 157
	83M1-CombiF2	CTCGAGGGAGCCGAGAAAGTGADGCRSYTCVTCRTCTTKDSCGACRTCVCGWG VTCCAGTCGTGGAATGGCGGTGG SEQ ID NO: 158
	83M1-CombiRC1	CCACCGCCATTCCACGACTGGGABCWCGABGAYGTCGSHMAAGAYATAGARSYG CHTCACTTTCTCGGCTCCCTCGAG SEQ ID NO: 159
	83M1-CombiRC2	CCACCGCCATTCCACGACTGGGABCWCGABGAYGTCGSHMAAGAYGABGARSYG CHTCACTTTCTCGGCTCCCTCGAG SEQ ID NO: 160
Motivo A Combi-2	83M1Cmb2-R	CGGCCACCGCCATTCCACGACTGGTAGCWCWABAAYGTCGSHAAAAAYATACAA SYGCHTCACTTTCTCGGCTCCCTCGAGCTG SEQ ID NO: 161
	GZ550-83Aa-F	AATCTCTCATCTAAGAGGCTGGATCCTAGGATGGCTCTCGTGGATTACGGC SEQ ID NO: 162
	GZ550-83Aa-R	TGGCCAATCCAGAAGATGGACAAGTCTAGACTACTCTTCGTGTCGTGCCGCCAG SEQ ID NO: 163
	83M1Cmb2-3p-F	CTACCAGTCGTGGAATGGCGGTGGCCG SEQ ID NO: 164

(continuación)

Biblioteca	Cebador	Secuencia
Motivo C Combi	PtIP-83-MotivoC-Combi-F1	GTCTCGGAGGTTCCGGTGTGGABSGBCMRGTGCAASWSCGTGGCTGCACTGGGT CGGGAGATG SEQ ID NO: 165
	PtIP-83-MotivoC-Combi-F2	GTCTCGGAGGTTCCGGTGTGGCWSGBCMRGTGCAASWSCGTGGCTGCACTGGGT CGGGAGATG SEQ ID NO: 166
	PtIP-83-MotivoC-Combi-F3	GTCTCGGAGGTTCCGGTGTGGABSGBCMRGTGCAASMATGTGGCTGCACTGGGT CGGGAGATG SEQ ID NO: 167
	PtIP-83-MotivoC-Combi-F4	GTCTCGGAGGTTCCGGTGTGGCWSGBCMRGTGCAASMATGTGGCTGCACTGGGT CGGGAGATG SEQ ID NO: 168
	GZ550-83Aa-F	AATCTCTCATCTAAGAGGCTGGATCCTAGGATGGCTCTCGTGGATTACGGC SEQ ID NO: 162
	GZ550-83Aa-R	TGGCCAATCCAGAAGATGGACAAGTCTAGACTACTCTTCGTCGTGCCGCCAG SEQ ID NO: 163
	PtIP-83-MotivoC-Gibson-R	CACCGGAACCTCCGAGACTTCCGTT SEQ ID NO: 171

Se sometieron a detección sistemática dos bibliotecas con diferentes frecuencias de mutación para el Motivo A. El Motivo A Combi-1 contiene mutaciones potenciales en las posiciones K54, R55, L56, Y57, V58, F59, A60, V62, V63, E64 y L65 en PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1); El Motivo A Combi-2 contiene mutaciones potenciales en las posiciones K54, R55, V58, A60, V62, V63 y E64 en PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1); Del Motivo A Combi-1, se recuperaron secuencias para 5 variantes activas únicas (96 en total detectadas sistemáticamente). Del Motivo A Combi-2, se recuperaron secuencias para 59 variantes activas únicas (192 en total detectadas sistemáticamente). La tabla 20 resume las sustituciones de aminoácidos de las variantes de Motivo A de PtIP-83Aa activas resultantes en comparación con PtIP-83Aa.

Tabla 20

Variantes	Secuencia de aminoácidos del Motivo A	Mutaciones adicionales	N.º total de mut.
PtIP-83Aa SEQ ID NO: 1	VKRLYVFADVVELP (a.a. 53 - 66 de la SEQ ID NO: 1)		0
PtIP-83cmbM1-1	VK <u>H</u> LYIF <u>C</u> DV <u>I</u> ELP (a.a. 53-66)		4
PtIP-83cmbM1-2	VK <u>H</u> LYIF <u>C</u> DV <u>V</u> ELP (a.a. 53-66)		3
PtIP-83cmbM1-3	VK <u>H</u> LYIF <u>S</u> D <u>I</u> I <u>E</u> LP (a.a. 53-66)		5
PtIP-83cmbM1-4	VK <u>H</u> LYIF <u>T</u> DV <u>L</u> ELP (a.a. 53 - 66)		4
PtIP-83cmbM1-5	VK <u>H</u> LYVF <u>A</u> D <u>I</u> I <u>V</u> LP (a.a. 53 - 66)		4
PtIP-83cmbM1-6	VK <u>H</u> LYVFADV <u>I</u> ELP (a.a. 53-66)		2
PtIP-83cmbM1-7	VK <u>H</u> LYV <u>F</u> G <u>D</u> V <u>I</u> ELP (a.a. 53-66)		3
PtIP-83cmbM1-8	VK <u>H</u> LYV <u>F</u> <u>S</u> D <u>V</u> I <u>E</u> LP (a.a. 53-66)		3
PtIP-83cmbM1-9	VK <u>H</u> LYV <u>F</u> <u>S</u> D <u>V</u> <u>L</u> <u>V</u> LP (a.a. 53-66)		4
PtIP-83cmbM1-10	VK <u>Q</u> LI <u>I</u> F <u>S</u> D <u>I</u> I <u>E</u> LP (a.a. 53 - 66)		6
PtIP-83cmbM1-11	VK <u>Q</u> LYIF <u>C</u> D <u>I</u> I <u>E</u> LP (a.a. 53-66)		5

(continuación)

Variantes	Secuencia de aminoácidos del Motivo A	Mutaciones adicionales	N.º total de mut.
PtIP-83cmbM1-12	VK <u>Q</u> LY <u>I</u> F <u>C</u> D <u>V</u> LELP (a.a. 53-66)		4
PtIP-83cmbM1-13	VK <u>Q</u> LY <u>I</u> F <u>G</u> D <u>V</u> IELP (a.a. 53-66)		4
PtIP-83cmbM1-14	VK <u>Q</u> LY <u>I</u> F <u>S</u> D <u>I</u> IELP (a.a. 53-66)	V24I	6
PtIP-83cmbM1-15	VK <u>Q</u> LY <u>V</u> F <u>C</u> D <u>I</u> ELP (a.a. 53-66)		4
PtIP-83cmbM1-16	VK <u>Q</u> LY <u>V</u> F <u>S</u> D <u>I</u> ELP (a.a. 53-66)		4
PtIP-83cmbM1-17	VK <u>Q</u> LY <u>V</u> F <u>S</u> D <u>V</u> L <u>V</u> LP (a.a. 53-66)		4
PtIP-83cmbM1-18	VK <u>R</u> F <u>Y</u> I <u>F</u> A <u>D</u> I <u>V</u> ELP (a.a. 53-66)		3
PtIP-83cmbM1-19	VK <u>R</u> F <u>Y</u> I <u>F</u> S <u>D</u> I <u>I</u> ELP (a.a. 53-66)		5
PtIP-83cmbM1-20	VK <u>R</u> F <u>Y</u> V <u>F</u> S <u>D</u> I <u>V</u> ELP (a.a. 53-66)		3
PtIP-83cmbM1-21	VK <u>R</u> L <u>V</u> I <u>L</u> G <u>D</u> I <u>I</u> V <u>V</u> P (a.a. 53-66)		8
PtIP-83cmbM1-22	VK <u>R</u> LY <u>I</u> F <u>A</u> D <u>I</u> IELP (a.a. 53-66)		3
PtIP-83cmbM1-23	VK <u>R</u> LY <u>I</u> F <u>C</u> D <u>I</u> I <u>V</u> LP (a.a. 53-66)		5
PtIP-83cmbM1-24	VK <u>R</u> LY <u>I</u> F <u>C</u> D <u>I</u> VELP (a.a. 53-66)		3
PtIP-83cmbM1-25	VK <u>R</u> LY <u>I</u> F <u>G</u> D <u>I</u> IELP (a.a. 53-66)	P74A	5
PtIP-83cmbM1-26	VK <u>R</u> LY <u>I</u> F <u>G</u> D <u>V</u> IELP (a.a. 53-66)		3
PtIP-83cmbM1-27	VK <u>R</u> LY <u>I</u> F <u>S</u> D <u>I</u> I <u>V</u> LP (a.a. 53-66)		5
PtIP-83cmbM1-28	VK <u>R</u> LY <u>I</u> F <u>S</u> D <u>I</u> ELP (a.a. 53-66)		4
PtIP-83cmbM1-29	VK <u>R</u> LY <u>I</u> F <u>S</u> D <u>V</u> I <u>V</u> LP (a.a. 53-66)		4
PtIP-83cmbM1-30	VK <u>R</u> LY <u>I</u> F <u>T</u> D <u>V</u> IELP (a.a. 53-66)		3
PtIP-83cmbM1-31	VK <u>R</u> LY <u>V</u> F <u>C</u> D <u>I</u> IELP (a.a. 53-66)		3
PtIP-83cmbM1-32	VK <u>R</u> LY <u>V</u> F <u>C</u> D <u>I</u> I <u>V</u> LP (a.a. 53-66)		4
PtIP-83cmbM1-33	VK <u>R</u> LY <u>V</u> F <u>G</u> D <u>I</u> VELP (a.a. 53-66)		2
PtIP-83cmbM1-34	VK <u>R</u> LY <u>V</u> F <u>G</u> D <u>V</u> VELP (a.a. 53-66)		1
PtIP-83cmbM1-35	VK <u>R</u> LY <u>V</u> F <u>S</u> D <u>I</u> IELP (a.a. 53-66)		3
PtIP-83cmbM1-36	VK <u>R</u> LY <u>V</u> F <u>S</u> D <u>I</u> VELP (a.a. 53-66)		2
PtIP-83cmbM1-37	VK <u>R</u> LY <u>V</u> F <u>S</u> D <u>V</u> IELP (a.a. 53-66)		2
PtIP-83cmbM1-38	VK <u>R</u> LY <u>V</u> F <u>T</u> D <u>V</u> I <u>V</u> LP (a.a. 53-66)		3
PtIP-83cmbM1-39	VK <u>R</u> LY <u>V</u> F <u>T</u> D <u>V</u> V <u>V</u> LP (a.a. 53-66)		2
PtIP-83cmbM1-40	<u>V</u> <u>M</u> <u>H</u> LY <u>I</u> F <u>A</u> D <u>V</u> IELP (a.a. 53-66)		4
PtIP-83cmbM1-41	<u>V</u> <u>M</u> <u>Q</u> LY <u>I</u> F <u>C</u> D <u>I</u> ELP (a.a. 53-66)	P74T	7
PtIP-83cmbM1-42	<u>V</u> <u>M</u> <u>R</u> LY <u>I</u> F <u>A</u> D <u>V</u> V <u>V</u> LP (a.a. 53-66)		3
PtIP-83cmbM1-43	<u>V</u> <u>M</u> <u>R</u> LY <u>I</u> F <u>C</u> D <u>V</u> IELP (a.a. 53-66)		4
PtIP-83cmbM1-44	<u>V</u> <u>M</u> <u>R</u> LY <u>V</u> F <u>C</u> D <u>I</u> IELP (a.a. 53-66)		4

(continuación)

Variantes	Secuencia de aminoácidos del Motivo A	Mutaciones adicionales	N.º total de mut.
PtIP-83cmbM1-45	VMRLYVFC <u>D</u> ILVLP (a.a. 53-66)		5
PtIP-83cmbM1-46	VMRLYVFS <u>D</u> IIVLP (a.a. 53-66)		5
PtIP-83cmbM1-47	VRHLYIFAD <u>I</u> I <u>E</u> LP (a.a. 53-66)		5
PtIP-83cmbM1-48	VRHLYIFADV <u>V</u> ELP (a.a. 53-66)		3
PtIP-83cmbM1-49	VRHLYIFCDV <u>I</u> ELP (a.a. 53-66)		5
PtIP-83cmbM1-50	VRHLYIFSDV <u>I</u> ELP (a.a. 53-66)		5
PtIP-83cmbM1-51	VRHLYIFSDV <u>V</u> ELP (a.a. 53-66)		4
PtIP-83cmbM1-52	VRHLYVFTD <u>V</u> ELP (a.a. 53-66)		4
PtIP-83cmbM1-53	VRQLYIFCDV <u>I</u> VLP (a.a. 53-66)		6
PtIP-83cmbM1-54	VRQLYIFSDV <u>V</u> VLP (a.a. 53-66)		5
PtIP-83cmbM1-55	VRQLYVFC <u>D</u> VLVLP (a.a. 53-66)		5
PtIP-83cmbM1-56	VRRLYIFAD <u>I</u> ELP (a.a. 53-66)		4
PtIP-83cmbM1-57	VRRLYIFAD <u>I</u> VELP (a.a. 53-66)	P74A	4
PtIP-83cmbM1-58	VRRLYIFGD <u>I</u> VELP (a.a. 53-66)		4
PtIP-83cmbM1-59	VRRLYIFTD <u>I</u> IELP (a.a. 53-66)		5
PtIP-83cmbM1-60	VRRLYVFD <u>A</u> IIDLP (a.a. 53-66)		4
PtIP-83cmbM1-61	VRRLYVFD <u>I</u> VVLP (a.a. 53-66)		3
PtIP-83cmbM1-62	VRRLYVFC <u>D</u> VVLP (a.a. 53-66)		3
PtIP-83cmbM1-63	VRRLYVFTD <u>I</u> IELP (a.a. 53-66)		4
PtIP-83cmbM1-64	VRRLYVFTD <u>V</u> LVLP (a.a. 53-66)		4

Se sometió a detección sistemática una biblioteca combinatoria del Motivo C que contenía mutaciones potenciales en R557, A558, K559, K561 y N562 de PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1). De un total de 233 variantes sometidas a detección sistemática de Motivo C Combi, se identificaron 34 variantes de secuencia únicas. La tabla 21 resume las sustituciones de aminoácidos de las variantes de Motivo C de PtIP-83Aa activas resultantes en comparación con PtIP-83Aa.

5

Tabla 21

Variantes	Secuencia de AA	Mutaciones adicionales	Mutaciones totales
PtIP-83Aa SEQ ID NO: 1	WRAKCKNVA (a.a. 556-564 de la SEQ ID NO: 1)		0
PtIP-83cmbM3-1	WH <u>A</u> RCK <u>S</u> V <u>A</u> (a.a. 556-564)		3
PtIP-83cmbM3-2	WH <u>G</u> KCKNVA (a.a. 556-564)		2
PtIP-83cmbM3-3	W <u>A</u> KCKC <u>V</u> A (a.a. 556-564)		2
PtIP-83cmbM3-4	W <u>A</u> KCK <u>S</u> V <u>A</u> (a.a. 556-564)		2

ES 2 806 473 T3

(continuación)

Variantes	Secuencia de AA	Mutaciones adicionales	Mutaciones totales
PtIP-83cmbM3-5	W <u>G</u> KCKNVA (a.a. 556 - 564)		2
PtIP-83cmbM3-6	W <u>G</u> K <u>C</u> K <u>S</u> V <u>A</u> (a.a. 556 - 564)		3
PtIP-83cmbM3-7	W <u>G</u> K <u>C</u> NN <u>V</u> A (a.a. 556 - 564)		3
PtIP-83cmbM3-8	W <u>V</u> K <u>C</u> K <u>S</u> V <u>A</u> (a.a. 556 - 564)		3
PtIP-83cmbM3-9	W <u>L</u> <u>A</u> R <u>C</u> KNVA (a.a. 556 - 564)		2
PtIP-83cmbM3-10	W <u>L</u> <u>A</u> R <u>C</u> K <u>S</u> V <u>A</u> (a.a. 556 - 564)		3
PtIP-83cmbM3-11	W <u>L</u> <u>G</u> R <u>C</u> KNVA (a.a. 556 - 564)		3
PtIP-83cmbM3-12	W <u>L</u> <u>G</u> R <u>C</u> K <u>S</u> V <u>A</u> (a.a. 556 - 564)		4
PtIP-83cmbM3-13	W <u>L</u> <u>V</u> K <u>C</u> K <u>C</u> V <u>A</u> (a.a. 556 - 564)		3
PtIP-83cmbM3-14	W <u>M</u> A <u>K</u> CCKNVA (a.a. 556 - 564)	A502S	2
PtIP-83cmbM3-15	W <u>M</u> <u>G</u> R <u>C</u> K <u>S</u> V <u>A</u> (a.a. 556 - 564)		4
PtIP-83cmbM3-16	W <u>M</u> <u>V</u> KCKNVA (a.a. 556 - 564)		2
PtIP-83cmbM3-17	W <u>M</u> <u>V</u> K <u>C</u> K <u>S</u> V <u>A</u> (a.a. 556 - 564)		3
PtIP-83cmbM3-18	W <u>M</u> <u>V</u> RCKNVA (a.a. 556 - 564)		3
PtIP-83cmbM3-19	W <u>Q</u> A <u>R</u> C <u>K</u> H <u>V</u> A (a.a. 556 - 564)		3
PtIP-83cmbM3-20	W <u>Q</u> A <u>R</u> CCKNVA (a.a. 556 - 564)	K505N	3
PtIP-83cmbM3-21	W <u>Q</u> <u>G</u> RCKNVA (a.a. 556 - 564)		3
PtIP-83cmbM3-22	W <u>Q</u> <u>V</u> R <u>C</u> K <u>S</u> V <u>A</u> (a.a. 556 - 564)		4
PtIP-83cmbM3-23	W <u>R</u> A <u>R</u> CCKNVA (a.a. 556 - 564)	T573A	2
PtIP-83cmbM3-24	W <u>R</u> <u>G</u> K <u>C</u> K <u>S</u> V <u>A</u> (a.a. 556 - 564)		2
PtIP-83cmbM3-25	W <u>R</u> <u>G</u> R <u>C</u> K <u>T</u> V <u>A</u> (a.a. 556 - 564)		3
PtIP-83cmbM3-26	W <u>S</u> A <u>R</u> C <u>K</u> S <u>V</u> A (a.a. 556 - 564)		3
PtIP-83cmbM3-27	W <u>S</u> <u>V</u> K <u>C</u> K <u>H</u> V <u>A</u> (a.a. 556 - 564)		3
PtIP-83cmbM3-28	W <u>T</u> <u>G</u> R <u>C</u> K <u>T</u> V <u>A</u> (a.a. 556 - 564)		4
PtIP-83cmbM3-29	W <u>T</u> <u>G</u> R <u>C</u> N <u>H</u> V <u>A</u> (a.a. 556 - 564)	R568Q	6

(continuación)

Variantes	Secuencia de AA	Mutaciones adicionales	Mutaciones totales
PtIP-83cmbM3-30	WTVKCKNVA (a.a. 556 - 564)		2
PtIP-83cmbM3-31	WTVKCKSVA (a.a. 556 - 564)		3
PtIP-83cmbM3-32	WTVRCKNVA (a.a. 556 - 564)		3
PtIP-83cmbM3-33	WRARCKHVA (a.a. 556 -		2
PtIP-83cmbM3-34	WIGRCKSVA (a.a. 556 -		4

Ejemplo 13 - Variantes de PtIP-83Aa con múltiples sustituciones de aminoácidos en el Motivo A y el Motivo C

5 Se creó diversidad de secuencia adicional combinando combinaciones activas del Motivo A con combinaciones activas del Motivo C. Se seleccionaron veinte variantes de combinación activas únicas del Motivo A y 11 variantes de combinación activas del Motivo C para la construcción de una biblioteca de Motivo A x Motivo C (tabla 22).

