

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 762 151**

51 Int. Cl.:

**A01N 63/02** (2006.01)

**A01N 37/46** (2006.01)

**C12N 15/82** (2006.01)

**C07K 16/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.04.2014 PCT/EP2014/058772**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.12.2014 WO14191146**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2014 E 14725022 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 2992100**

54 Título: **Composiciones agroquímicas que comprenden anticuerpos que se unen esfingolípidos**

30 Prioridad:

**29.04.2013 US 201361817170 P**

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

**22.05.2020**

73 Titular/es:

**AGROSAVFE NV (100.0%)  
Technologiepark 94  
9052 Gent, BE**

72 Inventor/es:

**VERHEESEN, PETER;  
DE JONGHE, CHRIS;  
VAN DAELE, INGE, ELODIE;  
DE BOLLE, MIGUEL, FRANCESCO, COLETA;  
VELOSO VIEIRA, JOÃO, FILIPE;  
THEVISSSEN, KARIN y  
Cammue, Bruno**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 762 151 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones agroquímicas que comprenden anticuerpos que se unen esfingolípidos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a lograr el control de plagas de plantas. Más específicamente, la invención proporciona composiciones agroquímicas que comprenden composiciones polipeptídicas de una longitud y concentración específicas que son útiles para combatir plagas de cultivos tales como insectos, hongos, nematodos, bacterias y similares.

Antecedentes

10 La presencia y persistencia de infecciones fúngicas patógenas observadas en pacientes y animales, pero también en cultivos de plantas pueden atribuirse principalmente a la presión selectiva de antifúngicos de amplio espectro y la ausencia general de eficacia de los agentes antifúngicos, que están disponibles actualmente.

15 En seres humanos y animales, las infecciones fúngicas sistémicas tales como la candidiasis invasiva y la aspergilosis invasiva pueden estar causadas por una diversidad de patógenos fúngicos, por ejemplo, las especies de *Candida virulenta*, *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. krusei* y las especies menos virulentas *C. parapsilosis* y *Torulopsis glabrata* (la última a veces se denomina *Candida glabrata*). Aunque *C. albicans* fue una vez el aislado fúngico más común obtenido de unidades de cuidados intensivos, los últimos estudios han indicado que *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. krusei* ahora representan aproximadamente la mitad de dichos aislados. El aumento de especies que no son *albicans* implica la aparición de especies de *Candida* resistentes a tratamiento antifúngico convencional.

20 Tradicionalmente, *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* se han tratado por el agente antifúngico anfotericina B, considerada la "norma de referencia" del tratamiento antifúngico sistémico. Desafortunadamente, la anfotericina B por sí misma es muy tóxica y su uso está moderado por los efectos secundarios incluyendo escalofríos, fiebre, mialgia y tromboflebitis. Otros agentes antifúngicos incluyen los fármacos orales de azol (miconazol, cetoconazol, itraconazol, fluconazol) y 5-fluorocitosina. Sin embargo, especies fúngicas tales como *C. krusei* y *T. glabrata* son resistentes a fluconazol y estas especies a menudo aparecen en pacientes donde este fármaco se ha administrado de forma profiláctica. Además, también se ha informado de cepas resistentes a fluconazol de *C. Albicans*. Por tanto, a pesar de los avances hechos en los fármacos antifúngicos terapéuticos, sigue siendo importante, la necesidad de agentes eficaces para tratamiento de infecciones fúngica.

30 En agricultura, la protección de los cultivos depende en gran medida del uso de plaguicidas, que se aplican a los cultivos pulverizándolos sobre el cultivo, aplicándolos durante el riego de los cultivos o incorporándolos en el suelo. Los plaguicidas a menudo son moléculas químicas orgánicas y su aplicación repetida a los cultivos tiene peligro de toxicidad para los trabajadores agrícolas durante la manipulación y para el medio ambiente, debido al arrastre por pulverización, la persistencia en el suelo o la eliminación por lavado en el agua superficial o subterránea. Sería ventajoso poder usar compuestos alternativos que sean menos tóxicos para los seres humanos y el medio ambiente, pero que al mismo tiempo proporcionen control eficaz de las plagas de plantas. Los plaguicidas proteínicos con especificidad contra una determinada diana de plaga de plantas pueden ser muy ventajosos a este respecto, ya que se espera que sean de vida corta en el medio ambiente y tengan menos efectos tóxicos inespecíficos. Sin embargo, hay únicamente unos pocos plaguicidas proteínicos o peptidérgicos conocidos. Algunos ejemplos son toxinas Bt, lectinas, defensinas, fabatinas, taquiplesina, magainina, harpina (véase, la publicación internacional WO 2010019442), subunidad b de albúmina 1 de guisante (PA1b). Sin embargo, estos plaguicidas proteínicos son péptidos pequeños con estructuras compactas, estabilizados por varios puentes disulfuro o son proteínas más grandes (>300 aminoácidos) que aparecen en forma cristalina (toxinas cry). De hecho, se sabe en el campo de la agricultura que los compuestos biológicos, y en particular las proteínas, son estructuras desafiantes para desarrollar plaguicidas, ya que en general tienen muy poca estabilidad para mantener su función plaguicida en una formulación agroquímica, en particular para aplicaciones en el campo.

45 Da Silva *et al.* (2004 FEBS Letters 561: 137-43) describe anticuerpos monoclonales y policlonales que se unen a glucosilceramida de *Colletotrichum*. En presencia del anticuerpo, la diferenciación de conidios en el micelio se bloqueó. Nimrichter y Rodrigues (2011 Frontiers in Microbiology 2: 212) describen que la glucosilceramida está implicada en el crecimiento fúngico y la diferenciación y representa una diana prometedora para combatir patógenos fúngicos. No obstante, sigue habiendo una necesidad de composiciones agroquímicas estables y específicas con actividad antifúngica.

Compendio de la invención

55 La presente invención proporciona una composición agroquímica para proteger o tratar una planta o una parte de dicha planta de una infección u otra interacción biológica con un hongo patógeno de plantas, que comprende al menos un  $V_{HH}$ , que se une específicamente a glucosilceramida de un hongo patógeno de plantas, o un fragmento de la misma que retiene la especificidad de unión del  $V_{HH}$  original, en la que la concentración de dicho al menos un  $V_{HH}$  en la composición agroquímica varía de un 0,001 % a un 50 % en peso. En una realización preferida, la composición agroquímica comprende además un vehículo agroquímicamente adecuado y/o uno o más adyuvantes adecuados. En

otra realización preferida, el hongo patógeno de plantas se elige del grupo que comprende *Alternaria*, *Ascochyta*, *Botrytis*, *Cercospora*, *Colletotrichum*, *Diplodia*, *Erysiphe*, *Fusarium*, *Leptosphaeria*, *Gaeumanomyces*, *Helminthosporium*, *Macrophomina*, *Nectria*, *Penicillium*, *Peronospora*, *Phoma*, *Phymatotrichum*, *Phytophthora*, *Plasmopara*, *Podosphaera*, *Puccinia*, *Pyrenophora*, *Pyricularia*, *Pythium*, *Rhizoctonia*, *Scerotium*, *Sclerotinia*, *Septoria*, *Thielaviopsis*, *Uncinula*, *Venturia*, *Verticillium*, *Magnaporthe*, *Blumeria*, *Mycosphaerella*, *Ustilago*, *Melampsora*, *Phakospora*, *Monilinia*, *Mucor*, *Rhizopus*, y *Aspergillus*.

En una realización más preferida, el al menos un  $V_{HH}$  comprende

- una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 85, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 169 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 253, y/o
- 10 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 86, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 170 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 254, y/o
- una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 87, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 171 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 255, y/o
- 15 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 88, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 172 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 256, y/o
- una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 89, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 173 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 257, y/o
- 20 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 90, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 174 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 258, y/o
- una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 91, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 175 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 259, y/o
- una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 92, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 176 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 260, y/o
- 25 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 93, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 177 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 261, y/o
- una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 94, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 178 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 262, y/o
- una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 95, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 179 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 263, y/o
- 30 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 96, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 180 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 264, y/o
- una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 97, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 181 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 265, y/o
- 35 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 98, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 182 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 266, y/o
- una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 99, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 183 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 267, y/o
- una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 100, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 184 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 268, y/o
- 40 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 101, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 185 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 269, y/o
- una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 102, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 186 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 270, y/o
- 45 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 103, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 187 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 271, y/o
- una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 104, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 188 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 272, y/o
- una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 105, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 189 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 273, y/o
- 50 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 106, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 190 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 274, y/o
- una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 107, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 191 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 275, y/o
- 55 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 108, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 192 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 276, y/o
- una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 109, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 193 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 277, y/o
- una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 110, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 194 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 278, y/o
- 60 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 111, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 195 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 279, y/o
- una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 112, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 196 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 280, y/o



- una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 146, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 230 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 313, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 147, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 231 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 314, y/o  
 5 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 148, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 232 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 315, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 149, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 233 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 316, y/o  
 10 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 150, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 234 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 317, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 151, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 235 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 318, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 152, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 236 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 319, y/o  
 15 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 153, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 237 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 320, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 154, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 238 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 321, y/o  
 20 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 155, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 239 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 322, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 156, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 240 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 323, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 157, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 241 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 324, y/o  
 25 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 158, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 242 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 325, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 159, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 243 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 326, y/o  
 30 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 160, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 244 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 327, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 161, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 245 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 328, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 162, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 246 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 329, y/o  
 35 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 163, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 247 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 330, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 164, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 248 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 331, y/o  
 40 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 165, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 249 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 332, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 166, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 250 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 333, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 167, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 251 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 334, y/o  
 45 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 168, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 252 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 335.

Se proporciona además por la presente invención el uso de una composición agroquímica de acuerdo con la presente invención como agente fungicida y/o fungistático.

50 También se proporciona por la presente invención un método para proteger o tratar una planta o una parte de la planta de una infección u otra interacción biológica con un hongo patógeno de plantas, que comprende al menos la etapa de aplicar a la planta o a una parte de la planta una composición agroquímica de acuerdo con la invención, en condiciones eficaces para proteger o tratar la planta o la parte de la planta contra la infección o interacción biológica con el hongo patógeno de plantas.

55 También se proporciona por la presente invención un método de tratamiento después de la recolección para proteger o tratar una planta recolectada o una parte recolectada de la planta de una infección u otra interacción biológica con un hongo patógeno de plantas, que comprende al menos la etapa de aplicar a la planta recolectada o a una parte recolectada de la planta una composición agroquímica de acuerdo con la presente invención, en condiciones eficaces para proteger o tratar la planta recolectada o una parte recolectada de la planta contra la infección o interacción biológica con el hongo patógeno de plantas.

60 Se proporciona además por la presente invención un método de inhibición o destrucción del crecimiento de un hongo patógeno de plantas, que comprende al menos la etapa de aplicar a una planta o a una parte de la planta una composición agroquímica de acuerdo con la presente invención.

- Los autores de la presente invención han desarrollado satisfactoriamente polipéptidos con especificidad, afinidad y potencia sorprendentemente altas contra dianas de plagas, en particular plagas patógenas de plantas, animales o seres humanos, tales como, aunque sin limitación, hongos patógenos de plantas, animales o seres humanos. Además, se demuestra que estos polipéptidos retienen su integridad, estabilidad y actividad en una composición y que el control eficaz de la plaga o patógeno puede conseguirse sorprendentemente aplicando composiciones que comprenden los polipéptidos como se divulga en la presente solicitud, a cultivos, animales o seres humanos.
- La eficacia y potencia de los polipéptidos como se divulga en este documento sugiere un potencial de una dosificación de tratamiento inferior y/o un tratamiento más eficaz a la misma dosis. Esto puede implicar una reducción de efectos secundarios indeseados y toxicidad reducida tanto en aplicaciones agroquímicas como médicas. Además, esto permite la aplicación de cantidades o dosificaciones inferiores de los polipéptidos o composiciones divulgados en la presente memoria.
- Más particularmente, los autores de la presente invención han descubierto que abordar una estructura molecular de una plaga o patógeno con los polipéptidos ideados en la presente memoria permite un control eficaz de ese patógeno. En particular, los autores de presente invención han desarrollado polipéptidos que pueden prevenir, proteger, tratar o curar una planta, animal o ser humano de (desarrollar) una infección por un patógeno o de cualquier otra interacción biológica con un patógeno. Por lo tanto, la presente divulgación demuestra por primera vez que moléculas biológicas, tales como polipéptidos o secuencias de aminoácidos, pueden usarse para proteger de forma eficaz o tratar una planta, animal o ser humano del daño de cualquier manera o de padecer una interacción biológica entre la planta, animal o ser humano y un patógeno, tal como, por ejemplo, a través de una infección por patógeno.
- En un primer aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones agroquímicas que comprenden al menos un polipéptido que se une específicamente a una plaga.
- En realizaciones particulares, las composiciones agroquímicas como se divulga en la presente memoria comprenden al menos un anticuerpo o un fragmento funcional del mismo, tal como, aunque sin limitación, un anticuerpo de cadena pesada o un fragmento funcional del mismo.
- En realizaciones particulares, las composiciones agroquímicas como se divulga en la presente memoria comprenden al menos un dominio variable de cadena pesada de un anticuerpo de cadena pesada ( $V_{HH}$ ), que está desprovisto de forma natural de cadenas ligeras o un fragmento funcional del mismo, tal como, aunque sin limitación, un dominio variable de cadena pesada de un anticuerpo de cadena pesada de camélido ( $V_{HH}$  de camélido) o un fragmento funcional del mismo.
- En realizaciones particulares, las composiciones agroquímicas como se divulga en la presente memoria comprenden al menos un dominio variable de cadena pesada camelizado de un anticuerpo de cuatro cadenas convencional ( $V_H$  camelizado) o un fragmento funcional del mismo.
- En determinadas realizaciones particulares, las composiciones agroquímicas como se divulga en la presente memoria comprenden, al menos un dominio variable de cadena pesada de un anticuerpo o un fragmento funcional del mismo, que no tiene una secuencia de aminoácidos que es exactamente igual a (es decir, como en un grado de identidad de secuencia de un 100 % con) la secuencia de aminoácidos de un dominio  $V_H$  de origen natural, tal como la secuencia de aminoácidos de un dominio  $V_H$  de origen natural de un mamífero, y en particular de un ser humano.
- En realizaciones particulares adicionales, las composiciones agroquímicas como se divulga en la presente memoria comprenden al menos un polipéptido, que se une específicamente a al menos un componente de membrana plasmática de una plaga.
- En determinadas realizaciones específicas, el al menos un componente de membrana plasmática de la plaga al que se unen los polipéptidos comprendidos en las composiciones como se divulgan en la presente memoria no es una proteína. En determinadas realizaciones específicas, el al menos un componente de membrana plasmática de la plaga al que se une los polipéptidos comprendidos en las composiciones como se divulga en la presente memoria es un esfingolípido, tal como, aunque sin limitación, una ceramida, por ejemplo, una glucosilceramida.
- En determinadas realizaciones específicas, el al menos polipéptido en las composiciones agroquímicas divulgadas en la presente memoria está presente en una cantidad eficaz para proteger o tratar a una planta o una parte de la planta de una infección u otra interacción biológica con el patógeno de plantas, tal como, por ejemplo, aunque sin limitación, a la concentración del polipéptido en la composición agroquímica que varía de un 0,001 % a un 50 % en peso.
- En realizaciones particulares adicionales, el al menos polipéptido en las composiciones agroquímicas divulgadas en la presente memoria se formula en una disolución acuosa, opcionalmente, aunque sin limitación, conjuntamente con un vehículo agroquímicamente adecuado y/o uno o más adyuvantes adecuados.
- En realizaciones específicas, las composiciones agroquímicas comprenden al menos un polipéptido, que se une específicamente a un hongo patógeno.

En realizaciones específicas adicionales, las composiciones agroquímicas comprenden al menos un polipéptido que se une específicamente a una plaga de plantas, tal como, aunque sin limitación, un hongo patógeno de plantas.

En determinadas realizaciones particulares, las composiciones agroquímicas como se divulgan en la presente memoria comprende al menos un polipéptido, que se une específicamente a un hongo patógeno de plantas, tal como, aunque sin limitación, un hongo patógeno de plantas de un género elegido del grupo que comprende *Alternaria*, *Ascochyta*, *Botrytis*, *Cercospora*, *Colletotrichum*, *Diplodia*, *Erysiphe*, *Fusarium*, *Leptosphaeria*, *Gaeumanomyces*, *Helminthosporium*, *Macrophomina*, *Nectria*, *Penicillium*, *Peronospora*, *Phoma*, *Phymatotrichum*, *Phytophthora*, *Plasmopara*, *Podosphaera*, *Puccinia*, *Pyrenophora*, *Pyricularia*, *Pythium*, *Rhizoctonia*, *Scerotium*, *Sclerotinia*, *Septoria*, *Thielaviopsis*, *Uncinula*, *Venturia*, *Verticillium*, *Magnaporthe*, *Blumeria*, *Mycosphaerella*, *Ustilago*, *Melampsora*, *Phakospora*, *Monilinia*, *Mucor*, *Rhizopus*, y *Aspergillus*.

En realizaciones particulares, las composiciones agroquímicas como se divulgan en la presente memoria comprenden al menos un polipéptido que se une específicamente a una plaga, que es una plaga de una planta elegida del grupo que comprende cereales, sorgo, arroz, remolacha azucarera, remolacha forrajera, frutales, frutos secos, la familia del plátano o vides, cultivos leguminosos, cultivos oleaginosos, cucurbitáceas, plantas fibrosas, cultivos energéticos, hortalizas, plantas ornamentales, arbustos, árboles latifolios, perennifolios, pastos, café, té, tabaco, lúpulo, pimiento, caucho y plantas de látex.

En más realizaciones particulares adicionales, el al menos un polipéptido en las composiciones agroquímicas divulgadas en la presente memoria comprende al menos una cualquiera de las combinaciones:

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 85, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 169 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 253, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 86, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 170 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 254, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 87, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 171 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 255, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 88, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 172 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 256, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 89, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 173 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 257, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 90, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 174 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 258, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 91, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 175 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 259, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 92, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 176 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 260, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 93, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 177 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 261, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 94, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 178 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 262, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 95, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 179 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 263, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 96, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 180 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 264, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 97, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 181 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 265, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 98, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 182 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 266, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 99, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 183 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 267, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 100, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 184 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 268, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 101, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 185 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 269, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 102, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 186 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 270, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 103, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 187 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 271, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 104, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 188 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 272, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 105, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 189 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 273, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 106, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 190 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 274, y/o



- una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 140, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 224 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 307, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 141, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 225 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 308, y/o  
 5 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 142, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 226 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 309, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 143, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 227 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 310, y/o  
 10 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 144, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 228 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 311, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 145, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 229 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 312, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 146, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 230 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 313, y/o  
 15 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 147, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 231 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 314, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 148, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 232 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 315, y/o  
 20 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 149, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 233 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 316, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 150, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 234 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 317, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 151, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 235 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 318, y/o  
 25 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 152, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 236 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 319, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 153, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 237 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 320, y/o  
 30 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 154, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 238 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 321, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 155, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 239 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 322, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 156, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 240 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 323, y/o  
 35 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 157, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 241 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 324, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 158, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 242 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 325, y/o  
 40 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 159, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 243 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 326, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 160, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 244 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 327, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 161, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 245 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 328, y/o  
 45 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 162, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 246 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 329, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 163, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 247 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 330, y/o  
 50 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 164, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 248 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 331, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 165, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 249 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 332, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 166, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 250 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 333, y/o  
 55 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 167, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 251 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 334, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 168, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 252 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 335.

60 En realizaciones adicionales, el al menos polipéptido en las composiciones agroquímicas divulgadas en la presente memoria, al menos comprende una secuencia de aminoácidos elegida del grupo que consiste en la SED ID NO: 1 a 84.

En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona composiciones que comprenden al menos un polipéptido, que se une específicamente a una plaga, para su uso como agente antiplagas.

En un aspecto adicional más, la presente divulgación proporciona usos de composiciones agroquímicas que comprenden al menos un polipéptido, que se une específicamente a una plaga, como un agente antiplagas en plantas.

En realizaciones específicas, el agente antiplagas es un agente biostático o un agente plaguicida tal como, aunque sin limitación, un agente fungistático o agente fungicida.

5 En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona métodos para proteger o tratar a una planta o una parte de una planta de una infección u otra interacción biológica con una plaga de plantas, en los que los métodos al menos comprenden la etapa de aplicar directa o indirectamente a la planta o a una parte de la planta una composición agroquímica como se divulga en la presente memoria en condiciones eficaces para proteger o tratar la planta o una parte de la planta contra infección o interacción biológica con el patógeno de plantas.

10 En realizaciones particulares, estos métodos comprenden aplicar directa o indirectamente a la planta o a una parte de la planta una composición agroquímica como se divulga en la presente memoria a una tasa de aplicación mayor de 50 g de la composición agroquímica por hectárea, tal como, aunque sin limitación, una tasa de aplicación mayor de 75 g de la composición agroquímica por hectárea, tal como una tasa de aplicación mayor de 100 g de la composición agroquímica por hectárea, o en particular una tasa de aplicación mayor de 200 g de la composición agroquímica por hectárea.

15 En realizaciones particulares, estos métodos comprenden aplicar directa o indirectamente a la planta o a una parte de la planta una composición agroquímica como se divulga en la presente memoria a una tasa de aplicación entre 50 g y 100 g de la composición agroquímica por hectárea, tal como, aunque sin limitación, una tasa de aplicación entre 50 g y 200 g de la composición agroquímica por hectárea, en particular una tasa de aplicación entre 75 g y 175 g de la composición agroquímica por hectárea, tal como entre 75 g y 150 g de la composición agroquímica por hectárea o entre 75 g y 125 g por hectárea.

20 En realizaciones particulares, las composiciones agroquímicas como se divulga en la presente memoria se aplican directa o indirectamente a la planta o a una parte de la planta por pulverización, atomizado, formación de espuma, nebulización, cultivo en hidrocultivo, cultivo en hidroponía, recubrimiento, inmersión y/o incrustación, opcionalmente después de la recolección.

25 En un aspecto adicional más, la presente divulgación proporciona métodos de tratamiento después de la recolección para proteger o tratar una planta recolectada o una parte recolectada de la planta de una infección u otra interacción biológica con un patógeno de plantas, que comprende al menos la etapa de aplicar directa o indirectamente a la planta recolectada o a una parte recolectada de la planta una composición agroquímica como se divulga en la presente memoria en condiciones eficaces para proteger o tratar la planta recolectada o una parte recolectada de la planta contra infección o interacción biológica con el patógeno de plantas.

30 En un aspecto adicional más, la presente divulgación proporciona métodos de inhibición del crecimiento de un patógeno de plantas o métodos de destrucción de un patógeno de plantas, comprendiendo los métodos al menos la etapa de aplicar directa o indirectamente a una planta o a una parte de la planta una composición agroquímica como se divulga en la presente memoria.

35 En realizaciones particulares de estos métodos, las composiciones agroquímicas como se divulgan en la presente memoria se aplican directa o indirectamente a la planta o a una parte de la planta por pulverización, atomizado, formación de espuma, nebulización, cultivo en hidrocultivo, cultivo en hidroponía, recubrimiento, inmersión y/o incrustación, opcionalmente después de la recolección.

40 En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona métodos para producir una composición agroquímica como se divulga en la presente memoria, comprendiendo los métodos al menos las etapas de:

- obtener al menos un polipéptido, que se une específicamente a una plaga, y
- formular el polipéptido en una composición agroquímica.

45 En realizaciones particulares de estos métodos, la etapa de obtención de al menos un polipéptido, que se une específicamente a una plaga comprende:

- (a) expresar una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido, que se une específicamente a una plaga, y opcionalmente,
- (b) aislar y/o purificar el polipéptido.

50 En realizaciones particulares de estos métodos, la etapa de obtención de al menos un polipéptido, que se une específicamente a una plaga comprende:

- (a) proporcionar una serie, conjunto o colección de secuencias polipeptídicas;
- (b) cribar la serie, conjunto o colección de secuencias polipeptídicas para secuencias que se unan específicamente a y/o tengan afinidad por una plaga, y opcionalmente
- (c) aislar las secuencias polipeptídicas que se unen específicamente a y/o tienen afinidad por una plaga.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se describirá con respecto a realizaciones particulares, pero la divulgación no se limita a ellas.

A continuación, en la presente memoria se exponen afirmaciones (características) y realizaciones de los polipéptidos, composiciones y métodos como se divulgan en la presente memoria. Cada una de las afirmaciones y realizaciones como se divulga en la presente memoria así definida pueden combinarse con cualquier otra afirmación y/o realización salvo que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

Las afirmaciones enumeradas como se divulga en la presente solicitud son:

1. Una composición agroquímica para combatir plagas de plantas, que es una composición que comprende al menos un polipéptido de entre 80 y 200 aminoácidos como sustancia activa.
2. Una composición agroquímica para combatir plagas de plantas, que es una composición que comprende al menos un polipéptido de entre 80 y 200 aminoácidos como sustancia activa, en la que el polipéptido está presente en una concentración de un 0,01 a un 50 % (p/p) del peso total de la composición agroquímica.
3. La composición agroquímica de acuerdo con las afirmaciones 1 o 2, en la que el polipéptido se obtiene por selección de afinidad para una diana de plaga de plantas específica.
4. La composición agroquímica de acuerdo con la afirmación 3, en la que el polipéptido tiene una afinidad por la diana con una constante de disociación por debajo de  $10^{-6}$ M.
5. La composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 4, en la que el polipéptido comprende 3 CDR y 4 FR.
6. La composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 5, en la que el polipéptido se obtiene de un anticuerpo de camélido.
7. La composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 6, en la que el polipéptido es un  $V_{HH}$ .
8. La composición agroquímica de acuerdo con una cualquiera de las afirmaciones 1 a 7, en la que la plaga de plantas es un patógeno fúngico.
9. Un método para combatir plagas de plantas, que es un método que comprende aplicar la composición de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 a un cultivo a una tasa de aplicación mayor de 50 g por hectárea del polipéptido comprendido en la composición agroquímica.
10. El método para producir una composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 8, que comprende formular un polipéptido de entre 80 y 200 aminoácidos con actividad plaguicida conjuntamente con al menos un agente auxiliar agroquímico habitual.
11. Un polipéptido de entre 80 y 200 aminoácidos, obtenido por selección de afinidad para una diana de plaga de plantas específica, que puede inhibir el crecimiento y/o la actividad de una plaga de cultivo a una concentración inhibitoria mínima de aproximadamente 0,00001 a 1  $\mu$ M.
12. Una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido de acuerdo con la afirmación 11.
13. Un gen quimérico que comprende un promotor expresable en plantas, una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la afirmación 12 y una secuencia terminadora.
14. Un vector recombinante que comprende un gen quimérico de la afirmación 13.
15. Una planta que comprende un gen quimérico como se define en la afirmación 4.
16. Una composición agroquímica que comprende al menos un polipéptido, que se une específicamente a una plaga.
17. La composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 8, que comprende al menos un polipéptido que se une específicamente a una plaga.
18. La composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 y 17, en la que el al menos un polipéptido es un anticuerpo o un fragmento funcional del mismo.
19. La composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 8, 17 y 18, en la que el al menos un polipéptido es un anticuerpo de cadena pesada o un fragmento funcional del mismo.

20. La composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 y 17 a 19, que comprende al menos un dominio variable de cadena pesada de un anticuerpo de cadena pesada ( $V_{HH}$ ) o un fragmento funcional del mismo, que se une específicamente a una plaga.
- 5 21. La composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 y 17 a 20, que comprende al menos un dominio variable de cadena pesada de camélido de un anticuerpo de cadena pesada ( $V_{HH}$  de camélido) o un fragmento funcional del mismo, que se une específicamente a un esfingolípido de un patógeno de plantas.
- 10 22. La composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 y 17 a 21, que comprende al menos un dominio variable de cadena pesada camelizado de un anticuerpo de cuatro cadenas convencional ( $V_H$  camelizado) o un fragmento funcional del mismo, que se une específicamente a un esfingolípido de un patógeno de plantas.
23. La composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 y 17 a 22, en la que dicho al menos un polipéptido se une específicamente a al menos un componente de membrana plasmática de una plaga.
- 15 24. La composición agroquímica de acuerdo con la afirmación 23, en la que el al menos un componente de membrana plasmática de la plaga no es una proteína.
25. La composición agroquímica de acuerdo con las afirmaciones 23 o 24, en la que el al menos un componente de membrana plasmática de la plaga es un esfingolípido.
26. La composición agroquímica de acuerdo con la afirmación 25, en la que el esfingolípido es una ceramida.
- 20 27. La composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 25 o 26, en la que el esfingolípido es glucosilceramida.
28. La composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 y 17 a 27, en la que el al menos un dominio variable de cadena pesada está presente en una cantidad eficaz para proteger o tratar una planta o una parte de la planta de una infección u otra interacción biológica con el patógeno de plantas.
- 25 29. La composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 y 17 a 28, en la que la concentración del al menos un dominio variable de cadena pesada en la composición agroquímica varía de un 0,0001 % a un 50 % en peso.
30. La composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 y 17 a 29, en la que el al menos un dominio variable de cadena pesada se formula en una disolución acuosa.
- 30 31. La composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 y 17 a 30, que comprende además un vehículo agroquímicamente adecuada y/o uno o más adyuvantes adecuados.
32. La composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 y 17 a 31, en la que la plaga es un hongo patógeno.
33. La composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 y 17 a 32, en la que la plaga es una plaga de plantas.
- 35 34. La composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 y 17 a 33, en la que la plaga de plantas es un hongo patógeno de plantas.
- 40 35. La composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 y 34, en la que el género de hongo patógeno de plantas se elige del grupo que comprende *Alternaria*, *Ascochyta*, *Botrytis*, *Cercospora*, *Colletotrichum*, *Diplodia*, *Erysiphe*, *Fusarium*, *Leptosphaeria*, *Gaeumanomyces*, *Helminthosporium*, *Macrophomina*, *Nectria*, *Penicillium*, *Peronospora*, *Phoma*, *Phymatotrichum*, *Phytophthora*, *Plasmopara*, *Podosphaera*, *Puccinia*, *Pyrenophora*, *Pyricularia*, *Pythium*, *Rhizoctonia*, *Scerotium*, *Sclerotinia*, *Septoria*, *Thielaviopsis*, *Uncinula*, *Venturia*, *Verticillium*, *Magnaporthe*, *Blumeria*, *Mycosphaerella*, *Ustilago*, *Melampsora*, *Phakospora*, *Monilinia*, *Mucor*, *Rhizopus*, y *Aspergillus*.
- 45 36. La composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 y 33 a 35, en la que la plaga de plantas es un patógeno de plantas para una planta elegida del grupo que comprende cereales, sorgo, arroz, remolacha azucarera, remolacha forrajera, frutales, frutos secos, la familia del plátano o vides, cultivos leguminosos, cultivos oleaginosos, cucurbitáceas, plantas fibrosas, cultivos energéticos, hortalizas, plantas ornamentales, arbustos, árboles latifolios, perennifolios, pastos, café, té, tabaco, lúpulo, pimienta, caucho y plantas de látex.
- 50 37. La composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 y 17 a 36, en la que el al menos un polipéptido al menos comprende una o más de las siguientes combinaciones:





- una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 151, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 235 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 318, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 152, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 236 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 319, y/o  
 5 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 153, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 237 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 320, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 154, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 238 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 321, y/o  
 10 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 155, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 239 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 322, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 156, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 240 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 323, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 157, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 241 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 324, y/o  
 15 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 158, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 242 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 325, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 159, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 243 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 326, y/o  
 20 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 160, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 244 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 327, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 161, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 245 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 328, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 162, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 246 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 329, y/o  
 25 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 163, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 247 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 330, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 164, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 248 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 331, y/o  
 30 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 165, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 249 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 332, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 166, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 250 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 333, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 167, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 251 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 334, y/o  
 35 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 168, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 252 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 335.

38. La composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 y 17 a 37, en la que el al menos un polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos elegida del grupo que consiste en las SED ID NO: 1 a 84.
- 40 39. Una composición que comprende al menos un polipéptido, que se une específicamente a una plaga, para su uso como agente antiplagas.
40. Uso de una composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 y 17 a 38 como agente antiplagas en plantas.
- 45 41. La composición de acuerdo con la afirmación 39 o el uso de acuerdo con la afirmación 40, en el que el agente antiplagas es un agente biostático.
42. La composición de acuerdo con la afirmación 39 o el uso de acuerdo con la afirmación 40, en el que el agente antiplagas es un agente fungistático.
43. La composición de acuerdo con la afirmación 39 o el uso de acuerdo con la afirmación 40, en el que el agente antiplagas es un agente plaguicida.
- 50 44. La composición de acuerdo con la afirmación 39 o el uso de acuerdo con la afirmación 40, en el que el agente antiplagas es un agente fungicida.
- 55 45. Un método para proteger o tratar una planta o una parte de la planta de una infección u otra interacción biológica con un patógeno de plantas, que comprende al menos la etapa de aplicar directa o indirectamente a la planta o a una parte de la planta una composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 y 17 a 38, en condiciones eficaces para proteger o tratar la planta o una parte de la planta contra la infección o interacción biológica con el patógeno de plantas.
46. Un método de acuerdo con la afirmación 9 para proteger o tratar una planta o una parte de la planta de una infección u otra interacción biológica con un patógeno de plantas, que comprende al menos la etapa de aplicar

directa o indirectamente a una planta o a una parte de la planta una composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 y 17 a 38, en condiciones eficaces para proteger o tratar la planta o una parte de la planta contra la infección o interacción biológica con el patógeno de plantas.

- 5 47. El método de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 9, 45 o 46, que comprende aplicar directa o indirectamente a la planta o a una parte de la planta una composición agroquímica de acuerdo con una cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 y 17 a 38 a una tasa de aplicación mayor de 50 g de la composición agroquímica por hectárea.
- 10 48. El método de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 9 o 45 a 47, en el que la composición agroquímica se aplica directa o indirectamente a la planta o a una parte de la planta por pulverización, atomizado, formación de espuma, nebulización, cultivo en hidrocultivo, cultivo en hidroponía, recubrimiento, inmersión y/o incrustación.
- 15 49. El método de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 9 o 45 a 48, en el que la composición agroquímica se aplica directa o indirectamente a la planta o a una parte de la planta opcionalmente después de la recolección.
50. Un método de tratamiento después de la recolección para proteger o tratar una planta recolectada o una parte recolectada de la planta de una infección u otra interacción biológica con un patógeno de plantas, que comprende al menos la etapa de aplicar directa o indirectamente a la planta recolectada o a una parte recolectada de la planta una composición agroquímica de acuerdo con una cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 y 17 a 38 en condiciones eficaces para proteger o tratar la planta recolectada o una parte recolectada de la planta contra la infección o interacción biológica con el patógeno de plantas.
- 20 51. Un método de inhibición del crecimiento de un patógeno de plantas, que comprende al menos la etapa de aplicar directa o indirectamente a una planta o a una parte de la planta una composición agroquímica de acuerdo con una cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 y 17 a 38.
52. Un método de destrucción de un patógeno de plantas, que comprende al menos la etapa de aplicar directa o indirectamente a una planta o a una parte de la planta una composición agroquímica de acuerdo con una cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 y 17 a 38.
- 25 53. El método de acuerdo con las afirmaciones 51 o 52, en el que la composición agroquímica se aplica directa o indirectamente a la planta o a una parte de la planta por pulverización, atomizado, formación de espuma, nebulización, cultivo en hidrocultivo, cultivo en hidroponía, recubrimiento, inmersión y/o incrustación.
54. El método de acuerdo con una cualquiera de las afirmaciones 51 a 53, en el que la composición agroquímica se aplica directa o indirectamente a la planta o a una parte de la planta, opcionalmente después de la recolección.
- 30 55. Un método para producir una composición agroquímica de acuerdo con una cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 y 17 a 38, que comprende al menos las etapas de:
- obtener al menos un polipéptido que se une específicamente a una plaga, y
  - formular el polipéptido en una composición agroquímica de acuerdo con una cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 y 17 a 38.
- 35 56. Un método de acuerdo con la afirmación 10 para producir una composición agroquímica de acuerdo con una cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 y 17 a 38, que comprende al menos las etapas de:
- obtener al menos un polipéptido que se une específicamente a una plaga, y
  - formular el polipéptido en una composición agroquímica de acuerdo con una cualquiera de las afirmaciones 1 a 8 y 17 a 38.
- 40 57. El método de acuerdo con las afirmaciones 10 o 56, en el que la etapa de obtención de al menos un polipéptido que se une específicamente a una plaga comprende:
- (a) expresar una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido, que se une específicamente a una plaga, y opcionalmente
  - (b) aislar y/o purificar el polipéptido.
- 45 58. El método de acuerdo con las afirmaciones 10, 56 o 57, en el que la etapa de obtención de al menos un polipéptido que se une específicamente a una plaga comprende:
- a) proporcionar una serie, conjunto o colección de secuencias polipeptídicas;
  - b) cribar la serie, conjunto o colección de secuencias polipeptídicas para secuencias que unan específicamente a y/o tengan afinidad por una plaga, y opcionalmente
  - c) aislar las secuencias polipeptídicas que se unen específicamente a y/o tienen afinidad por una plaga.
- 50

Definiciones

La presente divulgación se describirá con respecto a realizaciones particulares, pero la divulgación no se limita a las mismas sino solamente por las reivindicaciones. Cualquier signo de referencia en las reivindicaciones no debe interpretarse como limitante del alcance.

5 Cuando se usa la expresión "que comprende" en la presente descripción y las reivindicaciones, no excluye otros elementos o etapas.

Cuando se usa un artículo indefinido o definido cuando se hace referencia a un sustantivo singular, por ejemplo, "un/o" o "una", "el/la" este incluye un plural de ese sustantivo salvo que se indique específicamente algo más.

10 El término "aproximadamente" como se usa en la presente memoria cuando se hace referencia a un valor medible tal como un parámetro, una cantidad, una duración temporal y similares, se entiende que abarca variaciones de +/-10 % o menos, preferiblemente +/-5 % o menos, más preferiblemente +/-1 % o menos y aún más preferible +/-0,1 % o menos de y desde el valor especificado, en la medida que dichas variaciones sean apropiadas para realizar la divulgación. Debe entenderse que el valor al que se refiere el modificador "aproximadamente" también se divulga en sí mismo específicamente, y preferiblemente.

15 Los siguientes términos o definiciones se proporcionan únicamente para ayudar a comprender la divulgación. Salvo que defina específicamente en la presente memoria, todos los términos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que el que le daría un experto en la materia de la presente divulgación. Se remite a los facultativos particularmente a Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2.<sup>a</sup> ed., Cold Spring Harbor Press, Plainsview, Nueva York (1989); y Ausubel *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology (Supplement 47)*, John Wiley & Sons, Nueva York (1999), para definiciones y términos de la técnica. Las definiciones proporcionadas en la presente memoria no deben interpretarse con un alcance menor que el comprendido por un experto en la materia.

20 Salvo que se indique de otro modo, todos los métodos, etapas, técnicas y manipulaciones que no se describen específicamente en detalle pueden realizarse y se han realizado de una manera conocida *per se*, como estará claro para un experto en la materia. Se hace de nuevo referencia, por ejemplo, a los manuales convencionales, a la técnica anterior general mencionada anteriormente y a las referencias adicionales citadas en los mismos.

25 Como se usa en la presente memoria, los términos "polipéptido", "proteína", "péptido" y "secuencia de aminoácidos" se usan indistintamente y se refieren a una forma polimérica de aminoácidos de cualquier longitud, que pueden incluir aminoácidos codificados y no codificados, aminoácidos modificados o derivatizados química o bioquímicamente y polipéptidos que tienen cadenas principales peptídicas modificadas.

30 Como se usa en la presente memoria, los restos aminoácidos se indicarán por su nombre completo o de acuerdo con el código convencional de aminoácidos de tres letras o una letra.

35 Como se usa en la presente memoria, las expresiones "molécula de ácido nucleico", "polinucleótido", "ácido polinucleico", "ácido nucleico" se usan indistintamente y se refieren a una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud, ya sean desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos, o análogos de los mismos. Los polinucleótidos pueden tener cualquier estructura tridimensional y pueden realizar cualquier función, conocida o desconocida. Ejemplos no limitantes de polinucleótidos incluyen un gen, un fragmento génico, exones, intrones, ARN mensajero (ARNm), ARN transferente, ARN ribosómico, ribozimas, ADNc, polinucleótidos recombinantes, polinucleótidos ramificados, plásmidos, vectores, ADN aislado de cualquier secuencia, regiones de control, ARN aislado de cualquier secuencia, sondas de ácido nucleico y cebadores. La molécula de ácido nucleico puede ser lineal o circular.

40 Como se usa en la presente memoria, el término "homología" indica a al menos similitud de estructura secundaria entre dos macromoléculas, particularmente entre dos polipéptidos o polinucleótidos, del mismo taxón o diferentes, en las que dicha similitud se debe a progenitores compartidos. Por tanto, el término "homólogos" indica moléculas así relacionadas que tienen dicha similitud de estructura secundaria y opcionalmente terciaria. Para comparar dos o más secuencias de nucleótidos, el "(porcentaje de) identidad de secuencia" entre una primera secuencia de nucleótidos y una segunda secuencia de nucleótidos puede calcularse usando métodos conocidos por los expertos en la materia, 45 por ejemplo, dividiendo el número de nucleótidos en la primera secuencia de nucleótidos que son idénticos a los nucleótidos en las posiciones correspondientes en la segunda secuencia de nucleótidos por el número total de nucleótidos en la primera secuencia de nucleótidos y multiplicando por 100 % o usando un algoritmo informático conocido de alineación de secuencias tal como NCBI Blast. En la determinación del grado de identidad de secuencia entre dos secuencias de aminoácidos, los expertos en la materia pueden tener en cuenta las llamadas sustituciones de aminoácidos "conservativas", que en general pueden describirse como sustituciones de aminoácidos en que un 50 resto aminoácido se reemplaza con otro resto aminoácido de estructura química similar y que tiene poca o esencialmente ninguna influencia sobre la función, actividad u otras propiedades biológicas del polipéptido. Las sustituciones de aminoácidos conservativas posibles estarán claras para los expertos en la materia. Las secuencias de aminoácidos y secuencias de ácido nucleico se dice que son "exactamente iguales" si tienen un 100 % de identidad 55 de secuencia sobre su longitud completa.

Como se usa en la presente memoria, las expresiones "región determinante de complementariedad" o "CDR" dentro del contexto de anticuerpos se refieren a regiones variables de las cadenas H (pesada) o L (ligera) (también abreviadas como VH y VL, respectivamente) y contienen las secuencias de aminoácidos que pueden unirse específicamente a

dianas antigénicas. Estas regiones CDR representan la especificidad básica del anticuerpo por una estructura determinante antigénica particular. Dichas regiones también se denominan "regiones hipervariables". Las CDR representan tramos no contiguos de aminoácidos dentro de las regiones variables, pero independientemente de la especie, las ubicaciones posicionales de estas secuencias de aminoácidos cruciales dentro de las regiones variables de cadena pesada y ligera se ha descubierto que tienen ubicaciones similares dentro de las secuencias de aminoácidos de las cadenas variables. Las cadenas variables pesada y ligera de todos los anticuerpos canónicos tienen cada una, 3 regiones CDR, cada una no contigua con las otras (denominadas L1, L2, L3, H1, H2, H3) para las cadenas ligera (L) y pesada (H) respectivas.

El término "afinidad", como se usa en la presente memoria, se refiere al grado al que un polipéptido, en particular una inmunoglobulina, tal como un anticuerpo, o un fragmento de inmunoglobulina, tal como un  $V_{HH}$ , se une a un antígeno de modo que desplaza el equilibrio del antígeno y el polipéptido hacia la presencia de un complejo formado por su unión. Por tanto, por ejemplo, cuando se combina un antígeno y anticuerpo (fragmento) en una concentración relativamente igual, un anticuerpo (fragmento) de alta afinidad se unirá al antígeno disponible de modo que desplaza el equilibrio hacia una alta concentración del complejo resultante. La constante de disociación se usa habitualmente para describir la afinidad entre el dominio de unión proteínico y la diana antigénica. Típicamente, la constante de disociación es inferior a  $10^{-5}$  M. Preferiblemente, la constante de disociación es inferior a  $10^{-6}$  M, más preferiblemente, inferior a  $10^{-7}$  M. Mucho más preferiblemente, la constante de disociación es inferior a  $10^{-8}$  M.

Las expresiones "se une específicamente" y "unión específica", como se usan en la presente memoria, se refieren en general a la capacidad de un polipéptido, en particular una inmunoglobulina, tal como un anticuerpo, o un fragmento de inmunoglobulina, tal como un  $V_{HH}$ , de unirse preferentemente a un antígeno particular que está presente en una mezcla homogénea de diferentes antígenos. En determinadas realizaciones, una interacción de unión específica discriminará entre antígenos deseables e indeseables en una muestra, en algunas realizaciones más de 10 a 100 veces o más (por ejemplo, más de aproximadamente 1000 o 10 000 veces).

Por consiguiente, una secuencia de aminoácidos como se divulga en la presente memoria se dice que "se une específicamente a" una diana particular cuando la secuencia de aminoácidos tiene afinidad, especificidad por y/o está dirigida específicamente a esa diana (o al menos una parte o fragmento de la misma).

La "especificidad" de una secuencia de aminoácidos como se divulga en la presente memoria puede determinarse basándose en la afinidad y/o avidéz.

Una secuencia de aminoácidos como se divulga en la presente memoria se dice que es "específica para un primer antígeno diana de interés en oposición a un segundo antígeno diana de interés" cuando se une al primer antígeno diana de interés con una afinidad que es al menos 5 veces, tal como al menos 10 veces, tal como al menos 100 veces y preferiblemente al menos 1000 veces mayor que la afinidad con la que dicha secuencia de aminoácidos como se divulga en la presente memoria se une al segundo antígeno diana de interés. Por consiguiente, en determinadas realizaciones, cuando una secuencia de aminoácidos como se divulga en la presente memoria se dice que es "específica para" un primer antígeno diana de interés en oposición a un segundo antígeno diana de interés, puede unirse específicamente a (como se define en la presente memoria) el primer antígeno diana de interés, pero no al segundo antígeno diana de interés.

Como se usa en la presente memoria, los términos "inhibición", "reducción" y/o "prevención" pueden referirse a (el uso de) una secuencia de aminoácidos como se divulga en la presente memoria que se une específicamente a un antígeno diana de interés e inhibe, reduce y/o evita la interacción entre ese antígeno diana de interés y su compañero de unión natural. Los términos "inhibición", "reducción" y/o "prevención" también pueden referirse a (el uso de) una secuencia de aminoácidos como se divulga en la presente memoria que se une específicamente a un antígeno diana de interés e inhibe, reduce y/o evita una actividad biológica de ese antígeno diana de interés, que se mide usando un ensayo adecuado *in vitro*, celular o *in vivo*. Por consiguiente, "inhibición", "reducción" y/o "prevención" también pueden referirse a (el uso de) una secuencia de aminoácidos como se divulga en la presente memoria que se une específicamente a un antígeno diana de interés e inhibe, reduce y/o evita uno o más mecanismos, efectos, respuestas, funciones, rutas o actividades biológicas o fisiológicas en que está implicado el antígeno diana de interés. Dicha acción de la secuencia de aminoácidos como se divulga en la presente memoria como antagonista puede determinarse de cualquier manera adecuada y/o usando cualquier ensayo adecuado (*in vitro* y habitualmente celular o *in vivo*) conocido en la técnica, dependiendo del antígeno diana de interés.

Por tanto, más particularmente, "inhibición", "reducción" y/o "prevención" usando una secuencia de aminoácidos como se divulga en la presente memoria puede significar inhibición, reducción y/o prevención de la interacción entre un antígeno diana de interés y su compañero de unión natural o, inhibición, reducción y/o prevención de la actividad de un antígeno diana de interés o inhibición, reducción y/o prevención de uno o más mecanismos, efectos, respuestas, funciones, rutas o actividades biológicas o fisiológicas en que está implicado el antígeno diana de interés, tal como en al menos un 10 %, pero preferiblemente al menos un 20 %, por ejemplo, en al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 %, al menos un 95 % o más, medido usando un ensayo adecuado *in vitro*, celular o *in vivo*, en comparación con la actividad del antígeno diana de interés en el mismo ensayo en las mismas condiciones pero sin usar la secuencia de aminoácidos como se divulga en presente memoria. Además, "inhibición", "reducción" y/o "prevención" también pueden significar inducción de una disminución en la afinidad,

avidez, especificidad y/o selectividad de un antígeno diana de interés por uno o más de sus compañeros de unión naturales y/o inducción de una disminución en la sensibilidad del antígeno diana de interés para una o más condiciones en el medio o alrededores en que está presente el antígeno diana de interés (tal como pH, fuerza iónica, la presencia de cofactores, etc.), en comparación con las mismas condiciones pero sin la presencia de la secuencia de aminoácidos como se divulga en la presente memoria. En el contexto de la presente divulgación, "inhibición", "reducción" y/o "prevención" también pueden implicar inhibición, reducción y/o prevención alostérica de la actividad de un antígeno diana de interés.

La inhibición o antagonismo de la actividad o la potenciación o agonismo de la actividad se una secuencia de aminoácidos como se divulga en la presente memoria puede ser reversible o irreversible, pero para aplicaciones agroquímicas típicamente se producirá de forma reversible.

Una secuencia de aminoácidos como se divulga en la presente memoria se considera que está "(en forma) esencialmente aislada" como se usa en la presente memoria cuando se ha extraído o purificado de la célula hospedadora y/o el medio en que se produce.

Con respecto a las secuencias de aminoácidos como se divulga en la presente memoria, las expresiones "región de unión", "sitio de unión" o "sitio de interacción" presentes en las secuencias de aminoácidos como se divulga en la presente memoria tendrán en la presente memoria el significado de un sitio, región, locus, parte o dominio particular presente en la molécula diana, que es un sitio, región, locus, parte o dominio responsable de la unión a esa molécula diana. Dicha región de unión, por tanto, consiste esencialmente en ese sitio, región, locus, parte o dominio particular de la molécula diana, que está en contacto con la secuencia de aminoácidos cuando se une a esa molécula diana.

"Planta", como se usa en la presente memoria, significa plantas vivas y partes de plantas vivas, incluyendo frutos frescos, hortalizas y semillas. Además, el término "planta", como se usa en la presente memoria, abarca plantas completas, progenitores y descendientes de las plantas y partes de las plantas incluyendo semillas, brotes, tallos, hojas, raíces (incluyendo tubérculos), flores y tejidos y órganos, en los que cada uno de los mencionados anteriormente comprenden el gen/ácido nucleico de interés. El término "planta" también abarca células vegetales, cultivos en suspensión, tejido calloso, embriones, regiones meristemáticas, gametofitos, esporofitos, polen y microsporas, de nuevo en los que cada uno de los mencionados anteriormente comprende el gen/ácido nucleico de interés.

La elección de plantas de control adecuadas es una parte rutinaria de una configuración experimental y puede incluir plantas de tipo silvestre correspondientes o plantas correspondientes sin el gen de interés. La planta de control típicamente es de la misma especie de planta o incluso de la misma variedad que la planta a evaluar. La planta de control también puede ser un nulicigoto de la planta a evaluar. Los nulicigotos son individuos que pierden el transgén por segregación. Una "planta de control", como se usa en la presente memoria se refiere no solamente a plantas completas, sino también a partes de plantas incluyendo semillas y partes de semillas.

"Cultivo", como se usa en la presente memoria, significa una especie de planta o variedad que se cultiva para recolectarse como alimento, forraje para ganado, materia prima de combustible o para cualquier otro fin económico. Como un ejemplo no limitante, dichos cultivos pueden ser maíz, cereales, tales como trigo, centeno, cebada y avena, sorgo, arroz, remolacha azucarera y remolacha forrajera, frutales, tales como pomos (por ejemplos, manzanas y peras), cítricos (por ejemplo, naranjas, limones, limas, pomelos o mandarinas), drupas (por ejemplo, melocotones, nectarinas o ciruelas), frutos secos (por ejemplo, almendras o nueces), bayas (por ejemplo, cerezas, fresas, moras o frambuesas), la familia del plátano o vides, cultivos leguminosos, tales como alubias, lentejas, guisantes y soja, aceites oleaginosos, tales como girasol, cártamo, colza, canola, ricino u olivas, cucurbitáceas, tales como pepinos, melones o calabazas, plantas fibrosas, tales como algodón, lino o cáñamo, cultivos energéticos, tales como caña de azúcar, miscanthus o switchgrass, hortalizas, tales como patatas, tomates, pimientos, lechuga, espinacas, cebollas, zanahorias, berenjenas, espárragos o col, plantas ornamentales, tales como flores (por ejemplo, petunias, pelargonios, rosas, tulipanes, lilas o crisantemos), arbustos, árboles latifolios (por ejemplo, álamos o sauces) y perennifolios (por ejemplo, coníferas), pastos, tal como césped, turba o hierbas forrajeras u otras plantas útiles, tales como café, té, tabaco, lúpulo, pimienta, caucho o plantas de látex.

Una "plaga", como se usa aquí, es un organismo que es dañino para las plantas, animales, seres humanos o intereses humanos, e incluye, aunque sin limitación, plagas de cultivos (como se define posteriormente), plagas domésticas, tales como cucarachas, hormigas, etc., y vectores de enfermedades, tales como mosquitos de la malaria.

Una "plaga de plantas", "patógeno de plantas" o "plaga de cultivos", como se usan en la solicitud indistintamente, se refieren a organismos que causan específicamente daños a plantas, partes de plantas o productos vegetales, particularmente plantas, partes de plantas o productos vegetales usados en agricultura. Obsérvese que la expresión "plaga de plantas" o "plaga de cultivos" se usa en el significado de que la plaga está dirigida a y daña plantas. Las plagas pertenecen particularmente a animales invertebrados (por ejemplos, insectos (incluyendo insectos de plagas agrícolas, plagas de insectos de plantas ornamentales, plagas de insectos de bosques)). Ejemplos de plagas de cultivos relevantes incluyen, aunque sin limitación, áfidos, orugas, moscas, avispas y similares, nematodos (que viven libremente en el suelo o particularmente especies que parasitan raíces de plantas, tales como nematodos noduladores de las raíces y nematodos de los quistes tales como nematodos de los quistes de la soja y nematodos de los quistes de la patata), ácaros (tales como arañuelas, ácaros de base hilada y ácaros de las agallas) y gasterópodos (incluyendo

babosas tales como *Deroceras* spp., *Milax* spp., *Tandonia* sp., *Limax* spp., *Arion* spp. y *Veronicella* spp. y caracoles tales como *Helix* spp., *Cernuella* spp., *Theba* spp., *Cochlicella* spp., *Achatina* spp., *Succinea* spp., *Ovachlamys* spp., *Amphibulima* spp., *Zachrysis* spp., *Bradybaena* spp., y *Pomacea* spp.), hongos patógenos (incluyendo *Ascomycetes* (tales como *Fusarium* spp., *Thielaviopsis* spp., *Verticillium* spp., *Magnaporthe* spp.), *Basidiomycetes* (tales como *Rhizoctonia* spp., *Phakospora* spp., *Puccinia* spp.), y *Oomycetes* de tipo fúngico (tales como *Pythium* spp. y *Phytophthora* spp.), bacterias (tales como *Burkholderia* spp. y *Proteobacteria* tales como *Xanthomonas* spp. y *Pseudomonas* spp.), *Phytoplasma*, *Spiroplasma*, virus (tales como el virus del mosaico del tabaco y virus del mosaico de la coliflor) y protozoos.

"Microbio", como se usa en la presente memoria, significa bacteria, virus, hongo, levadura y similares y "microbiano" significa derivado de un microbio.

