

(11) Número de Publicação: **PT 1347055 E**

(51) Classificação Internacional:

**C12N 15/31** (2007.10) **C07K 14/35** (2007.10)  
**C12N 15/62** (2007.10) **A61K 39/00** (2007.10)  
**G01N 33/50** (2007.10)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

---

(22) Data de pedido: **1996.08.30**

(30) Prioridade(s): **1995.09.01 US 523436**  
**1995.09.22 US 533634**  
**1996.03.22 US 620874**  
**1996.06.05 US 659683**  
**1996.07.12 US 680574**

(43) Data de publicação do pedido: **2003.09.24**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.03.26**  
**117/2009**

(73) Titular(es):

**CORIXA CORPORATION**  
**CSC THE UNITED STATES CORPORATION** 2711  
CENTERVILLE ROAD WILMINGTON DE 19808  
US

(72) Inventor(es):

STEVEN G. REED US  
ANTONIO CAMPOS-NETO US  
RAYMOND L. HOUGHTON US  
DANIEL R. TWARDZIK US  
THOMAS S. VEDVICK US

(74) Mandatário:

PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA  
RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS PARA IMUNOTERAPIA E DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE**

(57) Resumo:

## **DESCRIÇÃO**

### **"COMPOSTOS PARA IMUNOTERAPIA E DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE"**

#### Campo Técnico

A presente invenção refere-se, em geral, à detecção, tratamento e prevenção da infecção por *Mycobacterium tuberculosis*. A invenção refere-se, de um modo mais particular, a polipeptídos compreendendo um抗ígeno de *Mycobacterium tuberculosis* ou, uma variante, deste e à utilização de tais polipeptídos para o diagnóstico e vacinação contra a infecção por *Mycobacterium tuberculosis*.

#### Antecedentes da Invenção

A tuberculose é uma doença crónica infecciosa que é, em geral, causada por infecção com o *Mycobacterium tuberculosis*. É uma das principais doenças nos países em desenvolvimento, assim como um problema crescente em áreas desenvolvidas do mundo, com cerca de 8 milhões de novos casos e 3 milhões de mortes todos os anos. Embora a infecção possa ser assintomática durante um período de tempo considerável, a doença é mais geralmente manifestada como uma inflamação aguda dos pulmões, resultando em febre e tosse improdutiva. Se não for tratada, resultam tipicamente sérias complicações e morte.

Embora a tuberculose possa, em geral, ser controlada utilizando terapia antibiótica prolongada, tal tratamento não é

suficiente para prevenir a propagação da doença. Os indivíduos infectados podem ser assintomáticos, mas contagiosos, durante algum tempo. Adicionalmente, embora o cumprimento do regime de tratamento seja crítico, o comportamento do doente é difícil de monitorizar. Alguns doentes não completam o processo de tratamento, o que pode conduzir a um tratamento ineficaz e ao desenvolvimento de resistência a fármacos.

A inibição da propagação da tuberculose requer vacinação eficaz e diagnóstico preciso e precoce da doença. Actualmente, a vacinação com bactérias vivas é o método mais eficaz para a indução de imunidade protectora. O *Mycobacterium* mais comum empregue para o efeito é o *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG), uma estirpe avirulenta do *Mycobacterium bovis*. Contudo, a segurança e eficácia do BCG é uma fonte de controvérsia e alguns países, tais como os Estados Unidos, não vacinam o público em geral. O diagnóstico é geralmente alcançado utilizando um teste cutâneo que envolve a exposição intradérmica à tuberculina PPD (derivado proteico purificado). As respostas de células T específicas de抗igénio resultam em induração mensurável no local de injecção até 48-72 horas após injecção, o que indica exposição a抗igénios Micobacterianos. Contudo, a sensibilidade e especificidade deste teste têm sido um problema e os indivíduos vacinados com BCG não podem ser distinguidos de indivíduos infectados.

Embora se tenha demonstrado que os macrófagos actuam como os efectores principais da imunidade de *M. tuberculosis*, as células T são os indutores predominantes de tal imunidade. O papel essencial das células T na protecção contra a infecção por *M. tuberculosis* é ilustrado pela ocorrência frequente de *M. tuberculosis* em doentes de SIDA, em virtude da depleção de

células T CD4 associadas à infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV). Demonstrou-se que as células T CD4 reactivas ao *Mycobacterium* são potentes produtores do interferão gama (IFN- $\gamma$ ) o qual demonstrou, por sua vez, provocar os efeitos antimicobacterianos de macrófagos em murganhos. Embora o papel do IFN- $\gamma$  em seres humanos seja menos claro, estudos demonstraram que a 1,25-di-hidroxi-vitamina D3, isoladamente ou em combinação com o IFN- $\gamma$  ou o factor de necrose tumoral alfa, activa os macrófagos humanos de modo a inibirem a infecção por *M. tuberculosis*. Além disso, sabe-se que o IFN- $\gamma$  estimula os macrófagos humanos a produzirem a 1,25-di-hidroxi-vitamina D3. De um modo semelhante, demonstrou-se que a IL-12 desempenha um papel no estímulo da resistência à infecção por *M. tuberculosis*. Para uma revisão da imunologia da infecção por *M. tuberculosis* ver Chan e Kaufmann in *Tuberculosis: Pathogenesis, Protection and Control*, Bloom (ed.), ASM Press, Washington, DC, 1994.

Consequentemente, existe uma necessidade na técnica de vacinas melhoradas e métodos para a prevenção, tratamento e detecção da tuberculose. A presente invenção preenche estas necessidades e proporciona ainda outras vantagens relacionadas.

### Sumário da Invenção

Exposto resumidamente, esta invenção proporciona compostos e sua utilização para a prevenção e diagnóstico da tuberculose. Num aspecto, são proporcionados polipeptídos compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID N°: 66, ou um variante de SEQ ID N°: 66 tendo uma substituição conservadora de aminoácido.

Em aspectos relacionados, são igualmente proporcionadas sequências de ADN codificando os polipéptidos anteriores, vectores de expressão compreendendo estas sequências de ADN e células hospedeiras transformadas ou transfectadas com tais vectores de expressão.

Noutro aspecto, a presente invenção proporciona proteínas de fusão compreendendo um primeiro e um segundo polipéptido inventivo ou, alternativamente, um polipéptido inventivo e um antigénio de *M. tuberculosis* conhecido.

Entre outros aspectos, a presente invenção proporciona composições farmacêuticas que compreendem um ou mais dos polipéptidos anteriores ou uma molécula de ADN codificando tais polipéptidos e um veículo fisiologicamente aceitável. A invenção proporciona igualmente vacinas compreendendo um ou mais dos polipéptidos como descritos anteriormente e um estimulador não específico de resposta imunitária, juntamente com vacinas compreendendo uma ou mais sequências de ADN codificando tais polipéptidos e um estimulador não específico de resposta imunitária.

Ainda outro aspecto, são divulgados métodos para a indução de imunidade protectora num doente, compreendendo a administração a um doente de uma quantidade eficaz de um ou mais dos polipéptidos anteriores.

Em aspectos adicionais desta invenção, são proporcionados kits de diagnóstico para a detecção da tuberculose num doente. Os métodos divulgados compreendem a colocação de células dérmicas de um doente em contacto com um ou mais dos polipéptidos anteriores e a detecção de uma resposta imunitária

na pele do doente. Os kits de diagnóstico compreendem um ou mais dos polipéptidos anteriores, em combinação com um aparelho suficiente para colocar o polipéptido em contacto com células dérmicas de um doente.

Estes e outros aspectos da presente invenção irão tornar-se evidentes após referência à seguinte descrição detalhada e desenhos anexos.

#### Breve Descrição dos Desenhos e Identificadores de Sequência

As Figuras 1A e B ilustram a estimulação da proliferação e produção de interferão-γ em células T derivadas de um primeiro e um segundo dador imune a *M. tuberculosis*, respectivamente, pelos antigénios de 14 Kd, 20 Kd e 26 Kd descritos no Exemplo 1.

A Figura 2 ilustra a estimulação da proliferação e produção de interferão γ em células T derivadas de um indivíduo imune a *M. tuberculosis* pelos dois polipéptidos representativos, TbRa3 e TbRa9.

SEQ. ID N°. 1 é a sequência de ADN de TbRa1.

SEQ. ID N°. 2 é a sequência de ADN de TbRa10.

SEQ. ID N°. 3 é a sequência de ADN de TbRa11.

SEQ. ID N°. 4 é a sequência de ADN de TbRa12.

SEQ. ID N°. 5 é a sequência de ADN de TbRa13.

SEQ. ID N°. 6 é a sequência de ADN de TbRa16.

SEQ. ID N°. 7 é a sequência de ADN de TbRa17.

SEQ. ID N°. 8 é a sequência de ADN de TbRa18.

SEQ. ID N°. 9 é a sequência de ADN de TbRa19.

SEQ. ID N°. 10 é a sequência de ADN de TbRa24.

SEQ. ID N°. 11 é a sequência de ADN de TbRa26.

SEQ. ID N°. 12 é a sequência de ADN de TbRa28.

SEQ. ID N°. 13 é a sequência de ADN de TbRa29.

SEQ. ID N°. 14 é a sequência de ADN de TbRa2A.

SEQ. ID N°. 15 é a sequência de ADN de TbRa3.

SEQ. ID N°. 16 é a sequência de ADN de TbRa32.

SEQ. ID N°. 17 é a sequência de ADN de TbRa35.

SEQ. ID N°. 18 é a sequência de ADN de TbRa36.

SEQ. ID N°. 19 é a sequência de ADN de TbRa4.

SEQ. ID N°. 20 é a sequência de ADN de TbRa9.

SEQ. ID N°. 21 é a sequência de ADN de TbRaB.

SEQ. ID N°. 22 é a sequência de ADN de TbRaC.

SEQ. ID N°. 23 é a sequência de ADN de TbRaD.

SEQ. ID N°. 24 é a sequência de ADN de YYWCPG.

SEQ. ID N°. 25 é a sequência de ADN de AAMK.

SEQ. ID N°. 26 é a sequência de ADN de TbL-23.

SEQ. ID N°. 27 é a sequência de ADN de TbL-24.

SEQ. ID N°. 28 é a sequência de ADN de TbL-25.

SEQ. ID N°. 29 é a sequência de ADN de TbL-28.

SEQ. ID N°. 30 é a sequência de ADN de TbL-29.

SEQ. ID N°. 31 é a sequência de ADN de TbH-5.

SEQ. ID N°. 32 é a sequência de ADN de TbH-8.

SEQ. ID N°. 33 é a sequência de ADN de TbH-9.

SEQ. ID N°. 34 é a sequência de ADN de TbM-1.

SEQ. ID N°. 35 é a sequência de ADN de TbM-3.

SEQ. ID N°. 36 é a sequência de ADN de TbM-6.

SEQ. ID N°. 37 é a sequência de ADN de TbM-7.

SEQ. ID N°. 38 é a sequência de ADN de TbM-9.

SEQ. ID N°. 39 é a sequência de ADN de TbM-12.

SEQ. ID N°. 40 é a sequência de ADN de TbM-13.

SEQ. ID N°. 41 é a sequência de ADN de TbM-14.

SEQ. ID N°. 42 é a sequência de ADN de TbM-15.

SEQ. ID N°. 43 é a sequência de ADN de TbH-4.

SEQ. ID N°. 44 é a sequência de ADN de TbH-4-FWD.

SEQ. ID N°. 45 é a sequência de ADN de TbH-12.

SEQ. ID N°. 46 é a sequência de ADN de Tb38-1.

SEQ. ID N°. 47 é a sequência de ADN de Tb38-4.

SEQ. ID N°. 48 é a sequência de ADN de TbL-17.

SEQ. ID N°. 49 é a sequência de ADN de TbL-20.

SEQ. ID N°. 50 é a sequência de ADN de TbL-21

SEQ. ID N°. 51 é a sequência de ADN de TbH-16.

SEQ. ID N°. 52 é a sequência de ADN de DPEP.

SEQ. ID N°. 53 é sequência de aminoácidos deduzida de DPEP:

SEQ. ID N°. 54 é a sequência proteica do Antigénio N-terminal DPV.

SEQ. ID N°. 55 é a sequência proteica do Antigénio N-terminal AVGS.

SEQ. ID N°. 56 é a sequência proteica do Antigénio N-terminal AAMK.

SEQ. ID N°. 57 é a sequência proteica do Antigénio N-terminal YYWC.

SEQ. ID N°. 58 é a sequência proteica do Antigénio N-terminal DIGS.

SEQ. ID N°. 59 é a sequência proteica do Antigénio N-terminal AEES.

SEQ. ID N°. 60 é a sequência proteica do Antigénio N-terminal DPEP.

SEQ. ID N°. 61 é a sequência proteica do Antigénio N-terminal APKT.

SEQ. ID N°. 62 é a sequência proteica do Antigénio N-terminal DPAS.

SEQ. ID N°. 63 é sequência de aminoácidos deduzida de TbRa1.

SEQ. ID N°. 64 é sequência de aminoácidos deduzida de TbRa10.

SEQ. ID N°. 65 é sequência de aminoácidos deduzida de TbRa11.

SEQ. ID N°. 66 é sequência de aminoácidos deduzida de TbRa12.

SEQ. ID N°. 67 é sequência de aminoácidos deduzida de TbRa13.

SEQ. ID N°. 68 é sequência de aminoácidos deduzida de TbRa16.

SEQ. ID N°. 69 é sequência de aminoácidos deduzida de TbRa17.

SEQ. ID N°. 70 é sequência de aminoácidos deduzida de TbRa18.

SEQ. ID N°. 71 é sequência de aminoácidos deduzida de TbRa19.

SEQ. ID N°. 72 é sequência de aminoácidos deduzida de TbRa24.

SEQ. ID N°. 73 é sequência de aminoácidos deduzida de TbRa26.

SEQ. ID N°. 74 é sequência de aminoácidos deduzida de TbRa28.

SEQ. ID N°. 75 é sequência de aminoácidos deduzida de TbRa29.

SEQ. ID N°. 76 é sequência de aminoácidos deduzida de TbRa2A.

SEQ. ID N°. 77 é sequência de aminoácidos deduzida de TbRa3.

SEQ. ID N°. 78 é sequência de aminoácidos deduzida de TbRa32.

SEQ. ID N°. 79 é sequência de aminoácidos deduzida de TbRa35.

SEQ. ID N°. 80 é sequência de aminoácidos deduzida de TbRa36.

SEQ. ID N°. 81 é sequência de aminoácidos deduzida de TbRa4.

SEQ. ID N°. 82 é sequência de aminoácidos deduzida de TbRa9.

SEQ. ID N°. 83 é sequência de aminoácidos deduzida de TbRaB.

SEQ. ID N°. 84 é sequência de aminoácidos deduzida de TbRaC.

SEQ. ID N°. 85 é sequência de aminoácidos deduzida de TbRaD.

SEQ. ID N°. 86 é sequência de aminoácidos deduzida de YYWCPG.

SEQ. ID N°. 87 é sequência de aminoácidos deduzida de TbAAMK.

SEQ. ID N°. 88 é sequência de aminoácidos deduzida de Tb38-1.

SEQ. ID N°. 89 é sequência de aminoácidos deduzida de TbH-4.

SEQ. ID N°. 90 é sequência de aminoácidos deduzida de TbH-8.

SEQ. ID N°. 91 é sequência de aminoácidos deduzida de TbH-9.

SEQ. ID N°. 92 é sequência de aminoácidos deduzida de TbH-12.

SEQ. ID N°. 93 é sequência de aminoácidos do Péptido 1 de Tb38-1.

SEQ. ID N°. 94 é sequência de aminoácidos do Péptido 2 de Tb38-1.

SEQ. ID N°. 95 é sequência de aminoácidos do Péptido 3 de Tb38-1.

SEQ. ID N°. 96 é sequência de aminoácidos do Péptido 4 de Tb38-1.

SEQ. ID N°. 97 é sequência de aminoácidos do Péptido 5 de Tb38-1.

SEQ. ID N°. 98 é sequência de aminoácidos do Péptido 6 de Tb38-1.

SEQ. ID N°. 99 é a sequência de ADN de DPAS.

SEQ. ID N°. 100 é sequência de aminoácidos deduzida de DPAS.

SEQ. ID N°. 101 é a sequência de ADN de DPV.

SEQ. ID N°. 102 é sequência de aminoácidos deduzida de DPV.

SEQ. ID N°. 103 é a sequência de ADN de ESAT-6.

SEQ. ID N°. 104 é sequência de aminoácidos deduzida de ESAT-6.

SEQ. ID N°. 105 é a sequência de ADN de TbH-8-2.

SEQ. ID N°. 106 é a sequência de ADN de TbH-9FL.

SEQ. ID N°. 107 é sequência de aminoácidos deduzida de TbH-9FL.

SEQ. ID N°. 108 é a sequência de ADN de TbH-9-1.

SEQ. ID N°. 109 é sequência de aminoácidos deduzida de TbH-9-1.

SEQ. ID N°. 110 é a sequência de ADN de TbH-9-4.

SEQ. ID N°. 111 é sequência de aminoácidos deduzida de TbH-9-4.

SEQ. ID N°. 112 é a sequência de ADN de Tb38-1F2 IN.

SEQ. ID N°. 113 é a sequência de ADN de Tb38-2F2 RP.

SEQ. ID N°. 114 é sequência de aminoácidos deduzida de Tb37-FL.

SEQ. ID N°. 115 é sequência de aminoácidos deduzida de Tb38-IN.

SEQ. ID N°. 116 é a sequência de ADN de Tb38-1F3.

SEQ. ID N°. 117 é sequência de aminoácidos deduzida de Tb38-1F3.

SEQ. ID N°. 118 é a sequência de ADN de Tb38-1F5.

SEQ. ID N°. 119 é a sequência de ADN de Tb38-1F6.

SEQ. ID N°. 120 é sequência de aminoácidos N-terminal deduzida de DPV.

SEQ. ID N°. 121 é sequência de aminoácidos N-terminal deduzida de AVGS.

SEQ. ID N°. 122 é sequência de aminoácidos N-terminal deduzida de AAMK.

SEQ. ID N°. 123 é sequência de aminoácidos N-terminal deduzida de YYWC.

SEQ. ID N°. 124 é sequência de aminoácidos N-terminal deduzida de DIGS.

SEQ. ID N°. 125 é sequência de aminoácidos N-terminal deduzida de AEES.

SEQ. ID N°. 126 é sequência de aminoácidos N-terminal deduzida de DPEP.

SEQ. ID N°. 127 é sequência de aminoácidos N-terminal deduzida de APKT.

SEQ. ID N°. 128 é sequência de aminoácidos deduzida de DPAS.

SEQ. ID N°. 129 é a sequência proteica do Antigénio N-terminal DPPD.

SEQ ID N° 130-133 são as sequências proteicas de quatro fragmentos de brometo de cianogénio de DPPD.

SEQ. ID N°. 134 é a sequência proteica N-terminal do antigénio XDS.

SEQ. ID N°. 135 é a sequência proteica N-terminal do antigénio N-terminal AGD.

SEQ. ID N°. 136 é a sequência proteica N-terminal do antigénio APE.

SEQ. ID N°. 137 é a sequência proteica N-terminal do antigénio XYI.

#### Descrição Detalhada da Invenção

Como assinalado anteriormente, a presente invenção é dirigida, em geral, a composições e suas utilizações para a prevenção, tratamento e diagnóstico da tuberculose. As composições da invenção em causa incluem polipéptidos que compreendem uma sequência de aminoácidos de SEQ ID N°: 66, ou um variante de SEQ ID N°: 66 tendo uma substituição conservadora de aminoácido. Os polipéptidos dentro do âmbito da presente invenção incluem mas não estão limitados a antigénios imunogénicos solúveis de *M. Tuberculosis*. Um "antigénio solúvel de *M. tuberculosis*" é uma proteína de origem de *M. tuberculosis* que está presente no filtrado de cultura de *M. tuberculosis*. Como aqui utilizado, o termo "polipéptido" abrange cadeias de aminoácidos de qualquer comprimento, incluindo proteínas de comprimento total (*i. e.*, antigénios), em que os resíduos de aminoácidos estão ligados por ligações peptídicas covalentes. Deste modo, um polipéptido compreendendo uma parte imunogénica de um dos antigénios anteriores pode consistir inteiramente na parte imunogénica ou pode conter sequências adicionais. As sequências adicionais podem ser derivadas do antigénio nativo de *M. tuberculosis* ou podem ser heterólogas e tais sequências podem (mas não necessitam) ser imunogénicas.

"Imunogénico", como aqui utilizado, refere-se à capacidade de dedução de uma resposta imunitária (*e. g.*, celular) num doente, tal como um humano e/ou numa amostra biológica. Em particular, os antigénios que são imunogénicos (*e* variantes de

tais抗原s) são capazes de estimularem a proliferação celular, produção de interleucina 12 e/ou produção de interferão γ em amostras biológicas compreendendo uma ou mais células seleccionadas do grupo de células T, células NK, células B e macrófagos, onde as células são derivadas de um indivíduo imune a *M. tuberculosis*. Os polipeptídos compreendendo um ou mais抗原s de *M. tuberculosis* podem, em geral, ser utilizados para detectar tuberculose ou para induzir imunidade protectora contra a tuberculose num doente.

As composições e utilizações desta invenção abrangem igualmente variantes dos polipeptídos anteriores. Um "variante", como aqui utilizado, é um polipeptído que difere do抗原 nativo apenas em substituições conservadoras, de modo a que a capacidade de o polipeptído induzir uma resposta imunitária seja retida. Tais variantes podem, em geral, ser identificadas por modificação de uma das sequências polipeptídicas anteriores e avaliação das propriedades imunogénicas do polipeptído modificado utilizando, por exemplo, os processos representativos aqui descritos.

Uma "substituição conservadora" é uma na qual um aminoácido é substituído por outro aminoácido que tem propriedades semelhantes, de modo a que um especialista na técnica da química peptídica possa esperar que a estrutura secundária e natureza hidropática do polipeptído não sejam substancialmente alteradas. Em geral, os seguintes grupos de aminoácidos representam alterações conservadoras: (1) ala, pro, gly, glu, asp, gln, asn, ser, thr; (2) cys, ser, tyr, thr; (3) val, ile, leu, met, ala, phe; (4) lys, arg, his; e (5) phe, tyr, trp, his.

Um polipéptido pode ser conjugado a uma sequência sinal (ou líder) na extremidade N-terminal da proteína que dirige co-traducionalmente ou pós-traducionalmente a transferência da proteína. O polipéptido pode ser igualmente conjugado a um adaptador ou outra sequência para facilidade de síntese, purificação ou identificação do polipéptido (e. g., poly-His), ou para melhorar a ligação do polipéptido a um suporte sólido. Por exemplo, um polipéptido pode ser conjugado a uma região Fc de imunoglobulina.

Num aspecto relacionado, são divulgados polipéptidos de combinação. Um "polipéptido de combinação" é um polipéptido compreendendo, pelo menos, um dos polipéptidos imunogénicos anteriores e uma ou mais sequências imunogénicas adicionais de *M. tuberculosis* que são ligadas por meio de uma ligação peptídica numa única cadeia de aminoácidos. As sequências podem ser ligadas directamente (i. e., sem quaisquer aminoácidos intermédios) ou podem ser ligadas por meio de uma sequência adaptadora (e. g., Gly-Cys-Gly) que não diminua significativamente as propriedades imunogénicas dos polipéptidos componentes.

Em geral, os antigénios de *M. tuberculosis*, e sequências de ADN codificando tais antigénios, podem ser preparados utilizando qualquer de uma variedade de processos. Por exemplo, os antigénios solúveis podem ser isolados de filtrado de cultura de *M. tuberculosis* por processos conhecidos do especialista na técnica, incluindo cromatografia de permuta aniónica e de fase reversa. Os antigénios purificados são depois avaliados quanto à sua capacidade de dedução de uma resposta imunitária apropriada (e. g., celular) utilizando, por exemplo, os métodos representativos aqui descritos. Os antigénios imunogénicos podem

ser depois parcialmente sequenciados utilizando técnicas, tal como a química de Edman tradicional. Ver Edman e Berg, *Eur. J. Biochem.* 80:116-132, 1967.

Os抗原性免疫多肽可以同样地通过重组技术生产，利用一个包含编码该抗原的DNA序列的表达载体表达在适当的宿主中。表达的DNA分子可以通过与兔血清（例如，兔）进行筛选来鉴定，该血清特异性地识别M. tuberculosis表达的抗原性多肽。这些DNA序列可以通过基因组表达文库或M. tuberculosis的ADNC表达文库筛选出来。筛选方法通常由经验丰富的技术人员使用，如Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY, 1989。

这些编码抗原性多肽的DNA序列同样可以通过筛选M. tuberculosis的基因组表达文库或ADNC表达文库来获得。筛选方法可能包括杂交筛选寡核苷酸退火衍生的退火寡核苷酸序列，这些序列部分来自分离的抗原性多肽。它们可以被设想并合成，然后用于筛选。筛选过程可能类似于Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY, 1989 (e

referências aí citadas). Pode ser igualmente empregue a reacção em cadeia de polimerase (PCR), utilizando os oligónucleotidos anteriores em métodos bem conhecidos na técnica, para isolar uma sonda de ácidos nucleicos a partir de uma biblioteca de ADNc ou genómica. O rastreio da biblioteca pode ser depois realizado utilizando a sonda isolada.

Alternativamente, as bibliotecas genómicas ou de ADNc derivadas de *M. tuberculosis* podem ser rastreadas directamente utilizando células sanguíneas mononucleares periféricas (PBMC) ou linhas de células T ou clones derivados de um ou mais indivíduos imunes a *M. tuberculosis*. Em geral, as PBMC e/ou células T para utilização em tais rastreios podem ser preparadas como se descreve a seguir. Os rastreios directos de bibliotecas podem, em geral, ser realizados por ensaio de agregados de proteínas recombinantes expressas quanto à capacidade de indução da proliferação e/ou produção de interferão γ em células T derivadas de um indivíduo imune a *M. tuberculosis*. Alternativamente, os potenciais antigénios de células T podem ser primeiro seleccionados com base na reactividade de anticorpo, como descrito anteriormente.

Independentemente do método de preparação, os antigénios (e suas partes imunogénicas) aqui descritos (que podem ou não ser solúveis) têm a capacidade de indução de uma resposta imunogénica. Mais especificamente, os antigénios têm a capacidade de indução da proliferação e/ou produção de citocina (*i. e.*, produção de interferão γ e/ou interleucina 12) em células T, células NK, células B e/ou macrófagos derivados de um indivíduo imune a *M. Tuberculosis*: A selecção do tipo de célula para utilização na avaliação de uma resposta imunogénica a um antigénio irá, certamente, depender da resposta desejada. Por

exemplo, a produção de interleucina 12 é avaliada, sem muita dificuldade, utilizando preparações contendo células B e/ou macrófagos. Um indivíduo imune a *M. tuberculosis* é aquele que se considera ser resistente ao desenvolvimento da tuberculose, em virtude de ter montado uma resposta eficaz de células T contra o *M. tuberculosis* (*i. e.*, substancialmente simples de sintomas de doença). Tais indivíduos podem ser identificados com base numa resposta fortemente positiva (*i. e.*, induração superior a cerca de 10 mm de diâmetro) de teste cutâneo intradérmico a proteínas de tuberculose (PPD) e uma ausência de quaisquer sinais ou sintomas da doença de tuberculose. As células T, células NK, células B e macrófagos derivados de indivíduos imunes a *M. tuberculosis* podem ser preparadas utilizando métodos conhecidos do especialista na técnica. Por exemplo, pode ser empregue uma preparação de PBMC (*i. e.*, células sanguíneas mononucleares periféricas) sem separação adicional de células componentes. As PBMC podem, em geral, ser preparadas, por exemplo, utilizando centrifugação de densidade através de Ficoll™ (*Winthrop Laboratories, NI*). As células T para utilização nos ensaios aqui descritos podem ser igualmente purificadas directamente a partir das PBMC. Alternativamente, pode ser empregue uma linha de células T enriquecida reactiva a proteínas micobacterianas, ou clones de células T reactivos contra proteínas micobacterianas individuais. Tais clones de células T podem ser gerados, por exemplo, por cultivo de PBMC provenientes de indivíduos imunes a *M. tuberculosis* com proteínas micobacterianas durante um período de 2-4 semanas. Isto permite a expansão apenas das células T específicas de proteínas micobacterianas, resultando numa linha composta unicamente por tais células. Estas células podem ser depois clonadas e testadas com proteínas individuais, utilizando métodos conhecidos do especialista na técnica, para definir de um modo mais preciso a especificidade de células T individuais.

Em geral, os antigénios que testam positivo em ensaios para proliferação e/ou produção de citocina (*i. e.*, produção de interferão γ e/ou interleucina 12) realizados utilizando células T, células NK, células B e/ou macrófagos derivados de um indivíduo imune a *M. tuberculosis* são considerados imunogénicos. Tais ensaios podem ser realizados, por exemplo, utilizando os processos representativos descritos a seguir. As partes imunogénicas de tais antigénios podem ser identificadas utilizando ensaios semelhantes e podem estar presentes dentro dos polipéptidos aqui descritos.

A capacidade de um polipéptido (*e. g.*, um antigénio imunogénico, ou uma parte ou outra sua variante) induzir a proliferação celular é avaliada por colocação das células (*e. g.*, células T e/ou células NK) em contacto com o polipéptido e medição da proliferação das células. Em geral, a quantidade de polipéptido que é suficiente para avaliação de cerca de  $10^5$  células varia entre cerca de 10 ng/mL a cerca de 100 µg/mL e, de um modo preferido, é cerca de 10 µg/mL. A incubação de polipéptido com células é tipicamente realizada a 37 °C durante cerca de seis dias. A seguir à incubação com polipéptido, as células são ensaiadas para uma resposta proliferativa, a qual pode ser avaliada por métodos conhecidos do especialista na técnica, tais como expondo as células a um pulso de timidina marcada radioactivamente e medindo a incorporação do marcador dentro de ADN celular. Em geral, um polipéptido que resulte num aumento de, pelo menos, três vezes em proliferação acima do fundo (*i. e.*, a proliferação observada para células cultivadas sem o polipéptido) é considerado capaz de induzir proliferação.

A capacidade de um polipéptido estimular a produção de interferão γ e/ou interleucina 12 em células pode ser avaliada

por colocação das células em contacto com o polipéptido e medição do nível de interferão  $\gamma$  ou interleucina 12 produzido pelas células. Em geral, a quantidade de polipéptido que é suficiente para a avaliação de cerca de  $10^5$  células varia entre cerca de 10 ng/mL a cerca de 100  $\mu$ g/mL e, de um modo preferido, é cerca de 10  $\mu$ g/mL. O polipéptido pode mas não necessita de ser imobilizado num suporte sólido, tal como uma esférula ou uma microsfera biodegradável, tais como aquelas descritas nas Patentes U.S. Nº 4897268 e 5075109. A incubação de polipéptido com as células é tipicamente realizada a 37 °C durante cerca de seis dias. A seguir à incubação com polipéptido, as células são ensaiadas para interferão  $\gamma$  e/ou interleucina 12 (ou uma ou mais suas subunidades), os quais podem ser avaliados por métodos conhecidos do especialista na técnica, tal como um ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) ou, no caso da subunidade P70 de IL-12, um bioensaio tal como um ensaio medindo a proliferação de células T. Em geral, um polipéptido que resulte na produção de, pelo menos, 50 pg de interferão  $\gamma$  por mL de sobrenadante de cultura (contendo  $10^4$ - $10^5$  células T por mL) é considerado capaz de estimular a produção de interferão  $\gamma$ . Um polipéptido que estimule a produção de, pelo menos, 10 pg/mL da subunidade P70 de IL-12 e/ou, pelo menos, 100 pg/mL da subunidade P40 de IL-12, por  $10^5$  macrófagos ou células B (ou por  $3 \times 10^5$  PBMC) é considerado capaz de estimular a produção de IL-12.

Em geral, os抗原s imunogénicos são aqueles抗原s que estimulam a proliferação e/ou produção de citocina (*i. e.*, produção de interferão  $\gamma$  e/ou interleucina 12) em células T, células NK, células B e/ou macrófagos derivados de, pelo menos, cerca de 25% de indivíduos imunes a *M. tuberculosis*. Entre estes抗原s imunogénicos, os polipéptidos tendo propriedades terapêuticas superiores podem ser distinguidos com base na

magnitude das respostas nos ensaios anteriores e com base na percentagem de indivíduos relativamente aos quais é observada uma resposta. Adicionalmente, os antigénios tendo propriedades terapêuticas superiores não irão estimular a proliferação e/ou produção de citocina *in vitro* em células derivadas de mais de cerca de 25% de indivíduos que não sejam imunes a *M. tuberculosis* eliminando, desse modo, respostas que não se devam especificamente a células responsivas a *M. tuberculosis*. Aqueles antigénios que induzem uma resposta numa percentagem elevada de preparações de células T, células NK, células B e/ou macrófagos de indivíduos imunes a *M. tuberculosis* (com uma baixa incidência de respostas em preparações celulares de outros indivíduos) têm propriedades terapêuticas superiores.