Tabla 22. Variantes de secuencia usadas para la construcción de la biblioteca de combinación de Motivo A x Motivo C

Motivo A		Motivo C
PtIP-83cmbM1-1	PtIP-83cmbM1-32	PtIP-83cmbM3-2
PtIP-83cmbM1-2	PtIP-83cmbM1-35	PtIP-83cmbM3-5
PtIP-83cmbM1-4	PtIP-83cmbM1-36	PtIP-83cmbM3-9
PtIP-83cmbM1-6	PtIP-83cmbM1-37	PtIP-83cmbM3-11
PtIP-83cmbM1-12	PtIP-83cmbM1-44	PtIP-83cmbM3-16
PtIP-83cmbM1-15	PtIP-83cmbM1-49	PtIP-83cmbM3-19
PtIP-83cmbM1-16	PtIP-83cmbM1-51	PtIP-83cmbM3-20
PtIP-83cmbM1-18	PtIP-83cmbM1-55	PtIP-83cmbM3-23
PtIP-83cmbM1-21	PtIP-83cmbM1-56	PtIP-83cmbM3-24
PtIP-83cmbM1-22	PtIP-83cmbM1-60	PtIP-83cmbM3-25
PtIP-83cmbM1-30	PtIP-83cmbM1-62	PtIP-83cmbM3-30
PtIP-83cmbM1-31	PtIP-83cmbM1-64	

10 El ADN plasmídico se aisló de estas variantes y se agrupó por cada motivo. Las combinaciones de Motivo A se amplificaron mediante la PCR a partir del Motivo A usando los siguientes cebadores: AATCTCTCATCTAAGAGGCTGGATCCTAGGATGGCTCTCGTGGATTACGGC (SEQ ID NO: 630) y GCAGCCACAACCTCCATCACAGC (SEQ ID NO: 631). Las combinaciones de Motivo C se amplificaron mediante la
15 PCR a partir del Motivo C usando los siguientes cebadores: TGGCCAATCCAGAAGATGGACAAGTCTAGACTACTCTTCGTCGTGCCGCCAG (SEQ ID NO: 632) y GCTGTGATGGAGGTTGTGGCTGC (SEQ ID NO: 633). Después, se ensamblaron los dos productos de la PCR mediante solapamiento de múltiples fragmentos de la PCR (Gibson Assembly Cloning Kit, New England Biolabs Inc)
20 94 variantes de esta biblioteca mediante expresión transitoria en plantas y el ensayo de actividad de SBL como se ha descrito en el ejemplo 4. 30 variantes activas únicas, definidas por tener una puntuación media de actividad de ≤ 60 % del disco foliar comido, se identificaron mediante secuenciación. La tabla 23 resume las sustituciones de aminoácidos de las variantes de Motivo A x Motivo C de PtIP-83Aa activas resultantes en comparación con PtIP-83Aa.

Tabla 23

Variante	Secuencia de Motivo A	Secuencia de Motivo C	Mut. Añad.	Mut. Total
PtIP-83Aa SEQ ID NO: 1	VKRLYVFADVVELP (a.a. 53 - 66 de la SEQ ID NO: 1)	WRAKCKNVA (a.a. 556 - 564 de la SEQ ID NO: 1)		0
PtIP-83cmbM1xM3-1	VKHLYIFTDVLELP (a.a. 53 - 66)	WHGKCKNVA (a.a. 556 - 564)	S533F	7
PtIP-83cmbM1xM3-2	VKHLYIFTDVLELP (a.a. 53 - 66)	WLARCKNVA (a.a. 556 - 564)		6
PtIP-83cmbM1xM3-3	VKHLYIFTDVLELP (a .a. 53 - 66)	WQARCKHVA (a.a. 556 - 564)		7
PtIP-83cmbM1xM3-4	VKHLYVFADVIELP (a .a. 53 - 66)	WQARCKHVA (a.a. 556 - 564)		5
PtIP-83cmbM1xM3-5	VKHLYVFADVIELP (a .a. 53 - 66)	WRARCKNVA (a.a. 556 - 564)		3
PtIP-83cmbM1xM3-6	VKQLYIFCDVLELP (a .a. 53 - 66)	WQARCKNVA (a.a. 556 - 564)		6
PtIP-83cmbM1xM3-7	VKRFYIFADVIELP (a .a. 53 - 66)	WIGKCKNVA (a.a. 556 - 564)		5
PtIP-83cmbM1xM3-8	VKRFYIFADVIELP (a .a. 53 - 66)	WTVKCKNVA (a.a. 556 - 564)		5
PtIP-83cmbM1xM3-9	VKRLYIFADIIELP (a .a. 53 - 66)	WMVKCKNVA (a.a. 556 - 564)		5
PtIP-83cmbM1xM3-10	VKRLYIFADIIELP (a .a. 53 - 66)	WQARCKNVA (a.a. 556 - 564)		5
PtIP-83cmbM1xM3-11	VKRLYIFADIIELP (a .a. 53 - 66)	WRGKCKSVA (a.a. 556 - (a.a. 556 - 564)	K52E, K505N	7
PtIP-83cmbM1xM3-12	VKRLYIFADIIELP (a .a. 53 - 66)	WRGRCKTVA (a.a. 556 - 564)		6
PtIP-83cmbM1xM3-13	VKRLYIFTDVIELP (a .a. 53 - 66)	WIGKCKNVA (a.a. 556 - 564)		5
PtIP-83cmbM1xM3-14	VKRLYVFCDIIELP (a .a. 53 - 66)	WLARCKNVA (a.a. 556 - 564)		5
PtIP-83cmbM1xM3-15	VKRLYVFSDIIELP (a .a. 53 - 66)	WIGKCKNVA (a.a. 556 - 564)		5
PtIP-83cmbM1xM3-16	VKRLYVFSDIIELP(a .a. 53 - 66)	WRGRCKTVA (a.a. 556 - 564)		6
PtIP-83cmbM1xM3-17	VKRLYVFSDVIELP (a .a. 53 - 66)	WRGKCKSVA (a.a. 556 - 564)		4
PtIP-83cmbM1xM3-18	VKRLYVFSDVIELP (a .a. 53 - 66)	WRVKCKNVA (a.a. 556 - 564)		3

Continuación)

Variante	Secuencia de Motivo A	Secuencia de Motivo C	Mut. Añad.	Mut. Total
PtIP-83cmbM1xM3-19	<u>V</u> <u>M</u> <u>R</u> <u>L</u> <u>I</u> <u>F</u> <u>A</u> <u>D</u> <u>V</u> <u>V</u> <u>E</u> <u>L</u> <u>P</u> (a .a. 53 - 66)	<u>W</u> <u>R</u> <u>G</u> <u>K</u> <u>C</u> <u>K</u> <u>S</u> <u>V</u> <u>A</u> (a.a. 556 - 564)		4
PtIP-83cmbM1xM3-20	<u>V</u> <u>R</u> <u>H</u> <u>L</u> <u>I</u> <u>F</u> <u>C</u> <u>D</u> <u>V</u> <u>I</u> <u>E</u> <u>L</u> <u>P</u> (a .a. 53 - 66)	<u>W</u> <u>I</u> <u>G</u> <u>K</u> <u>C</u> <u>K</u> <u>N</u> <u>V</u> <u>A</u> (a.a. 556 - 564)		7
PtIP-83cmbM1xM3-21	<u>V</u> <u>R</u> <u>H</u> <u>L</u> <u>I</u> <u>F</u> <u>S</u> <u>D</u> <u>V</u> <u>V</u> <u>E</u> <u>L</u> <u>P</u> (a .a. 53 - 66)	<u>W</u> <u>M</u> <u>V</u> <u>K</u> <u>C</u> <u>K</u> <u>N</u> <u>V</u> <u>A</u> (a.a. 556 - 564)		6
PtIP-83cmbM1xM3-22	<u>V</u> <u>R</u> <u>H</u> <u>L</u> <u>I</u> <u>F</u> <u>S</u> <u>D</u> <u>V</u> <u>V</u> <u>E</u> <u>L</u> <u>P</u> (a .a. 53 - 66)	<u>W</u> <u>R</u> <u>G</u> <u>K</u> <u>C</u> <u>K</u> <u>S</u> <u>V</u> <u>A</u> (a.a. 556 - 564)	K505N	7
PtIP-83cmbM1xM3-23	<u>V</u> <u>R</u> <u>Q</u> <u>L</u> <u>Y</u> <u>V</u> <u>F</u> <u>C</u> <u>D</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>P</u> (a .a. 53 - 66)	<u>W</u> <u>H</u> <u>G</u> <u>K</u> <u>C</u> <u>K</u> <u>N</u> <u>V</u> <u>A</u> (a.a. 556 - 564)		7
PtIP-83cmbM1xM3-24	<u>V</u> <u>R</u> <u>Q</u> <u>L</u> <u>Y</u> <u>V</u> <u>F</u> <u>C</u> <u>D</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>P</u> (a .a. 53 - 66)	<u>W</u> <u>L</u> <u>G</u> <u>R</u> <u>C</u> <u>K</u> <u>N</u> <u>V</u> <u>A</u> (a.a. 556 - 564)		8
PtIP-83cmbM1xM3-25	<u>V</u> <u>R</u> <u>Q</u> <u>L</u> <u>Y</u> <u>V</u> <u>F</u> <u>C</u> <u>D</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>P</u> (a .a. 53 - 66)	<u>W</u> <u>R</u> <u>G</u> <u>K</u> <u>C</u> <u>K</u> <u>S</u> <u>V</u> <u>A</u> (a.a. 556 - 564)	M1I	8
PtIP-83cmbM1xM3-26	<u>V</u> <u>R</u> <u>R</u> <u>L</u> <u>I</u> <u>F</u> <u>A</u> <u>D</u> <u>I</u> <u>L</u> <u>E</u> <u>L</u> <u>P</u> (a .a. 53 - 66)	<u>W</u> <u>M</u> <u>V</u> <u>K</u> <u>C</u> <u>K</u> <u>N</u> <u>V</u> <u>A</u> (a.a. 556 - 564)		6
PtIP-83cmbM1xM3-27	<u>V</u> <u>R</u> <u>R</u> <u>L</u> <u>I</u> <u>V</u> <u>F</u> <u>C</u> <u>D</u> <u>V</u> <u>V</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>P</u> (a .a. 53 - 66)	<u>W</u> <u>R</u> <u>A</u> <u>R</u> <u>C</u> <u>K</u> <u>N</u> <u>V</u> <u>A</u> (a.a. 556 - 564)		4
PtIP-83cmbM1xM3-28	<u>V</u> <u>R</u> <u>R</u> <u>L</u> <u>I</u> <u>V</u> <u>F</u> <u>T</u> <u>D</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>P</u> (a .a. 53 - 66)	<u>W</u> <u>I</u> <u>G</u> <u>K</u> <u>C</u> <u>K</u> <u>N</u> <u>V</u> <u>A</u> (a.a. 556 - 564)		6
PtIP-83cmbM1xM3-29	<u>V</u> <u>R</u> <u>R</u> <u>L</u> <u>I</u> <u>V</u> <u>F</u> <u>T</u> <u>D</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>P</u> (a .a. 53 - 66)	<u>W</u> <u>R</u> <u>A</u> <u>R</u> <u>C</u> <u>K</u> <u>N</u> <u>V</u> <u>A</u> (a.a. 556 - 564)		5
PtIP-83cmbM1xM3-30	<u>V</u> <u>R</u> <u>R</u> <u>L</u> <u>I</u> <u>V</u> <u>F</u> <u>T</u> <u>D</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>P</u> (a .a. 53 - 66)	<u>W</u> <u>T</u> <u>V</u> <u>K</u> <u>C</u> <u>K</u> <u>N</u> <u>V</u> <u>A</u> (a.a. 556 - 564)		6

Ejemplo 14 - Variantes de PIP-83Aa con múltiples sustituciones de aminoácidos

- 5 Para crear variantes de PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1) con múltiples cambios de aminoácidos, se generaron bibliotecas variantes mediante reordenamiento de familias (Chia-Chun J. Chang et al, 1999, Nature Biotechnology 17, 793-797) del polinucleótido que codifica PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1) y el polinucleótido que codifica PtIP-83Cb (SEQ ID NO: 7). Las frecuencias de mutación de las bibliotecas se controlaron variando las regiones de PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1) y PtIP-83Cb (SEQ ID NO: 7) que se incluyeron en la reacción de reordenamiento de la biblioteca. Se generaron cinco bibliotecas entre las dos variantes. En la primera biblioteca (83FS-1), se incluyeron la secuencia génica de longitud completa tanto de PtIP-83Aa como de PtIP-83Cb en la reacción de reordenamiento. En la segunda biblioteca (83FS-2), los fragmentos que contenían los nt: 1114-2604 de la secuencia que codifica PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1) y los nt: 1072-2559 de la secuencia que codifica PtIP-83Cb (SEQ ID NO: 7) se reordenaron. Los fragmentos reordenados se combinaron posteriormente con los nt: 1-1113 de la secuencia que codifica PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1) mediante ensamblaje de Gibson (New England Biolabs). En una tercera biblioteca (83FS-3), se reordenaron las regiones 5' y 3' de las dos variantes en reacciones separadas. La reacción 5', que contenía fragmentos reordenados de los nt: 1-1113 de la secuencia que codifica PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1) y los nt: 1-1071 de la secuencia que codifica PtIP-83Cb (SEQ ID NO: 7) y la reacción 3', que contenía fragmentos reordenados de los nt: 1114-2604 de la secuencia que codifica PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1) y los nt: 1072-2559 de la secuencia que codifica PtIP-83Cb (SEQ ID NO: 7), se combinaron mediante ensamblaje de Gibson. En una cuarta biblioteca (83FS-4), los fragmentos de la región 5' de cada variante (nt: 1-1113 de la secuencia que codifica PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1) y los nt: 1-1071 de la secuencia que codifica PtIP-83Cb (SEQ ID NO: 7) se reordenaron con cebadores adicionales añadidos en la reacción de ensamblaje para promover sobrecruzamientos entre las dos variantes. La región 5' reordenada se combinó posteriormente mediante ensamblaje de Gibson con la región 3' de o bien la secuencia que codifica PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1) o la secuencia que codifica PtIP-83Cb (SEQ ID NO: 7). En la quinta biblioteca (83FS-5), se generaron manualmente variantes con un solo sobrecruzamiento entre la secuencia que codifica PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1) y la secuencia que codifica PtIP-

83Cb (SEQ ID NO: 7) usando ensamblaje de Gibson.

5 Todas las bibliotecas reorganizadas se clonaron en un vector de expresión transitoria en plantas que contenía el promotor de dMMV vírico para la posterior expresión transitoria en alubia y ensayos de actividad en SBL, como se describe en el ejemplo 4. Las variantes activas, definidas por tener una puntuación media de actividad de ≤ 60 % del disco foliar comido, se remitieron para identificación de secuencias. En la biblioteca 83FS-1, se sometieron a detección sistemática 197 variantes y se identificó la secuencia de 45 variantes únicas activas. En la biblioteca 83FS-2, se sometieron a detección sistemática 96 variantes y se identificó la secuencia de 32 variantes únicas activas. En la biblioteca 83FS-3, se sometieron a detección sistemática 192 variantes y se identificó la secuencia de 13 variantes únicas activas. En la biblioteca 83FS-4, se sometieron a detección sistemática 96 variantes y se identificó la secuencia de 6 variantes activas únicas. En la biblioteca 83FS-5, se observó que eran activas cuatro de las once variantes con un solo cruzamiento.

15 Se calculó la identidad de secuencia de las variantes activas respecto de PtIP-83Aa usando el algoritmo de Needleman-Wunsch, implementado en el programa Needle (conjunto de herramientas EMBOSS). El porcentaje de identidad se comparó con PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1) y la denominación de variantes de las variantes de polipéptido de PtIP-83Aa activas resultantes de todas las bibliotecas se resumen en la tabla 24. La tabla 25 resume el % de identidad de las variantes activas, en comparación con PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1), el número de variantes con cada % de identidad y la identificación de la variante.