"Hongo", como se usa en la presente memoria, significa un organismo eucariota, que pertenece al grupo *Eumycota*. El término "hongo" en la presente divulgación también incluye organismos de tipo fúngico tales como *Oomycota*. *Oomycota* (u *oomycetes*) forman un linaje filogenético distinto de microorganismos eucariotas de tipo hongo. Este grupo se clasificó originalmente entre los hongos, pero las perspectivas modernas apoyan una relación relativamente cercana con los organismos fotosintéticos tales como algas pardas y diatomeas, dentro del grupo de heterocontos.

"Infección por plaga" o "enfermedad por plaga", como se usa en la presente memoria se refiere a cualquier afección, enfermedad o trastorno inflamatorio en un organismo vivo, tal como una planta, animal o ser humano, que está causada por una plaga.

"Infección fúngica" o "enfermedad fúngica", como se usa en la presente memoria se refiere a cualquier afección, enfermedad o trastorno inflamatorio en un organismo vivo, tal como una planta, animal o ser humano, que está causada por un hongo.

"Sustancia activa", "ingrediente activo" o "principio activo", que se usan indistintamente en la presente memoria, significan cualquier elemento biológico, bioquímico o químico y sus derivados, fragmentos o compuestos basados en los mismos, incluyendo microorganismos, que tienen acción general o específica contra organismos dañinos en un sujeto, y en particular en plantas, partes de plantas o en productos vegetales, como se producirían de forma natural o por fabricación, incluyendo cualquier impureza inevitablemente resultante del proceso de fabricación.

"Agroquímico", como se usa en la presente memoria, significa adecuado para su uso en la industria agroquímica (incluyendo agricultura, horticultura, floricultura y usos en el hogar y el jardín, pero también productos destinados a usos no relacionados con el cultivo tales como usos de salud pública/operario de control de plagas para controlar insectos y roedores indeseables, usos domésticos, tales como fungicidas e insecticidas domésticos y agentes, para proteger plantas y partes de plantas, cultivos como bulbos, tubérculos, frutos (por ejemplo, de organismos dañinos, enfermedades o plagas); para controlar, preferiblemente promover o aumentar el crecimiento de plantas; y/o para promover la producción de plantas, cultivos o las partes de plantas que se recolectan (por ejemplo, sus frutos, flores, semillas, etc.). Ejemplos de dichas sustancias estarán claros para los expertos y pueden incluir, por ejemplo, compuestos que son activos como insecticidas (por ejemplo, insecticidas por contacto o insecticidas sistémicos, incluyendo insecticidas para uso doméstico), herbicidas (por ejemplo, herbicidas por contacto o herbicidas sistémicos, incluyendo herbicidas para uso doméstico), fungicidas (por ejemplo, fungicidas por contacto o fungicidas sistémicos, incluyendo fungicidas para uso doméstico), nematocidas (por ejemplo, nematocidas por contacto o nematocidas sistémicos, incluyendo nematocidas para uso doméstico) u otros plaguicidas o biocidas (por ejemplo, agente para destruir insectos o caracoles); así como fertilizantes; reguladores del crecimiento tales como hormonas vegetales, micronutrientes, protectores, feromonas, repelentes; cebos de insectos; y/o principios activos que se usan para modular (es decir, aumentar, disminuir, inhibir, potenciar y/o activar) la expresión génica (y/u otros procesos biológicos o bioquímicos) en o por la planta diana (por ejemplo, la planta a proteger o la planta a controlar), tal como ácidos nucleicos (por ejemplo, ARN monocatenario o bicatenario, como se usa, por ejemplo en el contexto de tecnología de iARN) y otros factores, proteínas, agentes químicos, etc. conocidos *per se* para este fin, etc. Ejemplos de dichos agentes agroquímicos estarán claros para los expertos; e incluyen, por ejemplo, sin limitación: glifosato, paraquat, metolaclor, acetoclor, mesotriona, 2,4-D, atrazina, glufosinato, sulfosato, fenoxaprop, pendimetalina, picloram, trifluralina, bromoxinil, clodinafop, fluroxipir, nicosulfurón, bensulfurón, imazetapir, dicamba, imidacloprid, tiametoxam, fipronil, clorpirifós, deltametrina, lambda-cihalotrina, endosulfán, metamidofós, carbofurano, clotianidina, cipermetrina, abamectina, diflufenicán, spinosad, indoxacarb, bifentrina, teflutrina, azoxistrobina, tiametoxam, tebuconazol, mancozeb, ciazofamid, fluazinam, piraclostrobina, epoxiconazol, clorotalonil, fungicidas de cobre, trifloxistrobina, protioconazol, difenoconazol, carbendazim, propiconazol, tiofanato, azufre, boscalid y otros agentes agroquímicos conocidos o cualquier combinación adecuada de los mismos.

Una "composición agroquímica" como se usa en la presente memoria, significa una composición para uso agroquímico, como se define adicionalmente, que comprende al menos una sustancia activa, opcionalmente con uno o más aditivos que favorecen la dispersión, atomización, depósito, hidratación foliar, distribución, retención y/o captación óptima de compuestos agroquímicos. Quedará claro de la descripción adicional de la presente memoria, que una composición agroquímica como se usa en la presente memoria incluye agentes de control biológico o plaguicidas biológicos (incluyendo, aunque sin limitación, agentes biológicos biocidas, biostáticos, fungistáticos y fungicidas) y estos términos se usarán indistintamente en la presente solicitud. Por consiguiente, una composición

agroquímica como se usa en la presente memoria incluye composiciones que comprenden al menos una molécula biológica como un ingrediente activo, sustancia o principio para controlar plagas en plantas y en otros entornos relacionados con la agricultura (tal como, por ejemplo, en el suelo). Ejemplos no limitantes de moléculas biológicas que se usan como principios activos en las composiciones agroquímicas divulgadas en la presente memoria son

5 proteínas (incluyendo anticuerpos y fragmentos de los mismos, tales como, aunque sin limitación, fragmentos de dominio variable de cadena pesada de anticuerpos, incluyendo  $V_{HH}$ ), secuencias de ácido nucleico, (poli)sacáridos, lípidos, vitaminas, hormonas glucolípídicas, esteroides y glicerolípidos.

Como ejemplo no limitante, los aditivos en las composiciones agroquímicas divulgadas en la presente memoria pueden incluir, aunque sin limitación, diluyentes, disolventes, adyuvantes, tensioactivos, agentes hidratantes, agentes de propagación, aceites, adhesivos, espesantes, penetrantes, agentes tamponantes, acidificantes, agentes antisedimentación, agentes anticongelantes, fotoprotectores, agentes desespumantes, biocidas y/o agentes de control de arrastre.

10

Una "composición biostática" o un "agente biostático", como se usa en la presente memoria, significa cualquier ingrediente activo, sustancia o principio o una composición que comprende cualquier ingrediente activo como sustancia o principio para uso biostático (como se define adicionalmente en la presente memoria) que comprende al menos una sustancia o ingrediente biostático activo, opcionalmente combinado con uno o más aditivos que favorecen la dispersión, atomización, depósito, hidratación foliar, distribución, retención y/o captación óptima de la sustancia o ingrediente activo. Como ejemplos no limitantes dichos aditivos son diluyentes, disolventes, adyuvantes, tensioactivos (iónicos), agentes hidratantes, agentes de propagación, aceites, adhesivos, espesantes, penetrantes, agentes tamponantes, acidificantes, agentes antisedimentación, agentes anticongelantes, fotoprotectores, agentes desespumantes, biocidas, inhibidores de proteasa y/o agentes de control de arrastre.

15

20

Una "composición biocida" o un "agente biocida", como se usa en la presente memoria, significa cualquier ingrediente activo, sustancia o principio o una composición que comprende cualquier ingrediente activo, sustancia o principio para uso biocida (como se define adicionalmente en la presente memoria) que comprende al menos una sustancia o ingrediente biocida activo, opcionalmente combinado con uno o más aditivos que favorecen la dispersión, atomización, depósito, hidratación foliar, distribución, retención y/o captación óptima de la sustancia o ingrediente activo. Como ejemplos no limitantes, dichos aditivos son diluyentes, disolventes, adyuvantes, tensioactivos (iónicos), agentes hidratantes, agentes de propagación, aceites, adhesivos, espesantes, penetrantes, agentes tamponantes, acidificantes, agentes antisedimentación, agentes anticongelantes, fotoprotectores, agentes desespumantes, biocidas, inhibidores de proteasa y/o agentes de control de arrastre.

25

30

Una "composición fungistática" o un "agente fungistático", como se usa en la presente memoria significa cualquier ingrediente activo, sustancia o principio o una composición que comprende cualquier ingrediente activo, sustancia o principio para uso fungistático (como se define adicionalmente en la presente memoria) que comprende al menos una sustancia o ingrediente activo fungistático activo, opcionalmente combinado con uno o más aditivos que favorecen la dispersión, atomización, depósito, hidratación foliar, distribución, retención y/o captación óptima de la sustancia o ingrediente activo. Como ejemplos no limitantes dichos aditivos son diluyentes, disolventes, adyuvantes, tensioactivos (iónicos), agentes hidratantes, agentes de propagación, aceites, adhesivos, espesantes, penetrantes, agentes tamponantes, acidificantes, agentes antisedimentación, agentes anticongelantes, fotoprotectores, agentes desespumantes, biocidas, inhibidores de proteasa y/o agentes de control de arrastre.

35

Una "composición fungicida" o un "agente fungicida", como se usa en la presente memoria significa cualquier ingrediente activo, sustancia o principio o una composición que comprende cualquier ingrediente activo, sustancia o principio para uso fungicida (como se define adicionalmente en la presente memoria) que comprende al menos una sustancia o ingrediente fungicida activo, opcionalmente combinado con uno o más aditivos que favorecen la dispersión, atomización, depósito, hidratación foliar, distribución, retención y/o captación óptima de la sustancia o ingrediente activo. Como ejemplos no limitantes dichos aditivos son diluyentes, disolventes, adyuvantes, tensioactivos (iónicos), agentes hidratantes, agentes de propagación, aceites, adhesivos, espesantes, penetrantes, agentes tamponantes, acidificantes, agentes antisedimentación, agentes anticongelantes, fotoprotectores, agentes desespumantes, biocidas, inhibidores de proteasa y/o agentes de control de arrastre.

40

45

"Uso agroquímico", como se usa en la presente memoria, no solamente incluye el uso de agentes agroquímico como se define anteriormente (por ejemplo, plaguicidas, reguladores del crecimiento, nutrientes/fertilizantes, repelentes, defoliantes, etc.) que son adecuados y/o están destinados a su uso en cultivos que han crecido en el campo (por ejemplo, agricultura), sino que también incluye el uso de agentes agroquímicos como se define anteriormente (por ejemplo, plaguicidas, reguladores del crecimiento, nutrientes/fertilizantes, repelentes, defoliantes, etc.) que se entienden para su uso en cultivos que han crecido en invernadero (por ejemplo, horticultura/floricultura) o sistemas de cultivo en hidroponía e incluso el uso de agentes agroquímicos como se definen anteriormente que zona adecuados y/o están destinados a usos que no son de cultivo tales como usos en jardines privados, usos domésticos (por ejemplo, herbicidas o insecticidas para uso doméstico) o usos por operarios de control de plagas (por ejemplo, control de malas hierbas, etc.).

50

55

"(Efecto) biostático" o "uso biostático", como se usa en la presente memoria, incluye cualquier efecto o uso de una sustancia activa (opcionalmente comprendida en una composición biostática, biocida, fungicida o fungistática como

60

se define en la presente memoria) para controlar, modular o interferir con la actividad dañina de una plaga, tal como una plaga de plantas o un patógeno de plantas incluyendo, aunque sin limitación, inhibición del crecimiento o actividad de la plaga, alteración del comportamiento de la plaga y repulsión o atracción de la plaga en plantas, partes de plantas o en otros entornos relacionados con la agricultura, tales como, por ejemplo, para usos domésticos o en el suelo.

5 "(Efecto) biocida" o "uso biocida", como se usa en la presente memoria, incluye cualquier efecto o uso de una sustancia activa (opcionalmente comprendida en una composición biocida o fungicida como se define en la presente memoria) para controlar, modular o interferir con la actividad dañina de una plaga, tal como una plaga de planta o un patógeno de plantas incluyendo, aunque sin limitación, destrucción de la plaga, inhibición del crecimiento o actividad de la plaga, alteración del comportamiento de la plaga y repulsión o atracción de la plaga en plantas, partes de plantas o en otros entornos relacionados con la agricultura, tales como, por ejemplo, para usos domésticos o en el suelo.

10 "(Efecto) fungistático" o "uso fungistático", como se usa en la presente memoria, incluye cualquier efecto o uso de una sustancia activa (opcionalmente comprendida en una composición fungicida o fungistática como se define en la presente memoria) para controlar, modular o interferir con la actividad dañina de un hongo incluyendo, aunque sin limitación, inhibición del crecimiento o actividad del hongo, alteración del comportamiento del hongo y repulsión o atracción del hongo en plantas, partes de plantas o en otros entornos relacionados con la agricultura, tales como, por ejemplo, para usos domésticos o en el suelo.

15 "(Efecto) fungicida" o "uso fungicida", como se usa en la presente memoria, incluye cualquier efecto o uso de una sustancia activa (opcionalmente comprendida en una composición fungicida como se define en la presente memoria) para controlar, modular o interferir con la actividad dañina de un hongo incluyendo, aunque sin limitación, destrucción del hongo, inhibición del crecimiento o actividad del hongo, alteración del comportamiento del hongo y repulsión o atracción del hongo en plantas, partes de plantas o en otros entornos relacionados con la agricultura, tales como, por ejemplo, para usos domésticos o en el suelo.

20 "Actividad plaguicida" o "actividad biocida", como se usan indistintamente en la presente memoria, significa interferir con la actividad dañina de una plaga incluyendo, aunque sin limitación, destrucción de la plaga, inhibición del crecimiento o actividad de la plaga, alteración del comportamiento de la plaga, repulsión o atracción de la plaga.

"Actividad biostática", como se usa en la presente memoria, significa interferir con la actividad dañina de una plaga, incluyendo, aunque sin limitación, inhibición del crecimiento o actividad de la plaga, alteración del comportamiento de la plaga, repulsión o atracción de la plaga.

30 La actividad plaguicida, biocida o biostática de un ingrediente, sustancia o principio activo o una composición o agente que comprende un ingrediente, sustancia o principio activo plaguicida, biocida o biostático puede expresarse como la actividad inhibidora mínima (MIC) de un agente (expresada en unidades de concentración tales como, por ejemplo, mg/ml), sin restringirse a ello, sin embargo.

35 "Actividad fungicida", como se usa en la presente memoria, significa interferir con la actividad dañina de un hongo incluyendo, aunque sin limitación, destrucción del hongo, inhibición del crecimiento o actividad del hongo, alteración del comportamiento del hongo y repulsión o atracción del hongo.

"Actividad fungistática", como se usa en la presente memoria, significa interferir con la actividad dañina de un hongo incluyendo, aunque sin limitación, inhibición del crecimiento o actividad del hongo, alteración del comportamiento del hongo y repulsión o atracción del hongo.

40 La actividad fungicida o fungistática de un ingrediente, sustancia o principio activo o una composición o agente que comprende un ingrediente, sustancia o principio activo plaguicida, biocida o biostático puede expresarse como la actividad inhibidora mínima (MIC) de un agente (expresada en unidades de concentración tales como, por ejemplo, mg/ml), sin restringirse a ello, sin embargo.

45 Un "vehículo", como se usa en la presente memoria, significa cualquier vehículo sólido, semisólido o líquido en o sobre (para) el que una sustancia activa puede incorporarse, incluirse, inmovilizarse, adsorberse, absorberse, unirse, encapsularse, incrustarse, adherirse o estar comprendida adecuadamente. Ejemplos no limitantes de dichos vehículos incluyen nanocápsulas, microcápsulas, nanoesferas, microesferas, nanopartículas, micropartículas, liposomas, vesículas, perlas, un gel, partículas de resina iónica débil, liposomas, vehículos de suministro de cocleatos, gránulos pequeños, granulados, nanotubos, fullerenos esféricos, gotas de agua que son parte de una emulsión de agua en aceite, gotas de aceite que son parte de una emulsión de aceite en agua, materiales orgánicos tales como corcho, madera u otros materiales derivados de plantas (por ejemplo, en forma de cáscaras de semillas, virutas de madera, pulpa, esferas, perlas, láminas o cualquier otra forma adecuada), papel o cartón, materiales inorgánicos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina, silicatos y zeolitas, o incluso células microbianas (tales como células de levadura) o fracciones adecuadas o fragmentos de las mismas.

50 Como se usa en la presente memoria, el término "anticuerpo" se refiere a anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales, anticuerpos humanizados, anticuerpos monocatenarios y fragmentos de los mismos tales como Fab, F(ab)2, Fv y otros fragmentos que retienen la función de unión a antígeno del anticuerpo precursor. Por tanto, un anticuerpo puede referirse a una inmunoglobulina o glucoproteína o fragmento o parte de la misma, o a una

construcción que comprende una parte de unión a antígeno comprendida dentro de una estructura de tipo inmunoglobulina modificada, o a una parte de unión a antígeno comprendida dentro de una construcción que comprende una estructura o armazón que no es de tipo inmunoglobulina.

5 Como se usa en la presente memoria, la expresión "anticuerpo monoclonal" se refiere a una composición de anticuerpos que tiene una población homogénea de anticuerpos. La expresión no se limita con respecto a la especie o fuente del anticuerpo, ni se pretende que se limite por el modo en que se prepara. La expresión abarca inmunoglobulinas completas, así como fragmentos tales como Fab, F(ab)<sub>2</sub>, Fv y otros que retienen la función de unión a antígeno del anticuerpo. Pueden usarse anticuerpos monoclonales de cualquier especie de mamífero en esta divulgación. En la práctica, sin embargo, los anticuerpos típicamente serán de origen de rata o murino a causa de la  
10 disponibilidad de líneas celulares de rata o murinas para su uso en la preparación de las líneas celulares híbridas o hibridomas requeridos para producir anticuerpos monoclonales.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "anticuerpo policlonal" se refiere a una composición de anticuerpos que tiene una población heterogénea de anticuerpos. Los anticuerpos policlonales a menudo derivan del suero combinado de animales inmunizados o de seres humanos seleccionados.

15 "Dominio variable de cadena pesada de un anticuerpo o un fragmento funcional del mismo", como se usa en la presente memoria, significa (i) el dominio variable de la cadena pesada de un anticuerpo de cadena pesada, que está desprovisto de forma natural de cadenas ligeras (también indicado a partir de ahora en la presente memoria como V<sub>HH</sub>), incluyendo, aunque sin limitación, el dominio variable de la cadena pesada de anticuerpos de cadena pesada de camélidos o tiburones o (ii) el dominio variable de la cadena pesada de un anticuerpo de cuatro cadenas convencional (también indicado a partir de ahora en la presente memoria como V<sub>H</sub>), incluyendo, aunque sin limitación, un dominio  
20 variable camelizado (como se define adicionalmente en la presente memoria) de la cadena pesada de un anticuerpo de cuatro cadenas convencional (también indicado a partir de ahora en la presente memoria como V<sub>H</sub> camelizado).

Como se describe adicionalmente a continuación en la presente memoria, la secuencia de aminoácidos y la estructura de un dominio variable de cadena pesada de un anticuerpo pueden considerarse, sin limitarse a ello, sin embargo, compuestos de cuatro regiones estructurales o "FR", que se denominan en la técnica y a continuación en la presente memoria como "región estructural 1" o "FR1"; como "región estructural 2" o "FR2"; como "región estructural 3" o "FR3"; y como "región estructural 4" o "FR4", respectivamente, que son regiones estructurales que están interrumpidas por tres regiones determinantes de complementariedad o "CDR", que se denominan en la técnica como "región determinante de complementariedad 1" o "CDR1"; como "región determinante de complementariedad 2" o "CDR2"; y  
30 como "región determinante de complementariedad 3" o "CDR3", respetivamente.

Como también se describe adicionalmente a continuación en la presente memoria, el número total de restos aminoacídicos en un dominio variable de cadena pesada de un anticuerpo (incluyendo un V<sub>HH</sub> o un V<sub>H</sub>) puede estar en la región de 110-130, es preferiblemente 112-115 y es mucho más preferiblemente 113. Debe apreciarse, sin embargo, que partes, fragmentos o análogos de un dominio variable de cadena pesada de un anticuerpo no están particularmente limitados a su longitud y/o tamaño, siempre que dichas partes, fragmentos o análogos retengan (al menos parte de) la actividad funcional, tal como la actividad plaguicida, biocida, biostática, actividad fungicida o fungistática (como se define en la presente memoria) y/o retengan (al menos parte de) la especificidad de unión del dominio variable de cadena pesada original de un anticuerpo del que derivan dichas partes, fragmentos o análogos. Las partes, fragmentos o análogos que retienen (al menos parte de) la actividad funcional, tal como la actividad plaguicida, biocida, biostática, actividad fungicida o fungistática (como se define en la presente memoria) y/o que retienen (al menos parte de) la especificidad de unión del dominio variable de cadena pesada original de un anticuerpo del que derivan estas partes, fragmentos o análogos también se denominan además en la presente memoria como "fragmentos funcionales" de un dominio variable de cadena pesada.

Los restos aminoacídicos de un dominio variable de un dominio variable de cadena pesada de un anticuerpo (incluyendo un V<sub>HH</sub> o un V<sub>H</sub>) se numeran de acuerdo con la numeración general para dominio variables de cadena pesada dada por Kabat et al. ("Sequence of proteins of immunological interest", US Public Health Services, NIH Bethesda, Md., n.º de publicación 91), como se aplica a dominios V<sub>HH</sub> de camélidos en el artículo de Riechmann y Muyldermans, al que se hace referencia anteriormente (véase, por ejemplo, la figura 2 de dicha referencia). De acuerdo con esta numeración, la FR1 de un dominio variable de cadena pesada comprende los restos aminoacídicos en las posiciones 1-30, la CDR1 de un dominio variable de cadena pesada comprende los restos aminoacídicos en las posiciones 31-35, la FR2 de un dominio variable de cadena pesada comprende los restos aminoacídicos en las posiciones 36-49, la CDR2 de un dominio variable de cadena pesada comprende los restos aminoacídicos en las posiciones 50-65, la FR3 de un dominio variable de cadena pesada comprende los restos aminoacídicos en las posiciones 66-94, la CDR3 de un dominio variable de cadena pesada comprende los restos aminoacídicos en las posiciones 95-102 y la FR4 de un dominio variable de cadena pesada comprende los restos aminoacídicos en las posiciones 103-113. [A este respecto, debe apreciarse que, como se sabe bien en la técnica para los dominio V<sub>HH</sub>, el número total de restos aminoacídicos en cada una de las CDR puede variar y puede no corresponder al número total de restos aminoacídicos indicados por la numeración de Kabat (es decir, una o más posiciones de acuerdo con la numeración de Kabat puede no estar ocupada en la secuencia real, o la secuencia real puede contener más restos aminoacídicos que el número permitido por la numeración de Kabat). Esto significa que, en general, la numeración de acuerdo con Kabat puede corresponder o no a la numeración real de los restos aminoacídicos en la secuencia real. En general, sin embargo,  
60

puede decirse que, de acuerdo con la numeración de Kabat e independientemente del número de restos aminoacídicos en las CDR, la posición 1 de acuerdo con la numeración de Kabat corresponde al inicio de la FR1 y viceversa, la posición 36 de acuerdo con la numeración de Kabat corresponde al inicio de la FR2 y viceversa, la posición 66 de acuerdo con la numeración de Kabat corresponde al inicio de la FR3 y viceversa y la posición 103 de acuerdo con la numeración de Kabat corresponde al inicio de la FR4 y viceversa.].

Métodos alternativos para numerar los restos aminoacídicos de dominios variable de cadena pesada son el método descrito por Chothia et al. (Nature 342, 877-883 (1989)), la llamada "definición de AbM" y la llamada "definición por contacto". Sin embargo, en la presente descripción, reivindicaciones y figuras, se seguirá la numeración de acuerdo con Kabat según se aplica a dominios V<sub>HH</sub> por Riechmann y Muyldermans, salvo que se indique lo contrario.

Para una descripción general de anticuerpos de cadena pesada y los dominios variables de los mismos, se hace referencia, entre otras cosas, a las siguientes referencias, que se mencionan como antecedentes técnicos generales: documentos WO 94/04678, WO 95/04079 y WO 96/34103 de la Vrije Universiteit Brussel; documentos WO 94/25591, WO 99/37681, WO 00/40968, WO 00/43507, WO 00/65057, WO 01/40310, WO 01/44301, EP 1134231 y WO 02/48193 de Unilever; documentos WO 97/49805, WO 01/21817, WO 03/035694, WO 03/054016 y WO 03/055527 del Vlaams Instituut voor Biotechnologie (VIB); documento WO 03/050531 de Algonomics N.V. and Ablynx NV; documento WO 01/90190 por el National Research Council of Canada; documento WO 03/025020 (=EP 1 433 793) del Institute of Antibodies; así como los documentos WO 04/041867, WO 04/041862, WO 04/041865, WO 04/041863, WO 04/062551 por Ablynx NV y las solicitudes de patente publicadas adicionales por Ablynx NV; Hamers-Casterman et al., Nature 3 de junio de 1993; 363 (6428): 446-8; Davies y Riechmann, FEBS Lett. 21 de febrero de 1994; 339(3): 285-90; Muyldermans et al., Protein Eng. septiembre de 1994; 7(9): 1129-3; Davies y Riechmann, Biotechnology (NY) mayo de 1995; 13(5): 475-9; Gharoudi et al., 9th Forum of Applied Biotechnology, Med. Fac. Landbouw Univ. Gent. 1995; 60/4a parte I: 2097-2100; Davies y Riechmann, Protein Eng. junio de 1996; 9(6): 531-7; Desmyter et al., Nat Struct Biol. septiembre de 1996; 3(9): 803-11; Sheriff et al., Nat Struct Biol. septiembre de 1996; 3(9): 733-6; Spinelli et al., Nat Struct Biol. septiembre de 1996; 3(9): 752-7; Arbabi Ghahroudi et al., FEBS Lett. 15 de septiembre de 1997; 414(3): 521-6; Vu et al., Mol. Immunol. noviembre-diciembre de 1997; 34(16-17): 1121-31; Atarhouch et al., Journal of Carnel Practice and Research 1997; 4: 177-182; Nguyen et al., J. Mol. Biol. 23 de enero de 1998; 275(3): 413-8; Lauwereys et al., EMBO J. 1 de julio de 1998; 17(13): 3512-20; Frenken et al., Res Immunol. Julio-agosto de 1998; 149(6):589-99; Transue et al., Proteins 1 de septiembre de 1998; 32(4): 515-22; Muyldermans y Lauwereys, J. Mol. Recognit. marzo-abril de 1999; 12 (2): 131-40; van der Linden et al., Biochim. Biophys. Acta 12 de abril de 1999; 1431(1): 37-46; Decanniere et al., Structure Fold. Des. 15 de abril de 1999; 7(4): 361-70; Ngyuen et al., Mol. Immunol. junio de 1999; 36(8): 515-24; Woolven et al., Immunogenetics octubre de 1999; 50 (1-2): 98-101; Riechmann y Muyldermans, J. Immunol. Methods 10 de diciembre de 1999; 231 (1-2): 25-38; Spinelli et al., Biochemistry 15 de febrero de 2000; 39(6): 1217-22; Frenken et al., J. Biotechnol. 28 de febrero de 2000; 78(1): 11-21; Nguyen et al., EMBO J. 1 de mayo de 2000; 19(5): 921-30; van der Linden et al., J. Immunol. Methods 23 de junio de 2000; 240 (1-2): 185-95; Decanniere et al., J. Mol. Biol. 30 de junio de 2000; 300 (1): 83-91; van der Linden et al., J. Biotechnol. 14 de julio de 2000; 80(3): 261-70; Harmsen et al., Mol. Immunol. agosto de 2000; 37(10): 579-90; Perez et al., Biochemistry 9 de enero de 2001; 40(1): 74-83; Conrath et al., J. Biol. Chem. 9 de marzo de 2001; 276 (10): 7346-50; Muyldermans et al., Trends Biochem Sci. abril de 2001; 26(4):230-5; Muyldermans S., J. Biotechnol. junio de 2001; 74 (4): 277-302; Desmyter et al., J. Biol. Chem. 13 de junio de 2001; 276 (28): 26285-90; Spinelli et al., J. Mol. Biol. 3 de agosto de 2001; 311 (1): 123-9; Conrath et al., Antimicrob Agents Chemother. octubre de 2001; 45 (10): 2807-12; Decanniere et al., J. Mol. Biol. 26 de octubre de 2001; 313(3): 473-8; Nguyen et al., Adv Immunol. 2001; 79: 261-96; Muruganandam et al., FASEB J. febrero de 2002; 16 (2): 240-2; Ewert et al., Biochemistry 19 de marzo de 2002; 41 (11): 3628-36; Dumoulin et al., Protein Sci. marzo de 2002; 11 (3): 500-15; Cortez-Retamozo et al., Int. J. Cancer. 20 de marzo de 2002; 98 (3): 456-62; Su et al., Mol. Biol. Evol. marzo de 2002; 19 (3): 205-15; van der Vaart J M., Methods Mol. Biol. 2002; 178: 359-66; Vranken et al., Biochemistry 9 de julio de 2002; 41 (27): 8570-9; Nguyen et al., Immunogenetics abril de 2002; 54 (1): 39-47; Renisio et al., Proteins 1 de junio de 2002; 47 (4): 546-55; Desmyter et al., J. Biol. Chem. 28 de junio de 2002; 277 (26): 23645-50; Ledebouer et al., J. Dairy Sci. junio de 2002; 85 (6): 1376-82; De Genst et al., J. Biol. Chem. 16 de agosto de 2002; 277 (33): 29897-907; Ferrat et al., Biochem. J. 1 de septiembre de 2002; 366 (Pt 2): 415-22; Thomassen et al., Enzyme and Microbial Technol. 2002; 30: 273-8; Harmsen et al., Appl. Microbiol. Biotechnol. diciembre de 2002; 60 (4): 449-54; Jobling et al., Nat. Biotechnol. enero de 2003; 21 (1): 77-80; Conrath et al., Dev. Comp. Immunol. febrero de 2003; 27 (2): 87-103; Pleschberger et al., Bioconjug. Chem. marzo-abril de 2003; 14 (2): 440-8; Lah et al., J. Biol. Chem. 18 de abril de 2003; 278 (16): 14101-11; Nguyen et al., Immunology. mayo de 2003; 109 (1): 93-101; Joosten et al., Microb. Cell Fact. 30 de enero de 2003; 2 (1): 1; Li et al., Proteins 1 de julio de 2003; 52 (1): 47-50; Loris et al., Biol. Chem. 25 de julio de 2003; 278 (30): 28252-7; van Koningsbruggen et al., J. Immunol. Methods. agosto de 2003; 279 (1-2): 149-61; Dumoulin et al., Nature. 14 de agosto de 2003; 424 (6950): 783-8; Bond et al., J. Mol. Biol. 19 de septiembre de 2003; 332 (3): 643-55; Yau et al., J. Immunol. Methods. 1 de octubre de 2003; 281 (1-2): 161-75; Dekker et al., J. Virol. noviembre de 2003; 77 (22): 12132-9; Meddeb-Mouelhi et al., Toxicol. diciembre de 2003; 42 (7): 785-91; Verheesen et al., Biochim. Biophys. Acta 5 de diciembre de 2003; 1624 (1-3): 21-8; Zhang et al., J Mol Biol. 2 de enero de 2004; 335 (1): 49-56; Stijlemans et al., J Biol. Chem. 9 de enero de 2004; 279 (2): 1256-61; Cortez-Retamozo et al., Cancer Res. 15 de abril de 2004; 64 (8): 2853-7; Spinelli et al., FEBS Lett. 23 de abril de 2004; 564 (1-2): 35-40; Pleschberger et al., Bioconjug. Chem. mayo-junio de 2004; 15 (3): 664-71; Nicaise et al., Protein Sci. julio de 2004; 13 (7): 1882-91; Omidfar et al., Tumour Biol. julio-agosto de 2004; 25 (4): 179-87; Omidfar et al., Tumour Biol. septiembre-diciembre de 2004; 25(5-6): 296-305; Szynol et al., Antimicrob Agents Chemother. septiembre de 2004; 48(9):3390-5; Saerens et al., J. Biol. Chem. 10 de

diciembre de 2004; 279 (50): 51965-72; De Genst et al., J. Biol. Chem. 17 de diciembre de 2004; 279 (51): 53593-601; Dolk et al., Appl. Environ. Microbiol. enero de 2005; 71(1): 442-50; Joosten et al., Appl Microbiol Biotechnol. enero de 2005; 66(4): 384-92; Dumoulin et al., J. Mol. Biol. 25 de febrero de 2005; 346 (3): 773-88; Yau et al., J Immunol Methods. febrero de 2005; 297 (1-2): 213-24; De Genst et al., J. Biol. Chem. 8 de abril de 2005; 280 (14): 14114-21; Huang et al., Eur. J. Hum. Genet. 13 de abril de 2005; Dolk et al., Proteins. 15 de mayo de 2005; 59 (3): 555-64; Bond et al., J. Mol. Biol. 6 de mayo de 2005; 348(3):699-709; Zarebski et al., J. Mol. Biol. 21 de abril de 2005; [Publicación electrónica previa a impresión].

En general, debe apreciarse que la expresión "dominio variable de cadena pesada", como se usa en la presente memoria en su sentido más amplio, no está limitada a una fuente biológica específica o a un método específico de preparación. Por ejemplo, como se analizará en mayor detalle a continuación, los dominios variables de cadena pesada de la divulgación pueden obtenerse (1) por aislamiento del dominio  $V_{HH}$  de un anticuerpo de cadena pesada de origen natural; (2) por aislamiento del dominio  $V_H$  de un anticuerpo de cuatro cadenas de origen natural; (3) por expresión de una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio  $V_{HH}$  de origen natural; (4) por expresión de una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio  $V_H$  de origen natural; (5) por "camelización" (como se describe a continuación) de un dominio  $V_H$  de origen natural de cualquier especie de animal, en particular una especie de mamífero, tal como de un ser humano; o por expresión de un ácido nucleico que codifica dicho dominio  $V_H$  camelizado; (6) por "camelización" de un "anticuerpo de dominio" o "Dab" como se describe por Ward et al. (*supra*), o por expresión de un ácido nucleico que codifica dicho dominio  $V_H$  camelizado; (7) usando técnicas sintéticas o semisintéticas para preparar proteínas, polipéptidos u otras secuencias de aminoácidos; (8) por preparación de un ácido nucleico que codifica un  $V_{HH}$  o un  $V_H$  usando técnicas para síntesis de ácidos nucleicos, seguido de expresión del ácido nucleico así obtenido; y/o (9) por cualquier combinación de los anteriores. Los métodos y técnicas adecuados para realizar lo anterior estarán claros para los expertos en la materia basándose en la divulgación de la presente memoria y, por ejemplo, incluyen los métodos y técnicas descritos en mayor detalle a continuación en la presente memoria.

Sin embargo, de acuerdo con una realización específica, los dominios variables de cadena pesada como se divulga en la presente memoria no tienen una secuencia de aminoácidos que es exactamente igual a (es decir, con un grado de identidad de secuencia de un 100 % con) la secuencia de aminoácidos de un dominio  $V_H$  de origen natural, tal como la secuencia de aminoácidos de un dominio  $V_H$  de origen natural de un mamífero, y en particular de un ser humano.

Las expresiones "cantidad eficaz" y "dosis eficaz", como se usan en la presente memoria, significan la cantidad necesaria para conseguir el resultado o resultados deseados.

Como se usa en la presente memoria, los términos "determinación", "medición", "evaluación", "control" y "ensayo" se usan indistintamente e incluyen determinaciones tanto cuantitativas como cualitativas.

Salvo que se defina de otro modo, todos los términos usados en la divulgación, incluyendo los términos técnicos y científicos, tienen el significado comprendido habitualmente por un experto en la materia a la que pertenece esta divulgación. Mediante orientación adicional, se incluyen definiciones de términos para apreciar mejor el contenido de la presente divulgación.

Composiciones que comprenden al menos un polipéptido

En un aspecto, los autores de la presente invención han identificado composiciones agroquímicas que comprenden al menos un polipéptido que puede unirse específicamente a una plaga. De forma importante, mediante esta interacción con una estructura molecular específica de la plaga, las composiciones divulgadas en la presente memoria pueden controlar, modular, inhibir, evitar o reducir una o más actividades biológicas del patógeno de plantas, de modo que el crecimiento del patógeno de plantas se controle, module, inhiba, evite o reduzca. En determinadas realizaciones, las composiciones agroquímicas como se divulgan en la presente memoria pueden destruir una plaga de plantas a través de la interacción específica de al menos un polipéptido que puede unirse específicamente a una plaga y que está comprendido en las composiciones. Por consiguiente, las composiciones agroquímicas como se divulgan en la presente memoria pueden usarse para modular, tal como para cambiar, disminuir o inhibir la función biológica de una plaga de plantas mediante la unión a un sitio de unión presente en una diana de esa plaga de plantas, afectando de ese modo a las actividades biológicas naturales (tales como, aunque sin limitación, crecimiento) de la plaga y/o una o más rutas biológicas en que está implicada la diana estructural de esa plaga.

Además, las composiciones que comprenden al menos un polipéptido como se divulga en la presente memoria tienen varias ventajas adicionales sobre los agentes de unión tradicionales de inmunoglobulina y que no son de inmunoglobulina conocidos en la técnica. De hecho, en determinadas realizaciones, las secuencias de aminoácidos como se divulgan en la presente memoria son dominios variables de inmunoglobulina de cadena pesada aislados que son más potentes y más estables que los anticuerpos de cuatro cadenas convencionales, que dan lugar a (1) formas de menor dosificación, dosificación menos frecuente y, por tanto, menos efectos secundarios; y (2) estabilidad mejorada que produce una mayor elección de vías de administración. A causa de su pequeño tamaño, los dominios variables de inmunoglobulina de cadena pesada tienen la capacidad de cruzar membranas y penetrar en compartimentos fisiológicos, tejidos y órganos no accesibles para otros polipéptidos y proteínas más grandes.

En una realización no limitante específica, el al menos un polipéptido comprendido en las composiciones como se divulga en la presente memoria puede ser un polipéptido que comprende o, en condiciones adecuadas (tales como condiciones fisiológicas) con capacidad de formar un plegamiento de inmunoglobulina (es decir, por plegamiento). Se hace referencia entre otras cosas a la revisión de Halaby et al., J. (1999) *Protein Eng.* 12, 563-71. Preferiblemente, cuando se pliega apropiadamente para formar un plegamiento de inmunoglobulina, dicha secuencia polipeptídica tiene capacidad de unión específica (como se define en la presente memoria) a una diana o a un antígeno; y más preferiblemente tiene capacidad de unión a una diana de plaga o a un antígeno de plaga con una afinidad (medida y/o expresada adecuadamente como un valor de  $K_D$  (real o aparente), un valor de  $K_A$  (real o aparente), una velocidad  $k_{on}$  y/o una velocidad  $k_{off}$ , o como alternativa como un valor de  $CI_{50}$ , como se describe adicionalmente en la presente memoria) que es como se define en la presente memoria. Además, partes, fragmentos, análogos, mutantes, variantes, alelos y/o derivados de dichas secuencias polipeptídicas son preferiblemente de modo que comprenden un plegamiento de inmunoglobulina o pueden formar, en condiciones adecuadas, un plegamiento de inmunoglobulina.

En realizaciones particulares, la divulgación proporciona una composición agroquímica o una composición plaguicida biológica para combatir plagas de plantas, más particularmente un hongo de plantas, que es una composición que comprende al menos un polipéptido o secuencia de aminoácidos de entre 80 y 200 aminoácidos como sustancia activa.

En determinadas realizaciones adicionales, la divulgación proporciona una composición agroquímica para combatir plagas de plantas, que es una composición que comprende al menos dos polipéptidos o al menos dos secuencias de aminoácidos de entre 80 y 200 aminoácidos como sustancia activa.

En otras realizaciones adicionales, la divulgación proporciona una composición agroquímica para combatir plagas de plantas, que es una composición que comprende al menos tres polipéptidos o al menos tres secuencias de aminoácidos de entre 80 y 200 aminoácidos como sustancia activa.

La composición agroquímica de acuerdo con la divulgación es una composición agroquímica, como se define en la presente memoria, para combatir plagas de plantas, como se define anteriormente, lo que significa que la composición agroquímica, más en particular la sustancia activa, como se define anteriormente, comprendida en la composición agroquímica, puede interferir con, preferiblemente para reducir o detener, los efectos dañinos de una o más plagas de plantas en una o más plantas, preferiblemente cultivos.

Por tanto, en una realización, la composición agroquímica comprende un polipéptido de entre 80 y 200 aminoácidos como sustancia activa.

En realizaciones más específicas, la composición agroquímica comprende un polipéptido de entre 80-100 aminoácidos, 80-120 aminoácidos, 80-140 aminoácidos, 80-160 aminoácidos o 80-180 aminoácidos.

En otra realización más, la composición agroquímica comprende un polipéptido de entre 100-200 aminoácidos, 100-180 aminoácidos, 100-160 aminoácidos, 100-150 aminoácidos, 100-140 aminoácidos o 100-120 aminoácidos.

En otra realización más, la composición agroquímica comprende un polipéptido de entre 110-200 aminoácidos, 110-180 aminoácidos, 110-160 aminoácidos, 110-140 aminoácidos o 110-130 aminoácidos.

En otra realización más, la composición agroquímica comprende un polipéptido de entre 120-200 aminoácidos, 120-180 aminoácidos, 120-160 aminoácidos, o 120-140 aminoácidos.

En otra realización más, la composición agroquímica comprende un polipéptido de entre 140-200 aminoácidos, 140-180 aminoácidos, o 140-160 aminoácidos.

En otra realización más, la composición agroquímica comprende un polipéptido de entre 160-200 aminoácidos o 160-180 aminoácidos.

Los polipéptidos o secuencias de aminoácidos comprendidas en las composiciones divulgadas en la presente memoria pueden ser polipéptidos o secuencias de aminoácidos de origen natural, pueden obtenerse de un polipéptido de origen natural o como alternativa pueden diseñarse completamente de forma artificial. Los polipéptidos o las secuencias de aminoácidos pueden estar basadas en inmunoglobulina o pueden estar basadas en dominios presentes en proteínas incluyendo, aunque sin limitación, proteínas microbianas, inhibidores de proteasa, toxinas, fibronectina, lipocalinas, proteínas con superenrollamiento antiparalelo monocatenarias o proteínas de motivo de repetición. Ejemplos no limitantes de dichos polipéptidos, con los intervalos descritos en la presente memoria de longitudes de aminoácidos, incluyen dominios de unión a carbohidratos (CBD) (Blake et al. (2006) *J. Biol. Chem.* 281, 29321-29329), anticuerpos de cadena pesada (hcAb), anticuerpos monocatenarios (sdAb), minicuerpos (Tramontano et al. (1994) *J. Mol. Recognition* 7, 9-24), el dominio variable de anticuerpos de cadena pesada de camélido ( $V_{HH}$ ), el dominio variable los nuevos receptores de antígeno (VNAR), aficuerpos (Nygren P.A. (2008) *FEBS J.* 275, 2668-2676), alfacuerpos (véase el documento WO2010066740), dominios de repetición de anquirina diseñados (DARPs) (Stump et al. (2008) *Drug Discovery Today* 13, 695-701), anticalinas (Skerra et al. (2008) *FEBS J.* 275, 2677-2683), knottins (Kolmar et al. (2008) *FEBS J.* 275, 2684-2690) y dominios CH2 genomanipulados (nanoanticuerpos, véase Dimitrov DS (2009) *mAbs* 1, 26-28). En particular, los polipéptidos o secuencias de aminoácidos como se divulgan en la presente memoria consisten

en una única cadena polipeptídica y no están modificados de forma postraduccional. Más particularmente, los polipéptidos o secuencias de aminoácidos como se divulgan se obtienen de un sistema inmunitario innato o adaptativo, preferiblemente de una proteína de un sistema inmunitario innato o adaptativo. Aún más particularmente, los polipéptidos o secuencias de aminoácidos como se divulgan en la presente memoria se obtienen de una inmunoglobulina. Mucho más particularmente, los polipéptidos o secuencias de aminoácidos como se divulgan en la presente memoria comprenden cuatro regiones estructurales y tres regiones determinantes de complementariedad, o cualquier fragmento adecuado de las mismas (que entonces contendrán habitualmente al menos algunos de los restos aminoacídicos que forman al menos una de las regiones determinantes de complementariedad). En particular, los polipéptidos o secuencias de aminoácidos como se divulgan en la presente memoria son fáciles de producir a alto rendimiento, preferiblemente en un sistema de expresión recombinante microbiano y conveniente para aislarlos y/o purificarlos posteriormente. Particularmente, los polipéptidos o secuencias de aminoácidos como se divulgan en la presente memoria se seleccionan del grupo que consiste en DARPin, knottins, alfacuerpos y  $V_{HH}$ . Más particularmente, los polipéptidos o secuencias de aminoácidos como se divulgan en la presente memoria se seleccionan del grupo que consiste en alfacuerpos y  $V_{HH}$ . Mucho más particularmente, los polipéptidos o secuencias de aminoácidos como se divulgan en la presente memoria son  $V_{HH}$ .

En particular, el al menos un polipéptido comprendido en las composiciones divulgadas en la presente memoria consiste en una única cadena polipeptídica y no está modificado de forma postraduccional. Más particularmente, el al menos un polipéptido comprendido en las composiciones divulgadas en la presente memoria se obtiene de un sistema inmunitario innato o adaptativo, preferiblemente de una proteína de un sistema inmunitario innato o adaptativo. Aún más particularmente, el al menos un polipéptido comprendido en las composiciones divulgadas en la presente memoria como se divulga en la presente memoria se obtiene de una inmunoglobulina. Mucho más particularmente, el al menos un polipéptido comprendido en las composiciones divulgadas en la presente memoria comprende 4 regiones estructurales y 3 regiones determinantes de complementariedad o cualquier fragmento adecuado de las mismas (que entonces contendrán habitualmente al menos algunos de los restos aminoacídicos que forman al menos una de las regiones determinantes de complementariedad). En particular, el al menos un polipéptido comprendido en las composiciones divulgadas en la presente memoria son fáciles de producir a alto rendimiento, preferiblemente en un sistema de expresión recombinante microbiano, y convenientes de aislar y/o purificar posteriormente.

De acuerdo con realizaciones particulares, la divulgación proporciona varios tramos de restos aminoacídicos (es decir, péptidos pequeños) que son particularmente adecuados para su unión a un antígeno de plaga o una diana de plaga, tal como, aunque sin limitación, un antígeno fúngico o una diana fúngica.

Estos tramos de restos aminoacídicos pueden estar presentes en, y/o pueden incorporarse en, los polipéptidos como se divulgan en la presente memoria, en particular de tal manera que formen (parte de) el sitio de unión a antígeno de ese polipéptido. Como estos tramos de restos aminoacídicos se generaron por primera vez como secuencias de CDR de anticuerpos, tales como anticuerpos de cadena pesada, o de secuencias de  $V_H$  o  $V_{HH}$  que se generaron contra una diana de plaga (o pueden estar basadas en y/o obtenidas de dichas secuencias de CDR, como se describe adicionalmente en la presente memoria), también se denominarán en general en la presente memoria como "secuencias de CDR" (es decir, como secuencias de CDR1, secuencias de CDR2 y secuencias de CDR3, respectivamente). Sin embargo, debe apreciarse que la divulgación en su sentido más amplio no está limitada a una tarea o función estructural específica que estos tramos de restos aminoacídicos puedan tener en los polipéptidos como se divulgan en la presente memoria, siempre que estos tramos de restos aminoacídicos permitan que los polipéptidos como se divulgan en la presente memoria se unan específicamente a una diana de plaga. Por tanto, en general, la divulgación en su sentido más amplio se refiere a composiciones agroquímicas que comprenden un polipéptido que puede unirse a una diana de plaga y que comprende una combinación de secuencias de CDR como se describe en la presente memoria.

Por tanto, en realizaciones particulares, pero no limitantes, los polipéptidos como se divulgan en la presente memoria pueden ser polipéptidos que comprenden al menos una secuencia de aminoácidos que se elige del grupo que consiste en las secuencias CDR1, secuencias de CDR2 y secuencias de CDR3 que se describen en la presente memoria. En particular, un polipéptido como se divulga en la presente memoria puede comprender al menos un sitio de unión a antígeno, en el que dicho sitio de unión a antígeno comprende al menos una combinación de una secuencia de CDR1, una secuencia de CDR2 y una secuencia de CDR3 que se describen en la presente memoria.

Cualquier polipéptido comprendido en las composiciones agroquímicas como se divulgan en la presente memoria y que tenga una de estas combinaciones de secuencias de CDR es preferiblemente de modo que pueda unirse específicamente (como se define en la presente memoria) a una diana de plaga o un antígeno de plaga, y más en particular de modo que se una específicamente a una diana de un patógeno de plantas, en particular con una constante de disociación (Kd) de  $10^{-8}$  moles/litro o menos de dicho polipéptido en disolución.

La unión específica de un polipéptido a una diana de plaga puede determinarse de cualquier manera adecuada conocida *per se* incluyendo, por ejemplo, biopaneos, análisis de Scatchard y/o ensayos de unión competitiva, tales como radioinmunoensayos (RIA), inmunoensayos enzimáticos (EIA) y ensayos de competición emparejados, y las diferentes variantes de los mismos conocidas en la técnica.

En una realización preferida, el polipéptido de entre 80 y 200 aminoácidos se obtiene por selección de afinidad frente a una molécula diana de plaga particular y dicho polipéptido tiene una alta afinidad por dicha molécula diana de plaga: típicamente, la constante de disociación de la unión entre el polipéptido y su molécula diana de plaga es inferior a  $10^{-5}$  M, más preferiblemente, la constante de disociación es inferior a  $10^{-6}$  M, incluso más preferiblemente la constante de disociación es inferior a  $10^{-7}$  M, mucho más preferiblemente la constante de disociación es inferior a  $10^{-8}$  M.

En realizaciones particulares, el al menos un polipéptido comprendido en las composiciones divulgadas en la presente memoria tiene un valor de concentración inhibitora mínima (MIC) para dicho hongo patógeno de plantas de 1,0 µg/ml o menos de dicho dominio variable en disolución.

También se divulgan en la presente memoria polipéptidos de entre 80 y 200 aminoácidos o un subintervalo como se divulga en la presente memoria anteriormente, obtenidos por selección de afinidad frente a una diana de plaga de plantas específica, que puede inhibir el crecimiento y/o la actividad de una plaga de cultivos a una concentración inhibitora mínima de aproximadamente 0,00001 a 1 µM. En realizaciones específicas, las concentraciones inhibitoras mínimas son entre 0,0001 y 1 µM, son entre 0,001 y 1 µM, entre 0,01 y 1 µM, entre 0,1 y 1 µM, entre 0,0001 y 0,1 µM, entre 0,001 y 0,1 µM, entre 0,01 y 0,1 µM, entre 0,00001 y 0,01 µM, entre 0,0001 y 0,01 µM, entre 0,001 y 0,01 µM.

El valor de concentración inhibitora mínima o MIC es la concentración más baja de un agente tal como un polipéptido que inhibe el crecimiento visible de la plaga de cultivos o plantas después de incubación. Por ejemplo, la concentración fungicida mínima (MFC) se considera como la concentración más baja de polipéptido que evita el crecimiento y reduce el inóculo fúngico en un 99,90 % en 24 h. Las MFC (concentraciones fúngicas mínimas) pueden determinarse en placas de agar, pero también pueden determinarse convenientemente en líquidos (por ejemplo, en placas de micropocillos) dependiendo del tipo hongo y las condiciones de ensayo.

En realizaciones particulares adicionales, las composiciones como se divulgan en la presente memoria al menos comprenden un polipéptido que comprende una o más de las combinaciones elegidas del grupo que comprende:

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 85, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 169 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 253, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 86, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 170 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 254, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 87, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 171 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 255, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 88, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 172 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 256, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 89, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 173 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 257, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 90, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 174 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 258, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 91, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 175 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 259, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 92, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 176 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 260, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 93, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 177 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 261, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 94, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 178 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 262, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 95, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 179 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 263, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 96, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 180 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 264, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 97, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 181 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 265, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 98, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 182 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 266, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 99, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 183 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 267, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 100, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 184 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 268, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 101, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 185 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 269, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 102, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 186 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 270, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 103, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 187 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 271, y/o

una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 104, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 188 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 272, y/o



una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 138, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 222 y una región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos NRY, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 139, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 223 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 306, y/o  
 5 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 140, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 224 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 307, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 141, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 225 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 308, y/o  
 10 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 142, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 226 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 309, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 143, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 227 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 310, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 144, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 228 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 311, y/o  
 15 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 145, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 229 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 312, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 146, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 230 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 313, y/o  
 20 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 147, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 231 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 314, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 148, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 232 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 315, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 149, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 233 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 316, y/o  
 25 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 150, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 234 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 317, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 151, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 235 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 318, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 152, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 236 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 319, y/o  
 30 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 153, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 237 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 320, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 154, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 238 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 321, y/o  
 35 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 155, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 239 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 322, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 156, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 240 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 323, y/o  
 40 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 157, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 241 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 324, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 158, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 242 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 325, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 159, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 243 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 326, y/o  
 45 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 160, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 244 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 327, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 161, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 245 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 328, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 162, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 246 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 329, y/o  
 50 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 163, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 247 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 330, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 164, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 248 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 331, y/o  
 55 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 165, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 249 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 332, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 166, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 250 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 333, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 167, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 251 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 334, y/o  
 60 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 168, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 252 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 335.

En realizaciones particulares, los polipéptidos en las composiciones como se divulgan en la presente memoria son dominios variables de cadena pesada que consisten esencialmente en cuatro regiones estructurales (FR1 a FR4 respectivamente) y tres regiones determinantes de complementariedad (CDR1 a CDR3 respectivamente); o cualquier

fragmento adecuado de dicho dominio variable de cadena pesada (que entonces habitualmente contendrá al menos algunos de los restos aminoacídicos que forman al menos una de las CDR, como se describe adicionalmente en la presente memoria).