Os antigénios com propriedades terapêuticas superiores podem ser igualmente identificados com base na sua capacidade de diminuição da gravidade da infecção por *M. tuberculosis* em animais experimentais, quando administrados como uma vacina. As preparações de vacina adequadas para utilização em animais experimentais são descritas em detalhe a seguir. A eficácia pode ser determinada com base na capacidade de o antigénio proporcionar, pelo menos, uma redução de cerca de 50% em números bacterianos e/ou, pelo menos, uma diminuição de cerca de 40% na mortalidade, no seguimento de infecção experimental. Os animais experimentais adequados incluem murganhos, cobaios e primatas.

Os antigénios tendo propriedades diagnósticas superiores podem, em geral, ser identificados com base na capacidade de dedução de uma resposta num teste cutâneo intradérmico realizado num indivíduo com tuberculose activa, mas não num teste realizado num indivíduo que não esteja infectado com o *M. tuberculosis*. Os testes cutâneos podem, em geral, ser

realizados como se descreve a seguir, com uma resposta de, pelo menos, 5 mm de induração considerada positiva.

As partes imunogénicas dos抗igenos aqui descritos podem ser preparadas e identificadas utilizando técnicas bem conhecidas, tais como aquelas sumariadas em Paul, *Fundamental Immunology*, 3<sup>a</sup> ed., Raven Press, 1993, pp. 243-247 e referências aí citadas. Tais técnicas incluem o rastreio de partes polipeptídicas do抗igeno nativo para propriedades imunogénicas. Os ensaios representativos de proliferação e produção de citocina aqui descritos podem, em geral, ser empregues nestes rastreios. Uma parte imunogénica de um polipéptido é uma parte que, dentro de tais ensaios representativos, gera uma resposta imunitária (e. g., proliferação, produção de interferão γ e/ou produção de interleucina 12) que é substancialmente semelhante àquela gerada pelo抗igeno de comprimento total. Por outras palavras, uma parte imunogénica de um抗igeno pode gerar, pelo menos, cerca de 20% e, de um modo preferido, cerca de 100% da proliferação induzida pelo抗igeno de comprimento total no ensaio do modelo de proliferação aqui descrito. Uma parte imunogénica pode igualmente ou, alternativamente, estimular a produção de, pelo menos, cerca de 20% e, de um modo preferido, cerca de 100% do interferão γ e/ou interleucina 12 induzidos pelo抗igeno de comprimento total no ensaio do modelo aqui descrito.

As partes e outros variantes de抗igenos de *M. tuberculosis* podem ser gerados por meios sintéticos ou recombinantes. Os polipéptidos sintéticos tendo menos de cerca de 100 aminoácidos e, em geral, menos de cerca de 50 aminoácidos, podem ser gerados utilizando técnicas bem conhecidas do especialista na técnica. Por exemplo, tais

polipéptidos podem ser sintetizados utilizando quaisquer das técnicas de fase sólida disponíveis comercialmente, tal como o método de síntese de fase sólida de Merrifield, onde os aminoácidos são adicionados de um modo sequencial a uma cadeia de aminoácidos em crescimento. Ver Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* 85:2149-2146, 1963. O equipamento para a síntese automatizada de polipéptidos está disponível comercialmente a partir de fornecedores tais como *Applied BioSystems, Inc.*, Foster City, CA, e pode ser operado de acordo com as instruções do fabricante. Os variantes de um抗ígeno nativo podem, em geral, ser preparados utilizando técnicas de mutagénese padrão, tais como a mutagénese específica pontual dirigida a oligonucleotídos. As secções da sequência de ADN podem ser igualmente removidas utilizando técnicas padrão, de modo a permitir a preparação de polipéptidos truncados.

Os polipéptidos recombinantes contendo partes e/ou variantes de um抗ígeno nativo podem ser preparados, sem dificuldade, a partir de uma sequência de ADN codificando o polipéptido, utilizando uma variedade de técnicas bem conhecidas do especialista na técnica. Por exemplo, os sobrenadantes de sistemas hospedeiro/vector adequados que segregam proteína recombinante nos meios de cultura podem ser, primeiro concentrados utilizando um filtro disponível comercialmente. A seguir à concentração, o concentrado pode ser aplicado a uma matriz de purificação adequada, tal como uma matriz de afinidade ou uma resina de permuta iônica. Finalmente, uma ou mais etapas de HPLC de fase reversa podem ser empregues para purificar adicionalmente uma proteína recombinante.

Qualquer um de uma variedade de vectores de expressão conhecidos do especialista na técnica pode ser empregue para

expressar os polipéptidos recombinantes desta invenção. A expressão pode ser alcançada em qualquer célula hospedeira apropriada que tenha sido transformada ou transfectada com um vector de expressão contendo uma molécula de ADN que codifique um polipéptido recombinante.

Células hospedeiras adequadas incluem células procarióticas, levedura e eucarióticas superiores. De um modo preferido, as células hospedeiras empregues são *E. coli*, levedura ou uma linha celular de mamífero, tal como COS ou CHO. As sequências de ADN expressas deste modo podem codificar抗igénios de ocorrência natural, partes de抗igénios de ocorrência natural ou outros variantes destes.

Em geral, independentemente do método de preparação, os polipéptidos aqui divulgados são preparados na forma substancialmente pura. De um modo preferido, os polipéptidos são, pelo menos, cerca de 80% puros, de um modo mais preferido, pelo menos, cerca de 90% puros e, de um modo muito preferido, pelo menos, cerca de 99% puros. Em certas formas de realização preferidas, descritas em detalhe a seguir, os polipéptidos substancialmente puros são incorporados em composições farmacêuticas ou vacinas para utilização em um ou mais dos métodos aqui divulgados.

Num aspecto relacionado, a presente invenção proporciona proteínas de fusão compreendendo um primeiro e um segundo polipéptido da invenção ou, alternativamente, um polipéptido da presente invenção e um抗igénio conhecido de *M. Tuberculosis*, tal como o抗igénio de 38 kD descrito anteriormente ou ESAT-6 (SEQ ID N°: 103 e 104), juntamente com variantes de tais proteínas de fusão. As proteínas de fusão da presente invenção

podem incluir igualmente um péptido adaptador entre o primeiro e segundo polipéptidos.

Uma sequência de ADN codificando uma proteína de fusão da presente invenção é construída utilizando técnicas de ADN recombinante conhecidas, de modo a agrupar sequências de ADN separadas codificando o primeiro e segundo polipéptidos num vector de expressão apropriado. A extremidade 3' de uma sequência de ADN codificando o primeiro polipéptido é ligada, com ou sem um adaptador peptídico, à extremidade 5' de uma sequência de ADN codificando o segundo polipéptido, de modo que as grelhas de leitura das sequências estejam em fase para permitir a tradução de ARNm das duas sequências de ADN numa única proteína de fusão que retenha a actividade biológica, tanto do primeiro como do segundo polipéptidos.

Uma sequência adaptadora peptídica pode ser empregue para separar o primeiro e o segundo polipéptidos por uma distância suficiente para garantir que cada polipéptido se enrole nas suas estruturas secundária e terciária. Uma tal sequência adaptadora peptídica é incorporada na proteína de fusão utilizando técnicas padrão bem conhecidas na técnica. As sequências adaptadoras peptídicas adequadas podem ser escolhidas com base nos seguintes factores: (1) sua capacidade para adoptar uma conformação alargada flexível; (2) sua incapacidade para adoptar uma estrutura secundária que possa interagir com epitopos funcionais no primeiro e segundo polipéptidos; e (3) a ausênciade resíduos hidrófobos ou carregados que possam reagir com os epitopos funcionais polipeptídicos. As sequências adaptadoras peptídicas preferidas contêm resíduos Gly, Asn e Ser. Outros aminoácidos quase neutros, tais como Thr e Ala podem ser igualmente utilizados na sequência adaptadora. As sequências de aminoácidos

que podem ser empregues de um modo útil como adaptadores incluem aquelas divulgadas em Maratea *et al.*, *Gene* 40:39-46, 1985; Murphy *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83 :8258-8262, 1986; Patente U.S. N° 4935233 e Patente U.S. N° 4751180. A sequência adaptadora pode ter de 1 a cerca de 50 aminoácidos em comprimento. As sequências peptídicas não são requeridas quando o primeiro e segundo polipéptidos tenham regiões de aminoácidos N-terminais não essenciais que possam ser utilizadas para separar os domínios funcionais e prevenir a interferência estereoquímica.

As sequências de ADN ligadas são ligadas de um modo operacional a elementos reguladores transcripcionais ou traducionais adequados. Os elementos reguladores responsáveis pela expressão de ADN estão localizados apenas em 5' relativamente à sequência de ADN codificando os primeiros polipéptidos. De um modo semelhante, os codões de terminação requeridos para sinais de terminação de tradução e terminação de transcrição estão apenas presentes em 3' relativamente à sequência de ADN codificando o segundo polipéptido.

Noutro aspecto, a presente invenção divulga métodos para a utilização de um ou mais dos polipéptidos ou proteínas de fusão anteriores (ou moléculas de ADN codificando tais polipéptidos) para induzir a imunidade protectora contra a tuberculose num doente. Como aqui utilizado, um "doente" refere-se a qualquer animal de sangue quente, de um modo preferido um humano. Um doente pode sofrer de uma doença ou pode estar simples de doença e/ou infecção detectáveis. Por outras palavras, a imunidade protectora pode ser induzida para prevenir ou tratar a tuberculose.

Neste aspecto, o polipéptido, proteína de fusão ou molécula de ADN está, em geral, presente dentro de uma composição farmacêutica e/ou uma vacina. As composições farmacêuticas podem compreender um ou mais polipéptidos, podendo cada um deles conter uma ou mais das sequências anteriores (ou variantes destas) e um veículo fisiologicamente aceitável. As vacinas podem compreender um ou mais dos polipéptidos anteriores e um estimulador não específico de resposta imunitária, tal como um adjuvante ou um lipossoma (dentro do qual o polipéptido é incorporado). Tais composições farmacêuticas e vacinas podem conter igualmente outros抗igénios de *M. tuberculosis*, quer incorporados num polipéptido de combinação ou presentes dentro de um polipéptido separado.

Alternativamente, uma vacina pode conter ADN codificando um ou mais polipéptidos como descritos anteriormente, de modo a que o polipéptido seja gerado *in situ*. Em tais vacinas, o ADN pode estar presente dentro de qualquer um de uma variedade de sistemas de distribuição conhecidos do especialista na técnica, incluindo sistemas de expressão de ácidos nucleicos, sistemas de expressão bacterianos e virais. Os sistemas apropriados de expressão de ácidos nucleicos contêm as sequências de ADN necessárias para a expressão no doente (tais como um promotor e sinal de terminação adequados). Os sistemas de distribuição bacterianos envolvem a administração de uma bactéria (tal como *Bacillus-Calmette-Guerrin*) que expressa uma parte imunogénica do polipéptido na sua superfície celular. Numa forma de realização preferida, o ADN pode ser introduzido utilizando um sistema de expressão viral (e. g., vírus da vacina ou outro poxvírus, retrovírus ou adenovírus), que pode envolver a utilização de um vírus não patogénico (anómalo) competente para replicação. As técnicas para a incorporação de ADN em tais sistemas de

expressão são bem conhecidas do especialista na técnica. O ADN pode ser igualmente "simples", como descrito, por exemplo, em Ulmer *et al.*, *Science* 259:1745-1749, 1993 e revisto por Cohen, *Science* 259:1691-1692, 1993. A absorção de ADN simples pode ser aumentada por revestimento do ADN em esférulas biodegradáveis, as quais são eficientemente transportadas para o interior das células.

Num aspecto relacionado, uma vacina de ADN, como descrita anteriormente, pode ser administrada simultaneamente com, ou sequencialmente a, quer um polipéptido da presente invenção ou um antigénio de *M. tuberculosis* conhecido, tal como o antigénio de 38 kD descrito anteriormente. Por exemplo, a administração de DNA codificando um polipéptido da presente invenção, "simples" ou num sistema de transferência, como descrito anteriormente, pode ser seguida de administração de um antigénio, de modo a melhorar o efeito imunoprotector da vacina.

As vias e frequência de administração, assim como a dosagem, irão variar de indivíduo para indivíduo e podem igualar aquelas sendo actualmente utilizadas em imunização utilizando BCG. Em geral, as composições farmacêuticas e vacinas podem ser administradas por injecção (e. g., intracutânea, intramuscular, intravenosa ou subcutânea), intranasalmente (e. g., por aspiração) ou oralmente. Podem ser administradas entre 1 e 3 doses durante um período de 1-36 semanas. De um modo preferido, são administradas 3 doses, a intervalos de 3-4 meses e, a seguir, podem ser proporcionadas vacinações de reforço periodicamente. Para doentes individuais podem ser apropriados protocolos alternativos. Uma dose adequada é uma quantidade de polipéptido ou ADN que, quando administrada como descrito anteriormente, é capaz de elevar uma resposta imunitária num

doente imunizado, suficiente para proteger o doente de infecção por *M. tuberculosis* durante, pelo menos, 1-2 anos. Em geral, a quantidade de polipéptido presente numa dose (ou produzida *in situ* pelo ADN numa dose) varia entre cerca de 1 pg a cerca de 100 mg por kg de hospedeiro, tipicamente de cerca de 10 pg a cerca de 1 mg e, de um modo preferido, de cerca de 100 pg a cerca de 1 µg. Os tamanhos de doses adequados irão variar com o tamanho do doente mas irão tipicamente variar entre cerca de 0,1 mL a cerca de 5 mL.

Embora qualquer veículo adequado conhecido do especialista na técnica possa ser empregue nas composições farmacêuticas desta invenção, o tipo de veículo irá variar, dependendo do modo de administração. Para administração parentérica, tal como a injecção subcutânea, o veículo comprehende, de um modo preferido, água, solução salina, álcool, uma gordura, uma cera ou um tampão. Para administração oral, qualquer dos veículos anteriores ou um veículo sólido, tal como manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarinato de sódio, talco, celulose, glucose, sacarose e carbonato de magnésio, pode ser empregue. As microsferas biodegradáveis (e. g., galactídeo poliláctico) podem ser igualmente empregues como veículos para as composições farmacêuticas desta invenção. Microsferas biodegradáveis adequadas são divulgadas, por exemplo, nas Patentes U.S. Nº 4897268 e 5075109.

Qualquer um de uma variedade de adjuvantes pode ser empregue nas vacinas desta invenção para melhorar, de um modo não específico, a resposta imunitária. A maioria dos adjuvantes contém uma substância concebida para proteger o antigénio do rápido catabolismo, tal como hidróxido de alumínio ou óleo mineral, e um estimulador não específico de respostas

imunitárias, tal como lípido A, *Bordatella pertussis* ou *Mycobacterium tuberculosis*. Adjuvantes adequados estão disponíveis comercialmente como, por exemplo, o Adjuvante Incompleto de Freund e o Adjuvante Completo de Freund (*Difco Laboratories*) e o Adjuvante 65 da *Merck (Merck and Company, Inc., Rahway, NJ)*. Outros adjuvantes adequados incluem alúmen, microsferas biodegradáveis, lípido A monofosforilo e quil A.

Noutro aspecto, esta invenção divulga métodos para utilização de um ou mais dos polipéptidos descritos anteriormente para diagnosticar a tuberculose utilizando um teste cutâneo. Como aqui utilizado, um "teste cutâneo" é qualquer ensaio realizado directamente num doente, no qual uma reacção de hipersensibilidade retardada (DTH) (tal como inchaço, vermelhidão ou dermatite) é medida no seguimento de injecção intradérmica de um ou mais polipéptidos como descritos anteriormente. Tal injecção pode ser alcançada utilizando qualquer dispositivo adequado suficiente para colocar o polipéptido ou polipéptidos em contacto com as células dérmicas do doente, tal como uma seringa de tuberculina ou seringa de 1 mL. De um modo preferido, a reacção é medida, pelo menos, 48 horas após a injecção, de um modo mais preferido 48-72 horas.

A reacção de DTH é uma resposta imunitária de mediação celular que é maior em doentes que tenham sido expostos anteriormente ao antigénio de teste (i. e., a parte imunogénica do polipéptido empregue ou uma sua variante). A resposta pode ser medida visualmente, utilizando uma régua. Em geral, uma resposta que é superior a cerca de 0,5 cm de diâmetro, de um modo preferido superior a cerca de 1,0 cm de diâmetro, é uma resposta positiva, indicativa de infecção de tuberculose que pode ou não ser manifestada como uma doença activa.

Os polipéptidos desta invenção são formulados, de um modo preferido, para utilização num teste cutâneo, como composições farmacêuticas contendo um polipéptido e um veículo fisiologicamente aceitável, como descritos anteriormente. Tais composições contêm tipicamente um ou mais dos polipéptidos anteriores numa quantidade variando entre cerca de 1 µg a cerca de 100 µg, de um modo preferido de cerca de 10 µg a cerca de 50 µg, num volume de 0,1 mL. De um modo preferido, o veículo empregue em tais composições farmacêuticas é uma solução salina com conservantes apropriados, tais como fenol e/ou Tween 80™.

Numa forma de realização preferida, um polipéptido empregue num teste cutâneo é de tamanho suficiente de modo a que permaneça no local de injecção durante a duração do período de reacção. Em geral, um polipéptido que tenha, pelo menos, 9 aminoácidos de comprimento é suficiente. O polipéptido é igualmente, de um modo preferido, degradado por macrófagos no espaço de horas de injecção, de modo a permitir a apresentação às células T. Tais polipéptidos podem conter repetições de uma ou mais das sequências anteriores e/ou outras sequências imunogénicas ou não imunogénicas.

Os Exemplos seguintes são proporcionados a título de ilustração e não a título de limitação.

## EXEMPLOS

### EXEMPLO 1

#### PURIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE POLIPÉPTIDOS A PARTIR DE FILTRADO DE CULTURA DE *M. TUBERCULOSIS*

Este exemplo ilustra a preparação de polipéptidos solúveis de *M. tuberculosis* a partir de filtrado de cultura. Salvo nota em contrário, todas as percentagens no exemplo seguinte são de peso por volume.

O *M. tuberculosis* (quer H37Ra, ATCC N° 25177 ou H37Rv, ATCC N° 25618) foi cultivado em meios esterilizados GAS, a 37 °C durante catorze dias. Os meios foram depois filtrados por vácuo (deixando a massa das células) através de um filtro de 0,45 µ para dentro de um frasco de 2,5 L esterilizado. Os meios foram depois filtrados através de um filtro de 0,2 µ. para dentro de um frasco de 4 L esterilizado e foi adicionado NaN<sub>3</sub> ao filtrado de cultura para uma concentração de 0,04%. Os frascos foram depois colocados numa câmara frigorífica a 4 °C.

O filtrado de cultura foi concentrado por colocação do filtrado num reservatório de 12 L, que tinha sido autoclavado e alimentando o filtrado a uma célula de agitação Amicon de 400 mL que tinha sido enxaguada com etanol e continha uma membrana de 10000 kDa de MWCO. A pressão foi mantida a 60 psi utilizando azoto gasoso. Este processo reduziu o volume de 12 L volume para, aproximadamente, 50 mL.

O filtrado de cultura foi dialisado em bicarbonato de amónio a 0,1% utilizando uma membrana de éster de celulose de

8000 kDa de MWCO, com duas mudanças de solução de bicarbonato de amónio. A concentração de proteína foi depois determinada por um ensaio BCA disponível comercialmente (*Pierce, Rockford, IL*).

O filtrado de cultura dialisado foi depois liofilizado e os polipéptidos ressuspensos em água destilada. Os polipéptidos foram dialisados contra 1,3-bis[tris(hidroximetil)-metilamino]propano a 0,01 mM, pH 7,5 (tampão de Bis-Tris propano), as condições iniciais para a cromatografia de permuta aniónica. O fraccionamento foi realizado utilizando cromatografia de profusão em gel numa coluna de permuta aniónica POROS 146 II Q/M, 4,6 mm x 100 mm (*Perseptive BioSystems, Framingham, MA*) equilibrada em tampão de Bis-Tris propano a 0,01 mM, pH 7,5. Os polipéptidos foram eluídos com um gradiente linear de NaCl a 0-0,5 M no sistema tampão anterior. O eluente de coluna foi monitorizado a um comprimento de onda de 220 nm.

Os agregados de polipéptidos eluindo da coluna de permuta iónica foram dialisados contra água destilada e liofilizados. O material resultante foi dissolvido em ácido trifluoroacético (TFA) a 0,1%, pH 1,9, em água e os polipéptidos foram purificados numa coluna Delta-Pak C18 (*Waters, Milford, MA*), tamanho de poro de 300 Angstrom, tamanho de poro de 5 micrones (3,9 x 150 mm). Os polipéptidos foram eluídos da coluna com um gradiente linear de tampão de diluição a 0-60% (TFA a 0,1% em acetonitrilo). O caudal foi de 0,75 mL/minuto e o eluente de HPLC foi monitorizado a 214 nm. As fracções contendo os polipéptidos eluídos foram recolhidas de modo a maximizar a pureza das amostras individuais. Foram obtidos, aproximadamente, 200 polipéptidos purificados.

Os polipéptidos purificados foram depois rastreados para a capacidade de indução da proliferação de células T em preparações de PBMC. As PBMC de dadores que se sabe serem positivos para o teste cutâneo de PPD e cujas células T se demonstrou proliferarem em resposta a PPD e proteínas solúveis cruas de MTB, foram cultivadas em meio compreendendo RPMI 1640 suplementado com 10% de soro humano agregado e gentamicina a 50 µg/ml. Os polipéptidos purificados foram adicionados em duplicado a concentrações de 0,5 a 10 µg/mL. Após seis dias de cultura em placas de fundo redondo de 96 poços num volume de 200 µl, foram removidos 50 µL de meio de cada poço para determinação de níveis de IFN-γ, como descrito a seguir. As placas foram depois pulsadas com 1 µCi/poço de timidina tritiada durante mais 18 horas, recolhidas e a absorção de tritio determinada utilizando um contador de cintilação gasosa. As fracções que resultaram em proliferação em ambos os replicados, três vezes superior à proliferação observada em células cultivadas apenas em meio, foram consideradas positivas.

O IFN-γ foi medido utilizando um ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA). As placas de ELISA foram revestidas com um anticorpo monoclonal de murganho dirigido ao IFN-γ humano (*PharMingen*, San Diego, CA) em PBS durante quatro horas, à temperatura ambiente. Os poços foram depois bloqueados com PBS contendo 5% (P/V) de leite magro desidratado durante 1 hora, à temperatura ambiente. As placas foram depois lavadas seis vezes em PBS/TWEEN-20 a 0,2% e as amostras diluídas 1:2 em meio de cultura e as placas de ELISA foram incubadas, de um dia para o outro, à temperatura ambiente. As placas foram lavadas de novo e um soro policlonal de IFN-γ de coelho anti-humano diluído 1:3000 em PBS/soro de cabra normal a 10% foi adicionado a cada poço. As placas foram depois incubadas durante duas horas, à temperatura

ambiente, lavadas e IgG conjugado a peroxidase de rábano anti-coelho (*Sigma Chemical Co.*, St. Louis, MO) foi adicionado a uma diluição 1:2000 em PBS/leite magro desidratado a 5%. Após uma incubação adicional de duas horas à temperatura ambiente, as placas foram lavadas e substrato de TMB adicionado. A reacção foi interrompida após 20 min. com ácido sulfúrico a 1 N. A densidade óptica foi determinada a 450 nm utilizando 570 nm como um comprimento de onda de referência. As fracções que resultaram em ambos os replicados proporcionando uma OD duas vezes superior à OD média de células cultivadas apenas em meio, mais 3 desvios padrão, foram consideradas positivas.

Para sequenciação, os polipéptidos foram secos individualmente sobre filtros Biobrene™ (*Perkin Elmer/Applied BioSystems Division*, Foster City, CA) tratados com fibra de vidro. Os filtros com polipéptido foram carregados num sequenciador de proteína Procise 492 da *Perkin Elmer/Applied BioSystems Division*. Os polipéptidos foram sequenciados a partir da extremidade amino e utilizando a química de Edman tradicional. A sequência de aminoácidos foi determinada para cada polipéptido por comparação do tempo de retenção do derivado de aminoácido de PTH aos padrões derivados de PTH apropriados.

Utilizando o processo descrito anteriormente, foram isolados os抗ígenos tendo as seguintes sequências N-terminais:

(a)

**Asp-Pro-Val-Asp-Ala-Val-Ile-Asn-Thr-Thr-Xaa-Asn-Tyr-Gly-  
Gln-Val-Val-Ala-Ala-Leu; (SEQ ID Nº 54)**

(b)

**Ala-Val-Glu-Ser-Gly-Met-Leu-Ala-Leu-Gly-Thr-Pro-Ala-Pro-Ser; (SEQ ID N° 55)**

(c)

**Ala-Ala-Met-Lys-Pro-Arg-Thr-Gly-Asp-Gly-Pro-Leu-Glu-Ala-Ala-Lys-Glu-Gly-Arg; (SEQ ID N° 56)**

(d)

**Tyr-Tyr-Trp-Cys-Pro-Gly-Gln-Pro-Phe-Asp-Pro-Ala-Trp-Gly-Pro; (SEQ ID N° 57)**

(e)        Asp-Ile-Gly-Ser-Glu-Ser-Thr-Glu-Asp-Gln-Gln-Xaa-Ala-Val; (SEQ ID N° 58)

(f)        Ala-Glu-Glu-Ser-Ile-Ser-Thr-Xaa-Glu-Xaa-Ile-Val-Pro; (SEQ ID N° 59)

(g)

**Asp-Pro-Glu-Pro-Ala-Pro-Pro-Val-Pro-Thr-Ala-Ala-Ala-Ala-Pro-Pro-Ala; (SEQ ID N° 60)**

e

(h)

**Ala-Pro-Lys-Thr-Tyr-Xaa-Glu-Glu-Leu-Lys-Gly-Thr-Asp-Thr-Gly; (SEQ ID N° 61)**

em que Xaa pode ser qualquer aminoácido.

Além do processo descrito anteriormente, foi isolado um antígenio adicional empregando uma etapa de purificação de HPLC marca regulada. Especificamente, 20 µL de uma fração compreendendo uma mistura de antígenos da etapa de purificação cromatográfica descrita anteriormente foram purificados numa coluna Aquapore C18 (*Perkin Elmer/Applied Biosystems Division. Foster City, CA*) com um tamanho de poro de 7 micrones, tamanho de coluna de 1 mm x 100 mm, num HPLC, Modelo 172, da *Perkin Elmer/Applied Biosystems Division*. As frações foram eluídas da coluna com um gradiente linear de 1% por minuto de acetonitrilo (contendo TFA a 0,05%) em água (TFA a 0,05%) a um caudal de 80 µL/minuto. O eluente foi monitorizado a 250 nm. A fração original foi separada em 4 picos principais, bem como outros componentes mais pequenos e foi obtido um polipeptídeo que se demonstrou ter um peso molecular de 12,054 Kd (por espectrometria de massa) e a seguinte sequência N-terminal:

- (i) **Asp-Pro-Ala-Ser-Ala-Pro-Asp-Val-Pro-Thr-Ala-Ala-Gln-Gln-Thr-Ser-Leu-Leu-Asn-Asn-Leu-Ala-Asp-Pro-Asp-Val-Ser-Phe-Ala-Asp (SEQ ID N° 62)**

Demonstrou-se que este polipéptido induz a proliferação e produção de IFN- $\gamma$  em preparações de PBMC utilizando os ensaios descritos anteriormente.

A partir de filtrado de cultura de *M. Tuberculosis* foram isolados抗原s solúveis adicionais como se segue. O filtrado de cultura de *M. tuberculosis* foi preparado como descrito anteriormente. A seguir à diálise contra tampão de Bis-Tris propano, a pH 5,5, o fraccionamento foi realizado utilizando cromatografia de permuta aniónica numa coluna Poros QE, 4,6 x 100 mm (*Perseptive Biosystems*) equilibrada em tampão de Bis-Tris propano, pH 5,5. Os polipéptidos foram eluídos com um gradiente linear de NaCl a 0-1,5 M no sistema tampão anterior a um caudal de 10 mL/min. O eluente de coluna foi monitorizado a um comprimento de onda de 214 nm.

As fracções eluindo da coluna de permuta iónica foram agregadas e submetidas a cromatografia de fase reversa utilizando uma coluna Poros R2, 4,6 x 100 mm (*Perseptive Biosystems*). Os polipéptidos foram eluídos da coluna com um gradiente linear de acetonitrilo a 0-100% (TFA a 0,1%) a um caudal de 5 mL/min. O eluente foi monitorizado a 214 nm.

As fracções contendo os polipéptidos eluídos foram liofilizadas e ressuspensas em 80  $\mu$ L de TFA aquoso a 0,1% e adicionalmente submetidas a cromatografia de fase reversa numa coluna Vydac C4, 4,6 x 150 mm (*Western Analytical, Temecula, CA*) com um gradiente linear de acetonitrilo a 0-100% (TFA a 0,1%) a um caudal de 2 mL/min. O eluente foi monitorizado a 214 nm.

A fracção com actividade biológica foi separada num pico principal bem como outros componentes mais pequenos. A

transferência de Western deste pico sobre membrana de PVDF revelou três bandas principais de pesos moleculares de 14 Kd, 20 Kd e 26 Kd. Foi determinado que estes polipéptidos tinham as seguintes sequências N-terminais, respectivamente:

(j)

**Xaa-Asp-Ser-Glu-Lys-Ser-Ala-Thr-Ile-Lys-Val-Thr-Asp-Ala-Ser; (SEQ ID Nº 134)**

(k)

**Ala-Gly-Asp-Thr-Xaa-Ile-Tyr-Ile-Val-Gly-Asn-Leu-Thr-Ala-Asp; (SEQ ID Nº 135)**

e

(l)        Ala-Pro-Glu-Ser-Gly-Ala-Gly-Leu-Gly-Gly-Thr-Val-Gln-Ala-Gly; (SEQ ID Nº 136)

em que Xaa pode ser qualquer aminoácido.

Utilizando os ensaios descritos anteriormente, demonstrou-se que estes polipéptidos induzem a proliferação e produção de IFN- $\gamma$  em preparações de PBMC. As Figs. 1A e B mostram os resultados de tais ensaios utilizando preparações de PBMC a partir de um primeiro e um segundo dador, respectivamente.

As sequências de ADN que codificam os抗igénios designados como (a), (c), (d) e (g) anteriores foram obtidas por rastreio

de uma biblioteca genómica de *M. tuberculosis* utilizando oligónucleotidos degenerados marcados na extremidade com  $^{32}\text{P}$  correspondendo à sequência N-terminal e contendo preferência de codão de *M. tuberculosis*. O rastreio realizado utilizando uma sonda correspondendo ao antigénio (a) anterior identificou um clone tendo a sequência proporcionada em SEQ ID N° 101. O polipéptido codificado por SEQ ID N° 101 é proporcionado em SEQ ID N° 102. O rastreio realizado utilizando uma sonda correspondendo ao antigénio (g) anterior identificou um clone tendo a sequência proporcionada em SEQ ID N° 52. O polipéptido codificado por SEQ ID N° 52 é proporcionado em SEQ ID N° 53. O rastreio realizado utilizando uma sonda correspondendo ao antigénio (d) anterior identificou um clone tendo a sequência proporcionada em SEQ ID N° 24 e o rastreio realizado com uma sonda correspondendo ao antigénio (c) identificou um clone tendo a sequência proporcionada em in SEQ ID N°: 25.

As sequências de aminoácidos anteriores foram comparadas a sequências conhecidas de aminoácidos no gene bank utilizando o sistema *DNA STAR*. A base de dados pesquisada contém cerca de 173000 proteínas e é uma combinação das bases de dados Swiss e PIR juntamente com sequências proteicas traduzidas (Versão 87). Não foram detectadas quaisquer homologias significativas às sequências de aminoácidos para os antigénios (a)-(h) e (1).

Verificou-se que a sequência de aminoácidos para o antigénio (i) era homóloga a uma sequência do *M. leprae*. A sequência de comprimento total de *M. leprae* foi amplificada a partir de ADN genómico utilizando a sequência obtida a partir do GENBANK. Esta sequência foi depois utilizada para rastrear a biblioteca de *M. tuberculosis* descrita a seguir no Exemplo 2 e

foi obtida uma cópia de comprimento total do homólogo de *M. tuberculosis* (SEQ ID Nº 99).

Verificou-se que a sequência de aminoácidos para o antigénio (j) era homóloga a uma proteína conhecida de *M. tuberculosis* traduzida a partir de uma sequência de ADN. Tanto quanto a requerente sabe, não foi anteriormente demonstrado que esta proteína possuía uma actividade estimuladora de células T. Verificou-se que a sequência de aminoácidos para o antigénio (k) estava relacionada com uma sequência do *M. leprae*.

