

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0806609-4 A2**

(22) Data de Depósito: 11/01/2008
(43) Data da Publicação: 20/09/2011
(RPI 2124)



(51) *Int.Cl.:*
C07K 14/445
A61K 39/015

(54) **Título:** COMPOSIÇÕES, PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS, PROCESSO PARA PRODUÇÃO DA COMPOSIÇÃO E MÉTODO

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÕES, PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS, PROCESSO PARA PRODUÇÃO DA COMPOSIÇÃO E MÉTODO. A presente invenção refere-se a uma vacina recombinante contra malária e um método para sua produção.

(30) **Prioridade Unionista:** 15/01/2007 EP 070007109

(73) **Titular(es):** Hermann Bujard

(72) **Inventor(es):** Christian Epp, Christian Kauth, Hermann Bujard, Rolf Lutz, Ute Wöhlbier

(74) **Procurador(es):** Ana Cristina Müller Wgmann

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2008000203 de 11/01/2008

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/086984de 24/07/2008

**"COMPOSIÇÕES, PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS, PROCESSO
PARA PRODUÇÃO DA COMPOSIÇÃO E MÉTODO"**

DESCRIÇÃO

5 A presente invenção refere-se a uma vacina recombinante contra malária e um método para sua produção.

 A proteína de superfície do merozoíto (MSP-1) do parasita da malária Plasmodium ocorre na superfície de
10 merozoítos, a forma invasiva de eritrócito do Plasmodium. MSP-1 é produzida como uma proteína precursora com um peso molecular de cerca de 190 kDa que é proteoliticamente processada durante a maturação do merozoíto em quatro
15 fragmentos designados como p83, p30, p38 e p42, que permanecem em uma forma associada não-covalentemente na superfície do parasita. No momento da invasão eritrocitária, ocorre uma maior clivagem proteolítica.

 A proteína MSP-1 é constituída por várias regiões
20 altamente conservadas, uma região dimórfica associada com uma das duas formas alélicas e dois blocos oligomórficos relativamente pequenos na região N-terminal (Tanabe et al., J. Mol. Biol. 195 (1987) 273-287; Miller et al., Mol. Biochem. Parasitol. 59 (1993), 1-14; que são aqui
25 incorporados através de referência).

 Há evidências de que a proteína MSP-1 é uma candidata potencial a vacina (Holder e Freeman, Nature 294 (1981), 361-364; Majarian et al., J. Immunol., 132 (1984), 3131-
30 3137). Além disso, vários estudos de vacinação com material

MSP-1 de *P. falciparum* foram realizados em primatas, em particular, macacos Aotus e Saimiri (por exemplo, Perrin et al., J. Exp. Med. 160 (1984), 441-451; Hall et al., Nature 311 (1984) 379-382; Siddiqui et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84 (1987), 3014-3018; Ettlinger et al., Inf. Imm. 59 (1991), 3498-3503; Holder et al., Parasite Immunol. 10 (1988), 607-617; Herrera et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 (1990), 4017-4021; Herrera et al., Inf. Imm. 60 (1992), 154-158 e Patarroyo et al., Nature 328 (1987), 629-632, que são aqui incorporados através de referência).

Estudos de vacinação com sobreposição de fragmentos recombinantes da proteína MSP-1 de *E. coli* geraram proteção (Tolle et al., Infect. Immun. 61 (1993), 40-47). Um efeito protetor foi também encontrado após a administração do domínio C-terminal da proteína MSP-1 na forma dos polipeptídeos p19 e p42 (Chang et al., Inf. Imm. 64 (1996), 253-261).

O WO 98/14583 descreve um método para produzir um polipeptídeo MSP-1 recombinante completo por diminuição do conteúdo AT da sequência de DNA expressa em comparação com a sequência que ocorre naturalmente. Existem, no entanto, algumas desvantagens associadas com o processo descrito no WO 98/14583. Em primeiro lugar, o método de produção só permite eficiente purificação na presença de caudas N- e/ou C- na sequência terminal. Em segundo lugar, o método de purificação só funciona em uma pequena escala. Uma adaptação de métodos de purificação em larga escala que são

exigidos em processos industriais de fabricação da vacina não é facilmente disponível.

Kauth et al. (J. Biol. Chem. 278 (2003), 22257-22264)
5 descrevem a reconstituição *in vitro* do polipeptídeo MSP-1 de *P. falciparum* cepa 3D7 de subunidades produzidas heterologamente. A purificação é, no entanto, somente descrita para polipeptídeos que são fundidos nas caudas da sequência heteróloga, tais como GST, estreptococo ou cauda
10 hexahistidina. A presença dessas sequências heterólogas em uma vacina, no entanto, é indesejável.

A presente invenção supera os inconvenientes do método anterior, proporcionando uma composição que inclui
15

(a) um fragmento p83/30 purificado da proteína gp190/MSP-1 de Plasmodium sem sequências heterólogas, e

(b) um fragmento purificado p38/42 da proteína gp190/MSP-1 de Plasmodium sem sequências heterólogas.

20

Preferencialmente, o fragmento p83/30 purificado é um fragmento F, ou seja, um fragmento derivado de uma cepa F de Plasmodium, especialmente a partir do *P. falciparum* estirpe FCB-1 também conhecida como FC ou F.
25 Surpreendentemente, verificou-se que o fragmento F é mais estável contra a degradação proteolítica do que o fragmento D, ou seja, um fragmento derivado de uma cepa D de Plasmodium, especialmente a partir do *P. falciparum* cepa 3D7 também conhecida como NF54. Além disso, foi

surpreendente verificar que o fragmento F p38/30 pode ser combinado com um fragmento p38/42 heterólogo e/ou homólogo, por exemplo, com um fragmento D p38/42 heterólogo e/ou um fragmento F p38/42.

5

Na composição da invenção os componentes (a) e (b) são preferivelmente presentes em quantidades equimolares, por exemplo, proporção molar de 1,5:1 para 1:1,5, mais preferivelmente de 1,2:1 para 1:1,2 e mais preferivelmente de cerca de 1:1 de componente (a) para componente (b).

10

Preferivelmente, pelo menos 70%, mais preferivelmente pelo menos 80% e mais preferivelmente pelo menos 90% dos fragmentos na composição estão presentes como dímero associado não-covalentemente.

15

Componentes (a) e (b) são preferivelmente polipeptídeos recombinantes, ou seja, polipeptídeos que tenham sido fabricados em uma célula hospedeira recombinante, por exemplo, uma célula hospedeira eucariótica, tais como uma célula de levedura, por exemplo, *S. cerevisiae* ou *P. pastoris*, ou em células procarióticas, por exemplo, células bacterianas gram-negativas, como *E. coli*. Preferencialmente, a célula hospedeira recombinante é uma célula de *E. coli*. Mais preferivelmente, a célula hospedeira é *E. coli* W3110Z2.

20

25

Em um experimento preferido, a composição da invenção tem uma pureza de pelo menos 95% e mais preferivelmente de

pelo menos 97,5%, determinada em gel de eletroforese SDS e coloração prata. Neste contexto, o termo "pureza" refere-se à ausência de polipeptídeos heterólogos, ou seja, polipeptídeos não-MSP-1.

5

Num outro experimento preferido, a composição tem um teor de degradação dos produtos de menos de 30%, mais preferivelmente menos de 20%, e mais preferivelmente menos de 10%, conforme medido por gel de eletroforese SDS e imuno-coloração. Neste contexto, o termo "degradação de produtos" refere-se a moléculas polipeptídicas que resultam de uma degradação do fragmento p83/30 ou do fragmento p38/42 como descrito acima.

15 A composição da invenção compreende um fragmento purificado p83/30 da proteína gp190/MSP-1 de Plasmodium e um fragmento purificado p38/42 da proteína gp190/MSP-1 de Plasmodium. O termo "fragmento p83/30" refere-se a um único polipeptídeo compreendendo o fragmento p83 e o fragmento p30 da proteína MSP-1 de Plasmodium. Preferencialmente, a
20 composição compreende um fragmento p83/30 de Plasmodium cepa F. O fragmento p38/42 é um polipeptídeo único compreendendo o fragmento p38 e o fragmento p42 da proteína MSP-1 de Plasmodium. O fragmento p38/42 pode ser obtido a
25 partir de qualquer cepa de Plasmodium, por exemplo, uma cepa D ou uma cepa F de *P. falciparum*.

O fragmento p83/30 preferivelmente inclui a sequência de aminoácidos de uma cepa F de *P. falciparum* como mostrado

na SEQ ID NO: 1 e, opcionalmente, uma sequência peptídica sinal N-terminal ou um fragmento F modificado derivado da sequência da cepa F. Em um experimento menos preferido, o fragmento p83/30 inclui a sequência de aminoácidos de uma
5 cepa D de *P. falciparum* e, opcionalmente, uma sequência peptídica sinal N-terminal ou uma sequência da cepa D modificada. A sequência de aminoácidos mostrada na SEQ ID NO: 2 é derivada da sequência de aminoácidos de uma cepa D e inclui 2 substituições de aminoácidos na posição
10 611 (E -> K) e 866 (Q -> H).