- 5 Los polipéptidos como se divulgan en la presente memoria pueden ser en particular un anticuerpo, tal como, por ejemplo, un anticuerpo de cadena pesada. En realizaciones particulares adicionales, los polipéptidos como se divulgan en la presente memoria pueden ser una secuencia de dominio variable de cadena pesada de un anticuerpo que se obtiene de un anticuerpo de cuatro cadenas convencional (tal como, sin limitación, una secuencia de V<sub>H</sub> que se obtiene de un anticuerpo humano) o puede ser una llamada secuencia de V<sub>HH</sub> (como se define en la presente memoria) que se obtiene de un llamado "anticuerpo de cadena pesada" (como se define en la presente memoria).
- 10 En realizaciones particulares, las composiciones como se divulgan en la presente memoria, al menos comprenden una secuencia de dominio variable de cadena pesada derivada de un anticuerpo o un fragmento funcional del mismo, tal como, aunque sin limitación, un anticuerpo de cadena pesada de camélido o un fragmento funcional del mismo, cuya secuencia de dominio variable, por tanto, puede ser, por ejemplo, un dominio variable de cadena pesada de un anticuerpo de cadena pesada de camélido (V<sub>HH</sub>).
- 15 Sin embargo, debe apreciarse que la divulgación no se limita al origen de los polipéptidos comprendidos en las composiciones divulgadas en la presente memoria (o de la secuencia de nucleótidos de la divulgación usada para expresarlos), ni en cuanto a la manera en que los polipéptidos o secuencias de nucleótidos de los mismos se (o se ha) generado u obtenido. Por tanto, los polipéptidos en las composiciones divulgadas en la presente memoria pueden ser polipéptidos de origen natural (de cualquier especie adecuada) o polipéptidos sintéticos o semisintéticos. En una realización específica, pero no limitante de la divulgación, el polipéptido es una secuencia de inmunoglobulina de origen natural (de cualquier especie adecuada) o una secuencia de inmunoglobulina sintética o semisintética incluyendo, aunque sin limitación, secuencias de inmunoglobulina "camelizadas", así como secuencias de inmunoglobulina que se han obtenido por técnicas tales como maduración de la afinidad (por ejemplo, partiendo de secuencias de inmunoglobulina sintéticas, aleatorias o de origen natural), injerto de CDR, rechapado, combinación de fragmentos derivados de diferentes secuencias de inmunoglobulina, ensamblaje por PCR usando cebadores solapantes y técnicas similares para genomanipular secuencias de inmunoglobulina bien conocidas por los expertos en la materia; o cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.
- 20
- 25

Las secuencias polipeptídicas de las composiciones divulgadas en la presente memoria pueden ser, en particular, un anticuerpo de dominio (o un dominio variable de cadena pesada que es adecuado para su uso como anticuerpo de dominio), un anticuerpo de un dominio (o un dominio variable de cadena pesada que es adecuado para su uso como anticuerpo de un dominio) o un "dAb" (o un dominio variable de cadena pesada que es adecuado para su uso como dAb); otros dominios variables individuales o cualquier fragmento adecuado de uno cualquiera de los mismos. Para una descripción general de anticuerpos de (un) dominio, también se hace referencia a la técnica anterior citada anteriormente, así como al documento EP 0368684. Para el término "dAb", se hace referencia, por ejemplo, a Ward *et al.* (Nature 12 de octubre de 1989; 341 (6242): 544-6), a Holt *et al.*, Trends Biotechnol., 2003, 21(11):484-490; así como a, por ejemplo, las publicaciones internacionales WO 06/030220, WO 06/003388 y otras solicitudes de patente publicadas de Domantis Ltd. Por tanto, en realizaciones particulares, la presente divulgación proporciona polipéptidos con la estructura (general)

30

35

FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4

- 40 en que FR1 a FR4 se refieran a las regiones estructurales 1 a 4, respectivamente, y en que CDR1 a CDR3 se refieren a las regiones determinantes de complementariedad 1 a 3, respectivamente, y son como se definen adicionalmente en la presente memoria.

Las SED ID NO: 1 a 84 (véase la tabla 1) dan las secuencias de aminoácidos de varios polipéptidos que se han generado contra una diana de plaga, en particular contra glucosilceramida fúngica.

45 **Tabla 1: Secuencias de V<sub>HH</sub>**

Nombre	SEQ ID	Secuencia de aminoácidos de V <sub>HH</sub>
40F07	1	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGTTTFSSYTMGWYRQAPGKQRELLASIEGGNTDY ADSVKGRFTISRDNARNTVYVYLQMNSLKTEDTAVYYCNAARTWSIFRNYWGQGTQVTVSS
41D01	2	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSRYGMGWFRLPGKQRELVTISITRGGTTY ADSVKGRFTISRDNANKNTVYVYLQMNSLKPEDTAVYYCNARS IWRDYWGQGTQVTVSS
41D06	3	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGGIFGINAMRWYRQAPGKQRELVASISSGGNTNY SESVKGRFTISRDDANYTVYVYLQMNSLKPEDTAVYYCNFVRLWFPDYWGQGTQVTVSS

ES 2 762 151 T3

Nombre	SEQ ID	Secuencia de aminoácidos de V <sub>HH</sub>
41G10	4	QVQLQESGGGLVQPGGSLTLSCAATKTKGFSINAMGWYRQAPGKQREMVATITSSGTTNY ADSVKGRFAISRDNKNTVSLQMNTLKPEDTALYYCNTEARRYFTRASQVYWGQGTQVTV VSS
41H05	5	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGIFFSINAMGWYRQDPGKQREMVATITSGANTNY TDSVKGRFTISRDNKNTVYLLQMNSLKPEDTAVYYCNAVGRRWYGGYVELWGQGTQVTV SS
42C11	6	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSTYVMGWYRQAI GKQREL VATITSSGKTNY AASVKGRFTVSRDITKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCGADRWVLTWRWSNYWGQGTQVTVS S
42C12	7	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSISSLGWYRQAPGKQREFVASATSGGDTTYADS VKGRFTISRDNKNTVYLLQMNSLKPEDTAVYYCKQQRGVAWTRKEYWGQGTQVTVSS
50D03	8	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSTYAMGWYRQAI GKQREL VATITSSGKTNY AASVKGRFTISRDIKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCGADRWVLTWRWSNYWGQGTQVTVS S
50D07	9	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASGNIVNIRDMGWYRQVPGKQREL VATITSDQSTNY ADSVKGRFTTTRDNAKKTVYLLQMDSLKPEDTAGYYCNARVRTVLRGWRDYWGQGTQVTV SS
50E02	10	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINAMGWYRQAPGKQRELVAAITSDGSTNY ADSVKGRFTISRDNKNTAYLQMNSLKPEDTAVYYCNLRRRTFLKSSDYWGQGTQVTVS S
51B08	11	QVQLQESGGGLVQAGDSLRLSCAASGRRFSGYAMGWRQVPGKERELVAGISSGGSTKY ADSVRGRFTISRDNKNTVSLQMKS LKPEDTAVYYCNAKYGRWYTYTGRPEYDSWGQGTQ VTVSS
51C06	12	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSSDTMGWYRRAPGKQRELVAAITTGNTNY ADSVKGRFTISRDNKNTVYLLQMNSLQPEDTAVYYCNCRRRWSRDFWGQGTQVTVSS
51C08	13	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTIFS IKTMGWYRQAPGKQREL VATISNGGSTNY ADSVKGRFTISRDNKNTVYLLQMNSLKPEDTAVYYCNARQQFIGAPYEYWGQGTQVTVS S
52A01	14	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCTASGAI TFS LGTMGWYRQAPGKQRELVASISTGSTNY ADSVKGRFTISRDIKNI LYLLQMNSLKPEDTAVYSCNARLLWSNYWGQGTQVTVSS
52B01	15	QVQLQESGGGLVQAGESLRLSCAASGSTFSINVMGWYRQAPGEQREL VATISRGGSTNY ADSVKGRFTISRDNKNTVYLLQMDSLKPEDTAVYYCNAAGWVGTNYWGQGTQVTVSS
52G05	16	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTGSIAMGWYRQAPGKQRELVASITRRGSTNY ADSVKDRFTISRDNANWNTVYLLQMNSLKPEDTAVYYCNARRYTRNDYWGQGTQVTVSS

ES 2 762 151 T3

Nombre	SEQ ID	Secuencia de aminoácidos de V <sub>HH</sub>
53A01	17	QVQLQESGGGLGQAGGSLRLSCEVSGTTFSSINTMGWHRQAPGKQRELVASISSGGWTNY ADSVKGRFTISRDNAKKTVYLLQMNNLKPEDTAVYYCRWGAIGNWYGQGTQVTVSS
53F05	18	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLS CAASVRI FGLNAMGWYRQGP GKQRELVASIT TGGSTNY AEPVKGRFTISRDNANNTVYLLQMNNLKPEDTAVYYCNAERRWGLPNYWGQGTQVTVSS
54A02	19	QVQLQESGGGLVEAGGSLRLS CAASGR TFSRYGMGWFRQAPGKERE FVAANRWSGGSTY YADSVRGRFTISRDNAKNTVYLLQMNSLKPEDTAVYYCAAYAHITAWGMRNDY EYDYWGQ GTQVTVSS
54B01	20	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLS CAATGR TFSRYTMGWFRQAPGKERDFVAGITWTGGSTD YADSVKGRFTISRDNAKNTVYLLQMNSLKPEDTAVYYCAAGNLLRLAGQLRRGYDSWGQG TQVTVSS
54C01	21	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLS CAASGR TGSRYAMGWFRQAPGKERE FVA AISWSGGSTY YADSVKDRFTISRDNAKNTVYLLQMNSLKPEDTAVYYCATRNRAGPHY SRGYTAGQEYDY WGQGTQVTVSS
54C04	22	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLS CAASGR IFSINAMGWYRQGP GKERELV DMTSGGS INY ADSVSGRFTISRDNAKNTVYLLQMNSLKPEDTAVYYCHANLR TAFWRNGNDYWGQGTQVT VSS
54C08	23	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLS CAASGS ISSINAMGWYRQAPGKQRELVASITSGGSTNY ADSVKGRFTISRDNAKNTVNLQMNSLKPEDTAVYYCSAGPWYRRSWGRGTQVTVSS
54C10	24	QVQLQESGGGLVQPGESLRLS CAASAS IFWVNDMGWYRQAPGKQRELV AQITRRGSTNY ADSVKGRFTISRDNAKDEVYLLQMNSLKPEDTAVYYCNADLAVRGRYWGQGTQVTVSS
54C11	25	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLS CAASGS FFPVNDMAWYRQALGNERELV ANITRRGSTNY ADSVKGRFTISRDNAKNTVYLLQMNTLKPEDTAVYYCNVRIGFGWTAKAYWGQGTQVTVS S
54D03	26	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLS CAASGG IFGINAMRWYRQAPGKQRELVASISSGGNTNY SESVKGRFTISRDDANYTVYLLQMNSLKPEDTAVYYCNFVRLWFPDYWGQGTQVTVSS
54D06	27	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLS CAASGS TIRINAMGWYRQAPGKQRELVATITRGGITNY ADSVKGRFTISRDNAKFTVYLLQMNSLKPEDTAVYYCNARSWVGPEYWGQGTQVTVSS
54D10	28	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLS CAASGMTYSIHAMGWYRQAPGKERELVAITSTSGTDDY TDSVKGRFTISR DGANN TVYLLQMNSLKSEDTAVYYCHVKTRTWYNGKYDYWGQGTQVTV SS
54E01	29	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLS CTASGS IFSINPMGWYRQAPGKQRELVAAITSGGSTNY ADYVKGRFTISRDNAKNVVYLLQMNSLKPEDTAVYYCNGRSTLWRRDYWGQGTQVTVSS
54E05	30	

ES 2 762 151 T3

Nombre	SEQ ID	Secuencia de aminoácidos de V <sub>HH</sub>
		QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSIINTMGWYRQAPGKQRELVAAITNRGSTNY ADSVKGRFTISRDNAKNTVYVYLQMNLSLKPDDTAVYYCNAHRSWPRYDSWGQGTQVTVSS
54E10	31	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSFNAMGWYRQAPGKQRELVAAITRGGSTNY ADSVKGRFTISRDNANNTVYVYLQMNLSLKPEDTAVYYCNAESRIFFRYDYWGPGTQVTVSS
54F01	32	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCVTSGSIFGLNLMGWYRQAPGKQRELVAITTRGGSTNY ADSVKGRFTISRDNAKKTVYVYLQMNLSLKPEDTAVYYCNVDRGWSSYWGQGTQVTVSS
54F02	33	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCVTSGSIRSINTMGWYRQAPGNERELVAITISGGTTNY ADSVKGRFTISRDNAKNTVYVYLQMNLSLKPEDTAVYYCNLHQRAWARSYVYWGQGTQVTVSS
54G01	34	QVQLQESGGGSVQPGGSLRLSCAASGSIFAVNAMGWYRQAPGHQRELVAIISNSTSTNY ADSVKGRFTISRDNAKNTVYVYLQMNLSLKPEDTAVYFCYAKRSWFSQEYWGQGTQVTVSS
54G08	35	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSFNLMGWYRQAPGKQRELVAAITSSSNTNY ADSVKGRFTISRDNAKNTVYVYLQMNLSLKPEDTAVYYCNAQYITIPWGIKKDYWGQGTQVTVSS
54G09	36	QVQLQESGGGLMTPGGSLRLSCTASGNIVNIRDMGWYRQVPGKQRELVAITISDQSTNY ADSVKGRFTTTRDNAKKTVYVYLQMDLSLKPEDTAGYYCNARVRTVLRGWRDYWGQGTQVTVSS
55B02	37	QVQLQESGGGLVQPGESLRLSCVGSISIFNINSMNWYRQASGKQRELVADMRSDGSTNY ADSVKGRFTISRDNARKTVYVYLQMNLSLKPEDTAVYYCHANSIFRSRDYWGQGTQVTVSS
55B05	38	QVQLQESGGGVVQAGDSLRLSCAASGRFTGGYTVAWFRQAPGKEREFFVARISWSGIMAY YAESVKGRFTISRDNAKNTVYVYLQMNLSLKPEDTAVYYCASRSQIRSPWSSLDYDRWGQGTQVTVSS
55C05	39	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCVVSISISMKAMGWHYRQAPGKERELVAQITRGDSTNY ADSVKGRFTISRDNAKNTVYVYLQMNLSLKPDDTGVYYCNADRFVGRDYWGKGTQVTVSS
55D08	40	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSILSISAMGWYRQGPQKQREPVATITSAGSSNY SDSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNLSLKPEDTAVYYCKTVYSRPLLGPLEVWGQGTQVTVSS
55E02	41	QVQLQESGGGLVQTGGSLRLSCVASGSMFSSNAMAWYRQAPGKQRELVARILSGGSTNY ADSVKGRFTISRGNKNTVYVYLQMNLSLKPEDTAVYYCNAVRYLVNYWGQGTQVTVSS
55E07	42	QVQLQESGGGSVQVGDSLTLSCVASGRSLDIYGMGWYRQAPGKEREFFVARITSGGSTYY ADSVKGRFTISRDNAKNTVYVYLQMNLSLKPEDTAVYYCAAGVVVATSPKFYAYWGQGTQVTVSS
55E09	43	

ES 2 762 151 T3

Nombre	SEQ ID	Secuencia de aminoácidos de V <sub>HH</sub>
		QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASKRIFSTYTMGWFRQAPGKEREFVAATIIWSSGGRTR YADSVKGRFTISRDNARNTVHLQMNLSLEPEDTAVYYCYTRRLGTGYWGQGTQVTVSS
55E10	44	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFSIQTIGWYRQAPGKQDRVATISSGGSTNY ADSVKGRFTISRDNAKKTVYLLQMNLLKPEDTAVYYCNLRYWFRDYWGQGTQVTVSS
55F04	45	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTFSINVRGWYRQAPGKQRELVATITSDGSTNY ADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNLSLKPEDTAVYYCNAVRLFRQYWGQGTQVTVSS
55F09	46	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFRLNAMGWYRQAPGKQRELVAAITPGGGNTT YADSVKGRFTISRDNALNTIYLLQMNLSLKPEDTAVYYCNAGGSSRWYSSRYPPGGYWGQG TQVTVSS
55F10	47	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCATSGGTFSRYAMGWFRQAPGKERELVATIRRSGSSTY YLDSTKGRFTISRDNAKNTVYLLQMNLSKLEDTAVYYCAADSSARALVGGPGNRWDYWGQ GTQVTVSS
55G02	48	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGSINVMGWYRQYPGKQRELVAFITSGGITNY TDSVKGRFAISRDNAQNTVYLLQMNLSLTPEDTAVYYCHLKNKNVPRPGYWGQGTQVTVSS
55G08	49	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCRASGGIFGINAMRWYRQAPGKQRELVASISSGGTTDY VESVKGRFTISRDNATNTVDLQMSALKPEDTAVYYCNFVRFWFDPDYWGQGTQVTVSS
56A05	50	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFMSNTMGWYRQAPGKQRELVASISSGGSTNY ADSVKGRFTISRDNAKKTVYLLQMNLSLKPEDTAVYYCNARRNVFISSWGQGTQVTVSS
56A06	51	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCVASGSISVYGMGWYRQAPGKQRELVARITNIGTTNYA DSVKGRFTISRDNAKNTVYLLQMNLSLQPEDTAVYYCNLRLRGRDYWGQGTQVTVSS
56A09	52	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASRTALRLNSMGWYRQAPGSQRELVATITRGTTNY ADSVKGRFTISRDIIGNNTVYLLQMNLSLEPEDTAVYYCNANFGILVGREYWGKGTQVTVSS
56C09	53	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSIFSIILSMAWYRQTPGKQRELVANITSVGSTNY ADSVKGRFTISRDIAKKTLVYLLQMNLLKPEDTAIYYCNTRMPFLGDSWGQGTQVTVSS
56C12	54	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSAFSSNRAVSWYRQAPGKSREWVASISGIRITTY TNSVKGRFIIISRDNAKKTVYLLQMNLDLQPEDTGVYRCYMNRYSGQGTQVTVSS
56D06	55	QVQLQESGGGSVQPGGSLRLSCAASGTVFFSISAMGWYRQAPGKQRELVAGISRGGSTK YGDFVKGRFTISRDNKKTIWLQMNLLQPEDTAIYYCRLTSITGTYLWGQGTQVTVSS
56D07	56	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSMKVMGWYRQGPGLRELVAVITSGGRTNY AESVKGRFTISRDNAKNTVSLQMNLSLQPEDTAVYYCYKTIIRPYWGQGTQVTVSS
56D10	57	

ES 2 762 151 T3

Nombre	SEQ ID	Secuencia de aminoácidos de V <sub>HH</sub>
		QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFRITTMGWYRQAPGKQRELVASSSSGGTTNY ASSVKGRFTISRDNKNTVYQLQMNSLRPEDTAVYYCNARKFITTPWSTDYWGQGTQVTV SS
56E04	58	QVQLQESGGGLVQPGDSLRLSCTPSGSIFNHKATGWYRQAPGSQRELVAKITTGTTNY ADSVKGRFTISRDNKNTVYQLQMSSLPEDTAVYYCNAERYFATTLWGQGTQVTVSS
56E05	59	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSNNAGGWYRQAPGQQRELVARISSGGNTNY TDSVKGRFTISRDIKTNTLSLQMNNLKPEDSAVYYCNAQRVILGPRNYWGQGTQVTVS S
56E08	60	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGNIFRINDMGWYRQAPGNQRELVATITSANITNY ADSVKGRFTISRDNKNTVYQLQMNSLNPEDTAVYYCTAQAKKWRIGPWSYWGQGTQVT VSS
56F07	61	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSIINDMAWYRQAPGKQRELVAIITNDSTTY ADSVKGRFTISRDNKNTVYQLQMNSLPEDTAVYYCNADINTAIWRRKYWGQGTQVTVS S
56F11	62	QVQLQESGGGLVQSGGSLRLSCVHSKTTFTRNAMGWYRQALGKERELVATITSGGTTNY ADSVKGRFTISMDSAKNTVYQLQMNSLPEDTAVYYCNVNTRRIFGGTVREYWGQGTQVT VSS
56G07	63	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGSRIFIHDMGWHRQAPGEPRELVATITPFGRNY SEYVKGRFTVSRDIARNTMSLQMSNLKAEDTGMYYCNVVRVNGVDYWGQGTQVTVSS
56G08	64	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAISGITFRFPFGISRMGWYRQAPGKERELVATLSRAG TSRYVDSVKGRFTISRDDAKNTLYLQMVSLNPEDTAVYYCYIAQLGTDYWGQGTQVTVS S
56G10	65	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGITLRMYQVGWYRQAPGKQRELVAEISSRGTMY ADSVKGRFTISRDGAKNIVYQLQMNSLEPEDTAVYYCNARAFAFGRNSWGQGTQVTVSS
56H04	66	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAVSGGTFSNKAMGWYRQSSGKQALVARISTVGTAHY ADSVKGRFTVSKDNAGNTLYLQMNLSLPEDTAVYYCNAQAGRLYLRYWGQGTQVTVSS
56H05	67	QVQLQESGGGLVQPGESLRLSCVAAASTSITTFNTMAWYRQAPGKQRELVAQINNRDNT EYADSVKGRFIIISRNAKNTSNLQMNLDKSEDTGIYYCNAKRWSWSTGFWGQGTQVTVS S
56H07	68	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCTASGLTFALGTMGWYRQAPGKQRELVASISTGSTNYA DSVKGRFTISRDIKKNILYLQMNLSLPEDTAVYSCNARLWWSNYWGQGTQVTVSS
56H08	69	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCTASGRSSVNPMPGWYRQAPGKQRELVAVISSDGTNY ADSVKGRFTVSRDNKNTLYLQMNLSLPEDTAVYYCNANRRWSWGSEYWGQGTQVTVSS
57A06	70	

ES 2 762 151 T3

Nombre	SEQ ID	Secuencia de aminoácidos de V <sub>HH</sub>
		QVQLQESGGGLVQAGGSLRLS CAASGITFTN NAGGWYRQAPGQQRELVARISSGGNTNY TDSVKGRFTISRDI TKNTLSLQMN NLKPEDSAVYYCNAQRVILGPRNYWGQGTQVTVSS
57B01	71	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCEAPVSTFNINAMAWYRQAPGKSRELVARISSGGSTNY ADSVKGRFTISRDN AKNTVY LQMN SLKPEDTAVYICYVNRHWGWDYWGQGTQVTVSS
57B07	72	QVQLQESGGGLVQPGGTLRLSCVASGSFRSINAMGWYRQAPGKQRELVATVDSGGYTY ADSVKGRFTISRDN AKNTVY LQMN SSLTPEDTAVYYCYAGIYKWPWSVDARDYWGQGTQV TVSS
57B11	73	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLS CAASGSSISMNSMGWYRQAPGKERERVALIRSSGGTY ADSVKGRFTISRDN AKNTVY LQMN NLKPEDTAVYYCQARRTWLSSSESWGQGTQVTVSS
57C07	74	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSTFGINTMGWYRQAPEKQRELVASISRGGMTNY ADSVKGRFTISRDN AKNTVY LQMN SLKPEDTAVYVCNAGIRSRWYGGPITTYWGQGTQV TVSS
57C09	75	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLS CAASGSTGSINAMGWYRQGPQKQRD LVASISSGGATNY ADSVKGRFTISRDN SKNTVY LQMN SSLKPEDTAVYYCNAKKS RWSWSIVH DYWGQGTQV TVSS
57D02	76	QVQLQESGGGSVQTGGSLTSLCTTSGSIFGRSDMGWYRQAPGKQRELVATITRRSRTNY AEFVKGRFTISRDS AKNLVTLQMN SLKPEDTNVYYCNARWGAGGIFSTWGQGTQVTVSS
57D09	77	QVQLQESGGGLVQPGESLRLS CAASGSMSIDAMGWYRQAPGDQRELVASITTTGGSTNYA DSVKGRFTISRDN AKNTVW LQMN SLKPEDTAVYYCNAK VRLRWRFPSPDYWGQGTQVTV SS
57D10	78	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLS CAASGRLLSISTMGWYRRTPEDQREMVASITKDGTNY ADSVKGRFTISRDN AKNTVY LQMN SLKPD DTA VYVCNARATTWV PYRRDAEFWGQGTQV TVSS
57E07	79	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLS CAASGSIFGINDMGWYRQAPGKQRD LVADITRSGSTHY VDSVKGRFTISRDN AKNTVY LQMN SLKPEDTAVYYCNA DSGSHWNR RDYWGQGTQVTV SS
57E11	80	QVQLQESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFSINTMGWYRQAPGKQRELVARISRLRV TNY ADSVKGRFTISRDN AKNTVY LQMN SLKPEDTAVYYCNA ANWGLAGNEYWGQGTQVTVSS
57G01	81	QVQLQESGGGLVQAGGSLRPSCTASGSTLLINSMGWYRQAPGKQRELVATISNSGTTNY VDAVKGRFAISRDN ANHTVY LQMN SLEPEDTAVYYCNA QTFWRRNYWGQGTQVTVSS
57G07	82	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLS CAVSGSTSRINAMGWYRQAPGKKRESVATIRRGNTKY ADSVKGRFTISRDN ANNTVY LQNL SLKPEDTAVYYCNA HSWLDYDYWGRGTQVTVSS
57G08	83	

Nombre	SEQ ID	Secuencia de aminoácidos de V <sub>HH</sub>
		QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCASRRRINGITMGWYRQAPGKQRELVAITIDIHNSTKYA DSVKGRFIIISRDNGKSMYLYQMNSLKPEDTAVYYCNRIPTFGRYWGQGTQVTVSS
57H08	84	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSTFYTFSTKNVWYRQAPGKQRELVAQQRYDGS TNYADSLQGRFTIISRDNAKRTVYLYQMNSLKPEDTAVYICNVNRGFIISYWGQGTQVTVSS

En particular, la divulgación en algunas realizaciones específicas proporciona composiciones agroquímicas que comprenden al menos un polipéptido que está dirigido contra una diana de plaga y que tiene al menos un 80 %, preferiblemente al menos un 85 %, tal como un 90 % o un 95 % o más identidad de secuencia con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SED ID NO: 1 a 84 (véase la tabla 1) y secuencias de ácido nucleico que codifican dichas secuencias de aminoácidos.

Algunas secuencias polipeptídicas particularmente preferidas como se divulgan en la presente memoria son aquellas que pueden unirse a y/o están dirigidas contra una plaga y que tienen al menos un 90 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SED ID NO: 1 a 84 (véase la tabla 1), en que, con el fin de determinación del grado de identidad de aminoácidos, los restos aminoácidos que forman las secuencias de CDR se ignoran.

En estos polipéptidos, las secuencias de CDR (véase la tabla 2) en general se definen adicionalmente en la presente memoria.

**Tabla 2: Secuencias de CDR**

Nombre	Secuencia de CDR1	SEQ ID	Secuencia de CDR2	SEQ ID	Secuencia de CDR3	SEQ ID
40F07	SYTMG	85	SIEGGGNTDYADSVKG	169	ARTWSIFRNY	253
41D01	RYGMG	86	SITRGGTTYADSVKG	170	RSIWRDY	254
41D06	INAMR	87	SISSGGNTNYSESVKG	171	VRLWFPDY	255
41G10	INAMG	88	TITSGGTTNYADSVKG	172	EARRYFTRASQVY	256
41H05	INAMG	89	TITSGANTNYTDSVKG	173	VGRRWYGGYVEL	257
42C11	TYVMG	90	TITSSGKTNYAASVKG	174	DRWVLRWSNY	258
42C12	ISSLG	91	SATSSGDDTYADSVKG	175	QRGVAWTRKEY	259
50D03	TYAMG	92	TITSSGKTNYAASVKG	176	DRWVLRWSNY	260
50D07	IRDMG	93	TITSDQSTNYADSVKG	177	RVRTVLRGWRDY	261
50E02	INAMG	94	AITSDGSTNYADSVKG	178	RRRFLKSSDY	262
51B08	SYAMG	95	GISSGGSTKYADSVRG	179	KYGRWYTGPRPEYDS	263
51C06	SDTMG	96	AITGGGNTNYADSVKG	180	RRRWSRDF	264
51C08	IKTMG	97	TISNGGSTNYADSVKG	181	RQQFIGAPYDY	265
52A01	LGTMG	98	SISTGSTNYADSVKG	182	RLLWSNY	266
52B01	INVMG	99	TISRGGSTNYADSVKG	183	AGWVGVTNY	267
52G05	ISAMG	100	SITRRGSTNYADSVKD	184	RRYYTRNDY	268
53A01	INTMG	101	SISSGGWTNYADSVKG	185	GAIGNW	269
53F05	LNAMG	102	SITGGSTNYAEPVKG	186	ERRWGLPNY	270
54A02	RYGMG	103	ANRWSGGSTYYADSVRG	187	YAHITAWGMRNDYEYD Y	271
54B01	RYTMG	104	GITWTGGSTDYADSVKG	188	GNULLRLAGQLRRGYDS	272
54C01	RYAMG	105	AISWSGGSTYYADSVKD	189	RNRAGPHYSRGGYTAGQ EYDY	273
54C04	INAMG	106	DMTSGGSINYADSVSG	190	NLRTAFWRNGNDY	274
54C08	INAMG	107	SITSGGSTNYADSVKG	191	GPWYRRS	275
54C10	VNDMG	108	QITRRGSTNYADSVKG	192	DLAVRGRY	276
54C11	VNDMA	109	NITRGGSTNYADSVKG	193	RIGFGWTAKAY	277
54D03	INAMR	110	SISSGGNTNYSESVKG	194	VRLWFPDY	278
54D06	INAMG	111	TITRGGITNYADSVKG	195	RSWVGPEY	279
54D10	IHAMG	112	ITSTSGTTDYTDSVKG	196	KTRTWYNGKYDY	280
54E01	INPMG	113	AITSGGSTNYADYVKG	197	RSTLWRRDY	281
54E05	INTMG	114	AITNRGSTNYADYVKG	198	HRSWPRYDS	282

ES 2 762 151 T3

Nombre	Secuencia de CDR1	SEQ ID	Secuencia de CDR2	SEQ ID	Secuencia de CDR3	SEQ ID
54E10	FNAMG	115	AITRGGSTNYADSVKG	199	ESRIFRRYDY	283
54F01	LNLMG	116	TITRGGSTNYADSVKG	200	DRGWSSY	284
54F02	INTMG	117	TITSGGTTNYADSVKN	201	HQRAWARSYVY	285
54G01	VNAMG	118	IISSNSTSNYADSVKG	202	KRSWFQSQY	286
54G08	FNLMG	119	AITSSSNTNYADSVKG	203	QYTITPWGIKKDY	287
54G09	IRDMG	120	TITSDQSTNYADSVKG	204	RVRTLRLGWRDY	288
55B02	INSMN	121	DMRSDGSTNYADSVKG	205	NSIFRSRDY	289
55B05	GYTVA	122	RISWSGIMAYYAESVKG	206	RSQIRSPWSSLDDYDR	290
55C05	MKAMG	123	QITRGDSTNYADSVKG	207	DRFFGRDY	291
55D08	ISAMG	124	TITSAGSSNYSDSVKG	208	VYSRPLLGPLEV	292
55E07	IYGMG	126	RITSGGSTYYADSVKG	210	GWVATSPKFYAY	294
55E09	TYTMG	127	AIWWSGGRTRYADSVKG	211	RRLGTGY	295
55E10	IQTIG	128	TISSGGSTNYADSVKG	212	RYWFRDY	296
55F04	INVRG	129	TITSDGSTNYADSVKG	213	VRLFRQY	297
55F09	LNAMG	130	AITPGGGNTTYADSVKG	214	GGSSRWYSSRYYPGGY	298
55F10	RYAMG	131	TIRRS GSSTYYLDSTKG	215	DSSARALVGGPGNRWD Y	299
55G02	INVMG	132	FITSGGITNYTDSVKG	216	KNAKNVRPGY	300
55G08	INAMR	133	SISSGGTTDYVESVKG	217	VRFWFPDY	301
56A05	SNTMG	134	SISSGGSTNYADSVKG	218	RRNVFISS	302
56A06	YVGMG	135	RITNIGTTNYADSVKG	219	RRLGRDY	303
56A09	LNSMG	136	TITRGGTTNYADSVKG	220	NFGILVGREY	304
56C09	ILSMA	137	NITSVGSTNYADSVKG	221	RMPFLGDS	305
56C12	NRAVS	138	SISGIRITTYTNSVKG	221	NRY	
56D06	ISAMG	139	GISRGGSTKYGDFVKG	223	TSITGTYL	306
56D07	MKVMG	140	VITSGGRTNYAESVKG	224	KTIRPY	307
56D10	ITTMG	141	SSSSGGTTNYASSVKG	225	RKFITTPWSTDY	308
56E04	HKATG	142	KITGGTTNYADSVKG	226	ERYFATTL	309
56E05	NNAGG	143	RISGGNTNYTDSVKG	227	QRRVILGPRNY	310
56E08	INDMG	144	TITSANITNYADSVKG	228	QAKKWRIGPWSDY	311
56F07	INDMA	145	IITNDSTTYADSVKG	229	DINTAIWRRKY	312
56F11	RNAMG	146	TITSGGTTNYADSVKG	230	NTRRIFGGTVREY	313
56G07	IHDMG	147	TITPFGRRRNYSEYVKG	231	RVNGVDY	314
56G08	ISRMG	148	TLSRAGTSRYVDSVKG	232	AQLGTDY	315
56G10	MYQVG	149	EISSRGTTMYADSVKG	233	RAFAFGRNS	316
56H04	NKAMG	150	RISTVGTAHYADSVKG	234	QAGRLYLRY	317
56H05	FNTMA	151	QINNNDNTEYADSVKG	235	KRWSWSTGF	318
56H07	LGTMG	152	SISTGSTNYADSVKG	236	RLWWSNY	319
56H08	VNPMG	153	VISSDGSTNYADSVKG	237	NRRWSWGSEY	320
57A06	NNAGG	154	RISGGNTNYTDSVKG	238	QRRVILGPRNY	321
57B01	INAMA	155	RISGGSTNYADSVKG	239	NRHWGWDY	322
57B07	INAMG	156	TVDSGGYTYADSVKG	240	GIYKWPWSVDARDY	323
57B11	MNSMG	157	LIRSSGGTYADSVKG	241	RRTWLSSSES	324
57C07	INTMG	158	SISRGGMTNYADSVKG	242	GIRSRWYGGPITTY	325
57C09	INAMG	159	SISSGGATNYADSVKG	243	KKSRWSWSIVHDY	326
57D02	RSDMG	160	TITRRRTNYAEFVKG	244	RWGAGGFST	327
57D09	IDAMG	161	SITGGSTNYADSVKG	245	KVRLRWFRPPSDY	328
57D10	ISTMG	162	SITKDGTTNYADSVKG	246	RATTWVYRRAEF	329
57E07	INDMG	163	DITRSGSTHYVDSVKG	247	DSGSHWWNRRDY	330
57E11	INTMG	164	RISRLRVTNYADSVKG	248	ANWGLAGNEY	331
57G01	INSMG	165	TISNSGTTNYVDAVKG	249	QTFWRRNY	332
57G07	INAMG	166	TIRRGNTKYADSVKG	250	HSWLDYDY	333
57G08	GITMG	167	TIDIHNSTKYADSVKG	251	IPTFGRY	334
57H08	TKNVG	168	QQRYDGSTNYADSLQG	252	NRGFISY	335

De nuevo, dichos polipéptidos pueden obtenerse de cualquier manera adecuada y de cualquier fuente adecuada, y pueden ser, por ejemplo, secuencias de  $V_{HH}$  de origen natural (es decir, de una especie adecuada de camélido) o dominios variables de cadena pesada sintéticos o semisintéticos incluyendo, aunque sin limitación, secuencias de inmunoglobulina "camelizadas" (y en particular secuencias de dominio variable de cadena pesada camelizadas), así

como aquellas se han obtenido por técnicas tales como maduración de la afinidad (por ejemplo, partiendo de secuencias de inmunoglobulina sintéticas, aleatorias o de origen natural), injerto de CDR, rechapado, combinación de fragmentos derivados de diferentes secuencias de inmunoglobulina, ensamblaje por PCR usando cebadores solapantes y técnicas similares para genomanipular secuencias de inmunoglobulina bien conocidas por los expertos en la materia; o cualquier combinación adecuada de cualquiera de los anteriores como se describe adicionalmente en la presente memoria.

Se entiende que las composiciones agroquímicas o las composiciones de control biológico como se divulgan en la presente memoria son estables, tanto durante almacenamiento como durante la utilización, lo que significa que la integridad de la composición agroquímica se mantiene en condiciones de almacenamiento y/o utilización de la composición agroquímica, lo que puede incluir temperaturas elevadas, ciclos de congelación-descongelación, cambios en el pH o en fuerza iónica, irradiación UV, presencia de agentes químicos dañinos y similares. Más preferiblemente, el polipéptido de entre 80 y 200 aminoácidos y los diversos subintervalos descritos en la presente memoria permanecen estables en la composición agroquímica, lo que significa que la integridad o la actividad plaguicida del polipéptido se mantiene en condiciones de almacenamiento y/o utilización de la composición agroquímica, lo que puede incluir temperaturas elevadas, ciclos de congelación-descongelación, cambios en el pH o en la fuerza iónica, irradiación UV, presencia de agentes químicos dañinos y similares. Muy preferiblemente, dicho polipéptido de entre 80 y 200 aminoácidos y los diversos subintervalos descritos en la presente memoria permanece estable en la composición agroquímica cuando la composición agroquímica se almacena a temperatura ambiente durante un periodo de dos años o cuando la composición agroquímica se almacena a 54 °C durante un periodo de dos semanas. Preferiblemente, la composición agroquímica de la presente divulgación retiene al menos aproximadamente un 70 % de actividad, más preferiblemente al menos aproximadamente un 70 % a un 80 % de actividad, mucho más preferiblemente de aproximadamente un 80 % a un 90 % de actividad o más. Opcionalmente, el polipéptido puede estar comprendido en un vehículo, como se define, para proteger el polipéptido de los efectos dañinos causados por otros componentes en la composición agroquímica o de los efectos dañinos durante el almacenamiento o durante la aplicación. Ejemplos de vehículos adecuados incluyen, aunque sin limitación, alginatos, gomas, almidón,  $\beta$ -ciclodextrinas, celulosas, poliurea, poliuretano, poliéster, células microbianas o arcilla.

La composición agroquímica puede existir en cualquier tipo de formulación, siendo las formulaciones preferidas polvos, polvos humectables, gránulos humectables, gránulos dispersables en agua, emulsiones, concentrados emulsionables, polvos, suspensiones, concentrados en suspensión, suspoemulsiones (mezclas de suspensiones y emulsiones), suspensiones de cápsulas, dispersiones acuosas, dispersiones oleosas, aerosoles, pastas, espumas, lodos o concentrados fluidos.

El polipéptido de entre 80 y 200 aminoácidos, y los diversos subintervalos descritos en la presente memoria anteriormente, puede ser la única sustancia activa en la composición agroquímica o de control biológico de acuerdo con la divulgación; sin embargo, también es posible que la composición agroquímica comprenda uno o más agentes agroquímicos adicionales, como se define, además del polipéptido o secuencia de aminoácidos (o el al menos uno, al menos dos o al menos tres polipéptidos o secuencias de aminoácidos como se divulga en la presente memoria). Dichos agentes agroquímicos adicionales o composiciones de control biológico pueden tener un efecto diferente sobre las plagas de plantas al polipéptido o secuencia de aminoácidos, pueden tener un efecto sinérgico con el polipéptido o secuencia de aminoácidos o pueden incluso modificar la actividad del polipéptido o secuencia de aminoácidos en determinadas plantas. Los agentes agroquímicos adicionales adecuados pueden ser herbicidas, insecticidas, fungicidas, nematocidas, acaricidas, bactericidas, viricidas, reguladores del crecimiento de las plantas, protectores y similares e incluyen, aunque sin limitación, glifosato, paraquat, metolaclor, acetoclor, mesotriona, 2,4-D, atrazina, glufosinato, sulfosato, fenoxaprop, pendimetalina, picloram, trifluralina, bromoxinil, clodinafop, fluroxipir, nicosulfurón, bensulfurón, imazetapir, dicamba, imidacloprid, tiametoxam, fipronil, clorpirifós, deltametrina, lambda-cihalotrina, endosulfán, metamidofós, carbofurano, clotianidina, cipermetrina, abamectina, diflufenicán, spinosad, indoxacarb, bifentrina, teflutrina, azoxistrobina, tiametoxam, tebuconazol, mancozeb, ciazofamid, fluazinam, piraclostrobina, epoxiconazol, clorotalonil, fungicidas de cobre, trifloxistrobina, prothioconazol, difenoconazol, carbendazim, propiconazol, tiofanato, azufre, boscalid y otros agentes agroquímicos conocidos o cualquier combinación o combinaciones adecuadas de los mismos.

Composiciones que comprenden variantes de secuencias polipeptídicas

En determinados aspectos, los polipéptidos comprendidos en las composiciones agroquímica como se divulgan en la presente memoria pueden estar unidos opcionalmente a uno o más grupos, restos o residuos adicionales mediante uno o más conectores. Estos uno o más grupos, restos o residuos adicionales pueden servir para la unión a otras dianas de interés. Debe quedar claro que dichos grupos, residuos, restos y/o sitios de unión adicionales pueden proporcionar o no funcionalidad adicional a los polipéptidos como se divulgan en la presente memoria (y/o a la composición en la que están presentes) y pueden modificar o no las propiedades de los polipéptidos como se divulgan en la presente memoria. Dichos grupos, residuos, restos o unidades de unión también pueden ser, por ejemplo, grupos químicos que pueden ser biológicamente activos.

Estos grupos, restos o residuos están, en realizaciones particulares, unidos al extremo N o C de los polipéptidos en las composiciones como se divulgan en la presente memoria.

5 En realizaciones particulares, los polipéptidos en las composiciones agroquímica como se divulgan en la presente memoria también pueden haberse modificado químicamente. Por ejemplo, dicha modificación puede implicar la introducción o enlace de uno o más grupos, residuos o restos funcionales en o sobre el dominio variable de cadena pesada. Estos grupos, residuos o restos pueden conferir una o más propiedades o funcionalidades deseadas a los polipéptidos. Ejemplos de dichos grupos funcionales estarán claros para los expertos en la materia.

Por ejemplo, la introducción o enlace de dichos grupos funcionales a un polipéptido puede provocar un aumento en la solubilidad y/o estabilidad del polipéptido, una reducción de la toxicidad del polipéptido o la eliminación o atenuación de cualquier efecto secundario indeseable del polipéptido, y/u otras propiedades ventajosas.

10 En realizaciones particulares, el uno o más grupos, residuos, restos se unen al polipéptido mediante uno o más conectores o espaciadores adecuados.

15 En realizaciones particulares adicionales, pueden unirse dos o más polipéptidos específicos de diana en las composiciones agroquímica divulgadas en la presente memoria entre sí o pueden interconectarse. En realizaciones particulares, los dos o más polipéptidos se unen entre sí mediante uno o más conectores o espaciadores adecuados. Los espaciadores o conectores adecuados para su uso en el acoplamiento de diferentes polipéptidos pesados como se divulgan en la presente memoria estarán claros para los expertos en la materia y en general pueden ser cualquier conector o espaciador usado en la técnica para unir péptidos y/o proteínas.

20 Algunos conectores o espaciadores particularmente adecuados incluyen, por ejemplo, aunque sin limitación, conectores polipeptídicos tales como conectores de glicina, conectores de serina, conectores mixtos de glicina/serina, conectores ricos en glicina y serina o conectores compuestos de fragmentos polipeptídicos en gran medida polares, o compuestos reticulantes químicos como o heterobifuncionales tales como glutaraldehído o maleimidas opcionalmente espaciadas por PEG o ésteres de NHS.

25 Por ejemplo, un conector o espaciador polipeptídico puede ser una secuencia de aminoácidos adecuada que tiene una longitud de entre 1 a 50 aminoácidos, tal como entre 1 y 30, y en particular entre 1 y 10 restos aminoácidos. Debe estar claro que la longitud, el grado de flexibilidad y/u otras propiedades del conector o conectores pueden tener alguna influencia sobre las propiedades de los polipéptidos incluyendo, aunque sin limitación, la afinidad, especificidad o avidéz por la diana de plaga. Debe estar claro que cuando se usan dos o más conectores, estos conectores pueden ser iguales o diferentes. En el contexto y divulgación de la presente divulgación, los expertos en la materia podrán determinar los conectores óptimos con fines de acoplamiento de dominios variables de cadena pesada como se divulgan en la presente memoria sin ninguna carga experimental innecesaria.

30 Composiciones que comprenden fragmentos de secuencias polipeptídicas

35 La presente divulgación también engloba partes, fragmentos, análogos, mutantes, variantes y/o derivados de los polipéptidos comprendidos en las composiciones como se divulgan en la presente memoria y/o polipéptidos que comprenden o consisten esencialmente en una o más de dichas partes, fragmentos, análogos, mutantes, variantes y/o derivados, siempre que estas partes, fragmentos, análogos, mutantes, variantes y/o derivados sean adecuados para los fines ideados en la presente memoria. Dichas partes, fragmentos, análogos, mutantes, variantes y/o derivados de acuerdo con la divulgación aún tienen capacidad específica de unión a la diana de plaga.

#### Dianas

40 En realizaciones particulares, los polipéptidos comprendidos en las composiciones divulgadas en la presente memoria se obtienen por selección de afinidad frente a una diana de plaga particular. Obtener polipéptidos adecuados por selección de afinidad frente a una diana de plaga particular puede realizarse, por ejemplo, cribando una serie, conjunto o colección de células que expresa polipéptidos en su superficie (por ejemplo, bacteriófagos) para su unión frente a una molécula diana de plaga, que es una molécula conocida en la técnica que es una diana para un plaguicida; todo ello puede realizarse de una manera conocida *per se*, que comprende esencialmente las siguientes etapas no limitantes: a) obtención una disolución o suspensión aislada de una molécula diana de plaga, que es una molécula que se sabe que es una diana para un plaguicida; b) biopaneado de fagos u otras células de una colección de polipéptidos frente a dicha molécula diana; c) aislamiento de los fagos u otras células que se unen a la molécula diana; d) determinación de la secuencia de nucleótidos que codifica el inserto polipeptídico de fagos de unión individuales u otras células; e) producción de una cantidad de polipéptido de acuerdo con esta secuencia usando expresión de proteínas recombinantes y f) determinación de la afinidad de dicho polipéptido por dicha diana de plaga y, opcionalmente, g) ensayo de la actividad plaguicida de dicho polipéptido en un bioensayo para dicha plaga. Pueden usarse diversos métodos para determinar la afinidad entre el polipéptido y la molécula diana de plaga incluyendo, por ejemplo, ensayos de inmunoadsorción enzimática (ELISA) o ensayos de resonancia de plasmones superficiales (SPR), que son una práctica común en la técnica, por ejemplo, como se describe en Sambrook *et al.* (2001), *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*. Tercera edición. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY. La constante de disociación se usa habitualmente para describir la afinidad entre un polipéptido y su molécula diana de plaga. Típicamente, la constante de disociación de la unión entre el polipéptido y su molécula diana de plaga es inferior a  $10^{-5}$  M, más preferiblemente, la constante de disociación es inferior a  $10^{-6}$  M, incluso más preferiblemente, la

constante de disociación es inferior a  $10^{-7}$  M, mucho más preferiblemente, la constante de disociación es inferior a  $10^{-8}$  M.

Las moléculas diana de plaga como se divulgan en la presente memoria son moléculas que se producen en o sobre organismos de plaga y que, cuando se unen y/o inhiben, destruyen o detienen, inhiben o reducen el crecimiento o actividad plaguicida de dicho organismo de plaga. Dichas moléculas diana adecuadas están fácilmente disponibles de la bibliografía existente o bases de datos de patentes para los expertos en la materia e incluyen, sin limitación, proteínas parasitarias secretadas tales como 16D10 como moléculas diana de plaga adecuadas para nematodos noduladores de la raíz (Huang *et al.* (2006) PNAS 103: 14302-14306), la bomba de protones V-ATPase como molécula diana de plaga adecuada para especies de insectos coleópteros, hemípteros, dípteros y nematodos (Knight AJ y Behm CA (2011) Ex. Parasitol. 19 de septiembre), la tetraspanina PLS1 como molécula diana de plaga fúngica adecuada para *B. cinerea* y *M. grisea* (Gourgues *et al.* (2002) Biochem. Biophys. Res. Commun. 297: 1197) o la ATPase de bombeo de protones como diana antifúngica (Manavathu EK *et al.* (1999) Antimicrob Agents and Chemotherapy, Dec p. 2950). Se entiende que las moléculas diana de plaga preferidas están accesibles en el espacio extracelular (en oposición a las dianas de plaga intracelulares).

Más particularmente, una diana de plaga a la que se une el al menos un polipéptido de las composiciones agroquímicas como se divulgan en el presente documento, puede ser un componente de membrana plasmática de una plaga. Un componente de membrana plasmática de una plaga como se usa en la presente memoria puede ser cualquier componente comprendido en o que es parte de (es decir, al menos una parte del mismo está asociada con, presente en, conectada a o unida a) la bicapa fosfolipídica de membrana plasmática o cualquiera de las proteínas incluidas en la misma de una célula de la plaga. En realizaciones particulares, un componente de membrana plasmática de una plaga puede ser un fosfolípido, una glucoproteína, un carbohidrato o colesterol.

En realizaciones particulares, el componente de membrana plasmática de una plaga al que se une específicamente el al menos un polipéptido en las composiciones divulgadas en la presente memoria no es una proteína.

Por tanto, en realizaciones particulares, el componente de membrana plasmática de una plaga al que se une específicamente el al menos un polipéptido en las composiciones divulgadas en la presente memoria es un lípido, tal como, por ejemplo, un fosfolípido, un carbohidrato o colesterol.

De acuerdo con realizaciones particulares adicionales, el componente de membrana plasmática de una plaga al que se une específicamente el al menos un polipéptido en las composiciones divulgadas en la presente memoria es un esfingolípido.

Los esfingolípidos constituyen un grupo distintivo de lípidos de membrana caracterizados por una estructura de cadena larga (monosaturada), de dihidroxiamina (esfingosina). Los esfingolípidos son componentes esenciales de la membrana plasmática de células donde se encuentran típicamente en la laminilla exterior.

Son constituyentes de membrana de algunos grupos bacterianos, particularmente anaerobios. Estos grupos incluyen *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Sphingomonas*, *Sphingobacterium*, *Bdellovibrio*, *Cystobacter*, *Mycoplasma*, *Flectobacillus*, y posiblemente *Acetobacter*. Los hongos en que se han encontrado esfingolípidos comprenden *Saccharomyces*, *Candida*, *Histoplasma*, *Phytophthora*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Neurospora*, *Schizosaccharomyces*, *Fusicoccum*, *Shizophyllum*, *Amanita*, *Hansenula*, *Lactarius*, *Lentinus*, *Penicillium*, *Clitocybe*, *Paracoccidioides*, *Agaricus*, *Sporothrix*, y patógenos oomicetos de plantas.

El componente principal básico de los esfingolípidos fúngicos es esfinganina, que puede convertirse en ceramida y finalmente en monohexósidos de ceramida (CMH; cerebrósidos) o en fitoceramida y finalmente en dihexósidos de ceramida (CDH) o en fosforilceramidas de glucoinositol (GIPC). Ejemplos no limitantes de esfingolípidos contra los que está dirigido el al menos un dominio de anticuerpo variable de cadena pesada de las composiciones como se divulgan en la presente memoria incluyen, por ejemplo, 9-metil 4,8-esfingadienina, glucosilceramidas, glucosilceramida, monoglucosilceramidas, oligoglucosilceramidas, gangliósidos, sulfátidas, ceramidas, esfingosina-1-fosfato, ceramida-1-fosfato, galactosilceramida, inositol-fosforilceramida (IPC), manosil-inositol-fosforilceramida (MIPC), galactosil-inositol-fosforilceramida, manosil-(inositol-fosforil)<sub>2</sub>-ceramida (M(IP)<sub>2</sub>C), dimanosil-inositol-fosforilceramida (M2IPC), galactosil-dimanosil-inositol-fosforilceramida (GalM2IPC), manosil-di-inositol-difosforilceramida, di-inositol-difosforilceramida, trigalactosil-glucosilceramida. Ejemplos no limitantes de esfingolípido contra los que está dirigido el al menos un polipéptido de las composiciones como se divulgan en la presente memoria incluyen, por ejemplo, glucosilceramidas, glucosilceramida, esfingomielina, monoglucosilceramidas, oligoglucosilceramidas, gangliósidos, sulfátidas, ceramidas, esfingosina-1-fosfato y ceramida 1-fosfato.

En determinadas realizaciones particulares, la diana a la que se une los polipéptidos en las composiciones agroquímicas de la presente divulgación no es un componente de la pared celular.

En determinadas realizaciones específica, la diana a la que se une los polipéptidos en las composiciones agroquímicas de la presente divulgación no es quitina.

En una realización preferida, la plaga o plagas de plantas que se combaten por la composición agroquímica o composición de control biológico como se divulga en la presente memoria es un hongo tal como un hongo patógeno

de plantas, como se define anteriormente. Los hongos pueden ser muy perjudiciales para las plantas y pueden causar pérdidas sustanciales en la recolección de los cultivos. Los hongos patógenos de plantas incluyen hongos necrotrofos y hongos biotrofos, e incluyen *Ascomycetes*, *Basidiomycetes* y *Oomycetes*.

5 Ejemplos de hongos patógenos de plantas son conocidos en la técnica e incluyen, aunque sin limitación, los seleccionados del grupo que consiste en los géneros: *Alternaria*; *Ascochyta*; *Botrytis*; *Cercospora*; *Colletotrichum*; *Diplodia*; *Erysiphe*; *Fusarium*; *Leptosphaeria*; *Gaeumanomyces*; *Helminthosporium*; *Macrophomina*; *Nectria*; *Peronospora*; *Phoma*; *Phymatotrichum*; *Phytophthora*; *Plasmopara*; *Podosphaera*; *Puccinia*; *Puthium*; *Pyrenophora*; *Pyricularia*; *Pythium*; *Rhizoctonia*; *Scerotium*; *Sclerotinia*; *Septoria*; *Thielaviopsis*; *Uncinula*; *Venturia*; y *Verticillium*.  
 10 Ejemplos específicos de infecciones por hongos de plantas que pueden combatirse con las composiciones agroquímicas de la divulgación incluyen, *Erysiphe graminis* en cereales, *Erysiphe cichoracearum* and *Sphaerotheca fuliginea* en cucurbitáceas, *Podosphaera leucotricha* en manzanas, *Uncinula necator* en vides, *Puccinia* sp. en cereales, *Rhizoctonia* sp. en algodón, patatas, arroz y céspedes, *Ustilago* sp. en cereales y caña de azúcar, *Venturia inaequalis* (roña) en manzanas, *Helminthosporium* sp. en cereales, *Septoria nodorum* en trigo, *Septoria tritici* en trigo, *Rhynchosporium secalis* en cebada, *Botrytis cinerea* (moho gris) en fresas, tomates y uvas, *Cercospora arachidicola*  
 15 en cacahuetes, *Peronospora tabacina* en tabaco y otras *Peronospora* en diversos cultivos, *Pseudocercospora herpotrichoides* en trigo y cebada, *Pyrenophora teres* en cebada, *Pyricularia oryzae* en arroz, *Phytophthora infestans* en patatas y tomates, *Fusarium* sp. (tal como *Fusarium oxysporum*) y *Verticillium* sp. en diversas plantas, *Plasmopara viticola* en uvas, *Alternaria* sp. en frutas y hortalizas, *Pseudoperonospora cubensis* en pepinos, *Mycosphaerella fijiensis* en bananas, *Ascochyta* sp. en garbanzos, *Leptosphaeria* sp. en colza y *Colleotrichum* sp. en diversos cultivos. Las  
 20 composiciones de acuerdo con la divulgación son activas contra especies normalmente sensibles y resistentes y contra todas o algunas fases del ciclo vital del hongo patógeno de plantas.

En realizaciones particulares, las composiciones agroquímicas como se divulgan en la presente memoria están dirigidas contra un hongo patógeno de plantas del género elegido del grupo que comprende *Alternaria*, *Ascochyta*, *Botrytis*, *Cercospora*, *Colletotrichum*, *Diplodia*, *Erysiphe*, *Fusarium*, *Leptosphaeria*, *Gaeumanomyces*,  
 25 *Helminthosporium*, *Macrophomina*, *Nectria*, *Penicillium*, *Peronospora*, *Phoma*, *Phymatotrichum*, *Phytophthora*, *Plasmopara*, *Podosphaera*, *Puccinia*, *Pyrenophora*, *Pyricularia*, *Pythium*, *Rhizoctonia*, *Scerotium*, *Sclerotinia*, *Septoria*, *Thielaviopsis*, *Uncinula*, *Venturia*, *Verticillium*, *Magnaporthe*, *Blumeria*, *Mycosphaerella*, *Ustilago*, *Melampsora*, *Phakospora*, *Monilinia*, *Mucor*, *Rhizopus*, y *Aspergillus*.

En determinadas realizaciones particulares, las composiciones como se divulgan en la presente memoria al menos comprenden un polipéptido, que se une específicamente a una diana de un hongo de la especie fúngica *Botrytis*, *Fusarium* o *Penicillium*, tal como un componente de membrana plasmática de un hongo, en particular un esfingolípido de un hongo. En realizaciones particulares adicionales, el esfingolípido fúngico es una ceramida, tal como en particular glucosilceramida.