20

Tabla 24

% de identidad respecto de PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1)	Variante
76	S04359885
76	S04359888
73	S04359896
73	S04359899
77	S04359902
76	S04359909
77	S04359911
75	S04359942
74	S04359944
73	S04359948
81	S04359951
80	S04359988
81	S04359991
77	S04360034
76	S04360059
73	S04360064
73	S04360087
73	S04360095
77	S04360104
74	S04360110
77	S04360119
73	S04360122
75	S04360130
78	S04360132
93	S04360136
93	S04360141
77	S04360143
76	S04360146
75	S04360160
79	S04360435
77	S04360466
77	S04360467
73	S04360469
78	S04360485
80	S04360504
76	S04360545

(continuación)

% de identidad respecto de PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1)	Variante
77	S04360574
76	S04360579
74	S04360592
79	S04360619
77	S04360626
77	S04360660
78	S04360664
77	S04360699
76	S04360787
99	S04363576
97	S04363577
95	S04363578
97	S04363579
97	S04363580
95	S04363584
97	S04363585
96	S04363587
96	S04363588
97	S04363593
95	S04363594
96	S04363600
97	S04363605
96	S04363608
96	S04363609
97	S04363612
94	S04363619
97	S04363623
94	S04363625
93	S04363626
97	S04363629
96	S04363631
95	S04363632
94	S04363638
98	S04363643
97	S04363644
97	S04363646
95	S04363648
96	S04363659
94	S04363660
96	S04363662
97	S04363663
64	S04367796
83	S04367808
76	S04367849
78	S04367850
80	S04367851
78	S04367860
77	S04367872
77	S04367882
79	S04367903
78	S04367917
78	S04367945
80	S04367977
78	S04367983

(continuación)

% de identidad respecto de PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1)	Variante
87	S04371015
88	S04371039
84	S04371062
86	S04371086
73	S04382521
84	S04382532
98	S04382574
88	S04382581
89	S04382591
87	S04382601

Tabla 25

% de identidad respecto de PtIP-83Aa (SEQ ID NO: 1)	n.º de variantes	Variantes
99	1	S04363576
98	2	S04363643, S04382574
97	12	S04363646, S04363629, S04363612, S04363663, S04363585, S04363580, S04363623, S04363579, S04363605, S04363644, S04363593, S04363577
96	8	S04363662, S04363587, S04363631, S04363659, S04363608, S04363600, S04363588, S04363609
95	5	S04363648, S04363632, S04363584, S04363594, S04363578
94	4	S04363660, S04363619, S04363625, S04363638
93	3	S04363626, S04360136, S04360141
89	1	S04382591
88	2	S04371039, S04382581
87	2	S04371015, S04382601
86	1	S04371086
84	2	S04371062, S04382532
83	1	S04367808
81	2	S04359951, S04359991
80	4	S04360504, S04367851, S04367977, S04359988
79	3	S04367903, S04360435, S04360619
78	8	S04367983, S04367945, S04367850, S04360485, S04367917, S04360664, S04360132, S04367860
77	14	S04367872, S04360467, S04360119, S04367882, S04360104, S04360626, S04359902, S04360143, S04359911, S04360034, S04360660, S04360574, S04360466, S04360699
76	9	S04359909, S04360787, S04359888, S04359885, S04360579, S04360146, S04360059, S04367849, S04360545
75	3	S04359942, S04360130, S04360160
74	3	S04360592, S04360110, S04359944
73	9	S04359896, S04360122, S04360469, S04360087, S04359899, S04360064, S04360095, S04359948, S04382521
64	1	S04367796

5 Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, concentraciones, etc.) pero han de permitirse cierto grado de error y desviación experimental. A menos que se indique otra cosa, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular medio; la temperatura es en grados centígrados; y la presión es la atmosférica o próxima a esta.

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido de PtIP-83 purificado que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia a lo largo de la longitud completa de la secuencia de aminoácidos de PtIP83Aa, como se muestra en las figuras 2a-2j, en donde el polipéptido de PtIP-83 tiene actividad insecticida contra el gusano elotero (*Helicoverpa zea*).
2. El polipéptido de PtIP-83 de la reivindicación 1, en donde el polipéptido de PtIP-83:
- (a) tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia a lo largo de la longitud completa de la secuencia de aminoácidos de PtIP83Aa, como se muestra en las figuras 2a-2j; o
- (b) tiene al menos un 95 % de identidad de secuencia a lo largo de la longitud completa de la secuencia de aminoácidos de PtIP83Aa, como se muestra en las figuras 2a-2j.
3. El polipéptido de PtIP-83 de la reivindicación 1, en donde el polipéptido de PtIP-83:
- (a) tiene al menos una sustitución, eliminación, inserción y/o adición de aminoácidos en el extremo N-terminal o C-terminal en comparación con PtIP-83Aa, como se muestra en las figuras 2a-2j; o
- (b) es una secuencia de aminoácidos de origen no natural.
4. El polipéptido de PtIP-83 purificado de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde el polipéptido de PtIP-83:
- (a) se une específicamente a una vesícula de membrana de borde en cepillo aislada de un lepidóptero; o
- (b) altera el equilibrio iónico a lo largo de una vesícula de membrana de borde en cepillo aislada de un lepidóptero.
5. El polipéptido de PtIP-83 de la reivindicación 1 o 2, en donde el polipéptido de PtIP-83 procede de una especie de helecho o de planta primitiva de la división *Lycophyta*;
- preferentemente en donde el helecho es del género:
- (a) *Lygodium*;
- (b) *Adiantaceae*; o
- (c) *Polypodium*.
6. El polipéptido de PtIP-83 purificado de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde el polipéptido de PtIP-83 es una variante de polipéptido de PtIP-83 que tiene al menos una sustitución de aminoácidos en comparación con PtIP-83Aa como se muestra en las figuras 2a-2j, en donde el aminoácido en la posición 1 es Met o está eliminado; el aminoácido en la posición 2 es Ala o está eliminado; el aminoácido en la posición 3 es Leu, Val, Ile o está eliminado; el aminoácido en la posición 4 es Val, Met, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 7 es Gly, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 8 es Lys, Arg, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 10 es Phe, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 11 es Glu, Asp, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 18 es Met, Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 19 es Gly, Pro o Ala; el aminoácido en la posición 20 es Val, Ile, Leu o está eliminado; el aminoácido en la posición 21 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 23 es Arg, Lys, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 37 es Val, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 38 es Arg, Lys, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 40 es Ala, Gly, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 43 es Asn, Gln, Glu o Asp; el aminoácido en la posición 45 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 46 es Gln, Asp, Asn o Glu; el aminoácido en la posición 48 es Glu, Asp, Pro, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 51 es Glu, Asp, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 52 es Lys, Arg, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 53 es Val, Ala, Cys o Thr; el aminoácido en la posición 54 es Lys, Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 55 es Arg, Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 56 es Leu, Glu, Phe, Ile, Met, Thr o Val; el aminoácido en la posición 57 es Tyr, Cys, Ile, Leu, Met, Thr o Val; el aminoácido en la posición 58 es Val, Cys, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 59 es Phe, Leu, Met, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 60 es Ala, Cys, Gly, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 61 es Asp, Glu, His o Ser; el aminoácido en la posición 62 es Val, Ala, Cys, Ile, Leu o Thr; el aminoácido en la posición 63 es Val, Ala, Cys, Ile, Leu, Met o Thr; el aminoácido en la posición 64 es Glu, Ala, Cys, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 65 es Leu, Ala, Cys, Phe, His, Ile, Met, Asn, Gln, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 66 es Pro, Asp, Gly, Met, Gln o Arg; el aminoácido en la posición 67 es Val, Pro, Ile, Leu, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 68 es Val, Arg, Phe, Ile, Leu, Lys o Gly; el aminoácido en la posición 69 es Glu, Ala, Asp, Gly, Arg o Lys; el aminoácido en la posición 70 es Trp, Thr, His, Tyr, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 71 es Arg, Pro, Lys o está eliminado; el aminoácido en la posición 72 es Trp, Asp, Leu, Ile, Val, Glu o está eliminado; el aminoácido en la posición 73 es Pro, Gln, Asn, His o está eliminado; el aminoácido en la posición 74 es Pro, Met, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 75 es Gln, His, Asn, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 76 es Ile, Met, Val o Leu; el aminoácido en la posición 84 es Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 91 es Trp o Phe; el aminoácido en la posición 93 es Thr, Ser, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 94 es Asp, Glu, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 96 es Arg, Lys, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 97 es Gln, Phe, Asn, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 98 es Ser, Thr o está eliminado; el aminoácido en la posición 99 es Asp, Glu, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 100 es Thr, Ser, Gly o Ala; el

aminoácido en la posición 101 es Glu, Thr, Asp, Ser o Trp; el aminoácido en la posición 103 es His, Arg, Lys, Glu o Gln; el aminoácido en la posición 105 es Thr, Ser o Pro; el aminoácido en la posición 108 es Lys, Arg, Asn, Asp, Gln o Glu; el aminoácido en la posición 109 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 111 es Ala, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 112 es Ile, Arg, Thr, Leu, Val, Lys, Ser o está eliminado; el aminoácido en la posición 113 es Gln, Ala, Gly, Asn o está eliminado; el aminoácido en la posición 114 es Arg, Glu, Lys, Asp o Ile; el aminoácido en la posición 115 es Glu, Asp, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 116 es Glu, Asn, Gln, Asp, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 117 es Asn, Val, Tyr, Ile, Leu, Gln, Trp o Phe; el aminoácido en la posición 118 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 119 es Trp, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 122 es Thr, Lys, Ser, Arg o Ala; el aminoácido en la posición 124 es Ala, Gly, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 126 es Gly, Ala, Glu o Asp; el aminoácido en la posición 127 es Met, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 128 es Asn, Gln, Arg o Lys; el aminoácido en la posición 131 es Val, Ile, Leu, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 133 es Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 134 es His o Tyr; el aminoácido en la posición 135 es Ala o Gly; el aminoácido en la posición 137 es Glu, Asp, Arg o Lys; el aminoácido en la posición 139 es Gln, Asn, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 140 es Val, Arg, Ile, Lys o Leu; el aminoácido en la posición 141 es Gly, Ala, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 142 es Val, Ile, Leu o Pro; el aminoácido en la posición 144 es Thr, Leu, Phe, Ile, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 145 es Met, Pro, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 146 es Ser, Gly, Thr, Ala, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 147 es Trp, Gln, Tyr o Asn; el aminoácido en la posición 148 es Ser, Ala, Thr, Gly o Pro; el aminoácido en la posición 149 es Ser, Thr o está eliminado; el aminoácido en la posición 150 es Val, Ile, Leu o Tyr; el aminoácido en la posición 152 es Arg, Ala, Val, Ile, Leu, Lys o Gly; el aminoácido en la posición 154 es Ser, Trp, Thr, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 156 es Leu, Asp, Ile, Val, Asn, Glu o Gln; el aminoácido en la posición 158 es Ser, Thr o Cys; el aminoácido en la posición 159 es Val, Thr, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 162 es Ser, Thr, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 163 es Gly, Ala o está eliminado; el aminoácido en la posición 164 es Phe o está eliminado; el aminoácido en la posición 165 es Arg, Lys, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 166 es Ala, Arg, Met, Lys o Phe; el aminoácido en la posición 167 es Val, Ile, Leu o His; el aminoácido en la posición 168 es Ser, Thr, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 169 es Val, His, Ile, Leu, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 170 es Phe, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 171 es Glu, Asn, Gln o Asp; el aminoácido en la posición 172 es Val, Ala, Arg, Ile, Leu, Gly, Lys, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 175 es Ser, Arg, Thr, Lys o Trp; el aminoácido en la posición 176 es Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 177 es Arg, Lys, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 179 es Thr, Ile, Val, Leu o Ser; el aminoácido en la posición 180 es Leu, Phe, Ile, Val, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 181 es Gly, Thr, Gln, Asn o Ser; el aminoácido en la posición 182 es Ala, Leu, Phe, Val o Ile; el aminoácido en la posición 183 es Thr, Ser, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 184 es Leu, Thr, Ser, Ile, Val, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 185 es Arg, Gly, Asp, Lys, Glu o Ala; el aminoácido en la posición 186 es Pro, Val, Ile, Leu, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 187 es Asp, Thr, Glu o Ser; el aminoácido en la posición 188 es His, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 189 es Ala, Arg, Pro, Lys, Gly o está eliminado; el aminoácido en la posición 190 es Leu, Asn, Ile, Val, Gln o está eliminado; el aminoácido en la posición 191 es Tyr o está eliminado; el aminoácido en la posición 192 es Ser, Ile, Val, Leu, Thr o Asn; el aminoácido en la posición 193 es Thr, Ser, Glu o Asp; el aminoácido en la posición 194 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 195 es Met o Thr; el aminoácido en la posición 196 es Gln, His, Leu, Asn, Ile, Val, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 197 es Ala, Gly, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 198 es Thr, Glu, Ser, Asp, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 199 es Pro, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 200 es Asn, Ser, Thr, Gln, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 201 es Ala, Leu, Glu, Ile, Asp o Trp; el aminoácido en la posición 202 es Ser, Asp, Phe, Ile, Val, Thr, Glu o Leu; el aminoácido en la posición 203 es His, Pro, Gly, Ala, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 204 es Ile, Trp, His, Leu, Val, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 205 es Ser, Asn, Leu, Val, Thr, Gln o Ile; el aminoácido en la posición 206 es Ala, Gly, Asp, Tyr, Glu, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 207 es Phe, Val, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 208 es Asn, Ser, Pro, Gln, Thr, Val, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 210 es Arg, Asp, Glu, Lys, Ser o Tyr; el aminoácido en la posición 211 es Ile, Ser, Leu, Val o Thr; el aminoácido en la posición 212 es Val, Ala, Ile, Leu, Glu, Gly o Asp; el aminoácido en la posición 214 es Pro, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 215 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 217 es Tyr o Phe; el aminoácido en la posición 218 es Arg, Lys, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 219 es Val, Ile, Leu o Ala; el aminoácido en la posición 220 es Cys, Leu, Ile, Val, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 221 es Pro o His; el aminoácido en la posición 222 es Leu, Arg, Lys, Ile, Val, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 224 es Asn, Gln, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 225 es Asp, Arg, Glu, Lys, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 226 es Thr, Ser, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 227 es Asp, Leu, Glu, Ile, Val o está eliminado; el aminoácido en la posición 228 es Thr, Ser o está eliminado; el aminoácido en la posición 229 es Tyr o está eliminado; el aminoácido en la posición 230 es Leu, Ile, Val o está eliminado; el aminoácido en la posición 231 es Gly, Ala o está eliminado; el aminoácido en la posición 232 es Ile, Leu, Val o está eliminado; el aminoácido en la posición 233 es Pro o está eliminado; el aminoácido en la posición 234 es Ala, Pro, Gly o está eliminado; el aminoácido en la posición 235 es Asp, Ile, Leu, Glu o Val; el aminoácido en la posición 236 es Val, Ser, Ile, Leu, Thr, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 237 es Ala, Phe o Tyr; el aminoácido en la posición 238 es Ala, Gly, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 239 es Val, Ser, Ile, Leu, Thr, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 240 es Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 243 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 249 es Asn, Gln, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 252 es Leu, Ile, Val o Met; el aminoácido en la posición 257 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 259 es His, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 266 es Ala, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 267 es Cys, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 268 es His, Arg, Lys o Tyr; el aminoácido en la posición 272 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 273 es Val, Met, Ile o Leu; el aminoácido en la posición 274 es Val, Ile, Leu o Met; el aminoácido en la posición 278 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 279 es Glu, Asp, Gly o Val; el aminoácido en la posición 281 es Leu, Ile, Val, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 282 es Asn, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 285 es Asn, Gln, Thr o Ser; el aminoácido en la posición

286 es Lys, Asp, Arg o Glu; el aminoácido en la posición 287 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 290 es Pro, Gln, Asn, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 291 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 292 es Lys, Arg, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 293 es Glu, Asp, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 294 es Ser, Asn, Thr, Gln, Arg o Lys; el aminoácido en la posición 295 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 296 es Gln, Asn o His; el aminoácido en la posición 297 es Leu, Ile, Val o Met; el aminoácido en la posición 300 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 301 es Glu, Asp, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 302 es Ser, Pro, Thr, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 304 es Lys, Arg, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 313 es Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 314 es His, Glu, Asn, Asp o Gln; el aminoácido en la posición 315 es Ala, Cys, Gly, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 316 es Ala, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 317 es Met, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 319 es Met, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 320 es Val, Ile, Leu, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 321 es Arg, Lys o Pro; el aminoácido en la posición 322 es Ile, Leu, Val o Phe; el aminoácido en la posición 323 es Gly, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 324 es Leu, Ile, Val, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 336 es Ser, Thr, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 339 es Asn, Lys, Gln o Arg; el aminoácido en la posición 350 es Arg, Lys, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 351 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 353 es Lys o Arg; el aminoácido en la posición 354 es Gln, Asn, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 355 es Phe, Ile, Leu o Leu; el aminoácido en la posición 356 es Lys o Arg; el aminoácido en la posición 360 es Ile, Val, Leu, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 363 es Gln, Ala, Cys, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Asn, Arg, Ser, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 364 es Ile, Ala, Cys, Glu, Phe, His, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 365 es Leu, Ala, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Met, Asn, Arg, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 366 es Gly, Ala, Cys, Phe, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 367 es Ser, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 368 es Tyr, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 369 es Leu, Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, Ile, Met, Thr o Val; el aminoácido en la posición 370 es Leu, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Met, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 371 es Gln, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, Ile, Lys, Leu, Asn, Arg, Ser, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 372 es Gln, Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Asn, Arg, Ser, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 373 es Asn, Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Gln, Ser, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 374 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 376 es Phe, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 378 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 381 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 388 es Ala, Thr, Gly o Ser; el aminoácido en la posición 395 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 396 es Glu, Gln, Asp, Asn, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 399 es Asp, Gln, Glu o Asn; el aminoácido en la posición 400 es Asn, Thr, Ser, Glu, Gln o Asp; el aminoácido en la posición 401 es Thr, Ser, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 402 es Phe, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 406 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 408 es Leu, Ile, Val o Met; el aminoácido en la posición 410 es Gly, Ile, Val, Ala o Leu; el aminoácido en la posición 414 es Ala, Gly, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 416 es Ser, Asn, Thr, Gln, Glu o Asp; el aminoácido en la posición 417 es Ser, Arg, Lys, Thr, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 423 es Lys, Arg, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 431 es Arg o Lys; el aminoácido en la posición 432 es Gln, Asn, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 436 es Arg, Lys, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 440 es Asn, Gln, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 442 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 447 es Ser, Lys, Thr o Arg; el aminoácido en la posición 448 es Ala, Gly, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 451 es Gln, Asn o Met; el aminoácido en la posición 453 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 455 es Ala, Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 457 es Leu, Ile o Val; el aminoácido en la posición 467 es Val, Ile, Leu, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 471 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 475 es Ser, Thr, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 483 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 493 es Gln, Asn o Gly; el aminoácido en la posición 504 es Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 506 es Asp, Glu o His; el aminoácido en la posición 509 es Asp, Glu, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 510 es Ser, Thr, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 512 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 515 es Gly, Ala, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 516 es Gln, Asn o His; el aminoácido en la posición 517 es Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 519 es Asp, Asn, Glu, Gly o Gln; el aminoácido en la posición 522 es Val, Glu, Pro, Ile, Leu o Asp; el aminoácido en la posición 525 es Glu o Asp; el aminoácido en la posición 526 es Leu, Ile, Val o Met; el aminoácido en la posición 539 es Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 555 es Val, Leu, Ile o Ala; el aminoácido en la posición 556 es Trp, Phe, Thr o Tyr; el aminoácido en la posición 557 es Arg, Cys, Asp, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 558 es Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 559 es Lys, Ala, Cys, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 560 es Cys, Ala, Phe, Gly, Ile, Met, Asn, Arg, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 561 es Lys, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Arg, Ser, Thr, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 562 es Asn, Cys, Asp, Glu, Gly, His, Leu, Met, Arg, Ser, Thr, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 563 es Val, Ala, Cys, Asp, Phe, His, Ile, Leu, Met, Asn, Gln, Thr o Trp; el aminoácido en la posición 564 es Ala, Cys, Gly, Met, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 571 es Ser, Thr o Cys; el aminoácido en la posición 575 es Val, Leu, Ile, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 577 es Met, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 579 es Glu, Asp, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 583 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 589 es Met, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 590 es Met, Ile, Val o Leu; el aminoácido en la posición 593 es Met, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 595 es Arg, Lys, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 596 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 597 es Gln, Asn o His; el aminoácido en la posición 607 es Ala, Gly, Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 608 es Asp, Glu, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 612 es Tyr, His o Phe; el aminoácido en la posición 617 es Thr, Ser, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 618 es Gln, Asn o His; el aminoácido en la posición 625 es Arg, Lys, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 626 es Met, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 628 es Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 633 es Ile, Leu, Val o Met; el aminoácido