O fragmento p38/42 pode ser obtido a partir de uma cepa F de *P. falciparum* como mostrado na SEQ ID NO: 3 e/ou de uma cepa D de *P. falciparum* como mostrado na
15 SEQ ID NO: 4. Surpreendentemente, verificou-se que um fragmento p83/30 de uma cepa F tanto pode ser combinado com um fragmento p38/42 homólogo de uma cepa F ou com um fragmento p38/42 heterólogo de uma cepa diferente de *P. falciparum*, por exemplo, uma cepa D.

20

Os termos "fragmento p83/30" e "fragmento p38/42" também se referem aos fragmentos modificados que tenham uma sequência de identidade de aminoácidos de pelo menos 90%, de preferência de pelo menos 95% e mais preferivelmente de
25 pelo menos 98% durante todo o comprimento do polipeptídeo para um fragmento nativo p83/30 ou p38/42. Os termos também englobam fragmentos truncados que podem incluir supressões de aminoácidos únicos e/ou aminoácidos de até 10 porções, mais preferivelmente até 5 aminoácidos, em comparação com

os polipeptídeos do tipo selvagem. Um fragmento p83/30 preferivelmente tem um comprimento de pelo menos 800 aminoácidos, mais preferivelmente de pelo menos 850 aminoácidos. Além disso, o fragmento p83/30 possui uma
5 identidade de sequência de pelo menos 90%, mais preferivelmente de pelo menos 95% e, mais preferencialmente de pelo menos 98% com o fragmento p83/30 de *P. falciparum* variante F na SEQ ID NO: 1.

10 O fragmento p38/42 preferivelmente tem um comprimento de pelo menos 700 aminoácidos e mais preferivelmente de pelo menos 750 aminoácidos. Além disso, é preferível que o fragmento p38/42 possua uma sequência de identidade de pelo menos 90%, mais preferivelmente de pelo menos, 95% e, mais
15 preferencialmente de pelo menos 98%, em comparação com os fragmentos p38/42 de uma cepa F de *P. falciparum* (SEQ ID NO: 3) e/ou a partir de uma cepa D (SEQ ID NO: 4).

As sequências de aminoácidos de experimentos
20 particularmente preferidos de p83/30 e p38/42 são mostradas nas SEQ ID NO: 1, 2, 3 e 4.

A presente invenção também se refere a uma preparação farmacêutica compreendendo uma composição conforme descrita
25 acima e veículos farmaceuticamente aceitáveis, diluentes e/ou adjuvantes. Preferencialmente, a preparação é uma vacina.

A vacina pode estar presente como liofilizado reconstitutivo, como líquido, por exemplo, como solução ou suspensão, ou como emulsão, por exemplo, como emulsão água em óleo. A vacina pode incluir adjuvantes, tais como
5 alumínio, MF59 ou BCG, incluindo BCG recombinante como descrito no PCT/EP2005/011127, "Combination of a bacterial cell and a biologically active agent", que é aqui incorporado por referência. A vacina é administrada preferencialmente por injeção, por exemplo, intradérmica,
10 subcutânea ou injeção intramuscular.

A dose preferida da vacina compreende 1-500 µg, mais preferivelmente 20-100 µg de proteínas para aplicação na medicina humana. A vacina pode ser administrada em dose
15 única ou em doses múltiplas. A administração de doses múltiplas é preferível.

A composição da presente invenção pode ser produzida por um processo compreendendo as etapas:
20

- (a) expressão do fragmento p83/30 da proteína gp190/MSP-1 de Plasmodium sem sequência heteróloga em uma célula hospedeira,
- (b) expressão do fragmento p38/42 da proteína
25 gp190/MSP-1 de Plasmodium sem sequência heteróloga em uma célula hospedeira,
- (c) recuperação do fragmento p83/30 e o fragmento p38/42 de células hospedeiras,

(d) opcionalmente combinação os fragmentos p83/30 e p38/42, e

(e) purificação dos fragmentos combinados.

5 A expressão dos fragmentos p83/30 e p38/42 pode ser realizada em uma única célula hospedeira ou separadamente, em uma primeira célula hospedeira e em uma segunda célula hospedeira. A utilização da primeira e segunda célula hospedeira separada é preferível. As células hospedeiras
10 podem ser fornecidas pela transfecção com um ácido nucléico codificando o respectivo fragmento MSP-1. Preferencialmente, o ácido nucléico codificando o fragmento p83/30 e o ácido nucléico codificando o fragmento p38/42 podem ser localizados em um vetor de expressão adequado
15 para a respectiva célula hospedeira, por exemplo, uma célula bacteriana gram-negativa, tal como uma célula de *E. coli*. O vetor de expressão pode ser um vetor episomal, como um plasmídeo, ou um vetor integrado cromossomalmente. O vetor de expressão compreende os ácidos nucléicos em uma
20 ligação operatória com uma sequência de controle de expressão adequada, por exemplo, que pode incluir um promotor constitutivo ou induzível. O vetor de expressão pode incluir mais elementos genéticos, por exemplo, uma origem de replicação, um marcador de seleção, etc. Exemplos
25 de vetores de expressão adequados são descritos em Sambrook et al. *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (1989), Cold Spring Harbor Laboratory Press, e outros livros-texto padrões.

Quando as células hospedeiras são células bacterianas, por exemplo, células de *E. coli*, os fragmentos são preferencialmente expressos na forma insolúvel, por exemplo, como corpos de inclusão. Preferencialmente, os
5 fragmentos são recuperados separadamente como corpos de inclusão que podem ser solubilizados separadamente, por exemplo, na presença de sais caotrópicos, como cloridrato de guanidina e, posteriormente duplicado, por exemplo, na presença de reagentes arginina e tiol, como glutationa.
10 Alternativamente, os fragmentos p83/30 e p38/42 podem ser combinados antes da solubilização, após solubilização ou após duplicação em uma razão molar adequada. Após duplicação, os fragmentos são transferidos para um tampão adequado que pode incluir um agente tensioativo não iônico
15 como o Tween 80, Tween 20 ou Triton X-100. Se desejado, os fragmentos podem ser purificados separadamente por etapas subsequentes de tratamento, compreendendo pelo menos uma das seguintes características: filtração, cromatografia de troca catiônica e/ou aniônica, tais como HP-cromatografia
20 Q-Sepharose, ou HP-cromatografia SP-Sepharose, acondicionamento e concentração, por exemplo, por ultrafiltração.

De acordo com a etapa (d), os fragmentos são
25 combinados. Preferencialmente, os fragmentos são combinados em quantidades aproximadamente equimolares, conforme indicado acima. A quantidade do respectivo fragmento pode ser determinada por medições espectroscópicas de proteína, por exemplo, determinando absorção de UV a 280 nm. É

especialmente preferido que os fragmentos sejam combinados na ausência de polipeptídeos heterólogos como a albumina.

Depois de combinar, os fragmentos podem ser ainda
5 mais purificados, por exemplo, por cromatografia por exclusão por tamanho, por exemplo, utilizando Sephacryl S 300-HR/GE. Outros tratamentos podem incluir filtração, concentração e esterilização, por exemplo, filtração por esterilização.

10

Os ácidos nucleicos codificando os fragmentos p83/30 e p38/42 podem ter um teor reduzido de AT em comparação com o tipo selvagem, tal como descrito no WO 98/14583, que está aqui incorporado por de referência.

15

Além disso, a invenção refere-se a uma composição que inclui um fragmento p83/30 purificado da proteína gp190/MSP-1 de Plasmodium a partir de uma cepa F. O fragmento p83/30 preferencialmente compreende a sequência
20 como mostrada na SEQ ID NO: 1 ou uma sequência modificada, como descrito acima. Esta composição é preferencialmente utilizada como uma preparação farmacêutica, por exemplo, como uma vacina, como descrito acima. No que diz respeito às características preferidas, por exemplo, pureza e/ou
25 conteúdo dos produtos de degradação, desta composição, se refere à divulgação, como descrito acima.

A presente invenção é explicada pelos seguintes exemplos:

Exemplo 1

Produção do fragmento p83/30

5 A sequência de aminoácidos do fragmento p83/30 é mostrada na SEQ ID NO: 1 (cepa F) ou SEQ ID NO: 2 (cepa D). Uma sequência de ácido nucléico codificando tal fragmento foi clonada no vetor de expressão pZE23D 83/30 mostrado na Fig. 1. O fragmento codificando ácido nucléico operatório
10 está operacionalmente ligado com o promotor IPTG-induzível pAllac01. A cepa produzida de *E.coli* foi W3110Z2 (por exemplo, Bacteriol. Ref. 36, (1972), 525-530; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78 (1981), 7069-7072).

15 As células de *E. coli* foram pré-cultivadas em meio LB. A pré-cultura foi diluída a 1:50 com Supercaldo e cultivadas em um fermentador a 37°C. Em uma densidade ótica (OD₆₀₀) de 1,5, doxiciclina (200 ng / ml) foi adicionada. Na OD₆₀₀ = 4,5, IPTG (1 mM) foi adicionado.

20

 As células foram colhidas em um OD₆₀₀ = 7 ou 2,5 h após a indução com IPTG.