En realizaciones particulares, la presente divulgación proporciona composiciones agroquímicas que comprenden polipéptidos que están dirigidos específicamente contra un componente molecular estructural de la membrana celular plasmática de una plaga.

En realizaciones particulares, la presente divulgación proporciona composiciones agroquímicas que comprenden polipéptidos que están dirigidos específicamente contra un componente molecular estructural de la membrana celular plasmática de una plaga, que no es una proteína. De hecho, en determinadas realizaciones, los autores de la invención han tenido éxito sorprendente en identificar dichos polipéptidos, aunque en general se describe en la técnica que es (técnicamente) difícil de generar proteínas o secuencias de aminoácidos que tengan interacción única y específica con estructuras moleculares no proteínicas.

Basándose en el presente contenido, pueden idearse ejemplos no limitantes adicionales de moléculas diana de plaga fúngica adecuadas por los expertos en la materia y comprenden, por ejemplo, quitina sintasa,  $\beta$ -1,3-glucano sintasa, succinato deshidrogenasa, glucosilceramidas fúngicas o la tetraspanina PLS1.

En otra realización particular más, las plagas de plantas son bacterias patógenas de plantas que incluyen, aunque sin limitación, *Acidovorax avenae* subespecie *avenae* (que causa franjas pardas bacterianas del arroz), *Acidovorax avenae* subespecie *cattleyae* (que causa manchas pardas bacterianas de *Cattleya*), *Acidovorax konjaci Konnyaku* (que causa roya foliar bacteriana), *Agrobacterium rhizogenes* (que causa raíces pilosas del melón), *Agrobacterium tumefaciens* (que causa agallas en corona), *Burkholderia andropogonis* (que causa manchas bacterianas del clavel), *Burkholderia caryophylli* (que causa marchitamiento bacteriano del clavel), *Burkholderia cepacia* (que causa manchas pardas bacterianas de *Cymbidium*), *Burkholderia gladioli* pv. *gladioli* (que causa podredumbre del cuello del gladiolo), *Burkholderia glumae* (que causa podredumbre bacteriana del arroz), *Burkholderia plantarii* (que causa roya bacteriana de las plántulas del arroz), *Clavibacter michiganensis* subespecie *michiganensis* (que causa chancro bacteriano del tomate), *Clavibacter michiganensis* subespecie *sepedonicus* (que causa podredumbre en anillo de la patata), *Clostridium* spp. (que causa podredumbre viscosa de la patata), *Curtobacterium flaccumfaciens* (que causa chancro bacteriano de la cebolla), *Erwinia amylovora* (que causa fuego bacteriano de la pera), *Erwinia ananas* (que causa oscurecimiento de pálea bacteriano del arroz), *Erwinia carotovora* subespecie *atroseptica* (que causa carbunco de la patata), *Erwinia carotovora* subespecie *carotovora* (que causa podredumbre suave bacteriana de las hortalizas),  
 60 *Erwinia chrysanthemi* (que causa roya bacteriana de la plántulas de malanga), *Erwinia chrysanthemi* pv. *zeae* (que

causa podredumbre bacteriana del pedúnculo del arroz), *Erwinia herbicola* pv. *milletitiae* (que causa agallas bacterianas de *Wisteria*), *Pseudomonas cichorii* (que causa manchas bacterianas del crisantemo), *Pseudomonas corrugate* Pith (que causa necrosis del tomate), *Pseudomonas fuscovaginae* (que causa podredumbre parda de las vainas del arroz), *Pseudomonas marginalis* pv. *marginalis* (que causa podredumbre suave de la col) *Pseudomonas rubrisubalbicans* (que causa franjas moteadas de la caña de azúcar), *Pseudomonas syringae* pv. *aptata* (que causa roya bacteriana de la remolacha azucarera), *Pseudomonas syringae* pv. *atropurpurea* (que causa roya en halo de césped inglés), *Pseudomonas syringae* pv. *castaneae* (que causa chancro bacteriano del castaño), *Pseudomonas syringae* pv. *glycinea* (que causa roya bacteriana de la soja), *Pseudomonas syringae* pv. *lachrymans* (que causa manchas bacterianas del pepino), *Pseudomonas syringae* pv. *maculicola* (que causa manchas negras bacterianas de la col), *Pseudomonas syringae* pv. *mori* (que causa roya bacteriana del moral), *Pseudomonas syringae* pv. *morsprunorum* (que causa chancro bacteriano de ciruelas), *Pseudomonas syringae* pv. *oryzae* (que causa roya en halo del arroz), *Pseudomonas syringae* pv. *phaseolicola* (que causa roya en halo de la judía), *Pseudomonas syringae* pv. *pisi* (que causa roya bacteriana del guisante de jardín), *Pseudomonas syringae* pv. *sesame* (que causa manchas bacterianas del sésamo), *Pseudomonas syringae* pv. *striaefaciens* (que causa roya en franjas bacteriana de la avena), *Pseudomonas syringae* pv. *syringae* (que causa manchas pardas bacterianas de judías pintas), *Pseudomonas syringae* pv. *tabaci* (que causa fuego salvaje del tabaco), *Pseudomonas syringae* pv. *theae* (que causa roya de los brotes bacteriana del té), *Pseudomonas syringae* pv. *tomato* (que causa manchas foliares bacterianas del tomate), *Pseudomonas viridiflava* (que causa manchas pardas bacterianas de la judía), *Ralstonia solanacearum* (que causa marchitamiento bacteriano), *Rathayibacter rathayi* (que causa roya de la parte superior bacteriana de dátilo aglomerado), *Streptomyces scabies* (que causa costra común de la patata), *Streptomyces ipomoea* (que causa podredumbre del suelo de la batata), *Xanthomonas albilineans* (que causa estrías blancas de la caña de azúcar), *Xanthomonas campestris* pv. *cerealis* (que causa estrías bacterianas del centeno), *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* (que causa podredumbre negra), *Xanthomonas campestris* pv. *citri* (que causa chancro de críticos), *Xanthomonas campestris* pv. *cucurbitae* (que causa manchas pardas bacterianas del pepino), *Xanthomonas campestris* pv. *glycines* (que causa pústulas bacterianas de la soja), *Xanthomonas campestris* pv. *incanae* (que causa podredumbre negra por almacenamiento), *Xanthomonas campestris* pv. (que causa manchas foliares angulares del algodón *malvacearum*), *Xanthomonas campestris* pv. (que causa chancro bacteriano del mango), *Mangiferaeindicae* *Xanthomonas campestris* pv. *mellea* (que causa manchas foliares bacterianas de Wisconsin del tabaco), *Xanthomonas campestris* pv. (que causa manchas bacterianas de bardana grande *nigromaculans*), *Xanthomonas campestris* pv. *phaseoli* (que causa pústulas bacterianas de la judía), *Xanthomonas campestris* pv. *pisi* (que causa podredumbre bacteriana del tallo de la judía), *Xanthomonas campestris* pv. *pruni* (que causa agujeros bacterianos del melocotón), *Xanthomonas campestris* pv. *raphani* (que causa manchas bacterianas de rábano japonés), *Xanthomonas campestris* pv. *ricini* (que causa manchas bacterianas de la planta de aceite de ricino), *Xanthomonas campestris* pv. *theicola* (que causa chancro del té), *Xanthomonas campestris* pv. *translucens* (que causa roya bacteriana de dátilo aglomerado), *Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria* (que causa manchas bacterianas del tomate), *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* (que causa roya foliar bacteriana del arroz).

En otra realización más, las formulaciones agroquímicas de la divulgación también pueden usarse para combatir plagas de plantas tales como insectos, arácnidos, helmintos, virus, nematodos y moluscos encontrados en agricultura, horticultura, en bosques, en jardines y en lugares de ocio. Las composiciones de acuerdo con la divulgación son activas contra especies normalmente sensibles y resistentes y contra todas o algunas etapas de desarrollo. Estas plagas de plantas incluyen: plagas del filo: *Arthropoda*, en particular de la clase de los arácnidos, por ejemplo, *Acarus* spp., *Aceria sheldoni*, *Aculops* spp., *Aculus* spp., *Amblyomma* spp., *Amphitetranychus viennensis*, *Argas* spp., *Boophilus* spp., *Brevipalpus* spp., *Bryobia praetiosa*, *Centruroides* spp., *Chorioptes* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Dermatophagoides pteronyssius*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermacentor* spp., *Eotetranychus* spp., *Epitimerus pyri*, *Eutetranychus* spp., *Eriophyes* spp., *Halotydeus destructor*, *Hemitarsonemus* spp., *Hyalomma* spp., *Ixodes* spp., *Latrodectus* spp., *Loxosceles* spp., *Metatetranychus* spp., *Nuphessa* spp., *Oligonychus* spp., *Ornithodoros* spp., *Ornithonyssus* spp., *Panonychus* spp., *Phyllocoptruta oleivora*, *Polyphagotarsonemus latus*, *Psoroptes* spp., *Rhipicephalus* spp., *Rhizoglyphus* spp., *Sarcoptes* spp., *Scorpio maurus*, *Stenotarsonemus* spp., *Tarsonemus* spp., *Tetranychus* spp., *Vaejovis* spp., *Vasates lycopersici*. Otros ejemplos más son del orden de *Anoplura* (*Phthiraptera*), por ejemplo, *Damalinea* spp., *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp., *Ptirus pubis*, *Trichodectes* spp. Otros ejemplos más son del orden de *Chilopoda*, por ejemplo, *Geophilus* spp., *Scutigera* spp.

Otros ejemplos más son del orden de *Coleoptera*, por ejemplo, *Acalymma vittatum*, *Acanthoscelides obtectus*, *Adoretus* spp., *Agelastica alni*, *Agriotes* spp., *Alphitobius diaperinus*, *Amphimallon solstitialis*, *Anobium punctatum*, *Anoplophora* spp., *Anthonomus* spp., *Anthrenus* spp., *Apion* spp., *Apogonia* spp., *Atomaria* spp., *Attagenus* spp., *Bruchidius obtectus*, *Bruchus* spp., *Cassida* spp., *Ceratomyia trifurcata*, *Ceutorrhynchus* spp., *Chaetocnema* spp., *Cleonus mendicus*, *Conoderus* spp., *Cosmopolites* spp., *Costelytra zealandica*, *Ctenicera* spp., *Curculio* spp., *Cryptorhynchus lapathi*, *Cylindrocopturus* spp., *Dermestes* spp., *Diabrotica* spp., *Dichrocrocis* spp., *Diloboderus* spp., *Epilachna* spp., *Epitrix* spp., *Faustinus* spp., *Gibbium psyllioides*, *Hellula undalis*, *Heteronychus arator*, *Heteronyx* spp., *Hylamorphia elegans*, *Hylotrupes bajulus*, *Hypera postica*, *Hypothenemus* spp., *Lachnosterna consanguinea*, *Lema* spp., *Leptinotarsa decemlineata*, *Leucoptera* spp., *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Lixus* spp., *Luperodes* spp., *Lyctus* spp., *Megascelis* spp., *Melanotus* spp., *Meligethes aeneus*, *Melolontha* spp., *Migdolus* spp., *Monochamus* spp., *Naupactus xanthographus*, *Niptus hololeucus*, *Oryctes rhinoceros*, *Oryzaephilus surinamensis*, *Oryzaphagus oryzae*, *Otiorrhynchus* spp., *Oxycetonia jucunda*, *Phaedon cochleariae*, *Phyllophaga* spp., *Phyllotreta* spp., *Popillia japonica*, *Premnotypes* spp., *Prostephanus truncatus*, *Psylliodes* spp., *Ptinus* spp., *Rhizobius ventralis*, *Rhizopertha dominica*,

*Sitophilus* spp., *Sphenophorus* spp., *Stegobium paniceum*, *Sternechus* spp., *Symphyletes* spp., *Tanymecus* spp., *Tenebrio molitor*, *Tribolium* spp., *Trogoderma* spp., *Tychius* spp., *Xylotrechus* spp., *Zabrus* spp.

Otros ejemplos más son del orden de *Collembola*, por ejemplo, *Onychiurus armatus*. Otros ejemplos más son del orden de *Diplopoda*, por ejemplo, *Blaniulus guttulatus*.

- 5 Otros ejemplos más son del orden de *Diptera*, por ejemplo, *Aedes* spp., *Agromyza* spp., *Anastrepha* spp., *Anopheles* spp., *Asphondylia* spp., *Bactrocera* spp., *Bibio hortulanus*, *Calliphora erythrocephala*, *Ceratitis capitata*, *Chironomus* spp., *Chrysomyia* spp., *Chrysops* spp., *Cochliomyia* spp., *Contarinia* spp., *Cordylobia anthropophaga*, *Culex* spp., *Culicoides* spp., *Culiseta* spp., *Cuterebra* spp., *Dacus oleae*, *Dasyneura* spp., *Delia* spp., *Dermatobia hominis*, *Drosophila* spp., *Echinocnemus* spp., *Fannia* spp., *Gasterophilus* spp., *Glossina* spp., *Haematopota* spp., *Hydrellia* spp., *Hylemyia* spp., *Hyppobosca* spp., *Hypoderma* spp., *Liriomyza* spp., *Lucilia* spp., *Lutzomia* spp., *Mansonina* spp., *Musca* spp., *Nezara* spp., *Oestrus* spp., *Oscinella frit*, *Pegomyia* spp., *Phlebotomus* spp., *Phorbia* spp., *Phormia* spp., *Prodiptosis* spp., *Psila rosae*, *Rhagoletis* spp., *Sarcophaga* spp., *Simulium* spp., *Stomoxys* spp., *Tabanus* spp., *Tannia* spp., *Tetanops* spp., *Tipula* spp.

- 15 Otros ejemplos más son del orden de *Heteroptera*, por ejemplo, *Anasa tristis*, *Antestiopsis* spp., *Boisea* spp., *Blissus* spp., *Calocoris* spp., *Campylomma livida*, *Cavelerius* spp., *Cimex* spp., *Collaria* spp., *Creontiades dilutus*, *Dasyneura piperis*, *Dichelops furcatus*, *Diconocoris hewetti*, *Dysdercus* spp., *Euschistus* spp., *Eurygaster* spp., *Heliopeltis* spp., *Horcias nobilellus*, *Leptocoris* spp., *Leptoglossus phyllopus*, *Lygus* spp., *Macropes excavatus*, *Miridae*, *Monalonion atratum*, *Nezara* spp., *Oebalus* spp., *Pentomidae*, *Piesma quadrata*, *Piezodorus* spp., *Psallus* spp., *Pseudacysta persea*, *Rhodnius* spp., *Sahlbergella singularis*, *Scaptocoris castanea*, *Scotinophora* spp., *Stephanitis nashi*, *Tibraca* spp., *Triatoma* spp.

- 20 Otros ejemplos más son del orden de *Homoptera*, por ejemplo, *Acyrtosipon* spp., *Acrogonia* spp., *Aeneolamia* spp., *Agonoscena* spp., *Aleurodes* spp., *Aleurolobus barodensis*, *Aleurothrixus* spp., *Amrasca* spp., *Anuraphis cardui*, *Aonidiella* spp., *Aphanostigma pin*, *Aphis* spp., *Arboridia apicalis*, *Aspidiella* spp., *Aspidiotus* spp., *Atanus* spp., *Aulacorthum solani*, *Bemisia* spp., *Brachycaudus helichrysi*, *Brachycolus* spp., *Brevicoryne brassicae*, *Calligypona marginata*, *Carnecephala fulgida*, *Ceratovacuna lanigera*, *Cercopidae*, *Ceroplastes* spp., *Chaetosiphon fragaefolii*, *Chionaspis tegalensis*, *Chlorita onukii*, *Chromaphis juglandicola*, *Chrysomphalus ficus*, *Cicadulina mbila*, *Coccoomytilus halli*, *Coccus* spp., *Cryptomyzus ribis*, *Dalbulus* spp., *Dialeurodes* spp., *Diaphorina* spp., *Diaspis* spp., *Drosicha* spp., *Dysaphis* spp., *Dysmicoccus* spp., *Empoasca* spp., *Eriosoma* spp., *Erythroneura* spp., *Euscelis bilobatus*, *Ferrisia* spp., *Geococcus coffeae*, *Hieroglyphus* spp., *Homalodisca coagulata*, *Hyalopterus arundinis*, *Icerya* spp., *Idiocerus* spp., *Idioscopus* spp., *Laodelphax striatellus*, *Lecanium* spp., *Lepidosaphes* spp., *Lipaphis erysimi*, *Macrosiphum* spp., *Mahanarva* spp., *Melanaphis sacchari*, *Metcalfiella* spp., *Metopolophium dirhodum*, *Monellia costalis*, *Monelliopsis pecanis*, *Myzus* spp., *Nasonovia ribisnigri*, *Nephotettix* spp., *Nilaparvata lugens*, *Oncometopia* spp., *Orthezia praelonga*, *Parabemisia myricae*, *Paratrioza* spp., *Parlatoria* spp., *Pemphigus* spp., *Peregrinus maidis*, *Phenacoccus* spp., *Phloeomyz* spp., *Phorodon humuli*, *Phylloxera* spp., *Pinnaspis aspidistrae*, *Planococcus* spp., *Protospulvinaria pyriformis*, *Pseudaulacaspis pentagona*, *Pseudococcus* spp., *Psylla* spp., *Pteromalus* spp., *Pyrilla* spp., *Quadraspidotus* spp., *Quesada gigas*, *Rastrococcus* spp., *Rhopalosiphum* spp., *Saissetia* spp., *Scaphoides titanus*, *Schizaphis graminum*, *Selenaspis articulatus*, *Sogata* spp., *Sogatella furcifera*, *Sogatodes* spp., *Stictocephala festina*, *Tenalaphara malayensis*, *Tinocallis caryaefoliae*, *Tomaspis* spp., *Toxoptera* spp., *Trialeurodes* spp., *Triozia* spp., *Typhlocyba* spp., *Unaspis* spp., *Viteus vitifolii*, *Zygina* spp.

- 40 Otros ejemplos más son del orden de *Hymenoptera*, por ejemplo, *Acromyrmex* spp., *Athalia* spp., *Atta* spp., *Diprion* spp., *Hoplocampa* spp., *Lasius* spp., *Monomorium pharaonis*, *Solenopsis invicta*, *Tapinoma* spp., *Vespa* spp.

Otros ejemplos más son del orden de *Isopoda*, por ejemplo, *Armadillidium vulgare*, *Oniscus asellus*, *Porcellio scaber*.

Otros ejemplos más son del orden de *Isoptera*, por ejemplo, *Coptotermes* spp., *Cornitermes cumulans*, *Cryptotermes* spp., *Incisitermes* spp., *Microtermes obesi*, *Odontotermes* spp., *Reticulitermes* spp.

- 45 Otros ejemplos más son del orden de *Lepidoptera*, por ejemplo, *Acronicta major*, *Adoxophyes* spp., *Aedia leucomelas*, *Agrotis* spp., *Alabama* spp., *Amyelois transitella*, *Anarsia* spp., *Anticarsia* spp., *Argyroprocto* spp., *Barathra brassicae*, *Borbo cinnara*, *Bucculatrix thurberiella*, *Bupalus piniarius*, *Busseola* spp., *Cacoecia* spp., *Caloptilia theivora*, *Capua reticulana*, *Carpocapsa pomonella*, *Carposina niponensis*, *Chematobia brumata*, *Chilo* spp., *Choristoneura* spp., *Clysia ambiguella*, *Cnaphalocerus* spp., *Cnephasia* spp., *Conopomorpha* spp., *Conotrachelus* spp., *Copitarsia* spp., *Cydia* spp., *Dalaca noctuides*, *Diaphania* spp., *Diatraea saccharalis*, *Earias* spp., *Ecdyolopha aurantium*, *Elasmopalpus lignosellus*, *Eldana saccharina*, *Ephestia* spp., *Epinotia* spp., *Epiphyas postvittana*, *Etiella* spp., *Eulia* spp., *Eupoecilia ambiguella*, *Euproctis* spp., *Euxoa* spp., *Feltia* spp., *Galleria mellonella*, *Gracillaria* spp., *Grapholitha* spp., *Hedylepta* spp., *Helicoverpa* spp., *Heliothis* spp., *Hofmannophila pseudospretella*, *Homoeosoma* spp., *Homona* spp., *Hyponomeuta padella*, *Kakivoria flavofasciata*, *Laphygma* spp., *Laspeyresia molesta*, *Leucinodes orbonalis*, *Leucopetra* spp., *Lithocolletis* spp., *Lithophane antennata*, *Lobesia* spp., *Loxagrotis albicosta*, *Lymantria* spp., *Lyonetia* spp., *Malacosoma neustria*, *Maruca testulalis*, *Mamestra brassicae*, *Mocis* spp., *Mythimna separata*, *Nymphula* spp., *Oiketicus* spp., *Oria* spp., *Orthaga* spp., *Ostrinia* spp., *Oulema oryzae*, *Panolis flammea*, *Parnara* spp., *Pectinophora* spp., *Perileucoptera* spp., *Phthorimaea* spp., *Phyllocnistis citrella*, *Phyllonorycter* spp., *Pieris* spp., *Platynota stultana*, *Plodia interpunctella*, *Plusia* spp., *Plutella xylostella*, *Prays* spp., *Prodenia* spp., *Protoparce* spp., *Pseudaletia* spp.,

*Pseudoplusia includens*, *Pyrausta nubilalis*, *Rachiplusia nu*, *Schoenobius* spp., *Scirpophaga* spp., *Scotia segetum*, *Sesamia* spp., *Sparganothis* spp., *Spodoptera* spp., *Stathmopoda* spp., *Stomopteryx subsecivella*, *Synanthedon* spp., *Tecia solanivora*, *Thermesia gemmatalis*, *Tinea pellionella*, *Tineola bisselliella*, *Tortrix* spp., *Trichophaga tapetzella*, *Trichoplusia* spp., *Tuta absoluta*, *Virachola* spp.

- 5 Otros ejemplos más son del orden de *Orthoptera*, por ejemplo, *Acheta domesticus*, *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Dichroplus* spp., *Gryllotalpa* spp., *Leucophaea maderae*, *Locusta* spp., *Melanoplus* spp., *Periplaneta* spp., *Pulex irritans*, *Schistocerca gregaria*, *Supella longipalpa*.

Otros ejemplos más son del orden de *Siphonaptera*, por ejemplo, *Ceratophyllus* spp., *Ctenocephalides* spp., *Tunga penetrans*, *Xenopsylla cheopis*.

- 10 Otros ejemplos más son del orden de *Symphyla*, por ejemplo, *Scutigera* spp.

Otros ejemplos más son del orden de *Thysanoptera*, por ejemplo, *Anaphothrips obscurus*, *Baliothrips biformis*, *Drepanothrips reuteri*, *Enneothrips flavens*, *Frankliniella* spp., *Heliothrips* spp., *Hercinothrips femoralis*, *Rhipiphorothrips cruentatus*, *Scirtothrips* spp., *Taeniothrips cardamoni*, *Thrips* spp.

- 15 Otros ejemplos más son del orden de *Zygentoma* (= *Thysanura*), por ejemplo, *Lepisma saccharina*, *Thermobia domestica*. Por ejemplo, *Lepisma saccharina*, *Thermobia domestica*.

En otras realizaciones, las plagas del filo *Mollusca*, en particular, de la clase *Bivalvia*, por ejemplo, *Dreissena* spp., también son plagas importantes de plantas.

- 20 En otras realizaciones, las plagas de la clase de *Gastropoda* son plagas importantes de plantas, por ejemplo, *Anion* spp., *Biomphalaria* spp., *Bulinus* spp., *Deroceas* spp., *Galba* spp., *Lymnaea* spp., *Oncomelania* spp., *Pomacea* spp., *Succinea* spp.

En otra realización más, las plagas de plantas que son del filo *Nematoda* son plagas importantes de plantas, es decir, nematodos fitoparásitos, que significa, por tanto, nematodos parasitarios de plantas que causan daños a las plantas. Los nematodos de plantas abarcan nematodos parasitarios de plantas y nematodos que viven en el suelo. Los nematodos parasitarios de plantas incluyen, aunque sin limitación, ectoparásitos tales como *Xiphinema* spp., *Longidorus* spp. y *Trichodorus* spp.; semiparásitos tales como *Tylenchulus* spp.; endoparásitos migradores tales como *Pratylenchus* spp., *Radopholus* spp. y *Scutellonema* spp.; parásitos sedentarios tales como *Heterodera* spp., *Globodera* spp. y *Meloidogyne* spp. y endoparásitos de tallos y hojas tales como *Ditylenchus* spp., *Aphelenchoides* spp. e *Hirshmaniella* spp. Además, nematodos del suelo parasitarios de las raíces dañinos son nematodos formadores de quistes de los géneros *Heterodera* o *Globodera*, y/o nematodos noduladores de las raíces del género *Meloidogyne*.

- 30 Especies dañinas de estos géneros son, por ejemplo, *Meloidogyne incognata*, *Heterodera glycines* (nematodo de los quistes de la soja), *Globodera pallida* y *Globodera rostochiensis* (nematodo de los quistes de la patata). Otros géneros importantes más de importancia son plagas de plantas que comprenden *Rotylenchulus* spp., *Paratrichodorus* spp., *Pratylenchus penetrans*, *Radolophus simuli*, *Ditylenchus dispaci*, *Tylenchulus semipenetrans*, *Xiphinema* spp., *Bursaphelenchus* spp. y similares, en particular, *Aphelenchoides* spp., *Bursaphelenchus* spp., *Ditylenchus* spp., *Globodera* spp., *Heterodera* spp., *Longidorus* spp., *Meloidogyne* spp., *Pratylenchus* spp., *Radopholus similis*, *Trichodorus* spp., *Tylenchulus semipenetrans*, *Xiphinema* spp.

- 40 En otra realización más, las plagas de plantas son virus y las formulaciones agroquímicas de la divulgación están dirigidas al tratamiento de una infección vírica o inhibición de la infectividad vírica en una planta, el virus de plantas se selecciona de un alfamovirus, un allexivirus, un alfacriptovirus, un anulavirus, un apscaviroide, un aureusvirus, un avenavirus, un aisunviroide, un badnavirus, un begomovirus, un benivirus, un betacriptovirus, un betaflexiviridae, un bromovirus, un bimovirus, un capilovirus, un carlavirus, un carmovirus, un caulimovirus, un cavemovirus, un queravirus, un closterovirus, un cocadviroide, un coleviroide, un comovirus, un crinivirus, un cucumovirus, un curtovirus, un citorabdovirus, un diuntovirus, un enamovirus, un umbravirus y virus satélite de tipo B, un fabavirus, un fijivirus, un furovirus, un hordeivirus, un hostuviroide, un ideovirus, un ilarvirus, un ipomovirus, un luteovirus, un maclomovirus, un macluravirus, un marafivirus, un mastrevirus, un nunovirus, un necrovirus, un nepovirus, un nucleorabdovirus, un oleavirus, un ofiovirus, un orizavirus, un punicovirus, un pecluvirus, un petuvirus, un fitorreovirus, un polerovirus, un pomovirus, un pospiviroide, un potexvirus, un potivirus, un reovirus, un rabdovirus, un rimovirus, un sadwavirus, un virus tipo SbCMV, un sequivirus, un sobemovirus, un tenuivirus, un virus satélite tipo TNsatV, un tobamovirus, un topocovirus, un tospovirus, un tricovirus, un tritmovirus, un tungrovirus, un timovirus, un umbravirus, un varicosavirus, un vitivirus o un waikavirus.

Formas de antígeno diana

- 55 Se apreciará, basándose en la divulgación de la presente memoria, que para aplicaciones agroquímicas y de control biológico, los polipéptidos de las composiciones como se divulgan en la presente memoria en principio estarán dirigidas contra o se unirán específicamente a varias formas diferentes de la diana de plaga. También se espera que los polipéptidos de las composiciones como se divulgan en la presente memoria se unan a varios análogos, variantes, mutantes, alelos, partes y fragmentos de origen natural o sintéticos de su diana de plaga. Más particularmente, se espera que los polipéptidos de las composiciones como se divulgan en la presente memoria se unan a al menos esos

análogos, variantes, mutantes, alelos, partes y fragmentos de la diana que (aún) contienen el sitio de unión, parte o dominio de la diana natural a la que se unen los polipéptidos.

#### Formulaciones

5 Se prevé que el contenido de polipéptido contenido en la composición agroquímica o de control biológico como se divulga en la presente memoria puede variar dentro de un amplio intervalo y por lo general incumbe al fabricante modificar el intervalo de concentración de un polipéptido particular de acuerdo con la plaga de cultivo específica que se tiene que atenuar.

10 En realizaciones particulares, la presente divulgación proporciona composiciones agroquímicas que comprenden al menos un polipéptido, en las que dicho dominio variable de cadena pesada está presente en una cantidad eficaz para proteger o tratar una planta o una parte de dicha planta de una infección u otra interacción biológica con dicho patógeno de plantas.

En una realización específica, la concentración del polipéptido contenido en la composición agroquímica puede ser de un 0,0001 % a un 50 % en peso.

15 En realizaciones particulares, la presente divulgación proporciona composiciones agroquímicas que comprenden al menos un polipéptido, en las que la concentración del al menos un polipéptido en la composición agroquímica varía de un 0,001 % a un 50 % en peso.

20 En otra realización específica más, la concentración del polipéptido contenido en la composición agroquímica puede ser de un 0,001 % a un 50 % en peso. En otra realización específica más, la concentración del polipéptido contenido en la composición agroquímica puede ser de un 0,01 % a un 50 % en peso. En otra realización específica más, la concentración del polipéptido contenido en la composición agroquímica puede ser de un 0,1 % a un 50 % en peso.

25 En otra realización específica más, la concentración del polipéptido contenido en la composición agroquímica puede ser de un 1 % a un 50 % en peso. En otra realización específica más, la concentración del polipéptido contenido en la composición agroquímica puede ser de un 10 % a un 50 % en peso. En otra realización específica más, la concentración del polipéptido contenido en la composición agroquímica puede ser de un 0,0001 % a un 40 % en peso.

30 En otra realización específica más, la concentración del polipéptido contenido en la composición agroquímica puede ser de un 0,001 % a un 40 % en peso. En otra realización específica más, la concentración del polipéptido contenido en la composición agroquímica puede ser de un 0,01 % a un 40 % en peso. En otra realización específica más, la concentración del polipéptido contenido en la composición agroquímica puede ser de un 0,1 % a un 40 % en peso. En otra realización específica más, la concentración del polipéptido contenido en la composición agroquímica puede ser de un 1 % a un 40 % en peso.

35 En otra realización específica más, la concentración del polipéptido contenido en la composición agroquímica puede ser de un 0,0001 % a un 30 % en peso. En otra realización específica más, la concentración del polipéptido contenido en la composición agroquímica puede ser de un 0,001 % a un 30 % en peso. En otra realización específica más, la concentración del polipéptido contenido en la composición agroquímica puede ser de un 0,01 % a un 30 % en peso.

40 En otra realización específica más, la concentración del polipéptido contenido en la composición agroquímica puede ser de un 0,1 % a un 30 % en peso. En otra realización específica más, la concentración del polipéptido contenido en la composición agroquímica puede ser de un 1 % a un 30 % en peso. En otra realización específica más, la concentración del polipéptido contenido en la composición agroquímica puede ser de un 0,0001 % a un 10 % en peso.

45 En otra realización específica más, la concentración del polipéptido contenido en la composición agroquímica puede ser de un 0,001 % a un 10 % en peso. En otra realización específica más, la concentración del polipéptido contenido en la composición agroquímica puede ser de un 0,01 % a un 10 % en peso. En otra realización específica más, la concentración del polipéptido contenido en la composición agroquímica puede ser de un 0,1 % a un 10 % en peso.

50 En otra realización específica más, la concentración del polipéptido contenido en la composición agroquímica puede ser de un 1 % a un 10 % en peso. En otra realización específica más, la concentración del polipéptido contenido en la composición agroquímica puede ser de un 0,0001 % a un 1 % en peso.

55 En otra realización específica más, la concentración del polipéptido contenido en la composición agroquímica puede ser de un 0,001 % a un 1 % en peso. En otra realización específica más, la concentración del polipéptido contenido en la composición agroquímica puede ser de un 0,01 % a un 1 % en peso. En otra realización específica más, la concentración del polipéptido contenido en la composición agroquímica puede ser de un 0,1 % a un 1 % en peso.

En realizaciones particulares, las composiciones agroquímicas divulgadas en la presente memoria comprenden al menos un polipéptido, que se formula en una disolución acuosa.

En realizaciones particulares adicionales, las composiciones agroquímicas divulgadas en la presente memoria comprenden al menos un polipéptido y comprenden además un vehículo agroquímicamente adecuado y/o uno o más adyuvantes adecuados.

Las composiciones de acuerdo con la divulgación pueden comprender, además del polipéptido antiplagas descrito anteriormente, vehículos sólidos o líquidos que son aceptables en el tratamiento contra plagas de plantas y/o partes de plantas y/o tensioactivos que también son aceptables en el tratamiento contra plagas de plantas y/o partes de plantas. En particular, pueden usarse vehículos inertes y habituales y tensioactivos habituales. Estas composiciones cubren no solamente composiciones listas para aplicarse a las plantas y/o partes de plantas a tratar por inmersión o

usando un dispositivo adecuado, sino también las composiciones concentradas comerciales que tienen que diluirse antes de su aplicación a las plantas y/o partes de plantas.

5 Estas composiciones agroquímicas de acuerdo con la divulgación también pueden contener cualquier tipo de otros ingredientes tales como, por ejemplo, coloides protectores, adhesivos, espesantes, agentes tixotrópicos, agentes penetrantes, estabilizantes, secuestrantes, agentes de textura, agentes aromatizantes, potenciadores del sabor, azúcares, edulcorantes, colorantes y similares. Más en general, las sustancias activas, es decir, el al menos un dominio variable de cadena pesada, puede combinarse con cualquier aditivo sólido o líquido correspondiente a las técnicas de formulación habituales.

10 Estas composiciones agroquímicas de acuerdo con la divulgación también pueden contener cualquier tipo de otro ingrediente activo tal como, por ejemplo, otros ingredientes activos antibacterianos o antifúngicos.

15 El término "vehículo", en la presente divulgación, indica una sustancia orgánica o inorgánica natural o sintética con la que se combina la sustancia activa antiplagas para facilitar su aplicación a plantas y/o una o más partes de plantas. Este vehículo, por lo tanto, en general es inerte y debe ser aceptable en el sector agrícola. El vehículo puede ser sólido (arcillas, silicatos naturales o sintéticos, sílice, resinas, ceras, fertilizantes sólidos y similares) o líquido (agua, alcoholes, en particular butanol y similares).

20 El tensioactivo puede ser un agente emulsionante, un agente dispersante o un agente humectante de tipo iónico o no iónico o una mezcla de dichos tensioactivos. Pueden mencionarse, por ejemplo, sales de poli(ácidos acrílicos), sales de ácidos lignosulfónicos, sales de ácido fenolsulfónico o naftalenosulfónico, policondensados de óxido de etileno con alcoholes grasos o con ácidos grasos o con aminas grasas, fenoles sustituidos (en particular alquilfenoles o arilfenoles), sales de ésteres de ácidos sulfosuccínicos, derivados de taurina (en particular tauratos de alquilo), ésteres fosfóricos de fenoles o alcoholes polioxiethylados, ésteres de ácidos grasos y polioles, sulfato, sulfonato y derivados que contienen grupo funcional fosfato de los compuestos anteriores. La presencia de al menos un tensioactivo en general es esencial cuando el vehículo inerte no es soluble en agua y cuando el agente de vector para la aplicación es agua.

25 Las composiciones como se divulgan en la presente memoria están en sí mismas en formas bastante diversas, sólidas o líquidas.

30 Como formas sólidas de composición, pueden mencionarse polvos espolvoreables (cuyo contenido de sustancia activa puede ser de hasta un 100 %) y gránulos, en particular los obtenidos por extrusión, por compactación, por impregnación de un vehículo granulado, por granulación usando un polvo como material de partida (siendo el contenido de sustancia activa en estos gránulos entre un 0,5 y un 80 % para estos últimos casos). Dichas composiciones sólidas pueden usarse opcionalmente en forma de un líquido que es viscoso en un mayor o menor grado, dependiendo del tipo de aplicación deseada, por ejemplo, por dilución en agua.

Como formas líquidas de composición o formas destinadas a constituir composiciones líquidas durante la aplicación, pueden mencionarse disoluciones, en particular concentrados solubles en agua, emulsiones, concentrados en suspensión, polvos humectables (o polvos de pulverización), aceites y ceras.

35 Los concentrados de suspensión, que pueden aplicarse por pulverización, se preparan para obtener un producto fluido estable que no forme un depósito y habitualmente conteniendo de un 10 a un 75 % de sustancia activa, de un 0,5 a un 15 % de tensioactivos, de un 0,1 a un 10 % de agentes tixotrópicos, de un 0 a un 10% de aditivos apropiados, tales como desespumantes, inhibidores de la corrosión, estabilizantes, agentes penetrantes y adhesivos y, como vehículo, agua o un líquido orgánico en que la sustancia activa no es soluble o no es muy soluble: pueden disolverse algunos sólidos orgánicos o sales inorgánicas en el vehículo para ayudar a evitar la sedimentación o como antihielos para agua.

40 Las composiciones agroquímicas como se divulgan en la presente memoria pueden usarse tal cual, en forma de sus formulaciones o como las formas de uso preparadas a partir de las mismas, tales como generador de aerosoles, suspensión de cápsulas, concentrado nebulizador en frío, concentrado nebulizador en caliente, gránulo encapsulado, gránulo fino, concentrado fluido para tratamiento de semillas, disoluciones listas para su uso, polvo espolvoreable, concentrado emulsionable, emulsión de aceite en agua, emulsión de agua en aceite, macrogránulo, macrogránulo, polvo dispersable en aceite, concentrado fluido miscible en aceite, líquido miscible en aceite, espumas, pasta, semilla recubierta con un plaguicida, concentrado de suspensión (concentrado fluido), suspensiones-emulsiones-concentrados, concentrado soluble, suspensiones, polvo soluble, gránulo, gránulos solubles en agua o comprimidos, polvo soluble en agua para tratamiento de semillas, polvo humectable, materiales naturales y sintéticos impregnados con compuesto activo, microencapsulación en materiales poliméricos y en fundas para semillas, así como formulaciones de nebulizador en frío y en caliente-ULV, gas (a presión), producto que genera gas, sembrar barritas cilíndricas, polvo para tratamiento de semillas en seco, disolución para tratamiento de semillas, líquido de volumen ultra bajo (ULV), suspensión de volumen ultra bajo (ULV), gránulos dispersables en agua y comprimidos, polvo dispersable en agua para tratamiento de purines.

55 Estas formulaciones se preparan de una manera conocida mezclando los compuestos activos o combinaciones de compuestos activos con aditivos habituales tales como, por ejemplo, auxiliares habituales y también disolventes o diluyentes, emulsionantes, dispersantes y/o agente de unión o fijación, agentes humectantes, repelentes del agua, si

fuera apropiado secativos y estabilizantes de UV, colorantes, pigmentos, desespumantes, conservantes, espesantes secundarios, adhesivos, giberelinas y agua, también auxiliares de procesamiento adicionales.

5 Estas composiciones incluyen no solamente composiciones que están listas para aplicarse a la planta o semilla a tratar mediante un dispositivo adecuado, tal como dispositivo de pulverización o espolvoreo, sino también composiciones comerciales concentradas que deben diluirse antes de su aplicación al cultivo.

#### Métodos de protección o tratamiento de plantas

10 En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona métodos para proteger o tratar una planta o una parte de una planta de una infección u otra interacción biológica con un patógeno de plantas, que comprende al menos la etapa de aplicar directa o indirectamente a la planta o a una parte de la planta una composición agroquímica como se divulga en la presente memoria en condiciones eficaces para proteger o tratar la planta o una parte de la planta contra la infección o la interacción biológica con el patógeno de plantas.

15 En realizaciones particulares, estos métodos comprenden aplicar directa o indirectamente a la planta o a una parte de la planta una composición agroquímica como se divulga en la presente memoria a una tasa de aplicación mayor de 50 g de la composición agroquímica por hectárea, tal como, aunque sin limitación, una tasa de aplicación mayor de 75 g de la composición agroquímica por hectárea, tal como una tasa de aplicación mayor de 100 g de la composición agroquímica por hectárea, o en particular una tasa de aplicación mayor de 200 g de la composición agroquímica por hectárea.

20 En realizaciones particulares, estos métodos comprenden aplicar directa o indirectamente a la planta o una parte de la planta una composición agroquímica como se divulga en la presente memoria a una tasa de aplicación entre 50 g y 200 g de la composición agroquímica por hectárea, tal como, aunque sin limitación, una tasa de aplicación entre 50 g y 200 g de la composición agroquímica por hectárea, en particular una tasa de aplicación entre 75 g y 175 g de la composición agroquímica por hectárea, tal como entre 75 g y 150 g de la composición agroquímica por hectárea o entre 75 g y 125 g por hectárea.

25 En otra realización más, la divulgación proporciona métodos para combatir plagas de plantas, que son métodos que comprenden aplicar una composición agroquímica o de control biológico de acuerdo con la divulgación a una planta, tal como un cultivo, o una parte de una planta o un cultivo, a una tasa de aplicación por debajo de 50 g de dicho polipéptido por hectárea. En realizaciones específicas, la tasa de aplicación está por debajo de 45 g/ha, por debajo de 40 g/ha, por debajo de 35 g/ha, por debajo de 30 g/ha, por debajo de 25 g/ha, por debajo de 20 g/ha, por debajo de 15 g/ha, por debajo de 10 g/ha, por debajo de 5 g/ha, por debajo de 1 g/ha o incluso cantidades inferiores de polipéptido/ha.

30 Se entiende que, dependiendo del cultivo y la presión ambiental de las plagas de plantas, el agricultor puede variar la tasa de aplicación. Estas variaciones de las tasas de aplicación se especifican en la hoja técnica aportada con la composición agroquímica específica.

35 En otra realización más, la divulgación proporciona el uso de las composiciones agroquímicas o de control biológico de la divulgación para combatir plagas de plantas.

40 La aplicación de una composición agroquímica o de control biológico de acuerdo con la divulgación a un cultivo puede hacerse usando cualquier método adecuado para aplicar una composición agroquímica o de control biológico a un cultivo incluyendo, aunque sin limitación, pulverización (incluyendo pulverización de volumen alto (HV), volumen bajo (LV) y volumen ultra bajo (ULV)), cepillado, abono, goteo, recubrimiento, inmersión, sumersión, difusión, nebulización, aplicación como gotas pequeñas, un rocío o un aerosol.

45 Por tanto, en realizaciones particulares, los métodos para proteger o tratar una planta o una parte de una planta de una infección u otra interacción biológica con un patógeno de plantas como se divulga en la presente memoria, comprenden aplicar la composición agroquímica directa o indirectamente a la planta o a una parte de la planta por pulverización, atomizado, formación de espuma, nebulización, cultivo en hidrocultivo, cultivo en hidroponía, recubrimiento, inmersión y/o encrustamiento.

En determinadas realizaciones particulares, la presente divulgación proporciona métodos de inhibición, prevención, reducción o control del crecimiento de un patógeno de plantas, que comprende al menos la etapa de aplicar directa o indirectamente a una planta o a una parte de dicha planta una composición agroquímica como se divulga en la presente memoria.

50 En otras determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos para destruir un patógeno de plantas, que comprende al menos la etapa de aplicar directa o indirectamente a una planta o a una parte de dicha planta una composición agroquímica como se divulga en la presente memoria.

Como alternativa, la tasa de aplicación de la composición agroquímica de acuerdo con la divulgación, que significa la cantidad de la composición agroquímica que se aplica al cultivo, es tal que se aplica menos de 50 g, 45 g, 40 g, 35 g,

30 g, 25 g, 20 g, 15 g, 10 g, 5 g, 1 g o incluso por debajo de 1 g del polipéptido, comprendido en la composición agroquímica o de control biológico de acuerdo con la divulgación, al cultivo por hectárea.

De acuerdo con los métodos como se divulgan en la presente memoria, la composición agroquímica o de control biológico puede aplicarse una vez a un cultivo o puede aplicarse dos o más veces después de cada uno con un intervalo entre cada dos aplicaciones. De acuerdo con el método de la presente divulgación, la composición agroquímica o de control biológico de acuerdo con la divulgación puede aplicarse en solitario o en mezcla con otros materiales, preferiblemente otras composiciones agroquímicas o de control biológico, al cultivo; como alternativa, la composición agroquímica o de control biológico de acuerdo con la divulgación puede aplicarse por separado al cultivo con otros materiales, preferiblemente otras composiciones agroquímicas o de control biológico, aplicados en diferentes momentos al mismo cultivo. De acuerdo con el método de la presente divulgación, la composición agroquímica o de control biológico de acuerdo con la divulgación puede aplicarse al cultivo de forma profiláctica o, como alternativa, puede aplicarse una vez que las plagas diana se han identificado en el cultivo particular a tratar.

Las composiciones agroquímicas como se divulgan en la presente memoria pueden aplicarse directamente a una planta, a un cultivo o a una o más partes de la planta por los métodos mencionados anteriormente, tal como directamente a la planta completa o directamente a una o más partes de la planta, en una fase antes de la recolección o después de la recolección. En determinadas realizaciones adicionales, las composiciones agroquímicas como se divulgan en la presente memoria pueden aplicarse directamente a una o más partes de la planta por los métodos mencionados anteriormente, tal como directamente a los pedúnculos, hojas, tubérculos, tallos, brotes, las semillas, los frutos, las raíces, las flores, los granos, las yemas, etc.

El método de tratamiento como se divulga en la presente memoria también puede usarse en el campo de protección de bienes de almacenamiento contra el ataque de patógenos de plantas. De acuerdo con la presente divulgación, se entiende que la expresión "bienes de almacenamiento" indica sustancias naturales de origen vegetal o animal y sus formas procesadas, que se han recogido del ciclo vital natural o para las que se desea protección a largo plazo. Los bienes de almacenamiento de origen vegetal, tales como plantas o partes de las mismas, por ejemplo, pedúnculos, hojas, tubérculos, semillas, frutos o granos, pueden protegerse en el estado recién recogido o en forma procesada, tal como presecada, humedecida, triturada, molida, prensada o tostada. También dentro de la definición de bienes de almacenamiento está la madera, ya sea en forma de madera en bruto, tal como madera de construcción, postes de electricidad y barreras, o en forma de artículos acabados, tales como mobiliario u objetos hechos de madera. Los bienes de almacenamiento de origen animal son curtidos, cuero, pieles, pelos y similares. Las combinaciones de acuerdo con la presente divulgación pueden evitar los efectos poco ventajosos tales como deterioro, decoloración o moho. Preferiblemente, se entiende que "bienes de almacenamiento" indica sustancias naturales de origen vegetal y sus formas procesadas, más preferiblemente frutos y sus formas procesadas, tales como pomos, drupas, bayas y cítricos y sus formas procesadas.

Las composiciones agroquímicas como se divulgan en la presente memoria también pueden aplicarse indirectamente a una planta, a un cultivo o a una o más partes de la planta por los métodos mencionados anteriormente, tal como indirectamente a la planta completa o indirectamente a una o más partes de la planta, en una fase antes de la recolección o después de la recolección. Por tanto, en determinadas realizaciones, las composiciones agroquímicas como se divulgan en la presente memoria pueden aplicarse indirectamente a una planta, a un cultivo o a una o más partes de la planta por los métodos mencionados anteriormente, tal como aplicando la composición agroquímica a los alrededores o al medio en que la planta o la una o más partes de la planta están creciendo o están almacenadas, tal como, por ejemplo, aunque sin limitación, el aire, el suelo, el cultivo hidropónico, el hidrocultivo o el medio líquido tal como, por ejemplo, el medio líquido acuoso o agua en que la planta o la una o más partes de la planta están creciendo o están almacenadas.

Por tanto, debe entender en general en el contexto de esta solicitud que el tratamiento de plantas y partes de plantas con las composiciones agroquímicas como se divulgan en la presente memoria se realiza directamente o mediante la acción de su entorno, hábitat o zona de almacenamiento por medio de métodos de tratamiento normales, por ejemplo, riego (empapado), irrigación por goteo, pulverización, vaporización, atomizado, difusión, espolvoreo, formación de espuma, propagación y como un polvo. Además, es posible aplicar las composiciones mediante el método de volumen ultrabajo, o inyectar la preparación de compuesto activo o el propio compuesto activo en el suelo.

En realizaciones particulares, los métodos para proteger o tratar una planta o una parte de una planta de una infección u otra interacción biológica con un patógeno de plantas como se divulga en la presente memoria comprende aplicar la composición agroquímica directa o indirectamente a la planta o a una parte de la planta en una fase antes de la recolección o después de la recolección.

De acuerdo con realizaciones específicas, el producto recolectado es un fruto, flor, fruto seco u hortaliza, un fruto u hortaliza con piel no comestible, preferiblemente seleccionado de aguacates, bananas, plátanos, limones, pomelos, melones, naranjas, piñas, kiwis, guayabas, mandarinas, mangos y calabaza, si se prefiere, más preferiblemente bananas, naranjas, limones y melocotones, en particular bananas. De acuerdo con realizaciones específicas adicionales, el producto recolectado es una flor cortada de plantas ornamentales, preferiblemente seleccionadas de *Alstroemeria*, *Carnation*, *Chrysanthemum*, *Freesia*, *Gerbera*, *Gladiolus*, aliento de bebé (especie *Gypsophila*), *Helianthus*, *Hydrangea*, *Lilium*, *Lisianthus*, rosas y flores de verano.

La especie de planta a la que puede aplicarse las composiciones agroquímicas como se divulgan en la presente memoria puede ser, por ejemplo, aunque sin limitación, maíz, soja, alfalfa, algodón, girasol, semillas oleaginosas de *Brassica* tal como *Brassica napus* (por ejemplo, canola, colza), *Brassica rapa*, *B. juncea* (por ejemplo, mostaza (de campo)) y *Brassica carinata*, *Arecaceae* sp. (por ejemplo, palma, coco), arroz, trigo, remolacha azucarera, caña de azúcar, avena, centeno cebada, mijo y sorgo, triticale, lino, fruto secos, uvas y vides y diversas frutas y hortalizas de diversos taxones botánicos, por ejemplo, *Rosaceae* sp. (por ejemplo, pomos tales como manzanas y peras, pero también drupas tales como albaricoques, cerezas, almendras, ciruelas y melocotones, y bayas tales como fresas, frambuesas, pasas rojas y negras y grosellas), *Ribesioideae* sp., *Juglandaceae* sp., *Betulaceae* sp., *Anacardiaceae* sp., *Fagaceae* sp., *Moraceae* sp., *Oleaceae* sp. (por ejemplo, olivo), *Actinidaceae* sp., *Lauraceae* sp. (por ejemplo, aguacate, canela, alcanfor), *Musaceae* sp. (por ejemplo, árboles bananeros y plataneros), *Rubiaceae* sp. (por ejemplo, café), *Theaceae* sp. (por ejemplo, té), *Sterculiaceae* sp., *Rutaceae* sp. (por ejemplo, limones, naranjas, mandarinas y pomelos); *Solanaceae* sp. (por ejemplo, tomates, patatas, pimientos, pimientos dulces, berenjenas, tabaco), *Liliaceae* sp., *Compositae* sp. (por ejemplo, lechuga, alcachofas y achicoria, incluyendo achicoria de raíz, endivia o achicoria común), *Umbelliferae* sp. (por ejemplo, zanahorias, perejil, apio y apionabo), *Cucurbitaceae* sp. (por ejemplo, pepinos, incluyendo pepinillos, calabazas, sandias, zapallos y melones), *Alliaceae* sp. (por ejemplo, puerros y cebollas), *Cruciferae* sp. (por ejemplo, col blanca, col roja, brécol, coliflor, coles de Bruselas, pak choi, kohlrabi, rábanos, rábano picante, berro y col china), *Leguminosae* sp. (por ejemplo, cacahuets, guisantes, lentejas y judías, por ejemplo, judías comunes y judías verdes), *Chenopodiaceae* sp. (por ejemplo, acelgas, remolacha forrajera, espinacas, raíz de remolacha), *Linaceae* sp. (por ejemplo, cáñamo), *Cannabaceae* sp. (por ejemplo, cannabis), *Malvaceae* sp. (por ejemplo, okra, cacao), *Papaveraceae* (por ejemplo, amapola), *Asparagaceae* (por ejemplo, espárrago); plantas útiles y plantas ornamentales en el jardín y bosques incluyendo turba, césped, pasto y *Stevia rebaudiana*; y en cada caso tipos modificados genéticamente de estas plantas.

En una realización preferida de los métodos de tratamiento divulgados en la presente memoria, el cultivo se selecciona del grupo que consiste en cultivos de campo, céspedes, frutales y hortalizas, pastos, árboles y plantas ornamentales.

En determinados aspectos, la presente divulgación, por tanto, proporciona también métodos de tratamiento después de la recolección para proteger o tratar una planta recolectada o una parte recolectada de la planta de una infección u otra interacción biológica con un patógeno de plantas, que comprende al menos la etapa de aplicar directa o indirectamente a la planta recolectada o a una parte recolectada de la planta una composición agroquímica como se divulga en la presente memoria en condiciones eficaces para proteger o tratar la planta recolectada o una parte recolectada de la planta contra la infección o interacción biológica con el patógeno de plantas. De acuerdo con realizaciones específicas, el producto recolectado es un fruto, flor, fruto seco u hortaliza, un fruto u hortaliza con piel no comestible, preferiblemente seleccionado de aguacates, bananas, plátanos, limones, pomelos, melones, naranjas, piñas, kiwis, guayabas, mandarinas, mangos y calabaza, se prefiere, más preferiblemente bananas, naranjas, limones y melocotones, en particular bananas. De acuerdo con realizaciones específicas adicionales, el producto recolectado es una flor cortada de plantas ornamentales, preferiblemente seleccionadas de *Alstroemeria*, *Carnation*, *Chrysanthemum*, *Freesia*, *Gerbera*, *Gladiolus*, aliento de bebé (especie *Gypsophila*), *Helianthus*, *Hydrangea*, *Lilium*, *Lisianthus*, rosas y flores de verano. De acuerdo con realizaciones específicas, el producto recolectado es césped o madera cortada.

Los trastornos después de la recolección son, por ejemplo, manchas lenticulares, quemadura, caída senescente, ahoyado amargo, escaldadura, corazón acuoso, oscurecimiento, descomposición vascular, lesión por CO<sub>2</sub>, deficiencia de CO<sub>2</sub> u O<sub>2</sub> y reblandecimiento. Las enfermedades fúngicas pueden estar causadas, por ejemplo, por los siguientes hongos: *Mycosphaerella* spp., *Mycosphaerella musae*, *Mycosphaerella fragariae*, *Mycosphaerella citri*; *Mucor* spp., por ejemplo, *Mucor piriformis*; *Monilinia* spp., por ejemplo, *Monilinia fructigena*, *Monilinia laxa*; *Phomopsis* spp., *Phomopsis natalensis*; *Colletotrichum* spp., por ejemplo, *Colletotrichum musae*, *Colletotrichum gloeosporioides*, *Colletotrichum coccodes*; *Verticillium* spp., por ejemplo, *Verticillium theobromae*; *Nigrospora* spp.; *Botrytis* spp., por ejemplo, *Botrytis cinerea*; *Diplodia* spp., por ejemplo, *Diplodia citri*; *Pezizula* spp.; *Alternaria* spp., por ejemplo, *Alternaria citri*, *Alternaria alternata*; *Septoria* spp., por ejemplo, *Septoria depressa*; *Venturia* spp., por ejemplo, *Venturia inaequalis*, *Venturia pyrina*; *Rhizopus* spp., por ejemplo, *Rhizopus stolonifer*, *Rhizopus oryzae*; *Glomerella* spp., por ejemplo, *Glomerella cingulata*; *Sclerotinia* spp., por ejemplo, *Sclerotinia fruiticola*; *Ceratocystis* spp., por ejemplo, *Ceratocystis paradoxa*; *Fusarium* spp., por ejemplo, *Fusarium semitectum*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium solani*, *Fusarium oxysporum*; *Cladosporium* spp., por ejemplo, *Cladosporium fulvum*, *Cladosporium cladosporioides*, *Cladosporium cucumerinum*, *Cladosporium musae*; *Penicillium* spp., por ejemplo, *Penicillium funiculosum*, *Penicillium expansum*, *Penicillium digitatum*, *Penicillium italicum*; *Phytophthora* spp., por ejemplo, *Phytophthora citrophthora*, *Phytophthora fragariae*, *Phytophthora cactorum*, *Phytophthora parasitica*; *Phacydiopycnis* spp., por ejemplo, *Phacydiopycnis malirum*; *Gloeosporium* spp., por ejemplo, *Gloeosporium album*, *Gloeosporium perennans*, *Gloeosporium fructigenum*, *Gloeosporium singulata*; *Geotrichum* spp., por ejemplo, *Geotrichum candidum*; *Phlyctaena* spp., por ejemplo, *Phlyctaena vagabunda*; *Cylindrocarpon* spp., por ejemplo, *Cylindrocarpon mail*; *Stemphyllium* spp., por ejemplo, *Stemphyllium vesica um*; *Thielaviopsis* spp., por ejemplo, *Thielaviopsis paradoxy*; *Aspergillus* spp., por ejemplo, *Aspergillus niger*, *Aspergillus carbonari us*; *Nectria* spp., por ejemplo, *Nectria galligena*; *Cercospora* spp., por ejemplo, *Cercospora angreci*, *Cercospora apii*, *Cercospora atrofiliformis*, *Cercospora musae*, *Cercospora zeaemaydis*.