en la posición 634 es Leu, Ile, Val o Met; el aminoácido en la posición 642 es Arg, Lys o Met; el aminoácido en la posición 646 es Leu, Ala, Cys, Gly, Ile, Met, Asn, Gln, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 647 es Leu, Asp, Gly, Met, Asn, Gln o Thr; el aminoácido en la posición 648 es Met, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 649 es Pro, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 650 es Thr, Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 651 es Glu, Ala, Cys, Asp, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 652 es Leu, Cys, Phe, Ile, Lys, Met, Pro, Arg, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 653 es Thr, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Pro, Arg, Ser, Val o Trp; el aminoácido en la posición 654 es Thr, Ala, Cys, Phe, Ile, Lys, Leu, Met, Pro, Arg, Ser, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 655 es Trp, Phe o Tyr; el aminoácido en la posición 658 es Gly, Lys, Ala o Arg; el aminoácido en la posición 663 es Gly o Ala; el aminoácido en la posición 664 es Asp, Glu, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 668 es Ala, Gly, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 669 es Gln, Asn o His; el aminoácido en la posición 671 es Asn, Gln, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 675 es Ile, Val, Ile, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 678 es Met, Ile, Ala, Leu, Ser o Thr; el aminoácido en la posición 682 es Pro, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 683 es Ser, Thr o Pro; el aminoácido en la posición 685 es Asp, Glu, Asp o Asn; el aminoácido en la posición 694 es Asp, Glu, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 697 es Asn, Gln, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 704 es Glu, Asp, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 714 es Ala o Gly; el aminoácido en la posición 721 es Ser, Thr o Phe; el aminoácido en la posición 722 es Ser, Thr, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 724 es Ser o Thr; el aminoácido en la posición 734 es His, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 736 es Val, Leu, Ile o Ala; el aminoácido en la posición 737 es Lys, Arg, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 739 es Ala, Gly, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 740 es Ser, Thr o Met; el aminoácido en la posición 741 es Gly, Ala, Gln o Asn; el aminoácido en la posición 742 es Ile, Leu, Val, Ala o Gly; el aminoácido en la posición 743 es Gly o está eliminado; el aminoácido en la posición 745 es Gly, Ala, Glu o Asp; el aminoácido en la posición 751 es Thr, Ser, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 753 es Gln, Asn, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 754 es Thr o Ser; el aminoácido en la posición 756 es Thr, Ser, Leu, Val o Ile; el aminoácido en la posición 757 es Val, Leu o Ile; el aminoácido en la posición 766 es Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 771 es Arg, Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Asn, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 772 es Arg, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Pro, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 773 es Asp, Ala, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 774 es Gln, Ala, Asp, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 775 es Val, Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, His, Ile, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr o Tyr; el aminoácido en la posición 776 es Leu, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val o Tyr; el aminoácido en la posición 777 es Pro, Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 778 es Phe, Ala, His, Ile, Leu, Met, Asn, Gln, Ser, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 779 es Gln, Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, His, Lys, Leu, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 780 es Ala, Cys, Asn, Pro, Gln o Ser; el aminoácido en la posición 781 es Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 782 es Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Met, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 783 es Pro, Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, His, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr o Val; el aminoácido en la posición 784 es Leu, Ala, Glu, Phe, His, Ile, Lys, Met, Asn, Pro, Gln, Ser, Thr, Val o Trp; el aminoácido en la posición 785 es Asn, Ala, Cys, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp o Tyr; el aminoácido en la posición 786 es Tyr, Phe, Ile, Leu o Trp; el aminoácido en la posición 787 es His, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 788 es Tyr o Met; el aminoácido en la posición 789 es Ala, Lys o Arg; el aminoácido en la posición 790 es Tyr o Thr; el aminoácido en la posición 791 es Arg, Lys, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 792 es Leu, Ile, Val, Thr o Ser; el aminoácido en la posición 796 es Asp o Glu; el aminoácido en la posición 797 es Ser, Thr o Ala; el aminoácido en la posición 802 es Glu, Lys, Asp, Asn o Gln; el aminoácido en la posición 806 es Gln, Asp, Glu, Asn o His; el aminoácido en la posición 810 es Lys, Arg o Thr; el aminoácido en la posición 819 es Arg, Lys o His; el aminoácido en la posición 829 es Lys, Ser, Ala o Pro; el aminoácido en la posición 832 es Ala, Lys, Arg, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 833 es Gly, Ala, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 842 es Leu, Ile, Val o Pro; el aminoácido en la posición 847 es Gln, Asn, Asp o Glu; el aminoácido en la posición 848 es Ile, Leu o Val; el aminoácido en la posición 849 es Val, Leu, Ile, Gly o Ala; el aminoácido en la posición 855 es Thr, Ser o Met; el aminoácido en la posición 860 es Ile, Leu o Val; y el aminoácido en la posición 864 es His, Asn o Gln, en comparación con PtIP-83Aa, como se muestra en las figuras 2a-2j.

7. Un polinucleótido recombinante que codifica el polipéptido de PtIP-83 de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6;

55 preferentemente en donde el polinucleótido es un polinucleótido no genómico;
más preferentemente en donde el polinucleótido:

- 60 (a) es un ADNc;
(b) es un polinucleótido sintético; o
(c) tiene codones optimizados para su expresión en un cultivo con importancia agrícola.

8. Una planta monocotiledónea o dicotiledónea transgénica que comprende el polinucleótido de la reivindicación 7.

65 9. Una construcción de ADN que comprende el polinucleótido de la reivindicación 7 unido operativamente a un elemento regulador heterólogo.

10. Una planta o célula vegetal transgénica que comprende la construcción de ADN de la reivindicación 9.
- 5 11. Una composición agrícola que comprende una dosis insecticida eficaz del polipéptido de PtIP-83 de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6;
- que comprende además preferentemente al menos un portador agrícolamente aceptable.
- 10 12. Una proteína de fusión que comprende el polipéptido de PtIP-83 de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
13. Un método:
- 15 (a) para controlar una población de plaga de insectos, que comprende poner en contacto la población de plagas de insecto con el polipéptido de PtIP-83 de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6;
- (b) para inhibir el crecimiento o eliminar una plaga de insectos, que comprende poner en contacto la plaga de insectos con una composición que comprende el polipéptido de PtIP-83 de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; o
- 20 (c) de control de una infestación por insectos lepidópteros y/o coleópteros en una planta transgénica y proporcionar el manejo de la resistencia a insectos, que comprende expresar en la planta el polipéptido de PtIP-83 de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
14. Un método:
- 25 (a) para controlar una población de plaga de insectos, que comprende poner en contacto la población de plaga de insecto con la planta o célula vegetal transgénica de la reivindicación 10; o
- (b) para inhibir el crecimiento o eliminar una plaga de insectos, que comprende poner en contacto la plaga de insectos con la planta o célula vegetal transgénica de la reivindicación 10.
- 30 15. El método de la reivindicación 13 o 14, en donde el insecto o la población de insectos es resistente a al menos una toxina de *Bt*.
16. Uso del polipéptido de PtIP-83 de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para inhibir el crecimiento o para eliminar un insecto o una población de insectos.

Fig. 1

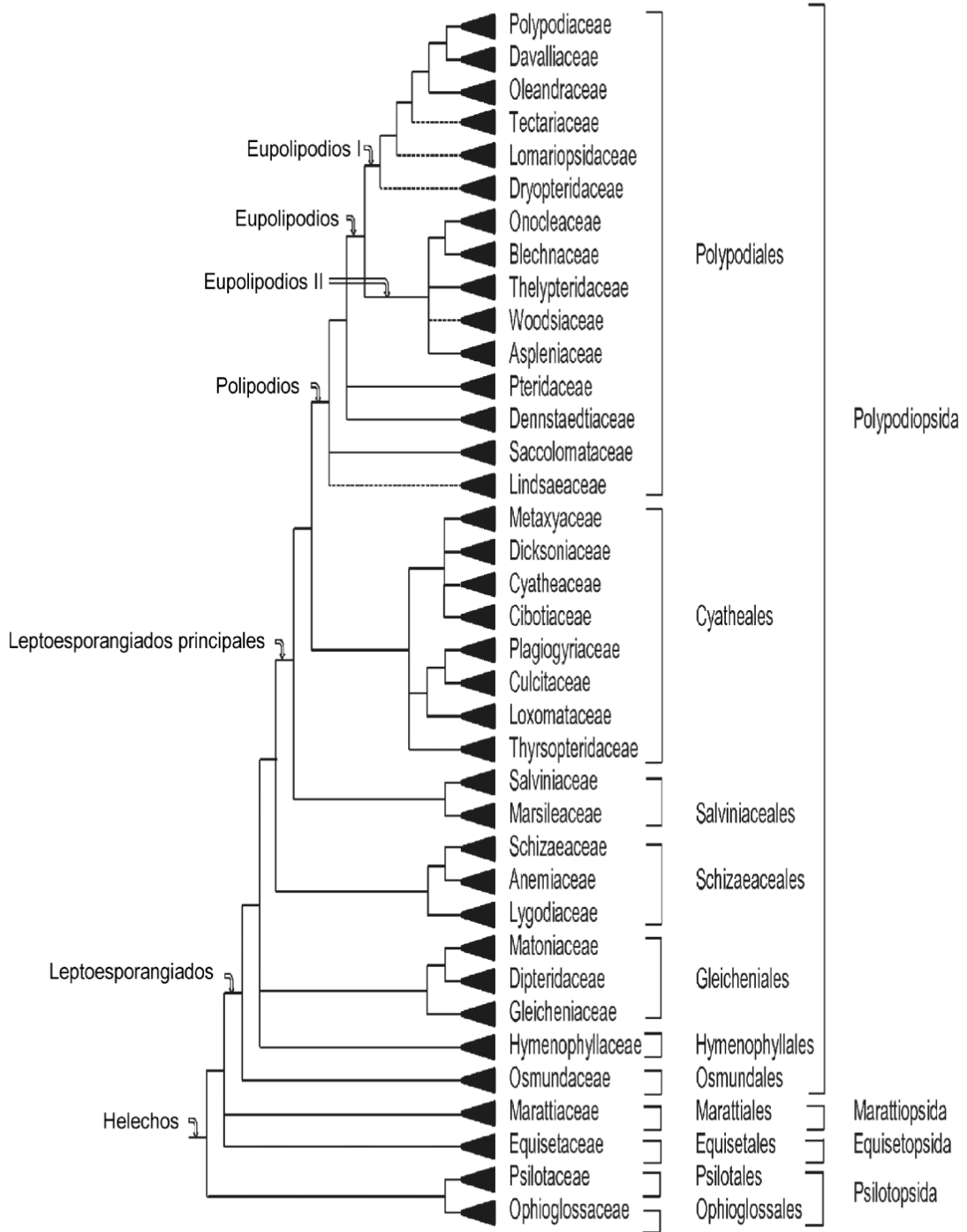


Fig. 2a

```

          [- MOTIVO 19 -]  [-----MOTIVO 7 ---
                *      20      *      40      *
PtIP-83Aa   : -----MALVDYGKLFEDLNQISMGVLD RVEFSEVMVIHRMYVRLADLN : 43
PtIP-83Ca   : -----MDYSTLYRDLNQISIG-VDRVEFSEVMVIHRMYVRLSDLN : 39
PtIP-83Cb   : -----MDYSTLYRDLNQISMP-LDRVEFSEVMVIHRMYLRLSDLN : 39
PtIP-83Cc   : -----MDYSTLYRDLNQISIG-VDRVEFSEVMVIHRMYVRLSDLN : 39
PtIP-83Cd   : -----MDYSTLYRDLNQISIG-VDRVEFSEVMVIHRMYVRLSDLN : 39
PtIP-83Ce   : -----MDYSTLYRDLNQISIG-VDRVEFSEVMVIHRMYVRLSDLN : 39
PtIP-83Cf   : -----MASVLDYSTLYRDLNQISMA-VDQVEFSEVMVIHRMYVNLADLD : 43
PtIP-83Fa   : -----MEYSSLYGDVNQVSLR-FQNMEFSEVMVHRMHVRLLEELD : 39
gi-598378568 : MGNSIAAAEARNYEEIYK DANHIGAKSLITPVCSEVMTVCRMYVRLDLDL : 50
PtIP-83Aa_SSE : -----CCCCCCHHHHHHHHHHHCCCCCCCCCHHHHHHHHHHHHHHHHHCCCC : 43
PtIP-83Ca_SSE : -----CCHHHHHHHCCCCCCCC-CCC[SHH]CC[SHHSHHSHHSHH]CCCC : 39
PtIP-83Cb_SSE : -----CCHHHHHHHCCCCCCCC-CCCCCCHHHHHHHHHHHHHHHHHCCCC : 39
PtIP-83Cc_SSE : -----CCHHHHHHHCCCCCCCC-CCC[SHH]CC[SHHSHHSHHSHH]CCCC : 39
PtIP-83Cd_SSE : -----CCHHHHHHHCCCCCCCC-CCC[SHH]CC[SHHSHHSHHSHH]CCCC : 39
PtIP-83Ce_SSE : -----CCHHHHHHHCCCCCCCC-CCC[SHH]CC[SHHSHHSHHSHH]CCCC : 39
PtIP-83Cf_SSE : -----CCCCCCHHHHHHHHHHHHHHH-CCC[SHH]CC[SHHSHHSHHSHH]CCCCCH : 43
PtIP-83Fa_SSE : -----CCCCCCCCCCCC[SHH]CC[SHH]CCCC[SHHSHHSHH]CCCCCCCC : 39
gi-598378568 : CCHHHHHHHHHCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC[SHH]CCCCCCHHHHH : 50

```

```

          -----]          [----- MOTIVO 13 ---
                60      *      80      *      100
PtIP-83Aa   : VGQLEGAEKVKRKYLVFADVVELPVVEWRWPP--QIPGSVTVIILCRLLQW : 91
PtIP-83Ca   : VGELPGAGRVKRVYVFADVVELAPRATLRDQ-MHMPGSVTVIVLCRLLQF : 88
PtIP-83Cb   : VGELPGAERVKRYLVLADVVELATFAHPQLLNTRMPGSVTVIILCRLLQF : 89
PtIP-83Cc   : VGELPGAGRVKRVYVFADVVELAPRATLRDQ-MHMPGSVTVIVLCRLLQF : 88
PtIP-83Cd   : VGELPGAGRVKRVYVFADVVELAPRET LRDQ-MHMPGSVTVIILCRLLQF : 88
PtIP-83Ce   : VGELPGAGRVKRVYVFADVVELAPRATLRDQ-MHMPGSVTVIVLCRLLQF : 88
PtIP-83Cf   : VAELVGAETVKRVYVFADVVELAPGKR-----TQLPGSVTVIILCRLLQF : 88
PtIP-83Fa   : MTGVEGIEKVKRKYLVLADVVELPSTATQVFQYLR LRPASISAILCRVLYI : 89
gi-598378568 : VKVLERAEEVKVLYVVADVVEVRGDAV-----QLPPSVQLILSCRVLFF : 94
PtIP-83Aa_SSE : CCCCCCHHHHHHH[SHHSHHSHHSHH]CCCCCCCC[SHH]CCCC--CCCC[SHHSHHSHHSHH]HHCCCC : 91
PtIP-83Ca_SSE : CCCCCCCCCC[SHHSHHSHHSHH]CCCCCCCCCCCC-CCCC[SHHSHHSHHSHH]CC[SHH] : 88
PtIP-83Cb_SSE : CCCCCCHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHH : 89
PtIP-83Cc_SSE : CCCCCCCCCC[SHHSHHSHHSHH]HHCCCCCCCCCCCC-CCCC[SHHSHHSHHSHH]CC[SHH] : 88
PtIP-83Cd_SSE : CCCCCCCCCC[SHHSHHSHHSHH]CCCCCCCCCHHHH-CCCC[SHHSHHSHHSHH]CC[SHH]C : 88
PtIP-83Ce_SSE : CCCCCCCCCC[SHHSHHSHHSHH]HHCCCCCCCCCCCC-CCCC[SHHSHHSHHSHH]CC[SHH] : 88
PtIP-83Cf_SSE : HHHHHCCCCC[SHHSHHSHHSHH]CCCCCCCC-----CCCC[SHHSHHSHHSHH]CCCC : 88
PtIP-83Fa_SSE : CCCCHHHHHHHHHHH[SHH]CCCCCCCCCHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHH : 89
gi-598378568 : HHHHHCCCCC[SHHSHHSHHSHH]CCCC-----CCCC[SHHSHHSHHSHH] : 94