 As bactérias colhidas foram rompidas por
25 homogeneização contínua em uma taxa de transferência de 10 l/h e 1500 bar de pressão máxima (Niro-Soavi, Tipo Panda). O homogeneizado foi centrifugado por 30 min a 6.000 g seguido por dois ciclos de lavagem/centrifugação, a fim de obter os corpos de inclusão.

Uma comparação da estabilidade dos corpos de inclusão do fragmento p83/30 de uma cepa D e uma F é mostrada na Fig. 2. Os valores da figura são os seguintes:

- 5 1+9: marcador;
- 2: amostra de fermentação de F-83/30;
- 3: IBs F-83/30 após a preparação;
- 4: Albumina sérica bovina (BSA) 800 ng;
- 5: BSA 600 ng;
- 10 6: BSA 400 ng;
- 7: BSA 200 ng;
- 8: BSA 100 ng;
- 10: IBs F-83/30 (após 9 meses de armazenamento a -18°C);
- 15 11: IBs de D-83/30 (após preparação);
- 12: amostra de fermentação de F-83/30;
- 13: amostra de fermentação de D-83/30.

É evidente na Fig. 2 que o fragmento p83/30 de um *P. falciparum* cepa F é significativamente mais estável do que o fragmento p83/30 correspondente de uma cepa D.

Exemplo 2

25 Produção do fragmento p38/42

A sequência de aminoácido do fragmento p38/42 é mostrada na SEQ ID NO: 3 (cepa F) ou SEQ ID NO: 4 (cepa D).

Corpos de inclusão do fragmento p38/42 foram produzidos substancialmente conforme descrito no exemplo 1 para o fragmento p83/30.

5 **Exemplo 3**

Produção de uma composição compreendendo quantidades equimolares de fragmentos p83/30 e p38/42

10 Os corpos de inclusão obtidos nos Exemplos 1 e 2 foram solubilizados separadamente, acrescentando tampão de solubilização (6M de guanidina HCl; 50 mM de fosfato de sódio (Na fosfato); 10 mM de ditioneitol, 1 mM de EDTA, pH 8,0) para os Corpos de Inclusão (IBs).

15

Para os fragmentos p83/30, três diferentes proporções de IBs para tampão de solubilização foram utilizadas, ou seja, 1 g de IB + 2,5 ml de tampão; 1 g de IB + 4,0 ml de tampão e 1 g de IB + 8,0 ml de tampão. Para o fragmento
20 p38/40, 1g de IB foi adicionado a 2,5 ml de tampão.

O filtrado foi submetido a um procedimento de duplicação por incubação em 500 mM de arginina, 50 mM de fosfato de sódio (Na fosfato), 1 mM de L-glutathione
25 reduzida, 0,1 mM de glutathione oxidada, 1 mM de EDTA pH 8,0 por toda a noite, à temperatura ambiente.

As soluções de proteína resultantes foram 5x concentradas por ultrafiltração. O tampão foi modificado

com 20 mM de fosfato de sódio (Na fosfato), 50 mM de NaCl, 0,01% de Tween 80 pH 8.0. Após filtração em um filtro de 0,2 μ m, o produto foi submetido a cromatografia HP Q-Sepharose. A elusão ocorreu em um gradiente de tampão A de 0-100% (20 mM de fosfato de sódio (Na fosfato), 50 mM de NaCl, 0,01 de Tween 80 pH 8,0) e tampão B (20 mM de fosfato de sódio (Na fosfato), 350 mM de NaCl, 0,01% de Tween 80 pH 8,0).

Os eluatos foram condicionados pela diluição 1:5 em tampão de diluição (10 mM de fosfato de sódio (Na fosfato), 0,01% de Tween 80 pH 5,8) e filtrados através de um filtro de 0,2 μ m. O produto resultante foi submetido a uma cromatografia HP SP Sepharose e eluído em um gradiente de 0-100% de tampão A (10 mM de fosfato de sódio (Na fosfato), 50 mM de NaCl, 0,01% de Tween 80, pH 5,8) e tampão B (10 mM de fosfato de sódio (Na fosfato), 600 mM de NaCl, 0,01% de Tween 80, pH 5,8). Posteriormente, o pH foi ajustado para 7,4.

20

As soluções de proteína foram concentradas a 4 mg/ml por ultrafiltração. Então, ambas as subunidades foram agrupadas em uma relação de 1:1 (com base nas quantidades de proteína total medidas por UV a 280 nm) na ausência de polipeptídeos heterólogos. Após filtração, a composição foi submetida a cromatografia por exclusão de tamanho, por exemplo, com Sephacryl S-300-HR/GE em tampão PBS 1x a pH 7.2-7.4. A composição foi opcionalmente concentrada por ultrafiltração, a fim de proporcionar uma concentração de

até 1 mg de proteína/ml. Após a filtração estéril, a composição foi armazenada.

LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS

5 <110> Depositante: Vakzine Projekt Management GmbH
 <120> Título da Invenção: COMPOSIÇÕES, PREPARAÇÕES FARMACEUTICAS, PROCESSO PARA PRODUÇÃO DA COMPOSIÇÃO E MÉTODO
 10 <130> Referência do documento: 37784P EP
 <160> Quantidade de SEQ ID NOs.: 4
 <170> Software: PatentIn versão 3.3
 15 <210> SEQ ID NO: 1
 <211> Comprimento: 872
 <212> Tipo: PRT
 <213> Organismo: P. falciparum
 20 <220> Características:
 <221> Nome/Chave: MISC_FEATURE
 <223> Outras Informações: MSP-1F 83/30
 25 <400> Sequência: 1
 Met Lys Ile Ile Phe Phe Leu Cys Ser Phe Leu Phe Phe Ile Ile Asn
 1 5 10 15
 30 Thr Gln Cys Val Thr His Glu Ser Tyr Gln Glu Leu Val Lys Lys Leu
 20 25 30
 35 Glu Ala Leu Glu Asp Ala Val Leu Thr Gly Tyr Ser Leu Phe Gln Lys
 35 40 45
 40 Glu Lys Met Val Leu Lys Asp Gly Ala Asn Thr Gln Val Val Ala Lys
 50 55 60
 Pro Ala Asp Ala Val Ser Thr Gln Ser Ala Lys Asn Pro Pro Gly Ala
 65 70 75 80
 45 Thr Val Pro Ser Gly Thr Ala Ser Thr Lys Gly Ala Ile Arg Ser Pro
 85 90 95
 50 Gly Ala Ala Asn Pro Ser Asp Asp Ser Ser Asp Ser Asp Ala Lys Ser
 100 105 110
 55 Tyr Ala Asp Leu Lys His Arg Val Gln Asn Tyr Leu Phe Thr Ile Lys
 115 120 125
 60 Glu Leu Lys Tyr Pro Glu Leu Phe Asp Leu Thr Asn His Met Leu Thr
 130 135 140

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

	Lys	Ser	Val	Gln	Ile	Pro	Lys	Val	Pro	Tyr	Pro	Asn	Gly	Ile	Val	Tyr	385	390	395	400
5	Pro	Leu	Pro	Leu	Thr	Asp	Ile	His	Asn	Ser	Leu	Ala	Ala	Asp	Asn	Asp	405	410	415	
10	Lys	Asn	Ser	Tyr	Gly	Asp	Leu	Met	Asn	Pro	His	Thr	Lys	Glu	Lys	Ile	420	425	430	
15	Asn	Glu	Lys	Ile	Ile	Thr	Asp	Asn	Lys	Glu	Arg	Lys	Ile	Phe	Ile	Asn	435	440	445	
20	Asn	Ile	Lys	Lys	Gln	Ile	Asp	Leu	Glu	Glu	Lys	Asn	Ile	Asn	His	Thr	450	455	460	
	Lys	Glu	Gln	Asn	Lys	Lys	Leu	Leu	Glu	Asp	Tyr	Glu	Lys	Ser	Lys	Lys	465	470	475	480
25	Asp	Tyr	Glu	Glu	Leu	Leu	Glu	Lys	Phe	Tyr	Glu	Met	Lys	Phe	Asn	Asn	485	490	495	
30	Asn	Phe	Asn	Lys	Asp	Val	Val	Asp	Lys	Ile	Phe	Ser	Ala	Arg	Tyr	Thr	500	505	510	
35	Tyr	Asn	Val	Glu	Lys	Gln	Arg	Tyr	Asn	Asn	Lys	Phe	Ser	Ser	Ser	Asn	515	520	525	
40	Asn	Ser	Val	Tyr	Asn	Val	Gln	Lys	Leu	Lys	Lys	Ala	Leu	Ser	Tyr	Leu	530	535	540	
	Glu	Asp	Tyr	Ser	Leu	Arg	Lys	Gly	Ile	Ser	Glu	Lys	Asp	Phe	Asn	His	545	550	555	560
45	Tyr	Tyr	Thr	Leu	Lys	Thr	Gly	Leu	Glu	Ala	Asp	Ile	Lys	Lys	Leu	Thr	565	570	575	
50	Glu	Glu	Ile	Lys	Ser	Ser	Glu	Asn	Lys	Ile	Leu	Glu	Lys	Asn	Phe	Lys	580	585	590	
55	Gly	Leu	Thr	His	Ser	Ala	Asn	Ala	Ser	Leu	Glu	Val	Ser	Asp	Ile	Val	595	600	605	
	Lys	Leu	Gln	Val	Gln	Lys	Val	Leu	Leu	Ile	Lys	Lys	Ile	Glu	Asp	Leu	610	615	620	

