

(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 polipéptidos compreendendo um antigénio de *Mycobacterium tuberculosis* ou, uma variante, deste e à utilização de tais polipéptidos 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 antígeno resultam em induração mensurável no local de injeção até 48-72 horas após injeção, o que indica exposição a antígenos 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- γ) o qual demonstrou, por sua vez, provocar os efeitos antimicobacterianos de macrófagos em murganhos. Embora o papel do IFN- γ em seres humanos seja menos claro, estudos demonstraram que a 1,25-di-hidroxi-vitamina D3, isoladamente ou em combinação com o IFN- γ 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- γ 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 polipéptidos 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 noutro 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 Antígeno
N-terminal DPV.
SEQ. ID N°. 55 é a sequência proteica do Antígeno
N-terminal AVGS.
SEQ. ID N°. 56 é a sequência proteica do Antígeno
N-terminal AAMK.
SEQ. ID N°. 57 é a sequência proteica do Antígeno
N-terminal YYWC.
SEQ. ID N°. 58 é a sequência proteica do Antígeno
N-terminal DIGS.
SEQ. ID N°. 59 é a sequência proteica do Antígeno
N-terminal AEES.
SEQ. ID N°. 60 é a sequência proteica do Antígeno
N-terminal DPEP.
SEQ. ID N°. 61 é a sequência proteica do Antígeno
N-terminal APKT.
SEQ. ID N°. 62 é a sequência proteica do Antígeno
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 Antígeno 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 antígeno XDS.

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

SEQ. ID N°. 136 é a sequência proteica N-terminal do antígeno 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 antigénios) 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 polipéptidos compreendendo um ou mais antigénios 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 polipéptidos anteriores. Um "variante", como aqui utilizado, é um polipéptido que difere do antigénio nativo apenas em substituições conservadoras, de modo a que a capacidade de o polipéptido 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 polipéptido 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 polipéptido 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 antígenos de *M. tuberculosis*, e sequências de ADN codificando tais antígenos, podem ser preparados utilizando qualquer de uma variedade de processos. Por exemplo, os antígenos 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 antígenos 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 antígenos 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 antigénios imunogénicos podem ser igualmente produzidos de um modo recombinante utilizando uma sequência de ADN que codifica o antigénio que tenha sido inserida num vector de expressão e expressa num hospedeiro apropriado. As moléculas de ADN codificando antigénios solúveis podem ser isoladas por rastreio de uma biblioteca de expressão de *M. tuberculosis* apropriada com anti-soros (e. g., coelho) deduzidos especificamente contra antigénios solúveis de *M. tuberculosis*. As sequências de ADN codificando antigénios, que podem ou não ser solúveis, podem ser identificadas por rastreio de uma biblioteca de expressão genómica ou de ADNc de *M. tuberculosis* apropriada com soros obtidos a partir de doentes infectados com *M. tuberculosis*. Tais rastreios podem, em geral, ser realizados utilizando técnicas bem conhecidas do especialista na técnica, tais como aquelas descritas em Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NI, 1989.

As sequências de ADN codificando antigénios solúveis podem ser igualmente obtidas por rastreio de uma biblioteca de ADNc ou ADN genómico de *M. tuberculosis* apropriada para sequências de ADN que hibridam oligónucleotídeos degenerados derivados de sequências de aminoácidos parciais de antigénios solúveis isolados. Podem ser concebidas e sintetizadas sequências oligonucleotídicas degeneradas para utilização num tal rastreio e o rastreio pode ser realizado como descrito (por exemplo) em Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NI, 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 antígenos 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 imunogênicos. Tais ensaios podem ser realizados, por exemplo, utilizando os processos representativos descritos a seguir. As partes imunogênicas de tais antígenos podem ser identificadas utilizando ensaios semelhantes e podem estar presentes dentro dos polipéptidos aqui descritos.

A capacidade de um polipéptido (*e. g.*, um antígeno imunogênico, 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 μ g/mL e, de um modo preferido, é cerca de 10 μ g/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 γ 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 μ g/mL e, de um modo preferido, é cerca de 10 μ 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 γ 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 γ por mL de sobrenadante de cultura (contendo 10^4 - 10^5 células T por mL) é considerado capaz de estimular a produção de interferão γ . 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 3×10^5 PBMC) é considerado capaz de estimular a produção de IL-12.

Em geral, os antigénios imunogénicos são aqueles antigénios que estimulam a 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, pelo menos, cerca de 25% de indivíduos imunes a *M. tuberculosis*. Entre estes antigénios 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, cobaias 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 antigénios aqui descritos podem ser preparadas e identificadas utilizando técnicas bem conhecidas, tais como aquelas sumariadas em Paul, *Fundamental Immunology*, 3^a ed., Raven Press, 1993, pp. 243-247 e referências aí citadas. Tais técnicas incluem o rastreio de partes polipeptídicas do antigénio 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 antigénio de comprimento total. Por outras palavras, uma parte imunogénica de um antigénio pode gerar, pelo menos, cerca de 20% e, de um modo preferido, cerca de 100% da proliferação induzida pelo antigénio 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 antigénio de comprimento total no ensaio do modelo aqui descrito.

As partes e outros variantes de antigénios 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 antigénio nativo podem, em geral, ser preparados utilizando técnicas de mutagénese padrão, tais como a mutagénese específica pontual dirigida a oligónucleotidos. 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 antigénio 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 iónica. 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 antígenos de ocorrência natural, partes de antígenos 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 antígeno conhecido de *M. Tuberculosis*, tal como o antígeno 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 ausência de 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 transcrpcionais 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 antigénios 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 vacínia 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 injeção (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 injeção subcutânea, o veículo compreende, 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. N° 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, *Bordetella 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 injeção intradérmica de um ou mais polipéptidos como descritos anteriormente. Tal injeção 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 injeção, 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 injeção 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 injeção, 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 NaN₃ 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 trítio 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 antigénios 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 N° 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 antigénio adicional empregando uma etapa de purificação de HPLC marca regulada. Especificamente, 20 µL de uma fracção compreendendo uma mistura de antigénios 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 fracções 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 fracção original foi separada em 4 picos principais, bem como outros componentes mais pequenos e foi obtido um polipéptido 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- γ em preparações de PBMC utilizando os ensaios descritos anteriormente.

A partir de filtrado de cultura de *M. Tuberculosis* foram isolados antigénios 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 μ 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 N° 134)

(k)

Ala-Gly-Asp-Thr-Xaa-Ile-Tyr-Ile-Val-Gly-Asn-Leu-Thr-Ala-Asp; (SEQ ID N° 135)

e

(l) Ala-Pro-Glu-Ser-Gly-Ala-Gly-Leu-Gly-Gly-Thr-Val-Gln-Ala-Gly; (SEQ ID N° 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- γ 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 antígenos designados como (a), (c), (d) e (g) anteriores foram obtidas por rastreio

de uma biblioteca genômica de *M. tuberculosis* utilizando oligonucleotídeos degenerados marcados na extremidade com ^{32}P correspondendo à sequência N-terminal e contendo preferência de codão de *M. tuberculosis*. O rastreamento realizado utilizando uma sonda correspondendo ao antígeno (a) anterior identificou um clone tendo a sequência proporcionada em SEQ ID N° 101. O polipeptídeo codificado por SEQ ID N° 101 é proporcionado em SEQ ID N° 102. O rastreamento realizado utilizando uma sonda correspondendo ao antígeno (g) anterior identificou um clone tendo a sequência proporcionada em SEQ ID N° 52. O polipeptídeo codificado por SEQ ID N° 52 é proporcionado em SEQ ID N° 53. O rastreamento realizado utilizando uma sonda correspondendo ao antígeno (d) anterior identificou um clone tendo a sequência proporcionada em SEQ ID N° 24 e o rastreamento realizado com uma sonda correspondendo ao antígeno (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 antígenos (a)-(h) e (l).

Verificou-se que a sequência de aminoácidos para o antígeno (i) era homóloga a uma sequência do *M. leprae*. A sequência de comprimento total de *M. leprae* foi amplificada a partir de ADN genômico 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 N° 99).