Nos ensaios de proliferação e IFN- $\gamma$  descritos anteriormente, utilizando três dadores positivos para PPD, os resultados para antigénios representativos proporcionados anteriormente são apresentados na Tabela 1:

TABELA 1

<u>RESULTADOS DOS ENSAIOS DE PROLIFERAÇÃO DE PBMC E IFN-<math>\gamma</math></u>		
Sequência	Proliferação	IFN- $\gamma$
(a)	+	-
(c)	+++	+++
(d)	++	++
(g)	+++	+++
(h)	+++	+++

Na Tabela 1, as respostas que proporcionaram um índice de estimulação (SI) entre 2 e 4 (em comparação com células cultivadas apenas em meio) foram pontuadas como +, um SI de 4-8 ou 2-4 a uma concentração de 1 µg ou inferior foi pontuado como ++ e um SI superior a 8 foi pontuado como +++. Verificou-se que o antigénio de sequência (i) tinha um SI elevado (+++) para um dador e SI inferior (++ e +) para os outros dois dadores, tanto nos ensaios de proliferação como de IFN-γ. Estes resultados indicam que estes antigénios são capazes de induzir a proliferação e/ou produção de interferão γ.

## EXEMPLO 2

### UTILIZAÇÃO DE SOROS DE DOENTES PARA ISOLAR ANTIGÉNIOS DE *M. TUBERCULOSIS*

Este exemplo ilustra o isolamento de antigénios a partir de lisado de *M. tuberculosis* por rastreio como soro de indivíduos infectados com o *M. Tuberculosis*.

H37Ra de *M. tuberculosis* desidratado (*Difco Laboratories*) foi adicionado a uma solução de NP40 a 2% e homogeneizado alternadamente três vezes. A suspensão resultante foi centrifugada a 13000 rpm em tubos de microcentrifugadora e o sobrenadante passado por um filtro de seringa de 0,2 micrones. O filtrado foi ligado a esférulas Macro Prep DEAE (*BioRad, Hercules, CA*). As esférulas foram extensivamente lavadas com Tris a 20 mM, pH 7,5 e as proteínas ligadas eluídas com NaCl a 1 M. O eluído de NaCl a 1 M foi dialisado, de um dia para o outro, contra Tris a 10 mM, pH 7,5.

A solução dialisada foi tratada com ADNase e ARNase a 0,05 mg/mL, durante 30 min., à temperatura ambiente, e depois com  $\alpha$ -D-manosidase, 0,5 U/mg a pH 4,5 durante 3-4 horas, à temperatura ambiente. Após regressar a pH 7,5, o material foi fraccionado por meio de FPLC com uma coluna Bio Scale-Q-20 (BioRad). As fracções foram combinadas em nove agregados, concentradas num Centriprep 10 (Amicon, Beverley, MA) e depois rastreadas por transferência Western para actividade serológica utilizando um agregado sérico de doentes infectados com *M. Tuberculosis* que não era imunorreactivo com outros抗igénios da presente invenção.

A fracção mais reactiva foi corrida em SDS-PAGE e transferida para PVDF. Foi cortada uma banda a, aproximadamente, 85 Kd produzindo a sequência:

(m)

**Xaa-Tyr-Ile-Ala-Tyr-Xaa-Thr-Thr-Ala-Gly-Ile-Val-Pro-Gly-Lys-Ile-Asn-Val-His-Leu-Val; (SEQ ID N° 137)**

em que Xaa pode ser qualquer aminoácido.

A comparação desta sequência com aquelas no gene bank, como descrito anteriormente, não revelou quaisquer homologias significativas com sequências conhecidas.

### EXEMPLO 3

#### PREPARAÇÃO DE SEQUÊNCIAS DE ADN CODIFICANDO ANTIGÉNIOS DE *M. TUBERCULOSIS*

Este exemplo ilustra a preparação de sequências de ADN codificando antigénios de *M. tuberculosis* por rastreio de uma biblioteca de expressão de *M. tuberculosis* com soros obtidos a partir de doentes infectados com *M. tuberculosis*, ou com anti-soros deduzidos contra antigénios solúveis de *M. tuberculosis*.

#### A. PREPARAÇÃO DE ANTIGÉNIOS SOLÚVEIS DE *M. TUBERCULOSIS* UTILIZANDO ANTI-SOROS DE COELHO

O ADN genómico foi isolado a partir da estirpe H37Ra de *M. tuberculosis*. O ADN foi aleatoriamente cortado e utilizado para construir uma biblioteca de expressão utilizando o sistema de expressão Lambda ZAP (*Stratagene*, La Jolla, CA). Os anti-soros de coelho foram gerados contra proteínas secretórias das estirpes H37Ra, H37Rv e Erdman de *M. tuberculosis* por imunização de um coelho com sobrenadante concentrado das culturas de *M. tuberculosis*. Especificamente, o coelho foi primeiro imunizado subcutaneamente com 200 µg de抗igénio proteico num volume total de 2 mL contendo 10 µg de dipéptido muramilo (*Calbiochem*, La Jolla, CA) e 1 mL de adjuvante incompleto de Freund. Quatro semanas mais tarde o coelho foi submetido a um reforço, subcutaneamente, com 100 µg de抗igénio em adjuvante incompleto de Freund. Por fim, o coelho foi imunizado intravenosamente quatro semanas mais tarde com 50 µg de抗igénio proteico. Os anti-soros foram utilizados para rastrear a biblioteca de

expressão como descrito em Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY, 1989. As placas de bacteriófago expressando抗igénios imunorreactivos foram purificados. O fagemídeo das placas foi recuperado e as sequências nucleotídicas dos clones de *M. tuberculosis* deduzidas.

Foram purificados trinta e dois clones. Destes, 25 representam sequências que não tinham sido anteriormente identificadas em *M. Tuberculosis* humano. Os抗igénios recombinantes foram expressos e os抗igénios purificados utilizados na análise imunológica descrita no Exemplo 1. As proteínas foram induzidas por IPTG e purificadas por eluição em gel, como descrito em Skeiky et al., 1. *Exp. Med.* 181: 1527-1537, 1995. As sequências representativas de moléculas de ADN identificadas neste rastreio são proporcionadas em SEQ ID N°: 1-25. As correspondentes sequências de aminoácidos previstas são mostradas em SEQ ID N°: 63-87.

Em relação à comparação destas sequências com sequências conhecidas no gene bank utilizando as bases de dados descritas anteriormente, verificou-se que os clones a seguir designados por TbRA2A, TbRA16, TbRA18, e TbRA29 (SEQ ID N°: 76, 68, 70, 75) mostram alguma homologia com sequências identificadas anteriormente em *Mycobacterium leprae* mas não em *M. tuberculosis*. TbRA11, TbRA26, TbRA28 e TbDPEP (SEQ ID N°: 65, 73, 74, 53) foram identificados anteriormente em *M. tuberculosis*. Não se verificaram quaisquer homologias significativas com TbRA1, TbRA3, TbRA4, TbRA9, TbRA10, TbRA13, TbRA17, TbRA19, TbRA29, TbRA32, TbRA36 e os clones de sobreposição TbRA35 e TbRA12 (SEQ ID N°: 63, 77, 81, 82, 64, 67,

69, 71, 75, 78, 80, 79, 66). O clone TbRa24 está em sobreposição com o clone TbRa29.

Os resultados dos ensaios de proliferação de PBMC e interferão γ realizados em抗igénios recombinantes representativos e utilizando preparações de células T de diversos doentes diferentes imunes a *M. tuberculosis*, são apresentados nas Tabelas 2 e 3, respectivamente.

TABELA 2

Antigénio	Doente												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
TbRa1	-	-	±	++	-	-	±	±	-	-	+	±	-
TbRa3	-	±	++	-	±	-	-	++	±	-	-	-	-
TbRa9	-	-	nt	nt	++	++	nt						
TbRa10	-	-	±	±	±	+	nt	±	-	+	±	±	-
TbRa11	±	±	+	++	++	+	nt	-	++	++	++	±	nt
TbRa12	-	-	+	+	±	++	+	±	±	-	+	-	-
TbRa16	nt	nt	nt	nt	-	+	nt						
TbRa24	nt	nt	nt	nt	-	-	nt						
TbRa26	-	+	nt	nt	-	-	nt						
TbRa29	nt	nt	nt	nt	-	-	nt						
TbRa35	++	nt	++	++	++	++	nt	++	++	++	++	++	nt

RESULTADOS DE PROLIFERAÇÃO DE PBMC PARA ANTIGÉNIOS SOLÚVEIS

REPRESENTATIVOS

Antigénio	Doente												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
TbRaB	nt	nt	nt	nt	-	-	nt						
TbRaC	nt	nt	nt	nt	-	-	nt						
TbRaD	nt	nt	nt	nt	-	-	nt						
AAMK	-	-	±	-	-	-	nt	-	-	-	nt	±	nt
YY	-	-	-	-	-	-	nt	-	-	-	nt	+	nt
DPEP	-	+	-	++	-	-	nt	++	±	+	±	±	nt
Control o	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

nt = não testado

TABELA 3

Antigénio	Doente												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
TbRa1	+	++		+++	+	-		±	-	-	+	±	-
TbRa3	-	±	++	-	±	-	-	++	±	-	-	-	-
TbRa9	++	+	nt	nt	++	-	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
ThRa10	+	+	±	±	±	+	nt	±	-	+	±	±	-
TbRa11		±	+	++	++	+	nt	-	++	++	++	±	nt
TbRa12	-	-	+	+	±	+++	+	±	±	-	+	-	-
TbRa16	nt	nt	nt	nt	+	+	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
TbRa24	nt	nt	nt	nt	+	-	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
TbRa26	++	++	nt	nt	+	+	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
TbRa29	nt	nt	nt	nt	+	-	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
TbRa35	++	nt	++	++	+++	+++	nt	++	++	+++	+++	++	nt
TbRaB	nt	nt	nt	nt	++	+	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
TbRaC	nt	nt	nt	nt	+	+	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
TbRaD	nt	nt	nt	nt	+	+	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
AAMK	-	-	±	-	-	-	nt	-	-	-	nt	±	nt
YY	-	-	-	-	-	-	nt	-	-	-	nt	+	nt
DPEP	+	+	+	+++	+	-	nt	+++	±	+	±	±	nt
Control o	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nt = não testado													

Nas Tabelas 2 e 3, as respostas que proporcionaram um índice de estimulação (SI) compreendido entre 1,2 e 2 (em comparação com células cultivadas apenas em meio) foram pontuadas como  $\pm$ , um SI de 2-4 foi pontuado como +, enquanto um SI de 4-8 ou 2-4 a uma concentração de 1  $\mu$ g ou inferior foi pontuado como ++ e um SI superior a 8 foi pontuado como +++. Adicionalmente, o efeito da concentração na proliferação e produção de interferão  $\gamma$  é mostrado para dois dos antigénios anteriores na Figura anexa. Tanto para a proliferação como produção de interferão  $\gamma$ , o TbRa3 foi pontuado como ++ e TbRa9 como +.

Estes resultados indicam que estes antigénios solúveis podem induzir a proliferação e/ou produção de interferão  $\gamma$  em células T derivadas de um indivíduo imune a *M. tuberculosis*.

B. UTILIZAÇÃO DE SOROS DE DOENTES PARA IDENTIFICAR SEQUÊNCIAS DE ADN CODIFICANDO ANTIGÉNIOS DE *M. TUBERCULOSIS*

A biblioteca de ADN genómico descrita anteriormente e uma biblioteca de H37Rv adicional, foram rastreadas utilizando agregados de soros obtidos a partir de doentes com tuberculose activa. Para preparar a biblioteca de H37Rv, o ADN genómico da estirpe H37Rv de *M. tuberculosis* foi isolado, submetido a digestão parcial de Sau3A e utilizado para construir uma biblioteca de expressão utilizando o sistema de expressão Lambda ZAP (*Stratagene, La Jolla, Ca*). Três agregados diferentes de soros, cada contendo soros obtidos a partir de três indivíduos com doença pulmonar ou pleural activa, foram utilizados no rastreio de expressão. Os agregados foram designados TbL, TbM e TbH, fazendo referência a reactividade relativa com o lisado de

H37Ra (*i. e.*, TbL = reactividade baixa, TbM = reactividade média e TbH = reactividade elevada) no formato ELISA e imunotransferência. Foi igualmente empregue um quarto agregado de soros de sete doentes com tuberculose pulmonar activa. Todos os soros careceram de reactividade aumentada com a proteína de ligação a fosfato H37Ra de *M. tuberculosis* de 38 kD recombinante.

Todos os agregados foram pré-adsorvidos com lisado de *E. Coli* e utilizados para rastrear as bibliotecas de expressão de H37Ra e H37Rv, como descrito em Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY, 1989. As placas de bacteriófago expressando抗igénios imunorreactivos foram purificados. O fagemídeo das placas foi recuperado e as sequências nucleotídicas dos clones de *M. tuberculosis* deduzidas.

Foram purificados trinta e dois clones. Destes, 31 representavam sequências que não tinham sido anteriormente identificadas em *M. tuberculosis* humano. As sequências representativas das moléculas de ADN identificadas são proporcionadas em SEQ ID Nº: 26-51 e 105. Destas, TbH-8 e TbH-8-2 (SEQ. ID Nº. 105) são sequências de ADN não contíguas do mesmo clone, e TbH-4 (SEQ. ID Nº. 43) e TbH-4-FWD (SEQ. ID Nº. 44) são sequências não contíguas do mesmo clone. As sequências de aminoácidos para os抗igénios a seguir identificados como Tb38-1, TbH-4, TbH-8, TbH-9 e TbH-12 são mostradas em SEQ ID Nº: 88-92. A comparação destas sequências com sequências conhecidas no gene bank utilizando as bases de dados identificadas anteriormente não revelou quaisquer homologias significativas com TbH-4, TbH-8, TbH-9 e TbM-3, embora se tenham verificado fracas homologias com TbH-9.

Verificou-se que o TbH-12 era homólogo a uma proteína antigénica de 34 kD identificada anteriormente em *M. paratuberculosis* (Ace. N° S28515). Verificou-se que o Tb38-1 se localizava 34 pares de bases a montante da grelha de leitura aberta para o antigénio ESAT-6 identificado anteriormente em *M. bovis* (N° de Ace. U34848) e em *M. tuberculosis* (Sorensen et al., *Infec. Immun* 63:1710-1717, 1995).

As sondas derivadas de Tb38-1 e TbH-9, ambas isoladas a partir de uma biblioteca de H37Ra, foram utilizadas para identificar clones na biblioteca de H37Rv. O Tb38-1 hibridou a Tb38-1F2, Tb38-1F3, Tb38-1F5 e Tb38-1F6 (SEQ. ID NOS. 112, 113, 116, 118 e 119). (SEQ ID N°: 112 e 113 são sequências não contíguas do clone Tb38-1F2). Foram deduzidas duas grelhas de leitura aberta em Tb38-1F2; uma corresponde a Tb37FL (SEQ. ID NO. 114), a segunda, uma sequência parcial, pode ser a homóloga de Tb38-1 e é denominada Tb38-IN (SEQ. ID N°. 115). A sequência de aminoácidos deduzida de Tb38-1F3 é apresentada em SEQ. ID. NO. 117. Uma sonda de TbH-9 identificou três clones na biblioteca de H37Rv: TbH-9-FL (SEQ. ID N°. 106), que pode ser o homólogo de TbH-9 (R37Ra), TbH-9-1 (SEQ. ID N°. 108) e TbH-9-4 (SEQ. ID N°. 110), sendo todos eles sequências altamente relacionadas com TbH-9. As sequências de aminoácidos deduzidas para estes três clones são apresentadas em SEQ ID N°: 107, 109 e 111.

Os resultados dos ensaios de células T realizados em Tb38-1, ESAT-6 e outros antigénios recombinantes representativos são apresentados nas Tabelas 4A, B e 5, respectivamente, a seguir:

TABELA 4A

<u>RESULTADOS DE PROLIFERAÇÃO DE PBMC PARA ANTIGÉNIOS</u>											
Antigénio	<u>REPRESENTATIVOS</u>										
	Dador										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Tb38.1	+++	+	-	-	-	++	-	+	-	++	+++
ESAT-6	+++	+	+	+	-	+	-	+	+	++	+++
TbH-9	++	++	-	++	±	±	++	++	++	++	++

TABELA 4B

<u>RESULTADOS DE PRODUÇÃO DE INTERFERÃO Y DE PBMC PARA</u>											
Antigénio	<u>ANTIGÉNIOS REPRESENTATIVOS</u>										
	Dador										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Tb38.1	+++	+	-	+	+	+++	-	++	-	+++	+++
ESAT-6	+++	+	+	+	+ -	+	-	+	+	+++	+++
TbH-9	++	++	-	+++	±	±	+++	+++	++	+++	++

TABELA 5

Antigénio	Proliferação			Interferão γ			Total
	Doente	Doente	Doente	Doente	Doente	Doente	
	4	5	6	4	5	6	
TbH9	++	++	++	+++	++	++	13
TbM7	-	+	-	++	+	-	4
TbH5	-	+	+	++	++	++	8
TbL23	-	+	±	++	++	+	7.5
TbH4	-	++	±	++	++	±	7
Controlo	-	-	-	-	-	-	0

Estes resultados indicam que tanto os antigénios de *M. tuberculosis* da invenção como o ESAT-6 podem induzir a proliferação e/ou produção de interferão γ em células T derivadas de um indivíduo imune a *M. tuberculosis*. Tanto quanto a requerente sabe, não foi anteriormente demonstrado que o ESAT-6 estimulava respostas imunes humanas.

Foi construído um conjunto de seis péptidos de sobreposição abrangendo a sequência de aminoácidos do antigénio Tb38-1 utilizando o método descrito no Exemplo 4. As sequências destes péptidos, a seguir designados por pep1-6, são proporcionadas em SEQ ID N°: 93-98, respectivamente. Os resultados de ensaios de células T utilizando estes péptidos são mostrados nas Tabelas 6 e 7. Estes resultados confirmam a existência e ajudam a localizar epitopos de células T dentro de Tb38-1 capazes de

induzir a proliferação e produção de interferão γ em células T derivadas de um indivíduo imune a *M. tuberculosis*.

TABELA 6

RESULTADOS DE PROLIFERAÇÃO DE PBMC PARA ANTIGÉNIOS DE TB38-1													
Antigénio	Doente												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
pep1	-	-	-	-	±	-	-	-	-	±	-	-	+
pep2	±	-	-	-	±	-	-	-	±	±	-	-	+
pep3	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	±
pep4	++	-	-	-	-	-	+	-	±	±	-	-	+
pep5	++	±	-	-	-	-	+	-	±	-	-	-	+
pep6	-	++	-	-	-	-	±	-	±	+	-	-	+
Controlo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

TABELA 7

RESULTADOS DE PRODUÇÃO DE INTERFERÃO γ DE PBMC PARA ANTIGÉNIOS DE TB38-1													
Antigénio	Doente												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
pep1	+	-	-	-	±	-	-	-	-	±	-	-	+
pep2		-	-	-	±	-	-	-	±	±	-	-	+

(continuação)

<u>RESULTADOS DE PRODUÇÃO DE INTERFERÃO Y DE PBMC PARA</u> <u>ANTIGÉNIOS DE TB38-1</u>													
Antigénio	Doente												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
pep3	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	±
pep4	++	-	-	-	-	-	+	-	±	±	-	-	+
pep5	++	±	-	-	-	-	+	-	±	-	-	-	+
pep6	+	++	-	-	-	-	±	-	±	+	-	-	+
Controlo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

#### EXEMPLO 4

#### PURIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE UM POLIPÉPTIDO A PARTIR DE DERIVADO PROTEICO PURIFICADO DE TUBERCULINA

Foi isolado um polipéptido de *M. tuberculosis* a partir de derivado proteico purificado de tuberculina (PPD) como se segue.

O PPD foi preparado como publicado com alguma modificação (Seibert, F. et al., *Tuberculin purified protein derivative. Preparation and analyses of a large quantity for standard. The American Review of Tuberculosis* 44:9-25, 1941).

A estirpe Rv de *M. tuberculosis* foi cultivada durante 6 semanas em meio sintético em frascos rotativos a 37 °C. Os frascos contendo o crescimento bacteriano foram depois aquecidos até 100 °C em vapor de água durante 3 horas. As culturas foram esterilizadas por filtração utilizando um filtro de 0,22 µ e a

fase líquida foi concentrada 20 vezes utilizando uma membrana de exclusão de 3 kD. As proteínas foram precipitadas uma vez com solução de sulfato de amónio a 50% e oito vezes com solução de sulfato de amónio a 25%. As proteínas resultantes (PPD) foram fraccionadas por cromatografia líquida de fase reversa (RP-HPLC) utilizando uma coluna C 18 (7,8 x 300 mM; Waters, Milford, MA) num sistema de HPLC Biocad (*Perseptive Biosystems*. Framingham, MA). As fracções foram eluídas da coluna com um gradiente linear de tampão a 0-100% (TFA a 0,1% em acetonitrilo). O caudal foi de 10 mL/minuto e o eluente foi monitorizado a 214 nm e 280 nm.

Seis fracções foram recolhidas, secas, suspensas em PBS e testadas individualmente em cobaios infectados com o *M. Tuberculosis* para indução de reacção de hipersensibilidade retardada (DTH). Verificou-se que uma fracção induzia uma forte reacção de DTH e foi ainda subsequentemente fraccionada por RP-HPLC numa coluna Vydac C18 microbore (Cat. N° 218TP5115) num HPLC, Modelo 172, *Perkin Elmer/Applied Biosystems Division*. As fracções foram eluídas com um gradiente linear de tampão a 5-100% (TFA a 0,05% em acetonitrilo) com um caudal de 80 µL/minuto. O eluente foi monitorizado a 215 nm. Oito fracções foram recolhidas e testadas para indução de DTH em cobaios infectados com o *M. tuberculosis*. Verificou-se que uma fracção induzia forte DTH de cerca de 16 mm de induração. As outras fracções não induziram DTH detectável. A fracção positiva foi submetida a electroforese em gel de SDS-PAGE e verificou-se que continha uma única banda proteica de, aproximadamente, 12 kD de peso molecular.

Este polipéptido, daqui em diante designado por DPPD, foi sequenciado a partir da extremidade amino utilizando um sequenciador de proteína Procise 492 da *Perkin Elmer/Applied*

*Biosystems Division* como descrito anteriormente e verificou-se que tinha a sequência N-terminal mostrada em SEQ ID No.: 129. A comparação desta sequência com sequências conhecidas no *gene bank*, como descrito anteriormente, não revelou quaisquer homologias. Foram isolados quatro fragmentos de brometo de cianogénio de DPPD e verificou-se que tinham as sequências mostradas em SEQ ID Nº: 130-133.

A capacidade de o抗igénio DPPD estimular as PBMC humanas a proliferarem e produzirem o IFN- $\gamma$  foi ensaiada como descrito no Exemplo 1. Como mostrado na Tabela 8, verificou-se que o DPPD estimula a proliferação e deduz a produção de grandes quantidades de IFN- $\gamma$ ; mais do que aquela deduzida por PPD comercial.

TABELA 8

<u>RESULTADOS DE ENSAIOS DE PROLIFERAÇÃO E INTERFERÃO <math>\gamma</math> PARA</u>			
<u>DPPD</u>			
Dador de PBMC	Estimulador	Proliferação (CPM)	IFN- $\gamma$ (OD <sub>450</sub> )
A	Meio	1089	0,17
	PPD (comercial)	8394	1,29
	DPPD	13451	2,21
B	Meio	450	0,09
	PPD (comercial)	3929	1,26
	DPPD	6184	1,49

(continuação)

<u>RESULTADOS DE ENSAIOS DE PROLIFERAÇÃO E INTERFERÃO γ PARA</u>			
<u>DPPD</u>			
Dador de PBMC	Estimulador	Proliferação (CPM)	IFN-γ (OD <sub>450</sub> )
C	Meio	541	0,11
	PPD (comercial)	8907	0,76
	DPPD	23024	>2,70

#### EXEMPLO 5

#### SÍNTESE DE POLIPÉPTIDOS SINTÉTICOS

Os polipéptidos podem ser sintetizados num sintetizador peptídico Millipore 9050 utilizando a química FMOC com activação de HPTU (hexafluorofosfato de O-Benzotriazole-N,N,N',N'-tetrametilurónio). Uma sequência Gly-Cys-Gly pode ser ligada à extremidade amino do péptido para proporcionar um método de conjugação ou marcação do péptido.

A clivagem dos péptidos do suporte sólido pode ser efectuada utilizando a seguinte mistura de clivagem: ácido trifluoroacético:etanol:ditiol:tioanisole:água:fenol (40:1:2:2:3). Após clivagem durante 2 horas, os péptidos podem ser precipitados em metil-t-butil-éter frio. Os sedimentos peptídicos podem ser depois dissolvidos em água contendo ácido trifluoroacético (TFA) a 0,1% e liofilizados antes de purificação por HPLC de fase reversa de C18. Um gradiente de 0%-60% de acetonitrilo (contendo TFA a 0,1%) em água (contendo TFA a 0,1 %) pode ser utilizado para eluir os péptidos. A seguir

à liofilização das fracções puras, os péptidos podem ser caracterizados utilizando a espectrometria de massa de electrospray e por análise de aminoácidos.

#### LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS

##### (1) INFORMAÇÃO GERAL:

(i) REQUERENTES: *Corixa Corporation*

(ii) TÍTULO DA INVENÇÃO: COMPOSTOS E MÉTODOS PARA IMUNOTERAPIA E DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE

(iii) NÚMERO DE SEQUÊNCIAS: 137

##### (iv) ENDEREÇO DE CORRESPONDÊNCIA:

(A) DESTINATÁRIO: SEED e BERRY LLP

(B) RUA: 6300 Columbia Center, 701 Fifth Avenue

(C) CIDADE: Seattle

(D) ESTADO: Washington

(E) PAÍS: EUA

(F) CÓDIGO POSTAL: 98104-7092

##### (v) SUPORTE INFORMÁTICO:

(A) TIPO DE MEIO: Disquete

(B) COMPUTADOR: IBM PC compatível

(C) SISTEMA OPERATIVO: PC-DOS/MS-DOS

(D) SOFTWARE: PatentIn, Lançamento #1.0. Versão #1.30

(vi) DADOS DO PRESENTE PEDIDO:

(A) NÚMERO DE PEDIDO:

(B) DATA DE APRESENTAÇÃO: 27-AGO-1996

(C) CLASSIFICAÇÃO:

(viii) INFORMAÇÃO DE MANDATÁRIO/AGENTE:

(A) NOME: Maki. David J.

(B) NÚMERO DE REGISTO: 31392

(C) NÚMERO DE REFERÊNCIA/REGISTO: 210121.411PC

(ix) INFORMAÇÃO DE TELECOMUNICAÇÕES:

(A) TELEFONE: (206) 622-4900

(B) TELEFAX: (206) 682-6031

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID Nº:1:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

(A) COMPRIMENTO: 766 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADEIA: simples

(D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:1:

CGAGGCACCG	60
GTAGTTGAA	
CCAAACGCAC	
AATGACGGG	
CAAACGAACG	
GAAGAACACA	
ACCATGAAGA	120
TGGTGAAATC	
GATGCCGCA	
GGTCTGACCG	
CCGCGGCTGC	
AATCGCGGCC	
GCTGCGGCCG	180
GTGTGACTTC	
GATCATGGCT	
GGCGGCCCGG	
TCGTATAACCA	
GATGCAGCCG	
GTCGTCTTCG	240
GCGCGCCACT	
GCCGTTGGAC	
CCGGCATCCG	
CCCCTGACGT	
CCCGACCGCC	
GCCCCAGTTGA	300
CCAGCCTGCT	
CAACAGCCTC	
GCCGATCCCA	
ACGTGTCGTT	
TGCGAACAAAG	
GGCAGTCTGG	360
TCGAGGGCGG	
CATCGGGGC	
ACCGAGGCACG	
GCATGCCGA	
CCACAAGCTG	
AAGAAGGCCG	420
CCGAGCACGG	
GGATCTGCCG	
CTGTCGTTCA	
GCGTACGAA	
CATCCAGCCG	
GCGGCCGCCG	480
GTTCGGCCAC	
CGCCGACGTT	
TCCGTCTCGG	
GTCCGAAGCT	
CTCGTCGCCG	
GTCACGCAGA	540
ACGTACGTT	
CGTGAATCAA	
GGCGGCTGGA	
TGCTGTCACG	
CGCATCGCG	
ATGGAGTTGC	600
TGCAGGCCGC	
AGGGNAACTG	
ATTGGCGGGC	
CGGNTTCAGC	
CCGCTGTTCA	
GCTACGCCGC	660
CCGCCTGGTG	
ACGCGTCCAT	
GTCGAACACT	
CGCGCGTGTA	
GCACGGTGCG	
GTNTGCGCAG	720
GGNCGCACGC	
ACCGCCCGGT	
GCAAGCCGTC	
CTCGAGATAG	
GTGGTGNCTC	
GNCACCAGNG	766
ANCACCCCCN	
NNTCGNCNNNT	
TCTCGNTGNT	
GNATGA	

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:2:

- (A) COMPRIMENTO: 752 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:2:

ATGCATCAC	ATCACCAC	CGATGAAGTC	ACGGTAGAGA	CGACCTCCGT	CTTCCGCGCA	60
GACTTCCTCA	GCGAGCTGGA	CGCTCCTGCG	CAAGCGGTA	CGGAGAGCGC	GGTCTCCGGG	120
GTGGAAGGGC	TCCC GCCGGG	CTCGGCGTTG	CTGGTAGTCA	AACGAGGCC	CAACGCCGGG	180
TCCCGGTTCC	TACTCGACCA	AGCCATCACG	TCGGCTGGTC	GGCATCCGA	CAGCGACATA	240
TTTCTCGACG	ACGTGACCGT	GAGCCGTCGC	CATGCTGAAT	TCCGTTGGA	AAACAACGAA	300
TTCAATGTCG	TCGATGTCGG	GAGTCTAAC	GGCACCTACG	TCAACCGCGA	GCCC GTGGAT	360
TCGGCGGTGC	TGGCGAACCG	CGACGAGGTC	CAGATCGGCA	AGCTCCGGTT	GGTGTTC TTG	420
ACCGGACCCA	AGCAAGGCGA	GGATGACGGG	AGTACCGGGG	GCCC GTGAGC	GCACCCGATA	480
GCCCCCGCGCT	GGCCGGGATG	TCGATCGGGG	CGGTCCCTCCG	ACCTGCTACG	ACCGGATT	540
CCCTGATGTC	CACCATCTCC	AAGATTGAT	TCTTGGGAGG	CTTGAGGGTC	NGGGT GACCC	600
CCCCGCGGGC	CTCATTNNGG	GGTNTCGGCN	GGTTTCACCC	CNTACCNACT	GCCNCCCGGN	660
TTGCNAATT	CT	NTTCTCNCT	GCCCNNAAG	GGACCNNTAN	CTTGCCTN	720
TCCNGGGCCC	NTCCTNGAAN	CCCCNTCCCC	CT			752

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:3:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 813 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:3:

CATATGCATC ACCATCACCA TCACACTTCT AACCGCCCAG CGCGTCGGGG GCGTCGAGCA	60
CCACGCGACA CCGGGCCCGA TCGATCTGCT AGCTTGAGTC TGGTCAGGCA TCGTCGTAG	120
CAGCGCGATG CCCTATGTT GTCGTCGACT CAGATATCGC GGCAATCAA TCTCCGCCT	180
GCGGCCGGCG GTGCTGAAA CTACTCCGG AGGAATTTCG ACGTGCGCAT CAAGATCTC	240
ATGCTGGTCA CGGCTGTCGT TTTGCTCTGT TGTTGGGTG TGGCCACGGC CGCGCCCAAG	300
ACCTACTGCG AGGAGTTGAA AGGCACCGAT ACCGGCCAGG CGTGCCAGAT TCAAATGTCC	360
GACCCGGCCT ACAACATCAA CATCAGCCTG CCCAGTTACT ACCCCGACCA GAAGTCGCTG	420
GAAAATTACA TCGCCAGAC GCGGACAAG TTCCCTAGCG CGGCCACATC GTCCACTCCA	480
CGCGAAGCCC CCTACGAATT GAATATCACC TCGGCCACAT ACCAGTCCGC GATAACGCCG	540
CGTGGTACGC AGGCCGTGGT GCTCAMGGTC TACCACAACG CCGGGGGCAC GCACCCAACG	600
ACCACGTACA AGGCCTTCGA TTGGGACCAG GCCTATCGCA AGCCAATCAC CTATGACACG	660
CTGTGGCAGG CTGACACCGA TCCGCTGCCA GTCGTCTTCC CCATTGTTGC AAGGTGAAC	720
GAGCAACGCA GACCGGGACA ACWGGTATCG ATAGCCGCCN AATGCCGGCT TGGAACCCNG	780
TGAAATTATC ACAACTTCGC AGTCACNAAA NAA	813

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:4:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 447 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:4:

CGGTATGAAC ACGGCCGCGT CCGATAACTT CCAGCTGTCC CAGGGTGGGC AGGGATTTCGC	60
CATTCCGATC GGGCAGGCAGA TGGCGATCGC GGGCCAGATC CGATCGGGTG GGGGGTCACC	120
CACCGTTCAT ATCGGGCCTA CCGCCTTCCT CGGCTTGGGT GTTGTGACA ACAACGGCAA	180
CGGCGCACGA GTCCAACGCG TGTCGGGAG CGCTCCGGCG GCAAGTCTCG GCATCTCCAC	240
CGGCGACGTG ATCACCGCGG TCGACGGCGC TCCGATCAAC TCGGCCACCG CGATGGCGGA	300
CGCGCTTAAC GGGCATCATC CCGGTGACGT CATCTCGGTG AACTGGCAA CCAAGTCGGG	360
CGGCACGCGT ACAGGGAACG TGACATTGGC CGAGGGACCC CCGGCCTGAT TTCGTCGYGG	420
ATACCACCCG CCGGCCGGCC AATTGGA	447