	Arg	Lys	Ile	Glu	Leu	Phe	Leu	Lys	Asn	Ala	Gln	Leu	Lys	Asp	Ser	Ile	625	630	635	640
5	His	Val	Pro	Asn	Ile	Tyr	Lys	Pro	Gln	Asn	Lys	Pro	Glu	Pro	Tyr	Tyr	645	650	655	
10	Leu	Ile	Val	Leu	Lys	Lys	Glu	Val	Asp	Lys	Leu	Lys	Glu	Phe	Ile	Pro	660	665	670	
15	Lys	Val	Lys	Asp	Met	Leu	Lys	Lys	Glu	Gln	Ala	Val	Leu	Ser	Ser	Ile	675	680	685	
20	Thr	Gln	Pro	Leu	Val	Ala	Ala	Ser	Glu	Thr	Thr	Glu	Asp	Gly	Gly	His	690	695	700	
25	Ser	Thr	His	Thr	Leu	Ser	Gln	Ser	Gly	Glu	Thr	Glu	Val	Thr	Glu	Glu	705	710	715	720
30	Thr	Glu	Glu	Thr	Val	Gly	His	Thr	Thr	Thr	Val	Thr	Ile	Thr	Leu	Pro	725	730	735	
35	Pro	Lys	Glu	Val	Lys	Val	Val	Glu	Asn	Ser	Ile	Glu	His	Lys	Ser	Asn	740	745	750	
40	Asp	Asn	Ser	Gln	Ala	Leu	Thr	Lys	Thr	Val	Tyr	Leu	Lys	Lys	Leu	Asp	755	760	765	
45	Glu	Phe	Leu	Thr	Lys	Ser	Tyr	Ile	Cys	His	Lys	Tyr	Ile	Leu	Val	Ser	770	775	780	
50	Asn	Ser	Ser	Met	Asp	Gln	Lys	Leu	Leu	Glu	Val	Tyr	Asn	Leu	Thr	Pro	785	790	795	800
55	Glu	Glu	Asn	Glu	Leu	Lys	Ser	Cys	Asp	Arg	Leu	Asp	Leu	Leu	Phe	Asn	805	810	815	
	Ile	Gln	Asn	Asn	Ile	Pro	Ala	Met	Tyr	Ser	Leu	Tyr	Asp	Ser	Met	Asn	820	825	830	
	Asn	Asp	Leu	Gln	His	Leu	Phe	Phe	Glu	Leu	Tyr	Gln	Lys	Glu	Met	Ile	835	840	845	
	Tyr	Tyr	Leu	His	Lys	Leu	Lys	Glu	Glu	Asn	His	Ile	Lys	Lys	Leu	Leu	850	855	860	

Glu Glu Pro Lys Gln Ile Thr Gly
865 870

5

<210> SEQ ID NO: 2
<211> Comprimento: 893
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: P. falciparum

10

<220> Características:
<221> Nome/Chave: MISC_FEATURE
<223> Outras Informações: MSP-1D 83130

15

<400> Sequência: 2

Met Val Thr His Glu Ser Tyr Gln Glu Leu Val Lys Lys Leu Glu Ala
1 5 10 15

20

Leu Glu Asp Ala Val Leu Thr Gly Tyr Ser Leu Phe Gln Lys Glu Lys
20 25 30

25

Met Val Leu Asn Glu Glu Glu Ile Thr Thr Lys Gly Ala Ser Ala Gln
35 40 45

30

Ser Gly Ala Ser Ala Gln Ser Gly Ala Ser Ala Gln Ser Gly Ala Ser
50 55 60

35

Ala Gln Ser Gly Ala Ser Ala Gln Ser Gly Ala Ser Ala Gln Ser Gly
65 70 75 80

40

Thr Ser Gly Pro Ser Gly Pro Ser Gly Thr Ser Pro Ser Ser Arg Ser
85 90 95

Asn Thr Leu Pro Arg Ser Asn Thr Ser Ser Gly Ala Ser Pro Pro Ala
100 105 110

45

Asp Ala Ser Asp Ser Asp Ala Lys Ser Tyr Ala Asp Leu Lys His Arg
115 120 125

50

Val Arg Asn Tyr Leu Phe Thr Ile Lys Glu Leu Lys Tyr Pro Glu Leu
130 135 140

55

Phe Asp Leu Thr Asn His Met Leu Thr Leu Cys Asp Asn Ile His Gly
145 150 155 160

Phe Lys Tyr Leu Ile Asp Gly Tyr Glu Glu Ile Asn Glu Leu Leu Tyr
165 170 175

	Lys	Leu	Asn	Phe	Tyr	Phe	Asp	Leu	Leu	Arg	Ala	Lys	Leu	Asn	Asp	Val	
				180					185					190			
5	Cys	Ala	Asn	Asp	Tyr	Cys	Gln	Ile	Pro	Phe	Asn	Leu	Lys	Ile	Arg	Ala	
			195				200						205				
10	Asn	Glu	Leu	Asp	Val	Leu	Lys	Lys	Leu	Val	Phe	Gly	Tyr	Arg	Lys	Pro	
		210					215					220					
15	Leu	Asp	Asn	Ile	Lys	Asp	Asn	Val	Gly	Lys	Met	Glu	Asp	Tyr	Ile	Lys	
	225					230					235					240	
20	Lys	Asn	Lys	Thr	Thr	Ile	Ala	Asn	Ile	Asn	Glu	Leu	Ile	Glu	Gly	Ser	
				245						250					255		
25	Lys	Lys	Leu	Tyr	Gln	Ala	Gln	Tyr	Asp	Leu	Ser	Ile	Tyr	Asn	Lys	Gln	
			275					280					285				
30	Leu	Glu	Glu	Ala	His	Asn	Leu	Ile	Ser	Val	Leu	Glu	Lys	Arg	Ile	Asp	
		290					295					300					
35	Thr	Leu	Lys	Lys	Asn	Glu	Asn	Ile	Lys	Lys	Leu	Leu	Asp	Lys	Ile	Asn	
	305					310					315					320	
40	Glu	Ile	Lys	Asn	Pro	Pro	Pro	Ala	Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Pro	Asn	Thr	
					325					330					335		
45	Leu	Leu	Asp	Lys	Asn	Lys	Lys	Ile	Glu	Glu	His	Glu	Glu	Lys	Ile	Lys	
			340						345					350			
50	Glu	Ile	Ala	Lys	Thr	Ile	Lys	Phe	Asn	Ile	Asp	Ser	Leu	Phe	Thr	Asp	
			355					360					365				
55	Pro	Leu	Glu	Leu	Glu	Tyr	Tyr	Leu	Arg	Glu	Lys	Asn	Lys	Lys	Val	Asp	
		370					375					380					
60	Val	Thr	Pro	Lys	Ser	Gln	Asp	Pro	Thr	Lys	Ser	Val	Gln	Ile	Pro	Lys	
	385					390					395					400	
65	Val	Pro	Tyr	Pro	Asn	Gly	Ile	Val	Tyr	Pro	Leu	Pro	Leu	Thr	Asp	Ile	
					405					410					415		

	His	Asn	Ser	Leu	Ala	Ala	Asp	Asn	Asp	Lys	Asn	Ser	Tyr	Gly	Asp	Leu
				420					425					430		
5	Met	Asn	Pro	His	Thr	Lys	Glu	Lys	Ile	Asn	Glu	Lys	Ile	Ile	Thr	Asp
			435					440					445			
10	Asn	Lys	Glu	Arg	Lys	Ile	Phe	Ile	Asn	Asn	Ile	Lys	Lys	Lys	Ile	Asp
		450					455						460			
15	Leu	Glu	Glu	Lys	Asn	Ile	Asn	His	Thr	Lys	Glu	Gln	Asn	Lys	Lys	Leu
	465					470					475					480
20	Leu	Glu	Asp	Tyr	Glu	Lys	Ser	Lys	Lys	Asp	Tyr	Glu	Glu	Leu	Leu	Glu
					485					490					495	
25	Lys	Phe	Tyr	Glu	Met	Lys	Phe	Asn	Asn	Asn	Phe	Asp	Lys	Asp	Val	Val
				500					505					510		
30	Asp	Lys	Ile	Phe	Ser	Ala	Arg	Tyr	Thr	Tyr	Asn	Val	Glu	Lys	Gln	Arg
			515					520					525			
35	Tyr	Asn	Asn	Lys	Phe	Ser	Ser	Ser	Asn	Asn	Ser	Val	Tyr	Asn	Val	Gln
	530					535						540				
40	Lys	Leu	Lys	Lys	Ala	Leu	Ser	Tyr	Leu	Glu	Asp	Tyr	Ser	Leu	Arg	Lys
	545					550					555					560
45	Gly	Ile	Ser	Glu	Lys	Asp	Phe	Asn	His	Tyr	Tyr	Thr	Leu	Lys	Thr	Gly
					565					570					575	
50	Leu	Glu	Ala	Asp	Ile	Lys	Lys	Leu	Thr	Glu	Glu	Ile	Lys	Ser	Ser	Glu
				580					585					590		
55	Asn	Lys	Ile	Leu	Glu	Lys	Asn	Phe	Lys	Gly	Leu	Thr	His	Ser	Ala	Asn
			595					600					605			
60	Gly	Ser	Leu	Lys	Val	Ser	Asp	Ile	Val	Lys	Leu	Gln	Val	Gln	Lys	Val
	610						615					620				
65	Leu	Leu	Ile	Lys	Lys	Ile	Glu	Asp	Leu	Arg	Lys	Ile	Glu	Leu	Phe	Leu
	625					630					635					640
70	Lys	Asn	Ala	Gln	Leu	Lys	Asp	Ser	Ile	His	Val	Pro	Asn	Ile	Tyr	Lys
					645					650					655	