Verificou-se que a sequência de aminoácidos para o antígeno (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 antígeno (k) estava relacionada com uma sequência do *M. leprae*.

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

TABELA 1

<u>RESULTADOS DOS ENSAIOS DE PROLIFERAÇÃO DE PBMC E</u> <u>IFN-γ</u>		
Sequência	Proliferação	IFN- γ
(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 α -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 antigénios 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 antigénio 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 antigénio em adjuvante incompleto de Freund. Por fim, o coelho foi imunizado intravenosamente quatro semanas mais tarde com 50 µg de antigénio 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, NI, 1989. As placas de bacteriófago expressando antígenos imunorreativos 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 antígenos recombinantes foram expressos e os antígenos 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.*, *J. 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 interferon γ realizados em antígenos 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

RESULTADOS DE PROLIFERAÇÃO DE PBMC PARA ANTIGÉNIOS SOLÚVEIS													
<u>REPRESENTATIVOS</u>													
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
TbRa10	-	-	±	±	±	+	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

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	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													

TABELA 3

RESULTADOS DE PRODUÇÃO DE INTERFERÃO γ DE PBMC PARA ANTIGÉNIOS SOLÚVEIS REPRESENTATIVOS													
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 μ 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 γ é mostrado para dois dos antigénios anteriores na Figura anexa. Tanto para a proliferação como produção de interferão γ , o TbRa3 foi pontuado como ++ e TbRa9 como +.

Estes resultados indicam que estes antigénios solúveis podem induzir a proliferação e/ou produção de interferão γ 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, NI, 1989. As placas de bacteriófago expressando antigénios 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 N°: 26-51 e 105. Destas, TbH-8 e TbH-8-2 (SEQ. ID N°. 105) são sequências de ADN não contíguas do mesmo clone, e TbH-4 (SEQ. ID N°. 43) e TbH-4-FWD (SEQ. ID N°. 44) são sequências não contíguas do mesmo clone. As sequências de aminoácidos para os antigénios a seguir identificados como Tb38-1, TbH-4, TbH-8, TbH-9 e TbH-12 são mostradas em SEQ ID N°: 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 REPRESENTATIVOS</u>											
Antigénio	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 γ DE PBMC PARA ANTIGÉNIOS REPRESENTATIVOS</u>											
Antigénio	Dador										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Tb38.1	+++	+	-	+	+	+++	-	++	-	+++	+++
ESAT-6	+++	+	+	+	+-	+	-	+	+	+++	+++
TbH-9	++	++	-	+++	±	±	+++	+++	++	+++	++

TABELA 5

SUMÁRIO DE RESPOSTAS DE CÉLULAS T PARA ANTIGÉNIOS REPRESENTATIVOS							
Antigénio	Proliferação			Interferão γ			Total
	Doente 4	Doente 5	Doente 6	Doente 4	Doente 5	Doente 6	
TbH9	++	++	++	+++	++	++	13
TbM7	-	+	-	++	+	-	4
TbH5	-	+	+	++	++	++	8
TbL23	-	+	\pm	++	++	+	7.5
TbH4	-	++	\pm	++	++	\pm	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

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

TABELA 7

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

(continuação)

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
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 N°: 130-133.

A capacidade de o antigénio DPPD estimular as PBMC humanas a proliferarem e produzirem o IFN- γ 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- γ ; mais do que aquela deduzida por PPD comercial.

TABELA 8

<u>RESULTADOS DE ENSAIOS DE PROLIFERAÇÃO E INTERFERÃO γ PARA</u>			
<u>DPPD</u>			
Dador de PBMC	Estimulador	Proliferação (CPM)	IFN- γ (OD ₄₅₀)
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 ₄₅₀)
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:etanoditiol: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 N°: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 GTAGTTTGAA CCAAACGCAC AATCGACGGG CAAACGAACG GAAGAACACA	60
ACCATGAAGA TGGTGAAATC GATCGCCGCA GGTCTGACCG CCGCGGCTGC AATCGGCGCC	120
GCTGCGGCCG GTGTGACTTC GATCATGGCT GCGGGCCCGG TCGTATACCA GATGCAGCCG	180
GTCGTCTTCG GCGCGCCACT GCCGTTGGAC CCGGCATCCG CCCCTGACGT CCCGACCGCC	240
GCCCAGTTGA CCAGCCTGCT CAACAGCCTC GCCGATCCCA ACGTGTCTGT TGCGAACAAG	300
GGCAGTCTGG TCGAGGGCGG CATCGGGGCG ACCGAGGCGC GCATCGCCGA CCACAAGCTG	360
AAGAAGGCCG CCGAGCACGG GGATCTGCCG CTGTCGTTCA GCGTGACGAA CATCCAGCCG	420
GCGGCCGCCG GTTCGGCCAC CGCCGACGTT TCCGTCTCGG GTCCGAAGCT CTCGTCGCCG	480
GTCACGCAGA ACGTCACGTT CGTGAATCAA GCGGGCTGGA TGCTGTCACG CGCATCGGCG	540
ATGGAGTTGC TGCAGGCCGC AGGGNAACTG ATTGGCGGGC CGGNTTCAGC CCGCTGTTCA	600
GCTACGCCGC CCGCCTGGTG ACGCGTCCAT GTCGAACACT CGCGCGTGTA GCACGGTGCG	660
GTNTGCGCAG GGNCGCACGC ACCGCCCGGT GCAAGCCGTC CTCGAGATAG GTGGTGNCTC	720
GNCACCAGNG ANCACCCCN NNTCGNCNNT TCTCGNTGNT GNATGA	766

(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:

ATGCATCACC ATCACCATCA CGATGAAGTC ACGGTAGAGA CGACCTCCGT CTTCGCGCA	60
GACTTCCTCA GCGAGCTGGA CGCTCCTGCG CAAGCGGGTA CGGAGAGCGC GGTCTCCGGG	120
GTGGAAGGGC TCCCGCCGGG CTCGGCGTTG CTGGTAGTCA AACGAGGCC CAACGCCGGG	180
TCCCGGTTCC TACTCGACCA AGCCATCAG TCGGCTGGTC GGCATCCGA CAGCGACATA	240
TTTCTCGACG ACGTGACCGT GAGCCGTCGC CATGCTGAAT TCCGGTTGGA AAACAACGAA	300
TTCAATGTCG TCGATGTCGG GAGTCTCAAC GGCACCTACG TCAACCGCA GCCCGTGGAT	360
TCGGCGGTGC TGGCGAACGG CGACGAGGTC CAGATCGGCA AGCTCCGGTT GGTGTTCTTG	420
ACCGGACCCA AGCAAGGCGA GGATGACGGG AGTACCGGG GCCCGTGAGC GCACCCGATA	480
GCCCCGCGCT GGCCGGGATG TCGATCGGGG CGGTCCTCG ACCTGCTACG ACCGGATTTT	540
CCCTGATGTC CACCATCTCC AAGATTCGAT TCTTGGGAGG CTTGAGGGTC NGGGTGACCC	600
CCCCGCGGGC CTCATTNCG GGTNTCGGCN GGTTCACCC CNTACCNACT GCCNCCCGN	660
TTGCNAATTC NTTCTCNCT GCCCNAAAG GGACNNTAN CTTGCCGCTN GAAANGGTNA	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 TCGTCGTCAG	120
CAGCGCGATG CCCTATGTTT GTCGTCGACT CAGATATCGC GGCAATCCAA TCTCCCGCCT	180
GCGGCCGGCG GTGCTGCAAA CTACTCCCGG AGGAATTCG ACGTGCGCAT CAAGATCTTC	240
ATGCTGGTCA CGGCTGTCGT TTTGCTCTGT TGTTCGGGTG TGGCCACGGC CGCGCCCAAG	300
ACCTACTGCG AGGAGTTGAA AGGCACCGAT ACCGGCCAGG CGTGCCAGAT TCAAATGTCC	360
GACCCGGCCT ACAACATCAA CATCAGCCTG CCCAGTTACT ACCCCGACCA GAAGTCGCTG	420
GAAAATTACA TCGCCAGAC GCGCGACAAG TTCCTCAGCG CGGCCACATC GTCCACTCCA	480
CGCGAAGCCC CCTACGAATT GAATATCACC TCGGCCACAT ACCAGTCCGC GATACCGCCG	540
CGTGGTACGC AGGCCGTGGT GCTCAMGGTC TACCACAACG CCGGCGGCAC GCACCCAACG	600
ACCACGTACA AGGCCTTCGA TTGGGACCAG GCCTATCGCA AGCCAATCAC CTATGACACG	660
CTGTGGCAGG CTGACACCGA TCCGCTGCCA GTCGTCTTCC CCATTGTTGC AAGGTGAACT	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 GGGCAGGCGA TGGCGATCGC GGGCCAGATC CGATCGGGTG GGGGGTCACC	120
CACCGTTCAT ATCGGGCCTA CCGCCTTCCT CGGCTTGGGT GTTGTGACA ACAACGGCAA	180
CGGCGCACGA GTCCAACGCG TGGTCGGGAG CGCTCCGGCG GCAAGTCTCG GCATCTCCAC	240
CGGCGACGTG ATCACCAGCG TCGACGGCGC TCCGATCAAC TCGGCCACCG CGATGGCGGA	300
CGCGCTTAAC GGGCATCATC CCGGTGACGT CATCTCGGTG AACTGGCAAA CCAAGTCGGG	360
CGGCACGCGT ACAGGGAACG TGACATTGGC CGAGGGACCC CCGGCTGAT 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:

GTCCCACTGC GGTGCGCGAG TATGTCGCCC AGCAAATGTC TGGCAGCCGC CCAACGGAAT	60
CCGGTGATCC GACGTCGAG GTTGTGGAAC CCGCCGCCGC GGAAGTATCG GTCCATGCCT	120
AGCCCGGCGA CGGCGAGCGC CGGAATGGCG CGAGTGAGGA GGCGGGCAAT TTGGCGGGGC	180
CCGGCGACGG NGAGCGCCGG AATGGCGCGA GTGAGGAGGT GGNCAGTCAT GCCCAGNGTG	240
ATCCAATCAA CCTGNATTCG GNCTGNNGGN CCATTTGACA ATCGAGGTAG TGAGCGCAAA	300
TGAATGATGG AAAACGGGNG GNGACGTCCG NTGTTCTGGT GGTGNTAGGT GNCTGNCTGG	360

NGTNGGGNT ATCAGGATGT TCTTCGNCGA AANCTGATGN CGAGGAACAG GGTGTNCCCG	420
NNANCCNAN GGNGTCCNAN CCCNNNTCC TCGNCGANAT CANANAGNCG NTTGATGNGA	480
NAAAAGGGTG GANCAGNNNN AANTNGNGGN CCNAANAANC NNNANNGNNG NNAGNTNGNT	540
NNNTNTTNC ANNNNNNTG NNGNNGNCCN NNNCAANCNN NTNNNGNAA NNGGNTTNTT	600
NAAT	604

(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 AACCACTCA CTAAAGGGA CAAAAGCTNG AGCTCCACCG CGGTGGCGGC	60
CGCTCTAGAA CTAGTGKATM YYYCKGGCTG CAGSAATYCG GYACGAGCAT TAGGACAGTC	120
TAACGGTCCT GTTACGGTGA TCGAATGACC GACGACATCC TGCTGATCGA CACCGACGAA	180
CGGGTGCGAA CCCTCACCCT CAACCGGCGG CAGTCCCGYA ACGCGCTCTC GGC GGCGCTA	240
CGGGATCGGT TTTTCGCGGY GTTGGYCGAC GCCGAGGYCG ACGACGACAT CGACGTCGTC	300
ATCCTCACCG GYGCCGATCC GGTGTTCTGC GCCGGACTGG ACCTCAAGGT AGCTGGCCGG	360
GCAGACCGCG CTGCCGGACA TCTACCGCG GTGGGCGGCC ATGACCAAGC CGGTGATCGG	420
CGCGATCAAC GGC GCCGCGG TCACCGGCGG GCTCGAACTG GCGCTGTACT GCGACATCCT	480
GATCGCCTCC GAGCAGGCC GCTTCGNCGA CACCCACGCC CGGGTGGGGC TGCTGCCAC	540
CTGGGGACTC AGTGTGTGCT TGCCGAAAA GGTGCGCATC 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 GGC GCCGAG AGCGGGCGCG AACGGCGATC GACGCGGCC TGGCCAGAGT	60
CGGCACCACC CAGGAGGGAG TCGAATCATG AAATTTGTCA ACCATATTGA GCCCGTCGCG	120
CCCCGCCGAG CCGCGGGCGC GGTCCGCCGAG GTCTATGCCG AGGCCCGCCG CGAGTTCGGC	180
CGGCTGCCCC AGCCGCTCGC CATGCTGTCC CCGGACGAGG GACTGCTCAC CGCCGGCTGG	240
GCGACGTTGC GCGAGAACT GCTGGTGGG CAGGTGCCGC GTGGCCGCAA GGAAGCCGTC	300
GCCGCCGCCG TCGCGGCCAG CCTGCGCTGC CCCTGGTGCG TCGACGCACA CACCACCATG	360
CTGTACGCGG CAGGCCAAAC CGACACCGCC GCGGCGATCT TGGCCGGCAC AGCACCTGCC	420
GCCGGTGACC CGAACGCGCC GTATGTGGCG TGGCGGCAG GAACCGGGAC ACCGGCGGGA	480
CCGCCGGCAC CGTTCGGCCC GGATGTCGCC GCCGAATACC TGGGCACCGC GGTGCAATTC	540
CAC TTCATCG CACGCTGGT CCTGGTGCTG CTGGACGAAA CCTTCCTGCC GGGGGGCCCC	600
CGCGCCCAAC AGCTCATGCG CCGCGCCGGT GGACTGGTGT TCGCCCGCAA GGTGCGCGCG	660
GAGCATCGGC CGGGCCGCTC CACCGCCCGG CTCGAGCCGC GAACGCTGCC CGACGATCTG	720
GCATGGGCAA CACCGTCCGA GCCCATAGCA ACCGCGTTCG CCGCGCTCAG CCACCACCTG	780
GACACCGCGC CGCACCTGCC GCCACCGACT CGTCAGGTGG TCAGGCGGGT CGTGGGGTCG	840
TGGCACGGCG AGCCAATGCC GATGAGCAGT CGCTGGACGA ACGAGCACAC CGCCGAGCTG	900

CCCGCCGACC TGCACGCGCC CACCCGTCTT GCCCTGCTGA CCGGCCTGGC CCCGCATCAG	960
GTGACCGACG ACGACGTCGC CGCGGCCCGA TCCCTGCTCG ACACCGATGC GGCGCTGGTT	1020
GGCGCCCTGG CCTGGGCGGC CTTACCGCC GCGCGGCGCA TCGGCACCTG GATCGGCGCC	1080
GCCGCCGAGG GCCAGGTGTC GCGGCAAAAC CCGACTGGGT GAGTGTGCGC GCCCTGTGCG	1140
TAGGGTGTCA TCGCTGGCCC GAGGGATCTC GCGGCGCGCA ACGGAGGTGG CGACACAGGT	1200
GGAAGCTGCG CCCACTGGCT TGCGCCCCAA CGCGTCGTG GGCGTTCGGT TGGCCGCACT	1260
GGCCGATCAG GTCGGCGCGG GCCCTTGCC GAAGGTCCAG CTCAACGTGC CGTCACCGAA	1320
GGACCGGACG GTCACCGGGG GTCACCCTGC 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 CTCGGGCGCG	60
GTATCGCTCC CGTTGAGGAC ATTCAGGACT GCGTGGAGGC CCGGCTGGGG GAAGCCGGTC	120
TGGATGACGT GGCCCGTGTT TACATCATCT ACCGGCAGCG GCGCGCCGAG CTGCGGACGG	180
CTAAGGCCTT GCTCGGCGTG CGGGACGAGT TAAAGCTGAG CTTGGCGGCC GTGACGGTAC	240
TGCGCGAGCG CTATCTGCTG CACGACGAGC AGGGCCGGCC GGCCGAGTCG ACCGGCGAGC	300
TGATGGACCG ATCGGCGCGC TGTGTCGCGG CGGCCGAGGA CCAGTATGAG CCGGGCTCGT	360
CGAGGCGGTG GGCCGAGCGG TTCGCCACGC TATTACGCAA CCTGGAATTC CTGCCGAATT	420
CGCCACGTT GATGAACTCT GGCACCGACC TGGGACTGCT CGCCGGCTGT TTTGTTCTGC	480