```

Fig. 2b

```

-----] [---- MOTIVO 20 -----]
                *       120       *       140       *
PtIP-83Aa      : PTDGRQS---DTELHLTFMKL AI-QREE-NRWEITAADG----MNWGVY : 132
PtIP-83Ca      : PIDGSQ---ATTLRLPFMQL AR-VIEQNVKSEITATDG----MNWGIY : 129
PtIP-83Cb      : PTDGSF---AAWLELPFMEL T--LIEQ-YRSEIKAADD----AKWGTY : 128
PtIP-83Cc      : PIDGSQ---ATTLRLPFMQL AR-VIEQNVKSEITATDG----MNWGIY : 129
PtIP-83Cd      : PIDGSQ---ATTLRLPFMQL AR-VIEQNVKSEITATDG----MNWGIY : 129
PtIP-83Ce      : PIDGSQ---ATTLRLPFMQL AR-VIEQNVKSEITATDG----MNWGIY : 129
PtIP-83Cf      : PTGGSR---AATLQLPFMKV AT-LIER-FRSEIAAADG----MNWGTY : 128
PtIP-83Fa      : PEVDQRPHMAQCSDLFFPMRL VVGSVHENVGGVMQAFSSDATPSNIGIY : 139
gi-598378568  : SSGNGWP--QVALLQGPLVQYNGN-----YSPVTG----NWSAT : 127
PtIP-83Aa_SSE : CCCCCC---CCHHHHHHHHH HH-HCCC-CC[REDACTED]CCC---CC[REDACTED] : 132
PtIP-83Ca_SSE : CCCCCC---CCCCCCHHHH HH-HHHHCCCC[REDACTED]CCC---CC[REDACTED] : 129
PtIP-83Cb_SSE : CCCCCC---HHHCCCHHHH H--HHH-HHHHHHHHHC---CCC[REDACTED] : 128
PtIP-83Cc_SSE : CCCCCC---CCCCCCHHHH HH-HHHHCCCC[REDACTED]CCC---CC[REDACTED] : 129
PtIP-83Cd_SSE : CCCCCC---CCCCCCHHHH HH-HHHHCCCC[REDACTED]CCC---CC[REDACTED] : 129
PtIP-83Ce_SSE : CCCCCC---CCCCCCHHHH HH-HHHHCCCC[REDACTED]CCC---CC[REDACTED] : 129
PtIP-83Cf_SSE : CCCCCC---C[REDACTED]CCCC[REDACTED] HHHH-HHHHHHHHCC---CC[REDACTED] : 128
PtIP-83Fa_SSE : CCCCCCCCCCCCCCCCCC[REDACTED]CCCCCCHHHHHCCCCCCCC[REDACTED] : 139
gi-598378568  : [REDACTED]CCCCC-[REDACTED]CCCC[REDACTED]CCC-----CCCCC---CCCC : 127

                160       *       180       *       200
PtIP-83Aa      : IHA EVQVGLTMSWSSVLRVSALRSVITSGFRA-----VSV : 169
PtIP-83Ca      : IYG KVERSPLLPNSA-ILAVWADRCTITSAR-----HNH : 163
PtIP-83Cb      : VHA EVQLSPLFNGWP-YLVVEAQRCIITAAM-----HNT : 162
PtIP-83Cc      : IYG KVERSPLLPNSA-ILAVWADRCTITSAR-----HNH : 163
PtIP-83Cd      : IYG KVERSPLLPNSA-ILAVWADRCTITSAR-----HNH : 163
PtIP-83Ce      : IYG KVERSPLLPNSA-ILAVWADRCTITSAR-----HNH : 163
PtIP-83Cf      : IHG EVQVSPLYPNNS-ILGVWADRSIITSAF-----HNV : 162
PtIP-83Fa      : LHADRFIYRQATSPASNFLVPLDVRVSGSSTYSGPTIREPDWQNLNVSNI : 189
gi-598378568  : PLL QDTYR-----FFLHGQQLLILSGT----- : 150
PtIP-83Aa_SSE : [REDACTED] [REDACTED]CCCCHHHHHHHHHHHHCC[REDACTED]-----[REDACTED] : 169
PtIP-83Ca_SSE : [REDACTED] ECCCCCCCCCCC[REDACTED] [REDACTED]CCCCCCCC-----CCC : 163
PtIP-83Cb_SSE : [REDACTED] EEEEECCCCCCC-CC[REDACTED]CC[REDACTED]E-----CCC : 162
PtIP-83Cc_SSE : [REDACTED] ECCCCCCCCCCC[REDACTED] [REDACTED]CCCCCCCC-----CCC : 163
PtIP-83Cd_SSE : [REDACTED] ECCCCCCCCCCC[REDACTED] [REDACTED]CCCCCCCC-----CCC : 163
PtIP-83Ce_SSE : [REDACTED] ECCCCCCCCCCC[REDACTED] [REDACTED]CCCCCCCC-----CCC : 163
PtIP-83Cf_SSE : [REDACTED] ECCCC[REDACTED]CCCCCCCC-CCCCCCCCCCCCCCCC-----CCC : 162
PtIP-83Fa_SSE : [REDACTED]CCCHHHHCCCCCCCC[REDACTED] [REDACTED]CCCCCCCCCCCCCCCCCCCC : 189
gi-598378568  : CCCCCCC[REDACTED]-----[REDACTED]CCCC[REDACTED]CCC----- : 150

```


Fig. 2c

```

          *       220       *       240       *
PtIP-83Aa : FEVPGSVRSTLGLATLRPDHALYSTTMQATPNASHISAFNLRIVSPSAYR- : 218
PtIP-83Ca : VNAPGRIISTFTLGSG-VTG--ITSMHGEPSPDPWNGVSLDSASPTAFS- : 209
PtIP-83Cb : FNRPGWVRSITQFTTD-QSGRVDTTLLARTEFGHID-LPLETDSPTAFS- : 209
PtIP-83Cc : VNAPGRIISTFTLGSG-VTG--ITSMHGEPSPDPWNGVSLDSASPTAFS- : 209
PtIP-83Cd : VNAPGRIISTFTLGSG-VTG--ITSMHGEPSPDPWNGVSLDSASPTAFS- : 209
PtIP-83Ce : VNAPGRIISTFTLGSG-VTG--ITSMHGEPSPDPWNGVSLDSASPTAFS- : 209
PtIP-83Cf : FDEPGRVISSTSI TRA-QSAPNNTTMSAEPGWLSGNRFLLYTVSRSAFS- : 210
PtIP-83Fa : SYGPQHLSKGPPLTSSSDSLQRSDEIELLAQQD VWSPLLHVAFSPTALPG : 239
gi-598378568 : ---SGRASGDNI LSED-----EKKLQLQSSTAPILP- : 178
PtIP-83Aa_SSE : CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC- : 218
PtIP-83Ca_SSE : CCCCCC CCCC-CCC-CC CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC- : 209
PtIP-83Cb_SSE : CCCCCC CCCC-CCC-CC CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC- : 209
PtIP-83Cc_SSE : CCCCCC CCCC-CCC-CC CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC- : 209
PtIP-83Cd_SSE : CCCCCC CCCC-CCC-CC CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC- : 209
PtIP-83Ce_SSE : CCCCCC CCCC-CCC-CC CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC- : 209
PtIP-83Cf_SSE : CCCC CCCCC-CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC- : 210
PtIP-83Fa_SSE : CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCHHHHHHHHHHHCCCCCCCCCHCCCCCCCC : 239
gi-598378568 : ---CCCCCCC-CCCC-----HHHHHCCCCCCCCCCCC- : 178

```

[----- MOTIVO 14 -----]

```

          260       *       280       *       300
PtIP-83Aa : VCPLQN---DTD TYLGI PADVA AVL PVDV VTDPN ILLGMQTTVHIAELVK : 265
PtIP-83Ca : ALPRQ---SRN--ISFTS-----IPVEVVDPSILLGMQTTVLI AELVK : 248
PtIP-83Cb : VSHRQ---STNLPVEYTG-----IPVEVVDPNILMGMQTSVHIAELVK : 250
PtIP-83Cc : ALPRQ---SRN--ISFTS-----IPVEVVDPSILLGMQTTVLI AELVK : 248
PtIP-83Cd : ALPRQ---SRN--ISFTS-----IPVEVVDPSILLGMQTTVLI AELVK : 248
PtIP-83Ce : ALPRQ---SRN--ISFTS-----IPVEVVDPSILLGMQTTVLI AELVK : 248
PtIP-83Cf : VLPSQ---STN--VSFTS-----IPVEVVDPNILLGMQTTVHIAELVK : 249
PtIP-83Fa : NIPGTQGLFRPSSACSFHVPPDPVPANVLTDP SII LGMQMNMLIAELVL : 289
gi-598378568 : -----PRWVMEDPHILSGLEASVITSELIV : 203
PtIP-83Aa_SSE : CCCCC---CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCHHHHHHHHHHHHHHHHHHH : 265
PtIP-83Ca_SSE : CCCCC---CCC-CCCC-----CC CCCCCCHHHHHHHHHHHHHHH : 248
PtIP-83Cb_SSE : CCCC---CCCCCCCC-----CC CCHHCCCCCHHHHHHHHHHHHH : 250
PtIP-83Cc_SSE : CCCCC---CCC-CCCC-----CC CCCCCCHHHHHHHHHHHHHHH : 248
PtIP-83Cd_SSE : CCCCC---CCC-CCCC-----CC CCCCCCHHHHHHHHHHHHHHH : 248
PtIP-83Ce_SSE : CCCCC---CCC-CCCC-----CC CCCCCCHHHHHHHHHHHHHHH : 248
PtIP-83Cf_SSE : CCCC---CC-CC-CC-----CC CCCCCCHHHHHHHHHHHHHHHHH : 249
PtIP-83Fa_SSE : CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCHHHHHHHHHHHHH : 289
gi-598378568 : -----CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCHHHHHHHHHHHHHHHHHHH : 203

```

hélice-1

Fig. 2d

```

                                *      320      *      340      *
PtIP-83Aa : ACHP-SPDVVSAVGE LNWLNKLLLPLKES-TQLQGSSESYKECLALLGRV : 313
PtIP-83Ca : VCRPPSPDMMSAVAE ALWLNDVLLQVVQNESQLQGTAPYNECLALLGRI : 298
PtIP-83Cb : ACYP-SPELVSAVGV VNWLNEVLLRVVQKESQLQGTAPYNECLALLGRI : 299
PtIP-83Cc : VCRPPSPDMMSAVAE ALWLNDVLLQVVQKESQMQGTAPYNECLALLGRI : 298
PtIP-83Cd : VCRPPSPDMMSAVAE ALWLNDVLLQVVQKESQMQGTAPYNECLALLGRI : 298
PtIP-83Ce : VCRPPSPDMMSAVAE ALWLNDVLLQVVQKESQMQGTAPYNECLALLGRI : 298
PtIP-83Cf : AGHP-SPDIVSAVAE AIWLSKVLLQVVQNESHLQGTESYNECLALLGRV : 298
PtIP-83Fa : AAHN-SPQVMNVITK VLWLNKILLQVASP-----NDDILALLFRI : 329
gi-598378568 : GHMTHAVDLVAEVKL VEWLLLLLRHVNET--MTNAEANHLRLSFFRV : 251
PtIP-83Aa_SSE : HCCC-CHHHHHHHHHH HHHHHHHHCCCCC-HHHCCCCHHHHHHHHHHHHH : 313
PtIP-83Ca_SSE : CCCCCCHHHHHHHHHH HHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHCCCCCCCCCHHHHHHHHHHHH : 298
PtIP-83Cb_SSE : HHCC-CCHHHHHHHHH HHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHCCCCCCCCCHHHHHHHHHHHH : 299
PtIP-83Cc_SSE : CCCCCCHHHHHHHHHH HHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHCCCCCCHHHHHHHHHHHH : 298
PtIP-83Cd_SSE : CCCCCCHHHHHHHHHH HHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHCCCCCCHHHHHHHHHHHH : 298
PtIP-83Ce_SSE : CCCCCCHHHHHHHHHH HHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHCCCCCCHHHHHHHHHHHH : 298
PtIP-83Cf_SSE : HCCC-CHHHHHHHHHH HHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHCCCCCCCCCHHHHHHHHHHHH : 298
PtIP-83Fa_SSE : HHCC-CCCCHHHHHHHH HHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHCCC-----CHHHHHHHHHHHH : 329
gi-598378568 : HCCCCCHHHHHHHHHH HHHHHHHHHHHHHHHHHHHHH--HHHHHHHHHHHHHHHHHHH : 251
                                hélice-2                                hélice-3

```

```

-----MOTIVO 22-] [-----MOTIVO 2-----
                                360      *      380      *      400
PtIP-83Aa : HAAMKMVR---IGLVVPQLQYRMYGSLINQMAQVAQNYDREFKQFKLFI : 359
PtIP-83Ca : ECVMKIGR---FVSVVPQLQYRMYGNLIKQMAQVAQNYDQEFKQFKLFI : 344
PtIP-83Cb : QCVMKMGP---FVSVVPQLQYRMYGSLIRQMAQVAQNYDQDFRQLKLF : 345
PtIP-83Cc : ECVMKIGR---FVSVVPQLQYRMYGNLIKQMAQVAQNYDQEFKQFKLFI : 344
PtIP-83Cd : ECVMKIGR---FVSVVPQLQYRMYGNLIKQMAQVAQNYDQEFKQFKLFI : 344
PtIP-83Ce : ECVMKIGR---FVSVVPQLQYRMYGNLIKQMAQVAQNYDQEFKQFKLFI : 344
PtIP-83Cf : QSVIKMGR---FGLVVPQLQYRMYGSLIKQMAQVAQNYDQDFKRFRLF : 344
PtIP-83Fa : QAFMKMAKQ---PRFVVPRLQYHMYGSLINRMVQVAQNYDQEFKQLKLF : 376
gi-598378568 : QSLVRMATAAQNNILVVPRLQHAYSEYINRLAELARTYDSDFKALTLF : 301
PtIP-83Aa_SSE : HHHHCCCC---CCC[343]CCCCHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHH : 359
PtIP-83Ca_SSE : HHHHHHCC---CCCCCCCCCHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHH : 344
PtIP-83Cb_SSE : HHHHCCCC---CCCCCCCCCHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHH : 345
PtIP-83Cc_SSE : HHHHHCCC---CCCCCCCCCHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHH : 344
PtIP-83Cd_SSE : HHHHHCCC---CCCCCCCCCHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHH : 344
PtIP-83Ce_SSE : HHHHHCCC---CCCCCCCCCHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHH : 344
PtIP-83Cf_SSE : HHHHHHCC---CCCCCCCCCHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHH : 344
PtIP-83Fa_SSE : HHHHHHCCC---CCC[343]CCCCCHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHH : 376
gi-598378568 : HHHHHHHHHCCCCCCCCCCCCCHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHH : 301

```

Fig. 2e

```

-----] [-----MOTIVO 8 -----
          *           420           *           440           *
PtIP-83Aa : IQNQILGSYLLQONRAFAERELQMESF AAVISQRREELDNTFAKMDRLS : 409
PtIP-83Ca : VQNQILGSYLLQKNKALADRELQMESF SAVISQRRQELNTAIKMERMS : 394
PtIP-83Cb : AQNQILGSYLLQONKAFADREVQMESF SAVISQRRQELDDAIKMDRLS : 395
PtIP-83Cc : IQNQIFGSYLLQONKAFADRELQMESF SAVISQRRQELNTAIKMERMS : 394
PtIP-83Cd : IQNQIFGSYLLQONKAFADRELQMESF SAVISQRRQELNTAIKMERMS : 394
PtIP-83Ce : IQNQIFGSYLLQONKAFADRELQMESF SAVISQRRQELNTAIKMERMS : 394
PtIP-83Cf : LQNQILGSYLLEQNKAFADRELQMESF SAVISQRRQELDTAFKMDRLS : 394
PtIP-83Fa : AQNEILGSYLLQONRAFAEREKEMSAF SQVSMRRELSQSAIQTMNLS : 426
gi-598378568 : QQNEILGSYLLEQNKAFAEKERDMEVVYTTLNDIKMSELIQALGQLERLG : 351
PtIP-83Aa_SSE : ##### : 409
PtIP-83Ca_SSE : ##### : 394
PtIP-83Cb_SSE : ##### : 395
PtIP-83Cc_SSE : ##### : 394
PtIP-83Cd_SSE : ##### : 394
PtIP-83Ce_SSE : ##### : 394
PtIP-83Cf_SSE : ##### : 394
PtIP-83Fa_SSE : ##### : 426
gi-598378568 : ##### : 351
    hélice-4

```

```

-----] [-----MOTIVO 15 -----] [---
          460           *           480           *           500
PtIP-83Aa : GQMEAESSAMEQAKKEMDEGLRQFQNRQVANALFAVL SAVAQIGLAFVTA : 459
PtIP-83Ca : LQMEENRAMEQAQKEMEGLRFQNRQVARAVFAVLKAVAMIALAFVTA : 444
PtIP-83Cb : LQMEEDRAMEQARKEMEGLKQFQNEQVARAVFAVLKSVAMIALAFVTA : 445
PtIP-83Cc : LQMEENRAMEQAQKEMEGLRFQNRQVARAVFAVLKAVAMIALAFVTA : 444
PtIP-83Cd : LQMEENRAMEQAQKEMEGLRFQNRQVARAVFAVLKAVAMIALAFVTA : 444
PtIP-83Ce : LQMEENRAMEQAQKEMEGLRFQNRQVARAVFAVLKAVAMIALAFVTA : 444
PtIP-83Cf : LQMEENRAMEQAQKEMEGLRFQNRQVARALFAVLRAVAQIGLAFVTA : 444
PtIP-83Fa : LQMESESEAMNEAQENMVEAIQEYERKLLARALFSVIGAIASVALAFATG : 476
gi-598378568 : EEMGKMSEEMEQAQAREDEKGLKIYRNKQVARAAFSLLNAIAQIGLAIFVTA : 401
PtIP-83Aa_SSE : ##### : 459
PtIP-83Ca_SSE : ##### : 444
PtIP-83Cb_SSE : ##### : 445
PtIP-83Cc_SSE : ##### : 444
PtIP-83Cd_SSE : ##### : 444
PtIP-83Ce_SSE : ##### : 444
PtIP-83Cf_SSE : ##### : 444
PtIP-83Fa_SSE : ##### : 476
gi-598378568 : ##### : 401