	Pro	Gln	Asn	Lys	Pro	Glu	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Ile	Val	Leu	Lys	Lys	Glu	
				660					665					670			
5	Val	Asp	Lys	Leu	Lys	Glu	Phe	Ile	Pro	Lys	Val	Lys	Asp	Met	Leu	Lys	
			675					680					685				
10	Lys	Glu	Gln	Ala	Val	Leu	Ser	Ser	Ile	Thr	Gln	Pro	Leu	Val	Ala	Ala	
		690					695					700					
15	Ser	Glu	Thr	Thr	Glu	Asp	Gly	Gly	His	Ser	Thr	His	Thr	Leu	Ser	Gln	
	705					710					715					720	
20	Ser	Gly	Glu	Thr	Glu	Val	Thr	Glu	Glu	Thr	Glu	Glu	Thr	Glu	Glu	Thr	
					725					730					735		
25	Val	Gly	His	Thr	Thr	Thr	Val	Thr	Ile	Thr	Leu	Pro	Pro	Thr	Gln	Pro	
				740					745					750			
30	Ser	Pro	Pro	Lys	Glu	Val	Lys	Val	Val	Glu	Asn	Ser	Ile	Glu	His	Lys	
			755					760					765				
35	Ser	Asn	Asp	Asn	Ser	Gln	Ala	Leu	Thr	Lys	Thr	Val	Tyr	Leu	Lys	Lys	
	770						775					780					
40	Leu	Asp	Glu	Phe	Leu	Thr	Lys	Ser	Tyr	Ile	Cys	His	Lys	Tyr	Ile	Leu	
	785					790					795					800	
45	Val	Ser	Asn	Ser	Ser	Met	Asp	Gln	Lys	Leu	Leu	Glu	Val	Tyr	Asn	Leu	
					805					810					815		
50	Thr	Pro	Glu	Glu	Glu	Asn	Glu	Leu	Lys	Ser	Cys	Asp	Pro	Leu	Asp	Leu	
				820					825					830			
55	Leu	Phe	Asn	Ile	Gln	Asn	Asn	Ile	Pro	Ala	Met	Tyr	Ser	Leu	Tyr	Asp	
			835					840					845				
60	Ser	Met	Asn	Asn	Asp	Leu	Gln	His	Leu	Phe	Phe	Glu	Leu	Tyr	Gln	Lys	
	850						855					860					
65	Glu	Met	Ile	Tyr	Tyr	Leu	His	Lys	Leu	Lys	Glu	Glu	Asn	His	Ile	Lys	
	865					870					875					880	
70	Lys	Leu	Leu	Glu	Glu	Gln	Lys	Gln	Ile	Thr	Gly	Thr	Ser				
					885					890							

<210> SEQ ID NO: 3
 <211> Comprimento: 808
 <212> Tipo: PRT
 <213> Organismo: P. falciparum

5

<220> Características:
 <221> Nome/Chave: MISC_FEATURE
 <223> Outras Informações: MSP 1F 38/42

10

<400> Sequência: 3

Thr Ser Ser Thr Ser Ser Pro Gly Asn Thr Thr Val Asn Thr Ala Gln
 1 5 10 15

15

Ser Ala Thr His Ser Asn Ser Gln Asn Gln Gln Ser Asn Ala Ser Ser
 20 25 30

20

Thr Asn Thr Gln Asn Gly Val Ala Val Ser Ser Gly Pro Ala Val Val
 35 40 45

25

Glu Glu Ser His Asp Pro Leu Thr Val Leu Ser Ile Ser Asn Asp Leu
 50 55 60

30

Lys Gly Ile Val Ser Leu Leu Asn Leu Gly Asn Lys Thr Lys Val Pro
 65 70 75 80

35

Asn Pro Leu Thr Ile Ser Thr Thr Glu Met Glu Lys Phe Tyr Glu Asn
 85 90 95

Ile Leu Lys Ile Met Ile Pro Ile Phe Asn Asp Asp Ile Lys Gln Phe
 100 105 110

40

Val Lys Ser Asn Ser Lys Val Ile Thr Gly Leu Thr Glu Thr Gln Lys
 115 120 125

45

Asn Ala Leu Asn Asp Glu Ile Lys Lys Leu Lys Asp Thr Leu Gln Leu
 130 135 140

50

Ser Phe Asp Leu Tyr Asn Lys Tyr Lys Leu Lys Leu Asp Arg Leu Phe
 145 150 155 160

Asn Lys Lys Lys Glu Leu Gly Gln Asp Lys Met Gln Ile Lys Lys Leu
 165 170 175

55

Thr Leu Leu Lys Glu Gln Leu Glu Ser Lys Leu Asn Ser Leu Asn Asn
 180 185 190

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

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

Thr Gly Leu Val Gln Asn Phe Pro Asn Thr Ile Ile Ser Lys Leu Ile
 675 680 685

5 Glu Gly Lys Phe Gln Asp Met Leu Asn Ile Ser Gln His Gln Cys Val
 690 695 700

10 Lys Lys Gln Cys Pro Gln Asn Ser Gly Cys Phe Arg His Leu Asp Glu
 705 710 715 720

15 Arg Glu Glu Cys Lys Cys Leu Leu Asn Tyr Lys Gln Glu Gly Asp Lys
 725 730 735

20 Cys Val Glu Asn Pro Asn Pro Thr Cys Asn Glu Asn Asn Gly Gly Cys
 740 745 750

Asp Ala Asp Ala Lys Cys Thr Glu Glu Asp Ser Gly Ser Asn Gly Lys
 755 760 765

25 Lys Ile Thr Cys Glu Cys Thr Lys Pro Asp Ser Tyr Pro Leu Phe Asp
 770 775 780

30 Gly Ile Phe Cys Ser Ser Ser Asn Phe Leu Gly Ile Ser Phe Leu Leu
 785 790 795 800

35 Ile Leu Met Leu Ile Leu Tyr Ser
 805

40 <210> SEQ ID NO: 4
 <211> Comprimento: 794
 <212> Tipo: PRT
 <213> Organismo: P. falciparum

45 <220> Características:
 <221> Nome/Chave: MISC_FEATURE
 <223> Outras Informações: MSP-1D 38/42

<400> Sequência: 4

50 Met Ser Ser Thr Ser Ser Pro Gly Asn Thr Thr Val Asn Thr Ala Gln
 1 5 10 15

55 Ser Ala Thr His Ser Asn Ser Gln Asn Gln Gln Ser Asn Ala Ser Ser
 20 25 30

Thr Asn Thr Gln Asn Gly Val Ala Val Ser Ser Gly Pro Ala Val Val
 35 40 45

	Glu	Glu	Ser	His	Asp	Pro	Leu	Thr	Val	Leu	Ser	Ile	Ser	Asn	Asp	Leu	
	50						55					60					
5	Lys	Gly	Ile	Val	Ser	Leu	Leu	Asn	Leu	Gly	Asn	Lys	Thr	Lys	Val	Pro	
	65					70					75					80	
10	Asn	Pro	Leu	Thr	Ile	Ser	Thr	Thr	Glu	Met	Glu	Lys	Phe	Tyr	Glu	Asn	
					85					90					95		
15	Ile	Leu	Lys	Asn	Asn	Asp	Thr	Tyr	Phe	Asn	Asp	Asp	Ile	Lys	Gln	Phe	
				100					105					110			
20	Val	Lys	Ser	Asn	Ser	Lys	Val	Ile	Thr	Gly	Leu	Thr	Glu	Thr	Gln	Lys	
			115					120					125				
25	Asn	Ala	Leu	Asn	Asp	Glu	Ile	Lys	Lys	Leu	Lys	Asp	Thr	Leu	Gln	Leu	
	130						135					140					
30	Ser	Phe	Asp	Leu	Tyr	Asn	Lys	Tyr	Lys	Leu	Lys	Leu	Asp	Arg	Leu	Phe	
	145					150					155					160	
35	Asn	Lys	Lys	Lys	Glu	Leu	Gly	Gln	Asp	Lys	Met	Gln	Ile	Lys	Lys	Leu	
					165					170					175		
40	Thr	Leu	Leu	Lys	Glu	Gln	Leu	Glu	Ser	Lys	Leu	Asn	Ser	Leu	Asn	Asn	
				180					185					190			
45	Pro	His	Asn	Val	Leu	Gln	Asn	Phe	Ser	Val	Phe	Phe	Asn	Lys	Lys	Lys	
			195					200					205				
50	Glu	Ala	Glu	Ile	Ala	Glu	Thr	Glu	Asn	Thr	Leu	Glu	Asn	Thr	Lys	Ile	
	210						215					220					
55	Leu	Leu	Lys	His	Tyr	Lys	Gly	Leu	Val	Lys	Tyr	Tyr	Asn	Gly	Glu	Ser	
	225					230					235					240	
60	Ser	Pro	Leu	Lys	Thr	Leu	Ser	Glu	Val	Ser	Ile	Gln	Thr	Glu	Asp	Asn	
					245					250					255		
65	Tyr	Ala	Asn	Leu	Glu	Lys	Phe	Arg	Val	Leu	Ser	Lys	Ile	Asp	Gly	Lys	
				260					265					270			
70	Leu	Asn	Asp	Asn	Leu	His	Leu	Gly	Lys	Lys	Lys	Leu	Ser	Phe	Leu	Ser	
			275					280					285				