En aspectos adicionales, la presente divulgación proporciona usos de las composiciones agroquímicas como se divulgan en la presente memoria como agente antiplagas, tal como, por ejemplo, un agente biostático o un agente plaguicida incluyendo, aunque sin limitación, un agente fungistático o fungicida.

En una realización particular, las plagas de plantas combatidas por el método de acuerdo con la presente divulgación son hongos patógenos de plantas como se define anteriormente. El número de lesiones, tamaño de las lesiones y grado de esporulación de los patógenos fúngicos pueden todos disminuirse como resultado de la aplicación del método de acuerdo con la presente divulgación.

5 Aplicaciones médicas

En otras determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos para proteger o curar a un ser humano o animal de una infección por una plaga o en particular un hongo, que comprende al menos la etapa de aplicar directa o indirectamente al ser humano o animal o a una parte del ser humano o animal una composición que comprende al menos un polipéptido que se une específicamente a una plaga, tal como, aunque sin imitación, un hongo, en condiciones eficaces para proteger o curar al ser humano o animal de la plaga.

Por consiguiente, la presente divulgación proporciona polipéptidos que se unen específicamente a una diana de plaga o para su uso en un método para la prevención y/o tratamiento de al menos una enfermedad o un trastorno causado por una plaga, tal como, por ejemplo, una enfermedad y/o trastorno causado por un hongo. En realizaciones particulares, la presente divulgación también proporciona métodos para la prevención y/o tratamiento de al menos una enfermedad y/o trastorno causado por una plaga, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad farmacéuticamente eficaz de una o más secuencias de aminoácidos, polipéptidos y/o composiciones farmacéuticas como se divulgan en la presente memoria. En particular, la cantidad farmacéuticamente activa puede ser una cantidad que es suficiente (para crear un nivel de la secuencia de aminoácidos o polipéptido en circulación) para inhibir, evitar o disminuir una o más actividades biológicas o rutas de la plaga a la que se ha unido de este modo.

Por lo tanto, en determinados aspectos, la presente divulgación proporciona composiciones que comprenden al menos un polipéptido que se une específicamente a una plaga para su uso como agente antiplagas en un sujeto, tal como un animal o un ser humano, que padece una enfermedad y/o trastorno causado por una plaga (por ejemplo, un hongo).

En realizaciones específicas, el agente antiplagas es un agente biostático o plaguicida. En realizaciones específicas, el agente antiplagas es un agente fungistático o fungicida.

Además, en determinados aspectos, la presente divulgación proporciona métodos para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad y/o trastorno causado por una plaga, que son métodos que comprenden las etapas de:

- (a) proporcionar una secuencia de aminoácidos, polipéptido o composición como se divulga en la presente memoria.
- (b) administrar la secuencia de aminoácidos, polipéptido o composición farmacéutica a un paciente que padece la enfermedad y/o trastorno causado por una plaga.

La eficacia de los polipéptidos como se divulgan en la presente memoria y de composiciones que comprenden los mismos puede ensayarse usando cualquier ensayo *in vitro* adecuado, ensayo celular, ensayo *in vivo* y/o modelo animal conocido *per se*, o cualquier combinación de los mismos, dependiendo de la enfermedad específica o trastorno implicado. Los ensayos y modelos animales adecuados estarán claros para los expertos en la materia, así como los ensayos y modelos animales usados en la parte experimental a continuación y en la técnica anterior citada en la presente memoria. Los expertos en la materia en general podrán seleccionar un ensayo *in vitro* adecuado, ensayo celular o modelo animal para ensayar las secuencias de aminoácidos y polipéptidos como se divulgan en la presente memoria para la unión a una diana de plaga o antígeno de plaga o por su capacidad de afectar a la actividad de una diana de plaga o antígeno de plaga, y/o los mecanismos biológicos en que está implicado; así como para un efecto terapéutico y/o profiláctico con respecto a una o más enfermedades y trastornos que están asociados con el antígeno de plaga.

Composiciones farmacéuticas

En un aspecto adicional más, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una o más secuencias de aminoácidos, polipéptidos y/o secuencias de ácido nucleico como se divulgan en la presente memoria y opcionalmente al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, (también denominadas en la presente memoria composiciones farmacéuticas de la divulgación). De acuerdo con determinadas realizaciones particulares, las composiciones farmacéuticas como se divulgan en la presente memoria pueden comprender opcionalmente además al menos un compuesto farmacéuticamente activo distinto.

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden usarse en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la plaga, tal como un hongo, cuya diana de plaga se une a los polipéptidos divulgados en la presente memoria.

En particular, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden polipéptidos que son adecuados para uso profiláctico, terapéutico y/o de diagnóstico en un animal de sangre caliente y, en particular, en un mamífero y más en particular en un ser humano.

La presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden secuencias de aminoácidos y polipéptidos como se divulgan en la presente memoria que pueden usarse con fines veterinarios en la prevención y/o tratamiento o diagnóstico de una o más enfermedades, trastornos o afecciones asociados con la plaga, tal como por ejemplo un hongo cuya diana de plaga se une a los polipéptidos divulgados en la presente memoria.

5 En general, para uso farmacéutico, los polipéptidos como se divulgan en la presente memoria pueden formularse como una preparación farmacéutica o composiciones que comprenden al menos un polipéptido como se divulga en la presente memoria y al menos un vehículo, diluyente o excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más polipéptidos farmacéuticamente activos y/o compuestos adicionales. Dicha formulación puede ser adecuada para administración oral, parenteral, tópica o para administración por inhalación. Por tanto, las  
10 secuencias de aminoácidos o polipéptidos como se divulgan en la presente memoria y/o las composiciones que comprenden las mismas pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, intraperitoneal (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular, transdérmica, tópica, mediante un supositorio, por inhalación, de nuevo dependiendo de la formulación farmacéutica o composición específica a usar. El médico podrá seleccionar una vía adecuada de administración y una formulación farmacéutica o composición adecuada a usar en dicha administración.

15 Las composiciones farmacéuticas también pueden contener aglutinantes, agentes disgregantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes adecuados. Los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden recubrirse, por ejemplo, con gelatina, cera o azúcar y similares. Además, las secuencias de aminoácidos y polipéptidos como se divulgan en la presente memoria pueden incorporarse en preparaciones y dispositivos de liberación mantenida.

20 Las formas de dosificación farmacéutica adecuadas para inyección o infusión pueden incluir disoluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo que están adaptadas para la preparación improvisada de disoluciones o dispersiones inyectables o infundibles estériles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma galénica final debe ser estéril, líquida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El medio o vehículo líquido puede ser un disolvente o medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo atóxicos y mezclas adecuadas de los  
25 mismos. Opcionalmente pueden añadirse agentes antibacterianos y antifúngicos y similares.

Las dosificaciones útiles de las secuencias de aminoácidos y polipéptidos como se divulgan en la presente memoria pueden determinarse comparando su actividad *in vitro* y actividad *in vivo* en modelos animales. Los métodos para la extrapolación de dosificaciones eficaces en ratones y otros animales a seres humanos son conocidos por los expertos en la materia.  
30

La cantidad de las secuencias de aminoácidos y polipéptidos como se divulgan en la presente memoria requerida para su uso en la profilaxis y/o tratamiento puede variar no solamente con la secuencia de aminoácidos particular o polipéptido seleccionado, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se esté tratando y la edad y estado del paciente y finalmente será a juicio del médico o clínico a cargo. Además, la dosificación de las  
35 secuencias de aminoácidos y polipéptidos como se divulgan en la presente memoria puede variar dependiendo de la célula diana, tumor, tejido, injerto u órgano.

Las secuencias de aminoácidos o polipéptidos como se divulgan en la presente memoria y/o las composiciones que comprenden los mismos se administran de acuerdo con una pauta de tratamiento que es adecuada para prevenir y/o tratar la enfermedad o trastorno a pronosticar, diagnosticar, prevenir o tratar. El médico en general podrá determinar una pauta de tratamiento adecuada. En general, la pauta de tratamiento comprenderá la administración de una o más  
40 secuencias de aminoácidos o polipéptidos como se divulgan en la presente memoria, o de una o más composiciones que comprenden los mismos, en una o más cantidades o dosis farmacéuticamente eficaces.

La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una sola dosis o como dosis divididas (que de nuevo pueden subdosificarse) administradas a intervalos apropiados. Una pauta de administración podría incluir tratamiento a largo plazo (es decir, a al menos dos semanas y, por ejemplo, varios meses o años) o diario.  
45

Las secuencias de aminoácidos o polipéptidos como se divulgan en la presente memoria se administrarán en una cantidad que se determinará por el facultativo médico basándose, entre otras cosas, en la gravedad de la afección y el paciente a tratar. Típicamente, para cada indicación de la enfermedad se determinará una dosificación óptica que específica la cantidad a administrar por kg de peso corporal por día, de forma continua (por ejemplo, por infusión),  
50 como una sola dosis diaria o como múltiples dosis divididas durante el día. El médico en general podrá determinar una dosis diaria adecuada, dependiendo de los factores mencionados en la presente memoria. También estará claro que, en casos específicos, el médico puede elegir desviarse de estas cantidades, por ejemplo, basándose en los factores citados anteriormente y su criterio experto.

En particular, las secuencias de aminoácidos o polipéptidos como se divulgan en la presente memoria pueden usarse en combinación con otros compuestos o principios farmacéuticamente activos que se usan o pueden usarse para la  
55 prevención y/o tratamiento de las enfermedades y trastornos citados en la presente memoria, pudiendo obtenerse o no un efecto sinérgico como resultado de ello. Ejemplos de dichos compuestos y principios, así como vías, métodos y formulaciones farmacéuticas o composiciones para administrarlos estarán claros para el médico.

Las composiciones de la divulgación pueden usarse junto con antifúngicos conocidos. Antifúngicos conocidos incluyen, aunque sin limitación, azoles, (por ejemplo, fluconazol, itraconazol), polienos (por ejemplo, anfotericina B), flucitosina e inhibidores de la escualeno epoxidasa (por ejemplo, terbinafina) [véase también la referencia 57]. Las composiciones también pueden usarse junto con antiviricos conocidos, por ejemplo, inhibidores de proteasa de VIH, un 2',3'-didesoxinucleósido (por ejemplo, DDC, DDI), 3'-azido-2',3'-didesoxinucleósidos (AZT), 3'-fluoro-2',3'-didesoxinucleósido (FLT), 2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxinucleósidos (por ejemplo, D4C, D4T) y derivados carbocíclicos de los mismos (por ejemplo, carbovir), 2'-fluoro-ara-2',3'-didesoxinucleósidos, derivados de 1,3-dioxolano (por ejemplo 2',3'-didesoxil-3'-tiacitidina), análogos de oxetanocina y derivados carbocíclicos de los mismos (por ejemplo, ciclobut-G) y los derivados 9-(2-fosfonilmetoxietil)adenina (PMEA) y 9-(3-fluoro-2-fosfonilmetoxipropil)adenina (FPMPA), tetrahidro-imidazo[4,5,1jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)ona (TIBO), 1-[(2-hidroxi)etil]-6-(feniltio)timina (HEPT), dipirido[3,2-b:2',3'-e]-[1,4]diazepin-6-ona (nevirapina) y derivados de piridin-2(1H)ona, 3TC, etc.

Las secuencias de aminoácidos, polipéptidos y composiciones farmacéuticas son particularmente útiles para tratar infecciones en animales y seres humanos de especies de *Candida*, tales como *C. albicans*; especie de *Cryptococcus* tales como *C. neoformans*; especies de *Enterococcus* tales como *E. faecalis*; especies de *Streptococcus* tales como *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. agalactiae* y *S. pyogenes*; especies de *Leishmania* tales como *L. major* y *L. infantum*; especies de *Acanthamoeba* tales como *A. castellanii*; especies de *Aspergillus* tales como *A. fumigatus* y *A. flavus*; especie de *Pneumocystis* tales como *P. carinii*; especies de *Mycobacterium* tales como *M. tuberculosis*; especies de *Pseudomonas* tales como *P. aeruginosa*; especies de *Staphylococcus* tales como *S. aureus*; especies de *Salmonella* tales como *S. typhimurium*; especies de *Coccidioides* tales como *C. immitis*; especies de *Trichophyton* tales como *T. verrucosum*; especies de *Blastomyces* tales como *B. dermatitidis*; especies de *Histoplasma* tales como *H. capsulatum*; especies de *Paracoccidioides* tales como *P. brasiliensis*; especies de *Pythium* tales como *P. insidiosum*; y especies de *Escherichia* tales como *E. coli*. Las secuencias de aminoácidos, polipéptidos y composiciones farmacéuticas son particularmente útiles para tratar enfermedades que incluyen, aunque sin limitación: candidiasis, aspergilosis, criptococcosis, dermatomicosis, esporotricosis y otras micosis subcutáneas, blastomicosis, histoplasmosis, coccidiomicosis, paracoccidiomicosis, neumocistosis, candidiasis, tuberculosis, micobacteriosis, infecciones respiratorias, escarlatina, neumonía, impétigo, fiebre reumática, sepsis, septicemia, leishmaniasis cutánea y visceral, acantamebiasis corneana, queratitis, fibrosis quística, fiebre tifoidea, gastroenteritis y síndrome hemolítico-urémico. La actividad anti-*C. albicans* es particularmente útil para tratar infecciones en pacientes con sida.

#### Métodos de producción y fabricación de los polipéptidos

La divulgación proporciona además métodos para preparar o generar las secuencias polipeptídicas, así como métodos para producir ácidos nucleicos que codifican estos y células hospedadoras, productos y composiciones que comprenden estas secuencias polipeptídicas. Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes de dichos métodos llegarán a estar claros a partir de la descripción adicional de la presente memoria,

Como estará claro para un experto en la materia, un método particularmente útil para preparar secuencias polipeptídicas como se divulgan en la presente memoria comprende en general las etapas de:

- (a) expresar una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia polipeptídica como se divulga en la presente memoria o un vector o construcción genética de una secuencia de nucleótidos que codifica esa secuencia polipeptídica y
- (b) opcionalmente aislar y/o purificar la secuencia polipeptídica.

En realizaciones particulares previstas en la presente memoria, las secuencias polipeptídicas específicas de plaga pueden obtenerse por métodos que implican generar una colección aleatoria de secuencias de aminoácidos y cribar esta colección para una secuencia de aminoácidos que pueda unirse específicamente a una diana de plaga.

Por consiguiente, en realizaciones particulares, los métodos para preparar una secuencia polipeptídica como se divulga en la presente memoria comprenden las etapas de

- a) proporcionar una serie, conjunto o colección de secuencias de aminoácidos; y
- b) cribar dicha serie, conjunto o colección de secuencias de aminoácidos que pueden unirse a y/o tienen afinidad por la diana de plaga
- y
- c) aislar la una o más secuencias de aminoácidos que pueden unirse y/o tienen afinidad por la diana de plaga.

En dicho método, la serie, conjunto o colección de secuencias polipeptídicas puede ser cualquier serie, conjunto o colección adecuada de secuencias de aminoácidos. Por ejemplo, la serie, conjunto o colección de secuencias de aminoácidos puede ser una serie, conjunto o colección de secuencias de fragmentos de inmunoglobulina (como se divulgan en la presente memoria), tal como una serie, conjunto o colección sin tratamiento previo de secuencias de fragmentos de inmunoglobulina; una serie, conjunto o colección sintética o semisintética de secuencias de fragmentos de inmunoglobulina; y/o una serie, conjunto o colección de secuencias de fragmentos de inmunoglobulina que se han sometido a maduración de la afinidad.

En realizaciones particulares de este método, la serie, conjunto o colección de secuencias de aminoácidos puede ser una serie, conjunto o colección inmunitaria de secuencias de fragmentos de inmunoglobulina, por ejemplo, derivadas

de un mamífero que se ha inmunizado adecuadamente con una diana de plaga o con un determinante antigénico adecuado basado en la misma o derivado de la misma, tal como una parte, fragmento, región, dominio, bucle antigénico u otro epítipo del mismo. En un aspecto particular dicho determinante antigénico puede ser una parte, región, dominio, bucle extracelular u otro epítipo o epítipos extracelulares.

5 En los métodos anteriores, la serie, conjunto o colección de secuencias polipeptídicas pueden presentarse en un fago, fagómido, ribosoma o microorganismo adecuado (tal como levadura), tal como para facilitar el cribado. Los métodos, técnicas y organismos hospedadores adecuados para presentar y cribar (una serie, conjunto o colección de) secuencias de aminoácidos estarán claros para los expertos en la materia, por ejemplo, basándose en la divulgación adicional de la presente memoria. También se hace referencia a la revisión de Hoogenboom en Nature Biotechnology, 23, 9, 1105-1116 (2005).

En otras realizaciones, los métodos para generar las secuencias polipeptídicas como se divulgan en la presente memoria comprenden al menos las etapas de:

- a) proporcionar una colección o muestra de células que expresan secuencias polipeptídicas;
- 15 b) cribar dicha colección o muestra de células para células que expresen una secuencia de aminoácidos que pueda unirse a y/o tenga afinidad por una diana de plaga;
- y
- c) o bien (i) aislar dicha secuencia de aminoácidos; o (ii) aislar de dicha célula una secuencia de ácido nucleico que codifique dicha secuencia de aminoácidos, seguido de expresión de dicha secuencia de aminoácidos

20 La colección o muestra de células puede ser, por ejemplo, una colección o muestra de linfocitos B. Además, en este método, la muestra de células puede obtenerse de un mamífero que se ha inmunizado adecuadamente con una diana fúngica o con un determinante antigénico adecuado basado en la misma o derivado de la misma, tal como una parte, fragmento, región, dominio, bucle antigénico u otro epítipo del mismo. En una realización particular, el determinante antigénico puede ser una parte, región, dominio, bucle extracelular u otro epítipo o epítipos extracelulares.

25 En otras realizaciones, el método para generar una secuencia polipeptídica dirigida contra una diana de plaga puede comprender al menos las etapas de:

- a) proporcionar una serie, conjunto o colección de secuencias de ácido nucleico que codifican una secuencia de aminoácidos polipeptídica;
- b) cribar dicha serie, conjunto o colección de secuencias de ácido nucleico para secuencias de ácido nucleico que codifiquen una secuencia de aminoácidos que pueda unirse a y/o tenga afinidad por la diana de plaga;
- 30 y
- c) aislar dicha secuencia de ácido nucleico, seguido de expresión de dicha secuencia de aminoácidos.

35 En los métodos anteriores, la serie, conjunto o colección de secuencias de ácido nucleico que codifican secuencias de aminoácidos puede ser, por ejemplo, una serie, conjunto o colección de secuencias de ácido nucleico que codifican una serie, conjunto o colección sin tratamiento previo de secuencias de fragmentos de inmunoglobulina; una serie, conjunto o colección de secuencias de ácido nucleico que codifican una serie, conjunto o colección sintética o semisintética de secuencias de fragmentos de inmunoglobulina; y/o una serie, conjunto o colección de secuencias de ácido nucleico que codifican una serie, conjunto o colección de secuencias de fragmentos de inmunoglobulina que se han sometido a maduración de la afinidad.

40 En particular, en dicho método, la serie, conjunto o colección de secuencias de ácido nucleico codifica una serie, conjunto o colección de polipéptidos (tal como dominios  $V_H$  o dominios  $V_{HH}$ ). Por ejemplo, la serie, conjunto o colección de secuencias de ácido nucleico puede codificar una serie, conjunto o colección de anticuerpos de dominio o anticuerpos de un dominio, o una serie, conjunto o colección de secuencias de aminoácidos que pueden funcionar como anticuerpo de dominio o anticuerpo de un dominio. En realizaciones particulares, la serie, conjunto o colección de secuencia de nucleótidos codifica una serie, conjunto o colección de secuencias de  $V_{HH}$ .

45 En los métodos anteriores, la serie, conjunto o colección de secuencias de nucleótidos puede presentarse en un fago, fagómidos, ribosoma o microorganismo adecuado (tal como levadura), tal como para facilitar el cribado. Los métodos, técnicas y organismos hospedadores adecuados para presentar y cribar (una, serie, conjunto o colección de) secuencia de nucleótidos que codifican secuencias de aminoácidos estarán claros para los expertos en la materia, por ejemplo, basándose en la divulgación adicional de la presente memoria. También se hace referencia a la revisión de Hoogenboom en Nature Biotechnology, 23, 9, 1105-1116 (2005).

50 La divulgación también se refiere a secuencias polipeptídicas que se pueden obtener o se obtienen por los métodos anteriores o, como alternativa, por un método que comprende uno de los métodos anteriores y además al menos las etapas de determinar la secuencia de nucleótidos o secuencia de aminoácidos de dicha secuencia de inmunoglobulina; y de expresar o sintetizar dicha secuencia de aminoácidos de una manera conocida *per se*, tal como por expresión en una célula hospedadora u organismo hospedador adecuado o por síntesis química.

Aislamiento de secuencias polipeptídicas

En algunos casos, los métodos para producir las secuencias de aminoácidos que se unen específicamente a una diana fúngica como se prevé en la presente memoria pueden comprender adicionalmente la etapa de aislar de la colección de secuencias de aminoácidos al menos un polipéptido que tenga afinidad de unión detectable por, o efecto *in vitro* detectable en una diana de plaga.

- 5 Estos métodos pueden comprender además la etapa de amplificar una secuencia que codifique al menos un polipéptido que tenga afinidad de unión detectable por, o efecto *in vitro* detectable sobre la actividad de una diana de plaga. Por ejemplo, un clon de fago que presente una secuencia de aminoácidos particular, obtenida de una etapa de selección de un método descrito en la presente memoria puede amplificarse por reinfección de una bacteria hospedadora e incubación en un medio de cultivo.
- 10 En realizaciones particulares, estos métodos pueden abarcar la determinación de la secuencia de la una o más secuencias de aminoácidos que pueden unirse a una diana de plaga.

15 Cuando una secuencia polipeptídica, comprendida en una serie, conjunto o colección de secuencias de aminoácidos se presenta en una célula o fago o partícula adecuada, es posible aislar de dicha célula o fago o partícula la secuencia de nucleótidos que codifica esa secuencia de aminoácidos. De esta manera la secuencia de nucleótidos de los miembros de la colección de secuencia de aminoácidos seleccionados puede determinarse por un método de secuenciación rutinario.

20 En realizaciones particulares adicionales, los métodos para producir un polipéptido como se prevé en la presente memoria comprenden la etapa de expresar dicha una o más secuencias de nucleótidos en un organismo hospedador en condiciones adecuadas para obtener la secuencia de aminoácidos deseada real. Esta etapa puede realizarse por métodos conocidos por los expertos en la materia.

Además, las secuencias polipeptídicas obtenidas que tienen afinidad de unión detectable por, o efecto *in vitro* detectable sobre la actividad de una diana de plaga, pueden sintetizarse como una construcción de proteína soluble, opcionalmente después de haber identificado su secuencia.

25 Por ejemplo, las secuencias polipeptídicas obtenidas, que se pueden obtener o seleccionadas por los métodos anteriores pueden sintetizarse usando métodos de síntesis recombinante o química conocidos en la técnica. Además, las secuencias de aminoácidos obtenidas, que se pueden obtener o seleccionadas por los métodos anteriores pueden producirse por técnicas de ingeniería genética. Por tanto, los métodos para la síntesis de las secuencias polipeptídicas obtenidas, que se pueden obtener o seleccionadas por los métodos anteriores pueden comprender la transformación o infección de una célula hospedadora con un ácido nucleico o un vector que codifica una secuencia de aminoácidos que tiene afinidad de unión detectable por, o efecto *in vitro* detectable sobre la actividad de una diana de plaga. Por consiguiente, las secuencias de aminoácidos que tienen afinidad de unión detectable por, o efecto *in vitro* detectable sobre la actividad de una diana de plaga pueden prepararse por métodos de ADN recombinante. El ADN que codifica las secuencias de aminoácidos puede sintetizarse fácilmente usando procedimientos convencionales. Una vez preparado, el ADN puede introducirse en vectores de expresión, que después pueden transformarse o transfectarse en células hospedadoras tales como *E. coli* o cualquier sistema de expresión adecuado, para obtener la expresión de secuencias de aminoácidos en las células hospedadoras recombinantes y/o en el medio en que residen estas células hospedadoras recombinantes.

40 Debe entenderse, como saben los expertos en la materia de expresión y purificación de proteínas, que el polipéptido producido a partir de un vector de expresión usando un sistema de expresión adecuado puede marcarse (típicamente en el extremo N o el extremo C de la secuencia de aminoácidos) con, por ejemplo, una marca de His u otra marca de secuencia para su fácil purificación.

45 La transformación o transfección de ácidos nucleicos o vectores en células hospedadoras puede conseguirse mediante una diversidad de medios conocidos por los expertos en la materia, incluyen coprecipitación de fosfato de calcio-ADN, transfección mediada por DEAE dextrano, transfección mediada por polibreno, electroporación, microinyección, fusión de liposomas, lipofección, fusión de protoplastos, infección retroviral y biolística.

50 Las células hospedadoras adecuadas para la expresión de las secuencias polipeptídicas deseadas pueden ser cualquier células eucariota o procariota (por ejemplo, células bacterianas tales como *E. coli*, células de levadura, células de mamífero, células aviares, celulares de anfibio, células vegetales, células de pez y células de insecto), ya sea ubicadas *in vitro* o *in vivo*. Por ejemplo, las células hospedadoras pueden estar ubicadas en una planta o animal transgénico.

Por tanto, la solicitud también proporciona métodos para la producción de secuencias polipeptídicas que tienen afinidad de unión detectable por, o efecto *in vitro* detectable sobre la actividad de una diana de plaga, que comprende transformar, transfectar o infectar una célula hospedadora con secuencias de ácido nucleico o vectores que codifican dichas secuencias de aminoácidos y expresar las secuencias de aminoácidos en condiciones adecuadas.

55 En otra realización más, la divulgación proporciona además métodos para la fabricación ("o la producción de" que es una frase equivalente) una composición agroquímica o de control biológico como se divulga en la presente memoria.

En realizaciones particulares, la divulgación proporciona métodos para producir una composición agroquímica como se divulga en la presente memoria, que comprende al menos las etapas de:

- obtener al menos un polipéptido, que se une específicamente a una plaga, y
- formular el polipéptido o fragmento funcional del mismo en una composición agroquímica.

5 En realizaciones particulares de estos métodos, la etapa de obtener al menos un polipéptido que se une específicamente a una plaga comprende:

- (a) expresar una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que se une específicamente a una plaga, y opcionalmente
- (b) aislar y/o purificar el polipéptido.

10 En otras realizaciones particulares de estos métodos, la etapa de obtener al menos un polipéptido que se une específicamente a una plaga comprende:

- a) proporcionar una serie, conjunto o colección de secuencias polipeptídicas;
- b) cribar dicha serie, conjunto o colección de secuencias polipeptídicas para secuencias que se unan específicamente a y/o tengan afinidad por una plaga, y opcionalmente

15 c) aislar las secuencias polipeptídicas que se unen específicamente a y/o tienen afinidad por una plaga.

La presente divulgación divulga además métodos para la fabricación ("o la producción de" que es una frase equivalente) una composición agroquímica o de control biológico como se divulga en la presente memoria que comprende formular una secuencia de aminoácidos o polipéptido de entre 80 y 200 aminoácidos u otros subintervalos adecuados como se define en la presente memoria anteriormente, con actividad plaguicida junto con al menos un agente auxiliar agroquímico habitual.

20 Los métodos de fabricación adecuados son conocidos en la técnica e incluyen, aunque sin limitación, mezcla a alto o bajo cizallamiento, molienda en húmedo o seco, moldeo por inmersión, encapsulación, emulsionado, recubrimiento, encrustamiento, formación de píldoras, granulación por extrusión, granulación en lecho fluido, coextrusión, secado por pulverización, enfriamiento por pulverización, atomización, polimerización por adición o condensación, polimerización interfacial, polimerización *in situ*, coacervación, encapsulación por pulverización, dispersiones fundidas por refrigeración, evaporación de disolvente, separación de fases, extracción de disolvente, polimerización de sol-gel, recubrimiento en lecho fluido, recubrimiento en recipiente, fusión, absorción o adsorción pasiva o activa.

25 Específicamente, las secuencias de aminoácidos o polipéptidos de entre 80 y 200 aminoácidos como se divulgan en la presente memoria u otros subintervalos adecuados como se definen en la presente memoria anteriormente, pueden prepararse por síntesis química.

30 Se divulga además que las secuencias de aminoácidos o polipéptidos de entre 80 y 200 aminoácidos, u otros subintervalos adecuados como se define en la presente memoria anteriormente, pueden prepararse por sistemas de expresión microbiana recombinantes *in vitro* y aislarse para uso adicional. Dichas secuencias de aminoácidos o polipéptidos pueden estar en lisados celulares en bruto, suspensiones, coloides, etc., o como alternativa pueden purificarse, refinarse, tamponarse y/o procesarse adicionalmente antes de formularlos junto con agentes auxiliares agroquímicos habituales.

35 Específicamente, las metodologías recombinantes en general implican insertar una molécula de ADN que expresa una secuencia de aminoácidos, proteína o polipéptido de interés en un sistema de expresión para el que la molécula de ADN es heterógena (es decir, no está normalmente presente en el hospedador). La molécula de ADN heterógena se inserta en el sistema expresión o vector en la orientación con el sentido apropiado y el marco de lectura correcto. El vector contiene los elementos necesarios para la transcripción y traducción de las secuencias codificantes de proteína insertadas. La transcripción del ADN depende de la presencia de un promotor. Asimismo, la traducción del ARNm en procariontes depende de la presencia de las señales procariontes apropiadas que difieren de las de eucariotas. Para una revisión sobre la maximización de la expresión génica, véase Roberts y Lauer, *Methods in Enzymology* 68:473 (1979). Independientemente de las secuencias reguladoras específicas empleadas, la molécula de ADN se clona en el vector usando procedimientos de clonación convencionales en la técnica, como se describe por Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Springs Laboratory, Cold Springs Harbor, N.Y. (1989). Una vez se ha clonado la molécula de ADN aislada que codifica la proteína en un sistema de expresión, está lista para incorporarse en una célula hospedadora. Dicha incorporación puede realizarse por las diversas formas de transformación, dependiendo del sistema de vector/célula hospedadora. Las células hospedadoras adecuadas incluyen, aunque sin limitación, bacterias, virus, levaduras, células de mamífero, insecto, plantas y similares. Opcionalmente, las células hospedadoras recombinantes pueden ser células hospedadoras que expresan un sistema de secreción de tipo III funcional nativo o recombinante. Esto se describe en detalle en el documento US 6 596 509. Como consecuencia de la expresión del sistema de secreción de tipo III funcional, las células expresarán el polipéptido y después secretarán la proteína en el medio de cultivo. Esto puede simplificar el aislamiento y purificación del polipéptido. Las células hospedadoras recombinantes pueden cultivarse en cámaras de fermentación apropiadas, preferiblemente en condiciones de temperatura y nutrientes que optimizan el crecimiento de las células hospedadoras y la expresión del polipéptido. Los expertos en la materia pueden identificar las condiciones óptimas para células hospedadoras

particulares. Después de la fermentación, por ejemplo, la suspensión bacteriana puede diluirse en, por ejemplo, aproximadamente 2 a 5 veces el volumen de un tampón para ajustar el pH entre aproximadamente 5,5 y 10, más preferiblemente a un pH entre aproximadamente 7 y 9 e incluso más preferiblemente a un pH de aproximadamente 8,0. Los tampones adecuados son bien conocidos en la técnica y pueden incluir, por ejemplo, tampón fosfato de potasio o un tampón Tris-EDTA. La concentración del tampón puede ser de aproximadamente 0,001 mM a aproximadamente 0,5 M. Después del ajuste del pH, la solución de suspensión (bacteriana) se trata con calor hasta una temperatura de aproximadamente 60-130 °C, preferiblemente hasta una temperatura de aproximadamente 95-125 °C. El tratamiento con calor puede realizarse durante cualquier periodo adecuado de tiempo. En una realización, el tratamiento con calor se realiza durante un periodo de aproximadamente cinco minutos hasta aproximadamente 30 minutos. La disolución de suspensión calentada entonces se enfría. Una temperatura de refrigeración adecuada es, sin limitación, aproximadamente 35-55 °C, preferiblemente aproximadamente 45 °C. Después de la refrigeración, las células bacterianas en la suspensión bacteriana se lisan, si se requiere, para liberar el polipéptido. La lisis celular puede realizarse, por ejemplo, poniendo en contacto la suspensión bacteriana con una lisozima. La concentración de lisozima puede ser cualquiera de aproximadamente 2 ppm a 100 ppm. Como alternativa, la lisis celular puede implicar métodos no químicos, tales como alta presión o sonicación, que son ambos bien conocidos por los expertos en la materia. Puede ser deseable, después de la lisis celular, incubar la suspensión bacteriana. Los tiempos de incubación adecuados pueden variar. Por ejemplo, puede ser deseable incubar la suspensión bacteriana durante un periodo de aproximadamente 30-45 minutos a una temperatura de aproximadamente 40-42 °C. Después de la lisis, el péptido deseado puede extraerse adicionalmente retirando los desechos celulares y las proteínas desnaturalizadas resultantes de la etapa de tratamiento con calor previa. En una realización, el extracto se centrifuga durante aproximadamente 10-20 minutos para retirar algo de los desechos celulares. Las velocidades de centrifugación adecuadas pueden ser de aproximadamente 4000 a 20 000 rpm y el tiempo de rotación puede ser de aproximadamente 10 minutos a 20 minutos. Entonces pueden retirarse más desechos celulares por tratamiento con calor y centrifugando el sobrenadante para obtener un extracto líquido que está sustancialmente libre de desechos celulares eliminando más de aproximadamente un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de los sólidos totales. Este tratamiento con calor posterior puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 60 °C durante hasta aproximadamente dos horas, aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 10 minutos o a aproximadamente 121 °C con 15 psi de presión durante aproximadamente 5 minutos. Estas temperaturas y tiempos pueden variar dependiendo de otras condiciones. El método de preparación de una composición líquida estable que contiene una secuencia de aminoácidos o polipéptido como se divulga en la presente memoria implica además introducir en el extracto líquido un agente biocida y, opcionalmente, uno o los dos de un inhibidor de proteasa o un tensioactivo no iónico, obteniendo de ese modo una composición líquida que comprende el polipéptido. En una realización, se introduce un inhibidor de proteasa en el extracto líquido sin un tensioactivo no iónico. En otra realización, se introduce un tensioactivo no iónico en el extracto líquido sin un inhibidor de proteasa. En una realización adicional, se introduce tanto un inhibidor de proteasa como un tensioactivo no iónico en el extracto líquido. En otra realización más, no se introduce ni un inhibidor de proteasa ni un tensioactivo no iónico en el extracto líquido. Como alternativa, la estabilidad de la composición líquida como se divulga en la presente memoria puede evaluarse usando, por ejemplo, análisis de HPLC u otros procedimientos adecuados que pueden identificar la cantidad de una proteína o polipéptido específico. La estabilidad de las secuencias de aminoácidos o polipéptidos en una composición como se divulga en la presente memoria puede determinarse comparando la cantidad de la proteína en la composición líquida envejecida con la de una composición líquida recién preparada o una cuantificación previa realizada sobre la misma composición. La medición de la estabilidad de la proteína se correlaciona fuertemente con una retención de su actividad.

Los agentes auxiliares agroquímicos habituales son bien conocidos en la técnica e incluyen, aunque sin limitación, disolventes acuosos u orgánicos, agentes tamponantes, acidificantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes de propagación, adherentes, adhesivos, vehículos, rellenos, espesantes, emulsionantes, dispersantes, agentes secuestrantes, agentes antisedimentación, agentes coalescentes, modificadores de reología, agentes desespumantes, fotoprotectores, agentes anticongelantes, biocidas, penetrantes, aceites de vaselina o vegetales, pigmentos y agentes de control del arrastre o cualquier combinación adecuada de los mismos.

En otra realización más, la divulgación proporciona un polipéptido de entre 80 y 200 aminoácidos o los subintervalos divulgados en la presente memoria anteriormente, obtenidos por selección de afinidad frente a una determinada diana de plaga de plantas, que puede inhibir el crecimiento y/o la actividad de una plaga de plantas a una concentración inhibitoria mínima de aproximadamente 0,00001 a 1 µM.

En realizaciones particulares de los métodos como se divulga en la presente memoria para proteger, prevenir, curar o tratar una planta de una infección por un hongo, los polipéptidos o composiciones como se divulgan en la presente memoria se aplican directa o indirectamente a la planta por pulverización, atomizado, formación de espuma, nebulización, en hidrocultivo/hidroponía, recubrimiento, inmersión y/o encrustamiento.

#### Secuencias de ácido nucleico

En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona secuencias de ácido nucleico que codifican las secuencias polipeptídicas en las composiciones como se divulgan en la presente memoria (o fragmentos adecuados de las mismas). Estas secuencias de ácido nucleico también pueden estar en forma de un vector o una construcción genética o polinucleótido. Las secuencias de ácido nucleico como se divulgan en la presente memoria pueden ser secuencias sintéticas o semisintéticas, secuencias de nucleótidos que se han aislado de una colección (y, en particular,

una colección de expresión), secuencias de nucleótidos que se han preparado por PCR usando cebadores solapantes o secuencias de nucleótidos que se han preparado usando técnicas para la síntesis de ADN conocidas *per se*.

Construcciones, vectores, células hospedadoras

5 Las construcciones genéticas como se divulgan en la presente memoria pueden ser ADN o ARN, y son preferiblemente ADN bicatenario. Las construcciones genéticas de la divulgación también pueden estar en una forma adecuada para su transformación en la célula hospedadora u organismo hospedador pretendido en una forma adecuada para su integración en ADN genómico de la célula hospedadora pretendida o en una forma adecuada para su replicación dependiente, mantenimiento y/o sucesión en el organismo hospedador pretendido. Por ejemplo, las construcciones genéticas de la divulgación pueden estar en forma de un vector tal como, por ejemplo, un plásmido, cósmido, YAC, un vector vírico o transposón. En particular, el vector puede ser un vector de expresión, es decir, un vector que puede proporcionar expresión *in vitro* y/o *in vivo* (por ejemplo, en una célula hospedadora, organismo hospedador y/o sistema de expresión adecuado).

Por consiguiente, en otro aspecto adicional, la presente divulgación también proporciona vectores que comprenden una o más secuencias de ácido nucleico de la divulgación.

15 En un aspecto adicional más, la presente divulgación proporciona hospedadores o células hospedadoras que expresan o pueden expresar una o más secuencias de aminoácidos como se divulgan en la presente memoria. Los ejemplos adecuados de hospedadores o células hospedadoras para la expresión de las secuencias de aminoácidos, polipéptidos de la divulgación estarán claros para los expertos en la materia.

20 La solicitud también divulga polipéptidos de entre 80 y 200 aminoácidos o los subintervalos analizados en la presente memoria anteriormente, que permanecen estables en una composición agroquímica o de control biológico como se define, lo que significa que la integridad y la actividad plaguicida, como se define, del polipéptido se mantiene en condiciones de almacenamiento y/o utilización de la composición agroquímica, que pueden incluir temperaturas elevadas, ciclos de congelación-descongelación, cambios en el pH o en la fuerza iónica, radiación UV, presencia de agentes químicos dañinos y similares. Muy preferiblemente, estos polipéptidos de entre 80 y 200 aminoácidos permanecen estables en la composición agroquímica cuando la composición agroquímica se almacena a temperatura ambiental durante un periodo de dos años o cuando la composición agroquímica se almacena a 54 °C durante un periodo de dos semanas. Particularmente, los polipéptidos de entre 80 y 200 aminoácidos comprendidos en una composición agroquímica retienen al menos aproximadamente un 70 % de actividad, más particularmente al menos aproximadamente de un 70 % a un 80 % de actividad, muy particularmente de aproximadamente un 80 % a un 90 % de actividad, después de haberse almacenado la composición agroquímica a temperatura ambiental durante un periodo de dos años o cuando la composición agroquímica que contiene el polipéptido se almacena a 54 °C durante un periodo de dos semanas.

35 En otra realización más, para su uso en los métodos divulgados en la presente memoria, la solicitud divulga secuencias de ácidos nucleicos que codifican polipéptidos de entre 80 y 200 aminoácidos, en los que los polipéptidos se obtienen por selección de afinidad respecto a una diana patógena de plantas específica, que es un polipéptido que puede inhibir el crecimiento y/o la actividad de una plaga de cultivos a una concentración inhibitoria mínima de aproximadamente 0,00001 a 1 µM.

También se divulgan genes quiméricos que comprenden los siguientes elementos de ADN unidos de forma funcional: a) un promotor que se puede expresar en plantas, b) una región de ADN que cuando se transcribe produce una molécula de ARNm que puede traducirse en un polipéptido y c) una región en el extremo 3' que comprende señales de terminación de la transcripción y poliadenilación que funcionan en células de dicha planta. Un "gen quimérico" o "construcción quimérica" es una secuencia de ácido nucleico recombinante en que un promotor (por ejemplo, un promotor que se puede expresar en plantas) o secuencia de ácido nucleico reguladora se une de forma funcional a o se asocia con una secuencia de ácido nucleico que codifica un ARNm, de modo que la secuencia de ácido nucleico reguladora puede regular la transcripción o expresión de la secuencia codificante de ácido nucleico asociada cuando se introduce en una célula tal como una célula vegetal. La secuencia de ácido nucleico reguladora del gen quimérico normalmente no está unida de forma funcional a la secuencia de ácido nucleico asociada como se encuentra en la naturaleza.

50 En la presente divulgación, un "promotor de plantas" comprende elementos reguladores que median la expresión de un segmento de secuencia codificante en células vegetales. Para la expresión en plantas, la molécula de ácido nucleico debe unirse de forma funcional a o comprender un promotor adecuado que expresa el gen en el punto correcto en el tiempo y con el patrón de expresión espacial requerido.

55 La expresión "unido de forma funcional", como se usa en la presente memoria, se refiere a una unión funcional entre la secuencia promotora y el gen de interés, de modo que la secuencia promotora pueda iniciar la transcripción del gen de interés.

Los promotores que se pueden expresar en plantas comprenden secuencias de ácido nucleico que pueden dirigir la expresión de un transgén en una planta. Ejemplos de promotores que se pueden expresar en plantas son promotores constitutivos que son transcripcionalmente activos durante la mayoría, aunque no necesariamente todas, las fases de

crecimiento y desarrollo y en la mayoría de condiciones ambientales, en al menos una célula, tejido u órgano, otros promotores son promotores inducibles, otros ejemplos son promotores específicos de tejido, aún otros ejemplos son promotores inducibles por sobrecarga abiótica.

5 El gen quimérico (o el casete de expresión) cuando se transforma en una planta expresa un ácido nucleico que provoca la expresión de una proteína.

También se divulga un vector recombinante que comprende un casete de expresión (o un gen quimérico) como se describe en la presente memoria anteriormente.

10 El término "terminador" engloba una secuencia de control que es una secuencia de ADN en el extremo de una unidad transcripcional que señala el procesamiento 3' y la poliadenilación de un transcrito primario y la terminación de la transcripción. El terminador puede derivar del gen natural, de una diversidad de otros genes vegetales o de ADNT. El terminador a añadir puede derivar de, por ejemplo, los genes de la nopalina sintasa u octopina sintasa o, como alternativa, de otro gen vegetal, o menos preferiblemente de cualquier otro gen eucariota.

15 "Marcador de selección", "gen marcador de selección" o "gen indicador" incluye cualquier gen que confiera un fenotipo en una célula en que se expresa para facilitar la identificación y/o selección de células que se transfectan o transforman con una construcción de ácido nucleico de la divulgación. Estos genes marcadores posibilitan la identificación de una transferencia satisfactoria de las moléculas de ácido nucleico mediante una serie de diferentes principios. Los marcadores adecuados pueden seleccionarse de marcadores que confieren resistencia a antibióticos o herbicidas, que introducen un nuevo rasgo metabólico o que permiten selección visual. Ejemplos de genes marcadores de selección incluyen genes que confieren resistencia a antibióticos (tales como nptII, que fosforila neomicina y kanamicina, o hpt, que fosforila higromicina, o genes que confieren resistencia a, por ejemplo, bleomicina, estreptomycin, tetraciclina, cloranfenicol, ampicilina, gentamicina, geneticina (G418), espectinomycin o blasticidina), a herbicidas (por ejemplo, bar que proporciona resistencia a Basta®; aroA o gox que proporciona resistencia contra glifosato, o los genes que confieren resistencia a, por ejemplo, imidazolinona, fosfinotricina o sulfonilurea), o genes que proporcionan un rasgo metabólico (tal como manA que permite que las plantas usen manosa como única fuente de carbono o xilosa isomerasa para la utilización de xilosa, o marcadores antinutritivos tales como la resistencia a 2-desoxiglucosa). La expresión de genes marcadores visuales provoca la formación de color (por ejemplo,  $\beta$ -glucuronidasa, GUS o  $\beta$ -galactosidasa con sus sustratos coloreados, por ejemplo, X-Gal), luminiscencia (tal como el sistema de luciferina/luciferasa) o fluorescencia (proteína fluorescente verde, GFP, y derivados de la misma). Esta lista representa únicamente un pequeño número de posibles marcadores. Los expertos en la materia están familiarizados con dichos marcadores. Se prefieren diferentes marcadores, dependiendo del organismo y el método de selección.

20 Se sabe que, tras la integración estable o transitoria de ácidos nucleicos en células vegetales, únicamente una minoría de las células capta el ADN exógeno y, si se desea, lo integra en su genoma, dependiendo del vector de expresión usado y la técnica de transfección usada. Para identificar y seleccionar estos integrantes, habitualmente se introduce un gen que codifica un marcador de selección (tal como los descritos anteriormente) en las células hospedadoras junto con el gen de interés. Estos marcadores pueden usarse, por ejemplo, en mutantes en que estos genes no son funcionales por, por ejemplo, eliminación por métodos convencionales. Además, pueden introducirse moléculas de ácido nucleico que codifican un marcador de selección en una célula hospedadora en el mismo vector que comprende la secuencia que codifica los polipéptidos de la divulgación o usada en los métodos de la divulgación, o también en un vector diferente. Las células que se han transfectado de forma estable con el ácido nucleico introducido pueden identificarse, por ejemplo, por selección (por ejemplo, células que han integrado el marcador de selección sobreviven mientras que las otras células mueren).

25 Como los genes marcadores, particularmente los genes para resistencia a antibióticos y herbicidas, ya no se requieren o no se desean en la célula hospedadora transgénica una vez que los ácidos nucleicos se han introducido satisfactoriamente, el proceso de acuerdo con la divulgación para introducir los ácidos nucleicos ventajosamente emplea técnicas que posibilitan la eliminación o escisión de estos genes marcadores. Uno de dichos métodos es lo que se conoce como cotransformación. El método de cotransformación emplea dos vectores simultáneamente para la transformación, un vector que alberga el ácido nucleico de acuerdo con la divulgación y un segundo que alberga el uno o más genes marcadores. Una gran proporción de transformantes recibe o, en el caso de plantas, comprende (hasta un 40 % o más de los transformantes), ambos vectores. En caso de transformación con agrobacterias, los transformantes habitualmente reciben únicamente una parte del vector, es decir, la secuencia flanqueada por el ADN T, que habitualmente representa el casete de expresión. Los genes marcadores posteriormente pueden retirarse de la planta transformada realizando cruces. En otro método, los genes marcadores integrados en un transposón se usan para la transformación junto con ácido nucleico deseado (conocido como la tecnología de Ac/Ds). Los transformantes pueden cruzarse con una fuente de transposasa o los transformantes se transforman con una construcción de ácido nucleico que confiere expresión de una transposasa, de forma transitoria o estable. En algunos casos (aprox. un 10 %), el transposón salta del genoma de la célula hospedadora una vez ha tenido lugar la transformación satisfactoriamente y se pierde. En un número adicional de casos, el transposón salta a una ubicación diferente. En estos casos, el gen marcador debe eliminarse realizando cruces. En microbiología, se desarrollaron técnicas que hacen posible, o facilitan, la detección de dichos eventos. Un método ventajoso adicional depende de los que se conoce como sistemas de recombinación; cuya ventaja es que puede prescindirse de la eliminación por cruce. El sistema mejor conocido de este

tipo es lo que se conoce como el sistema de Cre/lox. Cre1 es una recombinasa que elimina las secuencias ubicadas entre las secuencias loxP. Si el gen marcador se integra entre las secuencias loxP, se retira una vez ha tenido lugar la transformación satisfactoriamente, por expresión de la recombinasa. Sistemas de recombinación adicionales son el sistema de HIN/HIX, FLP/FRT y REP/STB (Tribble *et al.*, J. Biol. Chem., 275, 2000: 22255-22267; Velmurugan *et al.*, J. Cell Biol., 149, 2000: 553-566). Es posible una integración específica de sitio en el genoma vegetal de las secuencias de ácido nucleico de acuerdo con la divulgación.

Para los fines de la divulgación, "transgénico", "transgén" o "recombinante" significa con respecto a, por ejemplo, una secuencia de ácido nucleico, un casete de expresión, construcción génica o un vector que comprende la secuencia de ácido nucleico o un organismo transformación con las secuencias de ácido nucleico, casetes de expresión o vectores de acuerdo con la divulgación.

Se entiende, por tanto, que una planta transgénica, para los fines de la divulgación, significa, como anteriormente, que los ácidos nucleicos usados en el método de la divulgación no están presentes en, o no son originarios de, el genoma de dicha planta, o están presentes en el genoma de dicha planta, pero no es su locus natural en el genoma de dicha planta, siendo posible que los ácidos nucleicos se expresen de forma homóloga heteróloga. Sin embargo, como se menciona, transgénico también significa que, aunque los ácidos nucleicos de acuerdo con la divulgación o usados en el método de la invención estén en su posición natural en el genoma de una planta, la secuencia se ha modificado con respecto a la secuencia natural, y/o que las secuencias reguladoras de las secuencias natural se han modificado. Se entiende preferiblemente que transgénico significa la expresión de los ácidos nucleicos de acuerdo con la divulgación en un locus no natural en el genoma, es decir, tiene lugar la expresión homóloga o heteróloga de los ácidos nucleicos. Se mencionan en la presente memoria plantas transgénicas preferidas.

El término "expresión" o "expresión génica" significa la transcripción de un gen específico o genes específicos o construcción genética específica. El término "expresión" o "expresión génica" en particular significa la transcripción de un gen o genes o construcción genética en ARN estructural (ARNr, ARNt) o ARNm con o sin traducción posterior del último en una proteína. El proceso incluye transcripción de ADN y procesamiento del producto de ARNm resultante.

La expresión "expresión aumentada" o "sobrexpresión", como se usa en la presente memoria, significa cualquier forma de expresión que sea adicional al nivel de expresión de tipo silvestre original. Para los fines de esta divulgación, el nivel de expresión de tipo silvestre original podría ser también cero, es decir, ausencia de expresión o expresión inconmensurable.

Los métodos para aumentar la expresión de genes o productos génicos están bien documentados en la técnica e incluyen, por ejemplo, sobreexpresión dirigida por promotores apropiados (como se describe en la presente memoria anteriormente), el uso de potenciadores de la transcripción o potenciadores de la traducción. Pueden introducirse ácidos nucleicos aislados que sirven como elementos promotores o potenciadores en una posición apropiada (típicamente en dirección 5') de una forma no heterógena de un polinucleótido para regular por aumento la expresión de un ácido nucleico que codifica el polipéptido de interés. Si se desea expresión del polipéptido, en general es deseable incluir una región de poliadenilación en el extremo 3' de una región codificante de polinucleótido. La región de poliadenilación puede derivar del gen natural, de una diversidad de otros genes vegetales, o de ADN T. La secuencia del extremo 3' a añadir puede derivar de, por ejemplo, los genes de la nopalina sintasa u octopina sintasa, o como alternativa de otro gen vegetal, o menos preferiblemente de cualquier otro gen eucariota.

También puede añadirse una secuencia intrónica a la región no traducida (UTR) 5' o la secuencia codificante de la secuencia codificante parcial para aumentar la cantidad del mensaje maduro que se acumula en el citosol. La inclusión de un intrón que se puede someter a ajuste en la unidad de transcripción en construcciones de expresión tanto de plantas como de animales ha demostrado aumentar la expresión génica tanto a nivel de ARNm como a nivel de proteína hasta 1000 veces (Buchman y Berg (1988) Mol. Cell Biol. 8: 4395-4405; Callis *et al.* (1987) Genes Dev 1:1 183-1200). Dicha potenciación intrónica de la expresión génica es típicamente máxima cuando se coloca cerca del extremo 5' de la unidad de transcripción. Se conoce en la técnica el uso de los intrones de maíz intrón de 1, 2 y 6 de Adh1-S, el intrón Bronze-1. Para información general véase: The Maize Handbook, capítulo 1 16, Freeling y Walbot, Eds., Springer, N.Y. (1994).

El término "introducción" o "transformación", como se mencionan en la presente memoria, engloban la transferencia de un polinucleótido exógeno o gen quimérico (o casete de expresión) en una célula hospedadora, independientemente del método usado para la transferencia. El tejido vegetal con capacidad de propagación clonal posterior, ya sea por organogénesis o embriogénesis, puede transformarse con una construcción genética de la presente divulgación y puede regenerarse una planta completa a partir del mismo. El tejido particular elegido variará dependiendo de los sistemas de propagación clonal disponibles, y más adecuados, para la especie particular que se esté transformando. Las dianas tisulares ejemplares incluyen discos foliares, polen, embriones, cotiledones, hipocótilos, megagametófitos, tejido calloso, tejido meristemático existente (por ejemplo, meristemo apical, yemas axilares y meristemas radicales), y tejido meristemático inducido (por ejemplo, meristemo de cotiledones y meristemo de hipocótilos). El polinucleótido puede introducirse de forma transitoria o estable en una célula hospedadora y puede mantenerse sin integrarse, por ejemplo, como un plásmido. Como alternativa, puede integrarse en el genoma hospedador. La célula vegetal transformada resultante después puede usarse para regenerar una planta transformada de una manera conocida por los expertos en la materia.