```

Fig. 2f

```

----- MOTIVO 9 -----]
          *      520      *      540      *
PtIP-83Aa : GAT---APGAVASAGQAVSIAGQAAQGLRRVVEILEQLEAVMEVVAVKD : 506
PtIP-83Ca : GAT---APGAAASAGQAVSIAGQAAQALRRVVEILEGLEAVMEVVAVKD : 491
PtIP-83Cb : GAT---APGAAASAAQAVNIAGQAAQALRRVVEILEGLEAVMEVVAIKH : 492
PtIP-83Cc : GAT---APGAAASAGQAVSIAGQAAQALRRVVEILEGLEAVMEVVAVKD : 491
PtIP-83Cd : GAT---APGAAASAGQAVSIAGQAAQALRRVVEILEGLEAVMEVVAVKD : 491
PtIP-83Ce : GAT---APGAAASAGQAVSIAGQAAQALRRVVEILEGLEAVMEVVAVKD : 491
PtIP-83Cf : GAT---APGAVASAGQAVSIAGQAAQGLRRVVEILEQLEAVMEVVAVKD : 491
PtIP-83Fa : GAT---APGAVAAAGGAVAAAAGRLAAGLQKVVVDILQGLQAVMEVVAIRD : 523
gi-598378568 : GATTGLAASAVANAGQAITQATEAVQQLRRI FETIEKILLAEVLVAMRD : 451
PtIP-83Aa_SSE : CCC---C##### : 506
PtIP-83Ca_SSE : CCC---C##### : 491
PtIP-83Cb_SSE : HCC---C##### : 492
PtIP-83Cc_SSE : CCC---C##### : 491
PtIP-83Cd_SSE : CCC---C##### : 491
PtIP-83Ce_SSE : CCC---C##### : 491
PtIP-83Cf_SSE : CCC---C##### : 491
PtIP-83Fa_SSE : CCC---C##### : 523
gi-598378568 : CCCC##### : 451

```

hélice-5

```

[-MOTIVO 21 -] [------ MOTIVO 1 -----
          560      *      580      *      600
PtIP-83Aa : LVDSLEQVGQIVDAPVMPPELPSADWSIFVNEVEAVAEGMPTEVSEVPVW : 556
PtIP-83Ca : LVDSLEQVGQIVGAPEMPDPMPSEADWSIFVNEIEAVAEGMPTEVSEVPAW : 541
PtIP-83Cb : LVDALDQVSQIVDAPPMPDPMPSEADWSIFVNEIEAVAEGMPTEVSEVPAW : 542
PtIP-83Cc : LVDSLEQVGHIVGAPEMPDPMPSEADWSIFVNEIEAVAEGMPTEVSEVPAW : 541
PtIP-83Cd : LVDSLEQVGHIVGAPEMPDPMPSEADWSIFVNEIEAVAEGMPTEVSEVPAW : 541
PtIP-83Ce : LVDSLEQVGHIVGAPEMPDPMPSEADWSIFVNEIEAVAEGMPTEVSEVPAW : 541
PtIP-83Cf : LVNSLEQVQLVQAPVMPDPMPSEADWSIFVNEVEAVAEGMPTEVSEVPAW : 541
PtIP-83Fa : IVESLKNMGQLVEAPEMPPEMPTDADWLI FVNEVEAVAQVPTVAEVPVW : 573
gi-598378568 : LLAINDGGELGTLPEWPEMPTTTEWEIFENEVEAVAAGMPEEVSETLVW : 501
PtIP-83Aa_SSE : #####CCCCCCCCC#####CCCCCCCC##### : 556
PtIP-83Ca_SSE : #####CCCCCCCCC#####CCCCCCCC##### : 541
PtIP-83Cb_SSE : #####CCCCCCCCC#####CCCCCCCC##### : 542
PtIP-83Cc_SSE : #####CCCCCCCCC#####CCCCCCCC##### : 541
PtIP-83Cd_SSE : #####CCCCCCCCC#####CCCCCCCC##### : 541
PtIP-83Ce_SSE : #####CCCCCCCCC#####CCCCCCCC##### : 541
PtIP-83Cf_SSE : #####CCCCCCCCC#####CCCCCCCC##### : 541
PtIP-83Fa_SSE : #####CCCCCCCCC#####CCCCCCCC##### : 573
gi-598378568 : #####CCCCCCCCC#####CCCCCCCC##### : 501

```

hélice-6

Fig. 2i

```

----- MOTIVO 5 -----] [--
                *      820      *      840      *
PtIP-83Aa      : TTQTGTVYILL GSTIFHRRRDQVLPF AAAPLNHYAYRLDTGDSTLT : 800
PtIP-83Ca      : STRSGIVYILL GSTIFHRRRDEVMTF AADPLNF YAYRLDTGEATLT : 786
PtIP-83Cb      : ATQTGTIYILL GSTVFHRRRREEVMTF AAVPLNYHYAYRLDTGEATLT : 785
PtIP-83Cc      : STRSGIVYILL GSTIFHRRRDEVMTF AADPLNF YAYRLDTGEATLT : 784
PtIP-83Cd      : STRSGIVYILL GSTIFHRRRDEVMTF AADPLNF YAYRLDTGEATLT : 784
PtIP-83Ce      : STRSGIVYILL GSTIFHRRRDEVMTF AADPLNF YAYRLDTGEATLT : 784
PtIP-83Cf      : ATQTGTVYILL GSTIFHRRRDEVMTF AAAPLNHYAYRLDTGETTLL : 785
PtIP-83Fa      : STNTGLVYMLL GSRFLHDRKHEEVMDY ASLGPVYAYAYDLNTGATTLN : 817
gi-598378568  : TTDGKVIIVLRSELFQDRRKGQYFKY ATPVAIYHYAYNLATSETTED : 749
PtIP-83Aa_SSE : CCCC[REDACTED] CCCC[REDACTED] CCCCCCCCCCCCCCCCCC[REDACTED] CCCCCCCC : 800
PtIP-83Ca_SSE : CCCC[REDACTED] CCCCCCCCCCCCCCCCCC[REDACTED] CCCCCC[REDACTED] CCCCCCCC : 786
PtIP-83Cb_SSE : CCCC[REDACTED] CCCC[REDACTED] CCCCCC[REDACTED] CCCCCC[REDACTED] CCCCCCCC : 785
PtIP-83Cc_SSE : CCCC[REDACTED] CCCC[REDACTED] CCCCCC[REDACTED] CCCC[REDACTED] CCCCCCCC : 784
PtIP-83Cd_SSE : CCCC[REDACTED] CCCC[REDACTED] CCCCCC[REDACTED] CCCC[REDACTED] CCCCCCCC : 784
PtIP-83Ce_SSE : CCCC[REDACTED] CCCC[REDACTED] CCCCCC[REDACTED] CCCC[REDACTED] CCCCCCCC : 784
PtIP-83Cf_SSE : CCCC[REDACTED] CCCC[REDACTED] CCCCCC[REDACTED] CCCC[REDACTED] CCCCCCCC : 785
PtIP-83Fa_SSE : CCCCCC[REDACTED] CCCCCCCCCCCCCCCC[REDACTED] CCCCCC[REDACTED] CCCCCCCC : 817
gi-598378568  : CCCCC[REDACTED] CCCCCCCCCCCCCC[REDACTED] CCCC[REDACTED] CCCCCCCC : 749
    
```

```

MOTIVO 23 ] [-----MOTIVO 3-----
                860      *      880      *      900
PtIP-83Aa      : NEPSEQFANKFMQMPFTRWRRLRLSASAKENAGLAFPTATALDSTT IVI : 850
PtIP-83Ca      : NEPSEDFANTFMQMPFTRWRRLRLSASASENAELAFPTATAPDSTT VVI : 836
PtIP-83Cb      : NEPSEQFANTFMQMPFTHWRRLRLSASAAENKGLAFPTATAPDSTT IAI : 835
PtIP-83Cc      : NEPSEEFANTFMQMPFTRWRRLRLSASASENAELAFPTATAPDSTT VVI : 834
PtIP-83Cd      : NEPSEEFANTFMQMPFTRWRRLRLSASASENAELAFPTATAPDSTT VVI : 834
PtIP-83Ce      : NEPSEEFANTFMQMPFTRWRRLRLSASASENAELAFPTATAPDSTT VVI : 834
PtIP-83Cf      : NQPSEHFANTFMQMPFTRWRRLRLSASAPENAGLAFPTATALDSTT IVI : 835
PtIP-83Fa      : NIPSQQYANTFMQMPFNAWRLRLSASAVENQGLVFPTATSPDNTT ISI : 867
gi-598378568  : NRPDEEFARVFMRMTPFTRWKLRVSTSARENQGLAFPTAITPDATT IVI : 799
PtIP-83Aa_SSE : CCCC[REDACTED] CCCCCCCCCCCCCC[REDACTED] CCCCCCCCCCCCCCCCCC[REDACTED] CCCCCCCC : 850
PtIP-83Ca_SSE : CCCCCCCCCCCCCCCCCC[REDACTED] CCCCCCCCCCCCCCCCCC[REDACTED] CCCCCC[REDACTED] CCCCCCCC : 836
PtIP-83Cb_SSE : CCCCCCCCCCCCCCCCCC[REDACTED] CCCCCCCCCCCCCCCCCC[REDACTED] CCCCCC[REDACTED] CCCCCCCC : 835
PtIP-83Cc_SSE : CCCCCCCCCCCCCCCCCC[REDACTED] CCCCCCCCCCCCCCCCCC[REDACTED] CCCCCC[REDACTED] CCCCCCCC : 834
PtIP-83Cd_SSE : CCCCCCCCCCCCCCCCCC[REDACTED] CCCCCCCCCCCCCCCCCC[REDACTED] CCCCCC[REDACTED] CCCCCCCC : 834
PtIP-83Ce_SSE : CCCCCCCCCCCCCCCCCC[REDACTED] CCCCCCCCCCCCCCCCCC[REDACTED] CCCCCC[REDACTED] CCCCCCCC : 834
PtIP-83Cf_SSE : CCCCCCCCCCCCCCCCCC[REDACTED] CCCCCCCCCCCCCCCCCC[REDACTED] CCCCCC[REDACTED] CCCCCCCC : 835
PtIP-83Fa_SSE : CCCCCCCCCCCCCCCCCC[REDACTED] CCCCCCCCCCCCCCCCCC[REDACTED] CCCCCC[REDACTED] CCCCCCCC : 867
gi-598378568  : CCCCCCCCCCCCCCCCCC[REDACTED] CCCCCCCCCCCCCCCCCC[REDACTED] CCCCCC[REDACTED] CCCCCCCC : 799
    
```

Fig. 2j

```

-----]
          *          920
PtIP-83Aa : TFHVTAIR IDWRHDEE--- : 867
PtIP-83Ca : TFHVTAIR VDWROEEE--- : 853
PtIP-83Cb : TFHVTAIR IDWRQEEE--- : 852
PtIP-83Cc : TFHVTAIR VDWROEEE--- : 851
PtIP-83Cd : TFHVTAIR VDWROEEE--- : 851
PtIP-83Ce : TFHVTAIR VDWROEKEEEE : 854
PtIP-83Cf : TFHVTAIR IDWRHEEE--- : 852
PtIP-83Fa : TFYVTAIRRIDHRQEGDVE- : 886
gi-598378568 : RFYLSAIRDFDWNR----- : 813
PtIP-83Aa_SSE : ██████████ ██████████ CCCCCC--- : 867
PtIP-83Ca_SSE : ██████████ ██████████ CCCCCCCC--- : 853
PtIP-83Cb_SSE : ██████████ ██████████ CCCCCCCC--- : 852
PtIP-83Cc_SSE : ██████████ ██████████ CCCCCCCC--- : 851
PtIP-83Cd_SSE : ██████████ ██████████ CCCCCCCC--- : 851
PtIP-83Ce_SSE : ██████████ ██████████ CCCCCHHHHCC : 854
PtIP-83Cf_SSE : ██████████ ██████████ CCCCCCCC--- : 852
PtIP-83Fa_SSE : ██████████ ██████████ CCCCCCCCCC- : 886
gi-598378568 : ██████████ CCCCCC----- : 813

```


Fig. 3a

		1		50
PtIP-50Aa	(1)	MAAGDYSVLYQDVNQISIR-LEKMDFSEVMVAVHRMFVRMDDLVDVSSGTGL		
PtIP-83Aa	(1)	MALVDYGKLFEDLNQISMGLDRVEFSEVMVIHRMYVRLADLNV----GQ		
		51		100
PtIP-50Aa	(50)	LSGAEKVKRLYVFADVVELPSKQLRLP----GTDLIVILCRI FVTNGR--		
PtIP-83Aa	(47)	LEGAEKVKRLYVFADVVELPVVEWRWPPQIPGSVTVIIICRLQLQWPTDGR		
		101		150
PtIP-50Aa	(94)	-HSTELFLPSMNSMVPAGTG-----SIRGVILSPT		
PtIP-83Aa	(97)	QSDTELHLTFMKLHAIQREENRWEITAADGMNWGVYIHAEVQVGVLTMS		
		151		200
PtIP-50Aa	(124)	TVLTTSSDALQFKLQSGS----MTSVMRLKDVSVAAATLTCNVQAASASMP		
PtIP-83Aa	(147)	WSSVLRVSALRSVITSGFRAVSVFEVPGSVRSTLGATLRPDHALYSTTMQ		
		201		250
PtIP-50Aa	(170)	LTVKTTGTSPGNICVLGMSTAVVPES-----AVAVIT		
PtIP-83Aa	(197)	ATPNASHISAFNLRIVSPSAYRVCPLQNDTDTYLGIPADVAAVLPVDVVT		
		251		300
PtIP-50Aa	(203)	DANILLGMQVTVLIAELVKIAHNSDVLIAAVTRHVEWLNHLLVQAHAAP		
PtIP-83Aa	(247)	DPNILLGMQTTVHIAELVKACHPSPDVVS AVGEHLNWLNLKLLPLKESTQ		
		301		350
PtIP-50Aa	(253)	S-----EDVVALLYRTQGFIKLRNEGLIVPRLQYRMYKDLIDRMVQVAQ	↓	
PtIP-83Aa	(297)	LQGSSESYKECLALLGRVHAAMKMVRI GLVVPQLQYRMYGSLINQMAQVAQ		
		351		400
PtIP-50Aa	(297)	SYDQDFKQLKLFVEQNKILGSYLLEQNKAFAEKEKDMDAFHSQVIDLRTS		
PtIP-83Aa	(347)	NYDREFKQFKLFI IQNQILGSYLLEQNRAFAERELQMESFHAAVISORRE		
		401		450
PtIP-50Aa	(347)	ELESTIERMDDL SKQMEEQNAAMEQAKADMDAGLIAYQNKQVANAVFAVL		
PtIP-83Aa	(397)	ELDNTFAKMDRLSGQMEAESSAMEQAKKEMDEGLRQFQNRQVANALFAVL		
		451		500
PtIP-50Aa	(397)	GAIASIGLAFATGGATAPGAVASAGAAVTAAGKAAEGLKKVVEIILEGLQA	↓ ↓	
PtIP-83Aa	(447)	SAVAQIGLAF LTAGATAPGAVASAGQAVSIAGQAAQGLRRVVEIILEQLEA		
		501		550
PtIP-50Aa	(447)	VMEVVAVIKELVQSLQEIGQLVDAPEMPDLPSDAEWEIFVNEVEAVAEQM		
PtIP-83Aa	(497)	VMEVVA AVKDLVDSLEQVGQIVDAPVMPPELPSEADWSIFVNEVEAVAEQM		
		551		600
PtIP-50Aa	(497)	PTEVTEVPAWKAKCKNVAALGREMSTMAAHIAELQFEIQVQEMLREIACK		
PtIP-83Aa	(547)	PTEVSEVPVWRACKCKNVAALGREMSITAVQMSELQYDIWVQGMMDMARS		

Fig. 3b

		601		↓	↓		650	
PtIP-50Aa	(547)	QADRLSSIKPADLTNYLEMVSEMDMRTRMLLELIRVLYIQNAALQYEYL						
PtIP-83Aa	(597)	QADRLAAIQPADLTNYLEMATQMDMRTRMLLGLLNILRIQNAALRYEYL						
		651					700	
PtIP-50Aa	(597)	QTPAPLNAWPFVTMQTVWGLLVQQETAAINGLLQMGAPSDYTQEYAVRDVP						
PtIP-83Aa	(647)	LMPTELTWFLGMDTVGDLLIAQENAALIGLMQLGPSSDFTSRHVVKDIP						
		701					750	
PtIP-50Aa	(647)	VRLLLGGGDWEFELPVRN--ADFPLTWCRVRIRYVDMRFDAAAE-----						
PtIP-83Aa	(697)	VNLLLDGEDWEFEIPVQAGMSSFPSSWSRVRIRHLEMHFVKEASGIGGEI						
		751↓					800	
PtIP-50Aa	(689)	-HLPVTSTGEVYMLLQSSRFFEDRAKRENEFISYEGGMGLQYQYAYRLAT						
PtIP-83Aa	(747)	IHQPTTQTGIVYILLQGSTIFHDRRR--DQVLPFQAAAPLNYHYAYRLDT						
		801			↓		850	
PtIP-50Aa	(738)	GDATVTNVPSEEYANTFMRLAPFTRWRLRLSASAPENKGLAFPTATLADA						
PtIP-83Aa	(795)	GDSTLTNEPSEQFANKFMQMPFTRWRLRLSASAKENAGLAFPTATALDS						
		851				873		
PtIP-50Aa	(788)	TTRIKITFHVSAIRRISTRVAV-						
PtIP-83Aa	(845)	TTQIVITFHVTAIRQIDWRHDEE						