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

	Ile	Lys	Phe	Ala	Gln	Glu	Gly	Ile	Ser	Tyr	Tyr	Glu	Lys	Val	Leu	Ala	
	530						535					540					
5	Lys	Tyr	Lys	Asp	Asp	Leu	Glu	Ser	Ile	Lys	Lys	Val	Ile	Lys	Glu	Glu	
	545					550					555					560	
10	Lys	Glu	Lys	Phe	Pro	Ser	Ser	Pro	Pro	Thr	Thr	Pro	Pro	Ser	Pro	Ala	
					565					570						575	
15	Lys	Thr	Asp	Glu	Gln	Lys	Lys	Glu	Ser	Lys	Phe	Leu	Pro	Phe	Leu	Thr	
				580					585						590		
20	Asn	Ile	Glu	Thr	Leu	Tyr	Asn	Asn	Leu	Val	Asn	Lys	Ile	Asp	Asp	Tyr	
			595					600					605				
25	Leu	Ile	Asn	Leu	Lys	Ala	Lys	Ile	Asn	Asp	Cys	Asn	Val	Glu	Lys	Asp	
	610						615					620					
30	Glu	Ala	His	Val	Lys	Ile	Thr	Lys	Leu	Ser	Asp	Leu	Lys	Ala	Ile	Asp	
	625					630					635					640	
35	Asp	Lys	Ile	Asp	Leu	Phe	Lys	Asn	Pro	Tyr	Asp	Phe	Glu	Ala	Ile	Lys	
					645					650						655	
40	Lys	Leu	Ile	Asn	Asp	Asp	Thr	Lys	Lys	Asp	Met	Leu	Gly	Lys	Leu	Leu	
				660						665					670		
45	Ser	Thr	Gly	Leu	Val	Gln	Asn	Phe	Pro	Asn	Thr	Ile	Ile	Ser	Lys	Leu	
			675					680					685				
50	Ile	Glu	Gly	Lys	Phe	Gln	Asp	Met	Leu	Asn	Ile	Ser	Gln	His	Gln	Cys	
	690						695					700					
55	Val	Lys	Lys	Gln	Cys	Pro	Glu	Asn	Ser	Gly	Cys	Phe	Arg	His	Leu	Asp	
	705					710					715					720	
60	Glu	Arg	Glu	Glu	Cys	Lys	Cys	Leu	Leu	Asn	Tyr	Lys	Gln	Glu	Gly	Asp	
					725					730					735		
65	Lys	Cys	Val	Glu	Asn	Pro	Asn	Pro	Thr	Cys	Asn	Glu	Asn	Asn	Gly	Gly	
				740					745					750			
70	Cys	Asp	Ala	Asp	Ala	Thr	Cys	Thr	Glu	Glu	Asp	Ser	Gly	Ser	Ser	Arg	
			755					760					765				

Lys Lys Ile Thr Cys Glu Cys Thr Lys Pro Asp Ser Tyr Pro Leu Phe
770 775 780

5 Asp Gly Ile Phe Cys Ser Ser Ser Asn Val
785 790

REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição caracterizada por compreender:

- (a) um fragmento p83/30 purificado da proteína gp190/MSP-1
de Plasmodium sem sequências heterólogas, e
(b) um fragmento p38/42 purificado da proteína gp190/MSP-1
de Plasmodium sem sequências heterólogas.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1,
caracterizada por o componente (a) ser um fragmento p83/30
de uma cepa F de Plasmodium.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2,
caracterizada por o componente (b) ser um fragmento p38/42
de uma cepa F de Plasmodium.

4. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2,
caracterizada por o componente (b) ser um fragmento p38/42
de uma cepa heteróloga de Plasmodium, por exemplo, uma cepa
D.

5. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações
de 1 a 4, caracterizada por os componentes (a) e (b)
estarem presentes em quantidades aproximadamente
equimolares.

6. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações
de 1 a 5, caracterizada por os componentes (a) e (b) serem
polipeptídeos recombinantes.

7. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações

de 1 a 6, caracterizada por ter uma pureza de pelo menos 95%, preferivelmente de pelo menos 97,5%.

5 8. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizada por ter o conteúdo dos produtos de degradação de menos de 30%, preferivelmente com menos de 20%.

10 9. Uma preparação farmacêutica caracterizada por compreender a composição reivindicada de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8 e veículos farmaceuticamente aceitáveis, diluentes e/ou adjuvantes.

15 10. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, caracterizada por ser uma vacina.

11. Um processo para produção da composição reivindicada de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizado por compreender as etapas:

20

(a) expressar o fragmento p83/30 da proteína gp190/MSP-1 de Plasmodium sem sequências heterólogas em uma célula hospedeira,

25

(b) expressar o fragmento p38/42 da proteína gp190/MSP-1 de Plasmodium sem sequências heterólogas em uma célula hospedeira,

30

(c) recuperar o fragmento p83/30 e o fragmento p38/42 de células hospedeiras,

(d) combinar opcionalmente os fragmentos p83/30 e p38/42, e

(e) purificar os fragmentos combinados.

5 12. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por os fragmentos p83/30 e p38/42 serem expressos na mesma célula hospedeira.

10 13. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por os fragmentos p83/30 e p38/42 serem expressos em diferentes primeira e segunda células hospedeiras.

15 14. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 11 a 13, caracterizado por a célula hospedeira ser uma célula bacteriana, preferivelmente uma célula bacteriana gram-negativa, mais preferivelmente uma célula de *E. coli*.

20 15. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por a célula hospedeira ser uma célula W3110Z2 de *E. coli*.

25 16. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 e 13 a 15, caracterizado por os fragmentos serem recuperados separadamente como corpos de inclusão.

17. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 e 13 a 16, caracterizado por os corpos de inclusão serem solubilizados separadamente.

30 18. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 11

e 13 a 17, caracterizado por os fragmentos solubilizados serem duplicados separadamente.

5 19. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 11 a 18, caracterizado por os fragmentos serem combinados em quantidades aproximadamente equimolares.

10 20. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 11 a 19, caracterizado por os fragmentos combinados serem purificados por cromatografia de exclusão de tamanho.

15 21. Uma composição caracterizada por compreender um fragmento p83/30 purificado da proteína gp190/MSP-1 de uma cepa F de Plasmodium.

22. Composição de acordo com a reivindicação 21, caracterizada por o fragmento não conter sequências heterólogas.

20 23. Uma preparação farmacêutica caracterizada por compreender a composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 ou 22 e veículos farmacêuticamente aceitáveis, diluentes e/ou adjuvantes.

25 24. Preparação de acordo com a reivindicação 23, caracterizada por ser uma vacina.