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:5:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 604 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:5:

GTCCCAC TGC GGTCGCCAG TATGTCGCC AGCAAATGTC TGGCAGCCGC CCAACGGAAT	60
CCGGTGATCC GACGTCGCAG GTTGTGAAAC CCGCCGCCGC GGAAGTATCG GTCCATGCCT	120
AGCCCGGCAGA CGGCCAGCGC CGGAATGGCG CGAGTGAGGA GGCAGGGCAAT TTGGCGGGGC	180
CCGGCGACGG NGAGCGCCGG AATGGCGCGA GTGAGGAGGT GGNCAAGTCAT GCCCAGNGTG	240
ATCCAATCAA CCTGNATTG GNCTGNGGGN CCATTTGACA ATCGAGGTAG TGAGCGCAA	300
TGAATGATGG AAAACGGGNG GNGACGTCCG NTGTTCTGGT GGTGNTAGGT GNCTGNCTGG	360

NGTNGNGGNT ATCAGGATGT TCTTCGNCGA AANCTGATGN CGAGGAACAG GGTGTNCCCG	420
NNANNCCNAN GGNGTCCNAN CCCNNNNTCC TCGNCGANAT CANANAGNCG NTTGATGNGA	480
NAAAAGGGTG GANCAGNNNN AANTNGNGGN CCNAANAANC NNNANNGNNG NNAGNTNGNT	540
NNNTNTNNNC ANNNNNNNTG NNGNNGNNCN NNNCAANCNN NTNNNNNGNAA NNGGNTTNTT	600
<b>NAAT</b>	<b>604</b>

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:6:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 633 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:6:

TTGCANGTCG AACCACCTCA CAAAGGGAA CAAAAGCTNG AGCTCCACCG CGGTGGCGGC	60
CGCTCTAGAA CTAGTGKATM YYYCKGGCTG CAGSAATYCG GYACGAGCAT TAGGACAGTC	120
TAACGGTCCT GTTACGGTGA TCGAATGACC GACGACATCC TGCTGATCGA CACCGACGAA	180
CGGGTGCAGA CCCTCACCCCT CAACCGGCCG CAGTCCCQYA ACGCGCTCTC GGCGGCCCTA	240
CGGGATCGGT TTTTCGCGGY GTTGGYCGAC GCCGAGGYCG ACGACGACAT CGACGTCGTC	300
ATCCTCACCG GYGCCGATCC GGTGTTCTGC GCCGGACTGG ACCTCAAGGT AGCTGGCCGG	360
GCAGACCGCG CTGCCGGACA TCTCACCGCG GTGGGCGGCC ATGACCAAGC CGGTGATCGG	420
CGCGATCAAAC GGCGCCGCGG TCACCGGCCG GCTCGAACTG GCGCTGTACT GCGACATCCT	480
GATCGCCTCC GAGCACGCCG GCTTCGNCGA CACCCACGCC CGGGTGGGCC TGCTGCCAC	540
CTGGGGACTC AGTGTGTGCT TGCCGAAAA GGTCGGCATC GGNCTGGGCC GGTGGATGAG	600
CCTGACCGGC GACTACCTGT CCGTGACCGA CGC	633

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:7:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 1362 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:7:

CGACGACGAC	GGCGCCGGAG	AGCGGGCGCG	AACGGCGATC	GACGCCGGCCC	TGGCCAGAGT	60
CGGCACCACC	CAGGAGGGAG	TCGAATCATG	AAATTTGTCA	ACCATATTGA	GCCCCGTCGCG	120
CCCCGCCAG	CCGGCGGCGC	GGTCGCCAG	GTCTATGCCG	AGGCCCGCCG	CGAGTTCGGC	180
CGGCTGCCG	AGCCGCTCGC	CATGCTGTCC	CCGGACGAGG	GACTGCTCAC	CGCCGGCTGG	240
GCGACGTTGC	GCGAGACACT	GCTGGTGGC	CAGGTGCCGC	GTGGCCGCAA	GGAAGCCGTC	300
GCCGCCGCCG	TCGCGGCCAG	CCTGCGCTGC	CCCTGGTGCG	TCGACGCACA	CACCACCATG	360
CTGTACGCGG	CAGGCCAAC	CGACACCGCC	GCGCGATCT	TGGCCGGCAC	AGCACCTGCC	420
GCCGGTGACC	CGAACCGGCC	GTATGTGGCG	TGGCGGCAG	GAACCGGGAC	ACCGGCGGGA	480
CCGCCGGCAC	CGTTGGCCC	GGATGTCGCC	GCCGAATACC	TGGCACCAC	GGTGCAATT	540
CACTTCATCG	CACGCCCTGGT	CCTGGTGCTG	CTGGACGAAA	CCTTCCTGCC	GGGGGGCCCG	600
CGCGCCCAAC	AGCTCATGCG	CCGCGCCGGT	GGACTGGTGT	TCGCCCCCAA	GGTGCACGCG	660
GAGCATCGGC	CGGGCCGCTC	CACCCGCCGG	CTCGAGCCGC	GAACGCTGCC	CGACGATCTG	720
GCATGGCAA	CACCGTCCGA	GCCCATAGCA	ACCGCGTTCG	CCCGCGCTCAG	CCACCACTG	780
GACACCGCGC	CGCACCTGCC	GCCACCGACT	CGTCAGGTGG	TCAGGCGGGT	CGTGGGGTCG	840
TGGCACGGCG	AGCCAATGCC	GATGAGGAGT	CGCTGGACGA	ACGAGCACAC	CGCCGAGCTG	900

CCCGCCGACC TGCACCGGCC CACCCGTCTT GCCCTGCTGA CGGGCCTGGC CCCGCATCAG	960
GTGACCGACG ACGACGTCGC CGCGGCCCGA TCCCTGCTCG ACACCGATGC GGCGCTGGTT	1020
GGCGCCCTGG CCTGGGCCGC CTTCACCGCC GCGCGGCCGA TCGGCACCTG GATCGGCGCC	1080
GCCGCCGAGG GCCAGGTGTC GCGGCAAAAC CCGACTGGGT GAGTGTGCAG GCCCTGTCGG	1140
TAGGGTGTCA TCGCTGGCCC GAGGGATCTC GCGGCAGGCGA ACGGAGGTGG CGACACAGGT	1200
GGAAGCTGCG CCCACTGGCT TGCGCCCCAA CGCCGTCTG GGCGTTCGGT TGGCCGCACT	1260
GGCCGATCAG GTGCGCGCCG GCCCTGGCC GAAGGTCCAG CTCAACGTGC CGTCACCGAA	1320
GGACCGGACG GTCACCGGGG GTCACCCCTGC GCGCCCAAGG AA	1362

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:8:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 1458 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:8:

GCGACGACCC CGATATGCCG GGCACCGTAG CGAAAGCCGT CGCCGACGCA CTCGGCGCG	60
GTATCGCTCC CGTTGAGGAC ATTCAAGGACT GCGTGGAGGC CC GGCTGGGG GAAGCCGGTC	120
TGGATGACGT GGCCCGTGT TACATCATCT ACCGGCAGCG GCGCGCCGAG CTGCGGACGG	180
CTAAGGCCTT GCTCGCGTG CGGGACGAGT TAAAGCTGAG CTTGGCGGCC GTGACGGTAC	240
TGCGCGAGCG CTATCTGCTG CACGACGAGC AGGGCCGGCC GGCGAGTCG ACCGGCGAGC	300
TGATGGACCG ATCGGCGCGC TGTGTCGCGG CGGCGAGGA CCAGTATGAG CGGGCTCGT	360
CGAGGCAGGTG GGCGAGCGG TTGCCACGC TATTACGCAA CCTGGAATT CTGCCAATT	420
CGCCCCACGTT GATGAACTCT GGCACCGACC TGGGACTGCT CGCCGGCTGT TTTGTTCTGC	480

CGATTGAGGA TTGCTGCAA TCGATCTTG CGACGCTGGG ACAGGCCGC GAGCTGCAGC	540
GGGCTGGAGG CGGCACCGGA TATGCGTTCA GCCACCTGCG ACCCGCCGGG GATCGGGTGG	600
CCTCCACGGG CGGCACGGCC AGCGGACCGG TGTCGTTCT ACGGCTGTAT GACAGTGCCG	660
CGGGTGTGGT CTCCATGGGC GGTCGCCGGC GTGGCGCCTG TATGGCTGTG CTTGATGTGT	720
CGCACCCGGA TATCTGTGAT TTGTCACCG CCAAGGCCGA ATCCCCAGC GAGCTCCGC	780
ATTTCAACCT ATCGGTTGGT GTGACCGACG CGTTCTGCG GGCGCTCGAA CGAACGGCC	840
TACACCGGCT GGTCAATCCG CGAACCGGCA AGATCGTCGC GCGGATGCC GCGGCCGAGC	900
TGTTGACGC CATCTGCAA GCCGCGCACG CCGGTGGCGA TCCCGGGCTG GTGTTCTCG	960
ACACGATCAA TAGGGCAAAC CCGGTGCCGG GGAGAGGCCG CATCGAGGCG ACCAACCCGT	1020
GCGGGGAGGT CCCACTGCTG CCTTACGAGT CATGTAATCT CGGCTCGATC AACCTCGCCC	1080
GGATGCTCGC CGACGGTCGC GTCGACTGGG ACCGGCTCGA GGAGGTCGCC GGTGTGGCGG	1140
TGCGGTTCT TGATGACGTC ATCGATGTCA GCCGCTACCC CTTCCCCGAA CTGGGTGAGG	1200
CGGCCCGCGC CACCCGCAAG ATCGGGCTGG GAGTCATGGG TTTGGCGGAA CTGCTTGCCTG	1260
CACTGGGTAT TCCGTACGAC AGTGAAGAAG CCGTGCCTT AGCCACCCGG CTCATGCGTC	1320
GCATACAGCA GGCGGCGCAC ACGGCATCGC GGAGGCTGGC CGAAGAGCGG GGCGCATTCC	1380
CGGCGTTCAC CGATAGCCGG TTGCGCGGT CGGGCCCGAG GCGCAACGCA CAGGTACCT	1440
CCGTCGCTCC GACGGGCA	1458

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:9:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 862 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:9:

ACGGTGTAAT CGTGCTGGAT CTGGAACCGC GTGGCCCGCT ACCTACCGAG ATCTACTGGC	60
GGCGCAGGGG GCTGGCCCTG GGCAATCGCG TCGTCGTAGT CGGGATCGCG GTGGCCATCG	120
TCATCGCCTT CGTCGACAGC AGCGCCGGTG CCAAACCGGT CAGCGCCGAC AAGCCGGCCT	180
CCGCCAGAG CCATCCGGC TCGCCGGCAC CCCAAGCACC CCAGCCGGCC GGGCAAACCG	240
AAGGTAACGC CGCCGCGGCC CGGCCGCAGG GCCAAAACCC CGAGACACCC ACGCCCACCG	300
CCGCGGTGCA GCCGCCGCCG GTGCTCAAGG AAGGGGACGA TTGCCCCGAT TCGACGCTGG	360
CCGTCAAAGG TTTGACCAAC GCGCCGCAGT ACTACGTCGG CGACCAGCCG AAGTTCACCA	420
TGGTGGTCAC CAACATCGGC CTGGTGTCCCT GTAAACGCGA CGTTGGGCC GCGGTGTTGG	480
CCGCCTACGT TTACTCGCTG GACAACAAGC GGTTGTGGTC CAACCTGGAC TGCGCCCGCT	540
CGAATGAGAC GCTGGTCAAG ACGTTTCCC CCGGTGAGCA GGTAACGACC GCGGTGACCT	600
GGACCGGGAT GGGATCGCG CCGCGCTGCC CATTGCCGCG GCCGGCGATC GGGCCGGGCA	660
CCTACAATCT CGTGGTACAA CTGGGCAATC TGCGCTCGCT GCCGGTTCCG TTCATCCTGA	720
ATCAGCCGCC GCCGCCGCC GGGCCGGTAC CCGCTCCGGG TCCAGCGCAG GCGCCTCCGC	780
CGGAGTCTCC CGCGCAAGGC GGATAATTAT TGATCGCTGA TGGTCGATTG CGCCAGCTGT	840
GACAACCCCT CGCCTCGTGC CG	862

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:10:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 622 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:10:

TTGATCAGCA CCGGCAAGGC GTCACATGCC TCCCTGGGTG TGCAGGTGAC CAATGACAAA	60
GACACCCCGG GCGCCAAGAT CGTCGAAGTA GTGGCCGGTG GTGCTGCCGC GAACGCTGGA	120
GTGCCGAAGG GCGTCGTTGT CACCAAGGTC GACGACCGCC CGATCAACAG CGCGGACGCG	180
TTGGTTGCCG CCGTGC GGTC CAAAGCGCCG GGC GCCACGG TGGCGCTAAC CTTTCAGGAT	240
CCCTCGGGCG GTAGCCGCAC AGT GCAAGTC ACCCTCGGCA AGGCGGAGCA GTGATGAAGG	300
TCGCCGCGCA GTGTTCAAAG CTCGGATATA CGGTGGCACC CATGGAACAG CGTGC GGAGT	360
TGGTGGTTGG CCGGGCACTT GTCGTCGTCG TTGACGATCG CACGGCGCAC GGCGATGAAG	420
ACCACAGCGG GCCGCTTGTC ACCGAGCTGC TCACCGAGGC CGGGTTTGTT GTCGACGGCG	480
TGGTGGCGGT GTCGGCCGAC GAGGTCGAGA TCCGAAATGC GCTGAACACA GCGGTGATCG	540
GCGGGGTGGA CCTGGTGGTG TCGGTGGCG GGACCGGNGT GACGNCTCGC GATGTCACCC	600
CGGAAGGCCAC CCGNGACATT CT	622

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:11:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 1200 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:11:

GGCGCAGCGG TAAGCCTGTT GGCGCCGGC ACAC TGGTGT TGACAGCATG CGGCGGTGGC	60
ACCAACAGCT CGTCGTCA GG CGCAGGCGGA ACGTCTGGGT CGGTGCACTG CGGCGGCAAG	120
AAGGAGCTCC ACTCCAGCGG CTCGACCGCA CAAGAAAATG CCATGGAGCA GTTCGTCTAT	180

GCCTACGTGC GATCGTGCCC	240
GGGCTACACG TTGGACTACA	
ACGCCAACGG GTCCGGTGCC	
GGGGTGACCC AGTTTCTCAA	300
CAACGAAACC GATTCGCGG	
GCTCGGATGT CCCGTTGAAT	
CCGTCGACCG GTCAACCTGA	360
CCGGTCGGCG GAGCGGTGCG	
GTTCCCCGGC ATGGGACCTG	
CCGACGGTGT TCGGCCGAT	420
CGCGATCACCC TACAATATCA	
AGGGCGTGAG CACGCTGAAT	
CTTGACGGAC CCAC TACCGC	480
CAAGATTTC AACGGCACCA	
TCACCGTGTG GAATGATCCA	
CAGATCCAAG CCCTCAACTC	540
CGGCACCGAC CTGCCGCAA	
CACCGATTAG CGTTATCTTC	
CGCAGCGACA AGTCCGGTAC	600
GTGGACAAC TTCCAGAAAT	
ACCTCGACGG TGATCCAAC	
GGGGCGTGGG GCAAAGGCAC	660
CAGCGAAACG TTCAGCGGGG	
GCGTCGGCGT CGGGCCAGC	
GGGAACAAACG GAACGTCGGC	720
CCTACTGCAG ACGACCGACG	
GGTCGATCAC CTACAACGAG	
TGGTCGTTTG CGGTGGTAA	780
GCAGTTAAC ATGGCCAGA	
TCATCACGTC GGCGGGTCCG	
GATCCAGTGG CGATCACCAC	840
CGAGTCGGTC GGTAAGACAA	
TCGCCGGGCA CAAGATCATG	
GGACAAGGCA ACGACCTGGT	900
ATTGGACACG TCGTCGTTCT	
ACAGACCCAC CCAGCCTGGC	
TCTTACCCGA TCGTGCCTGGC	960
GACCTATGAG ATCGTCTGCT	
CGAAATACCC GGATGCGACG	
ACCGGTACTG CGGTAAGGGC	1020
GTTTATGCAA GCCGCGATTG	
GTCCAGGCCA AGAAGGCCTG	
GACCAATACG GCTCCATTCC	1080
GTTGCCAAA TCGTTCCAAG	
CAAATTGGC GGCGCGGTG	
AATGCTATTT CTTGACCTAG	1140
TGAAGGAAAT TCGACGGTGA	
GCGATGCCGT TCCGCAGGTA	
GGGTCGCAAT TTGGGCCGTA	1200
TCAGCTATTG CGGCTGCTGG	
GCCGAGGCAG GATGGGCGAG	

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:12:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 1155 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:12:

GCAAGCAGCT GCAGGTCGTG CTGTTCGACG AACTGGGCAT GCCGAAGACC AACGCACCA	60
AGACCCGGCTA CACCACGGAT GCCGACGCGC TGCAAGTCGTT GTTCGACAAG ACCGGGCATC	120
CGTTTCTGCA ACATCTGCTC GCCCACCGCG ACGTCACCCG GCTCAAGGTC ACCGTGACG	180
GGTTGCTCCA AGCGGTGGCC GCCGACGGCC GCATCCACAC CACGTTCAAC CAGACGATCG	240
CCCGCAGCCGG CGCGCTCTCC TCGACCGAAC CCAACCTGCA GAACATCCCG ATCCGCACCG	300
ACGCGGGCCG GCGGATCCGG GACGCGTTCG TGGTCGGGA CGGTTACGCC GAGTTGATGA	360
CGGCCGACTA CAGCCAGATC GAGATGCGGA TCATGGGGCA CCTGTCCGGG GACGAGGGCC	420
TCATCGAGGC GTTCAACACC GGGGAGGACC TGTATTGTT CGTCGCGTCC CGGGTGTTCG	480
GTGTGCCCCAT CGACGAGGTC ACCGGCGAGT TGCAGCGCCG GGTCAAGGCG ATGTCCTACG	540
GGCTGGTTTA CGGGTTGAGC GCCTACGGCC TGTGCGAGCA GTTGAAAATC TCCACCGAGG	600
AAGCCAACGA GCAGATGGAC GCGTATTCG CCCGATTCTG CGGGGTGCGC GACTACCTGC	660
GGCCCGTAGT CGAGCGGGCC CGCAAGGACG GCTACACCTC GACGGTGCTG GGCGCTGCC	720
GCTACCTGCC CGAGCTGGAC AGCAGCAACC GTCAAGTGC GGAGGCCGCC GAGCGGGCGG	780
CGCTGAACGC GCCGATCCAG GGCAGCGCGG CCGACATCAT CAAGGTGGCC ATGATCCAGG	840
TCGACAAGGC GCTCAACGAG GCACAGCTGG CGTCGCGCAT GCTGCTGCAG GTCCACGACG	900
AGCTGCTGTT CGAAATCGCC CCCGGTGAAC GCGAGCGGGT CGAGGCCCTG GTGCGCGACA	960
AGATGGGCAGG CGCTTACCCG CTCGACGTCC CGCTGGAGGT GTCGGTGGGC TACGGCCGCA	1020
GCTGGGACGC GGCGCGCAC TGAGTGCCGA GCGTGCACTCT GGGGCGGGAA TTGGCGATT	1080
TTTCCGCCCT GAGTTACGC TCGCGCAAT CGGGACCGAG TTTGTCCAGC GTGTACCGT	1140
CGAGTAGCCT CGTCA	1155

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:13:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 1771 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:13:

GAGCGCCGTC	TGGTGTGTTGA	ACGGTTTAC	CGGTCGGCAT	CGGCACGGGC	GTTGCCGGT	60
TCGGGCCTCG	GGTTGGCGAT	CGTCAAACAG	GTGGTGCTCA	ACCACGGCGG	ATTGCTGCGC	120
ATCGAAGACA	CCGACCCAGG	CGGCCAGCCC	CCTGGAACGT	CGATTTACGT	GCTGCTCCCC	180
GGCCGTCGGA	TGCCGATTCC	GCAGCTTCCC	GCTGCGACGG	CTGGCGCTCG	GAGCACGGAC	240
ATCGAGAACT	CTCGGGGTTTC	GGCGAACGTT	ATCTCAGTGG	AATCTCAGTC	CACGCGCGCA	300
ACCTAGTTGT	GCAGTTACTG	TTGAAAGCCA	CACCCATGCC	AGTCCACGCA	TGGCCAAGTT	360
GGCCCGAGTA	GTGGGCCTAG	TACAGGAAGA	GCAACCTAGC	GACATGACGA	ATCACCCACG	420
GTATTGCCA	CCGCCGCAGC	AGCCGGAAC	CCCAGGTTAT	GCTCAGGGGC	AGCAGCAAAC	480
GTACAGCCAG	CAGTCGACT	GGCGTTACCC	ACCGTCCCCG	CCCCCGCAGC	CAACCCAGTA	540
CCGTCAACCC	TACGAGGCCTG	TGGGTGGTAC	CCGGCCGGGT	CTGATACCTG	GGGTGATTCC	600
GACCATGACG	CCCCCTCCTG	GGATGGTTCG	CCAACGCCCT	CGTGCAGGCA	TGTTGGCCAT	660
CGGCGCGGTG	ACGATAGCGG	TGGTGTCCGC	CGGCATCGGC	GGCGCGGCCG	CATCCCTGGT	720
CGGGTTCAAC	CGGGCACCCG	CCGGCCCCAG	CGCGGGCCCA	GTGGCTGCCA	GCGCGGCC	780
AAGCATCCCC	GCAGCAAACA	TGCCGCCGGG	GTCGGTCGAA	CAGGTGGCGG	CCAAGGTGGT	840
GCCCCAGTGTC	GTCATGTTGG	AAACCGATCT	GGGCCGCCAG	TCGGAGGAGG	GCTCCGGCAT	900
CATTCTGTCT	GCCGAGGGGGC	TGATCTTGAC	CAACAACCAC	GTGATCGCGG	CGGCCGCCAA	960

GCCTCCCCTG	GGCAGTCGC	CGCCGAAAAC	GACGGTAACC	TTCTCTGACG	GGCGGACCGC	1020
ACCTTCACG	GTGGTGGGG	CTGACCCCAC	CAGTGATATC	GCCGTCGTCC	GTGTTCAAGG	1080
CGTCTCCGGG	CTCACCCGA	TCTCCCTGGG	TTCTCCTCG	GACCTGAGGG	TCGGTCAGCC	1140
GGTGCTGGCG	ATCGGGTCGC	CGCTCGTTT	GGAGGGCACC	GTGACCACGG	GGATCGTCAG	1200
CGCTCTCAAC	CGTCCAGTGT	CGACGACCGG	CGAGGCCGGC	AACCAGAACAA	CCGTGCTGGA	1260
CGCCATTCAAG	ACCGACGCCG	CGATCAACCC	CGGTAACTCC	GGGGCGCGC	TGGTGAACAT	1320
GAACGCTCAA	CTCGTCGGAG	TCAACTCGGC	CATTGCCACG	CTGGGCGCGG	ACTCAGCCGA	1380
TGCGCAGAGC	GGCTCGATCG	GTCTCGTTT	TGCGATTCCA	GTGACCCAGG	CCAAGCGCAT	1440
CGCCGACGAG	TTGATCAGCA	CCGGCAAGGC	GTCACATGCC	TCCCTGGGTG	TGCAGGTGAC	1500
CAATGACAAA	GACACCCCGG	GCGCCAAGAT	CGTCGAAGTA	GTGGCCGGTG	GTGCTGCCGC	1560
GAACGCTGGA	GTGCCGAAGG	GCGTCGTTGT	CACCAAGGTC	GACGACCGCC	CGATCAACAG	1620
CGCGGACGCG	TTGGTTGCCG	CCGTGCGGTC	CAAAGCGCCG	GGGCCACGG	TGGCGCTAAC	1680
CTTCAGGAT	CCCTCGGGCG	GTAGCCGCAC	AGTGCAAGTC	ACCCCTGGCA	AGGCGGAGCA	1740
GTGATGAAGG	TCGCCGCGCA	GTGTTCAAAG	C			1771

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:14:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 1058 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:14:

CTCCACCGCG	GTGGCGGCCG	CTCTAGAACT	AGTGGATCCC	CCGGGCTGCA	GGAATTCCGC	60
ACGAGGATCC	GACGTGCGAG	GTTGTCGAAC	CCGCCGCCGC	GGAAGTATCG	GTCCATGCCT	120

AGCCCAGCGA CGGCAGCGC CGGAATGGCG CGAGTGAGGA GGCGGGCAAT TTGGCGGGCG	180
CCGGCGACGG CGAGCGCCGG AATGGCGCGA GTGAGGAGGC GGGCAGTCAT GCCCAGCGTG	240
ATCCAATCAA CCTGCATTG GCCTGCGGGC CCATTTGACA ATCGAGGTAG TGAGCGCAAA	300
TGAATGATGG AAAACGGCG GTGACGTCCG CTGTTCTGGT GGTGCTAGGT GCCTGCCCTGG	360
CGTTGTGGCT ATCAGGATGT TCTTCGCCGA AACCTGATGC CGAGGAACAG GGTGTTCCCG	420
TGAGCCCCGAC GGCCTCCGAC CCCGCGCTCC TCGCCGAGAT CAGGCAGTCG CTTGATGCGA	480
CAAAGGGTT GACCAGCGT CACGTAGCGG TCCGAACAAAC CGGGAAAGTC GACAGCTTGC	540
TGGGTATTAC CAGTGCCGAT GTCGACGTCC GGGCCAATCC GCTCGCGGCA AAGGGCGTAT	600
GCACCTACAA CGACGAGCAG GGTGTCCCGT TTCGGGTACA AGGGGACAAC ATCTCGGTGA	660
AACTGTTCGA CGACTGGAGC AATCTGGCT CGATTTCTGA ACTGTCAACT TCACCGCGTGC	720
TCGATCCTGC CGCTGGGTG ACGCAGCTGC TGTCCGGTGT CACGAACCTC CAAGCGCAAG	780
GTACCGAAGT GATAGACGGA ATTCGACCA CCAAAATCAC CGGGACCATC CCCGCGAGCT	840
CTGTCAAGAT GCTTGATCCT GGCGCCAAGA GTGCAAGGCC GGCGACCGTG TGGATTGCC	900
AGGACGGCTC GCACCAACCTC GTCCGAGCGA GCATCGACCT CGGATCCGGG TCGATTCAAGC	960
TCACCGAGTC GAAATGGAAC GAACCCGTCA ACGTCGACTA GGCGAAGTT GCGTCGACGC	1020
GTTGNTCGAA ACGCCCTTGT GAACGGTGTC AACGGNAC	1058

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:15:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 542 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:15:

GAATTGGCA CGAGAGGTGA TCGACATCAT CGGGACCAGC CCCACATCCT GGGAACAGGC	60
GGCGGCGGAG GCGGTCCAGC GGGCGCGGA TAGCGTCGAT GACATCCGCG TCGCTCGGGT	120
CATTGAGCAG GACATGGCCG TGGACAGCGC CGGCAAGATC ACCTACCGCA TCAAGCTCGA	180
AGTGTGTT AAGATGAGGC CGGCGCAACC GCGCTAGCAC GGGCCGGCGA GCAAGACGCA	240
AAATCGCACG GTTGCGGTT GATTGCGCG ATTGTTGTC TGCTCGCCGA GGCTTACCAAG	300
GCGCGGCCA GGTCCGCGTG CTGCCGTATC CAGGCCTGCA TCGCGATTCC GGCGGCCACG	360
CCGGAGTTAA TGCTTCGCGT CGACCCGAAC TGGGCGATCC GCCGGNGAGC TGATCGATGA	420
CCGTGGCCAG CCCGTCGATG CCCGAGTTGC CCGAGGAAAC GTGCTGCCAG GCCGGTAGGA	480
AGCGTCCGTA GGCGGCGGTG CTGACCGGCT CTGCCCTGCGC CCTCAGTGC GGCAGCGAGC	540
GG	542

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:16:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 913 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:16:

CGGTGCCGCC CGCGCCTCCG TTGCCCAT TGCGCCGTC GCCGATCAGC TGCGCATCGC	60
CACCATCACC GCCTTGCGG CGGGCACCGC CGGTGGCGCC GGGGCCGCG ATGCCACCGC	120
TTGACCTGG CGGCCGGCGC CGCCATTGCC ATACAGCACC CGGCGGGGGG CACCGTTACC	180
GCCGTCGCCA CGTCGCCGC CGCTGCCGTT TCAGGCCGGG GAGGCCGAAT GAACCGCCGC	240
CAAGCCCGCC GCCGGCACCG TTGCCGCTT TTCCGCCGC CCCGCCGGCG CGCCAATTG	300

CCGAACAGCC AMGCACCGTT GCCGCCAGCC CCGCCGCGT TAACGGCGCT GCCGGGCC	360
GCGGCCGGAC CGGCCATTAC CGCCGTTCCC GTTCGGTGCC CCGCCGTTAC CGGCGCCGCC	420
GTTTGCAGGCC AATATTCGGC GGGCACCGCC AGACCCGCGG GGGCCACCAT TGCCGCCGGG	480
CACCGAAACA ACAGCCAAC GGTGCCGCG GCCCCGCGT TTGCCGCAT CACCGGCAT	540
TCACCGCCAG CACCGCCGTT AATGTTTATG AACCCGGTAC CGCCAGCGCG GCCCCTATTG	600
CCGGGCGCG GAGNGCGTGC CGGCCGGCGC CGCCAACGCC CAAAAGCCCG GGGTTGCCAC	660
CGGCCCCGCC GGACCCACCG GTCCCGCCGA TCCCCCGTT GCCGCCGGTG CCGCCGCAT	720
TGGTGCTGCT GAAGCCGTTA GCGCCGGTTC CGCSGGTTCC GGCGGTGGCG CCNTGGCCGC	780
CGGCCCCGCC GTTGCGTAC AGCCACCCCC CGGTGGCGCC GTTGCGGCCA TTGCCGCAT	840
TGCCGCCGTT GCCGCCATTG CCGCCGTTCC CGCCGCCACC GCCGGNTTGG CGGCCGGCGC	900
CGCCGGCGGC CGC	913

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:17:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 1872 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:17:

GAECTACGTTG GTGTAGAAAA ATCCTGCCGC CCGGACCCCTT AAGGCTGGGA CAATTTCTGA	60
TAGCTACCCC GACACAGGAG GTTACGGGAT GAGCAATTG CGCCGCCGCT CACTCAGGTG	120
GTCATGGTTG CTGAGCGTGC TGGCTGCCGT CGGGCTGGGC CTGGCCACGG CGCCGGCCCA	180
GGCGGGCCCCG CGGGCCTGT CGCAGGACCG GTTCGCCGAC TTCCCCGCC TGCCCCCTCGA	240

CCCGTCCGCG ATGGTCGCCA AAGTGGGCC ACAGGTGGTC AACATCAACA CCAAACCTGG	300
CTACAACAAC GCGTGGCG CGGGGACCGG CATCGTCATC GATCCCAACG GTGTCGTGCT	360
GACCAACAAC CACGTGATCG CGGGCGCCAC CGACATCAAT GCGTTCAGCG TCGGCTCCGG	420
CCAAACCTAC GGCGTCGATG TGGTCGGTA TGACCGCACC CAGGATGTG CGGTGCTGCA	480
GCTGCGCGGT GCGGGTGGCC TGCGTCGGC GGCGATCGGT GGCGGCCTCG CGGTTGGTGA	540
GCCCCGTCGTC GCGATGGCA ACAGCGGTGG GCAGGGCGGA ACGCCCCGTG CGGTGCCTGG	600
CAGGGTGGTC GCGCTCGGCC AAACCGTGCA GGCGTCGGAT TCGCTGACCG GTGCCGAAGA	660
GACATTGAAC GGGTTGATCC AGTCGATGC CGCAATCCAG CCCGGTGATT CGGGCGGGCC	720
CGTCGTCAAC GGCCTAGGAC AGGTGGTCGG TATAACACG GCCGCGTCCG ATAACCTCCA	780
GCTGTCCCAG GGTGGCAGG GATTGCCAT TCCGATCGGG CAGGCGATGG CGATCGCGGG	840
CCAAATCCGA TCGGGTGGGG GGTCAACCCAC CGTTCATATC GGGCCTACCG CCTTCCTCGG	900
CTTGGGTGTT GTCGACAACA ACGGCAACGG CGCACGAGTC CAACCGTGG TCGGAAGCGC	960
TCCGGCGGCA AGTCTCGCA TCTCCACCGG CGACGTGATC ACCGCGGTG ACGGCGCTCC	1020
GATCAACTCG GCCACCGCGA TGGCGGACGC GCTTAACGGG CATCATCCCG GTGACGTAT	1080
CTCGGTGAAC TGGCAAACCA AGTCGGCGG CACCGTACA GGGAACGTGA CATTGGCGA	1140
GGGACCCCCG GCCTGATTTG TCGCGGATAC CACCCGCCGG CCGGCAATT GGATTGGCGC	1200
CAGCCGTGAT TGCCGCGTGA GCCCCCGAGT TCCGTCTCCC GTGCGCGTGG CATTGTGGAA	1260
GCAATGAACG AGGCAGAACCA CAGCGTTGAG CACCCCTCCG TGCAAGGCAG TTACGTGAA	1320
GGCGGTGTGG TCGAGCATCC GGATGCCAAG GACTTCGGCA GCGCCGCCGC CCTGCCCGCC	1380
GATCCGACCT GGTTAACGCA CGCCGTCTTC TACGAGGTGC TGGTCCGGGC GTTCTTCGAC	1440
GCCAGCGCGG ACGGTTCCGN CGATCTCGT GGACTCATCG ATCGCCTCGA CTACCTGCAG	1500
TGGCTTGCA TCGACTGCAT CTGTTGCCGC CGTTCTACG ACTCACCCTG GCGCGACGGC	1560
GGTTACGACA TTCGCGACTT CTACAAGGTG CTGCCCCAAT TCGGCACCGT CGACGATTTC	1620