La transferencia de genes exógenos en la planta se llama transformación. La transformación de especies vegetales es ahora una técnica bastante rutinaria. Ventajosamente, puede usarse cualquiera de varios métodos de transformación para introducir el gen de interés en una célula progenitora adecuada. Los métodos descritos para la transformación y regeneración de plantas a partir de tejidos vegetales o células vegetales pueden utilizarse para transformación transitoria o para transformación estable. Los métodos de transformación incluyen el uso de liposomas, electroporación, agentes químicos que aumentan la captación de ADN libre, inyección del ADN directamente en la planta, bombardeo con pistola de partículas, transformación usando virus o polen y microproyección. Los métodos pueden seleccionarse del método de calcio/polietilenglicol para protoplastos (Krens, F.A. *et al.*, (1982) *Nature* 296, 72-74; Negrutiu I *et al.* (1987) *Plant Mol Biol* 8: 363-373); electroporación de protoplastos (Shillito R.D. *et al.* (1985) *Bio/Technol* 3, 1099-1 102); microinyección en material vegetal (Crossway A *et al.*, (1986) *Mol. Gen Genet* 202: 179-185); bombardeo de partículas recubiertas de ADN o ARN (Klein TM *et al.*, (1987) *Nature* 327: 70); infección con virus (no integrantes) y similares. Las plantas transgénicas, incluyendo plantas de cultivo transgénicas, se producen preferiblemente mediante transformación mediada por *Agrobacterium*. Un método de transformación ventajoso es la transformación en la planta. Para este fin, es posible, por ejemplo, permitir que las agrobacterias actúen sobre semillas de la planta o inocular el meristemo de la planta con agrobacterias. Ha resultado particularmente conveniente de acuerdo con la divulgación permitir que suspensión de agrobacterias transformadas actúe sobre la planta intacta o al menos sobre los primordios florales. La planta posteriormente se cultiva hasta que se obtienen las semillas de la planta tratada (Clough y Bent, *Plant J.* (1998) 16, 735-743). Los métodos para la transformación mediada por *Agrobacterium* del arroz incluyen métodos bien conocidos para transformación del arroz, tales como los descritos en cualquiera de las siguientes: solicitud de patente europea EP1198985, Aldemita y Hodges (Planta 199: 612-617, 1996); Chan *et al.* (*Plant Mol Biol* 22 (3): 491-506, 1993), Hiei *et al.* (*Plant J* 6 (2): 271-282, 1994). En el caso de transformación del maíz, el método preferido es como se describe en Ishida *et al.* (*Nat. Biotechnol* 14(6): 745-50, 1996) o Frame *et al.* (*Plant Physiol* 129(1): 13-22, 2002). Dichos métodos se describen adicionalmente a modo de ejemplo en B. Jenes *et al.*, *Techniques for Gene Transfer*, en: *Transgenic Plants*, Vol. 1, Engineering and Utilization, eds. S.D. Kung y R. Wu, Academic Press (1993) 128-143 y en Potrykus *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Molec. Biol.* 42 (1991) 205-225). Los ácidos nucleicos o la construcción a expresar se clonan preferiblemente en un vector, que es adecuado para transformar *Agrobacterium tumefaciens*, por ejemplo, pBin19 (Bevan *et al.* (1984) *Nucl. Acids Res.* 12-8711). Las agrobacterias transformadas por dicho vector entonces pueden usarse de una manera conocida para la transformación de plantas, tales como plantas usadas como modelo, como *Arabidopsis* (*Arabidopsis thaliana* está dentro del alcance de la presente divulgación sin considerarse planta de cultivo), o plantas de cultivo tales como, a modo de ejemplo, plantas de tabaco, por ejemplo, por inmersión de hojas golpeadas u hojas troceadas en una disolución agrobacteriana y después cultivándolas en medios adecuados. La transformación de plantas por medio de *Agrobacterium tumefaciens* se describe, por ejemplo, por Hofgen y Willmitzer en *Nucl. Acid Res.* (1988) 16, 9877 o se conocen, entre otras cosas, de F.F. White, *Vectors for Gene Transfer in Higher Plants*; en *Transgenic Plants*, Vol. 1, Engineering and Utilization, eds. S.D. Kung y R. Wu, Academic Press, 1993, pág. 15-38. Además de la transformación de células somáticas, que después tienen que regenerarse en plantas intactas, también es posible transformar las células de meristemos vegetales y en particular aquellas células que se desarrollan en gametos. En este caso, los gametos transformados siguen el desarrollo natural de la planta, dando lugar a plantas transgénicas. Por tanto, por ejemplo, semillas de *Arabidopsis* se tratan con agrobacterias y se obtienen semillas de las plantas en desarrollo de las que se transforma una determinada proporción y, por tanto, son transgénicas [Feldman, KA y Marks MD (1987). *Mol Gen Genet* 208:1-9; Feldmann K (1992). En: C Koncz, N-H Chua y J Shell, eds, *Methods in Arabidopsis Research*. World Scientific, Singapur, pág. 274-289]. Métodos alternativos se basan en la eliminación repetida de las inflorescencias y la incubación del sitio de escisión en el centro de la roseta con agrobacterias transformada, por lo que las semillas transformadas pueden obtenerse asimismo en un punto posterior en el tiempo (Chang (1994). *Plant J.* 5: 551-558; Katavic (1994). *Mol Gen Genet*, 245: 363-370). Sin embargo, un método especialmente eficaz es el método de infiltración al vacío con sus modificaciones, tales como el método de "inmersión floral". En el caso de infiltración al vacío de *Arabidopsis*, se tratan plantas intactas a presión reducida con una suspensión agrobacteriana [Bechthold, N (1993). *CR Acad Sci Paris Life Sci*, 316: 1 194-1 199], mientras que en el caso del método de "inmersión floral", se incubaba el tejido floral en desarrollo brevemente con una suspensión agrobacteriana tratada con tensioactivo [Clough, SJ y Bent AF (1998) *The Plant J.* 16, 735-743]. Una determinada proporción de semillas transgénicas se recolectan en ambos casos, y estas semillas pueden distinguirse de semillas no transgénicas mediante cultivo en las condiciones selectivas descritas anteriormente. Además, la transformación estable de plastidios es ventosa porque los plastidios se heredan por vía materna en la mayoría de cultivos, reduciendo o eliminando el riesgo de flujo transgénico a través de polen. La transformación del genoma del cloroplasto se consigue en general mediante un proceso que se ha representado esquemáticamente en Klaus *et al.*, 2004 [*Nature Biotechnology* 22 (2), 225-229]. En resumen, las secuencias a transformar se clonan junto con un gen marcador de selección entre secuencias flanqueantes homólogas al genoma del cloroplasto. Estas secuencias flanqueantes homólogas dirigen la integración específica de sitio en el plastoma. La transformación de plastidios se ha descrito para muchas especies de plantas diferentes y se da un resumen general en Bock (2001) *Transgenic plastids in basic research and plant biotechnology*. *J Mol Biol.* 2001 Sep 21; 312 (3):425-38 o Maliga, P (2003) *Progress towards commercialization of plastid transformation technology*. *Trends Biotechnol.* 21, 20-28. Recientemente se ha informado de progreso biotecnológico adicional en forma de transformantes de plastidios sin marcador, que pueden producirse mediante un gen marcador cointegrado transitorio (Klaus *et al.*, 2004, *Nature Biotechnology* 22(2), 225-229).

Las células vegetales modificadas genéticamente pueden regenerarse mediante todos los métodos con los que están familiarizados los expertos en la materia. Pueden encontrarse métodos adecuados en las publicaciones mencionadas anteriormente de S.D. Kung y R. Wu, Potrykus y Hofgen y Willmitzer.

5 En general, después de la transformación, las células vegetales o agrupaciones de células se seleccionan por la presencia de uno o más marcadores que están codificados por genes que se pueden expresar en plantas cotransferidos con el gen de interés, tras lo que se regenera el material transformado en una planta completa. Para seleccionar plantas transformadas, el material vegetal obtenido en la transformación se somete, como norma, a condiciones selectivas de modo que las plantas transformadas puedan distinguirse de las plantas no transformadas. Por ejemplo, las semillas obtenidas de la manera descrita anteriormente pueden plantarse y, después de un periodo de cultivo inicial, someterse a selección adecuada por pulverización. Una posibilidad adicional consiste en cultivar las semillas, si fuera apropiado después de esterilización, en placas de agar usando un agente de selección adecuado de modo que solamente las semillas transformadas puedan crecer para ser plantas. Como alternativa, las plantas transformadas se criban para la presencia de un marcador de selección tal como los descritos anteriormente. Después de la transferencia del ADN y la regeneración, también pueden evaluarse plantas supuestamente transformadas, por ejemplo, usando análisis de Southern, para la presencia del gen de interés, el número de copias y/o la organización genómica. Como alternativa o adicionalmente, pueden controlarse los niveles de expresión del ADN recién introducido usando análisis de Northern y/o Western, siendo ambas técnicas bien conocidas por los expertos en la materia.

20 Las plantas transformadas generadas pueden propagarse mediante una diversidad de medios, tal como por propagación clonal o técnicas clásicas de cultivo selectivo. Por ejemplo, puede autopolinizarse una primera generación (o T1) de plantas transformadas y pueden seleccionarse los transformantes homocigóticos de la segunda generación (o T2), y las plantas T2 después pueden propagarse adicionalmente a través de técnicas clásicas de cultivo selectivo. Los organismos transformados generados pueden adoptar una diversidad de formas. Por ejemplo, pueden ser quimeras de células transformadas y células no transformadas; transformantes clonales (por ejemplo, todas las células transformadas para que contengan el casete de expresión); injertos de tejidos transformados y no transformados (por ejemplo, en plantas, un portainjertos transformado injertado en un esqueje no transformado).

30 Los siguientes ejemplos no limitantes describen métodos y medios de acuerdo con la divulgación. Salvo que se indique de otro modo en los ejemplos, todas las técnicas se realizan de acuerdo con protocolos convencionales en la técnica. Los siguientes ejemplos se incluyen para ilustrar realizaciones de la divulgación. Los expertos en la materia deben apreciar, a la luz de la presente divulgación, que pueden hacerse muchos cambios en las realizaciones específicas que se divulgan y aún obtenerse un resultado parecido o similar sin alejarse del concepto, espíritu y alcance de la divulgación. Más específicamente, será evidente que determinados agentes que están tanto química como fisiológicamente relacionados pueden sustituirse en el lugar de los agentes descritos en la presente memoria mientras se consigan resultados iguales o similares. Todos estos sustitutos similares y modificaciones evidentes para los expertos en la materia se consideran dentro del espíritu, alcance y concepto de la divulgación que se define por las reivindicaciones adjuntas.

35 Por tanto, las figuras, la lista de secuencias y la parte experimental/ejemplos se dan únicamente para ilustrar adicionalmente la divulgación y no deben interpretarse o considerarse limitantes del alcance de la divulgación y/o de las reivindicaciones adjuntas de ninguna manera, salvo que se indique de forma explícita de otro modo en la presente memoria.

40 La divulgación anterior se describirá ahora adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos no limitantes y figuras, en que las figuras muestran:

**Figura 1:** Unión de VHH como extractos periplásmicos que contienen VHH en bruto a GlcCer fúngica recubierta de *Pleurotus citrinopileatus*. VHH anti-GlcCer se une a GlcCer fúngica, no se observa unión para VHH no relacionado.

45 **Figura 2:** Especificidad de unión de VHH 41D01, Unión de VHH 41D01 a 0,1 µg/ml a GlcCer fúngica recubierta de *Fusarium oxisporum* o *Pleurotus citrinopileatus*, y GlcCer no fúngica de planta (soja) o mamífero (cerdo). Las barras representan el promedio de valores de DO 405 nm, las barras de error representan errores típicos de la media de n = 6. VHH 41D01 anti-GlcCer se une específicamente a GlcCer fúngica y no a GlcCer de planta o mamífero.

50 **Figura 3A:** Especificidad de unión de VHH. Unión de VHH purificado a 1 µg/ml a GlcCer fúngica recubierta de *Fusarium oxisporum* o *Pleurotus citrinopileatus*. Diferente VHH anti-GlcCer se une específicamente a diferente GlcCer fúngica.

**Figura 3B:** Especificidad de unión de VHH. Unión de VHH purificado a 1 µg/ml a GlcCer no fúngica recubierta de planta (soja). Diferente VHH anti-GlcCer no se une a GlcCer vegetal.

55 **Figura 3C:** Especificidad de unión de VHH. Unión de VHH purificado a 1 µg/ml a GlcCer de mamífero (cerdo) no fúngica recubierta. Diferente VHH anti-GlcCer no se une a GlcCer de mamífero.

**Figura 4:** Medición en tiempo real de la interacción de anticuerpo-antígeno entre VHH 41D01 y GlcCer fúngica. VHH 41D01 se une a GlcCer fúngica. Se observa una disociación lenta de GlcCer de VHH 41D01. VHH\_A no relacionado no se une a GlcCer fúngica.

**Figura 5:** Reactividad cruzada y especificidad de VHH 41D01 y VHH 56F11. Unión de VHH 41D01 purificado a 0,1 µg/ml y VHH 56F11 a 1 µg/ml a extractos lipídicos fúngicos recubiertos, GlcCer de *Pleurotus citrinopileatus* y compuestos no relacionados: pectina de manzana, pectina de cítrico o lectina de patata. Las barras representan el promedio de valores de DO 405 nm, las barras de error representan los errores típicos de la media de n = 2. VHH 41D01 y VHH 56F11 anti-GlcCer se unen específicamente a cada uno de los extractos lipídicos fúngicos ensayados. VHH 41D01 y VHH 56F11 anti-GlcCer no muestran unión a compuestos recubiertos no relacionados o pocillos no recubiertos.

**Figura 6:** Unión de VHH 41D01 en diferentes composiciones a GlcCer fúngica de *Fusarium oxysporum*. Se ensayaron composiciones acuosas que contenían VHH 41D01 anti-GlcCer a 0,1 µg/ml e inhibidores de proteasa y/o tensioactivo no iónico y/o concertante para la unión a GlcCer fúngica. VHH 41D01 específico de GlcCer se une a GlcCer fúngica en todas las composiciones ensayadas sin efectos adversos de cualquiera de los aditivos.

**Figura 7A:** Puntuación visual de crecimiento fúngico. Diluciones en serie de VHH (VHH 41D01, 56E05, 56F11 y 57A06 anti-GlcCer, así como VHH\_A no relacionado o VHH\_B no relacionado) se inocularon con esporas de *Botrytis cinerea* (1E+05/ml) y se incubaron a temperatura ambiente. El efecto sobre el crecimiento fúngico de VHH 41D01, 56E05, 56F11 y 57A06 anti-GlcCer, VHH\_A no relacionado o VHH\_B no relacionado se cuantificó basándose en una serie de patrones fotográficos. Las barras representan el promedio del % del crecimiento, las barras de error representan los errores típicos de la media de al menos 3 réplicas.

**Figura 7B:** Puntuación visual de crecimiento fúngico. Diluciones en serie de VHH (VHH 56C09, 56H07, 57C09, 57E07, 57E11 anti-GlcCer, así como VHH\_A no relacionado o VHH\_B no relacionado) se inocularon con esporas de *Botrytis cinerea* (1E+05/ml) y se incubaron a temperatura ambiente. El efecto sobre el crecimiento fúngico de VHH 56C09, 56H07, 57C09, 57E07, 57E11 anti-GlcCer, VHH\_A no relacionado o VHH\_B no relacionado se cuantificó basándose en una serie de patrones fotográficos. Las barras representan el promedio del % del crecimiento, las barras de error representan los errores típicos de la media de al menos 3 réplicas.

**Figura 7C:** Puntuación visual de crecimiento fúngico. Diluciones en serie de VHH (VHH 54C08, 54C11, 56A05, 56A09 anti-GlcCer, así como VHH\_A no relacionado o VHH\_B no relacionado) se inocularon con esporas de *Botrytis cinerea* (1E+05/ml) y se incubaron a temperatura ambiente. El efecto sobre el crecimiento fúngico de VHH 54C08, 54C11, 56A05, 56A09 anti-GlcCer, VHH\_A no relacionado o VHH\_B no relacionado se cuantificó basándose en una serie de patrones fotográficos. Las barras representan el promedio del % del crecimiento, las barras de error representan los errores típicos de la media de al menos 3 réplicas.

**Figura 8A:** Puntuación visual de crecimiento fúngico de diferentes especies fúngicas. Diluciones en serie de factor dos de VHH (VHH anti-GlcCer o VHH no relacionado) se incuban con esporas (1E+05/ml) de *Alternaria brassicicola* a temperatura ambiente. El efecto sobre el crecimiento fúngico de VHH y compuestos de control se basó en una serie de patrones fotográficos. Las barras representan el promedio del % del crecimiento, las barras de error representan los errores típicos de la media de n = 2.

**Figura 8B:** Puntuación visual de crecimiento fúngico de diferentes especies fúngicas. Diluciones en serie de factor dos de VHH (VHH anti-GlcCer o VHH no relacionado) se incuban con esporas (1E+05/ml) de *Cercospora beticola* a temperatura ambiente. El efecto sobre el crecimiento fúngico de VHH y compuestos de control se basó en una serie de patrones fotográficos. Las barras representan el promedio del % del crecimiento, las barras de error representan los errores típicos de la media de n = 2.

**Figura 8C:** Puntuación visual de crecimiento fúngico de diferentes especies fúngicas. Diluciones en serie de factor dos de VHH (VHH anti-GlcCer o VHH no relacionado) se incuban con esporas (1E+05/ml) de *Fusarium culmorum* a temperatura ambiente. El efecto sobre el crecimiento fúngico de VHH y compuestos de control se basó en una serie de patrones fotográficos. Las barras representan el promedio del % del crecimiento, las barras de error representan los errores típicos de la media de n = 2.

**Figura 8D:** Puntuación visual de crecimiento fúngico de diferentes especies fúngicas. Diluciones en serie de factor dos de VHH (VHH anti-GlcCer o VHH no relacionado) se incuban con esporas (1E+05/ml) de *Verticillium dahliae* a temperatura ambiente. El efecto sobre el crecimiento fúngico de VHH y compuestos de control se basó en una serie de patrones fotográficos. Las barras representan el promedio del % del crecimiento, las barras de error representan los errores típicos de la media de n = 2.

**Figura 9:** Ensayo antifúngico *in vitro* usando *Penicillium expansum*. Diluciones en serie de factor dos de VHH se inocularon con esporas de *P. expansum* (1E+03/ml) a temperatura ambiente. Se ensayaron VHH 41D01 anti-GlcCer, VHH\_A no relacionado, BSA, hlgG no relacionada, anticuerpo monoclonal de ratón anti-GlcCer y agua. Se midió la luminiscencia (URL) después de 24 h de incubación. Se expresa el % de URL de esporas tratadas frente a las esporas no tratadas. Los valores representan el promedio del % de URL, las barras de error representan los errores típicos de la media de n = 4.

**Figura 10:** La gravedad de la enfermedad se midió en hojas de tomate tratadas de forma preventiva con VHH 41D01 anti-GlcCer, VHH\_A no relacionado o agua, e inoculadas con esporas de *Botrytis cinerea* (6E+06 esporas/ml). Las barras representan el promedio del diámetro de la lesión (mm) puntuado a los 6 días después de la infección, las barras de error representan los errores típicos de la media de n = 5.

5 **Figura 11:** La gravedad de la enfermedad se midió en hojas de tomate tratadas de forma curativa con VHH 41D01 anti-GlcCer, VHH\_A no relacionado o BSA, e inoculadas con esporas de *Botrytis cinerea* (6E+06 esporas/ml). Las barras representan el promedio del diámetro de la lesión (mm) puntuado a los 5 días después de la infección, las barras de error representan los errores típicos de la media de n = 5.

10 **Figura 12:** La gravedad de la enfermedad se midió en peras tratadas de forma preventiva con VHH 41D01 anti-GlcCer, VHH\_A no relacionado o agua, e inoculadas con esporas de *Botrytis cinerea* (1E+04 esporas/ml). Las barras representan el promedio del diámetro de la lesión (mm) puntuado a los 4 días después de la infección, las barras de error representan los errores típicos de la media de n = 5.

## Ejemplos y materiales y métodos

### 15 Ejemplo 1

Aislamiento de secuencias de ácido nucleico que codifican péptidos con afinidad por glucosilceramida fúngica

Inmunizaciones de animales: Se generaron VHH a partir de llamas inmunizadas con glucosilceramida fúngica (GlcCer). Las llamas se inmunizaron de acuerdo con protocolos convencionales con 6 refuerzos de glucosilceramida (GlcCer) purificada (99 %) por cromatografía en capa fina (CCF) de *Pleurotus citrinopileatus* (Nacalai Tesque). La GlcCer purificada se disolvió en una mezcla de agua:metanol:cloroformo y se depositó puntualmente en una placa de vidrio de sílice de CCF. La sílice con GlcCer adsorbida se raspó de la placa y se suspendió en tampón fosfato. La suspensión se sonicó, se mezcló con adyuvante incompleto de Freund, y se usó para inyecciones subcutáneas. También se generaron VHH de llamas inmunizadas con esporas fúngicas o de nativas.

25 Las llamas se inmunizaron de acuerdo con protocolos convencionales con 6 refuerzos de esporas germinadas nativas de *Botrytis cinerea* o *Phytophthora infestans* mediante inyecciones subcutáneas. Todas las llamas permanecieron zonas durante todo el proceso de inmunización y se recogieron muestras de sangre antes y después de las inmunizaciones.

Construcción de colecciones: Una colección en fagos de anticuerpos es una población de fagos en que cada fago individual expone un dominio único de anticuerpo de unión a antígeno en su superficie como parte de una proteína pIII quimérica. Se prepararon monomorfonucleares periféricos de muestras de sangre de las llamas inmunizadas usando Ficoll-Hypaque de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se extrajo el ARN total de estas células y se usó como material de partida para RT-PCR para amplificar fragmentos génicos que codifican VHH. Estos fragmentos se clonaron en el vector fagómico pASF20. pASF20 es un vector de expresión que deriva de pUC119 que contiene el promotor lacZ, una secuencia líder sintética, un sitio de clonación múltiple, una secuencia codificante de proteína pIII de colifago, un gen de resistencia a ampicilina y un origen del fago M13 para producción de una sola hebra. En el mismo marco que la secuencia codificante de VHH, el vector codifica una marca peptídica de (His)<sub>6</sub> en el extremo C y una marca peptídica de c-myc. Los fagos se prepararon de acuerdo con métodos convencionales (Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual; Brian K. Kay, Jill Winter, Dr. John McCafferty). Se obtuvieron 4 colecciones, cada una con una diversidad clonal igual a o mayor de 1E+08 y se produjeron fagos que aseguran la presentación de la diversidad de anticuerpos.

Selecciones de VHH por presentación en fagos: Los fagos que expresan dominios de anticuerpo de unión a antígeno específicos para un antígeno particular se aislaron por selección del fago en la colección para la unión al antígeno. Se inmovilizó GlcCer fúngica en placas de múltiples pocillos Maxisorp de poliestireno disolviendo GlcCer fúngica en una mezcla de agua:metanol:cloroformo o metanol a diferentes concentraciones, añadiendo GlcCer fúngica disuelta a pocillos de la placa de múltiples pocillos, y permitiendo que se seque durante una noche a temperatura ambiente. Los pocillos con GlcCer fúngica recubierta se lavaron y se bloquearon con gelatina de pescado al 1 % en la preparación de selecciones de VHH por presentación en fagos. Se permitió que los fagos de la colección de VHH se unieran durante dos horas a temperatura ambiente a los pocillos de una placa de 96 pocillos recubierta con GlcCer fúngica. Para seleccionar específicamente la unión del fago a GlcCer fúngica, el fago se preincubó con gelatina de pescado al 1 % y/o BSA y/o leche desnatada y/o GlcCer vegetal y/o GlcCer de mamífero. Los fagos no unidos se retiraron por lavado exhaustivo y los fagos unidos se eluyeron mediante elución competitiva con RsAFP2 (Osborn *et al.*, 1995) o con tripsina. Se realizaron de una a tres rondas consecutivas de selección, y las concentraciones de fagos de pocillos recubiertos con GlcCer fúngica se compararon con las concentraciones de fagos de pocillos de blanco y esfingolípidos patógenos inespecíficos para el enriquecimiento y la especificidad, respectivamente. Se observaron enriquecimientos en la primera y las posteriores rondas de selección, y las poblaciones de fagos después de una o más rondas de selección ya mostraban especificidad por GlcCer fúngica en ELISA (no mostrado). Se cogieron clones individuales de la primera, segunda y/o tercera ronda de selección para caracterización adicional por análisis de secuencia y ensayos de unión primaria.

Caracterización de VHH por secuenciación y ensayos de unión: La diversidad de la población obtenida de anticuerpos o dominios de anticuerpo puede determinarse fácilmente usando secuenciación de ADN de alto rendimiento y permite la cuantificación precisa de la diversidad clonal. La unión y especificidad de unión del anticuerpo o dominio de anticuerpo a un antígeno puede analizarse en ensayos para la unión a ese antígeno y compararse con controles relacionados y no relacionados. Cada anticuerpo o dominio de anticuerpo puede unirse a un antígeno específico y posiblemente a variantes antigénicas de ese antígeno. La especificidad es el grado al que la unión de un anticuerpo o dominio de anticuerpo discrimina entre variantes antigénicas. De los clones individuales de VHH que se cogieron de la primera, segunda o tercera ronda de selección por presentación en fagos, se amplificó el ADN en una PCR de colonias y se secuenciaron los productos de PCR por secuenciación de Sanger. Después del análisis de secuencias y basándose en la diversidad de secuencias, se seleccionaron VHH para caracterización adicional. Para comprobar la especificidad de especie, se usó GlcCer fúngica y no fúngica de especies diana e inespecíficas en ensayos de unión. Los ensayos de unión primaria para identificar los clones que se seleccionaban funcionalmente de las colecciones se realizaron con GlcCer purificada por TLC (99 %) o fracciones de glucoesfingolípidos (GSL) enriquecidos en GlcCer de *A. brassicicola*, *B. cinerea*, *C. beticola*, *F. culmorum*, *F. graminearum*, *F. oxisporum*, *P. citrinopileatus*, *P. digitatum*, *P. expansum* o *V. dahlia* (preparado como se describe en Ternes *et al.*, 2011 JBC 286:11401-14). Se adquirió GlcCer de soja y GlcCer porcina de Avanti Polar Lipids. Se produjeron VHH en placas de pocillos profundos de 96 pocillos y el perfil de unión de los extractos periplásmicos que contienen VHH en bruto diluidos se evaluaron en formato de ELISA. De la misma manera, se realizaron ensayos de unión con VHH purificado.

De los ensayos de unión primaria, 130 extractos periplásmicos que contienen VHH mostraron unión a GlcCer fúngica con mayores valores de DO 405 nm que el VHH\_A no relacionado, el VHH\_B no relacionado y el blanco. Los valores de DO 405 nm que demuestran la unión específica de varios de estos VHH de unión a GlcCer fúngica se muestran en la figura 1. El análisis de secuencia reveló 84 secuencias únicas de la serie identificada de VHH anti-GlcCer.

Caracterización adicional por diferentes cribados de unión diferencial: Para caracterización adicional, se produjeron VHH que pertenecen al panel principal mencionado anteriormente en *E. coli* en matraces de cultivo de acuerdo con procedimientos convencionales. Se purificaron VHH marcados con hexahistidina del extracto periplásmico con resina de afinidad por metales TALON (Clontech), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los VHH purificados se concentraron y se dializaron frente a PBS. Los VHH también se purificaron usando sistemas automatizados de purificación usando una combinación de IMAC de níquel inmovilizado y columnas de desalado. Los VHH del panel principal que se puntuaban positivamente en los ensayos de unión primaria, se ensayaron posteriormente para su especificidad por GlcCer o fracciones de pared celular de diferentes fitopatógenos fúngicos.

Como se demuestra en las figuras 2, 3A, 3B y 3C, los VHH específicos de GlcCer mostraron unión específica a GlcCer fúngica (*Pleurotus citrinopileatus*, *Fusarium oxisporum*) y no a otra GlcCer no fúngica o el pocillo de blanco no recubierto.

Resonancia de plasmones superficiales: La unión de VHH a GlcCer fúngica se caracterizó por resonancia de plasmones superficiales en un instrumento Biacore 3000. El VHH 41D01 anti-GlcCer o VHH\_A no relacionado se unieron covalentemente a la superficie de chips sensores CM5 mediante acoplamiento de amina hasta que se alcanzó un aumento de 1000 unidades de respuesta. Los grupos reactivos restantes se inactivaron. Se inyectó un intervalo de concentraciones en disolución de GlcCer *Fusarium oxisporum* preparada de acuerdo con Sali *et al.*, 2013 PNAS 110, E4753-E4761 durante 2 minutos a un caudal de 30  $\mu\text{l}/\text{min}$  para permitir la unión al VHH unido al chip. Se inyectó tampón de procesamiento sin GlcCer sobre el chip al mismo caudal para permitir la disociación espontánea de la GlcCer fúngica unida durante 10 minutos. Se calculó un valor de Koff a partir de los sensogramas obtenidos para las diferentes concentraciones de GlcCer fúngica con un modelo de ajuste global de disociación de Langmuir 1:1.

Para VHH anti-GlcCer se calculó una velocidad de disociación lenta de  $4,86 \times 10^{-4}$  s. Como se muestra en la figura 4, un VHH no relacionado no se unió a GlcCer fúngica.

Se inyectaron secuencialmente GlcCer vegetal (soja), de mamífero (cerdo) y fúngica (*Fusarium oxisporum*) en disolución durante 2 minutos a un caudal de 30  $\mu\text{l}/\text{min}$  para permitir la unión al VHH unido al chip (VHH 41D01 anti-GlcCer o VHH\_A no relacionado). Se inyectó tampón de procesamiento sin GlcCer sobre el chip entre cada inyección al mismo caudal para permitir la disociación espontánea de la GlcCer unida.

No se observó unión de GlcCer vegetal o de mamífero a VHH 41D01 anti-GlcCer o VHH\_A no relacionado. Se observó unión específica de GlcCer fúngica para VHH 41D01 anti-GlcCer y no para VHH\_A no relacionado.

Unión diferencial a diferentes extractos lipídicos fúngicos: La unión de composiciones de VHH anti-GlcCer a diferentes extractos lipídicos fúngicos se comparó con compuestos no relacionados.

Se prepararon extractos fúngicos de acuerdo con Rodrigues *et al.* 2000 Infection and Immunity 68 (12): 7049-60. En resumen, se recogió el micelio de *Botrytis cinerea* B05-10, *Botrytis cinerea* MUCL401, *Botrytis cinerea* R16, *Botrytis cinerea* (aislado propio de pera), *Fusarium culmorum* MUCL555, *Fusarium graminearum* MUCL53451, *Penicillium digitatum* MUCL43-410, *Penicillium digitatum* (aislado propio de limón) o *Penicillium expansum* CBS 146.45 de hongos cultivados en placas de agar y los lípidos se extrajeron con cloroformo/metanol 2:1 (vol/vol) y 1:2 (vol/vol); el extracto lipídico en bruto se repartió de acuerdo con Folch *et al.* 1957, Journal of Biological Chemistry 226 (1): 497-509. Los

extractos lipídicos fúngicos se recuperaron de la fase inferior de Folch. La unión de VHH 41D01 anti-GlcCer (0,1 µg/ml) y VHH 56F11 anti-GlcCer (1 µg/ml) se evaluó para pocillos recubiertos con los lípidos fúngicos extraídos (cada uno en dilución 1/20), GlcCer purificada de *Fusarium oxisporum*, GlcCer purificada de *Pleurotus citrinopileatus* y compuestos no relacionados: pectina de manzana (pectina de manzana muy esterificada al 70-75 %, Sigma, n.º cat.: 76282), pectina de cítrico (pectina de cítrico poco esterificada al 20-34 %, Sigma, n.º cat. P9311) o lectina de patata (lectina de *Solanum tuberosum*, Vector labs, n.º cat.: L-1160) o un pocillo de blanco no recubierto. La unión se midió después de incubación consecutiva con anticuerpos de detección conjugados a enzima añadiendo sustrato y midiendo la absorbancia a 405 nm.

Las barras representan el promedio de valores de DO 405 nm, las barras de error representan los errores típicos de la media de n = 2.

Como se muestra en la figura 5, VHH 41D01 y 56F11 anti-GlcCer reconocían específicamente todos los extractos lipídicos fúngicos ensayados. VHH 41D01 y 56F11 anti-GlcCer no mostraron unión a compuestos recubiertos no relacionados o pocillos no recubiertos. La unión de las composiciones de VHH anti-GlcCer a una amplia serie de extractos lipídicos fúngicos potencia una diversidad de aplicaciones para las composiciones de VHH anti-GlcCer como se divulga en la presente memoria contra diferentes hongos.

#### Unión de VHH anti-GlcCer a GlcCer fúngica en diferentes composiciones acuosas:

Se prepararon composiciones acuosas que contenían VHH 41D01 anti-GlcCer y/o inhibidores de proteasa y/o tensioactivos no iónicos y/o conservantes. Composición A1 (inhibidores de proteasa: 0,06 µg/ml de aprotinina (Roche, n.º cat.: 10236624001), 0,5 µg/ml de leupeptina (Roche, n.º cat.: 11017101001), 24 µg/ml de clorhidrato de fluoruro de 4-bencenosulfonilo (Sigma, A8456), EDTA 1 mM (Carl-Roth, n.º cat. 8040.1) y tensioactivo no iónico: 0,00001 % de polisorbato 20 (Tween<sup>20</sup>, Sigma, n.º cat. P2287); composición A2 (inhibidores de proteasa: 1 µg/ml de aprotinina, 2,5 µg/ml de leupeptina, 100 µg/ml de clorhidrato de fluoruro de 4-bencenosulfonilo, EDTA 1 mM y tensioactivo no iónico: 0,05 % de polisorbato 20); composición A3 (inhibidores de proteasa: 2 µg/ml de aprotinina, 5 µg/ml de leupeptina, 240 µg/ml de clorhidrato de fluoruro de 4-bencenosulfonilo, EDTA 1 mM y tensioactivo no iónico: 5 % de polisorbato 20), composición B1 (tensioactivo no iónico: 0,0001 % de polisorbato 20), composición B2 (tensioactivo no iónico: 0,05 % de polisorbato 20), composición B3 (tensioactivo no iónico: 5 % de polisorbato 20) y composición C1 (conservante: 0,05 % de benzoato de sodio (Sigma, n.º cat. B3420)). Se ensayo la unión de VHH anti-GlcCer (a 0,1 µg/ml) a GlcCer fúngica en diferentes composiciones acuosas en ELISA con GlcCer recubierta de *F. oxisporum* y se comparó con pocillos de blanco no recubiertos. La unión se midió después de incubación consecutiva con anticuerpos de detección conjugados con enzima, añadiendo sustrato y midiendo la absorbancia a 405 nm.

En la figura 6, se compararon los valores de VHH 41D01 específico de GlcCer en las diferentes composiciones con 41D01 en disolución sin otros aditivos. Se muestra en la figura 6 que VHH 41D01 específico de GlcCer podía unirse específicamente a GlcCer fúngica en todas las composiciones ensayadas.

#### **Ejemplo 2**

Evaluación *in vitro* de la actividad antifúngica de composiciones de VHH anti-GlcCer

Evaluación *in vitro* de la actividad antifúngica de VHH: La actividad antifúngica del VHH anti-GlcCer se ensayó usando ensayos antifúngicos en medios líquidos y en placas de agar como se describe en Thevissen *et al.*, 2011, Bioorg. Med. Chem. Lett. 21(12): 3686-92; François *et al.*, 2009, J. Biol. Chem. 284(47): 32680-5; Aerts *et al.*, 2009, FEBS Lett. 583(15): 25143-6. La concentración inhibidora mínima (MIC) se determinó para el VHH en cultivo *in vitro* de *Botrytis cinerea* y *Phytophthora infestans*.

También puede usarse un ensayo *in vitro* para ensayar el crecimiento fúngico en medios líquidos en formato de placa de 96 pocillos para cribar directamente diferentes VHH que se generan contra material fúngico integrado y seleccionarse frente a antígenos moleculares, diferentes de GlcCer, para la actividad antifúngica. Este cribado se realiza sobre extractos periplásmicos en bruto que contienen VHH de células de *E. coli* en que se producen los VHH, o con VHH purificado.

Evaluación *in vitro* de la actividad antifúngica de composiciones de VHH anti-GlcCer contra diferentes hongos patógenos de plantas: La actividad antifúngica de composiciones de VHH anti-GlcCer se evaluó *in vitro* contra varios hongos patógenos de plantas y se comparó con la actividad antifúngica de VHH no relacionado.

Se prepararon diluciones de factor dos de las composiciones de VHH acuosas en agua (partiendo a 1,5 mg de VHH/ml) en placas de microvaloración de 96 pocillos. A 20 µl de estas diluciones y a 20 µl de agua como control, se añadieron 80 µl de suspensión de esporas fúngicas (1E+05 esporas/ml en caldo de dextrosa de matada (PDB) diluido al 50 %). Las cepas fúngicas de ensayo fueron *Alternaria brassicicola* MUCL20297, *Botrytis cinerea* R16, *Cercospora beticola* (aislado propio de remolacha azucarera), *Fusarium culmorum* MUCL555 y *Verticillium dahliae* MUCL6963. Las placas de ensayo se incubaron durante 72 h a temperatura ambiente en la oscuridad y la actividad antifúngica de los compuestos de ensayo se puntuó microscópicamente y se cuantificó basándose en patrones fotográficos, por lo que una puntuación de 0 o 100 se refiere a crecimiento fúngico ausente o máximo, respectivamente. Todos los ensayos se realizaron en al menos 2 réplicas.

Los resultados de los ensayos de actividad antifúngica, mostrados en las figuras 7A, 7B, 7C, 8A, 8B, 8C y 8D indicaron una clara diferencia entre el patrón de inhibición del crecimiento, expresado como el % del crecimiento fúngico en función de la concentración de VHH ( $\mu\text{g/ml}$ ), del VHH anti-GlcCer (incluyendo 41D01, 56F11, 56E05 o 57A06) y el VHH no relacionado (VHH\_A y VHH\_B). Esta diferencia era clara independientemente de la especie del hongo de ensayo. En general, a una concentración de ensayo de  $100 \mu\text{g/ml}$ , todos los VHH anti-GlcCer no permitían más de un 20 % de crecimiento fúngico, mientras que a  $100 \mu\text{g/ml}$  el VHH no relacionado mostraba actividad fúngica débil o ausente (80 % o de crecimiento fúngico). De todos los diferentes VHH anti-GlcCer ensayados, 41D01 mostró la actividad antifúngica más prominente, para varias cepas de ensayo, incluso a concentraciones de ensayo inferiores a  $50 \mu\text{g/ml}$ , el crecimiento fúngico fue menor del 20 %.

Los resultados muestran la potencia antifúngica de VHH anti-GlcCer en comparación con VHH no relacionado. Además, los resultados revelan un amplio espectro de actividad antifúngica de composiciones de VHH anti-GlcCer hacia al menos 5 diferentes patógenos fúngicos de plantas e indican que el espectro de actividad antifúngica de los VHH anti-GlcCer seleccionados puede ampliarse a otros hongos patógenos de plantas.

Evaluación *in vitro* de la actividad antifúngica de composiciones de VHH anti-GlcCer contra *Penicillium expansum* usando luminiscencia: La actividad antifúngica *in vitro* de composición de VHH 41D01 anti-GlcCer se evaluó contra el hongo patógeno de plantas *Penicillium expansum* CBS 146.45 y se comparó con la actividad antifúngica de VHH\_A no relacionado, un anticuerpo monoclonal de ratón anti-GlcCer (MAb de ratón anti-GlcCer), inmunoglobulina G humana (hlgG) o seroalbúmina bovina (BSA) como controles usando luminiscencia como lectura.

Se prepararon diluciones en serie de factor dos de todas las composiciones de ensayo en agua (partiendo a  $1,5 \text{ mg/ml}$ ) en placas de microvaloración de 96 pocillos. A  $20 \mu\text{l}$  de estas diluciones y a  $20 \mu\text{l}$  de agua como control, se añadieron  $80 \mu\text{l}$  de suspensión de esporas fúngicas ( $1\text{E}+03$  esporas/ml en PDB de factor 4). Las placas de ensayo se incubaron durante 24 h a temperatura ambiente en la oscuridad y se determinó la viabilidad de las esporas a las 24 después de la inoculación (hpi) usando luminiscencia de acuerdo con las instrucciones del proveedor (BacTiter Glo; Promega). Se determinaron las unidades relativas de luz (URL) (luminómetro Tecan) y las URL medidas para esporas fúngicas tratadas con VHH 41D01 anti-GlcCer, VHH\_A no relacionado, hlgG, MAb de ratón anti-GlcCer o BSA se expresaron frente a las URL determinadas para las esporas fúngicas no tratadas como el % de URL. Se incluyeron cuatro réplicas en el ensayo ( $n = 4$ ).

Como se muestra en la figura 9, el % de URL determinado tras el tratamiento con composición de VHH 41D01 anti-GlcCer difería claramente del % de URL registrado tras tratamiento con VHH\_A no relacionado, MAb de ratón anti-GlcCer, hlgG o BSA. Particularmente, el efecto del tratamiento con 41D01 sobre esporas fúngicas, expresado como el % de URL frente al control no tratado fue menor de un 25 % a  $300 \mu\text{g/ml}$  o  $150 \mu\text{g/ml}$  de 41D01, y menor de un 50 % a  $75 \mu\text{g/ml}$ ,  $37,5 \mu\text{g/ml}$  y  $19 \mu\text{g/ml}$ . Por el contrario, el efecto de todas las demás composiciones de ensayo, expresado como el % de URL frente al control no tratado fue en general de un 100 % para todas las concentraciones ensayadas.

Estos resultados muestran que la composición de VHH 41D01 anti-GlcCer específico tenían un claro efecto antifúngico sobre el hongo patógeno de plantas *Penicillium expansum* hasta  $19 \mu\text{g/ml}$  y supera el VHH\_A no relacionado, MAb de ratón anti-GlcCer, hlgG o BSA. Por tanto, pueden usarse composiciones de VHH anti-GlcCer para proteger plantas contra hongos patógenos de plantas.

### Ejemplo 3

Formulación de VHH en formulaciones agrícolas

Se produjeron VHH anti-GlcCer como proteínas recombinantes en una cepa de producción de *E. coli* adecuada. Los VHH anti-GlcCer se purificaron de los medios y/o el periplasma y/o las células de *E. coli* se destruyeron y lisaron al final del proceso de fermentación. Los VHH anti-GlcCer también pueden producirse como proteínas recombinantes en *Pichia pastoris* o *Saccharomyces cerevisiae* y secretarse en los medios de fermentación. Los VHH anti-GlcCer entonces se purifican de los componentes del medio y los constituyentes celulares por diafiltración.

La disolución de proteína resultante se diluye en un tampón adecuado, tal como disolución salina tamponada con fosfato, para ajustar el pH a aproximadamente 7. Opcionalmente se añade un agente biocida, tal como azida de sodio en una concentración de aproximadamente un 0,0001 % a un 0,1 % y un detergente no iónico, tal como Tween20 en una concentración de aproximadamente un 0,0001 % a un 5 %, a la disolución de proteína tamponada.

Como alternativa, la disolución de proteína resultante se mezcla con un agente humectante y dispersante adecuado en presencia de un material de relleno habitual antes de secarlo por pulverización en gránulos humectables.

### Ejemplo 4

Evaluación de actividad antifúngica de VHH en cultivos

La eficacia del VHH con potente actividad antifúngica *in vitro* contra *B. cinerea* y *P. infestans* se evalúa adicionalmente en la planta mediante bioensayos de enfermedad en (i) hojas desprendidas de plantas de tomate y de patata y (ii) en plantas de tomate y patata cultivadas en invernadero.

5 Los ensayos de enfermedad en hojas desprendidas se realizan usando los patosistemas de modelo de tomate-*B. cinerea* y patata-*P. infestans*. Se pulverizan plantas de tomate y patata cultivadas en invernadero en una cámara de pulverización con una disolución acuosa de VHH en un volumen equivalente a 300 litros per ha y con una tasa de aplicación por debajo de 50 g de VHH por hectárea. Después de la pulverización, el depósito de la pulverización se deja secar en las plantas y las hojas compuestas posteriormente se desprenden de las plantas y se colocan en placas de agar con agua. Las hojas en las placas de agar con agua se inoculan por goteo en diferentes puntos temporales con una suspensión de esporas de *B. cinerea* o *P. infestans* ( $5 \times 10^5$  esporas/ml). El desarrollo de la enfermedad se controla visualmente y/o digitalmente mediante medición del diámetro de la lesión y programa informático de análisis de imágenes, respectivamente (Assess Lamari 2002, St. Paul, Minnesota, EE. UU.: APS Press).

### Ejemplo 5

15 Evaluación en la planta de la actividad antifúngica de composición de VHH anti-GlcCer para proteger cultivos contra infección fúngica

Eficacia de composiciones de VHH anti-GlcCer en hojas de tomate inoculadas con *Botrytis cinerea*: tratamiento preventivo: Se evaluó el efecto de un tratamiento preventivo con composiciones de VHH anti-GlcCer sobre la gravedad de la enfermedad de hojas de tomate inoculadas con *Botrytis cinerea* B05-10 y se comparó con los efectos de VHH no relacionado, agua o un fungicida químico comercial formulado.

20 Hojas desprendidas de plantas de tomate cultivadas en invernadero se trataron con 10 µl de una composición de VHH acuosa (anti-GlcCer o un VHH no relacionado a 5 mg/ml), y agua y Scala (1 mg de pirimetanil/ml, como se recomienda por el fabricante) como controles. Tras secarse las composiciones aplicadas, se aplicaron 10 µl gotas de una suspensión de esporas de *Botrytis cinerea* ( $6E+06$  esporas/ml en PDB diluido en factor 4) a las superficies tratadas. Las hojas tratadas e inoculadas se incubaron a alta humedad relativa y a temperatura ambiente en propagadores de plantas pequeños. La gravedad de la enfermedad se puntuó midiendo el diámetro bidireccional a los 6 días después de la inoculación (dpi).

30 Como se muestra en la figura 10, el tratamiento preventivo con la composición de VHH anti-GlcCer provocó un promedio del diámetro de la lesión de 6 mm (+/- 1,4 mm), mientras que el tratamiento con un VHH no relacionado o agua mostró un promedio del diámetro de la lesión de 13,4 mm (+/- 4 mm) o 15 mm (+/- 4 mm), respectivamente. En el tratamiento de control con un fungicida químico comercial formulado, las hojas de tomate estaban protegidas de forma eficaz contra infección por *Botrytis cinerea* (sin una lesión visible).

35 Como también se muestra en la figura 10, el tratamiento preventivo de hojas de tomate con la aplicación de la composición de VHH anti-GlcCer provocaba claramente una reducción de factor 2 de la gravedad de la enfermedad en comparación con el tratamiento con un VHH no relacionado o agua. Por lo tanto, el VHH anti-GlcCer específico, aun aplicado como una composición acuosa sin formular a 5 mg/ml, mostraba la potencia de VHH anti-GlcCer específico para usarse como compuestos antifúngicos para proteger cultivos contra patógenos fúngicos en aplicaciones agrícolas.

40 Eficacia de composiciones de VHH anti-GlcCer en hojas de tomate inoculadas con *Botrytis cinerea*: tratamiento curativo: Se evaluó el efecto de un tratamiento curativo con composiciones de VHH anti-GlcCer sobre la gravedad de la enfermedad de hojas de tomate inoculadas con *Botrytis cinerea* B05-10 y se comparó con el efecto de VHH no relacionado, seroalbúmina bovina (BSA) o un fungicida químico comercial formulado.

45 Hojas desprendidas de plantas de tomate cultivadas en invernadero se inocularon con 10 µl gotas de una suspensión de esporas de *Botrytis cinerea* ( $6E+06$  esporas/ml) en caldo de dextrosa de patata diluido en factor 4). Una hora después de la inoculación, las manchas inoculadas en las hojas se trataron con 10 µl de una composición de VHH acuosa (anti-GlcCer y VHH no relacionado a 1,6 mg/ml) y BSA a 1,6 mg/ml y Scala (1 mg de pirimetanil/ml, como se recomienda por el fabricante) como controles. Las hojas inoculadas y tratadas se incubaron a alta humedad relativa y a temperatura ambiente en pequeños propagadores de plantas. La gravedad de la enfermedad se puntuó midiendo el diámetro bidireccional a 5 dpi.

50 Como se muestra en la figura 11, el tratamiento curativo con la composición de VHH anti-GlcCer provocó un promedio del diámetro de la lesión de 3 mm (+/- 0,8 mm), mientras que el tratamiento con un VHH no relacionado o BSA mostró un promedio del diámetro de la lesión de 15 mm (+/- 3,5 mm) o 13 mm (+/- 3,5 mm), respectivamente. En el tratamiento de control con un fungicida químico comercial formulado, las hojas de tomate estaban protegidas de forma eficaz contra infección por *Botrytis cinerea* (sin una lesión visible).

55 Como se muestra en figura 11, el tratamiento curativo de hojas de tomate con la aplicación de la composición de VHH anti-GlcCer provocó claramente una reducción de factor 4 de la gravedad de la enfermedad en comparación con el tratamiento de VHH no relacionado o BSA. Por lo tanto, el VHH anti-GlcCer específico, aun aplicado como una

composición acuosa sin formular a 1,6 mg/ml, mostraba la potencia de VHH anti-GlcCer específico para usarse como compuestos antifúngicos para proteger cultivos contra patógenos fúngicos en aplicaciones agrícolas.

5 Eficacia de composiciones de VHH anti-GlcCer en peras inoculadas con *Botrytis cinerea*: tratamiento preventivo: Se evaluó el efecto de un tratamiento preventivo con composiciones de VHH anti-GlcCer sobre la gravedad de la enfermedad de peras inoculadas con *Botrytis cinerea* (aislado propio de peras) y se comparó con el efecto de VHH no relacionado, agua o un fungicida químico comercial formulado.

10 Las peras (variedad Williams) de agricultura biológica, previamente confirmadas con sin tratar, se trataron con 10 µl de composiciones de VHH acuosas (que contenían VHH anti-GlcCer o un VHH no relacionado a 5 mg/ ml) y agua y Scala (1 mg de pirimetanil/ml, como se recomienda por el fabricante) como controles. Tras secarse las disoluciones aplicadas, se aplicaron 10 µl gotas de una suspensión de esporas de *Botrytis cinerea* (1E+04 esporas/ml en agua) en las superficies tratadas. Las peras tratadas e inoculadas se incubaron a alta humedad relativa y a temperatura ambiente en recipientes pequeños. La gravedad de la enfermedad se puntuó midiendo el diámetro bidireccional a 4 dpi.

15 Como se muestra en la figura 12, el tratamiento preventivo con la composición de VHH anti-GlcCer provocó un promedio del diámetro de la lesión de 3 mm (+/- 2 mm), mientras que el tratamiento con un VHH no relacionado o agua mostró un promedio del diámetro de la lesión de 9,6 mm (+/- 0,8 mm) o 6,6 mm (+/- 1,6 mm), respectivamente. En el tratamiento preventivo de control con a fungicida químico comercial formulado las peras estaban protegidas de forma eficaz contra infección por *Botrytis cinerea* (sin una lesión visible).

20 Como también se muestra en la figura 12, el tratamiento preventivo de peras con la aplicación de la composición de VHH anti-GlcCer provocó claramente una reducción de al menos factor 2 de la gravedad de la enfermedad en comparación con el tratamiento de un VHH no relacionado o agua. Por lo tanto, el VHH anti-GlcCer específico, aun aplicado como una disolución acuosa sin formular a 5 mg/ml, mostraba la potencia de VHH anti-GlcCer específico para usarse como compuestos antifúngicos para proteger cultivos contra patógenos fúngicos en aplicaciones agrícolas.

25 Composición de VHH anti-GlcCer para proteger semillas de plantas contra infección fúngica: El efecto de una composición de VHH anti-GlcCer sobre la protección de semillas de plantas contra hongos patógenos puede evaluarse de la siguiente manera. Semillas de plantas con superficie estéril, tratadas con un VHH anti-GlcCer, un VHH no relacionado, agua o un fungicida químico comercial formulado se ponen en la parte superior de una placa de agar con dextrosa de patata que contiene 1E+03 esporas/ml del hongo de ensayo *Fusarium graminearum*. Las placas de ensayo se incuban a temperatura ambiente y pueden medirse las zonas de inhibición del crecimiento fúngico (mm) que rodean las semillas permitiendo la comparación del efecto de los diferentes tratamientos.

30 Composición de VHH anti-GlcCer para proteger raíces de plantas contra infección fúngica en hidroponía: El efecto de una composición de VHH anti-GlcCer sobre la protección de raíces de plantas contra hongos patógenos y sobre la salud de la planta en general puede evaluarse de la siguiente manera. Se cultivan plantas de tomate con sus raíces en una disolución de nutrientes minerales o en medio inerte tal como perlite complementado o empapado, respectivamente con una composición de VHH anti-GlcCer, un VHH no relacionado, agua o un fungicida químico comercial formulado. Puede usarse *Verticillium dahliae* (1E+03 esporas/ml) para inocular las raíces de las plantas y el efecto de los diferentes tratamientos se puntúa en la recolección midiendo la gravedad de la enfermedad en las plantas basándose en una escala arbitraria de clases de enfermedades: 0 = sin síntomas, 1 = amarilleamiento, atrofia o marchitamiento ligero de las hojas, 2 = amarilleamiento, atrofia o marchitamiento moderado de las hojas, 3 = amarilleamiento, atrofia o marchitamiento importante de las hojas, y 4 = muerte filiar (como se describe por Fakhro *et al.*, 2010).

35 Composición de VHH anti-GlcCer para proteger flores de plantas contra infección fúngica: El efecto de una composición de VHH anti-GlcCer sobre la protección de flores de plantas contra hongos patógenos puede evaluarse usando cereales o *Arabidopsis thaliana* y *Fusarium culmorum* o *Fusarium graminearum* como hongos de ensayo (como se describe por Urban *et al.*, 2002). En resumen, plantas den floración se inoculan por pulverización con 1E+05 esporas/ml de *Fusarium culmorum* o *Fusarium graminearum* seguido de un tratamiento con una composición de VHH anti-GlcCer, un VHH no relacionado, agua o un fungicida químico comercial formulado (tratamiento curativo) o viceversa (tratamiento preventivo). Las plantas se incuban y la puntuación de la enfermedad se realiza como se describe por Urban *et al.* (2002) y permite la cuantificación del efecto de los diferentes tratamientos.

#### Lista de secuencias

<110> AgroSavfe N.V.