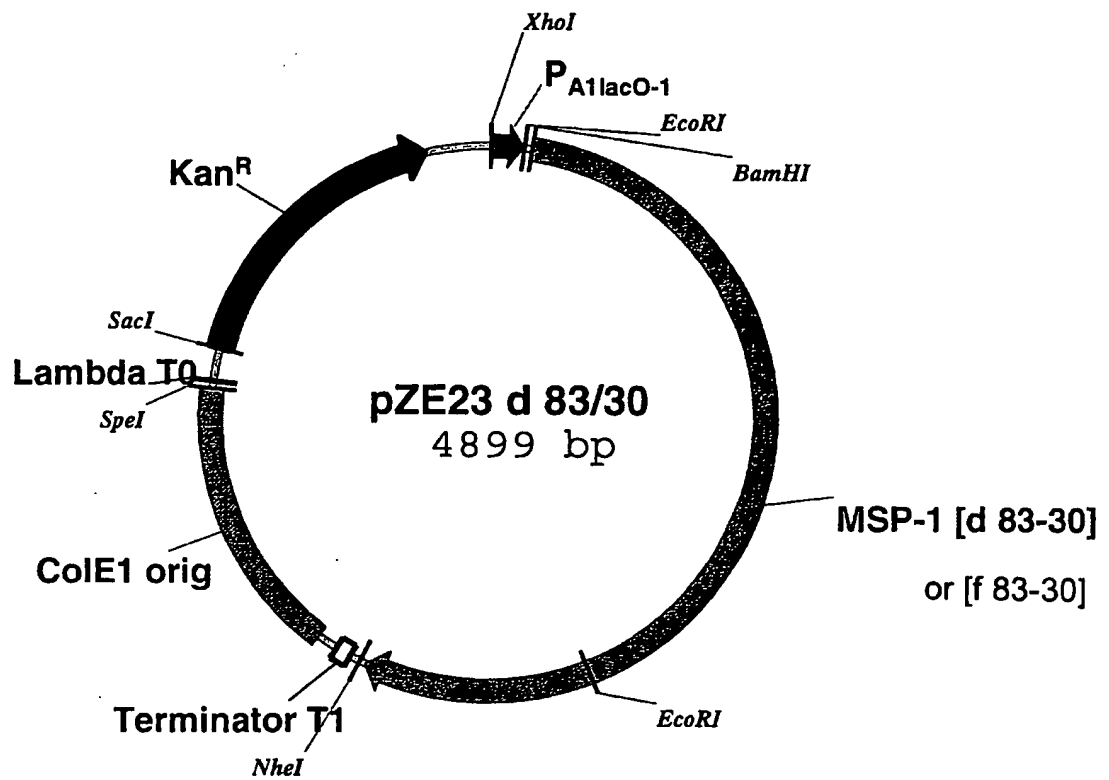


FIGURA 1

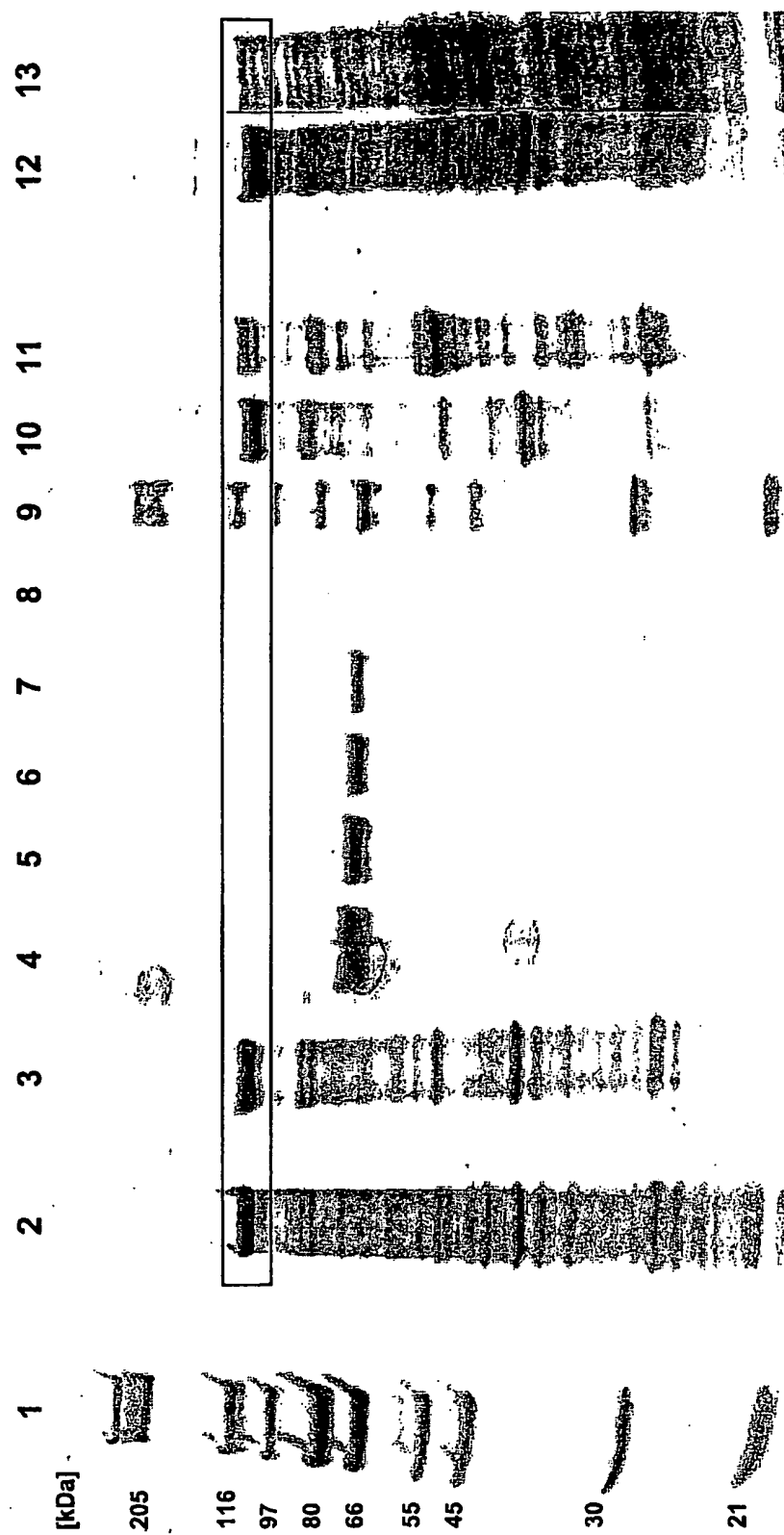


FIGURA 2

FIGURA 3

SEQUÊNCIAS

SEQ ID NO: 1:

MSP-1F AA 1686

MSP-1F 83/30 AA 872

MKIIFFLCSFLFFIINTQCVTTHESYQELVKKLEALEDAVLTGYSLFQKEKMVLKDGANTQVVAKPADAVSTQ
SAKNPPGATVPSGTASTKGAIKSPGAANPSDDSSSDAKSYADLKHRVQNYLFTIKELKYPELFDLTNHML
TLCDNIHGFKYLIDGYEEINELLYKLNIFYDLLRAKLNDVCANDYQIPFNLKIRANELDVLKKLVFGYRKPL
DFIKDNVGMEDYIKKNKTTIANINELIEGSKKTIDQKNADNEEGKKLYQAQYDLFIYNKQLQEAHNLISV
LEKRIDTLKKNENIKLLEDIDKIKIDAEKPTTGTVNQILSLRLEKESRHEEKIKEIAKTIKFNIDRLFTDPLELEY
LREKNKKVDVTPKSQDPTKSVQIPKVPYPNGIVYPLPLTDIHNSLAADNDKNSYGDLMNPHTKEKINEKIIT
DNKERKIFINNIKKQIDLEEKINHTKEQNKKLLEDYEKSKKDYEELLEKFYEMKFNNFNKDVVDKIFSARY
TYNVEKQRYNNKFSSSNNSVYNVQKLKKALSYLEDYSLRKGISEKDFNHYYTLKTGLEADIKKLTTEEIKSS
ENKILEKNFKGLTHSANASLEVSDIVKLQVQKVLLIKKIEDLRKIELFLKNAQLKDSIHVPNIYKPQNKPEPYY
LIVLKKEVDKLKEFIPKVKDMLKKEQAVLSSITQPLVAASETTEDGGHSTHTLSQSGETEVEETEETVGHT
TTVTITLPPKEVKVVENISIEHKSNDNSQALTKTVYLKKLDEFLLTKSYICHKYILVSNSSMDQKLLEVYNLTPE
ENELKSCDRDLDFNIQNNIPAMYSLYDSMNNDLQHLFFELYQKEMIYYLHKLKEENHIKKLLEEPKQITG

SEQ ID NO: 2:

MSP-1D 83/30 → AA 893 (2 substituições AA na posição 611E → K e
866Q → H)

MVTHESYQELVKKLEALEDAVLTGYSLFQKEKMVLNEEEITTKGASAQSGASAQSGASAQSGASAQSGA
SAQSGASAQSGTSGPSGPGSGTSPSSRSNTLPRSNNTSSGASPPADASDSDAKSYADLKHRVRNYLFTIKE
LKYPELFDLTNHMLTLCDNIHGFKYLIDGYEEINELLYKLNIFYDLLRAKLNDVCANDYQIPFNLKIRANEL
DVLKKLVFGYRKPLDNIKDNVGMEDYIKKNKTTIANINELIEGSKKTIDQKNADNEEGKKKLYQAQYDLSI
YNKQLEEAHNLISVLEKRIDTLKKNENIKLLDKINEIKNPPPPANSNGNTPTLLDKNKKIEEHEEKIKEIAKTIK
FNIDSLFTDPLELEYLREKNKKVDVTPKSQDPTKSVQIPKVPYPNGIVYPLPLTDIHNSLAADNDKNSYGD
LMNPHTKEKINEKIITDNKERKIFINNIKKIDLEEKINHTKEQNKKLLEDYEKSKKDYEELLEKFYEMKFNN
NFDKDVVDKIFSARYTYNVEKQRYNNKFSSSNNSVYNVQKLKKALSYLEDYSLRKGISEKDFNHYYTLKT
GLEADIKKLTTEEIKSSENKILEKNFKGLTHSANGSLK
(VSDIVKLQVQKVLLIKKIEDLRKIELFLKNAQLKDSIHVPNIYKPQNKPEPYYLIVLKKEVDKLKEFIPKVKDM
LKKEQAVLSSITQPLVAASETTEDGGHSTHTLSQSGETEVEETEETEETVGHTTTVTITLPTQPSPPEV
KVVENISIEHKSNDNSQALTKTVYLKKLDEFLLTKSYICHKYILVSNSSMDQKLLEVYNLTPEEENELKSCDPL
DLDFNIQNNIPAMYSLYDSMNNDLQHLFFELYQKEMIYYLHKLKEENHIKKLLEEQKQITGTS