GTGCCCCCTGG TCGACACCGC TCACCCGGCGA GGTATCCGCA TCATCACCGA CCTGGTGATG	1680
AATCACACCT CGGAGTCGCA CCCCTGGTTT CAGGAGTCCC GCCGCGACCC AGACGGACCG	1740
TACGGTGACT ATTACGTGTG GAGCGACACC AGCGAGCGCT ACACCGACGC CCGGATCATC	1800
TTCGTCGACA CCGAAGAGTC GAACTGGTCA TTCGATCCTG TCCGCCGACA GTTNCTACTG	1860
GCACCGATTCTT	1872

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:18:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 1482 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:18:

CTTCGCCGAA ACCTGATGCC GAGGAACAGG GTGTTCCCGT GAGCCCGACG GCGTCCGACC	60
CCCGCGCTCCT CGCCGAGATC AGGCAGTCGC TTGATGCGAC AAAAGGGTTG ACCAGCGTGC	120
ACGTAGCGGT CCGAACAAACC GGGAAAGTCG ACAGCTTGCT GGGTATTACC AGTGCCGATG	180
TCGACGTCCG GGCCAATCCG CTCGCGCAA AGGGCGTATG CACCTACAAAC GACGAGCAGG	240
GTGTCCCGTT TCGGGTACAA GGCGACAACA TCTCGGTGAA ACTGTTGAC GACTGGAGCA	300
ATCTCGGCTC GATTTCTGAA CTGTCAACTT CACCGCTGCT CGATCCTGCC GCTGGGGTGA	360
CGCAGCTGCT GTCCGGTGTC ACGAACCTCC AAGCCCAAGG TACCGAAGTG ATAGACGGAA	420
TTTCGACACAC CAAAATCACC GGGACCATCC CCGCGAGCTC TGTCAAGATG CTTGATCCTG	480
GCGCCAAGAG TGCAAGGCCG GCGACCGTGT GGATTGCCA GGACGGCTCG CACCACCTCG	540
TCCGAGCGAG CATCGACCTC GGATCCGGGT CGATTCAAGCT CACGCAGTCG AAATGGAACG	600

AACCCGTCAA CGTCGACTAG GCCGAAGTTG CGTCGACGCG TTGCTCGAAA CGCCCTTGTG	660
AACGGTGTCA ACGGCACCCG AAAACTGACC CCCTGACGGC ATCTGAAAAT TGACCCCCTA	720
GACCGGGCGG TTGGTGGTTA TTCTTCGGTG GTTCCGGCTG GTGGGACGCG GCGGAGGTG	780
CGGTCTTGA GCCGGTAGCT GTGCCCTTG AGGGCGACGA CTTCAGCATG GTGGACGAGG	840
CGGTCGATCA TGGCGGCAGC AACGACGTCG TCGCCGCCGA AAACCTCGCC CCACCGGCCG	900
AAGGCCTTAT TGGACGTGAC GATCAAGCTG GCCCGCTCAT ACCGGGAGGA CACCAGCTGG	960
AAGAAGAGGT TGGCGGCCTC GGGCTCAAAC GGAATGTAAC CGACTTCGTC AACCAACCAGG	1020
AGCGGATAGC GGCCAAACCG GGTGAGTTCG GCGTAGATGC GCCCGGGCTG GTGAGCCTCG	1080
GCGAACCGTG CTACCCATTG GGCGCGGTG GCGAACAGCA CCCGATGACC GGCGTACAC	1140
GCGCGTATCG CCAGGCCGAC CGCAAGATGA GTCTTCCCGG TGCCAGGCGG GGCCCAAAAA	1200
CACGACGTAA TCGCGGGCGG TGATGAAATC CAGGGTGCCTC AGATGTGCGA TGGTGTGCG	1260
TTTGAGGCCA CGAGCATGCT CAAAGTCGAA CTCTTCCAAC GACTTCGAA CGGGGAAGCG	1320
GGCGCGCGG ATGCGCCCT CACCACCATG GGACTCCCGG GCTGACACTT CCCGCTGCA	1380
GCAGGGCGGCC AGGTATTCTT CGTGGCTCCA GTTCTCGGCG CGGGCGCGAT CGGCCAGCCG	1440
GGACACTGAC TCACGCAGGG TGGGAGCTTT CAATGCTTT GT	1482

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:19:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 876 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:19:

GAATTCGGCA CGAGCCGGCG ATAGCTCTG GGCGCGGCC GACCAGATGG CTCGAGGGTT	60
---	----

CGTGCTCGGG	GCCACCGCCG	GGCGCACAC	CCTGACCGGT	GAGGGCCTGC	AACACGCCGA	120
CGGTCACTCG	TTGCTGCTGG	ACGCCACCAA	CCCGGCGGTG	GTTGCCTACG	ACCCGGCCTT	180
CGCCTACGAA	ATCGGCTACA	TCGNNGAAAG	CGGACTGGCC	AGGATGTGCG	GGGAGAACCC	240
GGAGAACATC	TTCTTCTACA	TCACCGTCTA	CAACGAGCCG	TACGTGCAGC	CGCCGGAGCC	300
GGAGAACTTC	GATCCCAGG	GCGTGCTGGG	GGGTATCTAC	CGNTATCACG	CGGCCACCGA	360
GCAACGCACC	AACAAGGNGC	AGATCCTGGC	CTCCGGGTA	GCGATGCCCG	CGGCGCTGCG	420
GGCAGCACAG	ATGCTGGCCG	CCGAGTGGGA	TGTCGCCGCC	GACGTGTGGT	CGGTGACCAAG	480
TTGGGGCGAG	CTAAACCGCG	ACGGGGTGGT	CATCGAGACC	GAGAAGCTCC	GCCACCCCGA	540
TCGGCCGGCG	GGCGTGCCCT	ACGTGACGAG	AGCGCTGGAG	AATGCTCGGG	GCCCCGGTAT	600
CGCGGTGTCG	GACTGGATGC	GCGCGGTCCC	CGAGCAGATC	CGACCGTGCG	TGCCGGGCAC	660
ATACCTCACG	TTGGGCACCG	ACGGGTTCGG	TTTTCCGAC	ACTCGGCCCG	CCGGTCGTCG	720
TTACTTCAAC	ACCGACGCCG	AATCCCAGGT	TGGTCGCGGT	TTTGGGAGGG	GTTGGCCGGG	780
TCGACGGGTG	AATATCGACC	CATTGGTGC	CGGTGCGGG	CCGCCCCCCC	AGTTACCCGG	840
ATTGACGAA	GGTGGGGGGT	TGCGCCCGAN	TAAGTT			876

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:20:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 1021 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:20:

ATCCCCCCGG	GCTGCAGGAA	TTCGGCACGA	GAGACAAAAT	TCCACGCGTT	AATGCAGGAA	60
------------	------------	------------	------------	------------	------------	----

CAGATTATA	ACGAATTACAC	AGCGGCACAA	CAATATGTCG	CGATCGCGGT	TTATTCGAC	120
AGCGAAGACC	TGCCGCAGTT	GGCGAACCAT	TTTACAGCC	AAGCGGTGCA	GGAACGAAAC	180
CATGCAATGA	TGCTCGTGCA	ACACCTGCTC	GACCGCGACC	TTCGTGTGCA	AATTCCCGGC	240
GTAGACACGG	TGCGAACCCA	TTTCGACAGA	CCCCGCGAGG	CACTGGCGCT	GGCGCTCGAT	300
CAGGAACGCA	CAGTCACCGA	CCAGGTCGGT	CGGCTGACAG	CGGTGGCCCG	CGACGAGGGC	360
GATTTCTCG	GCGAGGAGTT	CATGCAGTGG	TTCTTGCAAG	AACAGATCGA	AGAGGTTGCC	420
TTGATGGCAA	CCCTGGTGCG	GGTTGCCGAT	CGGGCCGGGG	CCAACCTGTT	CGAGCTAGAG	480
AACTTCGTCG	CACGTGAAGT	GGATGTGGCG	CCGGCCGCAT	CAGGCGCCCC	GCACGCTGCC	540
GGGGGCCGCC	TCTAGATCCC	TGGGGGGGAT	CAGCGAGTGG	TCCC GTT CGC	CCGCCCCGTCT	600
TCCAGCCAGG	CCTTGGTGCG	GCCGGGGTGG	TGAGTACCAA	TCCAGGCCAC	CCCGACCTCC	660
CGGNAAAAGT	CGATGTCCTC	GTACTCATCG	ACGTTCCAGG	AGTACACCCG	CCGGCCCTGA	720
GCTGCCGAGC	GGTCAACGAG	TTGCGGATAT	TCCTTTAACG	CAGGCAGTGA	GGGTCCCACG	780
GCGGTTGGCC	CGACCGCCGT	GGCCGCACTG	CTGGTCAGGT	ATCGGGGGGT	CTTGGCGAGC	840
AACAACGTCG	GCAGGAGGGG	TGGAGCCCGC	CGGATCCGCA	GACCGGGGGG	GCGAAAACGA	900
CATCAACACC	GCACGGGATC	GATCTGCGGA	GGGGGGTGCG	GGAATACCGA	ACCGGTGTAG	960
GAGCGCCAGC	AGTTGTTTT	CCACCAGCGA	AGCGTTTCG	GGTCATCGGN	GGCNNTTAAG	1020
T						1021

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:21:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 321 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:21:

CGTGCCGACG AACGGAAGAA CACAACCATG AAGATGGTGA AATCGATCGC CGCAGGTCTG	60
ACCGCCGCGG CTGCAATCGG CGCCGCTGCG GCCGGTGTGA CTTCGATCAT GGCTGGCGGN	120
CCGGTCGTAT ACCAGATGCA GCCGGTCGTC TTCCGGCGGC CACTGCCGTT GGACCCGGNA	180
TCCGCCCCCTG ANGTCCCGAC CGCCGCCAG TGGACCAGNC TGCTAACAG NCTCGNCAT	240
CCCAACGTGT CGTTTNGAA CAAGGGNAGT CTGGTCGAGG GNNGNATCGG NGGNANGAG	300
GGNGNGNATC GNCGANCACA A	321

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:22:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 373 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:22:

TCTTATCGGT TCCGGTTGGC GACGGGTTTT GGGNGCGGGT GGTTAACCGC CTCGGCCAGC	60
CGATCGACGG GCGCGGAGAC GTGCACTCCG ATACTCGGCG CGCGCTGGAG CTCCAGGCGC	120
CCTCGGTGGT GNACCGGCAA GGCGTGAAGG AGCCGTTGNA GACCGGGATC AAGGCGATTG	180
ACCGCGATGAC CCCGATCGGC CGCGGGCAGC GCCAGCTGAT CATCGGGGAC CGCAAGACCG	240
GCAAAAACCG CCGTCTGTGT CGGACACCAT CCTCAAACCA GCGGGAAGAA CTGGGAGTCC	300
GGTGGATCCC AAGAAGCAGG TGCCTTGTG TATACGTTGG CCATCGGGCA AGAAGGGAA	360
CTTACCATCG CCG	373

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:23:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 352 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:23:

GTGACGCCGT GATGGGATTCTGGCGGGG CCGGTCCGCT GGCGGTGGTG GATCAGCAAC	60
TGGTTACCCG GGTGCCGCAA GGCTGGTCGT TTGCTCAGGC AGCCGCTGTG CCGGTGGTGT	120
TCTTGACGGC CTGGTACGGG TTGGCCGATT TAGCCGAGAT CAAGGCGGGC GAATCGGTGC	180
TGATCCATGC CGGTACCGGC GGTGTGGGCA TGCGCGCTGT GCAGCTGGCT CGCCAGTGGG	240
GCGTGGAGGT TTTCGTCAACC GCCAGCCGTG GNAAGTGGGA CACGCTGCACGCCATNGNGT	300
TTGACGACGA NCCATATCGG NGATTCCNC ACATNCGAAG TTCCGANGGA GA	352

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:24:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 726 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:24:

GAAATCCGCG	TTCATTCCGT	TCGACCAGCG	GCTGGCGATA	ATCGACGAAG	TGATCAAGCC	60
GCGGTTCGCG	GCGCTCATGG	GTCACAGCGA	GTAATCAGCA	AGTTCTCTGG	TATATCGCAC	120
CTAGCGTCCA	GTTGCTTGCC	AGATCGCTT	CGTACCGTCA	TCGCATGTAC	CGGTTCGCGT	180
GCCGCACGCT	CATGCTGGCG	GCGTGCATCC	TGGCCACGGG	TGTGGCGGGT	CTCGGGGTTCG	240
GCGCGCAGTC	CGCAGCCAA	ACCGCGCCGG	TGCCCGACTA	CTACTGGTGC	CCGGGGCAGC	300
CTTCGACCC	CGCATGGGGG	CCCAACTGGG	ATCCCTACAC	CTGCCATGAC	GACTTCCACC	360
GCGACAGCGA	CGGCCCCGAC	CACAGCCGCG	ACTACCCCGG	ACCCATCCTC	GAAGGTCCCG	420
TGCTTGACGA	TCCCCGTGCT	GGCCCGCCGC	CCCCGGCTGC	CGGTGGCGGC	GCATAGCGCT	480
CGTTGACCGG	GCCGCATCAG	CGAATACGCG	TATAAACCCG	GGCGTGCCCC	CGGCAAGCTA	540
CGACCCCCGG	CGGGGCAGAT	TTACGCTCCC	GTGCCGATGG	ATCGCGCCGT	CCGATGACAG	600
AAAATAGGCG	ACGGTTTTGG	CAACCGCTTG	GAGGACGCTT	GAAGGGAACC	TGTCATGAAC	660
GGCGACAGCG	CCTCCACCAT	CGACATCGAC	AAGGTTGTTA	CCCGCACACC	CGTTGCCGG	720
ATCGTG						726

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:25:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 580 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:25:

CGCGACGACG ACGAACGTCG GGCCCACCAAC CGCCTATGCG TTGATGCAGG CGACCGGGAT	60
GGTCGCCGAC CATATCCAAG CATGCTGGGT GCCCACTGAG CGACCTTTG ACCAGCCGG	120
CTGCCCCATG GCGGCCCGGT GAAGTCATTG CGCCGGGGCT TGTGCACCTG ATGAACCGA	180
ATAGGAAACA ATAGGGGGT GATTTGGCAG TTCAATGTCG GGTATGGCTG GAAATCCAAT	240
GGCGGGGCAT GCTCGGCGCC GACCAGGCTC GCGCAGGCGG GCCAGCCCAG ATCTGGAGGG	300
AGCACTCAAT GGCGGCATG AAGCCCCGGA CCGGCGACGG TCCTTTGGAA GCAACTAAGG	360
AGGGGCGCGG CATTGTGATG CGAGTACCAAC TTGAGGGTGG CGGTCGCCTG GTCGTGAGC	420
TGACACCCGA CGAACGCCGC GCACTGGGTG ACGAACTCAA AGGCGTTACT AGCTAAGACC	480
AGCCCAACGG CGAATGGTCG GCGTTACGCG CACACCTTCC GGTAGATGTC CAGTGTCTGC	540
TCGGCGATGT ATGCCAGGA GAACTCTTGG ATACAGCGCT	580

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:26:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 160 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:26:

AACGGAGGCG CCGGGGGTTT TGGCGGGGCC GGGGCGGTG GCGGCAACGG CGGGGCCGGC	60
GGTACCGCCG GGTTGTTCGG TGTCGGCGGG GCCGGTGGGG CCGGAGGCAA CGGCATCGCC	120
GGTGTCACGG GTACGTCGGC CAGCACACCG GGTGGATCCG	160

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:27:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 272 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:27:

GACACCGATA CGATGGTGAT GTACGCCAAC GTTGTGACA CGCTCGAGGC GTTCACGATC	60
CAGCGCACAC CCGACGGCGT GACCATCGGC GATGCGGCC CGTTCGCGGA GGCGGCTGCC	120
AAGGCGATGG GAATCGACAA GCTGCGGGTA ATTCAACCG GAATGGACCC CGTCGTCGCT	180
GAACGCGAAC AGTGGGACGA CGGCAACAAAC ACGTTGGCGT TGGCGCCCGG TGTCGTTGTC	240
GCCTACGAGC GCAACGTACA GACCAACGCC CG	272

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:28:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 317 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:28:

GCAGCCGGTG GTTCTGGAC TATCTGCGCA CGGTGACGCA GCGCGACGTG CGCGAGCTGA	60
AGCGGATCGA GCAGACGGAT CGCCTGCCGC GGTTCATGCG CTACCTGGCC GCTATCACCG	120
CGCAGGAGCT GAACGTGGCC GAAGCGGCGC GGGTCATCGG GGTCGACGCG GGGACGATCC	180
GTTCGGATCT GGCGTGGTTC GAGACGGTCT ATCTGGTACA TCGCCTGCC GCCTGGTCGC	240
GGAATCTGAC CGCGAAGATC AAGAACGGT CAAAGATCCA CGTCGTCGAC AGTGGCTTCG	300
CGGCCTGGTT GCGCGGG	317

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:29:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 182 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:29:

GATCGTGGAG CTGTCGATGA ACAGCGTTGC CGGACGCGCG GCGGCCAGCA CGTCGGTGA	60
GCAGCGCCGG ACCACCTCGC CGGTGGGCAG CATGGTGATG ACCACGTCGG CCTCGGCCAC	120
CGCTTCGGGC GCGCTACGAA ACACCGCGAC ACCGTGCGCG GCGGCGCCGG ACGCCGCCGT	180
GG	182

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:30:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 308 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:30:

GATCGCGAAG TTTGGTGAGC AGGTGGTGA CGCGAAAGTC TGGGCGCCTG CGAACGGGT	60
CGGCCTTCAC GAGGCCAAGA CACGCCGTGTC CGAGCTGCTG CGGCTCGTCT ACGGCGGCA	120
GAGGTTGAGA TTGCCCGCCG CGGCGAGCCG GTAGCAAAGC TTGTGCCGCT GCATCCTCAT	180
GAGACTCGGC GGTTAGGCAT TGACCATGGC GTGTACCGCG TGCCCGACGA TTTGGACGCT	240
CCGTTGTCAG ACGACGTGCT CGAACGCTTT CACCGGTGAA GCGCTACCTC ATCGACACCC	300
ACGTTTGG	308

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:31:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 267 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:31:

CCGACGACGA GCAACTCACG TGGATGATGG TCGGCAGCGG CATTGAGGAC GGAGAGAAC	60
CGGCCGAAGC TGCCGCCGG CAAGTGCTCA TAGTGACCGG CCGTAGAGGG CTCCCCGAT	120
GGCACCGGAC TATTCTGGTG TGCCGCTGGC CGGTAAGAGC GGGTAAAAGA ATGTGAGGG	180
ACACGATGAG CAATCACACC TACCGAGTGA TCGAGATCGT CGGGACCTCG CCCGACGGCG	240
TCGACGCGGC AATCCAGGGC GGTCTGG	267

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:32:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 189 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:32:

CTCGTGCCGA AAGAATGTGA GGGGACACGA TGAGCAATCA CACCTACCGA GTGATCGAGA	60
TCGTCGGGAC CTCGCCCGAC GGCGTCGACG CGGCAATCCA GGGCGGTCTG GCCCGAGCTG	120
CGCAGACCAT GCGCGCGCTG GACTGGTTCG AAGTACAGTC AATTGAGGC CACCTGGTCG	180
ACGGAGCGG	189

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:33:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 851 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:33:

CTGCAGGGTG GCGTGGATGA GCGTCACCGC GGGGCAGGCC GAGCTGACCG CCGCCCAGGT	60
CCGGGTTGCT GCGGCGGCCT ACGAGACGGC GTATGGGCTG ACGGTGCCCG CGCCGGTGAT	120
CGCCGAGAAC CGTGCTGAAC TGATGATTCT GATAGCGACC AACCTCTTGG GGCAAAACAC	180
CCCGGCGATC GCGGTCAACG AGGCCGAATA CGGCGAGATG TGGGCCAAG ACGCCGCCGC	240
GATGTTTGGC TACGCCGCGG CGACGGCGAC GGCGACGGCG ACGTTGCTGC CGTCGAGGA	300
GGCGCCGGAG ATGACCAGCG CGGGTGGCT CCTCGAGCAG GCCGCCCGGG TCGAGGAGGC	360
CTCCGACACC GCCGCGGCGA ACCAGTTGAT GAACAATGTG CCCCAGGCCG TGAAACAGTT	420
GGCCCAGCCC ACGCAGGGCA CCACGCCCTTC TTCCAAGCTG GGTGGCTGT GGAAGACGGT	480
CTCGCCGCAT CGGTGCCGA TCAGAACAT GGTGTCGATG GCCAACAAACC ACATGTCGAT	540
GACCAACTCG GGTGTGTCGA TGACCAACAC CTTGAGCTCG ATGTTGAAGG GCTTGCTCC	600
GGCGGGCGGC GCCCAGGCCG TGCAAACCGC GGCGAAAAC GGGTCCGGG CGATGAGCTC	660
GCTGGGCAGC TCGCTGGTT CTTGGGTCT GGGCGGTGGG GTGGCCGCCA ACTTGGGTCG	720
GGCGGGCTCG GTACGGTATG GTCACCGGGA TGGCGAAAA TATGCANAGT CTGGTGGCG	780
GAACGGTGGT CGGGCGTAAG GTTACCCCC GTTTCTGGA TGCAGGTAAAC TTGTCACAG	840
GAAACAGTTA C	851

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:34:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 254 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:34:

GATCGATCGG GCGGAAATTT GGACCAAGATT CGCCTCCGGC GATAACCCAA TCAATCGAAC	60
CTAGATTAT TCCGTCCAGG GGCCCGAGTA ATGGCTCGCA GGAGAGGAAC CTTACTGCTG	120
CGGGCACCTG TCGTAGGTCC TCGATACGGC GGAAGGCGTC GACATTTCC ACCGACACCC	180
CCATCCAAAC GTTCGAGGGC CACTCCAGCT TGTGAGCGAG GCGACGCAGT CGCAGGGCTGC	240
GCTTGGTCAA GATC	254

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:35:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 408 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:35:

CGGCACGAGG ATCCTGACCG AAGGGCCGC CGCCAAGGCG AAGTCGCTGT TGGACCAGGA	60
GGGACGGGAC GATCTGGCGC TGCGGATCGC GGTTCAGCCG GGGGGGTGCG CTGGATTGCG	120
CTATAACCTT TTCTTGACG ACCGGACGCT GGATGGTGAC CAAACCGCGG AGTCGGTGG	180
TGTCAGGTTG ATCGTGGACC GGATGAGCGC GCCGTATGTG GAAGGCGCGT CGATCGATT	240
CGTCGACACT ATTGAGAACG AAGGNTTCAC CATCGACAAT CCCAACGCCA CCGGCTCCTG	300
CGCGTGCAGGG GATTGTTCA ACTGATAAAA CGCTAGTACG ACCCCGCGGT GCGAACACG	360
TACGAGCACCA CCAAGACCTG ACCGCGCTGG AAAAGCAACT GAGCGATG	408

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:36:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 181 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:36:

GCGGTGTCGG CGGATCCGGC GGGTGGTTGA ACGGCAACGG CGGGGCCGGC GGGGCCGGCG	60
GGACCGGGCGC TAACGGTGGT GCCGGCGGCA ACGCCCTGGTT GTTGGGGGCC GGCGGGTCCG	120
GCGGNNGCCGG CACCAATGGT GGNGTCGGCG GGTCCGGCGG ATTTGTCTAC GGCAACGGCG	180
<b>G</b>	181

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:37:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 290 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ. ID NO:37:

GCGGTGTCGG CGGATCCGGC GGGTGGTTGA ACGGCAACGG CGGTGTCGGC GGCCGGGGCG	60
GCGACGGCGT CTTTGCCGGT GCCGGCGGCC AGGGCGGCCT CGGTGGCAG GGCGGCAATG	120
GCGGCGGCTC CACCGGCGGC AACGGCGGTC TTGGCGGCGC GGGCGGTGGC GGAGGCAACG	180
CCCCGGACGG CGGCTTGGT GGCAACGGCG GTAAGGGTGG CCAGGGCGGN ATTGGCGGCG	240
GCACTCAGAG CGCGACCGGC CTGGNGGTG ACGGCGGTGA CGGCAGGTGAC	290

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:38:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 34 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:38:

**GATCCAGTGG CATGGNGGT GTCAGTGGAA GCAT**

**34**

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:39:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 155 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:39:

GATCGCTGCT CGTCCCCCCC TTGCCGCCGA CGCCACCGGT CCCACCGTTA CCGAACAAAGC	60
TGGCGTGGTC GCCAGCACCC CGGGCACCGC CGACGCCGGA GTCGAACAAT GGCACCGTCG	120
TATCCCCACC ATTGCCGCCG GNCCCACCGG CACCG	155

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:40:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 53 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:40:

ATGGCGTTCA CGGGGCGCCG GGGACCGGGC AGCCCGGNGG GGCCGGGGGG TGG 53

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:41:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 132 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:41:

GATCCACCGC GGGTGCAGAC GGTGCCGCG GCGCCACCCC GACCAGCGGC GGCAACGGCG	60
GCACCGGGCGG CAACGGCGCG AACGCCACCG TCGTCGGNGG GGCCGGCGGG GCCGGCGGCA	120
AGGGCGGCAA CG	132

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:42:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 132 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:42:

GATCGGCGGC CGGNACGGNC GGGGACGGCG GCAAGGGCGG NAACGGGGC GCCGNAGCCA	60
CCNGCCAAGA ATCCTCCGNG TCCNCCAATG GCGCGAATGG CGGACAGGGC GGCAACGGCG	120
GCANCGGCGG CA	132

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:43:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 702 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:43:

CGGCACGAGG ATCGGTACCC CGCGGCATCG GCAGCTGCCG ATTGCCGGG TTTCCCCACC	60
CGAGGAAAGC CGCTACCAAGA TGGCGCTGCC GAAGTAGGGC GATCCGTTCG CGATGCCGGC	120
ATGAACGGGC GGCATCAAAT TAGTGCAGGA ACCTTTCACT TTAGCGACGA TAATGGCTAT	180
AGCACTAAGG AGGATGATCC GATATGACGC AGTCGCAGAC CGTGACGGTG GATCAGCAAG	240
AGATTTGAA CAGGGCCAAC GAGGTGGAGG CCCCGATGGC GGACCCACCG ACTGATGTCC	300
CCATCACACC GTGCGAACTC ACGNGGNTA AAAACGCCGC CCAACAGNTG GTNTTGTCCG	360
CCGACAACAT GCGGGAATACT CTGGCGGCCG GTGCCAAAGA GCGGCAGCGT CTGGCGACCT	420
CGCTGCGCAA CGCGGCCAAG GNGTATGGCG AGGTTGATGA GGAGGCTGCC ACCGCGCTGG	480
ACAACGACGG CGAAGGAAC GTGCAGGCAG AATCGGCCGG GGCGTCGGA GGGGACAGTT	540
CGGCCGAACT AACCGATACT CGAGGGTGG CCACGGCCGG TGAACCCAAC TTCATGGATC	600
TCAAAGAACG GGCAAGGAAG CTCGAAACGG GCGACCAAGG CGCATCGCTC GCGCACTGNG	660
GGGATGGGTG GAACACTTNC ACCCTGACGC TGCAAGGCGA CG	702

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:44:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 298 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:44:

GAAGCCGCAG CGCTGTCGGG CGACGTGGCG GTCAAAGCGG CATCGCTCGG TGGCGGTGGA	60
GGCGGGCGGGG TGCCGTCGGC GCCGTTGGGA TCCCGCATCG GGGCGGCCGA ATCGGTGCGG	120
CCCGCTGGCG CTGGTGACAT TGCCGGCTTA GGCCAGGGAA GGGCCGGCGG CGGCGCCGCG	180
CTGGGCGGGCG GTGGCATGGG AATGCCGATG GGTGCCGCGC ATCAGGGACA AGGGGGCGCC	240
AAGTCCAAGG GTTCTCAGCA GGAAGACGAG GCGCTCTACA CCGAGGATCC TCGTGCG	298

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:45:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 1058 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°: 45:

CGGCACGAGG ATCGAACATCGC GTCGCCGGGA GCACAGCGTC GCACTGCACC AGTGGAGGAG	60
CCATGACCTA CTCGCCGGGT AACCCCGGAT ACCCGCAAGC GCAGCCCGCA GGCTCCTACG	120
GAGGCGTCAC ACCCTCGTTC GCCCACGCGG ATGAGGGTGC GAGCAAGCTA CCGATGTACC	180
TGAACATCGC GGTGGCAGTG CTCGGTCTGG CTGCGTACTT CGCCAGCTTC GGCCCAATGT	240
TCACCCCTCAG TACCGAACTC GGGGGGGGTG ATGGCGCAGT GTCCGGTGAC ACTGGGCTGC	300
CGGTCGGGGT GGCTCTGCTG GCTGCGCTGC TTGCCGGGGT GGTTCTGGTG CCTAAGGCCA	360
AGAGCCATGT GACGGTAGTT GCGGTGCTCG GGGTACTCGG CGTATTTCTG ATGGTCTCGG	420
CGACGTTAA CAAGCCCAGC GCCTATTGCA CCGGTTGGGC ATTGTGGGTT GTGTTGGCTT	480
TCATCGTGTT CCAGGCGGTT GCGGCAGTCC TGGCGCTCTT GGTGGAGACC GGCGCTATCA	540
CCGGCGCCGGC GCCGCCGCC AAGTCGACC CGTATGGACA GTACGGCGG TACGGGCAGT	600
ACGGGCAGTA CGGGGTGCAG CCGGGTGGGT ACTACGGTCA GCAGGGTGCT CAGCAGGCCG	660
CGGGACTGCA GTCGCCCGGC CCGCAGCAGT CTCCGCAGCC TCCCGGATAT GGGTCGCACT	720
ACGGCGGCTA TTCGTCCAGT CCGAGCCAAT CGGGCAGTGG ATACACTGCT CAGCCCCGG	780
CCCAGCCGCC GGCGCAGTCC GGGTCGCAAC AATCGCACCA GGGCCCATCC ACGCCACCTA	840
CCGGCTTCC GAGCTTCAGC CCACCAACAC CGGTCACTGC CGGGACGGGG TCGCAGGCTG	900
GTTCGGCTCC AGTCAACTAT TCAAACCCCA GCGGGGGCGA GCAGTCGTG TCCCCCGGGG	960
GGGCGCCGGT CTAACCGGGC GTTCCCGCGT CCGGTGCGCG GTGTGCGCGA AGAGTGAACA	1020
GGGTGTCAAGC AAGCGCGGAC GATCCTCGTG CCGAATTG	1058

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:46:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 327 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ 10 NO:46:

CGGCACGAGA GACCGATGCC GCTACCCTCG CGCAGGAGGC AGGTAATTTC GAGCGGATCT	60
CCGGCGACCT GAAAACCCAG ATCGACCAGG TGGAGTCGAC GGCAGGTTCG TTGCAGGGCC	120
AGTGGCGCGG CGCGGCGGGG ACGGCCGCC AGGCCGCGGT GGTGCGCTTC CAAGAACGAG	180
CCAATAAGCA GAAGCAGGAA CTCGACGAGA TCTCGACGAA TATTCGTAG GCCGGCGTCC	240
AATACTCGAG GGCGACGAG GAGCAGCAGC AGGCCTGTC CTCGCAAATG GGCTTCTGAC	300
CCGCTAATAC GAAAAGAAC GGAGCAA	327

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:47:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 170 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:47:

CGGTCGCGAT GATGGCGTTG TCGAACGTGA CCGATTCTGT ACCGCCGTCG TTGAGATCAA	60
CCAACAAACGT GTTGGCGTCG GCAAATGTGC CGNACCCGTG GATCTCGGTG ATCTTGTCT	120
TCTTCATCAG GAAGTGCACA CGGGCCACCC TGCCCTCGGN TACCTTTCGG	170

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:48:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 127 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:48:

GATCCGGCGG CACGGGGGGT GCCGGCGGCA GCACCGCTGG CGCTGGCGGC AACGGCGGGG	60
CCGGGGGTGG CGGCGGAACC GGTGGGTTGC TCTTCGGCAA CGGCGGTGCC GGCGGGCACG	120
GGGCCGT	127