Fig. 4a

	1	50
PtIP-83Aa	(1) MALVDYGKLFEDLNQISMGVLD RVEFSEVMVIHRMYVRLADLNVG---Q	
PtIP-50Aa	(1) MAAGDYSVLYQDVNQISIR-LEKMD FSEVMVHRMFVRMDDL DVSSGTGL	
PtIP-50Ba	(1) MADLDYSKLYQDLNQISVR-LEKTE FSEVMVHRMFVRMDDL DVSSGSGL	
PtIP-50Bb	(1) MADLDYSVLYNDVNQISIR-LERMD FSEVMVHRMFVRMDDL DVSSGTGV	
PtIP-83Fa	(1) ---MEYSSLYGVDNQVSLR-FQNME FSEVMVHRMHVRL EELDMTG----	
	51	100
	[--Motivo A--]	
PtIP-83Aa	(47) LEGAEK VKRLYVFADVVELP VVEWRWP--PQIPGSVTVIILCRL LQWPTD	
PtIP-50Aa	(50) LSGAEK VKRLYVFADVVELP SKQ-----LRLPGTDLIVILCRI FVT--N	
PtIP-50Ba	(50) LSGAEK VKRLYVFADVVELP SKQ-----VRLAGTDMI VVFCRI FVP--E	
PtIP-50Bb	(50) LEGAQN VKRLYVFADVVELP SKQ-----VRLPGSDMI VILCRI FVR--N	
PtIP-83Fa	(43) VEGIEK VKRLYVLADVVELP STATQVFQYLR LRPASISAILCRVLYIPEV	
	101	150
PtIP-83Aa	(95) GRQ---SDELHLTFMKLHAIQREENRW----EITAADGMNWGVYIHAEE	
PtIP-50Aa	(92) GR----HSTELFLPSMNM SMVAPG-----	
PtIP-50Ba	(92) GR----HYAELFLPSMNM SMVGADG-----	
PtIP-50Bb	(92) GR----HNTEFLPSMNM SMVAAG-----	
PtIP-83Fa	(93) DQRPHMAQC SLDFPFMR LHVVGSVHENVGGVMQAFSSDATPSNIGIYLHA	
	151	200
PtIP-83Aa	(138) VQVGVLTMSWSSVLRVSALRSVITSGFRAVS VFEVPGSVRSTLGATLRPD	
PtIP-50Aa	(112) -TGSIRGVILSPTTVLTSSDALQFKLQSGSMT SVMRLKDV SVAATLTCN	
PtIP-50Ba	(113) -EGSIRGVILSP-TVLTLSNALQFRLECGSMT SVMRLNDVSAGATLTCN	
PtIP-50Bb	(112) -NGTIRGVNLST-TMSSSSNALQFNLRSGSMTS TVRLKDV DVAALTC D	
PtIP-83Fa	(143) DRFIYRQATS PASNFVLP L D V R V S F G S S T Y S G P T I R P D W Q N L N V S N I S Y G	
	201	250
PtIP-83Aa	(188) HALYSTTMQATPNASHISAFNLRI VSPSAYRVCPLQNDTDTYLGIPADVA	
PtIP-50Aa	(161) VQAASASMP LTVKTTGTSPGNICVLGMSTAVVVPES-----	
PtIP-50Ba	(161) VQAASACVPLKVKTTGTSPGNICVLGLSTA AVVVPES-----	
PtIP-50Bb	(160) VQAASASMP LTVMTGTSPGNIWVLG MTTAVVIPES-----	
PtIP-83Fa	(193) PQHLSKGPPLTSSDSLQRSDEIELLAQQD VWSPLLHVAFSPTALPGNIP	
	251	300
PtIP-83Aa	(238) AVL-----PVDVVTDPNILLGMQTTVHIAELVKACH	
PtIP-50Aa	(197) -----AVAVITDANILLGMQTVL IAE LVKIAH	
PtIP-50Ba	(197) -----VVAVITDANILLGMQTVL IAE LVKIAH	
PtIP-50Bb	(196) -----AVAVITDANILLGMQTVL IAE LVKTAH	
PtIP-83Fa	(243) GTQGLFRPSSACSFHVPPDVPANVLTDP SII LGMQMNMLIAELVLA AH	
	301	350
PtIP-83Aa	(269) PSPDVVS AVGEHLNWL N K L L L P L K E S T Q L Q G S E S Y K E C L A L L G R V H A A M K	
PtIP-50Aa	(225) NSDVLIAAVTRHVEWLNHLLVQAHA AAPS-----EDVVALLYRTQGF I K	
PtIP-50Ba	(225) NSDGVIAAVTRHVEWLNHLLVQAQA AAPS-----EDVVALLYRTQAF I K	
PtIP-50Bb	(224) NSDVIIAAITRHVEWLNHLLVQAHA AAPN-----EDVITLLYRTQAF I K	
PtIP-83Fa	(293) NSPQVMNVITKHVLWLNKILLQVAPND D-----ILALLFRIQAFMK	

Fig. 4b

	351		400
			[-----
PtIP-83Aa	(319)	MVRIG-LVVFQLQYRMYGSLINQMAQVAQNYDREFKQFKLFI IQN QILGS	
PtIP-50Aa	(269)	LRNEG-LIVFRLQYRMYKDLIDRMVQVAQS YDQDFKQLKLFVEQN KILGS	
PtIP-50Ba	(269)	LRKEG-LIVFRLQYHMYKDLIDRMVQVAQS YDQDFKQMKLYVEQN KILGS	
PtIP-50Bb	(268)	LKREG-LVVFRLQYHMYKNLIDRMVQVAQNYDQDFRQLKLFVEQN KILGS	
PtIP-83Fa	(335)	MAKQPREFVVPRLQYHMYGSLINRMVQVAQNYDQEFKQLKLFIAQN EILGS	
	401		450
	Motivo B]		
PtIP-83Aa	(368)	YLLQON RAFAERELQMESFHAAVISQRRELDNTFAKMDRLSGQMEAESS	
PtIP-50Aa	(318)	YLLQON KAFAEKEKDMDAFHSQVIDLRTSELESTIERMDDLKQMEEQNA	
PtIP-50Ba	(318)	YLLQON KAFAEKEKDMDASHSQVIALRTSELQSTIERMDDLKQMEVQST	
PtIP-50Bb	(317)	YLLQON KAFAEKEKDMDAFHSQIIALRTTELNNTIERMGELSKQMDQENE	
PtIP-83Fa	(385)	YLLQON RAFAEREKEMSAFHSQVVSMMRSELQSAIQTMDNLSLQMESESE	
	451		500
PtIP-83Aa	(418)	AMEQAKKEMDEGLRQFQNRQVANALFAVLSAVAQIGLAFITAGATAPGAV	
PtIP-50Aa	(368)	AMEQAKADMDAGLIAYQNKQVANAVFAVLGAIASIGLAFATGGATAPGAV	
PtIP-50Ba	(368)	AMEKAKADMDAGLIVYQNKQVADAVFAVMEAIASIGLAFATGGATAPGAV	
PtIP-50Bb	(367)	AMEQAKADMDAGLIEYQNRQVANALFAVLGAIASIGLAFATGGATAPGAV	
PtIP-83Fa	(435)	AMNEAQENMVEAIQEYERKLLARALFSVIGAIASVALAFATGGATAPGAV	
	501		550
PtIP-83Aa	(468)	ASAGQAVSIAGQAAQGLRRVVEILEQLEAVMEVVAVKDLVDSLEQVGQI	
PtIP-50Aa	(418)	ASAGAAVTAAGKAAEGLKVKVEILEGLQAVMEVVAVIKELVQSLQEIQQL	
PtIP-50Ba	(418)	ASAGAAVSAAGKAGEGLKVKVEILEGLQAIMVIAAIKGLVQSLQKIGQL	
PtIP-50Bb	(417)	SAAGAAVTAAGKAAEGLKVKVEILEGLQVVMVVAIKELVQSLQQIGQL	
PtIP-83Fa	(485)	AAAGGAVAAAGRLAAGLQKVVVDILQGLQAVMEVVVAIRDIVESLKNMGQL	
	551		600
			[Motivo C]
PtIP-83Aa	(518)	VDAPVMPPELPSEADWSIFVNEVEAVAEGMPTEVSEVPV WRKACKNVAALG	
PtIP-50Aa	(468)	VDAPEMPDLPSDAEWEIFVNEVEAVAEGMPTEVTEVPA WKAKCKNVAALG	
PtIP-50Ba	(468)	VNAPEMPDLPSEAEWEMFVKEVEAVAAQMPTEVTQVPA WTAKCKNVAALG	
PtIP-50Bb	(467)	VDAPEMPDLPSNADWEIFVNEVEAVAEGMPTEVTQVAA WKAKCKNVAALG	
PtIP-83Fa	(535)	VEAPEMPEMPTDADWLIIFVNEVEAVAEGVPTVEVAEVPV WKAKCKNVAVLG	
	601		650
PtIP-83Aa	(568)	REMSITAVQMSELQYDIWVQGMMDMARSQADRLAAIQPADLTNYLEMAT	
PtIP-50Aa	(518)	REMSTMAAHIAELQFEIQVQEMLREIAKKQADRLSSIKPADLTNYLEMVS	
PtIP-50Ba	(518)	REMSTMAAHIAELQYEQVQGMMLQIQIAKKQADRLSSIKPADLTNYFEMVS	
PtIP-50Bb	(517)	REMSTMAAHIAELQYQIQVQEMLREIAQKQADRLSSISPADLTNYLEMVS	
PtIP-83Fa	(585)	QAMCTTAAYISELQYQITVEKMLQEIAQRQADRLVGISAADLSSYTEMAS	

Fig. 4c

	651		700
		[Motivo D]	
PtIP-83Aa	(618)	QMDMRTRRMLLGLLNIIRIQNAALRYEY LLMP-TELT TWPLGMDTVGDLL	
PtIP-50Aa	(568)	EMDMRTRRMLLELIRVLYIQNAALQYEY LQTP-APL NAWPVTMQTVWGLL	
PtIP-50Ba	(568)	EMDMRTRRMLLELIQVLNIQNGALRYEY LQPA-APL NAWPVTMQTVWGLL	
PtIP-50Bb	(567)	QMDMRTRRMLLELIRVLYIQNAALQYEY LQTP-APL NAWPVAMQTVWGLL	
PtIP-83Fa	(635)	QIDMRTRRILLELIKMLYIQNAAIKYEY LYDANEK LSWVSMETVWTML	
	701		750
PtIP-83Aa	(667)	IAQENAALIGLMQLGPSSDFTSRHVVKDIPVNLLLDGEDWFEFIPVQAGM	
PtIP-50Aa	(617)	VQQETAANGLLQMGAPSDYTQEYAVRDVPVRLLLGGGDWFEFELPVRN--	
PtIP-50Ba	(617)	VQQEAAAANGLLQLGAPSDFTREYVVGDI PVKLLLLGGGDWFEFELPVTD--	
PtIP-50Bb	(616)	IQQETTAITGLLQLGAPSDFTQEYVVKDIPVSLLEGRDWFEFELPVLN--	
PtIP-83Fa	(685)	LQQENAALLGLLDLGPNDFTVTVYAVKDIPTKLLVDGFDWNFEIAVEDS-	
	751		800
PtIP-83Aa	(717)	SSFPSWSRVRIRHLEMHFVKEASGIGGEIIHQPTTQTGTVYILLQGSTI	
PtIP-50Aa	(665)	ADFPLTWCVRVRIRYVDMRFDAAAE-----HLPVTSTGEVYMLLQSSRF	
PtIP-50Ba	(665)	ADFPLTWCVRVRIQHVDMQFDAAAE-----HLPVTSTGEVYMLLQSSRF	
PtIP-50Bb	(664)	ADFPSTWSRVRIHHVDMQFDAAATSI-----HIPTTNTGVVYLLLQSSRF	
PtIP-83Fa	(734)	AIFPSGWSRVRIRYVELKFDQQGADSSNIVIHQPSTNTGLVYMLLQGSRF	
	801		850
		[--- Motivo E ---]	
PtIP-83Aa	(767)	FHDR RR--DQVLPFQAAAPLNY HYAYRLDTGDSTLTNEPSEQFANKFMQM	
PtIP-50Aa	(708)	FEDR AKRENEFISYEGMGLQY QYAYRLATGDATVTNVPSEYANTFMRL	
PtIP-50Ba	(708)	FEDR AQHEDEFISYEAGTGLQY QYAYRLATGEATVTNVPSEAYNTFMRL	
PtIP-50Bb	(709)	FDDR ARRANEFISYEAGTGLFY QYAYRLATGEATVTNIPTDEYANTFMRL	
PtIP-83Fa	(784)	LHDR KH--EEVMDYEASLGPVY AYAYDLNTGATTLNNI PSQQYANTFMQM	
	851		900
PtIP-83Aa	(815)	TPFTRWRLRLSASAKENAGLAFPTATALDSTTQIVI TFHVTAIRRIDWRH	
PtIP-50Aa	(758)	APFTRWRLRLSASAPENKGLAFPTATLADATTRIKITFHVSAIRRISTRV	
PtIP-50Ba	(758)	APFTRWRLRLSSAPENKGLAFPTATSADATTRIKITFHVSAIRRISLAR	
PtIP-50Bb	(759)	TPFTRWRLRLSLSAEENAGLAFPTATSADDTTQIKITFHVSAIRRISTRV	
PtIP-83Fa	(832)	TPFNAWRLRLSASAVENQGLVFPATSPDNTTQISITFYVTAIRRIDHRQ	
	901		
PtIP-83Aa	(865)	DEE--	
PtIP-50Aa	(808)	AV---	
PtIP-50Ba	(808)	-----	
PtIP-50Bb	(809)	DGVSS	
PtIP-83Fa	(882)	EGDVE	

Fig. 5a

		1	50
PtIP-83Aa	(1)	-MALVDYGKLFEDLNQISMGVLD RVEFSEVMVIHRMYVRLADLNVGQLEG	
PtIP-83Ca	(1)	----MDYSTLYRDLNQISIG-VDRVEFSEVMVIHRMYVRLSDLNVGELPG	
PtIP-83Cb	(1)	----MDYSTLYRDLNQISMP-LDRVEFSEVMVIHRMYLRLSDLNVGELPG	
PtIP-83Cc	(1)	----MDYSTLYRDLNQISIG-VDRVEFSEVMVIHRMYVRLSDLNVGELPG	
PtIP-83Cd	(1)	----MDYSTLYRDLNQISIG-VDRVEFSEVMVIHRMYVRLSDLNVGELPG	
PtIP-83Ce	(1)	----MDYSTLYRDLNQISIG-VDRVEFSEVMVIHRMYVRLSDLNVGELPG	
PtIP-83Cg	(1)	----MDYSTLYRDLNQISMP-LDRVEFSEVMVIHRMYLRLSDLNVGELPG	
PtIP-83Cf	(1)	MASVLDYSTLYRDLNQISMA-VDQVEFSEVMVIHRMYVNLADLDVAELVG	
PtIP-83Da	(1)	----MDYSTLYRDLNQISIG-VDRVEFSEVMVIHRMYVRLSDLNVGELPG	
		51	100
PtIP-83Aa	(50)	AEKVKRLYVFADVVELPVVEWR--WPPQIPGSVTVIILCRLLQWPTDGRQ	
PtIP-83Ca	(46)	AGRVKRIVYFADVVELAPRAT-LRDQMHPGVSVTVIILCRLLQFPIDGSQ	
PtIP-83Cb	(46)	AERVKRLYVLADVVELATFAHPQLLNTRMPGVSVTVIILCRLLQFPIDGSF	
PtIP-83Cc	(46)	AGRVKRIVYFADVVELAPRAT-LRDQMHPGVSVTVIILCRLLQFPIDGSQ	
PtIP-83Cd	(46)	AGRVKRIVYFADVVELAPRET-LRDQMHPGVSVTVIILCRLLQFPIDGSQ	
PtIP-83Ce	(46)	AGRVKRIVYFADVVELAPRAT-LRDQMHPGVSVTVIILCRLLQFPIDGSQ	
PtIP-83Cg	(46)	AERVKRLYVFADVVELATFAYPQLLHTRMPGVSVTVIILCRLLQFPIDGSF	
PtIP-83Cf	(50)	AETVKRIVYFADVVELAPGKR-----TQLPGSVTVIILCRLLQFPIDGSR	
PtIP-83Da	(46)	AGRVKRIVYFADVVELAPRAT-LRDQMHPGVSVTVIILCRLLQFPIDGSQ	
		101	150
PtIP-83Aa	(98)	SDTELHLTFMKLHAIQ--REENRWEITAADGMNWGVYIHAEVQVGVLTM	
PtIP-83Ca	(95)	-ATTLRLPFMQQLHAR-VIEQNVKSEITATDGMNWGIYIYGEKVERSPLLP	
PtIP-83Cb	(96)	-AAWLELPMELHT---LIEQYRSEIKAADDAKWGTIVHAEVQLSPLFN	
PtIP-83Cc	(95)	-ATTLRLPFMQQLHAR-VIEQNVKSEITATDGMNWGIYIYGEKVERSPLLP	
PtIP-83Cd	(95)	-ATTLRLPFMQQLHAR-VIEQNVKSEITATDGMNWGIYIYGEKVERSPLLP	
PtIP-83Ce	(95)	-ATTLRLPFMQQLHAR-VIEQNVKSEITATDGMNWGIYIYGEKVERSPLLP	
PtIP-83Cg	(96)	-AAWLELPMELHT---LIEQYRSEIKAADDAKWGTIVHAEVQLSPLFN	
PtIP-83Cf	(95)	-AATLQLPFMKVHAT--LIERFRSEIAAADGMNWGTIYHGEVQVSPLYP	
PtIP-83Da	(95)	-ATTLRLPFMQQLHAR-VIEQNVKSEITATDGMNWGIYIYGEKVERSPLLP	
		151	200
PtIP-83Aa	(146)	SWSSVLRVSALRSVITSGFRAVSVFEVPGSVRSTLGATLRPDHALYSTTM	
PtIP-83Ca	(143)	SNA-ILAVWADRCTITS--ARHNHVNAPGRIISTFTLGSGVTG---ITSM	
PtIP-83Cb	(142)	GWP-YLVVEAQRCIITA--AMHNTFNRPGWVRSITQFTTDQSGR--VDTT	
PtIP-83Cc	(143)	SNA-ILAVWADRCTITS--ARHNHVNAPGRIISTFTLGSGVTG---ITSM	
PtIP-83Cd	(143)	SNA-ILAVWADRCTITS--ARHNHVNAPGRIISTFTLGSGVTG---ITSM	
PtIP-83Ce	(143)	SNA-ILAVWADRCTITS--ARHNHVNAPGRIISTFTLGSGVTG---ITSM	
PtIP-83Cg	(142)	GWP-YLVVEAQRCIITA--AMHNTFNRPGWVRSITQFTTDQSGR--VDTT	
PtIP-83Cf	(142)	NNS-ILGVWADRSIITS--AFHNVFDEPGRVISSTSIIRAQSAPN-NTTM	
PtIP-83Da	(143)	SNA-ILAVWADRCTITS--ARHNHVNAPGRIISTFTLGSGVTG---ITSM	