FIGURA 3 (CONTINUAÇÃO)**SEQ ID NO: 3:****MSP 1F 38/42****AA 808**

T**S****S****T****S****S****P****G****N****T****T****V****N****T****A****Q****S****A****T****H****S****N****S****Q****N****Q****Q****S****N****A****S****T****N****T****Q****N****G****V****A****V****S****S****G****P****A****V****V****E****E****S****H****D****P****L****T****V****L****S****I****S****N****D****L****K****G****I****V****S****L**
L**N****L****G****N****K****T****K****V****P****N****P****L****T****I****S****T****T****E****M****E****K****F****Y****E****N****I****L****K****I****M****I****P****I****F****N****D****D****I****K****Q****F****V****K****S****N****S****K****V****I****T****G****L****T****E****T****Q****K****N****A****L****N****D****E****I****K****K****L****K****D****T****L****Q****L****S**
F**D****L****Y****N****K****Y****K****L****D****R****L****F****N****K****K****K****E****L****G****Q****D****K****M****Q****I****K****K****L****T****L****L****K****E****Q****L****E****S****K****L****N****S****L****N****N****P****H****N****V****L****Q****N****F****S****V****F****F****N****K****K****K****E****A****E****I****A****E****T**
N**T****L****E****N****T****K****I****L****L****K****H****Y****K****G****L****V****K****Y****N****G****E****S****S****P****L****K****T****L****S****E****V****S****I****Q****T****E****D****N****Y****A****N****L****E****K****F****R****V****L****S****K****I****D****G****K****L****N****D****N****L****H****L****G****K****K****L****S****F****L****S**
G**L****H****H****L****I****T****E****L****K****E****V****I****K****N****K****N****Y****T****G****N****S****P****S****E****N****N****K****V****N****E****A****L****K****S****Y****E****N****F****L****P****E****A****K****V****T****T****V****T****P****P****Q****P****D****V****T****P****S****P****L****S****V****R****V****S****G****S****S**
S**T****K****E****E****T****Q****I****P****T****S****G****S****L****L****T****E****L****Q****Q****V****V****Q****L****Q****N****Y****D****E****E****D****S****L****V****V****L****P****I****F****G****E****S****E****D****N****D****E****Y****L****D****Q****V****T****G****E****A****I****S****V****T****M****D****N****I****L****S****G****F****E**
E**Y****D****V****I****Y****L****K****P****L****A****G****V****Y****R****S****L****K****K****Q****I****E****K****N****I****F****T****F****N****L****N****D****I****L****N****S****R****L****K****R****K****Y****F****L****D****V****L****E****S****D****L****M****Q****F****K****H****I****S****S****N****E****Y****I****I****E****D****S****F****K****L****L****N**
S**E****Q****K****N****T****L****L****K****S****Y****K****I****K****E****S****V****E****N****D****I****K****F****A****Q****E****G****I****S****Y****E****K****V****L****A****K****Y****K****D****L****E****S****I****K****K****V****I****K****E****E****K****F****P****S****S****P****T****T****P****P****S****P****A****K****T****D****E****Q**
K**K****E****S****K****F****L****P****F****L****T****N****I****E****T****L****Y****N****N****L****V****N****K****I****D****D****Y****L****I****N****L****K****A****K****I****N****D****C****N****V****E****K****D****E****A****H****V****K****I****T****K****L****S****D****L****K****A****I****D****D****K****I****D****L****F****K****N****P****Y****D****F****E****A****I****K**
K**L****I****N****D****D****T****K****K****D****M****L****G****K****L****L****S****T****G****L****V****Q****N****F****P****N****T****I****I****S****K****L****I****E****G****K****F****Q****D****M****L****N****I****S****Q****H****Q****C****V****K****K****Q****C****P****N****S****G****C****F****R****H****L****D****E****R****E****E****C****K**
L**L****N****Y****K****Q****E****G****D****K****C****V****E****N****P****N****P****T****C****N****E****N****N****G****G****C****D****A****D****A****K****T****E****E****D****S****G****S****N****G****K****I****T****C****E****C****T****K****P****D****S****Y****P****L****F****D****G****I****F****C****S****S****N****F****L****G****I**
S**F****L****L****I****L****M****L****I****L****Y****S**

SEQ ID NO: 4:**MSP-1D 38/42****AA 794**

M**S****S****T****S****S****P****G****N****T****T****V****N****T****A****Q****S****A****T****H****S****N****S****Q****N****Q****Q****S****N****A****S****T****N****T****Q****N****G****V****A****V****S****S****G****P****A****V****V****E****E****S****H****D****P****L****T****V****L****S****I****S****N****D****L****K****G****I****V****S****L**
L**N****L****G****N****K****T****K****V****P****N****P****L****T****I****S****T****T****E****M****E****K****F****Y****E****N****I****L****K****N****N****D****T****Y****F****N****D****D****I****K****Q****F****V****K****S****N****S****K****V****I****T****G****L****T****E****T****Q****K****N****A****L****N****D****E****I****K****K****L****K****D****T****L****Q**
L**S****F****D****L****Y****N****K****Y****K****L****D****R****L****F****N****K****K****K****E****L****G****Q****D****K****M****Q****I****K****K****L****T****L****L****K****E****Q****L****E****S****K****L****N****S****L****N****N****P****H****N****V****L****Q****N****F****S****V****F****F****N****K****K****K****E****A****E****I****A****E**
T**E****N****T****L****E****N****T****K****I****L****L****K****H****Y****K****G****L****V****K****Y****N****G****E****S****S****P****L****K****T****L****S****E****V****S****I****Q****T****E****D****N****Y****A****N****L****E****K****F****R****V****L****S****K****I****D****G****K****L****N****D****N****L****H****L****G****K****K****L****S****F****L**
S**S****G****L****H****H****L****I****T****E****L****K****E****V****I****K****N****K****N****Y****T****G****N****S****P****S****E****N****N****K****V****N****E****A****L****K****S****Y****E****N****F****L****P****E****A****K****V****T****T****V****T****P****P****Q****P****D****V****T****P****S****P****L****S****V****R****V****S****G****S**
S**G****S****T****K****E****E****T****Q****I****P****T****S****G****S****L****L****T****E****L****Q****Q****V****V****Q****L****Q****N****Y****D****E****E****D****S****L****V****V****L****P****I****F****G****E****S****E****D****N****D****E****Y****L****D****Q****V****T****G****E****A****I****S****V****T****M****D****N****I****L****S****G**
F**E****N****E****Y****D****V****I****Y****L****K****P****L****A****G****V****Y****R****S****L****K****K****Q****I****E****K****N****I****F****T****F****N****L****N****D****I****L****N****S****R****L****K****R****K****Y****F****L****D****V****L****E****S****D****L****M****Q****F****K****H****I****S****S****N****E****Y****I****I****E****D****S****F**
K**L****L****N****S****E****Q****K****N****T****L****L****K****S****Y****K****I****K****E****S****V****E****N****D****I****K****F****A****Q****E****G****I****S****Y****E****K****V****L****A****K****Y****K****D****L****E****S****I****K****K****V****I****K****E****E****K****F****P****S****S****P****T****T****P****P****S****P****A**
K**T****D****E****Q****K****K****E****S****K****F****L****P****F****L****T****N****I****E****T****L****Y****N****N****L****V****N****K****I****D****D****Y****L****I****N****L****K****A****K****I****N****D****C****N****V****E****K****D****E****A****H****V****K****I****T****K****L****S****D****L****K****A****I****D****D****K****I****D****L****F****K****N****P****Y**
D**F****E****A****I****K****L****I****N****D****D****T****K****K****D****M****L****G****K****L****L****S****T****G****L****V****Q****N****F****P****N****T****I****I****S****K****L****I****E****G****K****F****Q****D****M****L****N****I****S****Q****H****Q****C****V****K****K****Q****C****P****E****N****S****G****C****F****R****H****L****D****E**
E**E****C****K****L****L****N****Y****K****Q****E****G****D****K****C****V****E****N****P****N****P****T****C****N****E****N****N****G****G****C****D****A****D****A****T****C****T****E****E****D****S****G****S****S****R****K****I****T****C****E****C****T****K****P****D****S****Y****P****L****F****D****G****I****F****C****S**
S**N****V**^{*}

1 / 1

RESUMO

**"COMPOSIÇÕES, PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS, PROCESSO PARA
5 PRODUÇÃO DA COMPOSIÇÃO E MÉTODO"**

A presente invenção refere-se a uma vacina recombinante
10 contra malária e um método para sua produção.