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:49:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 81 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:49:

CGGGGGCAAG GGCGGCACCG CGGGAACGG GAGCGGCGCG GCCGGCGCA ACGGCGCAA	60
CGGCCTCC GGCCTCAACG G	81

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:50:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 149 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:50:

GATCAGGGCT GGCGGTCTCC GGCCAGAAGG GCGGTAACGG AGGAGCTGCC GGATTGTTG	60
GCAACGGCGG GGCGGNGGT GCCGGCGCGT CCAACCAAGC CGGTAACGGC GGNGCCGGCG	120
GAAACGGTGG TGCCGGTGGG CTGATCTGG	149

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:51:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 355 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:51:

CGGCACGAGA TCACACCTAC CGAGTGATCG AGATCGTCGG GACCTCGCCC GACGGTGTG	60
ACGCGGNAAT CCAGGGCGGT CTGGCCCGAG CTGCGCAGAC CATGCGCGCG CTGGACTGGT	120
TGAAAGTACA GTCAATTGAG GGCCACCTGG TCGACGGAGC GGTCGCGCAC TTCCAGGTGA	180
CTATGAAAGT CGGCTTCCGC CTGGAGGATT CCTGAACCTT CAAGCGCGC CGATAACTGA	240
GGTGCACTCAT TAAGCGACTT TTCCAGAACCA TCCTGACGCG CTCGAAACGC GGTTCAGCCG	300
ACGGTGGCTC CGCCGAGGCG CTGCCTCCAA AATCCCTGCG ACAATTGTC GGCAGG	355

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ 10 NO:52:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 999 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:52:

ATGCATCACC ATCACCATCA CATGCATCAG GTGGACCCCA ACTTGACACG TCGCAAGGGA	60
CGATTGGCGG CACTGGCTAT CGCGGCGATG GCCAGCGCCA GCCTGGTGAC CGTTGCGGTG	120
CCCGCGACCG CCAACGCCGA TCCGGAGCCA GCGCCCCCGG TACCCACAAAC GGCCGCCTCG	180
CCGGCGTGA CCGCTGCAGC GCCACCCGCA CCGGCGACAC CTGTTGCCCG CCCACCAACG	240
GCCGCCGCCA ACACGCCGAA TGCCCCAGCCG GGCAGATCCA ACGCAGCACC TCCGCCGGCC	300
GACCCGAACG CACCGCCGCC ACCTGTCATT GCCCCAAACG CACCCCAACC TGTCCGGATC	360
GACAACCCGG TTGGAGGATT CAGCTTCGCG CTGCCTGCTG GCTGGGTGGA GTCTGACGCC	420

GCCCCACTTCG ACTACGGTTC AGCACTCCTC AGCAAAACCA CCGGGGACCC GCCATTTCCC	480
GGACAGCCGC CGCCGGTGGC CAATGACACC CGTATCGTGC TCGGCCGGCT AGACCAAAAG	540
CTTTACGCCA GCGCCGAAGC CACCGACTCC AAGGCCGCGG CCCGGTTGGG CTCGGACATG	600
GGTGAGTTCT ATATGCCCTA CCCGGGCACC CGGATCAACC AGGAAACCGT CTCGCTCGAC	660
GCCAACGGGG TGTCTGGAAG CGCGCTGTAT TACGAAGTCA AGTTCAGCGA TCCGAGTAAG	720
CCGAACGGCC AGATCTGGAC GGGCGTAATC GGCTCGCCCG CGGCGAACGC ACCGGACGCC	780
GGGGCCCCCTC AGCGCTGGTT TGTGGTATGG CTCGGGACCG CCAACAACCC GGTGGACAAG	840
GGCGCGGCCA AGGCCTGGC CGAACATCGATC CGGCCCTTGG TCGCCCCGCC GCCGGCGCCG	900
GCACCGGCTC CTGCAGAGCC CGCTCCGGCG CGGGCGCCGG CCGGGGAAGT CGCTCCTACC	960
CCGACGACAC CGACACCGCA GCGGACCTTA CCGGCCTGA	999

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:53:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 332 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:53:

Met His His His His His Met His His Glu Val Asp Pro Asn Leu Thr	
1                       5                       10                       15	
Arg Arg Lys Gly Arg Leu Ala Ala Leu Ala Ile Ala Ala Met Ala Ser	
20                       25                       30	
Ala Ser Leu Val Thr Val Ala Val Pro Ala Thr Ala Asn Ala Asp Pro	
35                       40                       45	
Glu Pro Ala Pro Pro Val Pro Thr Thr Ala Ala Ser Pro Pro Ser Thr	
50                       55                       60	

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

Ala Glu Pro Ala Pro Ala Pro Ala Gly Glu Val Ala Pro Thr  
305                    310                    315                    320  
Pro Thr Thr Pro Thr Pro Gln Arg Thr Leu Pro Ala  
325                    330

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:54:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 20 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA:
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:54:

Asp Pro Val Asp Ala Val Ile Asn Thr Thr Xaa Asn Tyr Gly Gln Val  
1                    5                            10                    15  
Val Ala Ala Leu  
20

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:55:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 15 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA:
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:55:

Ala Val Glu Ser Gly Met Leu Ala Leu Gly Thr Pro Ala Pro Ser  
1 5 10 15

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:56:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 19 aminoácidos
  - (B) TIPO: aminoácido
  - (C) TIPO DE CADEIA:
  - (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:56:

Ala Ala Met Lys Pro Arg Thr Gly Asp Gly Pro Leu Glu Ala Ala Lys  
1 5 10 15

Glu Gly Arg

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:57:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 15 aminoácidos
  - (B) TIPO: aminoácido
  - (C) TIPO DE CADEIA:
  - (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:57:

Tyr Tyr Trp Cys Pro Gly Gln Pro Phe Asp Pro Ala Trp Gly Pro  
1               5                           10                           15

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:58:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 14 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA:
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:58:

Asp Ile Gly Ser Glu Ser Thr Glu Asp Gln Gln Xaa Ala Val  
1               5                           10

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:59:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 13 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA:
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:59:

**Ala Glu Glu Ser Ile Ser Thr Xaa Glu Xaa Ile Val Pro**  
1                5    10

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:60:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 17 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA:
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:60:

**Asp Pro Glu Pro Ala Pro Pro Val Pro Thr Ala Ala Ala Ala Pro Pro**  
1                5    10    15  
**Ala**

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:61:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 15 aminoácidos
- (B) :TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA:
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:61:

**Ala Pro Lys Thr Tyr Xaa Glu Glu Leu Lys Gly Thr Asp Thr Gly**  
1               5                           10                           15

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:62:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 30 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA:
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:62:

**Asp Pro Ala Ser Ala Pro Asp Val Pro Thr Ala Ala Gln Gln Thr Ser**  
1               5                           10                           15  
**Leu Leu Asn Asn Leu Ala Asp Pro Asp Val Ser Phe Ala Asp**  
20              25                           30

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:63:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 187 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:63:

Thr Gly Ser Leu Asn Gln Thr His Asn Arg Arg Ala Asn Glu Arg Lys  
 1 5 10 15

Asn Thr Thr Met Lys Met Val Lys Ser Ile Ala Ala Gly Leu Thr Ala  
 20 25 30

Ala Ala Ala Ile Gly Ala Ala Ala Gly Val Thr Ser Ile Met Ala  
 35 40 45

Gly Gly Pro Val Val Tyr Gln Met Gln Pro Val Val Phe Gly Ala Pro  
 50 55 60

Leu Pro Leu Asp Pro Ala Ser Ala Pro Asp Val Pro Thr Ala Ala Gln  
 65 70 75 80

Leu Thr Ser Leu Leu Asn Ser Leu Ala Asp Pro Asn Val Ser Phe Ala  
 85 90 95

Asn Lys Gly Ser Leu Val Glu Gly Gly Ile Gly Gly Thr Glu Ala Arg  
 100 105 110

Ile Ala Asp His Lys Leu Lys Lys Ala Ala Glu His Gly Asp Leu Pro  
 115 120 125

Leu Ser Phe Ser Val Thr Asn Ile Gln Pro Ala Ala Gly Ser Ala  
 130 135 140

Thr Ala Asp Val Ser Val Ser Gly Pro Lys Leu Ser Ser Pro Val Thr  
 145 150 155 160

Gln Asn Val Thr Phe Val Asn Gln Gly Gly Trp Met Leu Ser Arg Ala  
 165 170 175

Ser Ala Met Glu Leu Leu Gln Ala Ala Gly Xaa  
 180 185

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:64:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 148 aminoácidos.
  - (B) TIPO: aminoácido
  - (C) TIPO DE CADEIA: simples
  - (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:64:

Asp Glu Val Thr Val Glu Thr Thr Ser Val Phe Arg Ala Asp Phe Leu  
1 5 10 15

Ser Glu Leu Asp Ala Pro Ala Gln Ala Gly Thr Glu Ser Ala Val Ser  
20 25 30

Gly Val Glu Gly Leu Pro Pro Gly Ser Ala Leu Leu Val Val Lys Arg  
35 40 45

Gly Pro Asn Ala Gly Ser Arg Phe Leu Leu Asp Gln Ala Ile Thr Ser  
50 55 60

Ala Gly Arg His Pro Asp Ser Asp Ile Phe Leu Asp Asp Val Thr Val  
65 70 75 80

Ser Arg Arg His Ala Glu Phe Arg Leu Glu Asn Asn Glu Phe Asn Val  
85 90 95

Val Asp Val Gly Ser Leu Asn Gly Thr Tyr Val Asn Arg Glu Pro Val  
100 105 110

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

Arg Leu Val Phe Leu Thr Gly Pro Lys Gln Gly Glu Asp Asp Gly Ser  
130 135 140

Thr Gly Gly Pro  
145

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:65:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 230 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:65:

Thr Ser Asn Arg Pro Ala Arg Arg Gly Arg Arg Ala Pro Arg Asp Thr  
1 5 10 15

Gly Pro Asp Arg Ser Ala Ser Leu Ser Leu Val Arg His Arg Arg Gln  
20 25 30

Gln Arg Asp Ala Leu Cys Leu Ser Ser Thr Gln Ile Ser Arg Gln Ser  
35 40 45

Asn Leu Pro Pro Ala Ala Gly Gly Ala Ala Asn Tyr Ser Arg Arg Asn  
50 55 60

Phe Asp Val Arg Ile Lys Ile Phe Met Leu Val Thr Ala Val Val Leu  
65 70 75 80

Leu Cys Cys Ser Gly Val Ala Thr Ala Ala Pro Lys Thr Tyr Cys Glu  
85 90 95

Glu Leu Lys Gly Thr Asp Thr Gly Gln Ala Cys Gln Ile Gln Met Ser  
100 105 110

Asp Pro Ala Tyr Asn Ile Asn Ile Ser Leu Pro Ser Tyr Tyr Pro Asp  
115 120 125

Gln Lys Ser Leu Glu Asn Tyr Ile Ala Gln Thr Arg Asp Lys Phe Leu  
130 135 140

Ser Ala Ala Thr Ser Ser Thr Pro Arg Glu Ala Pro Tyr Glu Leu Asn  
145 150 155 160

Ile Thr Ser Ala Thr Tyr Gln Ser Ala Ile Pro Pro Arg Gly Thr Gln  
165 170 175

Ala Val Val Leu Xaa Val Tyr His Asn Ala Gly Gly Thr His Pro Thr  
180 185 190

Thr Thr Tyr Lys Ala Phe Asp Trp Asp Gln Ala Tyr Arg Lys Pro Ile  
195 200 205

Thr Tyr Asp Thr Leu Trp Gln Ala Asp Thr Asp Pro Leu Pro Val Val  
210 215 220

Phe Pro Ile Val Ala Arg  
225 230

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:66:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 132 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:66:

Thr	Ala	Ala	Ser	Asp	Asn	Phe	Gln	Leu	Ser	Gln	Gly	Gly	Gln	Gly	Phe
1					5				10						15
Ala	Ile	Pro	Ile	Gly	Gln	Ala	Met	Ala	Ile	Ala	Gly	Gln	Ile	Arg	Ser
			20						25				30		
Gly	Gly	Gly	Ser	Pro	Thr	Val	His	Ile	Gly	Pro	Thr	Ala	Phe	Leu	Gly
			35					40				45			
Leu	Gly	Val	Val	Asp	Asn	Asn	Gly	Asn	Gly	Ala	Arg	Val	Gln	Arg	Val
			50			55					60				
Val	Gly	Ser	Ala	Pro	Ala	Ala	Ser	Leu	Gly	Ile	Ser	Thr	Gly	Asp	Val
			65					70		75			80		
Ile	Thr	Ala	Val	Asp	Gly	Ala	Pro	Ile	Asn	Ser	Ala	Thr	Ala	Met	Ala
			85					90				95			
Asp	Ala	Leu	Asn	Gly	His	His	Pro	Gly	Asp	Val	Ile	Ser	Val	Asn	Trp
			100					105				110			
Gln	Thr	Lys	Ser	Gly	Gly	Thr	Arg	Thr	Gly	Asn	Val	Thr	Leu	Ala	Glu
			115					120			125				
Gly	Pro	Pro	Ala												
			130												

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:67:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 100 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:67:

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

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:68:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 163 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:68:

Met Thr Asp Asp Ile Leu Leu Ile Asp Thr Asp Glu Arg Val Arg Thr  
1               5                           10                   15

Leu Thr Leu Asn Arg Pro Gln Ser Arg Asn Ala Leu Ser Ala Ala Leu  
20               25                           30

Arg Asp Arg Phe Phe Ala Xaa Leu Xaa Asp Ala Glu Xaa Asp Asp Asp  
35               40                           45

Ile Asp Val Val Ile Leu Thr Gly Ala Asp Pro Val Phe Cys Ala Gly  
50               55                           60

Leu Asp Leu Lys Val Ala Gly Arg Ala Asp Arg Ala Ala Gly His Leu  
65               70                           75                   80

Thr Ala Val Gly Gly His Asp Gln Ala Gly Asp Arg Arg Asp Gln Arg  
85               90                           95

Arg Arg Gly His Arg Arg Ala Arg Thr Gly Ala Val Leu Arg His Pro  
100              105                          110

Asp Arg Leu Arg Ala Arg Pro Leu Arg Arg His Pro Arg Pro Gly Gly  
115              120                          125

Ala Ala Ala His Leu Gly Thr Gln Cys Val Leu Ala Ala Lys Gly Arg  
130              135                          140

His Arg Xaa Gly Pro Val Asp Glu Pro Asp Arg Arg Leu Pro Val Arg  
145              150                          155                   160

Asp Arg Arg

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:69:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 344 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:69:

Met Lys Phe Val Asn His Ile Glu Pro Val Ala Pro Arg Arg Ala Gly  
1 5 10 15

Gly Ala Val Ala Glu Val Tyr Ala Glu Ala Arg Arg Glu Phe Gly Arg  
20 25 30

Leu Pro Glu Pro Leu Ala Met Leu Ser Pro Asp Glu Gly Leu Leu Thr  
35 40 45

Ala Gly Trp Ala Thr Leu Arg Glu Thr Leu Leu Val Gly Gln Val Pro  
50 55 60

Arg Gly Arg Lys Glu Ala Val Ala Ala Val Ala Ala Ser Leu Arg  
65 70 75 80

Cys Pro Trp Cys Val Asp Ala His Thr Thr Met Leu Tyr Ala Ala Gly  
85 90 95

Gln Thr Asp Thr Ala Ala Ala Ile Leu Ala Gly Thr Ala Pro Ala Ala  
100 105 110

Gly Asp Pro Asn Ala Pro Tyr Val Ala Trp Ala Ala Gly Thr Gly Thr  
115 120 125

Pro Ala Gly Pro Pro Ala Pro Phe Gly Pro Asp Val Ala Ala Glu Tyr  
130 135 140

Leu Gly Thr Ala Val Gln Phe His Phe Ile Ala Arg Leu Val Leu Val  
145 150 155 160

Leu Leu Asp Glu Thr Phe Leu Pro Gly Gly Pro Arg Ala Gln Gln Leu  
165 170 175

Met Arg Arg Ala Gly Gly Leu Val Phe Ala Arg Lys Val Arg Ala Glu  
                  180                     185                     190  
 His Arg Pro Gly Arg Ser Thr Arg Arg Leu Glu Pro Arg Thr Leu Pro  
                  195                     200                     205  
 Asp Asp Leu Ala Trp Ala Thr Pro Ser Glu Pro Ile Ala Thr Ala Phe  
                  210                     215                     220  
 Ala Ala Leu Ser His His Leu Asp Thr Ala Pro His Leu Pro Pro Pro  
                  225                     230                     235                 240  
 Thr Arg Gln Val Val Arg Arg Val Val Gly Ser Trp His Gly Glu Pro  
                  245                     250                     255  
 Met Pro Met Ser Ser Arg Trp Thr Asn Glu His Thr Ala Glu Leu Pro  
                  260                     265                     270  
 Ala Asp Leu His Ala Pro Thr Arg Leu Ala Leu Leu Thr Gly Leu Ala  
                  275                     280                     285  
 Pro His Gln Val Thr Asp Asp Asp Val Ala Ala Ala Arg Ser Leu Leu  
                  290                     295                     300  
 Asp Thr Asp Ala Ala Leu Val Gly Ala Leu Ala Trp Ala Ala Phe Thr  
                  305                     310                     315                 320  
 Ala Ala Arg Arg Ile Gly Thr Trp Ile Gly Ala Ala Ala Glu Gly Gln  
                  325                     330                     335  
 Val Ser Arg Gln Asn Pro Thr Gly  
                  340

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°: 70:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 485 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°: 70:

Asp Asp Pro Asp Met Pro Gly Thr Val Ala Lys Ala Val Ala Asp Ala  
1 5 10 15

Leu Gly Arg Gly Ile Ala Pro Val Glu Asp Ile Gln Asp Cys Val Glu  
20 25 30

Ala Arg Leu Gly Glu Ala Gly Leu Asp Asp Val Ala Arg Val Tyr Ile  
35 40 45

Ile Tyr Arg Gln Arg Arg Ala Glu Leu Arg Thr Ala Lys Ala Leu Leu  
50 55 60

Gly Val Arg Asp Glu Leu Lys Leu Ser Leu Ala Ala Val Thr Val Leu  
65 70 75 80

Arg Glu Arg Tyr Leu Leu His Asp Glu Gln Gly Arg Pro Ala Glu Ser  
85 90 95

Thr Gly Glu Leu Met Asp Arg Ser Ala Arg Cys Val Ala Ala Ala Glu  
100 105 110

Asp Gln Tyr Glu Pro Gly Ser Ser Arg Arg Trp Ala Glu Arg Phe Ala  
115 120 125

Thr Leu Leu Arg Asn Leu Glu Phe Leu Pro Asn Ser Pro Thr Leu Met  
130 135 140

Asn Ser Gly Thr Asp Leu Gly Leu Leu Ala Gly Cys Phe Val Leu Pro  
145 150 155 160

Ile Glu Asp Ser Leu Gln Ser Ile Phe Ala Thr Leu Gly Gln Ala Ala  
165 170 175

Glu Leu Gln Arg Ala Gly Gly Thr Gly Tyr Ala Phe Ser His Leu  
180 185 190

Arg Pro Ala Gly Asp Arg Val Ala Ser Thr Gly Gly Thr Ala Ser Gly  
195 200 205

Pro Val Ser Phe Leu Arg Leu Tyr Asp Ser Ala Ala Gly Val Val Ser  
210 215 220

Met Gly Gly Arg Arg Arg Gly Ala Cys Met Ala Val Leu Asp Val Ser  
 225                    230                    235                    240  
 His Pro Asp Ile Cys Asp Phe Val Thr Ala Lys Ala Glu Ser Pro Ser  
 245                    250                    255  
 Glu Leu Pro His Phe Asn Leu Ser Val Gly Val Thr Asp Ala Phe Leu  
 260                    265                    270  
 Arg Ala Val Glu Arg Asn Gly Leu His Arg Leu Val Asn Pro Arg Thr  
 275                    280                    285  
 Gly Lys Ile Val Ala Arg Met Pro Ala Ala Glu Leu Phe Asp Ala Ile  
 290                    295                    300  
 Cys Lys Ala Ala His Ala Gly Gly Asp Pro Gly Leu Val Phe Leu Asp  
 305                    310                    315                    320  
 Thr Ile Asn Arg Ala Asn Pro Val Pro Gly Arg Gly Arg Ile Glu Ala  
 325                    330                    335  
 Thr Asn Pro Cys Gly Glu Val Pro Leu Leu Pro Tyr Glu Ser Cys Asn  
 340                    345                    350  
 Leu Gly Ser Ile Asn Leu Ala Arg Met Leu Ala Asp Gly Arg Val Asp  
 355                    360                    365  
 Trp Asp Arg Leu Glu Glu Val Ala Gly Val Ala Val Arg Phe Leu Asp  
 370                    375                    380  
 Asp Val Ile Asp Val Ser Arg Tyr Pro Phe Pro Glu Leu Gly Glu Ala  
 385                    390                    395                    400  
 Ala Arg Ala Thr Arg Lys Ile Gly Leu Gly Val Met Gly Leu Ala Glu  
 405                    410                    415  
 Leu Leu Ala Ala Leu Gly Ile Pro Tyr Asp Ser Glu Glu Ala Val Arg  
 420                    425                    430  
 Leu Ala Thr Arg Leu Met Arg Arg Ile Gln Gln Ala Ala His Thr Ala  
 435                    440                    445  
 Ser Arg Arg Leu Ala Glu Glu Arg Gly Ala Phe Pro Ala Phe Thr Asp  
 450                    455                    460  
 Ser Arg Phe Ala Arg Ser Gly Pro Arg Arg Asn Ala Gln Val Thr Ser  
 465                    470                    475                    480  
 Val Ala Pro Thr Gly  
 485

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:71:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 267 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°: 71:

Gly Val Ile Val Leu Asp Leu Glu Pro Arg Gly Pro Leu Pro Thr Glu  
1 5 10 15

Ile Tyr Trp Arg Arg Arg Gly Leu Ala Leu Gly Ile Ala Val Val Val  
20 25 30

Val Gly Ile Ala Val Ala Ile Val Ile Ala Phe Val Asp Ser Ser Ala  
35 40 45

Gly Ala Lys Pro Val Ser Ala Asp Lys Pro Ala Ser Ala Gln Ser His  
50 55 60

Pro Gly Ser Pro Ala Pro Gln Ala Pro Gln Pro Ala Gly Gln Thr Glu  
65 70 75 80

Gly Asn Ala Ala Ala Ala Pro Pro Gln Gly Gln Asn Pro Glu Thr Pro  
85 90 95

Thr Pro Thr Ala Ala Val Gln Pro Pro Pro Val Leu Lys Glu Gly Asp  
100 105 110

Asp Cys Pro Asp Ser Thr Leu Ala Val Lys Gly Leu Thr Asn Ala Pro  
115 120 125

Gln Tyr Tyr Val Gly Asp Gln Pro Lys Phe Thr Met Val Val Thr Asn  
130 135 140

Ile Gly Leu Val Ser Cys Lys Arg Asp Val Gly Ala Ala Val Leu Ala  
145 150 155 160

Ala Tyr Val Tyr Ser Leu Asp Asn Lys Arg Leu Trp Ser Asn Leu Asp  
165 170 175

Cys Ala Pro Ser Asn Glu Thr Leu Val Lys Thr Phe Ser Pro Gly Glu  
180 185 190

Gln Val Thr Thr Ala Val Thr Trp Thr Gly Met Gly Ser Ala Pro Arg  
195 200 205

Cys Pro Leu Pro Arg Pro Ala Ile Gly Pro Gly Thr Tyr Asn Leu Val  
210 215 220

Val Gln Leu Gly Asn Leu Arg Ser Leu Pro Val Pro Phe Ile Leu Asn  
225 230 235 240

Gln Pro Pro Pro Pro Pro Gly Pro Val Pro Ala Pro Gly Pro Ala Gln  
245 250 255

Ala Pro Pro Pro Glu Ser Pro Ala Gln Gly Gly  
260 265

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:72:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 97 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:72:

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

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:73:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 364 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:73:

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



Thr Gly Thr Ala Val Arg Ala Phe Met Gln Ala Ala Ile Gly Pro Gly  
 325 330 335

Gln Glu Gly Leu Asp Gln Tyr Gly Ser Ile Pro Leu Pro Lys Ser Phe  
 340 345 350

Gln Ala Lys Leu Ala Ala Val Asn Ala Ile Ser  
 355 360

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°: 74:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 309 aminoácidos
  - (B) TIPO: aminoácido
  - (C) TIPO DE CADEIA: simples
  - (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°: 74:

115	120	125
Ala Asp His Gly Ala Pro Val Arg Gly Arg Gly Pro His Arg Gly Val		
130	135	140
Gln His Arg Gly Gly Pro Val Phe Val Arg Arg Val Pro Gly Val Arg		
145	150	155
Cys Ala His Arg Arg Gly His Arg Arg Val Ala Ala Pro Gly Gln Gly		
165	170	175
Asp Val Leu Arg Ala Gly Leu Arg Val Glu Arg Leu Arg Pro Val Ala		
180	185	190
Ala Val Glu Asn Leu His Arg Gly Ser Gln Arg Ala Asp Gly Arg Val		
195	200	205
Phe Arg Pro Ile Arg Arg Gly Ala Arg Leu Pro Ala Arg Arg Ser Arg		
210	215	220
Ala Gly Pro Gln Gly Arg Leu His Leu Asp Gly Ala Gly Pro Ser Pro		
225	230	235
Leu Pro Ala Arg Ala Gly Gln Gln Pro Ser Ser Ala Gly Gly Arg		
245	250	255
Arg Ala Gly Gly Ala Glu Arg Ala Asp Pro Gly Gln Arg Gly Arg His		
260	265	270
His Gln Gly Gly His Asp Pro Gly Arg Gln Gly Ala Gln Arg Gly Thr		
275	280	285
Ala Gly Val Ala His Ala Ala Ala Gly Pro Arg Arg Ala Ala Val Arg		
290	295	300
Asn Arg Pro Arg Arg		
305		

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°: 75:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 580 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°: 75:

Ser Ala Val Trp Cys Leu Asn Gly Phe Thr Gly Arg His Arg His Gly  
1               5                           10                           15

Arg Cys Arg Val Arg Ala Ser Gly Trp Arg Ser Ser Asn Arg Trp Cys  
20               25   30

Ser Thr Thr Ala Asp Cys Cys Ala Ser Lys Thr Pro Thr Gln Ala Ala  
35               40   45

Ser Pro Leu Glu Arg Arg Phe Thr Cys Cys Ser Pro Ala Val Gly Cys  
50               55   60

Arg Phe Arg Ser Phe Pro Val Arg Arg Leu Ala Leu Gly Ala Arg Thr  
65               70   80

Ser Arg Thr Leu Gly Val Arg Arg Thr Leu Ser Gln Trp Asn Leu Ser  
85               90   95

Pro Arg Ala Gln Pro Ser Cys Ala Val Thr Val Glu Ser His Thr His  
100              105                                   110

Ala Ser Pro Arg Met Ala Lys Leu Ala Arg Val Val Gly Leu Val Gln  
115              120                                   125

Glu Glu Gln Pro Ser Asp Met Thr Asn His Pro Arg Tyr Ser Pro Pro  
130              135                                   140

Pro Gln Gln Pro Gly Thr Pro Gly Tyr Ala Gln Gly Gln Gln Gln Thr  
145              150                                   155                   160

Tyr Ser Gln Gln Phe Asp Trp Arg Tyr Pro Pro Ser Pro Pro Pro Gln  
165              170                                   175

Pro Thr Gln Tyr Arg Gln Pro Tyr Glu Ala Leu Gly Gly Thr Arg Pro  
180              185                                   190

Gly Leu Ile Pro Gly Val Ile Pro Thr Met Thr Pro Pro Pro Gly Met  
195              200                                   205

Val Arg Gln Arg Pro Arg Ala Gly Met Leu Ala Ile Gly Ala Val Thr  
210 215 220

Ile Ala Val Val Ser Ala Gly Ile Gly Gly Ala Ala Ala Ser Leu Val  
225 230 235 240

Gly Phe Asn Arg Ala Pro Ala Gly Pro Ser Gly Gly Pro Val Ala Ala  
245 250 255

Ser Ala Ala Pro Ser Ile Pro Ala Ala Asn Met Pro Pro Gly Ser Val  
260 265 270

Glu Gln Val Ala Ala Lys Val Val Pro Ser Val Val Met Leu Glu Thr  
275 280 285

Asp Leu Gly Arg Gln Ser Glu Glu Gly Ser Gly Ile Ile Leu Ser Ala  
290 295 300

Glu Gly Leu Ile Leu Thr Asn Asn His Val Ile Ala Ala Ala Ala Lys  
305 310 315 320

Pro Pro Leu Gly Ser Pro Pro Pro Lys Thr Thr Val Thr Phe Ser Asp  
325 330 335

Gly Arg Thr Ala Pro Phe Thr Val Val Gly Ala Asp Pro Thr Ser Asp  
340 345 350

Ile Ala Val Val Arg Val Gln Gly Val Ser Gly Leu Thr Pro Ile Ser  
355 360 365

Leu Gly Ser Ser Ser Asp Leu Arg Val Gly Gln Pro Val Leu Ala Ile  
370 375 380

Gly Ser Pro Leu Gly Leu Glu Gly Thr Val Thr Thr Gly Ile Val Ser  
385 390 395 400

Ala Leu Asn Arg Pro Val Ser Thr Thr Gly Glu Ala Gly Asn Gln Asn  
405 410 415

Thr Val Leu Asp Ala Ile Gln Thr Asp Ala Ala Ile Asn Pro Gly Asn  
420 425 430

Ser Gly Gly Ala Leu Val Asn Met Asn Ala Gln Leu Val Gly Val Asn  
435 440 445

Ser Ala Ile Ala Thr Leu Gly Ala Asp Ser Ala Asp Ala Gln Ser Gly  
 450                    455                    460  
  
 Ser Ile Gly Leu Gly Phe Ala Ile Pro Val Asp Gln Ala Lys Arg Ile  
 465                    470                    475                    480  
  
 Ala Asp Glu Leu Ile Ser Thr Gly Lys Ala Ser His Ala Ser Leu Gly  
 485                    490                    495  
  
 Val Gln Val Thr Asn Asp Lys Asp Thr Pro Gly Ala Lys Ile Val Glu  
 500                    505                    510  
  
 Val Val Ala Gly Gly Ala Ala Asn Ala Gly Val Pro Lys Gly Val  
 515                    520                    525  
  
 Val Val Thr Lys Val Asp Asp Arg Pro Ile Asn Ser Ala Asp Ala Leu  
 530                    535                    540  
  
 Val Ala Ala Val Arg Ser Lys Ala Pro Gly Ala Thr Val Ala Leu Thr  
 545                    550                    555                    560  
  
 Phe Gln Asp Pro Ser Gly Gly Ser Arg Thr Val Gln Val Thr Leu Gly  
 565                    570                    575  
  
 Lys Ala Glu Gln  
 580

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:76:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 233 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:76:

Met Asn Asp Gly Lys Arg Ala Val Thr Ser Ala Val Val Val Leu  
 1                    5                    10                    15

Gly Ala Cys Leu Ala Leu Trp Leu Ser Gly Cys Ser Ser Pro Lys Pro  
 20 25 30

Asp Ala Glu Glu Gln Gly Val Pro Val Ser Pro Thr Ala Ser Asp Pro  
 35 40 45

Ala Leu Leu Ala Glu Ile Arg Gln Ser Leu Asp Ala Thr Lys Gly Leu  
 50 55 60

Thr Ser Val His Val Ala Val Arg Thr Thr Gly Lys Val Asp Ser Leu  
 65 70 75 80

Leu Gly Ile Thr Ser Ala Asp Val Asp Val Arg Ala Asn Pro Leu Ala  
 85 90 95

Ala Lys Gly Val Cys Thr Tyr Asn Asp Glu Gln Gly Val Pro Phe Arg  
 100 105 110

Val Gln Gly Asp Asn Ile Ser Val Lys Leu Phe Asp Asp Trp Ser Asn  
 115 120 125

Leu Gly Ser Ile Ser Glu Leu Ser Thr Ser Arg Val Leu Asp Pro Ala  
 130 135 140

Ala Gly Val Thr Gln Leu Leu Ser Gly Val Thr Asn Leu Gln Ala Gln  
 145 150 155 160

Gly Thr Glu Val Ile Asp Gly Ile Ser Thr Thr Lys Ile Thr Gly Thr  
 165 170 175

Ile Pro Ala Ser Ser Val Lys Met Leu Asp Pro Gly Ala Lys Ser Ala  
 180 185 190

Arg Pro Ala Thr Val Trp Ile Ala Gln Asp Gly Ser His His Leu Val  
 195 200 205

Arg Ala Ser Ile Asp Leu Gly Ser Gly Ser Ile Gln Leu Thr Gln Ser  
 210 215 220

Lys Trp Asn Glu Pro Val Asn Val Asp  
 225 230

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:77:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 66 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:77:

Val	Ile	Asp	Ile	Ile	Gly	Thr	Ser	Pro	Thr	Ser	Trp	Glu	Gln	Ala	Ala
1															15
Ala	Glu	Ala	Val	Gln	Arg	Ala	Arg	Asp	Ser	Val	Asp	Asp	Ile	Arg	Val
															30
Ala	Arg	Val	Ile	Glu	Gln	Asp	Met	Ala	Val	Asp	Ser	Ala	Gly	Lys	Ile
															45
Thr	Tyr	Arg	Ile	Lys	Leu	Glu	Val	Ser	Phe	Lys	Met	Arg	Pro	Ala	Gln
															60
Pro	Arg														
65															

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:78:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 69 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°: 78:

Val Pro Pro Ala Pro Pro Leu Pro Pro Leu Pro Pro Ser Pro Ile Ser  
1               5                           10                           15  
  
Cys Ala Ser Pro Pro Ser Pro Pro Leu Pro Pro Ala Pro Pro Val Ala  
20   25                                   30  
  
Pro Gly Pro Pro Met Pro Pro Leu Asp Pro Trp Pro Pro Ala Pro Pro  
35   40                                   45  
  
Leu Pro Tyr Ser Thr Pro Pro Gly Ala Pro Leu Pro Pro Ser Pro Pro  
50   55                                   60  
  
Ser Pro Pro Leu Pro  
65

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°: 79:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 355 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°: 79:

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

Thr Tyr Gly Val Asp Val Val Gly Tyr Asp Arg Thr Gln Asp Val Ala  
 115 120 125  
 Val Leu Gln Leu Arg Gly Ala Gly Gly Leu Pro Ser Ala Ala Ile Gly  
 130 135 140  
 Gly Gly Val Ala Val Gly Glu Pro Val Val Ala Met Gly Asn Ser Gly  
 145 150 155 160  
 Gly Gln Gly Gly Thr Pro Arg Ala Val Pro Gly Arg Val Val Ala Leu  
 165 170 175  
 Gly Gln Thr Val Gln Ala Ser Asp Ser Leu Thr Gly Ala Glu Glu Thr  
 180 185 190  
 Leu Asn Gly Leu Ile Gln Phe Asp Ala Ala Ile Gln Pro Gly Asp Ser  
 195 200 205  
 Gly Gly Pro Val Val Asn Gly Leu Gly Gln Val Val Gly Met Asn Thr  
 210 215 220  
 Ala Ala Ser Asp Asn Phe Gln Leu Ser Gln Gly Gln Gly Phe Ala  
 225 230 235 240  
 Ile Pro Ile Gly Gln Ala Met Ala Ile Ala Gly Gln Ile Arg Ser Gly  
 245 250 255  
 Gly Gly Ser Pro Thr Val His Ile Gly Pro Thr Ala Phe Leu Gly Leu  
 260 265 270  
 Gly Val Val Asp Asn Asn Gly Asn Gly Ala Arg Val Gln Arg Val Val  
 275 280 285  
 Gly Ser Ala Pro Ala Ala Ser Leu Gly Ile Ser Thr Gly Asp Val Ile  
 290 295 300  
 Thr Ala Val Asp Gly Ala Pro Ile Asn Ser Ala Thr Ala Met Ala Asp  
 305 310 315 320  
 Ala Leu Asn Gly His His Pro Gly Asp Val Ile Ser Val Asn Trp Gln  
 325 330 335  
 Thr Lys Ser Gly Gly Thr Arg Thr Gly Asn Val Thr Leu Ala Glu Gly  
 340 345 350  
 Pro Pro Ala  
 355

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:80:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 205 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:80:

Ser	Pro	Lys	Pro	Asp	Ala	Glu	Glu	Gln	Gly	Val	Pro	Val	Ser	Pro	Thr
1															15
Ala	Ser	Asp	Pro	Ala	Leu	Leu	Ala	Glu	Ile	Arg	Gln	Ser	Leu	Asp	Ala
															30
Thr	Lys	Gly	Leu	Thr	Ser	Val	His	Val	Ala	Val	Arg	Thr	Thr	Gly	Lys
															45
Val	Asp	Ser	Leu	Leu	Gly	Ile	Thr	Ser	Ala	Asp	Val	Asp	Val	Arg	Ala
															60
Asn	Pro	Leu	Ala	Ala	Lys	Gly	Val	Cys	Thr	Tyr	Asn	Asp	Glu	Gln	Gly
															80
Val	Pro	Phe	Arg	Val	Gln	Gly	Asp	Asn	Ile	Ser	Val	Lys	Leu	Phe	Asp
															95
Asp	Trp	Ser	Asn	Leu	Gly	Ser	Ile	Ser	Glu	Leu	Ser	Thr	Ser	Arg	Val
															110
Leu	Asp	Pro	Ala	Ala	Gly	Val	Thr	Gln	Leu	Leu	Ser	Gly	Val	Thr	Asn
															125
Leu	Gln	Ala	Gln	Gly	Thr	Glu	Val	Ile	Asp	Gly	Ile	Ser	Thr	Thr	Lys
															140
Ile	Thr	Gly	Thr	Ile	Pro	Ala	Ser	Ser	Val	Lys	Met	Leu	Asp	Pro	Gly
															160

Ala Lys Ser Ala Arg Pro Ala Thr Val Trp Ile Ala Gln Asp Gly Ser  
 165 170 175  
 His His Leu Val Arg Ala Ser Ile Asp Leu Gly Ser Gly Ser Ile Gln  
 180 185 190  
 Leu Thr Gln Ser Lys Trp Asn Glu Pro Val Asn Val Asp  
 195 200 205

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:81:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 286 aminoácidos
  - (B) TIPO: aminoácido
  - (C) TIPO DE CADEIA: simples
  - (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:81:

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

Ala Thr Glu Gln Arg Thr Asn Lys Xaa Gln Ile Leu Ala Ser Gly Val  
                   115                  120                  125  
  
 Ala Met Pro Ala Ala Leu Arg Ala Ala Gln Met Leu Ala Ala Glu Trp  
                   130                  135                  140  
  
 Asp Val Ala Ala Asp Val Trp Ser Val Thr Ser Trp Gly Glu Leu Asn  
                   145                  150                  155                  160  
  
 Arg Asp Gly Val Val Ile Glu Thr Glu Lys Leu Arg His Pro Asp Arg  
                   165                  170                  175  
  
 Pro Ala Gly Val Pro Tyr Val Thr Arg Ala Leu Glu Asn Ala Arg Gly  
                   180                  185                  190  
  
 Pro Val Ile Ala Val Ser Asp Trp Met Arg Ala Val Pro Glu Gln Ile  
                   195                  200                  205  
  
 Arg Pro Trp Val Pro Gly Thr Tyr Leu Thr Leu Gly Thr Asp Gly Phe  
                   210                  215                  220  
  
 Gly Phe Ser Asp Thr Arg Pro Ala Gly Arg Arg Tyr Phe Asn Thr Asp  
                   225                  230                  235                  240  
  
 Ala Glu Ser Gln Val Gly Arg Gly Phe Gly Arg Gly Trp Pro Gly Arg  
                   245                  250                  255  
  
 Arg Val Asn Ile Asp Pro Phe Gly Ala Gly Arg Gly Pro Pro Ala Gln  
                   260                  265                  270  
  
 Leu Pro Gly Phe Asp Glu Gly Gly Leu Arg Pro Xaa Lys  
                   275                  280                  285

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:82:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 173 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:82:

Thr Lys Phe His Ala Leu Met Gln Glu Gln Ile His Asn Glu Phe Thr  
1               5                   10                   15

Ala Ala Gln Gln Tyr Val Ala Ile Ala Val Tyr Phe Asp Ser Glu Asp  
20              25                   30

Leu Pro Gln Leu Ala Lys His Phe Tyr Ser Gln Ala Val Glu Glu Arg  
35              40                   45

Asn His Ala Met Met Leu Val Gln His Leu Leu Asp Arg Asp Leu Arg  
50              55                   60

Val Glu Ile Pro Gly Val Asp Thr Val Arg Asn Gln Phe Asp Arg Pro  
65              70                   75                   80

Arg Glu Ala Leu Ala Leu Ala Leu Asp Gln Glu Arg Thr Val Thr Asp  
85              90                   95

Gln Val Gly Arg Leu Thr Ala Val Ala Arg Asp Glu Gly Asp Phe Leu  
100             105                   110

Gly Glu Gln Phe Met Gln Trp Phe Leu Gln Glu Gln Ile Glu Glu Val  
115             120                   125

Ala Leu Met Ala Thr Leu Val Arg Val Ala Asp Arg Ala Gly Ala Asn  
130             135                   140

Leu Phe Glu Leu Glu Asn Phe Val Ala Arg Glu Val Asp Val Ala Pro  
145             150                   155                   160

Ala Ala Ser Gly Ala Pro His Ala Ala Gly Gly Arg Leu  
165             170

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:83:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 107 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:83:

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

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:84:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 125 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:84:

Val Leu Ser Val Pro Val Gly Asp Gly Phe Trp Xaa Arg Val Val Asn  
1               5                           10                           15  
Pro Leu Gly Gln Pro Ile Asp Gly Arg Gly Asp Val Asp Ser Asp Thr  
20              25                           30

Arg Arg Ala Leu Glu Leu Gln Ala Pro Ser Val Val Xaa Arg Gln Gly  
                  35                        40                        45  
 Val Lys Glu Pro Leu Xaa Thr Gly Ile Lys Ala Ile Asp Ala Met Thr  
                  50                        55                        60  
 Pro Ile Gly Arg Gly Gln Arg Gln Leu Ile Ile Gly Asp Arg Lys Thr  
                  65                        70                        75                        80  
 Gly Lys Asn Arg Arg Leu Cys Arg Thr Pro Ser Ser Asn Gln Arg Glu  
                  85                        90                        95  
 Glu Leu Gly Val Arg Trp Ile Pro Arg Ser Arg Cys Ala Cys Val Tyr  
                  100                       105                       110  
 Val Gly His Arg Ala Arg Arg Gly Thr Tyr His Arg Arg  
                  115                       120                       125

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:85:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 117 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:85:

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

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:86:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 103 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:86:

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

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:87:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 88 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:87:

Val Gln Cys Arg Val Trp Leu Glu Ile Gln Trp Arg Gly Met Leu Gly  
1               5                           10                           15

Ala Asp Gln Ala Arg Ala Gly Gly Pro Ala Arg Ile Trp Arg Glu His  
20              25                           30

Ser Met Ala Ala Met Lys Pro Arg Thr Gly Asp Gly Pro Leu Glu Ala  
35              40                           45

Thr Lys Glu Gly Arg Gly Ile Val Met Arg Val Pro Leu Glu Gly Gly  
50              55                           60

Gly Arg Leu Val Val Glu Leu Thr Pro Asp Glu Ala Ala Ala Leu Gly  
65              70                           75                           80

Asp Glu Leu Lys Gly Val Thr Ser  
85

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:88:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 95 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:88:

Thr Asp Ala Ala Thr Leu Ala Gln Glu Ala Gly Asn Phe Glu Arg Ile  
1               5                           10                           15

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

Ser Leu Gln Gly Gln Trp Arg Gly Ala Ala Gly Thr Ala Ala Gln Ala  
35              40                           45

Ala Val Val Arg Phe Gln Glu Ala Ala Asn Lys Gln Lys Gln Glu Leu  
50              55                           60

Asp Glu Ile Ser Thr Asn Ile Arg Gln Ala Gly Val Gln Tyr Ser Arg  
65              70                           75                           80

Ala Asp Glu Glu Gln Gln Ala Leu Ser Ser Gln Met Gly Phe  
85              90                           95

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:89:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 166 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:89:

Met Thr Gln Ser Gln Thr Val Thr Val Asp Gln Gln Glu Ile Leu Asn  
1 5 10 15

Arg Ala Asn Glu Val Glu Ala Pro Met Ala Asp Pro Pro Thr Asp Val  
20 25 30

Pro Ile Thr Pro Cys Glu Leu Thr Xaa Xaa Lys Asn Ala Ala Gln Gln  
35 40 45

Xaa Val Leu Ser Ala Asp Asn Met Arg Glu Tyr Leu Ala Ala Gly Ala  
50 55 60

Lys Glu Arg Gln Arg Leu Ala Thr Ser Leu Arg Asn Ala Ala Lys Xaa  
65 70 75 80

Tyr Gly Glu Val Asp Glu Glu Ala Ala Thr Ala Leu Asp Asn Asp Gly  
85 90 95

Glu Gly Thr Val Gln Ala Glu Ser Ala Gly Ala Val Gly Gly Asp Ser  
100 105 110

Ser Ala Glu Leu Thr Asp Thr Pro Arg Val Ala Thr Ala Gly Glu Pro  
115 120 125

Asn Phe Met Asp Leu Lys Glu Ala Ala Arg Lys Leu Glu Thr Gly Asp  
130 135 140

Gln Gly Ala Ser Leu Ala His Xaa Gly Asp Gly Trp Asn Thr Xaa Thr  
145 150 155 160

Leu Thr Leu Gln Gly Asp  
165

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:90:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 5 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:90:

Arg Ala Glu Arg Met  
1                5

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:91:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 263 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°: 91:

Val Ala Trp Met Ser Val Thr Ala Gly Gln Ala Glu Leu Thr Ala Ala  
1 5 10 15

Gln Val Arg Val Ala Ala Ala Tyr Glu Thr Ala Tyr Gly Leu Thr  
20 25 30

Val Pro Pro Pro Val Ile Ala Glu Asn Arg Ala Glu Leu Met Ile Leu  
35 40 45

Ile Ala Thr Asn Leu Leu Gly Gln Asn Thr Pro Ala Ile Ala Val Asn  
50 55 60

Glu Ala Glu Tyr Gly Glu Met Trp Ala Gln Asp Ala Ala Ala Met Phe  
65 70 75 80

Gly Tyr Ala Ala Ala Thr Ala Thr Ala Thr Leu Leu Pro Phe  
85 90 95

Glu Glu Ala Pro Glu Met Thr Ser Ala Gly Gly Leu Leu Glu Gln Ala  
100 105 110

Ala Ala Val Glu Glu Ala Ser Asp Thr Ala Ala Ala Asn Gln Leu Met  
115 120 125

Asn Asn Val Pro Gln Ala Leu Lys Gln Leu Ala Gln Pro Thr Gln Gly  
130 135 140

Thr Thr Pro Ser Ser Lys Leu Gly Leu Trp Lys Thr Val Ser Pro  
145 150 155 160

His Arg Ser Pro Ile Ser Asn Met Val Ser Met Ala Asn Asn His Met  
165 170 175

Ser Met Thr Asn Ser Gly Val Ser Met Thr Asn Thr Leu Ser Ser Met  
180 185 190

Leu Lys Gly Phe Ala Pro Ala Ala Ala Gln Ala Val Gln Thr Ala  
195 200 205

Ala Gln Asn Gly Val Arg Ala Met Ser Ser Leu Gly Ser Ser Leu Gly  
210 215 220

Ser Ser Gly Leu Gly Gly Val Ala Ala Asn Leu Gly Arg Ala Ala  
225 230 235 240

Ser Val Arg Tyr Gly His Arg Asp Gly Gly Lys Tyr Ala Xaa Ser Gly  
245 250 255

Arg Arg Asn Gly Gly Pro Ala  
260

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:92:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 303 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:92:

Met	Thr	Tyr	Ser	Pro	Gly	Asn	Pro	Gly	Tyr	Pro	Gln	Ala	Gln	Pro	Ala
1				5					10					15	
Gly	Ser	Tyr	Gly	Gly	Val	Thr	Pro	Ser	Phe	Ala	His	Ala	Asp	Glu	Gly
					20			25					30		
Ala	Ser	Lys	Leu	Pro	Met	Tyr	Leu	Asn	Ile	Ala	Val	Ala	Val	Leu	Gly
					35			40					45		
Leu	Ala	Ala	Tyr	Phe	Ala	Ser	Phe	Gly	Pro	Met	Phe	Thr	Leu	Ser	Thr
					50			55			60				
Glu	Leu	Gly	Gly	Gly	Asp	Gly	Ala	Val	Ser	Gly	Asp	Thr	Gly	Leu	Pro
					65			70			75		80		
Val	Gly	Val	Ala	Leu	Leu	Ala	Ala	Leu	Leu	Ala	Gly	Val	Val	Leu	Val
					85			90				95			
Pro	Lys	Ala	Lys	Ser	His	Val	Thr	Val	Val	Ala	Val	Leu	Gly	Val	Leu
					100			105				110			
Gly	Val	Phe	Leu	Met	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Asn	Lys	Pro	Ser	Ala	Tyr
					115			120			125				
Ser	Thr	Gly	Trp	Ala	Leu	Trp	Val	Val	Leu	Ala	Phe	Ile	Val	Phe	Gln
					130			135			140				
Ala	Val	Ala	Ala	Val	Leu	Ala	Leu	Leu	Val	Glu	Thr	Gly	Ala	Ile	Thr
					145			150			155		160		
Ala	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Lys	Phe	Asp	Pro	Tyr	Gly	Gln	Tyr	Gly	Arg
					165			170			175				
Tyr	Gly	Gln	Tyr	Gly	Gln	Tyr	Gly	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Tyr	Tyr	Gly
					180			185			190				

Gln Gln Gly Ala Gln Gln Ala Ala Gly Leu Gln Ser Pro Gly Pro Gln  
 195                    200                    205  
 Gln Ser Pro Gln Pro Pro Gly Tyr Gly Ser Gln Tyr Gly Gly Tyr Ser  
 210                    215                    220  
 Ser Ser Pro Ser Gln Ser Gly Ser Gly Tyr Thr Ala Gln Pro Pro Ala  
 225                    230                    235                    240  
 Gln Pro Pro Ala Gln Ser Gly Ser Gln Gln Ser His Gln Gly Pro Ser  
 245                    250                    255  
 Thr Pro Pro Thr Gly Phe Pro Ser Phe Ser Pro Pro Pro Pro Val Ser  
 260                    265                    270  
 Ala Gly Thr Gly Ser Gln Ala Gly Ser Ala Pro Val Asn Tyr Ser Asn  
 275                    280                    285  
 Pro Ser Gly Gly Glu Gln Ser Ser Ser Pro Gly Gly Ala Pro Val  
 290                    295                    300

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:93:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 28 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:93:

Gly Cys Gly Glu Thr Asp Ala Ala Thr Leu Ala Gln Glu Ala Gly Asn  
 1                    5                    10                    15  
 Phe Glu Arg Ile Ser Gly Asp Leu Lys Thr Gln Ile  
 20                    25

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:94:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 16 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:94:

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

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:95:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 27 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:95:

Gly Cys Gly Ser Thr Ala Gly Ser Leu Gln Gly Gln Trp Arg Gly Ala  
1               5                           10                           15  
  
Ala Gly Thr Ala Ala Gln Ala Ala Val Val Arg  
20   25

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:96:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 27 aminoácidos
  - (B) TIPO: aminoácido
  - (C) TIPO DE CADEIA: simples
  - (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:96:

Gly Cys Gly Gly Thr Ala Ala Gln Ala Ala Val Val Arg Phe Gln Glu  
1 5 10 15

Ala Ala Asn Lys Gln Lys Gln Glu Leu Asp Glu  
20 25

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:97:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 27 aminoácidos
  - (B) TIPO: aminoácido
  - (C) TIPO DE CADEIA: simples
  - (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:97:

Gly Cys Gly Ala Asn Lys Gln Lys Gln Glu Leu Asp Glu Ile Ser Thr  
1 5 10 15

Asn Ile Arg Gln Ala Gly Val Gln Tyr Ser Arg  
20 25

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:98:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 28 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:98:

Gly	Cys	Gly	Ile	Arg	Gln	Ala	Gly	Val	Gln	Tyr	Ser	Arg	Ala	Asp	Glu
1					5				10						15
Glu	Gln	Gln	Gln	Ala	Leu	Ser	Ser	Gln	Met	Gly	Phe				
				20					25						

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:99:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 507 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:99:

ATGAAGATGG	TGAAATCGAT	CGCCGCAGGT	CTGACCGCCG	CGGCTGCAAT	CGGCGCCGCT	60
GCGGCCGGTG	TGACTTCGAT	CATGGCTGGC	GGCCCGGTCG	TATACCAGAT	GCAGCCGGTC	120
GTCTTCGGCG	CGCCACTGCC	GTTGGACCCG	GCATCCGCC	CTGACGTCCC	GACCGCCGCC	180
CAGTTGACCA	GCCTGCTCAA	CAGCCTCGCC	GATCCAACG	TGTCGTTGC	GAACAAGGGC	240

AGTCTGGTCG	AGGGCGGCAT	CGGGGGCACC	GAGGCGCGCA	TCGCCGACCA	CAAGCTGAAG	300
AAGGCCGCCG	AGCACGGGGA	TCTGCCGCTG	TCGTTCAGCG	TGACGAACAT	CCAGCCGGCG	360
GCCGCCGGTT	CGGCCACCGC	CGACGTTTCC	GTCTCGGGTC	CGAAGCTCTC	GTCGCCGGTC	420
ACGCAGAACG	TCACGTTCGT	GAATCAAGGC	GGCTGGATGC	TGTCACGCGC	ATCGGCGATG	480
GAGTTGCTGC	AGGCCGCAGG	GAACTGA				507

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:100:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 168 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:100:

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

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:101:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 500 pares de bases
  - (B) TIPO: ácido nucleico
  - (C) TIPO DE CADEIA: simples
  - (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:101:

CCTGGCAATG TCGTTGACCG TCGGGGCCGG GGTGGCCTCC GCAGATCCCC TGGA CATTAACACC ACCTGCAATT ACGGGCAGGT AGTAGCTGCG CTCAACGCGA CGGATCCGGG	60
GGCTGCCGCA CAGTTCAACG CCTCACCGGT GGCGCAGTCC TATTTGCGCA ATTTCTCGC	120
CGCACCGCCA CCTCAGCGCG CTGCCATGGC CGCGCAATTG CAAGCTGTGC CGGGGGCGGC	180
ACAGTACATC GGCTTGTGAGTCGGTTGC CGGCTCTGC AACAACTATT AAGCCCATGC	240
GGGCCCCATC CCGCGACCCCG GCATCGTCGC CGGGGCTAGG CCAGATTGCC CCGCTCCTCA	300
ACGGGCCGCA TCCCGCGACC CGGCATCGTC GCCGGGGCTA GGCCAGATTG CCCCCTCCT	360
CAACGGGCCG CATCTCGTGC CGAATTCTG CAGCCCCGGGG GATCCACTAG TTCTAGAGCG	420
GCCGCCACCG CGGTGGAGCT	480
	500

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID. NO:102:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 96 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:102:

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

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:103:

(1) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 154 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:103:

```

ATGACAGAGC AGCAGTGGAA TTTCGCGGGT ATCGAGGCCG CGGCAAGCGC AATCCAGGGA      60
AATGTCACGT CCATTCAATT CCTCCTTGAC GAGGGGAAGC AGTCCCTGAC CAAGCTCGCA      120
GCGGCCTGGG GCGGTAGCGG TTCTGGAAGCG TACC                                154

```

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:104:

## (1) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 51 aminoácidos
  - (B) TIPO: aminoácido
  - (C) TIPO DE CADEIA: simples
  - (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:104:

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:105:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 282 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:105:

CGGTCGCGCA CTTCCAGGTG ACTATGAAAG TCGGCTTCCG NCTGGAGGAT TCCTGACCT	60
TCAAGCGCGG CCGATAACTG AGGTGCATCA TTAAGCGACT TTTCCAGAAC ATCCTGACGC	120
GCTCGAAACG CGGCACAGCC GACGGTGGCT CCGNCAGGGC GCTGNCTCCA AAATCCCTGA	180
GACAATTCGN CGGGGGCGCC TACAAGGAAG TCGGTGCTGA ATTGNCNG TATCTGGTCG	240
ACCTGTGTGG TCTGNAGCCG GACGAAGCGG TGCTCGACGT CG	282

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:106:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 1565 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:106:

GTATGCGGCC	ACTGAAGTCG	CCAATGCGC	GGCGGCCAGC	TAAGCCAGGA	ACAGTCGGCA	60
CGAGAAACCA	CGAGAAATAG	GGACACGTA	TGGTGGATT	CGGGCGTTA	CCACCCGAGA	120
TCAACTCCGC	GAGGATGTAC	GCCGGCCCGG	GTTCGGCTC	GCTGGTGGCC	GCGGCTCAGA	180
TGTGGGACAG	CGTGGCGAGT	GACCTGTTT	CGGCCGCGTC	GGCGTTCA	TCGGTGGTCT	240
GGGGTCTGAC	GGTGGGTCG	TGGATAGGTT	CGTCGGCGGG	TCTGATGGTG	GCGGCGGCCT	300
CGCCGTATGT	GGCGTGGATG	AGCGTCACCG	CGGGGCAGGC	CGAGCTGACC	GCCGCCAGG	360
TCCGGGTTGC	TGCGGCGGCC	TACGAGACGG	CGTATGGGCT	GACGGTGCCC	CCGCCGGTGA	420
TCGCGAGAA	CCGTGCTGAA	CTGATGATT	TGATAGGCAC	CAACCTCTT	GGCAAAACA	480
CCCCGGCGAT	CGCGTCAAC	GAGGCCGAAT	ACGGCGAGAT	GTGGGCCAA	GACGCCGCCG	540
CGATGTTGG	CTACGCCGCG	GCGACGGCGA	CGGCGACGGC	GACGTTGCTG	CGTTCGAGG	600
AGGCGCCGGA	GATGACCAGC	GCGGGTGGGC	TCCTCGAGCA	GGCCGCCGCG	GTCGAGGAGG	660
CCTCCGACAC	CGCCGCGGCG	AACCAGTTGA	TGAACAATGT	GCCCCAGGCG	CTGCAACAGC	720
TGGCCAGCC	CACGCAAGGC	ACCACGCC	TTTCCAAGCT	GGGTGGCCTG	TGGAAGACGG	780
TCTCGCCGCA	TCGGTCGCCG	ATCAGCAACA	TGGTGTCAAT	GGCCAACAAC	CACATGTCAA	840
TGACCAACTC	GGGTGTGTCA	ATGACCAACA	CCTTGAGCTC	GATGTTGAAG	GGCTTGCTC	900
CGGCGGCCGC	CGCCCAGGCC	GTGCAAACCG	CGGCGCAAAA	CGGGGTCCGG	GCGATGAGCT	960
CGCTGGCAG	CTCGCTGGGT	TCTTCGGGTC	TGGCGGTGG	GGTGGCCGCC	AACTGGGTC	1020
GGGCGGCC	GGTCGGTTG	TTGTCGGTGC	CGCAGGCTG	GGCCGCCGCC	AACCAGGCAG	1080
TCACCCCGC	GGCGCGGCCG	CTGCCGCTGA	CCAGCCTGAC	CAGCGCCGCG	GAAAGAGGGC	1140
CGGGCAGAT	GCTGGCGGG	CTGCCGGTGG	GGCAGATGGG	CGCCAGGGCC	GGTGGTGGC	1200
TCAGTGGTGT	GCTGCGTGT	CCGCCGCGAC	CCTATGTGAT	GCCGCATTCT	CCGGCGGCCG	1260
GCTAGGAGAG	GGGGCGCAGA	CTGTCGTTAT	TTGACCGAGTG	ATCGCGGTC	TCGGTGTTC	1320
CGCGGCCGCG	TATGACAACA	GTCAATGTGC	ATGACAAGTT	ACAGGTATTA	GGTCCAGGTT	1380
CAACAAGGAG	ACAGGCAACA	TGGCCTCACG	TTTATGACG	GATCCGCACG	CGATGCGGGA	1440
CATGGCGGGC	CGTTTGAAG	TGCACGCCA	GACGGTGGAG	GACGAGGCTC	GCCGGATGTG	1500
GGCGTCCGCG	CAAAACATT	CCGGTCCGGG	CTGGAGTGGC	ATGGCCGAGG	CGACCTCGCT	1560
AGACA						1565

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:107:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 391 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:107:

Met	Val	Asp	Phe	Gly	Ala	Leu	Pro	Pro	Glu	Ile	Asn	Ser	Ala	Arg	Met
1					5					10					15
Tyr	Ala	Gly	Pro	Gly	Ser	Ala	Ser	Leu	Val	Ala	Ala	Ala	Gln	Met	Trp
					20				25					30	
Asp	Ser	Val	Ala	Ser	Asp	Leu	Phe	Ser	Ala	Ala	Ser	Ala	Phe	Gln	Ser
					35			40						45	
Val	Val	Trp	Gly	Leu	Thr	Val	Gly	Ser	Trp	Ile	Gly	Ser	Ser	Ala	Gly
					50			55			60				
Leu	Met	Val	Ala	Ala	Ala	Ser	Pro	Tyr	Val	Ala	Trp	Met	Ser	Val	Thr
					65			70			75			80	
Ala	Gly	Gln	Ala	Glu	Leu	Thr	Ala	Ala	Gln	Val	Arg	Val	Ala	Ala	Ala
					85			90						95	
Ala	Tyr	Glu	Thr	Ala	Tyr	Gly	Leu	Thr	Val	Pro	Pro	Pro	Val	Ile	Ala
					100			105						110	
Glu	Asn	Arg	Ala	Glu	Leu	Met	Ile	Leu	Ile	Ala	Thr	Asn	Leu	Leu	Gly
					115			120						125	
Gln	Asn	Thr	Pro	Ala	Ile	Ala	Val	Asn	Glu	Ala	Glu	Tyr	Gly	Glu	Met
					130			135						140	
Trp	Ala	Gln	Asp	Ala	Ala	Ala	Met	Phe	Gly	Tyr	Ala	Ala	Ala	Thr	Ala
					145			150			155			160	

Thr Ala Thr Ala Thr Leu Leu Pro Phe Glu Glu Ala Pro Glu Met Thr  
165 170 175

Ser Ala Gly Gly Leu Leu Glu Gln Ala Ala Ala Val Glu Glu Ala Ser  
180 185 190

Asp Thr Ala Ala Ala Asn Gln Leu Met Asn Asn Val Pro Gln Ala Leu  
195 200 205

Gln Gln Leu Ala Gln Pro Thr Gln Gly Thr Thr Pro Ser Ser Lys Leu  
210 215 220

Gly Gly Leu Trp Lys Thr Val Ser Pro His Arg Ser Pro Ile Ser Asn  
225 230 235 240

Met Val Ser Met Ala Asn Asn His Met Ser Met Thr Asn Ser Gly Val  
245 250 255

Ser Met Thr Asn Thr Leu Ser Ser Met Leu Lys Gly Phe Ala Pro Ala  
260 265 270

Ala Ala Ala Gln Ala Val Gln Thr Ala Ala Gln Asn Gly Val Arg Ala  
275 280 285

Met Ser Ser Leu Gly Ser Ser Leu Gly Ser Ser Gly Leu Gly Gly Gly  
290 295 300

Val Ala Ala Asn Leu Gly Arg Ala Ala Ser Val Gly Ser Leu Ser Val  
305 310 315 320

Pro Gln Ala Trp Ala Ala Ala Asn Gln Ala Val Thr Pro Ala Ala Arg  
325 330 335

Ala Leu Pro Leu Thr Ser Leu Thr Ser Ala Ala Glu Arg Gly Pro Gly  
340 345 350

Gln Met Leu Gly Gly Leu Pro Val Gly Gln Met Gly Ala Arg Ala Gly  
355 360 365

Gly Gly Leu Ser Gly Val Leu Arg Val Pro Pro Arg Pro Tyr Val Met  
370 375 380

Pro His Ser Pro Ala Ala Gly  
385 390

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:108:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 259 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:108:

ACCAACACCT TGCACTCNAT GTTGAAGGGC TTAGCTCCGG CGGCGGCTCA GGCGTGGAA	60
ACCGCGGCCG AAAACGGGGT CTGGGCAATG AGCTCGCTGG GCAGCCAGCT GGGTCGTG	120
CTGGGTTCTT CGGGTCTGGG CGCTGGGTG GCCGCCAACT TGGGTGGGC GGCCTCGGTC	180
GGTTCGTTGT CGGTGCCGCC AGCATGGGCC GCGGCCAACC AGGCGGTAC CCCGGCGCG	240
CGGGCGCTGC CGCTGACCA	259

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:109:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 86 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:109:

Thr Asn Thr Leu His Ser Met Leu Lys Gly Leu Ala Pro Ala Ala Ala  
1               5                           10                           15  
Gln Ala Val Glu Thr Ala Ala Glu Asn Gly Val Trp Ala Met Ser Ser  
20               25                           30  
Leu Gly Ser Gln Leu Gly Ser Ser Leu Gly Ser Ser Gly Leu Gly Ala  
35               40                           45  
Gly Val Ala Ala Asn Leu Gly Arg Ala Ala Ser Val Gly Ser Leu Ser  
50               55                           60  
Val Pro Pro Ala Trp Ala Ala Ala Asn Gln Ala Val Thr Pro Ala Ala  
65               70                           75                           80  
Arg Ala Leu Pro Leu Thr  
85

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEO ID NO:110:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 1109 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:110:

TACTTGAGAG AATTGACCT GTTGGCGACG TTGTTTGCTG TCCATCATTG GTGCTAGTTA	60
TGGCCGAGCG GAAGGATTAT CGAAGTGGTG GACTTCGGGG CGTTACCACC GGAGATCAAC	120
TCCCGCGAGGA TGTACGCCGG CCCGGGTTCG GCCTCGCTGG TGGCCGCCGC GAAGATGTGG	180
GACAGCGTGG CGAGTGACCT GTTTCGGCC GCGTCGGCGT TTCAGTCGGT GGTCTGGGT	240
CTGACGACGG GATCGTGGAT AGGTTCGTCG GCGGGCTGA TGGTGGCGC GGCTCGCCG	300
TATGTGGCGT GGATGAGCGT CACCGCGGG CAGGCCGAGC TGACCGCCGC CCAGGTCCGG	360
GTTGCTGCGG CGGCCTACGA GACGGCGTAT GGGCTGACGG TGCCCCCGCC GGTGATGCC	420
GAGAACCGTG CTGAACGTAT GATTCTGATA GCGACCAACC TCTTGGGGCA AAACACCCCG	480
GCGATCGCGG TCAACGAGGC CGAACATCGGG GAGATGTGGG CCCAAGACGC CGCCGCGATG	540
TTTGGCTACG CCGCCACGGC GGCGACGGCG ACCGAGGCCT TGCTGCCGTT CGAGGACGCC	600
CCACTGATCA CCAACCCCGG CGGGCTCCTT GAGCAGGCCG TCGCGGTGCA GGAGGCCATC	660
GACACCGCCG CGCGGAACCA GTTGATGAAC AATGTGCCCC AAGCGCTGCA ACAACTGGCC	720
CAGCCCACGA AAAGCATCTG GCCGTTGAC CAACTGAGTG AACTCTGGAA AGCCATCTG	780
CCGCATCTGT CGCCGCTCAG CAACATCGTG TCGATGCTCA ACAACCACGT GTGATGACC	840
AACTCGGGTG TGTCAATGGC CAGCACCTTG CACTCAATGT TGAAGGGCTT TGCTCCGGCG	900
GCGGCTCAGG CGGTGAAAC CGCGCGCAA AACGGGGTCC AGGCGATGAG CTCGCTGGC	960
AGCCAGCTGG GTTCGTCGCT GGGTTCTTCG GGTCTGGCG CTGGGGTGGC CGCCAACCTTG	1020
GGTCGGGCGG CCTCGGTGCG TTCTGTTGCG GTGCCGCAGG CCTGGGCCGC GGCCAACCAAG	1080
GCGGTACCC CGGGGGCGCG GGCGCTGCC	1109

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:111:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 341 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEO ID NO:111:

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

Gln Asn Thr Pro Ala Ile Ala Val Asn Glu Ala Glu Tyr Gly Glu Met  
130 135 140

Trp Ala Gln Asp Ala Ala Ala Met Phe Gly Tyr Ala Ala Thr Ala Ala  
145 150 155 160

Thr Ala Thr Glu Ala Leu Leu Pro Phe Glu Asp Ala Pro Leu Ile Thr  
165 170 175

Asn Pro Gly Gly Leu Leu Glu Gln Ala Val Ala Val Glu Glu Ala Ile  
180 185 190

Asp Thr Ala Ala Ala Asn Gln Leu Met Asn Asn Val Pro Gln Ala Leu  
195 200 205

Gln Gln Leu Ala Gln Pro Thr Lys Ser Ile Trp Pro Phe Asp Gln Leu  
210 215 220

Ser Glu Leu Trp Lys Ala Ile Ser Pro His Leu Ser Pro Leu Ser Asn  
225 230 235 240

Ile Val Ser Met Leu Asn Asn His Val Ser Met Thr Asn Ser Gly Val  
245 250 255

Ser Met Ala Ser Thr Leu His Ser Met Leu Lys Gly Phe Ala Pro Ala  
260 265 270

Ala Ala Gln Ala Val Glu Thr Ala Ala Gln Asn Gly Val Gln Ala Met  
275 280 285

Ser Ser Leu Gly Ser Gln Leu Gly Ser Ser Leu Gly Ser Ser Gly Leu  
290 295 300

Gly Ala Gly Val Ala Ala Asn Leu Gly Arg Ala Ala Ser Val Gly Ser  
305 310 315 320

Leu Ser Val Pro Gln Ala Trp Ala Ala Ala Asn Gln Ala Val Thr Pro  
325 330 335

Ala Ala Arg Ala Leu  
340

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:112:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 1256 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:112:

CATCGGAGGG AGTGTACACC ATGCTGTGGC ACGCAATGCC ACCGGAGNTA AATACCGCAC	60
GGCTGATGGC CGGCAGGGT CCGGCTCCAA TGCTTGCGGC GGCGCGGGGA TGGCAGACGC	120
TTTCGGCGGC TCTGGACGCT CAGGCCGTG AGTTGACCGC GCGCCTGAAC TCTCTGGAG	180
AAGCCTGGAC TGGAGGTGGC AGCGACAAGG CGCTTGCGGC TGCAACGCCG ATGGTGGTCT	240
GGCTACAAAC CGCGTCAACA CAGGCCAAGA CCCGTGCGAT GCAGGCGACG GCGCAAGCCG	300
CGGCATAACAC CCAGGCCATG GCCACGACGC CGTCGCTGCC GGAGATGCC GCCAACCACA	360
TCACCCAGGC CGTCCTTACG GCCACCAACT TCTTCGGTAT CAACACGATC CCGATCGCGT	420
TGACCGAGAT GGATTATTC ATCCGTATGT GGAACCAGGC AGCCCTGGCA ATGGAGGTCT	480
ACCAGGCCGA GACCGCGTT AACACGCTTT TCGAGAACGCT CGAGCCGATG GCGTCGATCC	540
TTGATCCCGG CGCGAGCCAG AGCACGACGA ACCCGATCTT CGGAATGCC TCCCCCTGGCA	600
GCTAACACACC GGTTGGCCAG TTGCGCCGG CGGCTACCCA GACCCTCGC CAACTGGGTG	660
AGATGAGCGG CCCGATGCAG CAGCTGACCC AGCCGCTGCA GCAGGTGACG TCGTTGTTCA	720
GCCAGGTGGG CGGCACCGGC GGCGGCAACC CAGCCGACGA GGAAGCCGCG CAGATGGGCC	780
TGCTCGGCAC CAGTCCGCTG TCGAACCATC CGCTGGCTGG TGGATCAGGC CCCAGCGCGG	840
GCGCGGGCCT GCTGCGCGCG GAGTCGCTAC CTGGCGCAGG TGGGTGTTG ACCCGCACGC	900
CGCTGATGTC TCAGCTGATC GAAAAGCCGG TTGGCCCCCTC GGTGATGCCG GCGGCTGCTG	960
CCGGATCGTC GGCGACGGGT GGCGCCGCTC CGGTGGGTGC GGGAGCGATG GGCCAGGGTG	1020

CGCAATCCGG CGGCTCCACC AGGCCGGTC TGGTCGCGCC GGCACCGCTC GCGCAGGAGC	1080
GTGAAGAAGA CGACGAGGAC GACTGGGACG AAGAGGACGA CTGGTGAGCT CCCGTAATGA	1140
CAACAGACTT CCCGGCCACC CGGGCCGGAA GACTTGCCAA CATTGGCG AGGAAGGTAA	1200
AGAGAGAAAG TAGTCCAGCA TGGCAGAGAT GAAGACCGAT GCCGCTACCC TCGCGC	1256

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:113:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 432 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:113:

CTAGTGGATG GGACCATGGC CATTTCTGC AGTCTCACTG CCTTCTGTGT TGACATTTG	60
GCACGCCGGC GGAAACGAAG CACTGGGTC GAAGAACGGC TCGCCTGCCA TATCGTCCGG	120
AGCTTCCATA CCTTCGTGCG GCCGGAAGAG CTTGTCGTAG TCGGCCGCCA TGACAACCTC	180
TCAGAGTGCG CTCAAACGTA TAAACACGAG AAAGGGCGAG ACCGACGGAA GGTCGAACTC	240
GCCCGATCCC GTGTTTCGCT ATTCTACGCG AACTCGGCGT TGCCCTATGC AACATCCA	300
GTGACGTTGC CTTCGGTCGA AGCCATTGCC TGACCGGCTT CGCTGATCGT CCGCGCCAGG	360
TTCTGCAGCG CGTTGTTCA GTCGGTAGCC GTGGCGTCCC ATTTTGCTG GACACCCCTGG	420
TACGCCTCCG AA	432

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:114:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 368 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido  
 (C) TIPO DE CADEIA: simples  
 (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:114:

Met	Leu	Trp	His	Ala	Met	Pro	Pro	Glu	Xaa	Asn	Thr	Ala	Arg	Leu	Met
1					5				10					15	
Ala	Gly	Ala	Gly	Pro	Ala	Pro	Met	Leu	Ala	Ala	Ala	Ala	Gly	Trp	Gln
					20				25					30	
Thr	Leu	Ser	Ala	Ala	Leu	Asp	Ala	Gln	Ala	Val	Glu	Leu	Thr	Ala	Arg
					35				40					45	
Leu	Asn	Ser	Leu	Gly	Glu	Ala	Trp	Thr	Gly	Gly	Ser	Asp	Lys	Ala	
					50				55					60	
Leu	Ala	Ala	Ala	Thr	Pro	Met	Val	Val	Trp	Leu	Gln	Thr	Ala	Ser	Thr
					65				70					80	
Gln	Ala	Lys	Thr	Arg	Ala	Met	Gln	Ala	Thr	Ala	Gln	Ala	Ala	Tyr	
					85				90					95	
Thr	Gln	Ala	Met	Ala	Thr	Thr	Pro	Ser	Leu	Pro	Glu	Ile	Ala	Ala	Asn
					100				105					110	
His	Ile	Thr	Gln	Ala	Val	Leu	Thr	Ala	Thr	Asn	Phe	Phe	Gly	Ile	Asn
					115				120					125	
Thr	Ile	Pro	Ile	Ala	Leu	Thr	Glu	Met	Asp	Tyr	Phe	Ile	Arg	Met	Trp
					130				135					140	
Asn	Gln	Ala	Ala	Leu	Ala	Met	Glu	Val	Tyr	Gln	Ala	Glu	Thr	Ala	Val
					145				150					160	
Asn	Thr	Leu	Phe	Glu	Lys	Leu	Glu	Pro	Met	Ala	Ser	Ile	Leu	Asp	Pro
					165				170					175	
Gly	Ala	Ser	Gln	Ser	Thr	Thr	Asn	Pro	Ile	Phe	Gly	Met	Pro	Ser	Pro
					180				185					190	
Gly	Ser	Ser	Thr	Pro	Val	Gly	Gln	Leu	Pro	Pro	Ala	Ala	Thr	Gln	Thr
					195				200					205	

Leu Gly Gln Leu Gly Glu Met Ser Gly Pro Met Gln Gln Leu Thr Gln  
 210 215 220

Pro Leu Gln Gln Val Thr Ser Leu Phe Ser Gln Val Gly Gly Thr Gly  
 225 230 235 240

Gly Gly Asn Pro Ala Asp Glu Glu Ala Ala Gln Met Gly Leu Leu Gly  
 245 250 255

Thr Ser Pro Leu Ser Asn His Pro Leu Ala Gly Gly Ser Gly Pro Ser  
 260 265 270

Ala Gly Ala Gly Leu Leu Arg Ala Glu Ser Leu Pro Gly Ala Gly Gly  
 275 280 285

Ser Leu Thr Arg Thr Pro Leu Met Ser Gln Leu Ile Glu Lys Pro Val  
 290 295 300

Ala Pro Ser Val Met Pro Ala Ala Ala Gly Ser Ser Ala Thr Gly  
 305 310 315 320

Gly Ala Ala Pro Val Gly Ala Gly Ala Met Gly Gln Gly Ala Gln Ser  
 325 330 335

Gly Gly Ser Thr Arg Pro Gly Leu Val Ala Pro Ala Pro Leu Ala Gln  
 340 345 350

Glu Arg Glu Glu Asp Asp Glu Asp Asp Trp Asp Glu Glu Asp Asp Trp  
 355 360 365

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:115:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 12 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:115:

Met Ala Glu Met Lys Thr Asp Ala Ala Thr Leu Ala  
1               5                           10

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:116:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 396 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:116:

GATCTCCGGC GACCTGAAAA CCCAGATCGA CCAGGTGGAG TCGACGGCAG GTTCGTTGCA	60
GGGCCAGTGG CGCGGCCGG CGGGGACGGC CGCCCAGGCC GCGGTGGTGC GCTTCCAAGA	120
AGCAGCCAAT AAGCAGAACGC AGGAACATCGA CGAGATCTCG ACGAATATTG GTCAGGCCGG	180
CGTCCAATAC TCGAGGGCCG ACGAGGGAGCA GCAGCAGGCG CTGTCTCGC AAATGGGCTT	240
CTGACCCGCT AATACGAAAA GAAACGGAGC AAAACATGA CAGAGCAGCA GTGGAATTTC	300
GCGGGTATCG AGGCCGCGGC AAGCGCAATC CAGGGAAATG TCACGTCCAT TCATTCCCTC	360
CTTGACGAGG GGAAGCAGTC CCTGACCAAG CTCGCA	396

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:117:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 80 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:117:

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

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:118:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 387 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:118:

GTGGATCCG ATCCCGTGT TCGCTATTCT ACGCGAACTC GGCCTTGCCC TATGCGAAC	60
TCCCCAGTGAC GTTGCCTTCG GTCGAAGCCA TTGCCTGACC GGCTTCGCTG ATCGTCCGCG	120
CCAGGTTCTG CAGCGCGTTG TTCAGCTCGG TAGCCGTGGC GTCCCATTTC TGCTGGACAC	180
CCTGGTACGC CTCCGAACCG CTACCGCCCC AGGCCGCTGC GAGCTTGGTC AGGGACTGCT	240
TCCCCCTCGTC AAGGAGGGAA TGAATGGACG TGACATTTCCTTGATTGCG CTTGCCGCGG	300
CCTCGATAACC CGCGAAATTCACTGCTGCT CTGTCATGTT TTTGCTCCGT TTCTTTTCGT	360
ATTAGCGGGT CAGAAGCCCCA TTTGCGA	387

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:119:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 272 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADEIA: simples
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:119:

CGGCACGAGG ATCTCGGTTG GCCCAACGGC GCTGGCGAGG GCTCCGTTCC GGGGGCGAGC	60
TGCGCGCCGG ATGCTTCCTC TGCCCGCAGC CGCGCCTGGA TGGATGGACC AGTTGCTACC	120
TTCCCGACGT TTCGTTGGT GTCTGTGCGA TAGCGGTGAC CCCGGCGCGC ACGTCGGGAG	180
TGTTGGGGGG CAGGCCGGGT CGGTGGTTCG GCCGGGGACG CAGACGGTCT GGACGGAACG	240
GGCGGGGGTT CGCCGATTGG CATCTTGGCC CA	272

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:120:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 20 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA:
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:120:

Asp	Pro	Val	Asp	Ala	Val	Ile	Asn	Thr	Thr	Cys	Asn	Tyr	Gly	Gln	Val
1															15
Val	Ala	Ala	Leu												
			20												

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:121:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 15 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA:
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:121:

Ala	Val	Glu	Ser	Gly	Met	Leu	Ala	Leu	Gly	Thr	Pro	Ala	Pro	Ser
1														15

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:122:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 19 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA:
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:122:

Ala Ala Met Lys Pro Arg Thr Gly Asp Gly Pro Leu Glu Ala Ala Lys

1

5

10

15

Glu Gly Arg

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:123:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 15 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA:
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:123:

Tyr Tyr Trp Cys Pro Gly Gln Pro Phe Asp Pro Ala Trp Gly Pro

1

5

10

15

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:124:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

(A) COMPRIMENTO: 14 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(C) TIPO DE CADEIA:

(D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:124:

Asp Ile Gly Ser Glu Ser Thr Glu Asp Gln Gln Xaa Ala Val  
1                5    10

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:125:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

(A) COMPRIMENTO: 13 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(C) TIPO DE CADEIA:

(D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:125:

Ala Glu Glu Ser Ile Ser Thr Xaa Glu Xaa Ile Val Pro  
1                5    10

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:126:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 17 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA:
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:126:

**Asp Pro Glu Pro Ala Pro Pro Val Pro Thr Thr Ala Ala Ser Pro Pro**

**1                   5                   10                   15**

**Ser**

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:127:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 15 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA:
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:127:

**Ala Pro Lys Thr Tyr Xaa Glu Glu Leu Lys Gly Thr Asp Thr Gly**

**1                   5                   10                   15**

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:128:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 30 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA:
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:128:

Asp	Pro	Ala	Ser	Ala	Pro	Asp	Val	Pro	Thr	Ala	Ala	Gln	Leu	Thr	Ser
1					5					10				15	
Leu	Leu	Asn	Ser	Leu	Ala	Asp	Pro	Asn	Val	Ser	Phe	Ala	Asn		
					20			25				30			

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:129:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 22 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA:
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:129:

Asp	Pro	Pro	Asp	Pro	His	Gln	Xaa	Asp	Met	Thr	Lys	Gly	Tyr	Tyr	Pro
1					5					10			15		
Gly	Gly	Arg	Arg	Xaa	Phe										
				20											

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:130:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 7 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA:
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:130:

**Asp Pro Gly Tyr Thr Pro Gly**  
1                   5

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:131:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 10 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA:
- (D) TOPOLOGIA: linear

(ix) CARACTERÍSTICA:

(D) OUTRAS INFORMAÇÕES: /nota= "O Segundo Resíduo Pode Ser uma Pro ou Thr"

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:131:

Xaa Xaa Gly Phe Thr Gly Pro Gln Phe Tyr  
1                5                            10

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:132:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 9 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA:
- (D) TOPOLOGIA: linear

(ix) CARACTERÍSTICA:

(D) OUTRAS INFORMAÇÕES: /nota= "O Terceiro Resíduo Pode Ser uma Gln ou Leu"

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:132:

Xaa Pro Xaa Val Thr Ala Tyr Ala Gly  
1                5

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:133:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 9 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA:

(D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:133:

Xaa Xaa Xaa Glu Lys Pro Phe Leu Arg  
1                   5

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:134:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 15 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA:
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:134

Xaa Asp Ser Glu Lys Ser Ala Thr Ile Lys Val Thr Asp Ala Ser  
1               5                   10                   15

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:135:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 15 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA:
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:135:

**Ala Gly Asp Thr Xaa Ile Tyr Ile Val Gly Asn Leu Thr Ala Asp**  
1                   5                   10                   15

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:136:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 15 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA:
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:136:

**Ala Pro Glu Ser Gly Ala Gly Leu Gly Gly Thr Val Gln Ala Gly**  
1                   5                   10                   15

(2) INFORMAÇÃO RELATIVA A SEQ ID N°:137:

(i) CARACTERÍSTICAS DE SEQUÊNCIA:

- (A) COMPRIMENTO: 21 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADEIA:
- (D) TOPOLOGIA: linear

(xi) DESCRIÇÃO DE SEQUÊNCIA: SEQ ID N°:137:

Xaa Tyr Ile Ala Tyr Xaa Thr Thr Ala Gly Ile Val Pro Gly Lys Ile  
1                       5                                   10                       15  
Asn Val His Leu Val  
20

Lisboa, 12 de Junho de 2009

## REIVINDICAÇÕES

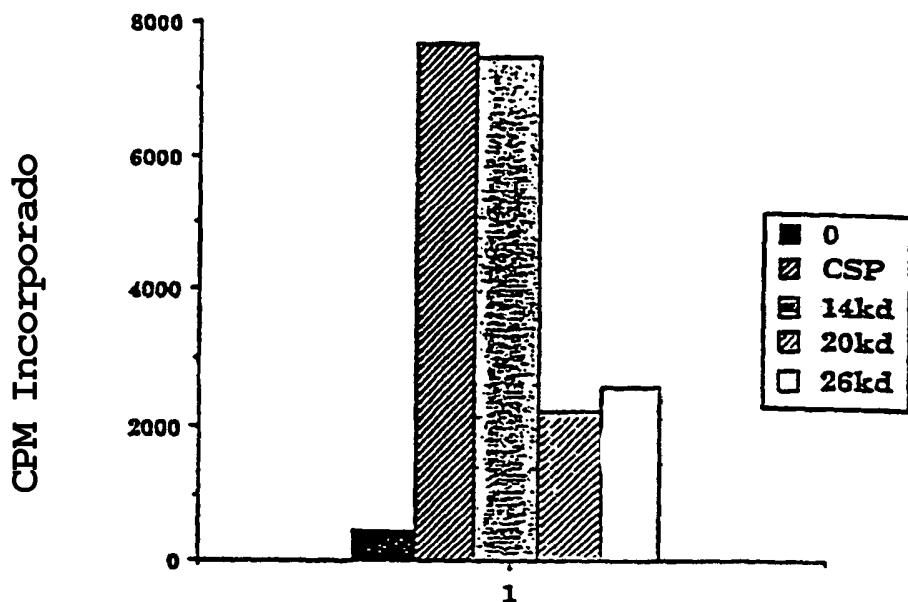
1. Polipéptido isolado compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID Nº:66 ou uma sua variante tendo uma substituição conservadora de aminoácido.
2. Polipéptido de acordo com a reivindicação 1, consistindo numa sequência de aminoácidos de SEQ ID Nº:66 ou numa sua variante tendo uma substituição conservadora de aminoácido.
3. Polipéptido de combinação compreendendo um polipéptido de acordo com a reivindicação 1 ou 2 e uma ou mais sequências imunogénicas adicionais de *M. Tuberculosis*, que são ligadas por meio de uma ligação peptídica numa única cadeia de aminoácidos.
4. Molécula de ADN isolado compreendendo uma sequência nucleotídica codificando um polipéptido de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3.
5. Molécula de ADN de acordo com a reivindicação 4, consistindo numa sequência nucleotídica codificando um polipéptido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3.
6. Vector de expressão compreendendo uma molécula de ADN de acordo com uma das reivindicações 4 ou 5.
7. Célula hospedeira isolada transformada com um vector de expressão de acordo com a reivindicação 6.

8. Célula hospedeira de acordo com a reivindicação 7, em que a célula hospedeira é seleccionada do grupo consistindo em células de *E. Coli*, levedura e mamífero.
9. Composição farmacêutica compreendendo: (i) um polipéptido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou (ii) uma molécula de ADN de acordo com uma das reivindicações 4 ou 5; e um veículo fisiologicamente aceitável.
10. Vacina compreendendo: (i) um polipéptido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou (ii) uma molécula de ADN de acordo com uma das reivindicações 4 ou 5; e um estimulador não específico de resposta imunitária.
11. Vacina de acordo com a reivindicação 10, em que o estimulador não específico de resposta imunitária é um adjuvante.
12. Polipéptido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 para utilização como medicamento.
13. Polipéptido de acordo com a reivindicação 12 para utilização na indução de imunidade protectora contra a tuberculose.
14. Molécula de ADN de acordo com uma das reivindicações 4 ou 5 para utilização como medicamento.
15. Molécula de ADN de acordo com a reivindicação 14 para utilização na indução de imunidade protectora contra a tuberculose.

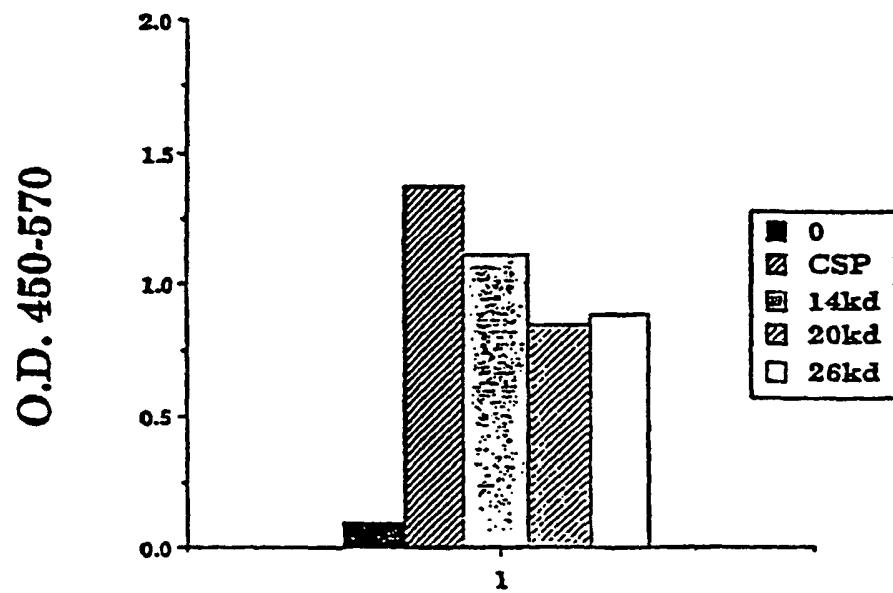
16. Utilização de um polipéptido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou uma molécula de ADN de acordo com uma das reivindicações 4 ou 5, na preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção da tuberculose.
17. Kit de diagnóstico compreendendo:
- (i) um polipéptido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3;
  - (ii) aparelho suficiente para colocar o referido polipéptido em contacto com as células dérmicas de um doente.
18. Utilização de um polipéptido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 na preparação de um kit de diagnóstico para a detecção da tuberculose.
19. Método para a produção de um polipéptido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 compreendendo a expressão recombinante de uma molécula de ADN de acordo com a reivindicação 4 ou 5 numa célula hospedeira apropriada.

Lisboa, 12 de Junho de 2009

### Proliferação de Células T de D7

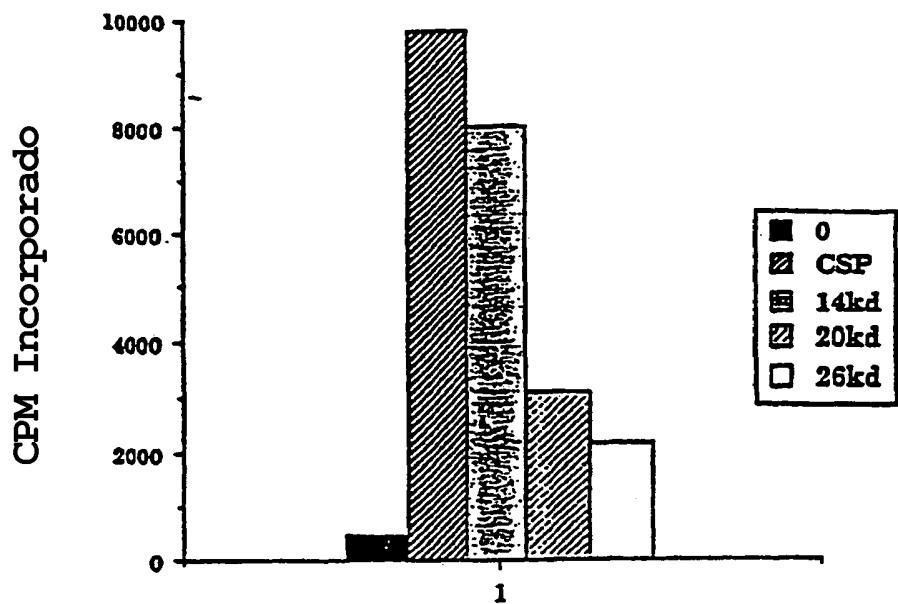


### IFNg de D7

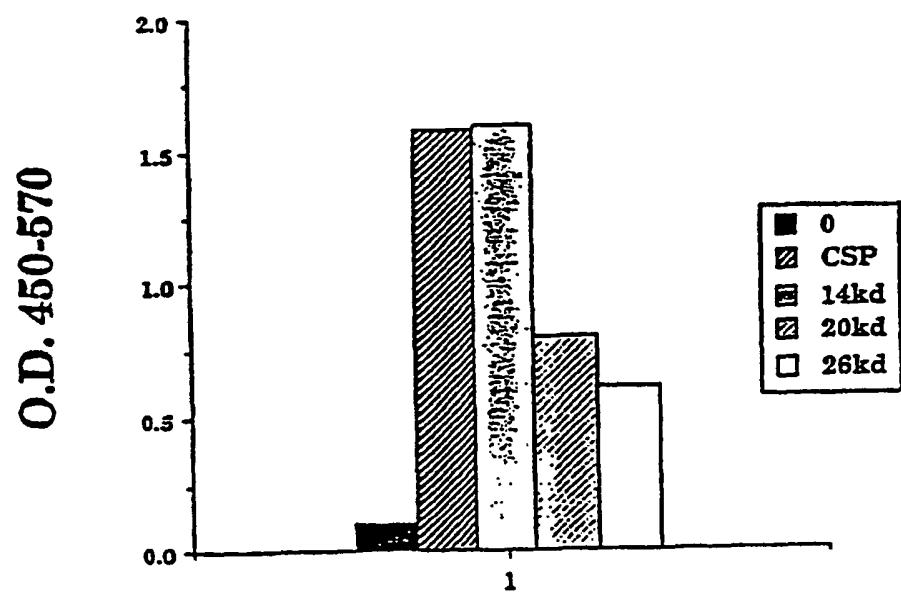


*Fig. 1A*

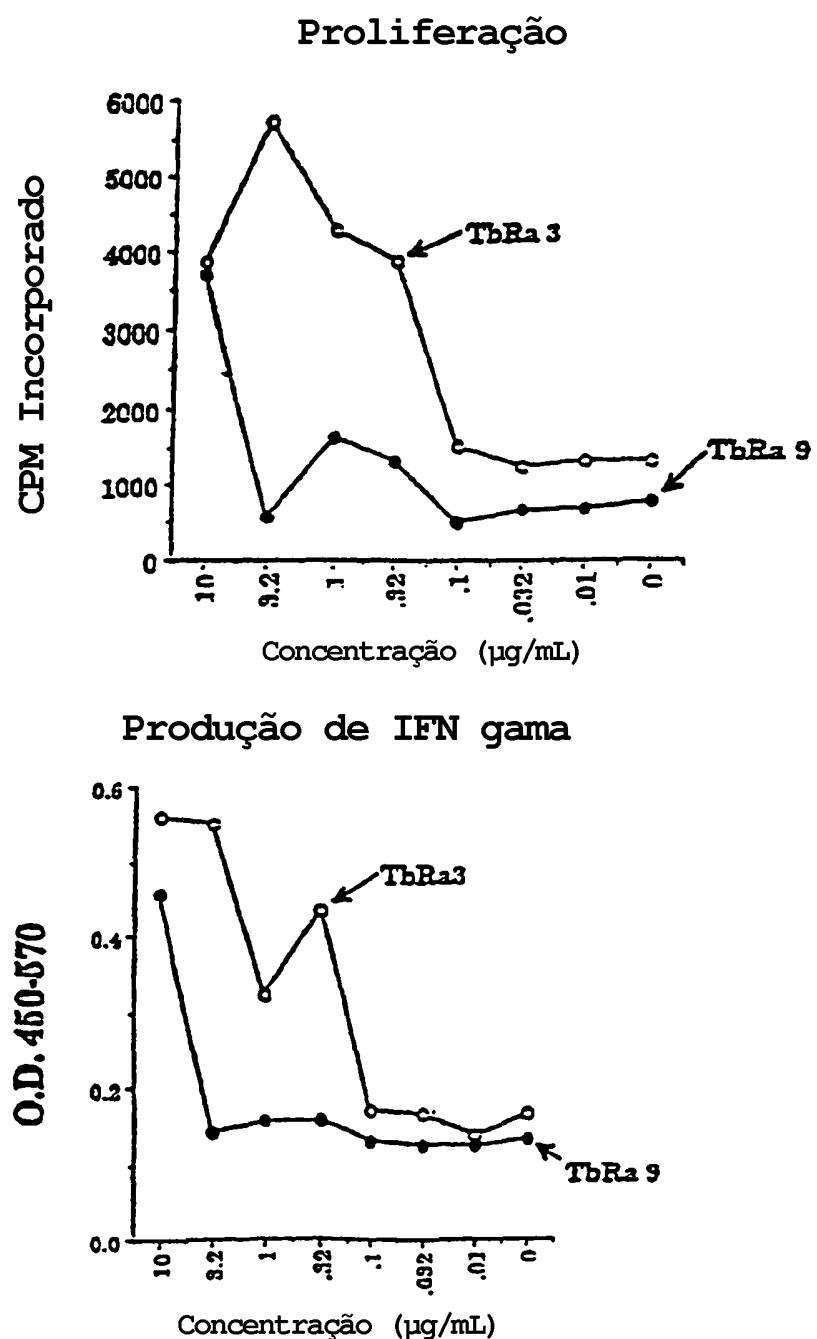
### Proliferação de Células T de D160



### IFNg de D160



*Fig. 1B*

*Fig. 2*

## **RESUMO**

### **"COMPOSTOS PARA IMUNOTERAPIA E DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE"**

São divulgados compostos e métodos para a indução de imunidade protectora contra a tuberculose. Os compostos proporcionados incluem polipéptidos que contêm, pelo menos, uma parte imunogénica de uma ou mais proteínas de *M. tuberculosis* e moléculas de ADN codificando tais polipéptidos. Tais compostos podem ser formulados em vacinas e/ou composições farmacêuticas para imunização contra a infecção por *M. tuberculosis* ou podem ser utilizados para o diagnóstico da tuberculose.