CGATTGAGGA TTCGCTGCAA TCGATCTTTG CGACGCTGGG ACAGGCCGCC GAGCTGCAGC	540
GGGCTGGAGG CGGCACCGGA TATGCGTTCA GCCACCTGCG ACCCGCCGGG GATCGGGTGG	600
CCTCCACGGG CGGCACGGCC AGCGGACCGG TGTCGTTTCT ACGGCTGTAT GACAGTGCCG	660
CGGGTGTGGT CTCCATGGGC GGTGCGCGGC GTGGCGCCTG TATGGCTGTG CTTGATGTGT	720
CGCACCCGGA TATCTGTGAT TTCGTACCG CCAAGGCCGA ATCCCCAGC GAGCTCCGC	780
ATTTCAACCT ATCGGTTGGT GTGACCGAGC CGTTCCTGCG GGCCGTCGAA CGCAACGGCC	840
TACACCGGCT GGTCAATCCG CGAACCGCA AGATCGTCGC GCGGATGCC GCGCCGAGC	900
TGTTGACGC CATCTGCAA GCCGCGCAGC CCGGTGGCGA TCCGGGCTG GTGTTTCTCG	960
ACACGATCAA TAGGGCAAAC CCGGTGCCGG GGAGAGGCCG CATCGAGGCG ACCAACCCGT	1020
GCGGGAGGT CCCACTGCTG CCTTACGAGT CATGTAATCT CGGCTCGATC AACCTCGCCC	1080
GGATGCTCGC CGACGGTCGC GTCGACTGGG ACCGGCTCGA GGAGGTCGCC GGTGTGGCGG	1140
TGCGGTTTCT TGATGACGTC ATCGATGTCA GCCGCTACCC CTTCCCCGAA CTGGGTGAGG	1200
CGGCCCGCGC CACCCGCAAG ATCGGGCTGG GAGTCATGGG TTTGGCGGAA CTGCTTGCCG	1260
CACTGGGTAT TCCGTACGAC AGTGAAGAAG CCGTGCGGTT AGCCACCCGG CTCATGCGTC	1320
GCATACAGCA GGC GGCGCAC ACGGCATCGC GGAGGCTGGC CGAAGAGCGG GGCGATTCC	1380
CGGCGTTCAC CGATAGCCGG TTCGCGCGGT CGGGCCCGAG GCGCAACGCA CAGGTCACCT	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:

ACGGTGTAA	CTGCTGGAT	CTGGAACCG	GTGGCCCGCT	ACCTACCGAG	ATCTACTGGC	60
GGCGCAGGG	GCTGGCCCTG	GGCATCGCG	TCGTCGTAGT	CGGGATCGCG	GTG6CCATCG	120
TCATCGCCTT	CGTCGACAGC	AGCGCCGGTG	CCAAACCGGT	CAGCGCCGAC	AAGCCGGCCT	180
CCGCCAGAG	CCATCCGGGC	TGCGCGGCAC	CCCAAGCACC	CCAGCCGGCC	GGGCAAACCG	240
AAGGTAACGC	CGCGCGGGC	CCGCCGCAGG	GCCAAAACCC	CGAGACACCC	ACGCCACCG	300
CCGCGGTGCA	GCCGCCGCG	GTGCTCAAG	AAGGGGACGA	TTGCCCGGAT	TCGACGCTGG	360
CCGTCAAAGG	TTTGACCAAC	GCGCCGCAGT	ACTACGTCGG	CGACCAGCCG	AAGTTCACCA	420
TGGTGGTCAC	CAACATCGGC	CTGGTGTCT	GTAACGCGA	CGTTGGGGCC	GCGGTGTTGG	480
CCGCCTACGT	TTACTCGCTG	GACAACAAGC	GGTTGTGGTC	CAACCTGGAC	TGCGCGCCCT	540
CGAATGAGAC	GCTGGTCAAG	ACGTTTTCCC	CCGGTGAGCA	GGTAACGACC	GCGGTGACCT	600
GGACCGGGAT	GGGATCGGCG	CCGCGCTGCC	CATTGCCGCG	GCCGGCGATC	GGGCCGGGCA	660
CCTACAATCT	CGTGGTACAA	CTGGGCAATC	TGCGCTCGCT	GCCGGTTCCG	TTCATCCTGA	720
ATCAGCCGCC	GCCGCCGCC	GGGCCGGTAC	CCGCTCCGGG	TCCAGCGCAG	GCGCCTCCGC	780
CGGAGTCTCC	CGCGCAAGGC	GGATAATTAT	TGATCGCTGA	TGGTCGATTC	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 CCGTGCGGTC CAAAGCGCCG GCGGCCACGG TGGCGCTAAC CTTTCAGGAT	240
CCCTCGGGCG GTAGCCGCAC AGTGCAAGTC ACCCTCGGCA AGGCGGAGCA GTGATGAAGG	300
TCGCCGCGCA GTGTTCAAAG CTCGGATATA CGGTGGCACC CATGGAACAG CGTGCGGAGT	360
TGGTGGTTGG CCGGGCACTT GTCGTCGTCG TTGACGATCG CACGGCGCAC GGCGATGAAG	420
ACCACAGCGG GCCGCTTGTC ACCGAGCTGC TCACCGAGGC CGGGTTTGTG GTCGACGGCG	480
TGGTGGCGGT GTCGGCCGAC GAGGTCGAGA TCCGAAATGC GCTGAACACA GCGGTGATCG	540
GCGGGGTGGA CCTGGTGGTG TCGGTCGGCG GGACCGNGT GACGNTCGC GATGTCACCC	600
CGGAAGCCAC 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 GGCCGCCGCG AACTGGTGT TGACAGCATG CGGCGGTGGC	60
ACCAACAGCT CGTCGTCAGG CGCAGGCGGA ACGTCTGGGT CCGTGCACTG CGGCGGCAAG	120
AAGGAGCTCC ACTCCAGCGG CTCGACCGCA CAAGAAAATG CCATGGAGCA GTTCGTCTAT	180