Fig. 5b

	201	250
PtIP-83Aa	(196)	QATPNASHISAFNLRIVSPSAYRVCPLQNDTDTYLGI PADVAAVLPVDVV
PtIP-83Ca	(187)	HGEP SLDPWNGVSLDSASPTAFSALPRQSRN-----ISFTSIPVEVV
PtIP-83Cb	(187)	LLARTEFGHIDLPLETDSPTAFSVSHRQSTNL-----PVEYTGIPVEVV
PtIP-83Cc	(187)	HGEP SLDPWNGVSLDSASPTAFSALPRQSRN-----ISFTSIPVEVV
PtIP-83Cd	(187)	HGEP SLDPWNGVSLDSASPTAFSALPRQSRN-----ISFTSIPVEVV
PtIP-83Ce	(187)	HGEP SLDPWNGVSLDSASPTAFSALPRQSRN-----ISFTSIPVEVV
PtIP-83Cg	(187)	LLARTEFGHIYLPLETDSPTAFSVSHRQSTNL-----PVEYTGIPVEVV
PtIP-83Cf	(188)	SAEPGWLSG NRFLLYTVSRSAF SVLPSQSTN-----VSFTSIPVEVV
PtIP-83Da	(187)	HGEP SLDPWNGVSLDSASPTAFSALPRQSRN-----ISFTSIPVEVV

	251	300
PtIP-83Aa	(246)	TDPNILLGMQTTVHIAELVKACHP-SPDVVSAVGEHLNWLNKILLPLKES
PtIP-83Ca	(229)	TDPSILLGMQTTVLI AELVKVCRPPSPDMMSAVAEHALWLN DVLLQVVQN
PtIP-83Cb	(231)	TDPNILLGMQTSVHIAELVKACYP-SPELVSAVG VHVNWLN EVLLRVVQK
PtIP-83Cc	(229)	TDPSILLGMQTTVLI AELVKVCRPPSPDMMSAVAEHALWLN DVLLQVVQK
PtIP-83Cd	(229)	TDPSILLGMQTTVLI AELVKVCRPPSPDMMSAVAEHALWLN DVLLQVVQK
PtIP-83Ce	(229)	TDPSILLGMQTTVLI AELVKVCRPPSPDMMSAVAEHALWLN DVLLQVVQK
PtIP-83Cg	(231)	TDPNILLGMQTSVHIAELVKACYP-SPELVSAVG VHVNWLN EVLLRVVQK
PtIP-83Cf	(230)	TDPNILLGMQTTVHIAELVKAGHP-SPDIVSAVAEHA IWL SKVLLQVVQN
PtIP-83Da	(229)	TDPSILLGMQTTVLI AELVKVCRPPSPDMMSAVAEHALWLN DVLLQVVQK

	301	350
PtIP-83Aa	(295)	-TQLQGSSESYKECLALLGRVHAAMK MVRIGLVVPQLQYRMYGSLINQMAQ
PtIP-83Ca	(279)	ESQLQGTAPYNECLALLGRIECVMKIGRFVSVVPQLQYRMYGNLIKQMAQ
PtIP-83Cb	(280)	ESQLQGTAPYNECLALLGRIQCVMKMGPFVSVVPQLQYRMYGSLIRQMAQ
PtIP-83Cc	(279)	ESQMQGTAPYNECLALLGRIECVMKIGRFVSVVPQLQYRMYGNLIKQMAQ
PtIP-83Cd	(279)	ESQMQGTAPYNECLALLGRIECVMKIGRFVSVVPQLQYRMYGNLIKQMAQ
PtIP-83Ce	(279)	ESQMQGTAPYNECLALLGRIECVMKIGRFVSVVPQLQYRMYGNLIKQMAQ
PtIP-83Cg	(280)	ESQLQGTAPYNECLALLGRIQCVMKMGPFVSVVPQLQYRMYGSLIRQMAQ
PtIP-83Cf	(279)	ESHLQGTESYNECLALLGRVQSVIKMGRFGLVVPQLQYRMYGSLIKQMAQ
PtIP-83Da	(279)	ESQMQGTAPYNECLALLGRIECVMKIGRFVSVVPQLQYRMYGNLIKQMAQ

	351	400
PtIP-83Aa	(344)	VAQNYDREFKQFKLFIIQNQILGSYLLQONRAFAERELQMESFHAAVISQ
PtIP-83Ca	(329)	VAQNYDQEFKQFKLFIVQNQILGSYLLQKNKALADRELQMESFHSAVISQ
PtIP-83Cb	(330)	VAQNYDQDFRQLKLFIAQNQILGSYLLQONKAFADRELQMESFHSAVISQ
PtIP-83Cc	(329)	VAQNYDQEFKQFKLFIIQNQIFGSYLLQONKAFADRELQMESFHSAVISQ
PtIP-83Cd	(329)	VAQNYDQEFKQFKLFIIQNQIFGSYLLQONKAFADRELQMESFHSAVISQ
PtIP-83Ce	(329)	VAQNYDQEFKQFKLFIIQNQIFGSYLLQONKAFADRELQMESFHSAVISQ
PtIP-83Cg	(330)	VAQNYDQDFRQLKLFIAQNQILGSYLLQONKAFADRELQMESFHSAVISQ
PtIP-83Cf	(329)	VAQNYDQDFKRFLFILQNQILGSYLLEQNKAFADRELQMESFHSAVISQ
PtIP-83Da	(329)	VAQNYDQEFKQFKLFIIQNQIFGSYLLQONKAFADRELQMESFHSAVISQ

Fig. 5c

	401	450
PtIP-83Aa	(394)	RREELDNTFAKMDRLSLQMEAEASSAMEQAQKEMDEGLRQFQNRQVANALF
PtIP-83Ca	(379)	RRQELNTAIAKMERMSLQMEEEENRAMEQAQKEMEEGLREFQNRQVARAVF
PtIP-83Cb	(380)	RRQELDDAIAKMDRLSLQMEEEEDRAMEQARKEMEEGLKQFQNEQVARAVF
PtIP-83Cc	(379)	RRQELNTAIAKMERMSLQMEEEENRAMEQAQKEMEEGLREFQNRQVARAVF
PtIP-83Cd	(379)	RRQELNTAIAKMERMSLQMEEEENRAMEQAQKEMEEGLREFQNRQVARAVF
PtIP-83Ce	(379)	RRQELNTAIAKMERMSLQMEEEENRAMEQAQKEMEEGLREFQNRQVARAVF
PtIP-83Cg	(380)	RRQELDDALAKMDRLSLQMEEEEDRAMEQARKEMEEGLKQFQNEQVARAVF
PtIP-83Cf	(379)	RKGELDTAFKMDRLSLQMEEEENGINEQAQKEMDEGLRQFQNRQVARALF
PtIP-83Da	(379)	RRQELNTAIAKMERMSLQMEEEENRAMEQAQKEMEEGLREFQNRQVARAVF

	451	500
PtIP-83Aa	(444)	AVLSAVAQIGLAFVITAGATAPGAVASAGQAVSIAGQAAQGLRRVVEILEQ
PtIP-83Ca	(429)	AVLKAVAMIALVFTAGATAPGAAASAGQAVSIAGQAAQALRRVVEILEG
PtIP-83Cb	(430)	AVLKSVMIALAFVITAGATAPGAAASAAQAVNIAGQAAQALRRVVEILEG
PtIP-83Cc	(429)	AVLKAVAMIALAFVITAGATAPGAAASAGQAVSIAGQAAQALRRVVEILEG
PtIP-83Cd	(429)	AVLKAVAMIALAFVITAGATAPGAAASAGQAVSIAGQAAQALRRVVEILEG
PtIP-83Ce	(429)	AVLKAVAMIALAFVITAGATAPGAAASAGQAVSIAGQAAQALRRVVEILEG
PtIP-83Cg	(430)	AVLKSVMIALAFVITAGATAPGAAASAAQAVNIAGQAAQALRRVVEILEG
PtIP-83Cf	(429)	AVLRAVAQIGLAFVITAGATAPGAVASAGQAVSIAGQAAQGLRRVVEILEQ
PtIP-83Da	(429)	AVLKAVAMIALAFVITAGATAPGAAASAGQAVSIAGQAAQALRRVVEILEG

	501	550
PtIP-83Aa	(494)	LEAVMEVVAAVKDLVDSLEQVQIVDAPVMPPELSEADWSIFVNEVEAVA
PtIP-83Ca	(479)	LEAVMEVVAAVKDLVDSLEQVQIVGAPPEMPDMPSEADWSIFVNEIEAVA
PtIP-83Cb	(480)	LEAVMEVVAAIKHLVDALDQVSQIVDAPPMPDMPSEADWSIFVNEIEAVA
PtIP-83Cc	(479)	LEAVMEVVAAVKDLVDSLEQVGHIVGAPPEMPDMPSEADWSIFVNEIEAVA
PtIP-83Cd	(479)	LEAVMEVVAAVKDLVDSLEQVGHIVGAPPEMPDMPSEADWSIFVNEIEAVA
PtIP-83Ce	(479)	LEAVMEVVAAVKDLVDSLEQVGHIVGAPPEMPDMPSEADWSIFVNEIEAVA
PtIP-83Cg	(480)	LEAVMEVVAAIKHLVDALDQVSQIVDAPPMPDMPSEADWSIFVNEIEAVA
PtIP-83Cf	(479)	LEAVMEVVAAVKDLVNSLEQVQQLVQAPVMPDMPSEADWSIFVNEVEAVA
PtIP-83Da	(479)	LEAVMEVVAAVKDLVDSLEQVGHIVGAPPEMPDMPSEADWSIFVNEIEAVA

	551	600
PtIP-83Aa	(544)	EGMPTEVSEVPVWRACKKNVAALGREMSITAVQMSLEQYDIWVQGMRRDI
PtIP-83Ca	(529)	EGMPTEVSEVPAWKACKKNMAALGREMSITAVQISELQYDIWVQGLMRDI
PtIP-83Cb	(530)	EGMPTEVSEVPAWKACKKNVAALGREMCITAEQISQLQYDIWVQGLLRDI
PtIP-83Cc	(529)	EGMPTEVSEVPAWKACKKNMAALGREMSITAVQISELQYDIWVQGLMRDI
PtIP-83Cd	(529)	EGMPTEVSEVPAWKACKKNMAALGREMSITAVQISELQYDIWVQGLMRDI
PtIP-83Ce	(529)	EGMPTEVSEVPAWKACKKNMAALGREMSITAVQISELQYDIWVQGLMRDI
PtIP-83Cg	(530)	EGMPTEVSEVPAWKACKKNVAALGREMCITAEQISQLQYDIWVQGLLRDI
PtIP-83Cf	(529)	EGMPTEVSEVPAWKACKKNVAALGREMSITAVQISELQYDIWVQGMRRDI
PtIP-83Da	(529)	EGMPTEVSEVPAWKACKKNMAALGREMSITAVQISELQYDIWVQGLMRDI

Fig. 5d

		601		650
PtIP-83Aa	(594)	ARSQADRLAAIQPADLTNYLEMATQMDMRTTRMLIGLLNMLRIQNAALRY		
PtIP-83Ca	(579)	ARSHADRLAAIQPVDLTNHLEMATHMDMRTTSMILIGLLNMLRIQNAALMY		
PtIP-83Cb	(580)	AQSHADRLAAIQPANLTNYLEMATQMDMRTTRILIGLLNIMRIQNAALMY		
PtIP-83Cc	(579)	ARSHADRLAAIQPVDLTNHLEMATHMDMRTTSMILIGLLNMLRIQNAALMY		
PtIP-83Cd	(579)	ARSHADRLAAIQPVDLTNHLEMATHMDMRTTSMILIGLLNMLRIQNAALMY		
PtIP-83Ce	(579)	ARSHADRLAAIQPVDLTNHLEMATHMDMRTTSMILIGLLNMLRIQNAALMY		
PtIP-83Cg	(580)	AQTHADRLAAIQPANLTNYLEMATQMDMRTTRILIGLLNIMRIQNAALMY		
PtIP-83Cf	(579)	AQSQADRLAAIQPADLTNFLEMATQMDMRTTRMLIGLLNMLRIQNAALMY		
PtIP-83Da	(579)	ARSHADRLAAIQPVDLTNHLEMATHMDMRTTSMILIGLLNMLRIQNAALMY		

		651		700
PtIP-83Aa	(644)	EYLLMPTELTWPLGMDTVGDLLIAQENAALIGLMQLGPPSDFTSRHVVK		
PtIP-83Ca	(629)	EYLLTPTELTWVPLGMDTVANLLIAQENAALVGLIQLGQSSNFTSRHVVK		
PtIP-83Cb	(630)	EYLLTPTQLTAWPLRMDTVANLLITHE\$AALSGLAQLGPPSDFTSRHVVK		
PtIP-83Cc	(629)	EYLLTPTELTWVPLGMDTVANLLIAQENAALVGLIQLGPPSNFTSRHVVK		
PtIP-83Cd	(629)	EYLLTPTELTWVPLGMDTVANLLIAQENAALVGLIQLGPPSNFTSRHVVK		
PtIP-83Ce	(629)	EYLLTPTELTWVPLGMDTVANLLIAQENAALVGLIQLGPPSNFTSRHVVK		
PtIP-83Cg	(630)	EYLLTPTQLTAWPLRMDTVANLLITQESAALSGLAQLGPPSDFTSRHVVK		
PtIP-83Cf	(629)	EYLLTPTELTAWPLGMDTVGNLLIAQENAALLGLTQLGPPSDFTSRHVVK		
PtIP-83Da	(629)	EYLLTPTELTWVPLGMDTVANLLIAQENAALVGLIQLGPPSNFTSRHVVK		

		701		750
PtIP-83Aa	(694)	DIPVNLLLDGEDWEFEIPVQAGMSSFPSSW\$RVRIRHLEMHFVKEASGIG		
PtIP-83Ca	(679)	GIPVSLLLDGEDWEFEIPVQAGMSSFPFNWTRVRIHLEMQFAQEASGGG		
PtIP-83Cb	(680)	GIPVSLLLDGGDWEFEIPVQGGMSSFPSSWTRVRIHLEMHFVQEASGG-		
PtIP-83Cc	(679)	GIPVSLLLDGEDWEFEIPVQAGMSSFPFNWTRVRIHLEMQFAQEASGG-		
PtIP-83Cd	(679)	GIPVSLLLDGEDWEFEIPVQAGMSSFPFNWTRVRIHLEMQFAQEASGG-		
PtIP-83Ce	(679)	GIPVSLLLDGEDWEFEIPVQAGMSSFPFNWTRVRIHLEMQFAQEASGG-		
PtIP-83Cg	(680)	GIPVSLLLDGGDWEFEIPVQGGMSSFPSSWTRVRIHLEMHFVQEASGG-		
PtIP-83Cf	(679)	GIPVSLLLDGEDWEFEIPVQGGMSSFPSSWTRVRIHLEMHFVQESMNGG		
PtIP-83Da	(679)	GIPVSLLLDGEDWEFEIPVQAGMSSFPFNWTRVRIHLEMQFAQEASGG-		

		751		800
PtIP-83Aa	(744)	-GEIIHQPTTQTGTVYILLQGSTIFHDRRRDQVLPFQAAAPLNHYAYRL		
PtIP-83Ca	(729)	GGEIIHQPSTRSGIVYILLQGSTIFHDRRRDEVMTFQAADPLNFQYAYRL		
PtIP-83Cb	(729)	-GEIIHQPATQTGTIYILLQGSTVFHDRRRREEVMTFQAAVPLNHYAYRL		
PtIP-83Cc	(728)	-DEIIHQPSTRSGIVYILLQGSTIFHDRRRDEVMTFQAADPLNFQYAYRL		
PtIP-83Cd	(728)	-DEIIHQPSTRSGIVYILLQGSTIFHDRRRDEVMTFQAADPLNFQYAYRL		
PtIP-83Ce	(728)	-DEIIHQPSTRSGIVYILLQGSTIFHDRRRDEVMTFQAADPLNFQYAYRL		
PtIP-83Cg	(729)	-GEIIHQPATQTGTVYILLQGSTVFHDRRRREEVMTFQAAVPLNHYAYRL		
PtIP-83Cf	(729)	-GEIIHQPATQTGTVYILLQGSTIFHDRRRDEVMTFQAAAPLNHYAYRL		
PtIP-83Da	(728)	-DEIIHQPSTRSGIVYILLQGSTIFHDRRRDEVMTFQAADPLNFQMR\$AS		

Fig. 5e

		801		850
PtIP-83Aa	(793)	DTGDSTLTNEPSEQFANKFMQMPFTRWRLRLSASAKENAGLAFPTATAL		
PtIP-83Ca	(779)	DTGEATLTNEPSEDFANTFMQMPFTRWRLRLSASASENAELAFPTATAP		
PtIP-83Cb	(778)	DTGEATLTNEPSEQFANTFMQMPFTHWRLRLSASAAENKGLAFPTATAP		
PtIP-83Cc	(777)	DTGEATLTNEPSEEFANTFMQMPFTRWRLRLSASASENAELAFPTATAP		
PtIP-83Cd	(777)	DTGEATLTNEPSEEFANTFMQMPFTRWRLRLSASASENAELAFPTATAP		
PtIP-83Ce	(777)	DTGEATLTNEPSEEFANTFMQMPFTRWRLRLSASASENAELAFPTATAP		
PtIP-83Cg	(778)	DTGEATLTNEPSEQFANTFMQMPFTHWRLRLSASAAENKGLAFPTATAP		
PtIP-83Cf	(778)	DTGETTLTNQPSSEHFANTFMQMPFTRWRLRLSASAPENAGLAFPTATAL		
PtIP-83Da	(777)	TLAKPL-----		
		851		878
PtIP-83Aa	(843)	DSTTQIVITFHVTAIRQIDWRHDEE---		
PtIP-83Ca	(829)	DSTTEVVITFHVTAIRQVDWRQEEE---		
PtIP-83Cb	(828)	DSTTEIAITFHVTAIRQIDWRQEEE---		
PtIP-83Cc	(827)	DSTTEVVITFHVTAIRQVDWRQEEE---		
PtIP-83Cd	(827)	DSTTEVVITFHVTAIRQVDWRQEEE---		
PtIP-83Ce	(827)	DSTTEVVITFHVTAIRQVDWRQEEKEEE		
PtIP-83Cg	(828)	DSTTEIAITFHVM AIRQIDWRQEEE---		
PtIP-83Cf	(828)	DSTTQIVITFHVTAIRQIDWRHEEE---		
PtIP-83Da	(783)	-----		