<120> Composiciones agroquímicas que comprenden polipéptidos

55 <130> AGSF-006-PCT1

ES 2 762 151 T3

<150> US 61/817,170

<151> 2013-04-29

<160> 335

<170> PatentIn versión 3.5

5 <210> 1

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Secuencia de VHH 40F07

<400> 1

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Thr Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Leu  
35 40 45

Ala Ser Ile Glu Gly Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Ala Ala Arg Thr Trp Ser Ile Phe Arg Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 2

<211> 115

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 41D01

<400> 2

ES 2 762 151 T3

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Arg Tyr  
20 25 30

Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Leu Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Thr Ser Ile Thr Arg Gly Gly Thr Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Ala Arg Ser Ile Trp Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr  
100 105 110

Val Ser Ser  
115

<210> 3

<211> 116

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 41D06

<400> 3

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ile Phe Gly Ile Asn  
20 25 30

Ala Met Arg Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Ser Glu Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Asn Tyr Thr Val Tyr Leu

10

ES 2 762 151 T3

65                                    70                                    75                                    80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
    85                                    90                                    95

Phe Val Arg Leu Trp Phe Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
    100                                    105                                    110

Thr Val Ser Ser  
    115

<210> 4

<211> 121

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 41G10

<400> 4

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1                                    5                                    10                                    15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Thr Lys Thr Gly Phe Ser Ile Asn  
    20                                    25                                    30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Met Val  
    35                                    40                                    45

Ala Thr Ile Thr Ser Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
    50                                    55                                    60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Ser Leu  
65                                    70                                    75                                    80

Gln Met Asn Thr Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn  
    85                                    90                                    95

Thr Glu Ala Arg Arg Tyr Phe Thr Arg Ala Ser Gln Val Tyr Trp Gly  
    100                                    105                                    110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
    115                                    120

10 <210> 5

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia de VHH 41H05

<400> 5

ES 2 762 151 T3

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ile Phe Ser Ile Asn  
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gln Arg Glu Met Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Ser Gly Ala Asn Thr Asn Tyr Thr Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Ala Val Gly Arg Arg Trp Tyr Gly Gly Tyr Val Glu Leu Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 6

<211> 119

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 42C11

<400> 6

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Thr Tyr  
20 25 30

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Ile Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Ser Ser Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Ala Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Thr Lys Asn Thr Met Tyr Leu

10

## ES 2 762 151 T3

65		70		75		80									
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly
				85					90					95	
Ala	Asp	Arg	Trp	Val	Leu	Thr	Arg	Trp	Ser	Asn	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
			100					105					110		
Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
															115

<210> 7

<211> 116

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 42C12

<400> 7

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

10 <210> 8

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia de VHH 50D03

<400> 8

ES 2 762 151 T3

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Thr Tyr  
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Ile Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Ser Ser Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Ala Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Thr Lys Asn Thr Met Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly  
85 90 95

Ala Asp Arg Trp Val Leu Thr Arg Trp Ser Asn Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 9

<211> 120

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 50D07

<400> 9

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Asn Ile Val Asn Ile Arg  
20 25 30

Asp Met Gly Trp Tyr Arg Gln Val Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Ser Asp Gln Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Thr Thr Arg Asp Asn Ala Lys Lys Thr Val Tyr Leu

10

ES 2 762 151 T3

65                         70                         75                         80  
Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Gly Tyr Tyr Cys Asn  
                            85                              90                              95  
Ala Arg Val Arg Thr Val Leu Arg Gly Trp Arg Asp Tyr Trp Gly Gln  
                            100                              105                              110  
Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
                            115                              120

<210> 10

<211> 119

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 50E02

<400> 10

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

10 <210> 11

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia de VHH 51B08

<400> 11

ES 2 762 151 T3

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Arg Phe Gly Ser Tyr  
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Gly Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val Arg  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Ser Leu  
65 70 75 80

Gln Met Lys Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Ala Lys Tyr Gly Arg Trp Thr Tyr Thr Gly Arg Pro Glu Tyr Asp Ser  
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 12

<211> 116

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 51C06

<400> 12

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ser Asp  
20 25 30

Thr Met Gly Trp Tyr Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Thr Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

10

# ES 2 762 151 T3

65                         70                         75                         80  
Gln Met Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
                              85                         90                         95  
Cys Arg Arg Arg Trp Ser Arg Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
                              100                         105                         110  
Thr Val Ser Ser  
                              115

<210> 13

<211> 119

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 51C08

<400> 13

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

10 <210> 14

<211> 115

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia de VHH 52A01

<400> 14

ES 2 762 151 T3

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ala Ile Thr Phe Ser Leu  
20 25 30

Gly Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu  
35 40 45

Val Ala Ser Ile Ser Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Ile Lys Asn Ile Leu Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys Asn  
85 90 95

Ala Arg Leu Leu Trp Ser Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr  
100 105 110

Val Ser Ser  
115

<210> 15

<211> 117

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 52B01

<400> 15

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Glu  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ile Asn  
20 25 30

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Arg Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Val Thr Val Tyr Leu

10

ES 2 762 151 T3

65                              70                              75                              80

Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
                                      85                                       90                                       95

Ala Ala Gly Trp Val Gly Val Thr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln  
                                      100                                       105                                       110

Val Thr Val Ser Ser  
                                      115

<210> 16

<211> 117

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 52G05

<400> 16

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
   1                                      5                                      10                                      15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Gly Ser Ile Ser  
                                       20                                      25                                      30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
                                       35                                      40                                      45

Ala Ser Ile Thr Arg Arg Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
                                       50                                      55                                      60

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Trp Asn Thr Val Tyr Leu  
   65                                      70                                      75                                      80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
                                       85                                      90                                      95

Ala Arg Arg Tyr Tyr Thr Arg Asn Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln  
                                       100                                      105                                      110

Val Thr Val Ser Ser  
                                       115

10 <210> 17

<211> 114

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia de VHH 53A01

<400> 17

ES 2 762 151 T3

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Gly Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Val Ser Gly Thr Thr Phe Ser Ile Asn  
20 25 30

Thr Met Gly Trp His Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Trp Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg  
85 90 95

Trp Gly Ala Ile Gly Asn Trp Tyr Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val  
100 105 110

Ser Ser

<210> 18

<211> 117

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 53F05

<400> 18

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Val Arg Ile Phe Gly Leu Asn  
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Ser Ile Thr Thr Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Glu Pro Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Asn Asn Thr Val Tyr Leu

10

ES 2 762 151 T3

65 70 75 80  
 Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
                             85                            90                            95

Ala Glu Arg Arg Trp Gly Leu Pro Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln  
                             100                            105                            110

Val Thr Val Ser Ser  
                             115

<210> 19

<211> 126

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 54A02

<400> 19

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Ala Gly Gly  
 1                            5                            10                            15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Arg Tyr  
                             20                            25                            30

Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
                             35                            40                            45

Ala Ala Asn Arg Trp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
                             50                            55                            60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr  
 65                            70                            75                            80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                             85                            90                            95

Ala Ala Tyr Ala His Ile Thr Ala Trp Gly Met Arg Asn Asp Tyr Glu  
                             100                            105                            110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
                             115                            120                            125

10 <210> 20

<211> 125

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia de VHH 54B01

<400> 20

ES 2 762 151 T3

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Arg Thr Phe Ser Arg Tyr  
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Asp Phe Val  
35 40 45

Ala Gly Ile Thr Trp Thr Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Ala Gly Asn Leu Leu Arg Leu Ala Gly Gln Leu Arg Arg Gly Tyr  
100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 21

<211> 129

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 54C01

<400> 21

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Gly Ser Arg Tyr  
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

10

## ES 2 762 151 T3

65	70	75	80
Leu Gln Met His Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	85	90	95
Ala Thr Arg Asn Arg Ala Gly Pro His Tyr Ser Arg Gly Tyr Thr Ala	100	105	110
Gly Gln Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser	115	120	125

Ser

<210> 22

<211> 121

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 54C04

<400> 22

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Ile Asn	20	25	30	
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Gly Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val	35	40	45	
Val Asp Met Thr Ser Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Ser	50	55	60	
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu	65	70	75	80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His	85	90	95
---	----	----	----

Ala Asn Leu Arg Thr Ala Phe Trp Arg Asn Gly Asn Asp Tyr Trp Gly	100	105	110
---	-----	-----	-----

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser	115	120
-------------------------------------	-----	-----

10 <210> 23

<211> 115

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 762 151 T3

<223> Secuencia de VHH 54C08

<400> 23

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn  
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Ser Ile Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asn Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser  
85 90 95

Ala Gly Pro Trp Tyr Arg Arg Ser Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr  
100 105 110

Val Ser Ser  
115

<210> 24

5 <211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 54C10

10 <400> 24

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ala Ser Ile Phe Trp Val Asn  
20 25 30

Asp Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Gln Ile Thr Arg Arg Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

ES 2 762 151 T3

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Glu Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Ala Asp Leu Ala Val Arg Gly Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 25

<211> 119

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 54C11

<400> 25

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Phe Pro Val Asn  
20 25 30

Asp Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Leu Gly Asn Glu Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Asn Ile Thr Arg Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Thr Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Val Arg Ile Gly Phe Gly Trp Thr Ala Lys Ala Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

10 <210> 26

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 762 151 T3

<223> Secuencia de VHH 54D03

<400> 26

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ile Phe Gly Ile Asn  
20 25 30

Ala Met Arg Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Ser Glu Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Asn Tyr Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Arg Leu Trp Phe Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 27

5 <211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 54D06

10 <400> 27

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Ile Arg Ile Asn  
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Arg Gly Gly Ile Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

ES 2 762 151 T3

50

55

60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Phe Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Ala Arg Ser Trp Val Gly Pro Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 28

<211> 120

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 54D10

<400> 28

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Met Thr Tyr Ser Ile His  
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Ile Thr Ser Thr Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Thr Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ala Asn Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His  
85 90 95

Val Lys Thr Arg Thr Trp Tyr Asn Gly Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115 120

10 <210> 29

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 762 151 T3

<223> Secuencia de VHH 54E01

<400> 29

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn  
20 25 30

Pro Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Tyr Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Val Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Gly Arg Ser Thr Leu Trp Arg Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 30

5 <211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 54E05

10 <400> 30

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn  
20 25 30

Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Arg Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Phe Val Lys

ES 2 762 151 T3

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Ala His Arg Ser Trp Pro Arg Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 31

<211> 118

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 54E10

<400> 31

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Phe Asn  
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Asn Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Ala Glu Ser Arg Ile Phe Arg Arg Tyr Asp Tyr Trp Gly Pro Gly Thr  
100 105 110

Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

10 <210> 32

<211> 115

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 762 151 T3

<223> Secuencia de VHH 54F01

<400> 32

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Thr Ser Gly Ser Ile Phe Gly Leu Asn  
20 25 30

Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Arg Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Val Asp Arg Gly Trp Ser Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr  
100 105 110

Val Ser Ser  
115

<210> 33

5 <211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 54F02

10 <400> 33

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Thr Ser Gly Ser Ile Arg Ser Ile Asn  
20 25 30

Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Glu Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Ser Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

ES 2 762 151 T3

50 55 60

Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Leu His Gln Arg Ala Trp Ala Arg Ser Tyr Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 34

<211> 117

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 54G01

<400> 34

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ala Val Asn  
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly His Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Ser Asn Ser Thr Ser Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Tyr  
85 90 95

Ala Lys Arg Ser Trp Phe Ser Gln Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
115

10 <210> 35

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 762 151 T3

<223> Secuencia de VHH 54G08

<400> 35

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Phe Asn  
20 25 30

Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Ser Ser Ser Asn Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Ala Gln Tyr Thr Ile Thr Pro Trp Gly Ile Lys Lys Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 36

5 <211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 54G09

10 <400> 36

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Met Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Asn Ile Val Asn Ile Arg  
20 25 30

Asp Met Gly Trp Tyr Arg Gln Val Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Ser Asp Gln Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

ES 2 762 151 T3

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Thr Thr Arg Asp Asn Ala Lys Lys Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Gly Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Ala Arg Val Arg Thr Val Leu Arg Gly Trp Arg Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 37

<211> 117

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 55B02

<400> 37

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Gly Ser Gly Ser Ile Phe Asn Ile Asn  
20 25 30

Ser Met Asn Trp Tyr Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Asp Met Arg Ser Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Lys Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His  
85 90 95

Ala Asn Ser Ile Phe Arg Ser Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
115

10 <210> 38

<211> 125

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 762 151 T3

<223> Secuencia de VHH 55B05

<400> 38

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Asp  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Gly Gly Tyr  
20 25 30

Thr Val Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
35 40 45

Ala Arg Ile Ser Trp Ser Gly Ile Met Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Ser Arg Ser Gln Ile Arg Ser Pro Trp Ser Ser Leu Asp Asp Tyr  
100 105 110

Asp Arg Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 39

5 <211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 55C05

10 <400> 39

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Ser Ile Ser Ser Met Lys  
20 25 30

Ala Met Gly Trp His Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Gln Ile Thr Arg Gly Asp Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

ES 2 762 151 T3

50

55

60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Asp Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Ala Asp Arg Phe Phe Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 40

<211> 120

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 55D08

<400> 40

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Leu Ser Ile Ser  
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gln Arg Glu Pro Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Ser Ala Gly Ser Ser Asn Tyr Ser Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys  
85 90 95

Thr Val Tyr Ser Arg Pro Leu Leu Gly Pro Leu Glu Val Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115 120

10 <210> 41

<211> 115

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 762 151 T3

<223> Secuencia de VHH 55E02

<400> 41

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Ser Met Phe Ser Ser Asn  
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Arg Ile Leu Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Gly Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Ala Val Arg Tyr Leu Val Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr  
100 105 110

Val Ser Ser  
115

<210> 42

5 <211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 55E07

10 <400> 42

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Val Gly Asp  
1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Arg Ser Leu Asp Ile Tyr  
20 25 30

Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
35 40 45

Ala Arg Ile Thr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

ES 2 762 151 T3

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Leu Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
85 90 95

Ala Gly Val Val Val Ala Thr Ser Pro Lys Phe Tyr Ala Tyr Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 43

<211> 116

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 55E09

<400> 43

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Lys Arg Ile Phe Ser Thr Tyr  
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Ile Trp Ser Gly Gly Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val His  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Tyr Thr Arg Arg Leu Gly Thr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

10 <210> 44

<211> 115

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 762 151 T3

<223> Secuencia de VHH 55E10

<400> 44

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ile Gln  
20 25 30

Thr Ile Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Arg Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Leu Arg Tyr Trp Phe Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr  
100 105 110

Val Ser Ser  
115

<210> 45

5 <211> 115

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 55F04

10 <400> 45

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ile Asn  
20 25 30

Val Arg Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Ser Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

ES 2 762 151 T3

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Ala Val Arg Leu Phe Arg Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr  
100 105 110

Val Ser Ser  
115

<210> 46

<211> 125

<212> PRT

5 <213> Secuencia de VHH 55F09

<400> 46

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Arg Leu Asn  
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Pro Gly Gly Gly Asn Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Leu Asn Thr Ile Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Asn Ala Gly Gly Ser Ser Arg Trp Tyr Ser Ser Arg Tyr Tyr Pro Gly  
100 105 110

Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 47

<211> 126

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 55F10

<400> 47

ES 2 762 151 T3

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Tyr  
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Arg Arg Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Leu Asp Ser Thr  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Leu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Ala Asp Ser Ser Ala Arg Ala Leu Val Gly Gly Pro Gly Asn Arg  
100 105 110

Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 48

<211> 118

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 55G02

<400> 48

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Ser Ile Asn  
20 25 30

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Tyr Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Phe Ile Thr Ser Gly Gly Ile Thr Asn Tyr Thr Asp Ser Val Lys  
50 55 60

10

ES 2 762 151 T3

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gln Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His  
85 90 95

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

Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 49

<211> 116

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 55G08

<400> 49

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Gly Ile Phe Gly Ile Asn  
20 25 30

Ala Met Arg Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Val Glu Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Thr Asn Thr Val Asp Leu  
65 70 75 80

Gln Met Ser Ala Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Arg Phe Trp Phe Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

10 <210> 50

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia de VHH 56A05

<400> 50

ES 2 762 151 T3

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Met Ser Asn  
20 25 30

Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Ala Arg Arg Asn Val Phe Ile Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 51

<211> 114

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 56A06

<400> 51

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Ser Ile Ser Val Tyr Gly  
20 25 30

Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala  
35 40 45

Arg Ile Thr Asn Ile Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
50 55 60

10

ES 2 762 151 T3

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln  
65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Leu  
85 90 95

Arg Arg Leu Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val  
100 105 110

Ser Ser

<210> 52

<211> 118

<212> PRT

5 <213> Secuencia de VHH 56A09

<400> 52

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Thr Ala Leu Arg Leu Asn  
20 25 30

Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Ser Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Arg Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Ile Gly Asn Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Ala Asn Phe Gly Ile Leu Val Gly Arg Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr  
100 105 110

Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 53

<211> 116

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 56C09

<400> 53

ES 2 762 151 T3

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Leu  
20 25 30

Ser Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Asn Ile Thr Ser Val Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Ala Lys Lys Thr Leu Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Thr Arg Met Pro Phe Leu Gly Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 54

<211> 111

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 56C12

<400> 54

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Ala Phe Ser Phe Ser Asn Arg  
20 25 30

Ala Val Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ser Arg Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Gly Ile Arg Ile Thr Thr Tyr Thr Asn Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

10

Gln Met Asn Asp Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Arg Cys Tyr  
85 90 95

Met Asn Arg Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
100 105 110

ES 2 762 151 T3

<210> 55

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Secuencia de VHH 56D06

<400> 55

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

<210> 56

10 <211> 114

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 56D07

15 <400> 56

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

ES 2 762 151 T3

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Met Lys  
 20 25 30

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Gly Pro Gly Lys Leu Arg Glu Leu Val  
 35 40 45

Ala Val Ile Thr Ser Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys  
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Ser Leu  
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr  
 85 90 95

Tyr Lys Thr Ile Arg Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val  
 100 105 110

Ser Ser

<210> 57

<211> 120

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 56D10

<400> 57

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Arg Ile Thr  
 20 25 30

Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
 35 40 45

Ala Ser Ser Ser Ser Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Ser Ser Val Lys  
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
 85 90 95

10

Ala Arg Lys Phe Ile Thr Thr Pro Trp Ser Thr Asp Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

ES 2 762 151 T3

<210> 58

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Secuencia de VHH 56E04

<400> 58

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asp  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Pro Ser Gly Ser Ile Phe Asn His Lys  
20 25 30

Ala Thr Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Ser Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Lys Ile Thr Thr Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Ala Glu Arg Tyr Phe Ala Thr Thr Leu Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 59

10 <211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 56E05

15 <400> 59

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

ES 2 762 151 T3

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Asn  
20 25 30

Ala Gly Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Arg Ile Ser Ser Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Thr Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Thr Lys Asn Thr Leu Ser Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Ala Gln Arg Arg Val Ile Leu Gly Pro Arg Asn Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 60

<211> 121

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 56E08

<400> 60

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Asn Ile Phe Arg Ile Asn  
20 25 30

Asp Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Ser Ala Asn Ile Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Asn Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr  
85 90 95

10

Ala Gln Ala Lys Lys Trp Arg Ile Gly Pro Trp Ser Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115 120

ES 2 762 151 T3

<210> 61

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Secuencia de VHH 56F07

<400> 61

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Ile Asn  
20 25 30

Asp Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Ile Ile Thr Asn Asp Asp Ser Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Ala Asp Ile Asn Thr Ala Ile Trp Arg Arg Lys Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 62

10 <211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 56F11

15 <400> 62

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ser Gly Gly  
1 5 10 15

ES 2 762 151 T3

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Lys Thr Thr Phe Thr Arg Asn  
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Leu Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Ser Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Met Asp Ser Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Val Asn Thr Arg Arg Ile Phe Gly Gly Thr Val Arg Glu Tyr Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 63

<211> 115

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 56G07

<400> 63

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ser Arg Ile Phe Ile His  
20 25 30

Asp Met Gly Trp His Arg Gln Ala Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Pro Phe Gly Arg Arg Asn Tyr Ser Glu Tyr Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala Arg Asn Thr Met Ser Leu  
65 70 75 80

Gln Met Ser Asn Leu Lys Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

10

Val Arg Val Asn Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr  
100 105 110

Val Ser Ser  
115

ES 2 762 151 T3

<210> 64

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Secuencia de VHH 56G08

<400> 64

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

<210> 65

10 <211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 56G10

15 <400> 65

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1 5 10 15

ES 2 762 151 T3

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Ile Thr Leu Arg Met Tyr  
 20 25 30

Gln Val Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
 35 40 45

Ala Glu Ile Ser Ser Arg Gly Thr Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ala Lys Asn Ile Val Tyr Leu  
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
 85 90 95

Ala Arg Ala Phe Ala Phe Gly Arg Asn Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln  
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 66

<211> 118

<212> PRT

5 <213> Secuencia de VHH 56H04

<400> 66

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Lys  
 20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ser Ser Gly Lys Gln Arg Ala Leu Val  
 35 40 45

Ala Arg Ile Ser Thr Val Gly Thr Ala His Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Val Ser Lys Asp Asn Ala Gly Asn Thr Leu Tyr Leu  
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
 85 90 95

Ala Gln Ala Gly Arg Leu Tyr Leu Arg Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 100 105 110

Gln Val Thr Val Ser Ser  
 115

10 <210> 67

<211> 119

ES 2 762 151 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 56H05

5 <400> 67

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ala Ala Ser Thr Ser Ile Thr Thr  
20 25 30

Phe Asn Thr Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu  
35 40 45

Leu Val Ala Gln Ile Asn Asn Arg Asp Asn Thr Glu Tyr Ala Asp Ser  
50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Gly Asn Ala Lys Asn Thr Ser  
65 70 75 80

Asn Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Ser Glu Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr  
85 90 95

Cys Asn Ala Lys Arg Trp Ser Trp Ser Thr Gly Phe Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 68

<211> 114

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 56H07

<400> 68

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

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

15

ES 2 762 151 T3

20 25 30

Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Ile Lys Asn Ile Leu Tyr Leu Gln  
65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys Asn Ala  
85 90 95

Arg Leu Trp Trp Ser Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val  
100 105 110

Ser Ser

<210> 69

<211> 118

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 56H08

<400> 69

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Arg Thr Ser Ser Val Asn  
20 25 30

Pro Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Val Ile Ser Ser Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Ala Asn Arg Arg Trp Ser Trp Gly Ser Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

10

Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 70

ES 2 762 151 T3

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Secuencia de VHH 57A06

<400> 70

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Thr Asn Asn  
20 25 30

Ala Gly Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Arg Ile Ser Ser Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Thr Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Thr Lys Asn Thr Leu Ser Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Ala Gln Arg Arg Val Ile Leu Gly Pro Arg Asn Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 71

<211> 116

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 57B01

<400> 71

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

15 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Pro Val Ser Thr Phe Asn Ile Asn

ES 2 762 151 T3

20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ser Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Arg Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ile Cys Tyr  
85 90 95

Val Asn Arg His Trp Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 72

<211> 122

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 57B07

<400> 72

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Thr Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Ser Phe Arg Ser Ile Asn  
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Thr Val Asp Ser Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr  
85 90 95

Ala Gly Ile Tyr Lys Trp Pro Trp Ser Val Asp Ala Arg Asp Tyr Trp  
100 105 110

10

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115 120

ES 2 762 151 T3

<210> 73

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Secuencia de VHH 57B11

<400> 73

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ser Ile Ser Met Asn  
20 25 30

Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val  
35 40 45

Ala Leu Ile Arg Ser Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gln  
85 90 95

Ala Arg Arg Thr Trp Leu Ser Ser Glu Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 74

10 <211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 57C07

15 <400> 74

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ser Thr Phe Gly Ile Asn

ES 2 762 151 T3

20 25 30

Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Met Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Val Cys Asn  
85 90 95

Ala Gly Ile Arg Ser Arg Trp Tyr Gly Gly Pro Ile Thr Thr Tyr Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 75

<211> 121

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 57C09

<400> 75

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Gly Ser Ile Asn  
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val  
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Ala Lys Lys Ser Arg Trp Ser Trp Ser Ile Val His Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110

10

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115 120

ES 2 762 151 T3

<210> 76

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Secuencia de VHH 57D02

<400> 76

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Thr Thr Ser Gly Ser Ile Phe Gly Arg Ser  
20 25 30

Asp Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Arg Arg Ser Arg Thr Asn Tyr Ala Glu Phe Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Leu Val Thr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Asn Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Ala Gly Gly Ile Phe Ser Thr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 77

10 <211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 57D09

15 <400> 77

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Met Ser Ile Asp Ala

ES 2 762 151 T3

20 25 30

Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asp Gln Arg Glu Leu Val Ala  
35 40 45

Ser Ile Thr Thr Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Trp Leu Gln  
65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Ala  
85 90 95

Lys Val Arg Leu Arg Trp Phe Arg Pro Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 78

<211> 122

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 57D10

<400> 78

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Leu Leu Ser Ile Ser  
20 25 30

Thr Met Gly Trp Tyr Arg Arg Thr Pro Glu Asp Gln Arg Glu Met Val  
35 40 45

Ala Ser Ile Thr Lys Asp Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Val Cys Asn  
85 90 95

Ala Arg Ala Thr Thr Trp Val Pro Tyr Arg Arg Asp Ala Glu Phe Trp  
100 105 110

10

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115 120

ES 2 762 151 T3

<210> 79

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Secuencia de VHH 57E07

<400> 79

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Gly Ile Asn  
20 25 30

Asp Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val  
35 40 45

Ala Asp Ile Thr Arg Ser Gly Ser Thr His Tyr Val Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Ala Asp Ser Gly Ser His Trp Trp Asn Arg Arg Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 80

10 <211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 57E11

15 <400> 80

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Asn

ES 2 762 151 T3

20 25 30

Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Arg Ile Ser Arg Leu Arg Val Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Ala Ala Asn Trp Gly Leu Ala Gly Asn Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 81

<211> 116

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 57G01

<400> 81

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Pro Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Thr Leu Leu Ile Asn  
20 25 30

Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Asn Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Val Asp Ala Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Asn His Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Ala Gln Thr Phe Trp Arg Arg Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
100 105 110

10

Thr Val Ser Ser  
115

ES 2 762 151 T3

<210> 82

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Secuencia de VHH 57G07

<400> 82

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ser Thr Ser Arg Ile Asn  
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Lys Arg Glu Ser Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Arg Arg Gly Gly Asn Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Asn Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Leu Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Ala His Ser Trp Leu Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 83

10 <211> 114

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 57G08

15 <400> 83

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ser Arg Arg Arg Ile Asn Gly Ile Thr

ES 2 762 151 T3

20 25 30

Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala  
35 40 45

Thr Ile Asp Ile His Asn Ser Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
50 55 60

Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Ser Met Leu Tyr Leu Gln  
65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Arg  
85 90 95

Ile Pro Thr Phe Gly Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val  
100 105 110

Ser Ser

<210> 84

<211> 118

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de VHH 57H08

<400> 84

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Thr Phe  
20 25 30

Ser Thr Lys Asn Val Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg  
35 40 45

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

Ser Leu Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Arg Thr  
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95

Ile Cys Asn Val Asn Arg Gly Phe Ile Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

10

Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 85

<211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 5 <223> CDR1 de secuencia de VHH 40F07  
 <400> 85  
**Ser Tyr Thr Met Gly**  
 1 5  
 <210> 86  
 <211> 5  
 10 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 41D01  
 <400> 86  
**Arg Tyr Gly Met Gly**  
 15 1 5  
 <210> 87  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 20 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 41D06  
 <400> 87  
**Ile Asn Ala Met Arg**  
 1 5  
 <210> 88  
 25 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 41G10  
 30 <400> 88  
**Ile Asn Ala Met Gly**  
 1 5  
 <210> 89  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 35 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 41H05  
 <400> 89  
 Ile Asn Ala Met Gly  
 1 5  
 5 <210> 90  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 10 <223> CDR1 de secuencia de VHH 42C11  
 <400> 90  
 Thr Tyr Val Met Gly  
 1 5  
 <210> 91  
 <211> 5  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 42C12  
 <400> 91  
 Ile Ser Ser Leu Gly  
 20 1 5  
 <210> 92  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 25 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 50D03  
 <400> 92  
 Thr Tyr Ala Met Gly  
 1 5  
 <210> 93  
 30 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 50D07  
 35 <400> 93

Ile Arg Asp Met Gly  
1 5

<210> 94

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR1 de secuencia de VHH 50E02

<400> 94

Ile Asn Ala Met Gly  
1 5

10 <210> 95

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> CDR1 de secuencia de VHH 51B08

<400> 95

Ser Tyr Ala Met Gly  
1 5

<210> 96

<211> 5

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR1 de secuencia de VHH 51C06

<400> 96

Ser Asp Thr Met Gly  
1 5

25 <210> 97

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> CDR1 de secuencia de VHH 51C08

<400> 97

Ile Lys Thr Met Gly  
1 5

<210> 98

<211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 5 <223> CDR1 de secuencia de VHH 52A01  
 <400> 98  
**Leu Gly Thr Met Gly**  
**1 5**  
 <210> 99  
 <211> 5  
 10 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 52B01  
 <400> 99  
**Ile Asn Val Met Gly**  
 15 **1 5**  
 <210> 100  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 20 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 52G05  
 <400> 100  
**Ile Ser Ala Met Gly**  
**1 5**  
 <210> 101  
 25 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 53A01  
 30 <400> 101  
**Ile Asn Thr Met Gly**  
**1 5**  
 <210> 102  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 35 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 53F05  
 <400> 102  
**Leu Asn Ala Met Gly**  
**1 5**

5 <210> 103  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

10 <223> CDR1 de secuencia de VHH 54A02  
 <400> 103  
**Arg Tyr Gly Met Gly**  
**1 5**

<210> 104  
 <211> 5  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

<223> CDR1 de secuencia de VHH 54B01  
 <400> 104  
**Arg Tyr Thr Met Gly**  
 20 **1 5**

<210> 105  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 54C01  
 <400> 105  
**Arg Tyr Ala Met Gly**  
**1 5**

<210> 106  
 30 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

<223> CDR1 de secuencia de VHH 54C04  
 35 <400> 106

**Ile Asn Ala Met Gly**  
**1 5**  
 <210> 107  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 5 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 54C08  
 <400> 107  
**Ile Asn Ala Met Gly**  
**1 5**  
 10 <210> 108  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 15 <223> CDR1 de secuencia de VHH 54C10  
 <400> 108  
**Val Asn Asp Met Gly**  
**1 5**  
 <210> 109  
 <211> 5  
 20 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 54C11  
 <400> 109  
**Val Asn Asp Met Ala**  
**1 5**  
 25 <210> 110  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 30 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 54D03  
 <400> 110  
**Ile Asn Ala Met Arg**  
**1 5**  
 <210> 111

<211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 5 <223> CDR1 de secuencia de VHH 54D06  
 <400> 111  
**Ile Asn Ala Met Gly**  
**1                    5**  
 <210> 112  
 <211> 5  
 10 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 54D10  
 <400> 112  
**Ile His Ala Met Gly**  
 15 **1                    5**  
 <210> 113  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 20 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 54E01  
 <400> 113  
**Ile Asn Pro Met Gly**  
**1                    5**  
 <210> 114  
 25 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 54E05  
 30 <400> 114  
**Ile Asn Thr Met Gly**  
**1                    5**  
 <210> 115  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 35 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 54E10  
 <400> 115  
**Phe Asn Ala Met Gly**  
 1                      5

5 <210> 116  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

10 <223> CDR1 de secuencia de VHH 54F01  
 <400> 116  
**Leu Asn Leu Met Gly**  
 1                      5

<210> 117  
 <211> 5

15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

<223> CDR1 de secuencia de VHH 54F02  
 <400> 117

20 **Ile Asn Thr Met Gly**  
 1                      5

<210> 118  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> CDR1 de secuencia de VHH 54G01  
 <400> 118

**Val Asn Ala Met Gly**  
 1                      5

<210> 119

30 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

<223> CDR1 de secuencia de VHH 54G08

35 <400> 119

**Phe Asn Leu Met Gly**  
 1                      5

<210> 120

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR1 de secuencia de VHH 54G09

<400> 120

**Ile Arg Asp Met Gly**  
 1                      5

10 <210> 121

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> CDR1 de secuencia de VHH 55B02

<400> 121

**Ile Asn Ser Met Asn**  
 1                      5

<210> 122

<211> 5

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR1 de secuencia de VHH 55B05

<400> 122

**Gly Tyr Thr Val Ala**  
 1                      5

25 <210> 123

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> CDR1 de secuencia de VHH 55C05

<400> 123

**Met Lys Ala Met Gly**  
 1                      5

<210> 124

<211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 5 <223> CDR1 de secuencia de VHH 55D08  
 <400> 124  
**Ile Ser Ala Met Gly**  
**1 5**  
 <210> 125  
 <211> 5  
 10 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 55E02  
 <400> 125  
**Ser Asn Ala Met Ala**  
 15 **1 5**  
 <210> 126  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 20 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 55E07  
 <400> 126  
**Ile Tyr Gly Met Gly**  
**1 5**  
 <210> 127  
 25 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 55E09  
 30 <400> 127  
**Thr Tyr Thr Met Gly**  
**1 5**  
 <210> 128  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 35 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 55E10  
 <400> 128  
**Ile Gln Thr Ile Gly**  
**1 5**

5 <210> 129  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

10 <223> CDR1 de secuencia de VHH 55F04  
 <400> 129  
**Ile Asn Val Arg Gly**  
**1 5**

<210> 130  
 <211> 5  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

<223> CDR1 de secuencia de VHH 55F09  
 <400> 130  
**Leu Asn Ala Met Gly**  
 20 **1 5**

<210> 131  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 55F10  
 <400> 131  
**Arg Tyr Ala Met Gly**  
**1 5**

<210> 132  
 30 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

<223> CDR1 de secuencia de VHH 55G02  
 35 <400> 132

**Ile Asn Val Met Gly**  
 1                      5  
 <210> 133  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 5 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 55G08  
 <400> 133  
**Ile Asn Ala Met Arg**  
 1                      5  
 10 <210> 134  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 15 <223> CDR1 de secuencia de VHH 56A05  
 <400> 134  
**Ser Asn Thr Met Gly**  
 1                      5  
 <210> 135  
 <211> 5  
 20 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 56A06  
 <400> 135  
**Val Tyr Gly Met Gly**  
 25 1                      5  
 <210> 136  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 30 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 56A09  
 <400> 136  
**Leu Asn Ser Met Gly**  
 1                      5  
 <210> 137

<211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 5 <223> CDR1 de secuencia de VHH 56C09  
 <400> 137  
**Ile Leu Ser Met Ala**  
**1 5**  
 <210> 138  
 <211> 5  
 10 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 56C12  
 <400> 138  
**Asn Arg Ala Val Ser**  
 15 **1 5**  
 <210> 139  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 20 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 56D06  
 <400> 139  
**Ile Ser Ala Met Gly**  
**1 5**  
 <210> 140  
 25 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 56D07  
 30 <400> 140  
**Met Lys Val Met Gly**  
**1 5**  
 <210> 141  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 35 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> CDR1 de secuencia de VHH 56D10  
<400> 141  
Ile Thr Thr Met Gly  
1 5  
5 <210> 142  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
10 <223> CDR1 de secuencia de VHH 56E04  
<400> 142  
His Lys Ala Thr Gly  
1 5  
<210> 143  
<211> 5  
15 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> CDR1 de secuencia de VHH 56E05  
<400> 143  
Asn Asn Ala Gly Gly  
20 1 5  
<210> 144  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
25 <220>  
<223> CDR1 de secuencia de VHH 56E08  
<400> 144  
Ile Asn Asp Met Gly  
1 5  
<210> 145  
30 <211> 5  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> CDR1 de secuencia de VHH 56F07  
35 <400> 145

**Ile Asn Asp Met Ala**  
**1 5**  
 <210> 146  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 5 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 56F11  
 <400> 146  
**Arg Asn Ala Met Gly**  
**1 5**  
 10 <210> 147  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 15 <223> CDR1 de secuencia de VHH 56G07  
 <400> 147  
**Ile His Asp Met Gly**  
**1 5**  
 <210> 148  
 <211> 5  
 20 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 56G08  
 <400> 148  
**Ile Ser Arg Met Gly**  
**1 5**  
 25 <210> 149  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 30 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 56G10  
 <400> 149  
**Met Tyr Gln Val Gly**  
**1 5**  
 <210> 150

<211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 5 <223> CDR1 de secuencia de VHH 56H04  
 <400> 150  
**Asn Lys Ala Met Gly**  
 1                      5  
 <210> 151  
 <211> 5  
 10 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 56H05  
 <400> 151  
**Phe Asn Thr Met Ala**  
 15 1                      5  
 <210> 152  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 20 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 56H07  
 <400> 152  
**Leu Gly Thr Met Gly**  
 1                      5  
 <210> 153  
 25 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 56H08  
 30 <400> 153  
**Val Asn Pro Met Gly**  
 1                      5  
 <210> 154  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 35 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 57A06  
 <400> 154  
**Asn Asn Ala Gly Gly**  
**1 5**

5 <210> 155  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

10 <223> CDR1 de secuencia de VHH 57B01  
 <400> 155  
**Ile Asn Ala Met Ala**  
**1 5**

<210> 156  
 <211> 5  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

<223> CDR1 de secuencia de VHH 57B07  
 <400> 156  
**Ile Asn Ala Met Gly**  
 20 **1 5**

<210> 157  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 57B11  
 <400> 157  
**Met Asn Ser Met Gly**  
**1 5**

<210> 158  
 30 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

<223> CDR1 de secuencia de VHH 57C07  
 35 <400> 158

**Ile Asn Thr Met Gly**  
**1 5**  
 <210> 159  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 5 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 57C09  
 <400> 159  
**Ile Asn Ala Met Gly**  
**1 5**  
 10 <210> 160  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 15 <223> CDR1 de secuencia de VHH 57D02  
 <400> 160  
**Arg Ser Asp Met Gly**  
**1 5**  
 <210> 161  
 <211> 5  
 20 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 57D09  
 <400> 161  
**Ile Asp Ala Met Gly**  
**1 5**  
 25 <210> 162  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 30 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 57D10  
 <400> 162  
**Ile Ser Thr Met Gly**  
**1 5**  
 <210> 163

<211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 5 <223> CDR1 de secuencia de VHH 57E07  
 <400> 163  
**Ile Asn Asp Met Gly**  
**1                      5**  
 <210> 164  
 <211> 5  
 10 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 57E11  
 <400> 164  
**Ile Asn Thr Met Gly**  
 15 **1                      5**  
 <210> 165  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 20 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 57G01  
 <400> 165  
**Ile Asn Ser Met Gly**  
**1                      5**  
 <210> 166  
 25 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 57G07  
 30 <400> 166  
**Ile Asn Ala Met Gly**  
**1                      5**  
 <210> 167  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 35 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> CDR1 de secuencia de VHH 57G08  
 <400> 167  
 Gly Ile Thr Met Gly  
 1 5  
 5 <210> 168  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 10 <223> CDR1 de secuencia de VHH 57H08  
 <400> 168  
 Thr Lys Asn Val Gly  
 1 5  
 <210> 169  
 <211> 16  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 40F07  
 <400> 169  
 Ser Ile Glu Gly Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 20 1 5 10 15  
 <210> 170  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 25 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 41D01  
 <400> 170  
 Ser Ile Thr Arg Gly Gly Thr Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15  
 <210> 171  
 30 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 41D06  
 35 <400> 171

ES 2 762 151 T3

Ser Ile Ser Ser Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Ser Glu Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15

<210> 172

<211> 16

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 41G10

<400> 172

Thr Ile Thr Ser Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15

10 <210> 173

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> CDR2 de secuencia de VHH 41H05

<400> 173

Thr Ile Thr Ser Gly Ala Asn Thr Asn Tyr Thr Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15

<210> 174

<211> 16

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 42C11

<400> 174

Thr Ile Thr Ser Ser Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15

25 <210> 175

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 42C12

<400> 175

Ser Ala Thr Ser Gly Gly Asp Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15

<210> 176

ES 2 762 151 T3

<211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 5 <223> CDR2 de secuencia de VHH 50D03  
 <400> 176  
 Thr Ile Thr Ser Ser Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15  
 <210> 177  
 <211> 16  
 10 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 50D07  
 <400> 177  
 Thr Ile Thr Ser Asp Gln Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 15 1 5 10 15  
 <210> 178  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 20 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 50E02  
 <400> 178  
 Ala Ile Thr Ser Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15  
 <210> 179  
 25 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 51B08  
 30 <400> 179  
 Gly Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val Arg Gly  
 1 5 10 15  
 <210> 180  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 35 <213> Secuencia artificial

ES 2 762 151 T3

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 51C06

<400> 180

Ala Ile Thr Thr Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15

5 <210> 181

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> CDR2 de secuencia de VHH 51C08

<400> 181

Thr Ile Ser Asn Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15

<210> 182

<211> 15

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 52A01

<400> 182

Ser Ile Ser Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15

20 <210> 183

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 52B01

<400> 183

Thr Ile Ser Arg Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15

<210> 184

30 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 52G05

35 <400> 184

ES 2 762 151 T3

Ser Ile Thr Arg Arg Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp  
 1 5 10 15

<210> 185

<211> 16

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 53A01

<400> 185

Ser Ile Ser Ser Gly Gly Trp Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15

10 <210> 186

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> CDR2 de secuencia de VHH 53F05

<400> 186

Ser Ile Thr Thr Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Glu Pro Val Lys Gly  
 1 5 10 15

<210> 187

<211> 17

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 54A02

<400> 187

Ala Asn Arg Trp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg  
 1 5 10 15

25 Gly

<210> 188

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 54B01

<400> 188

ES 2 762 151 T3

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

Gly

<210> 189

<211> 17

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 54C01

<400> 189

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

Asp

10 <210> 190

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> CDR2 de secuencia de VHH 54C04

<400> 190

Asp Met Thr Ser Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Ser Gly  
 1 5 10 15

<210> 191

<211> 16

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 54C08

<400> 191

Ser Ile Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15

25 <210> 192

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 54C10

ES 2 762 151 T3

<400> 192

Gln Ile Thr Arg Arg Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1                   5                   10                   15

<210> 193

<211> 16

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 54C11

<400> 193

10 Asn Ile Thr Arg Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1                   5                   10                   15

<210> 194

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 54D03

<400> 194

Ser Ile Ser Ser Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Ser Glu Ser Val Lys Gly  
 1                   5                   10                   15

<210> 195

20 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 54D06

25 <400> 195

Thr Ile Thr Arg Gly Gly Ile Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1                   5                   10                   15

<210> 196

<211> 16

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 54D10

<400> 196

Ile Thr Ser Thr Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Thr Asp Ser Val Lys Gly  
 1                   5                   10                   15

<210> 197  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 54E01  
 <400> 197

Ala	Ile	Thr	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Ala	Asp	Tyr	Val	Lys	Gly
1				5					10					15	

<210> 198

10 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 54E05

15 <400> 198

Ala	Ile	Thr	Asn	Arg	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Ala	Asp	Phe	Val	Lys	Gly
1				5					10					15	

<210> 199  
 <211> 16  
 <212> PRT

20 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 54E10  
 <400> 199

Ala	Ile	Thr	Arg	Gly	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly
1				5					10					15	

25 <210> 200  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

30 <223> CDR2 de secuencia de VHH 54F01  
 <400> 200

Thr	Ile	Thr	Arg	Gly	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly
1				5					10					15	

<210> 201  
 <211> 16

35 <212> PRT

ES 2 762 151 T3

<213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 54F02  
 <400> 201  
 Thr Ile Thr Ser Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asn  
 5 1 5 10 15  
 <210> 202  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 10 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 54G01  
 <400> 202  
 Ile Ile Ser Ser Asn Ser Thr Ser Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15  
 <210> 203  
 15 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 54G08  
 20 <400> 203  
 Ala Ile Thr Ser Ser Ser Asn Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15  
 <210> 204  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 25 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 54G09  
 <400> 204  
 Thr Ile Thr Ser Asp Gln Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15  
 30 <210> 205  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 35 <223> CDR2 de secuencia de VHH 55B02

ES 2 762 151 T3

<400> 205

Asp Met Arg Ser Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
1 5 10 15

<210> 206

<211> 17

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 55B05

<400> 206

Arg Ile Ser Trp Ser Gly Ile Met Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys  
1 5 10 15

10 Gly

<210> 207

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 55C05

<400> 207

Gln Ile Thr Arg Gly Asp Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
1 5 10 15

<210> 208

20 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 55D08

25 <400> 208

Thr Ile Thr Ser Ala Gly Ser Ser Asn Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly  
1 5 10 15

<210> 209

<211> 16

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 55E02

<400> 209

ES 2 762 151 T3

Arg Ile Leu Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15

<210> 210

<211> 16

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 55E07

<400> 210

Arg Ile Thr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15

10 <210> 211

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> CDR2 de secuencia de VHH 55E09

<400> 211

Ala Ile Ile Trp Ser Gly Gly Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 1 5 10 15

Gly

<210> 212

<211> 16

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 55E10

<400> 212

Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15

25 <210> 213

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 55F04

<400> 213

ES 2 762 151 T3

Thr Ile Thr Ser Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15

<210> 214

<211> 17

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 55F09

<400> 214

Ala Ile Thr Pro Gly Gly Gly Asn Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 1 5 10 15

Gly

10 <210> 215

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> CDR2 de secuencia de VHH 55F10

<400> 215

Thr Ile Arg Arg Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Leu Asp Ser Thr Lys  
 1 5 10 15

Gly

<210> 216

<211> 16

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 55G02

<400> 216

Phe Ile Thr Ser Gly Gly Ile Thr Asn Tyr Thr Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15

25 <210> 217

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 55G08

ES 2 762 151 T3

<400> 217

Ser Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Val Glu Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15

<210> 218

<211> 16

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 56A05

<400> 218

10 Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15

<210> 219

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 56A06

<400> 219

Arg Ile Thr Asn Ile Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15

<210> 220

20 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 56A09

25 <400> 220

Thr Ile Thr Arg Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15

<210> 221

<211> 16

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 56C09

<400> 221

Asn Ile Thr Ser Val Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15

<210> 222  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 56C12  
 <400> 222

<b>Ser</b>	<b>Ile</b>	<b>Ser</b>	<b>Gly</b>	<b>Ile</b>	<b>Arg</b>	<b>Ile</b>	<b>Thr</b>	<b>Thr</b>	<b>Tyr</b>	<b>Thr</b>	<b>Asn</b>	<b>Ser</b>	<b>Val</b>	<b>Lys</b>	<b>Gly</b>
1			5						10					15	

<210> 223

10 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 56D07

15 <400> 223

<b>Val</b>	<b>Ile</b>	<b>Thr</b>	<b>Ser</b>	<b>Gly</b>	<b>Gly</b>	<b>Arg</b>	<b>Thr</b>	<b>Asn</b>	<b>Tyr</b>	<b>Ala</b>	<b>Glu</b>	<b>Ser</b>	<b>Val</b>	<b>Lys</b>	<b>Gly</b>
1				5					10					15	

<210> 224  
 <211> 16  
 <212> PRT

20 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 56D07  
 <400> 224

<b>Val</b>	<b>Ile</b>	<b>Thr</b>	<b>Ser</b>	<b>Gly</b>	<b>Gly</b>	<b>Arg</b>	<b>Thr</b>	<b>Asn</b>	<b>Tyr</b>	<b>Ala</b>	<b>Glu</b>	<b>Ser</b>	<b>Val</b>	<b>Lys</b>	<b>Gly</b>
1				5					10					15	

25 <210> 225  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

30 <223> CDR2 de secuencia de VHH 56D10  
 <400> 225

<b>Ser</b>	<b>Ser</b>	<b>Ser</b>	<b>Ser</b>	<b>Gly</b>	<b>Gly</b>	<b>Thr</b>	<b>Thr</b>	<b>Asn</b>	<b>Tyr</b>	<b>Ala</b>	<b>Ser</b>	<b>Ser</b>	<b>Val</b>	<b>Lys</b>	<b>Gly</b>
1				5					10					15	

<210> 226  
 <211> 16

35 <212> PRT

ES 2 762 151 T3

<213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 56E04  
 <400> 226  
 5 Lys Ile Thr Thr Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15  
 <210> 227  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 10 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 56E05  
 <400> 227  
 Arg Ile Ser Ser Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Thr Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15  
 <210> 228  
 15 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 56E08  
 20 <400> 228  
 Thr Ile Thr Ser Ala Asn Ile Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15  
 <210> 229  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 25 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 56F07  
 <400> 229  
 Ile Ile Thr Asn Asp Asp Ser Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15  
 30 <210> 230  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 35 <223> CDR2 de secuencia de VHH 56F11

ES 2 762 151 T3

<400> 230

Thr Ile Thr Ser Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
1 5 10 15

<210> 231

<211> 16

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 56G07

<400> 231

10 Thr Ile Thr Pro Phe Gly Arg Arg Asn Tyr Ser Glu Tyr Val Lys Gly  
1 5 10 15

<210> 232

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 56G08

<400> 232

Thr Leu Ser Arg Ala Gly Thr Ser Arg Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly  
1 5 10 15

<210> 233

20 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 56G10

25 <400> 233

Glu Ile Ser Ser Arg Gly Thr Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
1 5 10 15

<210> 234

<211> 16

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 56H04

<400> 234

Arg Ile Ser Thr Val Gly Thr Ala His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
1 5 10 15

<210> 235  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 56H05  
 <400> 235

Gln	Ile	Asn	Asn	Arg	Asp	Asn	Thr	Glu	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly
1				5					10					15	

<210> 236

10 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 56H07

15 <400> 236

Ser	Ile	Ser	Thr	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly
1				5					10				15	

<210> 237  
 <211> 16  
 <212> PRT

20 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 56H08  
 <400> 237

Val	Ile	Ser	Ser	Asp	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly
1				5					10					15	

25 <210> 238  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

30 <223> CDR2 de secuencia de VHH 57A06  
 <400> 238

Arg	Ile	Ser	Ser	Gly	Gly	Asn	Thr	Asn	Tyr	Thr	Asp	Ser	Val	Lys	Gly
1				5					10					15	

<210> 239  
 <211> 16

35 <212> PRT

ES 2 762 151 T3

<213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 57B01  
 <400> 239  
 5 Arg Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15  
 <210> 240  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 10 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 57B07  
 <400> 240  
 Thr Val Asp Ser Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15  
 <210> 241  
 15 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 57B11  
 20 <400> 241  
 Leu Ile Arg Ser Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15  
 <210> 242  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 25 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 57C07  
 <400> 242  
 Ser Ile Ser Arg Gly Gly Met Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15  
 30 <210> 243  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 35 <223> CDR2 de secuencia de VHH 57C09

ES 2 762 151 T3

<400> 243

Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15

<210> 244

<211> 16

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 57D02

<400> 244

10 Thr Ile Thr Arg Arg Ser Arg Thr Asn Tyr Ala Glu Phe Val Lys Gly  
 1 5 10 15

<210> 245

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 57D09

<400> 245

Ser Ile Thr Thr Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15

<210> 246

20 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 57D10

25 <400> 246

Ser Ile Thr Lys Asp Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15

<210> 247

<211> 16

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de secuencia de VHH 57E07

<400> 247

Asp Ile Thr Arg Ser Gly Ser Thr His Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly  
 1 5 10 15

ES 2 762 151 T3

<210> 248  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 57E11  
 <400> 248

Arg	Ile	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Thr	Asn	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly
1				5					10					15	

<210> 249

10 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 57G01

15 <400> 249

Thr	Ile	Ser	Asn	Ser	Gly	Thr	Thr	Asn	Tyr	Val	Asp	Ala	Val	Lys	Gly
1				5					10					15	

<210> 250  
 <211> 16  
 <212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 57G07

<400> 250

Thr	Ile	Arg	Arg	Gly	Gly	Asn	Thr	Lys	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly
1				5					10					15	

25 <210> 251  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 57G08

30 <400> 251

Thr	Ile	Asp	Ile	His	Asn	Ser	Thr	Lys	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly
1				5					10					15	

<210> 252  
 <211> 16

35 <212> PRT

ES 2 762 151 T3

<213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR2 de secuencia de VHH 57H08  
 <400> 252  
 5 Gln Gln Arg Tyr Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Leu Gln Gly  
 1 5 10 15  
 <210> 253  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 10 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 40F07  
 <400> 253  
 Ala Arg Thr Trp Ser Ile Phe Arg Asn Tyr  
 1 5 10  
 <210> 254  
 15 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 41D01  
 20 <400> 254  
 Arg Ser Ile Trp Arg Asp Tyr  
 1 5  
 <210> 255  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 25 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 41D06  
 <400> 255  
 Val Arg Leu Trp Phe Pro Asp Tyr  
 1 5  
 30 <210> 256  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 35 <223> CDR3 de secuencia de VHH 41G10

<400> 256

Glu Ala Arg Arg Tyr Phe Thr Arg Ala Ser Gln Val Tyr  
 1 5 10

<210> 257

<211> 12

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de secuencia de VHH 41H05

<400> 257

10 Val Gly Arg Arg Trp Tyr Gly Gly Tyr Val Glu Leu  
 1 5 10

<210> 258

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> CDR3 de secuencia de VHH 42C11

<400> 258

Asp Arg Trp Val Leu Thr Arg Trp Ser Asn Tyr  
 1 5 10

<210> 259

20 <211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de secuencia de VHH 42C12

25 <400> 259

Gln Arg Gly Val Ala Trp Thr Arg Lys Glu Tyr  
 1 5 10

<210> 260

<211> 11

<212> PRT

30 <213> CDR3 de secuencia de VHH 50D03

<400> 260

Asp Arg Trp Val Leu Thr Arg Trp Ser Asn Tyr  
 1 5 10

<210> 261

<211> 12

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 50D07  
 5 <400> 261  
 Arg Val Arg Thr Val Leu Arg Gly Trp Arg Asp Tyr  
 1 5 10  
 <210> 262  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 10 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 50E02  
 <400> 262  
 Arg Arg Arg Thr Phe Leu Lys Ser Ser Asp Tyr  
 15  
 1 5 10  
 <210> 263  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 20 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 51B08  
 <400> 263  
 Lys Tyr Gly Arg Trp Thr Tyr Thr Gly Arg Pro Glu Tyr Asp Ser  
 1 5 10 15  
 25 <210> 264  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 30 <223> CDR3 de secuencia de VHH 51C06  
 <400> 264  
 Arg Arg Arg Trp Ser Arg Asp Phe  
 1 5  
 <210> 265  
 <211> 11  
 35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 51C08  
 <400> 265  
 5 Arg Gln Gln Phe Ile Gly Ala Pro Tyr Glu Tyr  
 1 5 10  
 <210> 266  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 10 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 52A01  
 <400> 266  
 Arg Leu Leu Trp Ser Asn Tyr  
 1 5  
 <210> 267  
 15 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 52B01  
 20 <400> 267  
 Ala Gly Trp Val Gly Val Thr Asn Tyr  
 1 5  
 <210> 268  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 25 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 52G05  
 <400> 268  
 Arg Arg Tyr Tyr Thr Arg Asn Asp Tyr  
 1 5  
 30 <210> 269  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 35 <223> CDR3 de secuencia de VHH 53A01

<400> 269  
**Gly Ala Ile Gly Asn Trp**  
 1                    5  
 <210> 270  
 <211> 9  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 53F05  
 <400> 270  
**Glu Arg Arg Trp Gly Leu Pro Asn Tyr**  
 10 1                    5  
 <210> 271  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 15 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 54A02  
 <400> 271  
**Tyr Ala His Ile Thr Ala Trp Gly Met Arg Asn Asp Tyr Glu Tyr Asp**  
 1                    5                    10                    15  
 20 **Tyr**  
 <210> 272  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 25 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 54B01  
 <400> 272  
**Gly Asn Leu Leu Arg Leu Ala Gly Gln Leu Arg Arg Gly Tyr Asp Ser**  
 1                    5                    10                    15  
 <210> 273  
 30 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

ES 2 762 151 T3

<223> CDR3 de secuencia de VHH 54C01

<400> 273

Arg Asn Arg Ala Gly Pro His Tyr Ser Arg Gly Tyr Thr Ala Gly Gln  
1 5 10 15

Glu Tyr Asp Tyr  
20

<210> 274

5 <211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de secuencia de VHH 54C04

10 <400> 274

Asn Leu Arg Thr Ala Phe Trp Arg Asn Gly Asn Asp Tyr  
1 5 10

<210> 275

<211> 7

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de secuencia de VHH 54C08

<400> 275

Gly Pro Trp Tyr Arg Arg Ser  
1 5

20 <210> 276

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> CDR3 de secuencia de VHH 54C10

<400> 276

Asp Leu Ala Val Arg Gly Arg Tyr  
1 5

<210> 277

<211> 11

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de secuencia de VHH 54C11

<400> 277  
**Arg Ile Gly Phe Gly Trp Thr Ala Lys Ala Tyr**  
 1                      5                                      10

<210> 278  
 <211> 8  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 54D03  
 <400> 278  
**Val Arg Leu Trp Phe Pro Asp Tyr**  
 10 1                      5

<210> 279  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 15 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 54D06  
 <400> 279  
**Arg Ser Trp Val Gly Pro Glu Tyr**  
 1                      5

<210> 280  
 20 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 54D10  
 25 <400> 280  
**Lys Thr Arg Thr Trp Tyr Asn Gly Lys Tyr Asp Tyr**  
 1                      5                                      10

<210> 281  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 54E01  
 <400> 281  
**Arg Ser Thr Leu Trp Arg Arg Asp Tyr**  
 1                      5