GCCTACGTGC GATCGTGCCC GGGCTACACG TTGGACTACA ACGCCAACGG GTCCGGTGCC	240
GGGGTGACCC AGTTTCTCAA CAACGAAACC GATTTGCGCG GCTCGGATGT CCCGTTGAAT	300
CCGTCGACCG GTCAACCTGA CCGGTCGGCG GAGCGGTGCG GTTCCCCGGC ATGGGACCTG	360
CCGACGGTGT TCGGCCCGAT CGCGATCACC TACAATATCA AGGGCGTGAG CACGCTGAAT	420
CTTGACGGAC CCACTACCGC CAAGATTTTC AACGGCACCA TCACCGTGTG GAATGATCCA	480
CAGATCCAAG CCCTCAACTC CGGCACCGAC CTGCCGCCAA CACCGATTAG CGTTATCTTC	540
CGCAGCGACA AGTCCGGTAC GTCGGACAAC TTCCAGAAAT ACCTCGACGG TGTATCCAAC	600
GGGGCGTGGG GCAAAGGCGC CAGCGAAACG TTCAGCGGGG GCGTCGGCGT CGGCGCCAGC	660
GGGAACAACG GAACGTCGGC CCTACTGCAG ACGACCGACG GGTGATCAC CTACAACGAG	720
TGGTCGTTTG CGGTGGGTAA GCAGTTGAAC ATGGCCCAGA TCATCACGTC GGCGGGTCCG	780
GATCCAGTGG CGATACCAC CGAGTCGGTC GGTAAAGACAA TCGCCGGGGC CAAGATCATG	840
GGACAAGGCA ACGACCTGGT ATTGGACACG TCGTCGTTCT ACAGACCCAC CCAGCTGGC	900
TCTTACCCGA TCGTGCTGGC GACCTATGAG ATCGTCTGCT CGAAATACCC GGATGCGACG	960
ACCGGTACTG CGGTAAGGGC GTTTATGCAA GCCGCGATTG GTCCAGGCCA AGAAGGCCTG	1020
GACCAATACG GCTCCATTCC GTTGCCCAA TCGTTCCAAG CAAAATTGGC GGCCGCGGTG	1080
AATGCTATTT CTTGACCTAG TGAAGGGAAT TCGACGGTGA GCGATGCCGT TCCGAGGTA	1140
GGGTCGCAAT TTGGGCCGTA TCAGCTATTG CGGCTGCTGG GCCGAGGCGG GATGGGCGAG	1200

(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 CTGTTGACG AACTGGGCAT GCCGAAGACC AAACGCACCA	60
AGACCGGCTA CACCACGGAT GCCGACGCGC TGCAGTCGTT GTTCGACAAG ACCGGGCATC	120
CGTTTCTGCA ACATCTGCTC GCCCACC GCG ACGTCACCCG GCTCAAGGTC ACCGTCGACG	180
GGTTGCTCCA AGCGGTGGCC GCCGACGGCC GCATCCACAC CACGTTCAAC CAGACGATCG	240
CCGCGACCGG CCGGCTCTCC TCGACCGAAC CCAACCTGCA GAACATCCCG ATCCGCACCG	300
ACGCGGGCCG GCGGATCCGG GACGCGTTCG TGGTCGGGGA CGGTTACGCC GAGTTGATGA	360
CGGCCGACTA CAGCCAGATC GAGATGCGGA TCATGGGGCA CCTGTCCGGG GACGAGGGCC	420
TCATCGAGGC GTTCAACACC GGGGAGGACC TGTATTCGTT CGTCGCGTCC CGGGTGTTCG	480
GTGTGCCCAT CGACGAGGTC ACCGGCGAGT TCGGGCGCCG GGTCAAGGCG ATGTCCTACG	540
GGCTGGTTTA CGGGTTGAGC GCCTACGGCC TGTCGCAGCA GTTGAAAATC TCCACCGAGG	600
AAGCCAACGA GCAGATGGAC GCGTATTTTCG CCCGATTTCGG CGGGGTGCGC GACTACCTGC	660
GCGCCGTAGT CGAGCGGGCC CGCAAGGACG GCTACACCTC GACGGTGCTG GGCCGTCGCC	720
GCTACCTGCC CGAGCTGGAC AGCAGCAACC GTCAAGTGCG GGAGGCCGCC GAGCGGGCGG	780
CGCTGAACGC GCCGATCCAG GGCAGCGCGG CCGACATCAT CAAGGTGGCC ATGATCCAGG	840
TCGACAAGGC GCTCAACGAG GCACAGCTGG CGTCGCGCAT GCTGCTGCAG GTCCACGACG	900
AGCTGCTGTT CGAAATCGCC CCCGGTGAAC GCGAGCGGGT CGAGGCCCTG GTGCGCGACA	960
AGATGGGCGG CGCTTACCCG CTCGACGTCC CGCTGGAGGT GTCGGTGGGC TACGGCCGCA	1020
GCTGGGACGC GCGGCGCAC TGAGTGCCGA GCGTGATCT GGGGCGGGAA TTCGGCGATT	1080
TTTCCGCCCT GAGTTCACGC TCGGCGCAAT CGGGACCGAG TTTGTCCAGC GTGTACCCGT	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 TGGTGTGGA ACGGTTTTAC CGGTCGGCAT CGGCACGGGC GTTGCCGGGT	60
TCGGGCCTCG GGTGGCGAT CGTCAAACAG GTGGTGCTCA ACCACGGCGG ATGCTGCGC	120
ATCGAAGACA CCGACCCAGG CGGCCAGCCC CCTGGAACGT CGATTACGT GCTGCTCCCC	180
GGCCGTCGGA TGCCGATTCC GCAGCTTCCC GGTGCGACGG CTGGCGCTCG GAGCACGGAC	240
ATCGAGAACT CTCGGGGTTC GCGAACGTT ATCTCAGTGG AATCTCAGTC CACGCGCGCA	300
ACCTAGTTGT GCAGTTACTG TTGAAAGCCA CACCCATGCC AGTCCACGCA TGGCCAAGTT	360
GGCCCAGTA GTGGGCTAG TACAGGAAGA GCAACCTAGC GACATGACGA ATCACCACG	420
GTATTCGCCA CCGCCGAGC AGCCGGGAAC CCCAGGTTAT GCTCAGGGGC AGCAGCAAAC	480
GTACAGCCAG CAGTTCGACT GGCATTACCC ACCGTCCCCG CCCCAGCAGC CAACCCAGTA	540
CCGTCAACCC TACGAGGCGT TGGTGGTAC CCGGCCGGGT CTGATACCTG GCGTGATTCC	600
GACCATGACG CCCCTCCTG GGATGGTTCG CCAACGCCCT CGTGCAGGCA TGTGGCCAT	660
CGGCGCGGTG ACGATAGCGG TGGTGTCGC CGGCATCGGC GGCAGGCGG CATCCCTGGT	720
CGGGTTCAAC CGGGCACCCG CCGGCCCCAG CGGCGGCCCA GTGGCTGCCA GCGCGGCGCC	780
AAGCATCCCC GCAGCAAACA TGCCGCCGGG GTCGGTCGAA CAGGTGGCGG CCAAGGTGGT	840
GCCCAGTGTC GTCATGTTGG AAACCGATCT GGGCCGCCAG TCGGAGGAGG GCTCCGGCAT	900
CATTCTGTCT GCCGAGGGGC TGATCTTGAC CAACAACCAC GTGATCGCGG CGGCCGCCAA	960

GCCTCCCCTG GGCAGTCCGC CGCCGAAAAC GACGGTAACC TTCTCTGACG GGCGGACCGC	1020
ACCCTTCACG GTGGTGGGG CTGACCCAC CAGTGATATC GCCGTCGTCC GTGTTACGGG	1080
CGTCTCCGGG CTCACCCGA TCTCCCTGGG TTCCTCCTCG GACCTGAGGG TCGGTCAGCC	1140
GGTGCTGGCG ATCGGGTCGC CGCTCGGTTT GGAGGGCACC GTGACCACGG GGATCGTCAG	1200
CGCTCTCAAC CGTCCAGTGT CGACGACCGG CGAGGCCGGC AACCAGAACA CCGTGCTGGA	1260
CGCCATTACG ACCGACGCG CGATCAACCC CGGTAATCC GGGGGCGCGC TGGTGAACAT	1320
GAACGCTCAA CTCGTCGAG TCAACTCGGC CATTGCCACG CTGGGCGCGG ACTCAGCCGA	1380
TGCGCAGAGC GGCTCGATCG GTCTCGGTTT TGCGATTCCA GTCGACCAGG 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 GGCGCCACGG TGGCGCTAAC	1680
CTTTCAGGAT CCCTCGGGCG GTAGCCGCAC AGTGCAAGTC ACCCTCGGCA 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 GTGGCGGCG CTCTAGAACT AGTGGATCCC CCGGGCTGCA GGAATTCGGC	60
ACGAGGATCC GACGTCGCAG GTTGTGGAAC CCGCCGCCGC GGAAGTATCG GTCCATGCCT	120

AGCCCGGCGA CGGCGAGCGC CGGAATGGCG CGAGTGAGGA GGCGGGCAAT TTGGCGGGGC	180
CCGGCGACGG CGAGCGCCGG AATGGCGCGA GTGAGGAGGC GGGCAGTCAT GCCCAGCGTG	240
ATCCAATCAA CCTGCATTGG GCCTGCGGGC CCATTTGACA ATCGAGGTAG TGAGCGCAAA	300
TGAATGATGG AAAACGGGCG GTGACGTCCG CTGTTCTGCT GGTGCTAGGT GCCTGCCTGG	360
CGTTGTGGCT ATCAGGATGT TCTTCGCCGA AACCTGATGC CGAGGAACAG GGTGTTCCCG	420
TGAGCCCGAC GGCCTCCGAC CCCGCGCTCC TCGCCGAGAT CAGGCAGTCG CTTGATGCGA	480
CAAAAGGGTT GACCAGCGTG CACGTAGCGG TCCGAACAAC CGGGAAAGTC GACAGCTTGC	540
TGGGTATTAC CAGTGCCGAT GTCGACGTCC GGGCCAATCC GCTCGCGGCA AAGGGCGTAT	600
GCACCTACAA CGACGAGCAG GGTGTCCCGT TTCGGGTACA AGGCGACAAC ATCTCGGTGA	660
AACTGTTCGA CGACTGGAGC AATCTCGGCT CGATTTCTGA ACTGTCAACT TCACGCGTGC	720
TCGATCCTGC CGCTGGGGTG ACGCAGCTGC TGTCCGGTGT CACGAACCTC CAAGCGCAAG	780
GTACCGAAGT GATAGACGGA ATTTGACCA CCAAATCAC CGGGACCATC CCCGCGAGCT	840
CTGTCAAGAT GCTTGATCCT GGCGCCAAGA GTGCAAGGCC GGCGACCGTG TGGATTGCCC	900
AGGACGGCTC GCACCACTC GTCCGAGCGA GCATCGACCT CGGATCCGGG TCGATTCAGC	960
TCACGCAGTC GAAATGGAAC GAACCCGTCA ACGTCGACTA GGCCGAAGTT 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:

GAATTCGGCA CGAGAGGTGA TCGACATCAT CGGGACCAGC CCCACATCCT GGGAACAGGC	60
GGCGGCGGAG GCGGTCCAGC GGGCGCGGGA TAGCGTCGAT GACATCCGCG TCGCTCGGGT	120
CATTGAGCAG GACATGGCCG TGGACAGCGC CGGCAAGATC ACCTACCGCA TCAAGCTCGA	180
AGTGTGTTT AAGATGAGGC CGGCGCAACC GCGTAGCAC GGGCCGGCGA GCAAGACGCA	240
AAATCGCAG GTTTGCGTT GATTCGTGCG ATTTTGTGTC TGCTCGCCGA GGCCTACCAG	300
GCGCGGCCCA GGTCCGCGTG CTGCCGTATC CAGGCGTGCA TCGCGATTCC GCGGCCACG	360
CCGGAGTTAA TGCTTCGCGT CGACCCGAAC TGGGCGATCC GCCGGNGAGC TGATCGATGA	420
CCGTGGCCAG CCCGTGATG CCCGAGTTGC CCGAGGAAAC GTGCTGCCAG GCCGGTAGGA	480
AGCGTCCGTA GCGGGCGGTG CTGACCGGCT CTGCCTGCGC CCTCAGTGCG GCCAGCGAGC	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 CGGCCTCCG TTGCCCCAT TGCCGCCGTC GCCGATCAGC TGCGCATCGC	60
CACCATCACC GCCTTTGCCG CCGGCACCGC CCGTGCGGCC GGGGCCGCG ATGCCACCGC	120
TTGACCCTGG CCGCCGGCGC CGCCATTGCC ATACAGCACC CCGCCGGGG CACCGTTACC	180
GCCGTGCGCA CCGTCGCCG CGCTGCCGTT TCAGGCCGGG GAGGCCGAAT GAACCGCCGC	240
CAAGCCCGCC GCCGGCACCG TTGCCGCTT TTCCGCCCGC CCGCCGGCG CCGCCAATTG	300

CCGAACAGCC AMGCACCGTT GCCGCCAGCC CCGCCGCCGT TAACGGCGCT GCCGGGCGCC	360
GCCGCCGGAC CCGCCATTAC CGCCGTTCCC GTTCGGTGCC CCGCCGTTAC CGGCGCCGCC	420
GTTTGCCGCC AATATTCGGC GGGCACC GCC AGACCCGCC GGGCCACCAT TGCCGCCGGG	480
CACCGAAACA ACAGCCCAAC GGTGCCGCC GCCCGCCGT TTGCCGCAT CACCGGCCAT	540
TCACGCCAG CACCGCCGT AATGTTTATG AACCCGGTAC CGCCAGCGC GCCCCTATTG	600
CCGGGCGCC GAGNGCGTG CCGCCGGCG CGCCAACGCC CAAAAGCCG GGGTTGCCAC	660
CGGCCCCGCC GGACCCACCG GTCCCGCCA TCCCCCGTT GCCGCGGTG CCGCCGCCAT	720
TGGTGCTGCT GAAGCCGTTA GCGCCGGTTC CGCSGGTTC GGCAGTGGC CCNTGGCCG	780
CGGCCCCGCC GTTGCCGTAC AGCCACCCC CGGTGGCGC GTTGCCGCA TTGCCGCAT	840
TGCCGCGTT GCCGCCATTG CCGCGTTCC CGCCGCCACC GCCGNTTGG CCGCCGGCG	900
CGCCGGCGC 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:

GACTACGTTG GTGTAGAAAA ATCCTGCCGC CCGGACCCTT AAGGCTGGGA CAATTTCTGA	60
TAGCTACCCC GACACAGGAG GTTACGGGAT GAGCAATTCG CGCCGCCGT CACTCAGGTG	120
GTCATGGTTG CTGAGCGTGC TGGCTGCCGT CGGCTGGGC CTGGCCACGG CGCCGGCCCA	180
GGCGGCCCG CCGGCCTTGT CGCAGGACCG GTTCGCCGAC TTCCCGCGC TGCCCTCGA	240

CCCGTCCGCG ATGGTCGCCC AAGTGGCGCC ACAGGTGGTC AACATCAACA CCAAAGTGGG	300
CTACAACAAC GCCGTGGGCG CCGGGACCGG CATCGTCATC GATCCCAACG GTGTCGTGCT	360
GACCAACAAC CACGTGATCG CGGGCGCCAC CGACATCAAT GCGTTCAGCG TCGGCTCCGG	420
CCAAACCTAC GGCCTCGATG TGGTCGGGTA TGACCGCACC CAGGATGTCTG CGGTGCTGCA	480
GCTGCGCGGT GCCGGTGGCC TGCCGTCCGC GGCATCGGT GCGGCGCTCG CGGTTGGTGA	540
GCCCGTCGTC GCGATGGGCA ACAGCGGTGG GCAGGGCGGA ACGCCCCGTG CGGTGCCTGG	600
CAGGGTGGTC GCGCTCGGCC AAACCGTGCA GGCCTCGGAT TCGCTGACCG GTGCCGAAGA	660
GACATTGAAC GGGTTGATCC AGTTCGATGC CGCAATCCAG CCCGGTGATT CGGGCGGGCC	720
CGTCGTCAAC GGCCTAGGAC AGGTGGTCTG TATGAACAGG GCCGCGTCCG ATAACCTCCA	780
GCTGTCCCAG GGTGGGCAGG GATTGCGCAT TCCGATCGGG CAGGCGATGG CGATCGCGGG	840
CCAAATCCGA TCGGGTGGGG GGTACCCAC CGTTCATATC GGGCCTACCG CCTTCCTCGG	900
CTTGGGTGTT GTCGACAACA ACGGCAACGG CGCAGGATC CAACGCGTGG TCGGAAGCGC	960
TCCGGCGGCA AGTCTCGGCA TCTCCACCGG CGACGTGATC ACCGCGGTCTG ACGGCGCTCC	1020
GATCAACTCG GCCACCGGA TGGCGGACGC GCTTAACGGG CATCATCCC GTGACGTGAT	1080
CTCGGTGAAC TGGCAAACCA AGTCGGGCGG CACGCGTACA GGAACGTGA CATTGGCCGA	1140
GGGACCCCCG GCCTGATTTG TCGCGGATAC CACCCGCCGG CCGGCCAATT GGATTGGCGC	1200
CAGCCGTGAT TGCCGCGTGA GCCCCGAGT TCCGTCTCCC GTGCGCGTGG CATTGTGGAA	1260
GCAATGAACG AGGCAGAACA CAGCGTTGAG CACCCTCCCG TGCAGGGCAG TTACGTGAA	1320
GGCGGTGTGG TCGAGCATCC GGATGCCAAG GACTTCGGCA GCGCCGCCG CCTGCCCGCC	1380
GATCCGACCT GGTTTAAGCA CGCCGTCTT TACGAGGTGC TGGTCCGGG GTTCTTCGAC	1440
GCCAGCGCGG ACGGTTCCGN CGATCTGCGT GGAATCATCG ATCGCCTCGA CTACCTGCAG	1500
TGGCTTGGCA TCGACTGCAT CTGTTGCCG CGTTCCTACG ACTACCGCT GCGCGACGGC	1560
GGTTACGACA TTCGCGACTT CTACAAGGTG CTGCCCGAAT TCGGCACCGT CGACGATTC	1620