<210> 282  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 5 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 54E05  
 <400> 282  
 His Arg Ser Trp Pro Arg Tyr Asp Ser  
 1 5  
 <210> 283  
 10 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 54E10  
 15 <400> 283  
 Glu Ser Arg Ile Phe Arg Arg Tyr Asp Tyr  
 1 5 10  
 <210> 284  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 20 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 54F01  
 <400> 284  
 Asp Arg Gly Trp Ser Ser Tyr  
 1 5  
 25 <210> 285  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 30 <223> CDR3 de secuencia de VHH 54F02  
 <400> 285  
 His Gln Arg Ala Trp Ala Arg Ser Tyr Val Tyr  
 1 5 10  
 <210> 286  
 <211> 9  
 35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 54G01  
 <400> 286  
 Lys Arg Ser Trp Phe Ser Gln Glu Tyr  
 5 1 5  
 <210> 287  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 10 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 54G08  
 <400> 287  
 Gln Tyr Thr Ile Thr Pro Trp Gly Ile Lys Lys Asp Tyr  
 1 5 10  
 <210> 288  
 15 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 54G09  
 20 <400> 288  
 Arg Val Arg Thr Val Leu Arg Gly Trp Arg Asp Tyr  
 1 5 10  
 <210> 289  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 25 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 55B02  
 <400> 289  
 Asn Ser Ile Phe Arg Ser Arg Asp Tyr  
 1 5  
 30 <210> 290  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 35 <223> CDR3 de secuencia de VHH 55B05

ES 2 762 151 T3

<400> 290

Arg Ser Gln Ile Arg Ser Pro Trp Ser Ser Leu Asp Asp Tyr Asp Arg  
 1 5 10 15

<210> 291

<211> 8

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de secuencia de VHH 55C05

<400> 291

10 Asp Arg Phe Phe Gly Arg Asp Tyr  
 1 5

<210> 292

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> CDR3 de secuencia de VHH 55D08

<400> 292

Val Tyr Ser Arg Pro Leu Leu Gly Pro Leu Glu Val  
 1 5 10

<210> 293

20 <211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de secuencia de VHH 55E02

25 <400> 293

Val Arg Tyr Leu Val Asn Tyr  
 1 5

<210> 294

<211> 13

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de secuencia de VHH 55E07

<400> 294

Gly Val Val Val Ala Thr Ser Pro Lys Phe Tyr Ala Tyr  
 1 5 10

<210> 295  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 55E09  
 <400> 295  
**Arg Arg Leu Gly Thr Gly Tyr**  
 1 5

<210> 296

10 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 55E10

15 <400> 296  
**Arg Tyr Trp Phe Arg Asp Tyr**  
 1 5

<210> 297  
 <211> 7  
 <212> PRT

20 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 55F04  
 <400> 297  
**Val Arg Leu Phe Arg Gln Tyr**  
 1 5

25 <210> 298  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

30 <223> CDR3 de secuencia de VHH 55F09  
 <400> 298  
**Gly Gly Ser Ser Arg Trp Tyr Ser Ser Arg Tyr Tyr Pro Gly Gly Tyr**  
 1 5 10 15

<210> 299  
 <211> 17

35 <212> PRT

ES 2 762 151 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de secuencia de VHH 55F10

<400> 299

Asp Ser Ser Ala Arg Ala Leu Val Gly Gly Pro Gly Asn Arg Trp Asp  
1 5 10 15

5 Tyr

<210> 300

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> CDR3 de secuencia de VHH 55G02

<400> 300

Lys Asn Ala Lys Asn Val Arg Pro Gly Tyr  
1 5 10

<210> 301

15 <211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de secuencia de VHH 55G08

20 <400> 301

Val Arg Phe Trp Phe Pro Asp Tyr  
1 5

<210> 302

<211> 8

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de secuencia de VHH 56A05

<400> 302

Arg Arg Asn Val Phe Ile Ser Ser  
1 5

30 <210> 303

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 56A06  
 <400> 303  
**Arg Arg Leu Gly Arg Asp Tyr**  
 1 5

5 <210> 304  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

10 <223> CDR3 de secuencia de VHH 56A09  
 <400> 304  
**Asn Phe Gly Ile Leu Val Gly Arg Glu Tyr**  
 1 5 10

<210> 305  
 <211> 8

15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

<223> CDR3 de secuencia de VHH 56C09  
 <400> 305  
**Arg Met Pro Phe Leu Gly Asp Ser**  
 1 5

20 <210> 306  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> CDR3 de secuencia de VHH 56D06  
 <400> 306  
**Thr Ser Ile Thr Gly Thr Tyr Leu**  
 1 5

<210> 307

30 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

<223> CDR3 de secuencia de VHH 56D07

35 <400> 307

Lys Thr Ile Arg Pro Tyr  
1 5

<210> 308

<211> 12

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de secuencia de VHH 56D10

<400> 308

Arg Lys Phe Ile Thr Thr Pro Trp Ser Thr Asp Tyr  
1 5 10

10 <210> 309

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> CDR3 de secuencia de VHH 56E04

<400> 309

Glu Arg Tyr Phe Ala Thr Thr Leu  
1 5

<210> 310

<211> 11

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de secuencia de VHH 56E05

<400> 310

25 Gln Arg Arg Val Ile Leu Gly Pro Arg Asn Tyr  
1 5 10

<210> 311

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> CDR3 de secuencia de VHH 56E08

<400> 311

Gln Ala Lys Lys Trp Arg Ile Gly Pro Trp Ser Asp Tyr  
1 5 10

<210> 312

<211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 5 <223> CDR3 de secuencia de VHH 56F07  
 <400> 312  
**Asp Ile Asn Thr Ala Ile Trp Arg Arg Lys Tyr**  
**1                    5                                    10**  
 <210> 313  
 <211> 13  
 10 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 56F11  
 <400> 313  
**Asn Thr Arg Arg Ile Phe Gly Gly Thr Val Arg Glu Tyr**  
 15 **1                    5                                    10**  
 <210> 314  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 20 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 56G07  
 <400> 314  
**Arg Val Asn Gly Val Asp Tyr**  
**1                    5**  
 <210> 315  
 25 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 56G08  
 30 <400> 315  
**Ala Gln Leu Gly Thr Asp Tyr**  
**1                    5**  
 <210> 316  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 35 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 56G10  
 <400> 316  
**Arg Ala Phe Ala Phe Gly Arg Asn Ser**  
 1 5  
 5 <210> 317  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 10 <223> CDR3 de secuencia de VHH 56H04  
 <400> 317  
**Gln Ala Gly Arg Leu Tyr Leu Arg Asn Tyr**  
 1 5 10  
 <210> 318  
 <211> 9  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 56H05  
 <400> 318  
**Lys Arg Trp Ser Trp Ser Thr Gly Phe**  
 20 1 5  
 <210> 319  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 25 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 56H07  
 <400> 319  
**Arg Leu Trp Trp Ser Asn Tyr**  
 1 5  
 <210> 320  
 30 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 56H08  
 35 <400> 320

**Asn Arg Arg Trp Ser Trp Gly Ser Glu Tyr**  
 1                    5                    10  
 <210> 321  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 5 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 57A06  
 <400> 321  
**Gln Arg Arg Val Ile Leu Gly Pro Arg Asn Tyr**  
 1                    5                    10  
 10 <210> 322  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 15 <223> CDR3 de secuencia de VHH 57B01  
 <400> 322  
**Asn Arg His Trp Gly Trp Asp Tyr**  
 1                    5  
 <210> 323  
 <211> 14  
 20 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 57B07  
 <400> 323  
**Gly Ile Tyr Lys Trp Pro Trp Ser Val Asp Ala Arg Asp Tyr**  
 25 1                    5                    10  
 <210> 324  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 30 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 57B11  
 <400> 324  
**Arg Arg Thr Trp Leu Ser Ser Glu Ser**  
 1                    5  
 <210> 325

<211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 5 <223> CDR3 de secuencia de VHH 57C07  
 <400> 325  
 Gly Ile Arg Ser Arg Trp Tyr Gly Gly Pro Ile Thr Thr Tyr  
 1 5 10  
 <210> 326  
 <211> 13  
 10 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 57C09  
 <400> 326  
 Lys Lys Ser Arg Trp Ser Trp Ser Ile Val His Asp Tyr  
 1 5 10  
 <210> 327  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 20 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 57D02  
 <400> 327  
 Arg Trp Gly Ala Gly Gly Ile Phe Ser Thr  
 1 5 10  
 <210> 328  
 25 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 57D09  
 30 <400> 328  
 Lys Val Arg Leu Arg Trp Phe Arg Pro Pro Ser Asp Tyr  
 1 5 10  
 <210> 329  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 35 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> CDR3 de secuencia de VHH 57D10  
 <400> 329  
**Arg Ala Thr Thr Trp Val Pro Tyr Arg Arg Asp Ala Glu Phe**  
**1 5 10**

5 <210> 330  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

10 <223> CDR3 de secuencia de VHH 57E07  
 <400> 330  
**Asp Ser Gly Ser His Trp Trp Asn Arg Arg Asp Tyr**  
**1 5 10**

<210> 331  
 <211> 10

15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

<223> CDR3 de secuencia de VHH 57E11  
 <400> 331

20 **Ala Asn Trp Gly Leu Ala Gly Asn Glu Tyr**  
**1 5 10**

<210> 332  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> CDR3 de secuencia de VHH 57G01  
 <400> 332

**Gln Thr Phe Trp Arg Arg Asn Tyr**  
**1 5**

<210> 333

30 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

<223> CDR3 de secuencia de VHH 57G07

35 <400> 333

His Ser Trp Leu Asp Tyr Asp Tyr  
1 5

<210> 334

<211> 7

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de secuencia de VHH 57G08

<400> 334

Ile Pro Thr Phe Gly Arg Tyr  
1 5

10 <210> 335

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> CDR3 de secuencia de VHH 57H08

<400> 335

Asn Arg Gly Phe Ile Ser Tyr  
1 5

## REIVINDICACIONES

1. Una composición agroquímica para proteger o tratar una planta o una parte de dicha planta de una infección u otra interacción biológica con un hongo patógeno de plantas, que comprende al menos un  $V_{HH}$  que se une específicamente a glucosilceramida de un hongo patógeno de plantas, o un fragmento del mismo que tiene la especificidad de unión del  $V_{HH}$  original, en la que la concentración de dicho al menos un  $V_{HH}$  en la composición agroquímica varía de un 0,001 % a un 50 % en peso.
2. La composición agroquímica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un vehículo agroquímicamente adecuado y/o uno o más adyuvantes adecuados.
3. La composición agroquímica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el género de dicho hongo patógeno de plantas se elige del grupo que comprende *Alternaria*, *Ascochyta*, *Botrytis*, *Cercospora*, *Colletotrichum*, *Diplodia*, *Erysiphe*, *Fusarium*, *Leptosphaeria*, *Gaeumanomyces*, *Helminthosporium*, *Macrophomina*, *Nectria*, *Penicillium*, *Peronospora*, *Phoma*, *Phymatotrichum*, *Phytophthora*, *Plasmopara*, *Podosphaera*, *Puccinia*, *Pyrenophora*, *Pyricularia*, *Pythium*, *Rhizoctonia*, *Scerotium*, *Sclerotinia*, *Septoria*, *Thielaviopsis*, *Uncinula*, *Venturia*, *Verticillium*, *Magnaporthe*, *Blumeria*, *Mycosphaerella*, *Ustilago*, *Melampsora*, *Phakospora*, *Monilinia*, *Mucor*, *Rhizopus* y *Aspergillus*.
4. La composición agroquímica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho al menos un  $V_{HH}$  comprende una o más de las combinaciones elegidas del grupo que comprende:
- una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 85, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 169 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 253, y/o
  - una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 86, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 170 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 254, y/o
  - una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 87, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 171 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 255, y/o
  - una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 88, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 172 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 256, y/o
  - una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 89, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 173 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 257, y/o
  - una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 90, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 174 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 258, y/o
  - una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 91, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 175 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 259, y/o
  - una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 92, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 176 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 260, y/o
  - una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 93, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 177 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 261, y/o
  - una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 94, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 178 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 262, y/o
  - una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 95, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 179 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 263, y/o
  - una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 96, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 180 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 264, y/o
  - una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 97, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 181 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 265, y/o
  - una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 98, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 182 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 266, y/o
  - una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 99, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 183 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 267, y/o
  - una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 100, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 184 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 268, y/o
  - una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 101, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 185 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 269, y/o
  - una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 102, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 186 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 270, y/o
  - una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 103, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 187 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 271, y/o
  - una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 104, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 188 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 272, y/o
  - una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 105, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 189 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 273, y/o
  - una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 106, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 190 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 274, y/o
  - una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 107, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 191 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 275, y/o



- una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 141, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 225 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 308, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 142, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 226 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 309, y/o  
 5 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 143, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 227 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 310, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 144, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 228 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 311, y/o  
 10 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 145, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 229 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 312, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 146, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 230 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 313, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 147, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 231 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 314, y/o  
 15 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 148, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 232 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 315, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 149, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 233 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 316, y/o  
 20 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 150, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 234 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 317, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 151, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 235 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 318, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 152, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 236 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 319, y/o  
 25 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 153, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 237 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 320, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 154, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 238 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 321, y/o  
 30 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 155, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 239 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 322, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 156, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 240 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 323, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 157, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 241 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 324, y/o  
 35 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 158, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 242 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 325, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 159, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 243 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 326, y/o  
 40 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 160, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 244 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 327, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 161, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 245 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 328, y/o  
 45 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 162, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 246 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 329, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 163, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 247 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 330, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 164, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 248 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 331, y/o  
 50 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 165, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 249 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 332, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 166, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 250 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 333, y/o  
 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 167, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 251 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 334, y/o  
 55 una región CDR1 que tiene la SEQ ID NO: 168, una región CDR2 que tiene la SEQ ID NO: 252 y una región CDR3 que tiene la SEQ ID NO: 335.

5. Uso de una composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de una de las reivindicaciones 1 a 4 como agentes fungicida y/o fungistático.

6. Un método para proteger o tratar una planta o una parte de dicha planta de una infección u otra interacción biológica con un hongo patógeno de plantas, que comprende al menos la etapa de aplicar a dicha planta o a una parte de dicha planta, una composición agroquímica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en condiciones eficaces para proteger o tratar dicha planta o una parte de dicha planta contra dicha infección o interacción biológica con dicho hongo patógeno de plantas.

5 7. Un método de tratamiento después de la recolección para proteger o tratar una planta recolectada o una parte recolectada de dicha planta de una infección u otra interacción biológica con un hongo patógeno de plantas, que comprende al menos la etapa de aplicar a dicha planta recolectada o a una parte recolectada de dicha planta, una composición agroquímica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en condiciones eficaces para proteger o tratar dicha planta recolectada o una parte recolectada de dicha planta contra dicha infección o interacción biológica con dicho hongo patógeno de plantas.

8. Un método de inhibición o destrucción del crecimiento de un hongo patógeno de plantas, que comprende al menos la etapa de aplicar a una planta o a una parte de dicha planta, una composición agroquímica de acuerdo con cualquiera de una de las reivindicaciones 1 a 4.

10

Figura 1

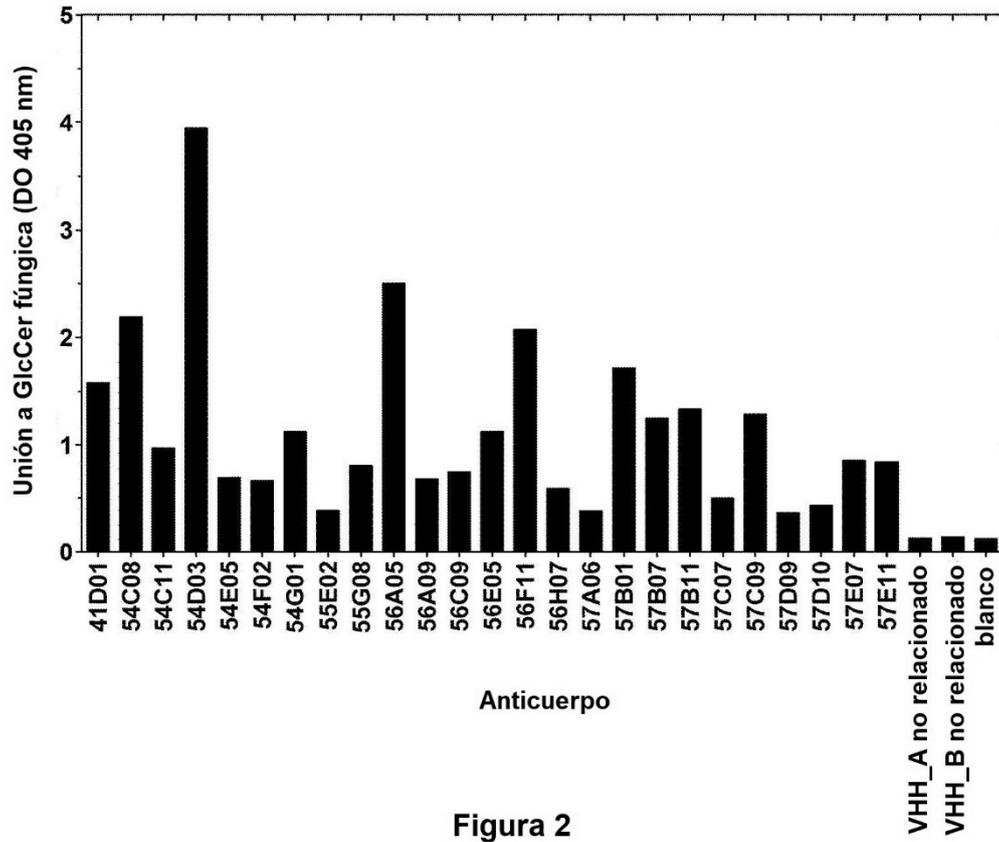


Figura 2

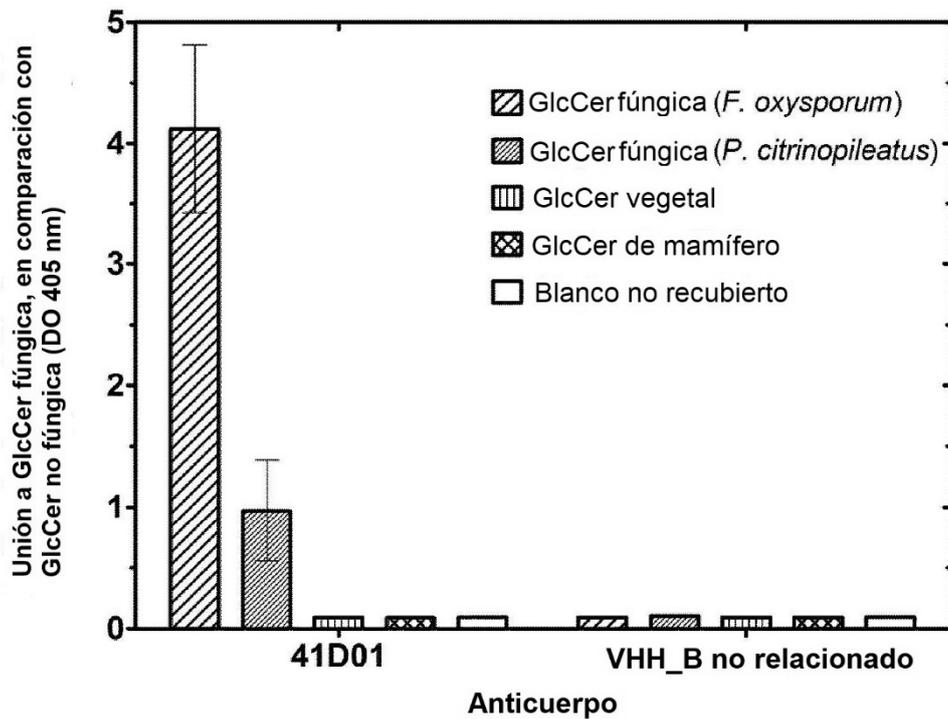


Figura 3A

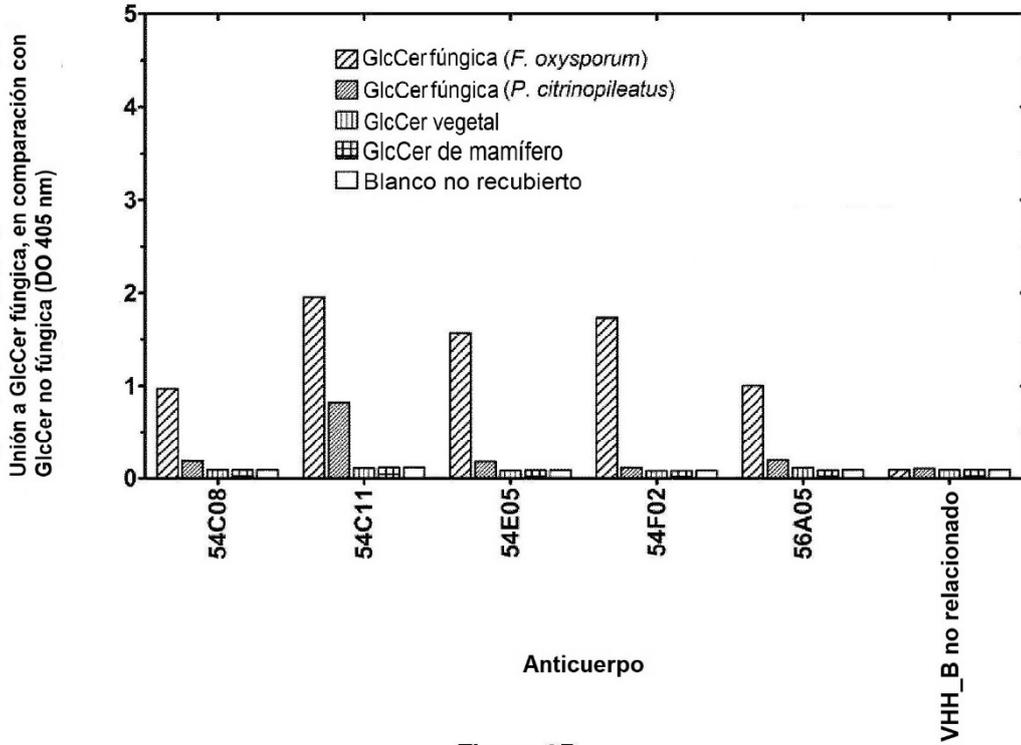


Figura 3B

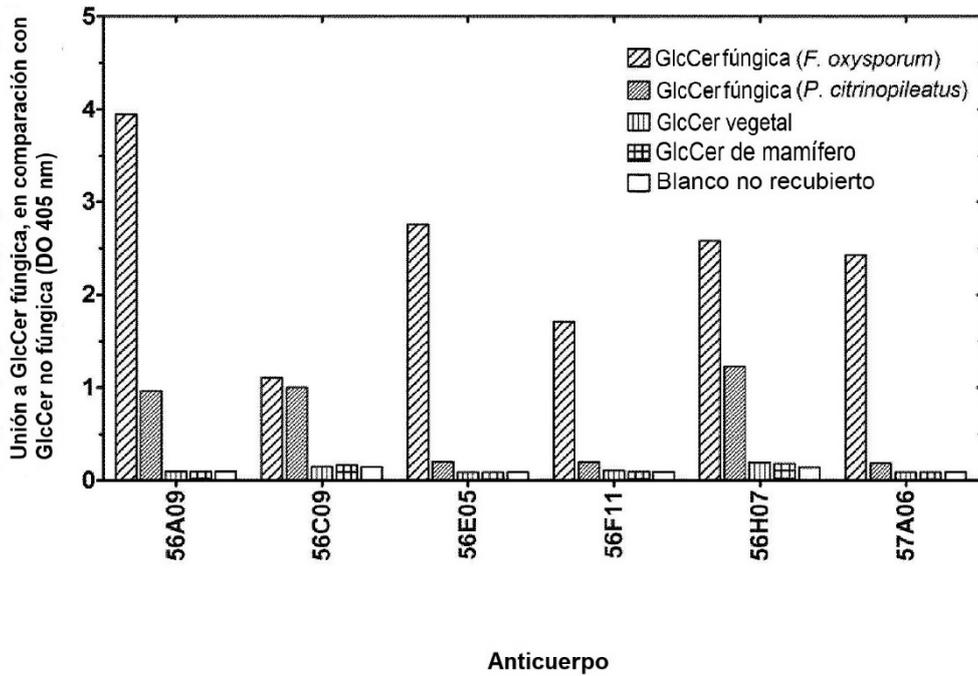
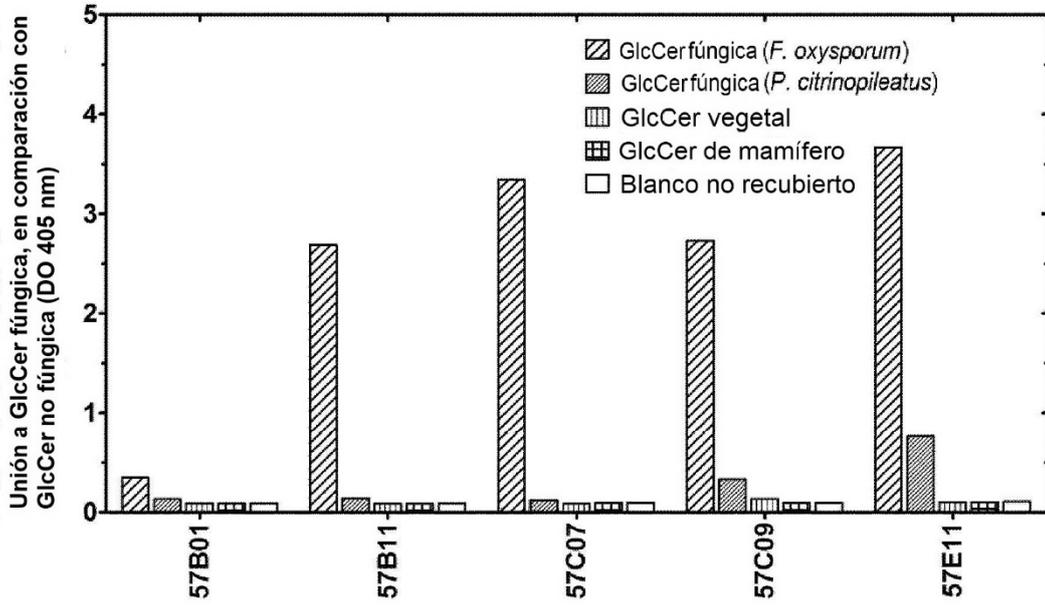


Figura 3C



Anticuerpo

Figura 4

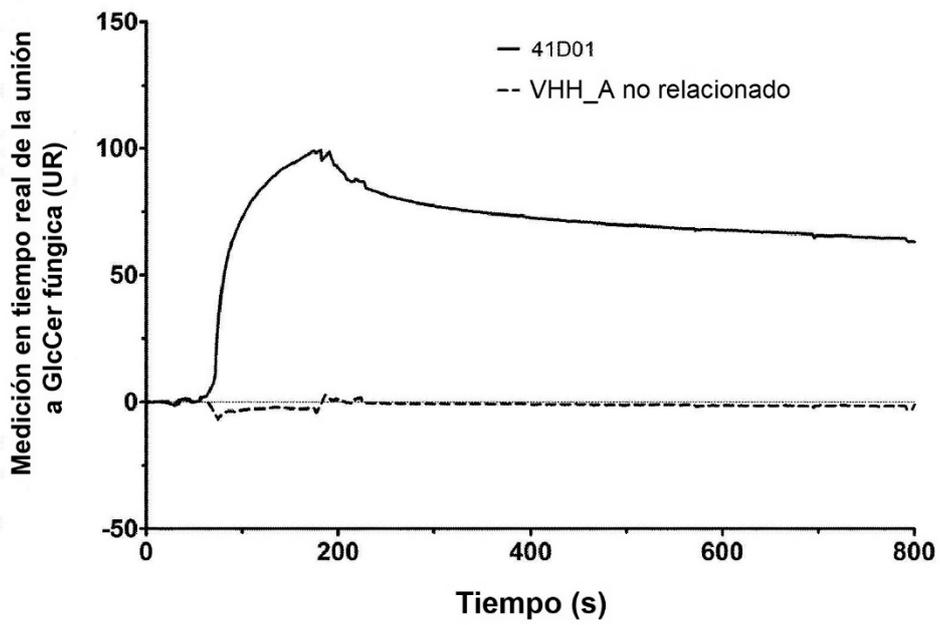


Figura 5

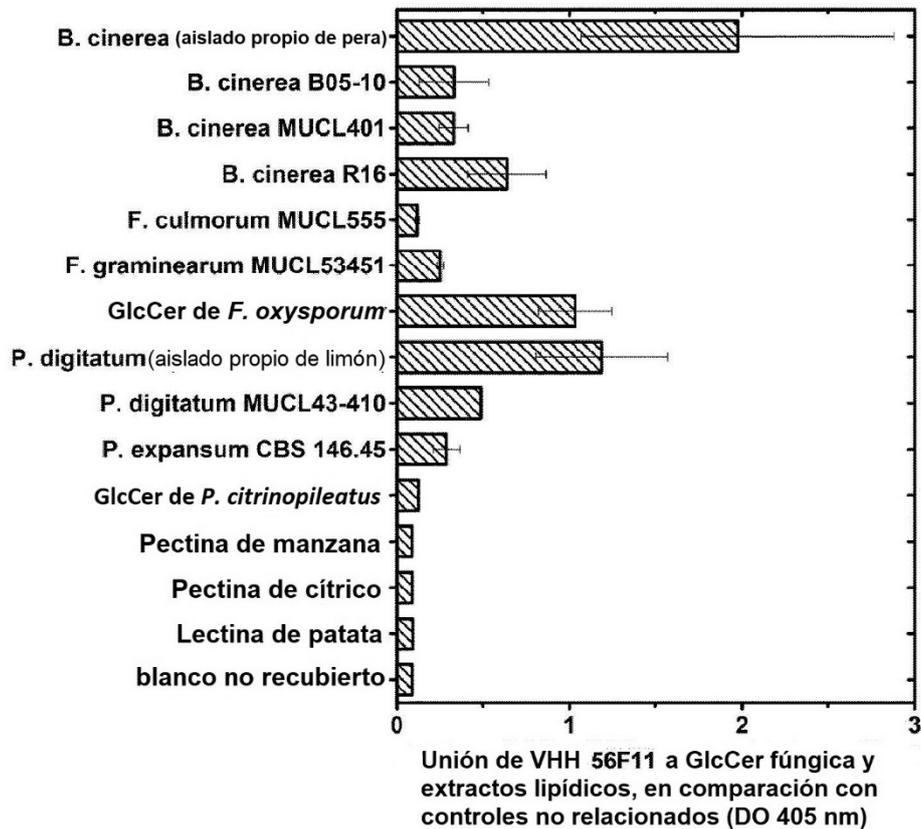
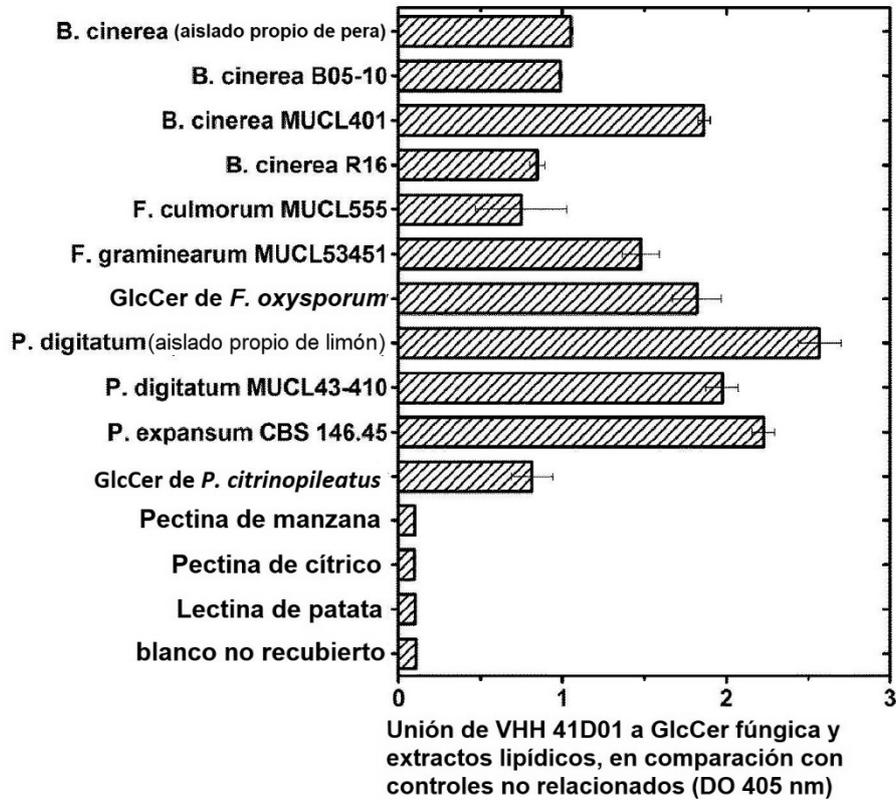


Figura 6

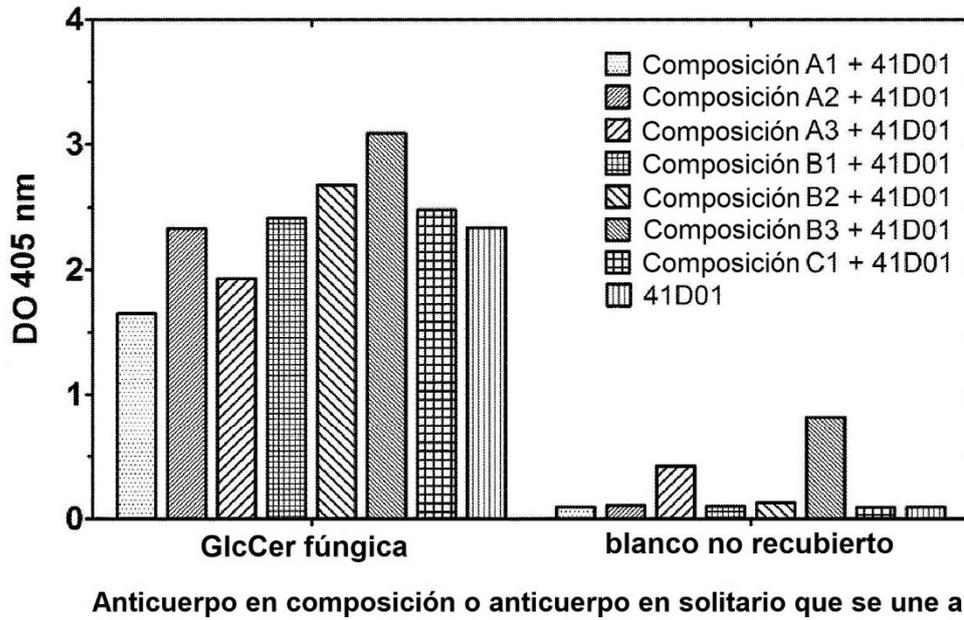


Figura 7A

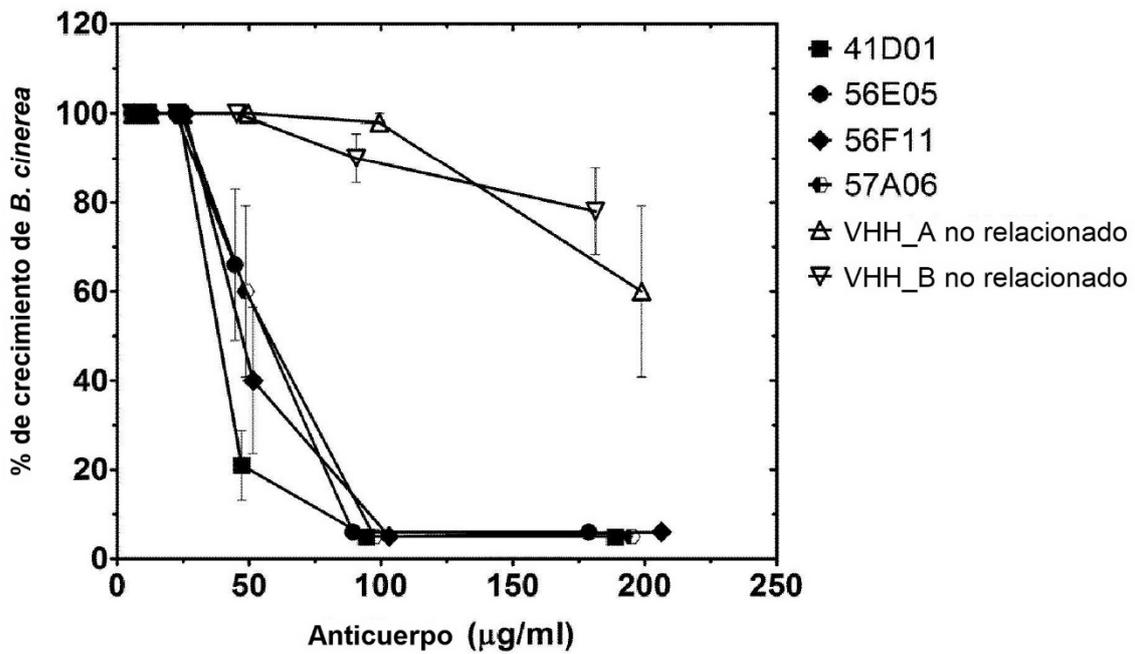


Figura 7B

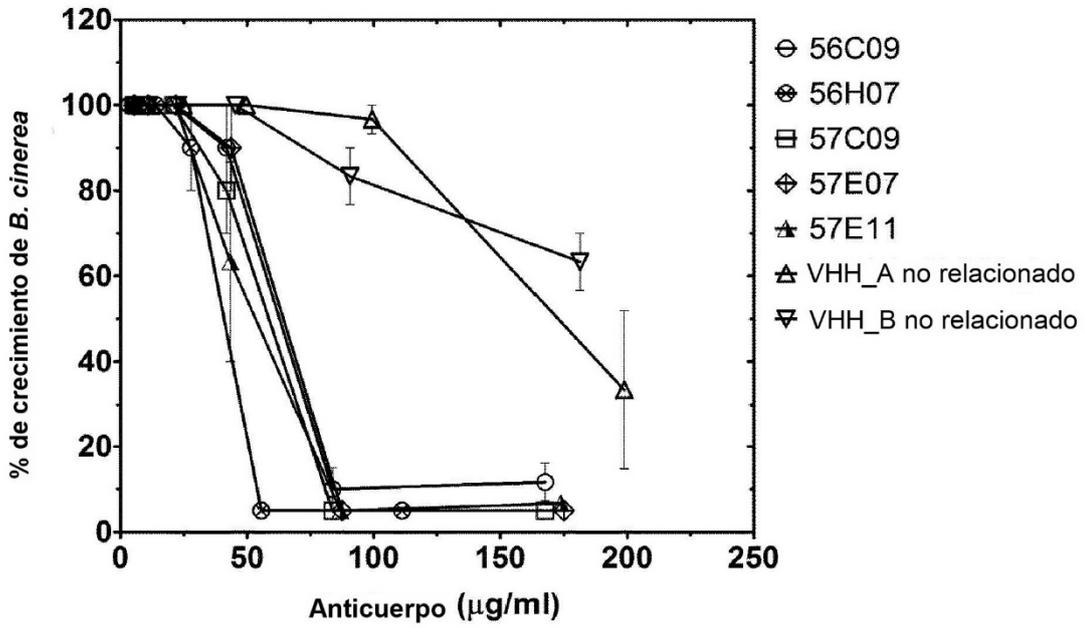


Figura 7C

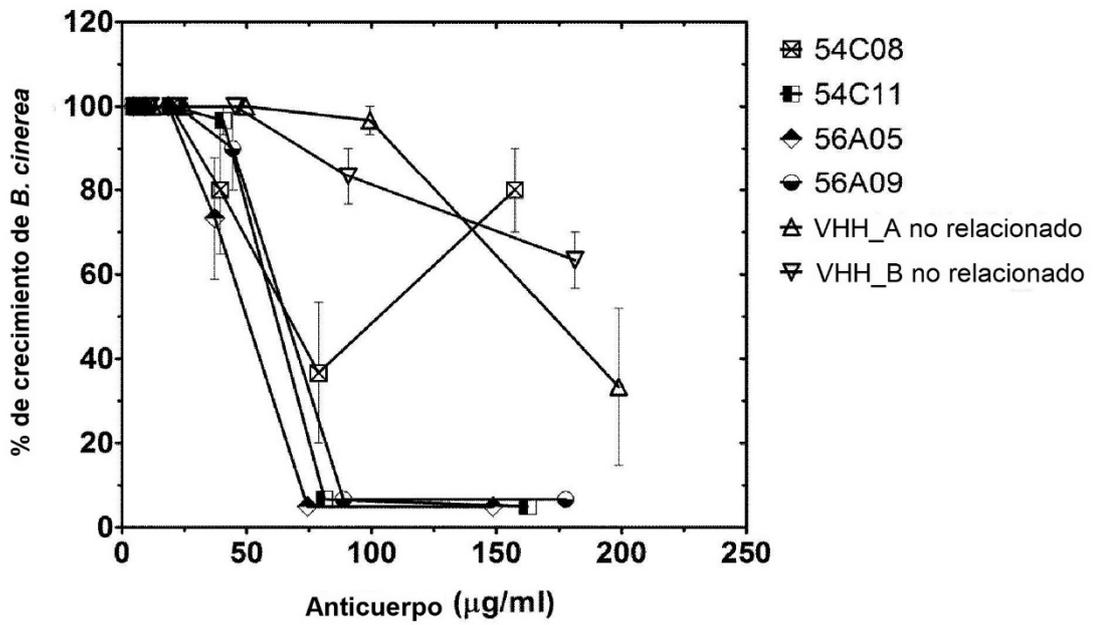


Figura 8A

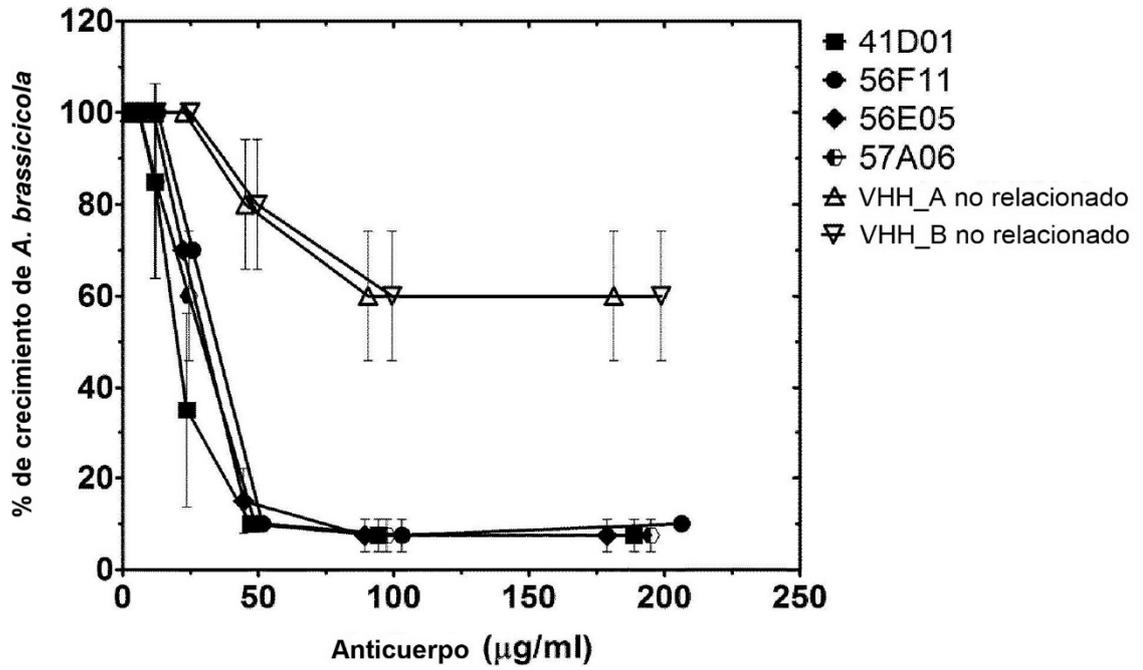


Figura 8B

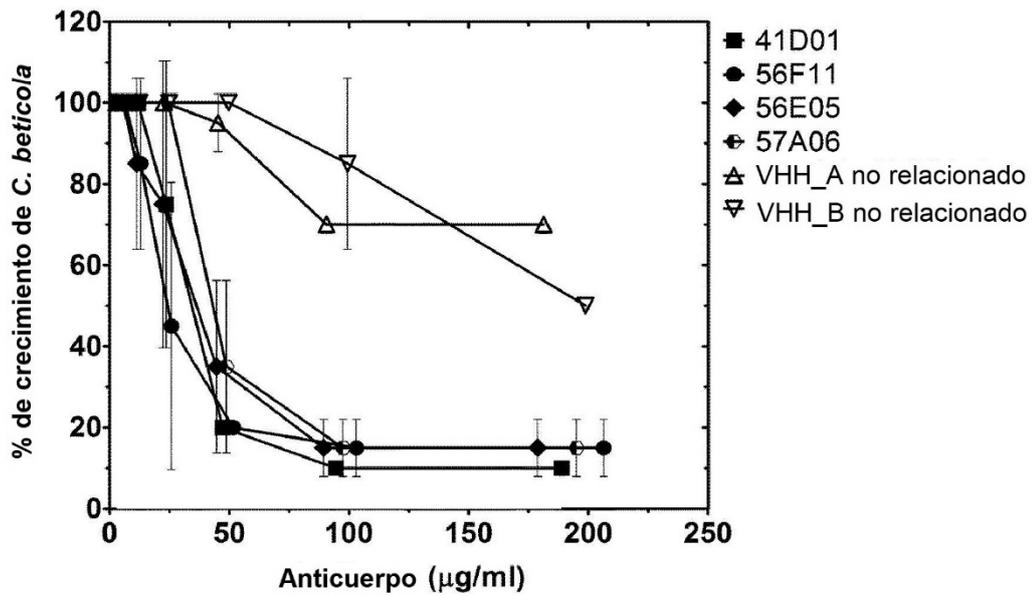


Figura 8C

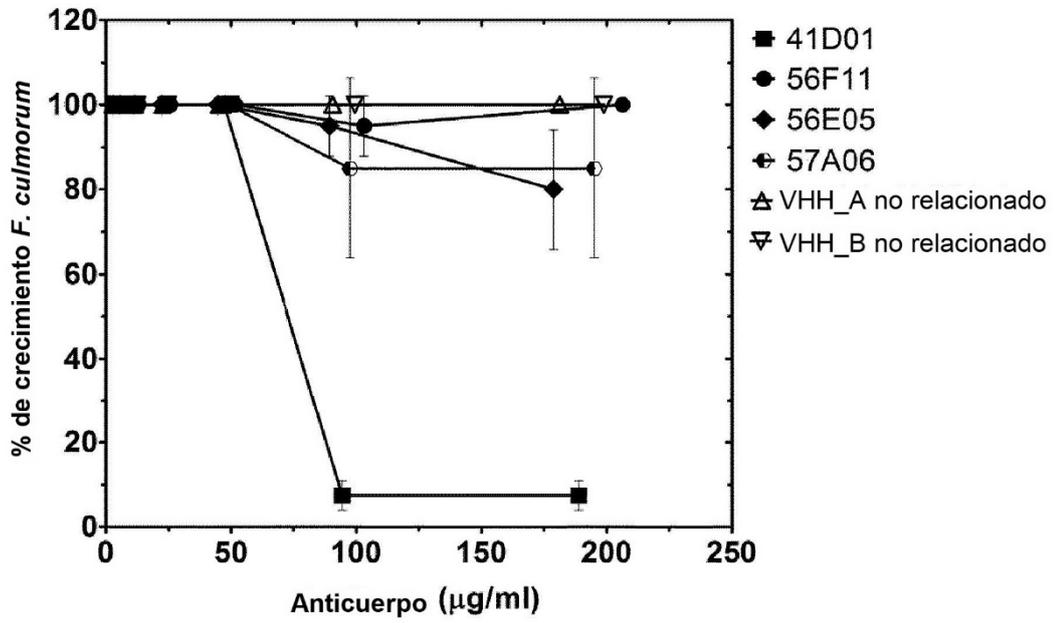


Figura 8D

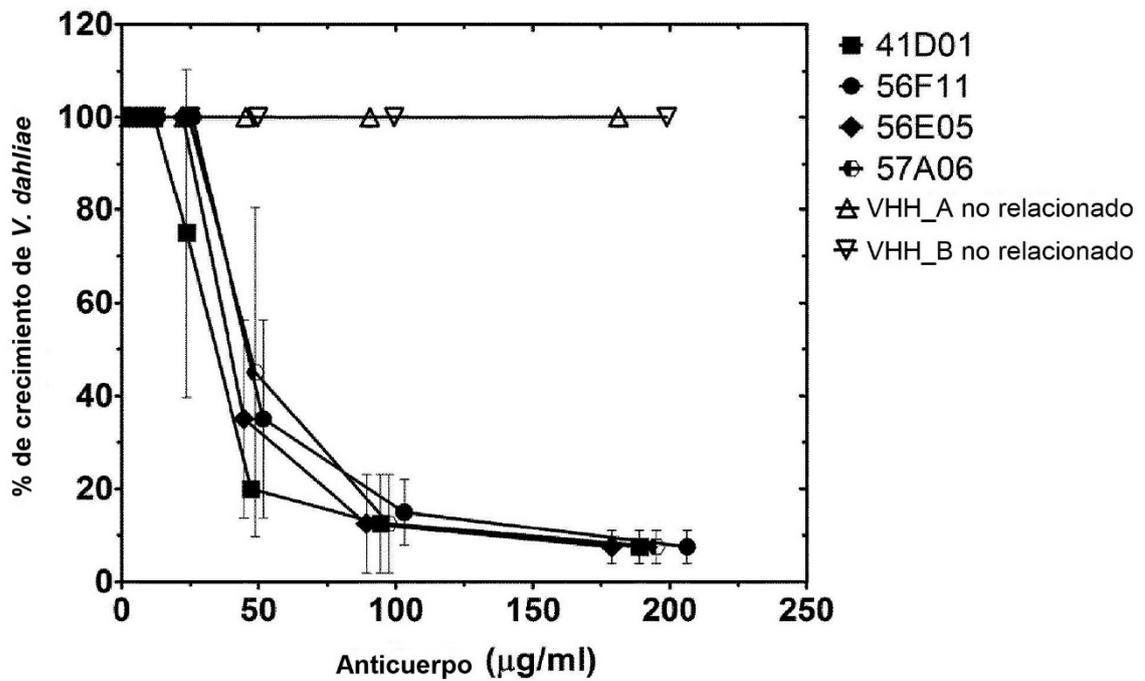


Figura 9

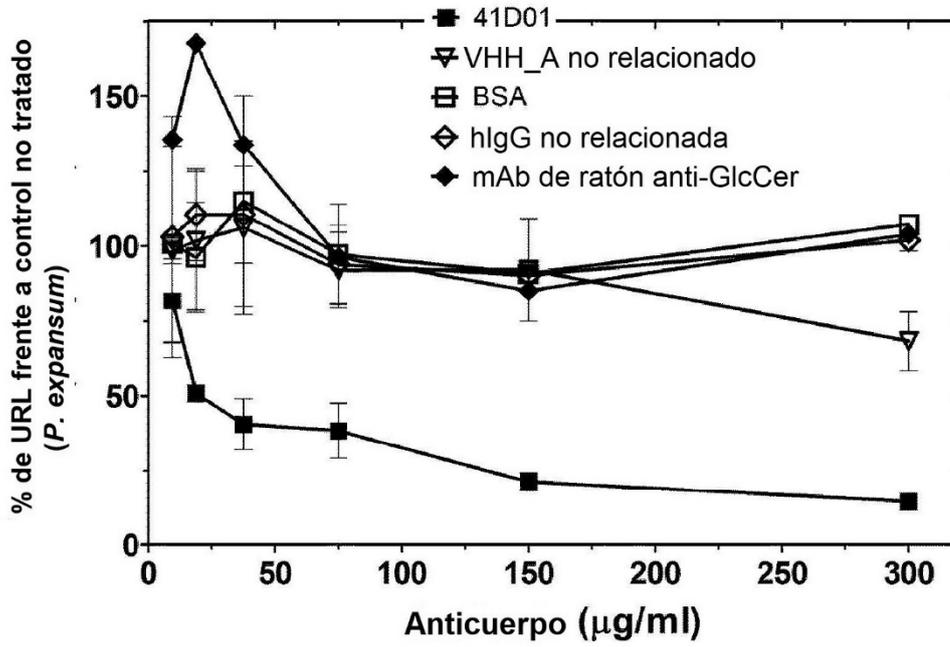


Figura 10

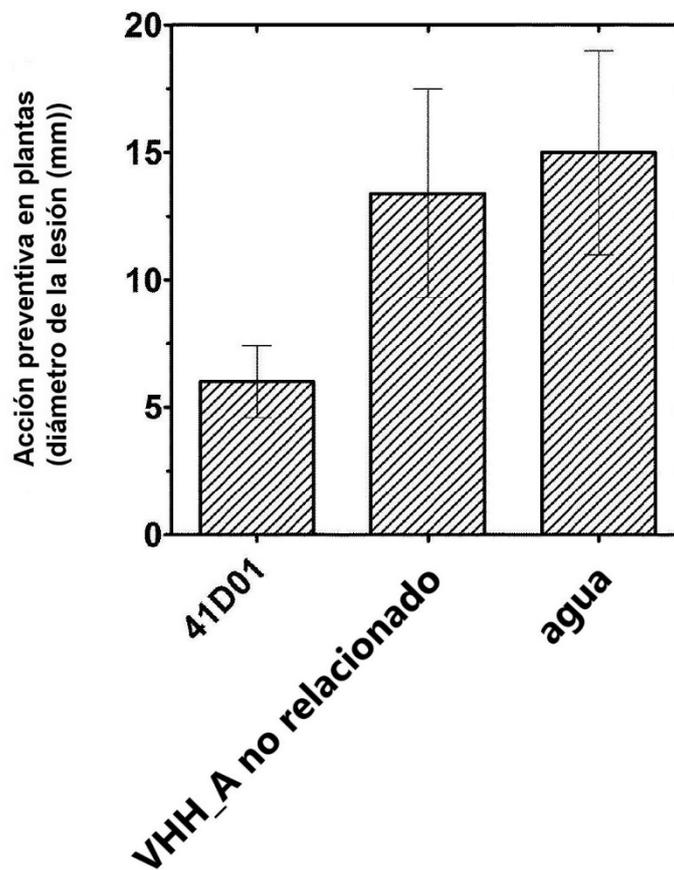


Figura 11

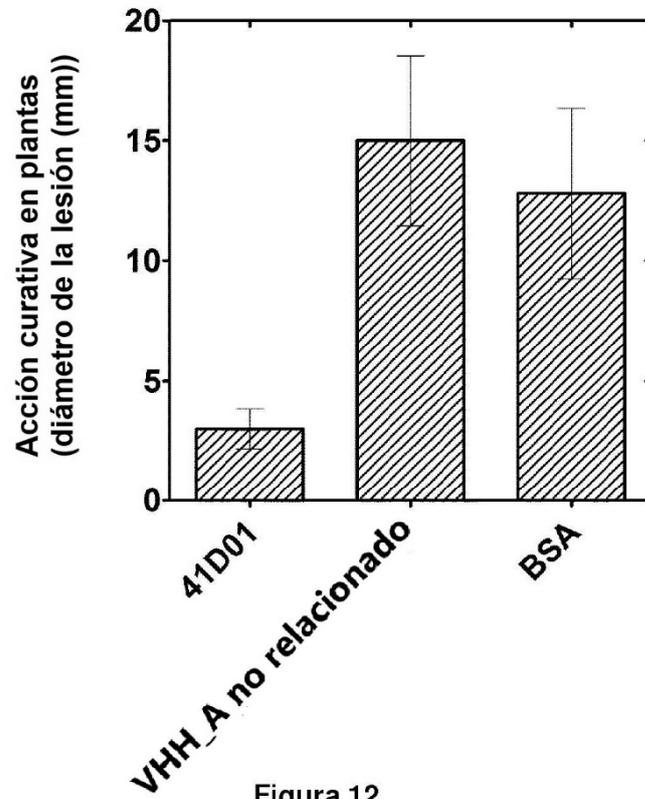


Figura 12