GTCGCCCTGG TCGACACCGC TCACCGGCGA 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
GCACCGATTG TT	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 GTGTTCCTGT GAGCCCGACG GCGTCCGACC	60
CCGCGCTCCT CGCCGAGATC AGGCAGTCGC TTGATGCGAC AAAAGGGTTG ACCAGCGTGC	120
ACGTAGCGGT CCGAACAACC GGGAAAGTCG ACAGCTTGCT GGGTATTACC AGTGCCGATG	180
TCGACGTCCG GGCCAATCCG CTCGCGGCAA AGGCGTATG CACCTACAAC GACGAGCAGG	240
GTGTCCCGTT TCGGGTACAA GGCACAACA TCTCGGTGAA ACTGTTCGAC GACTGGAGCA	300
ATCTCGGCTC GATTTCTGAA CTGTCAACTT CACGCGTGCT CGATCCTGCC GCTGGGGTGA	360
CGCAGCTGCT GTCCGGTGTC ACGAACCTCC AAGCGCAAGG TACCGAAGTG ATAGACGGAA	420
TTTCGACCAC CAAAATCACC GGGACCATCC CCGCGAGCTC TGTCAAGATG CTTGATCCTG	480
GCGCCAAGAG TGCAAGGCCG GCGACCGTGT GGATTGCCCA GGACGGCTCG CACCACCTCG	540
TCCGAGCGAG CATCGACCTC GGATCCGGGT CGATTGAGCT CACGCGTCTG AAATGGAACG	600

AACCCGTCAA CGTCGACTAG GCCGAAGTTG CGTCGACGCG TTGCTCGAAA CGCCCTTG TG	660
AACGGTGTC ACGGCACCCG AAAACTGACC CCCTGACGGC ATCTGAAAAT TGACCCCTA	720
GACCGGGCGG TTGGTGGTTA TTCTCGGTG GTTCCGGCTG GTGGGACGCG GCCGAGGTG	780
CGGTCTTTGA GCCGGTAGCT GTCGCCTTTG AGGGCGACGA CTTCAGCATG GTGGACGAGG	840
CGGTCGATCA TGGCGGCAGC AACGACGTCG TCGCCGCCGA AAACCTCGCC CCACCGGCCG	900
AAGGCCTTAT TGGACGTGAC GATCAAGCTG GCCCGCTCAT ACCGGGAGGA CACCAGCTGG	960
AAGAAGAGGT TGGCGGCCTC GGGCTCAAAC GGAATGTAAC CGACTTCGTC AACCACCAGG	1020
AGCGGATAGC GGCCAAACCG GGTGAGTTG GCGTAGATGC GCCCGGCGTG GTGAGCCTCG	1080
GCGAACCGTG CTACCCATTC GGGCGCGTG GCGAACAGCA CCCGATGACC GGCCTGACAC	1140
GCGCGTATCG CCAGGCCGAC CGCAAGATGA GTCTTCCGG TGCCAGGCGG GGCCCAAAAA	1200
CACGACGTTA TCGCGGGCGG TGATGAAATC CAGGGTGCCC AGATGTGCGA TGGTGTGCG	1260
TTTGAGGCCA CGAGCATGCT CAAAGTCGAA CTCTTCCAAC GACTTCCGAA CCGGAAGCG	1320
GGCGGCGCGG ATGCGGCCCT CACCACCATG GGAATCCCGG GCTGACACTT CCCGCTGCAG	1380
GCAGGCGGCC AGGTATTCTT CGTGGCTCCA GTTCTCGGCG CGGGCGGAT CGGCCAGCG	1440
GGACACTGAC TCACGCAGG TGGGAGCTT CAATGCTCTT 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 ATAGCTTCTG GGCCGCGGCC GACCAGATGG CTCGAGGGTT	60
---	----

CGTGCTCGGG GCCACCGCCG GCGCACCAC CCTGACCGGT GAGGGCCTGC AACACGCCGA	120
CGGTCACTCG TTGCTGCTGG ACGCCACCAA CCGGGCGGTG GTTGCCTACG ACCCGGCCTT	180
CGCCTACGAA ATCGGCTACA TCGNGGAAAG CGGACTGGCC AGGATGTGCG GGGAGAACCC	240
GGAGAACATC TTCTTCTACA TCACCGTCTA CAACGAGCCG TACGTGCAGC CGCCGGAGCC	300
GGAGAACTTC GATCCCGAGG GCGTGCTGGG GGGTATCTAC CGNTATCACG CGGCCACCGA	360
GCAACGCACC AACAAGGNGC AGATCCTGGC CTCGGGGTA GCGATGCCCC CGGCGCTGCG	420
GGCAGCACAG ATGCTGGCCG CCGAGTGGGA TGTGCGCCG GACGTGTGGT CGGTGACCAG	480
TTGGGGCGAG CTAAACCGCG ACGGGGTGGT CATCGAGACC GAGAAGCTCC GCCACCCCGA	540
TCGGCCGGCG GCGTGCCCT ACGTGACGAG AGCGCTGGAG AATGCTCGGG GCCCGGTGAT	600
CGCGGTGTCG GACTGGATGC GCGCGGTCCC CGAGCAGATC CGACCGTGGG TGCCGGGCAC	660
ATACCTCACG TTGGGCACCG ACGGGTTCGG TTTTCCGAC ACTCGGCCCC CCGGTCGTG	720
TTACTTCAAC ACCGACGCCG AATCCCAGGT TGGTCGCGGT TTTGGGAGGG GTTGCCCGGG	780
TCGACGGGTG AATATCGACC CATTGCGTGC CGGTCGTGGG CCGCCGCCC AGTTACCCGG	840
ATTCGACGAA GGTGGGGGT TGCGCCGAN 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:

ATCCCCCGG GCTGCAGGAA TTCGGCACGA GAGACAAAAT TCCACGCGTT AATGCAGGAA	60
--	----

CAGATTCATA ACGAATTCAC AGCGGCACAA CAATATGTCTG CGATCGCGGT TTATTTTCGAC	120
AGCGAAGACC TGCCGCAGTT GGCGAAGCAT TTTTACAGCC AAGCGGTCGA GGAACGAAAC	180
CATGCAATGA TGCTCGTGCA ACACCTGCTC GACCGCGACC TTCGTGTCTGA AATTCCTGGC	240
GTAGACACGG TGCGAAACCA GTTCGACAGA CCCCCTGAGG CACTGGCGCT GGCGCTCGAT	300
CAGGAACGCA CAGTCACCGA CCAGGTCGGT CGGCTGACAG CGGTGGCCCG CGACGAGGGC	360
GATTTCTCTG GCGAGCAGTT CATGCAGTGG TTCTTGACAG AACAGATCGA AGAGGTGGCC	420
TTGATGGCAA CCCTGGTGCG GGTGCGCGAT CGGGCCGGGG CCAACCTGTT CGAGCTAGAG	480
AACTTCGTCTG CACGTGAAGT GGATGTGGCG CCGGCCGCAT CAGGCGCCCC GCACGCTGCC	540
GGGGGCCGCC TCTAGATCCC TGGGGGGGAT CAGCGAGTGG TCCCGTTCTG CCGCCCGTCT	600
TCCAGCCAGG CCTTGGTGCG GCCGGGGTGG TGAGTACCAA TCCAGGCCAC CCCGACCTCC	660
CGGNAAAAGT CGATGTCTCT GTACTCATCG ACGTTCCAGG AGTACACCGC CCGGCCCTGA	720
GCTGCCGAGC GGTCAACGAG TTGCGGATAT TCCTTTAAGC 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 AGTTGTTTTT CCACCAGCGA AGCGTTTTTCG GGTATCGGN 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 TTCGGCGCGC CACTGCCGTT GGACCCGGNA	180
TCCGCCCCTG ANGTCCCGAC CGCCGCCAG TGGACCAGNC TGCTCAACAG NCTCGNCGAT	240
CCCAACGTGT CGTTTGNGAA CAAGGGNAGT CTGGTCGAGG GNGGNATCGG NGGNANCGAG	300
GGNGNGNATC GNCGANACA 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 GGTAAACCG CTCGGCCAGC	60
CGATCGACGG GCGCGGAGAC GTCGACTCCG ATACTCGGCG CGCGCTGGAG CTCCAGGCGC	120
CCTCGGTGGT GNACCGGCAA GGCCTGAAGG AGCCGTTGNA GACCGGGATC AAGGCGATTG	180
ACGCGATGAC CCCGATCGGC CGCGGGCAGC GCCAGCTGAT CATCGGGGAC CGCAAGACCG	240
GCAAAAACCG CCGTCTGTGT CGGACACCAT CCTCAAACCA GCGGGAAGAA CTGGGAGTCC	300
GGTGGATCCC AAGAAGCAGG TCGCTTGTG TATACGTTGG CCATCGGGCA AGAAGGGGAA	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:

GTGACCCGT GATGGGATTC CTGGGCGGG CCGGTCCGCT GCGGTGGTG GATCAGCAAC	60
TGGTTACCCG GGTGCCGCAA GGCTGGTCGT TTGCTCAGGC AGCCGCTGTG CCGGTGGTGT	120
TCTTGACGGC CTGGTACGGG TTGGCCGATT TAGCCGAGAT CAAGGCGGGC GAATCGGTGC	180
TGATCCATGC CCGTACCGGC GGTGTGGGCA TGGCGGCTGT GCAGCTGGCT CGCCAGTGGG	240
GCGTGGAGGT TTTCGTCACC GCCAGCCGTG GNAAGTGGGA CACGCTGCGC GCCATNGNGT	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
GCGGTTGCGG GCGCTCATGG GTCACAGCGA GTAATCAGCA AGTTCTCTGG TATATCGCAC	120
CTAGCGTCCA GTTGCTTGCC AGATCGCTTT CGTACCGTCA TCGCATGTAC CGGTTGCGGT	180
GCCGCACGCT CATGCTGGCG GCGTGATCC TGGCCACGGG TGTGGCGGGT CTCGGGGTCG	240
GCGCGCAGTC CGCAGCCCAA ACCGCGCCGG TGCCCGACTA CTACTGGTGC CCGGGGCAGC	300
CTTTCGACCC CGCATGGGGG CCCAACTGGG ATCCCTACAC CTGCCATGAC GACTTCCACC	360
GCGACAGCGA CGGCCCCGAC CACAGCCGCG ACTACCCCGG ACCCATCCTC GAAGGTCCCG	420
TGCTTGACGA TCCCGGTGCT GCGCCGCCGC CCCC GGCTGC CGGTGGCGGC GCATAGCGCT	480
CGTTGACCGG GCCGCATCAG CGAATACGCG TATAAACCCG GCGGTGCCCC CGGCAAGCTA	540
CGACCCCGG CGGGGCAGAT TTACGCTCCC GTGCCGATGG ATCGCGCCGT CCGATGACAG	600
AAAATAGGCG ACGGTTTGG CAACCGCTTG GAGGACGCTT GAAGGGAACC TGTCATGAAC	660
GGCGACAGCG CCTCCACCAT CGACATCGAC AAGTTGTGTA CCCGCACACC CGTTCGCCGG	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 GGGCCACCAC CGCCTATGCG TTGATGCAGG CGACCGGGAT	60
GGTCGCCGAC CATATCCAAG CATGCTGGGT GCCCACTGAG CGACCTTTTG ACCAGCCGGG	120
CTGCCCCGATG GCGGCCCGGT GAAGTCATTG CGCCGGGGCT TGTGCACCTG ATGAACCCGA	180
ATAGGGAACA ATAGGGGGGT GATTGCGCAG TTCAATGTCG GGTATGGCTG GAAATCCAAT	240
GGCGGGGCAT GCTCGGGGCC GACCAGGCTC GCGCAGGCGG GCCAGCCCGA ATCTGGAGGG	300
AGCACTCAAT GCGGGCGATG AAGCCCCGA CCGGCGACGG TCCTTTGGAA GCAACTAAGG	360
AGGGGCGCGG CATTGTGATG CGAGTACCAC TTGAGGGTGG CGGTCGCTG GTCGTCGAGC	420
TGACACCCGA CGAAGCGGCC GCACTGGGTG ACGAACTCAA AGGCGTTACT AGCTAAGACC	480
AGCCCAACGG CGAATGGTCG GCGTTACGCG CACACCTTCC GGTAGATGTC CAGTGTCTGC	540
TCGGCGATGT ATGCCCAGGA 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 GGTGTTTCGG TGTGGCGGG GCCGGTGGG CCGGAGGCAA CGGCATCGCC	120
GGTGTACCG 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 GGC GGCTGCC	120
AAGGCGATGG GAATCGACAA GCTGCGGGTA ATTCATACCG GAATGGACCC CGTCGTCGCT	180
GAACGCGAAC AGTGGGACGA CGGCAACAAC 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 GTTCTCGGAC TATCTGCGCA CGGTGACGCA GCGCGACGTG CGCGAGCTGA	60
AGCGGATCGA GCAGACGGAT CGCCTGCCGC GGTTCATGCG CTACCTGGCC GCTATACCG	120
CGCAGGAGCT GAACGTGGCC GAAGCGGCGC GGGTCATCGG GGTGACGCG GGGACGATCC	180
GTTGCGATCT GCGTGTTT GAGACGGTCT ATCTGGTACA TCGCCTGCC GCCTGGTCGC	240
GGAATCTGAC CGCGAAGATC AAGAAGCGGT 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 CGTCGGTGTA	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 AGGTGGTCGA CGCGAAAGTC TGGGCGCCTG CGAAGCGGGT	60
CGGCGTTCAC GAGGCGAAGA CACGCCTGTC CGAGCTGCTG CGGCTCGTCT ACGGCGGGCA	120
GAGGTTGAGA TTGCCC GCCG CGGCGAGCCG GTAGCAAAGC TTGTGCCGCT GCATCCTCAT	180
GAGACTCGGC GGTAGGCAT TGACCATGGC GTGTACCGCG TGCCCGACGA TTTGGACGCT	240
CCGTTGTGAG 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 GGAGAGAATC	60
CGGCCGAAGC TGCCGCGCGG CAAGTGCTCA TAGTGACCGG CCGTAGAGGG CTCCCCGAT	120
GGCACC GGAC TATTCTGGT TGCCGCTGSC CGGTAAGAGC GGGTAAAAGA ATGTGAGGGG	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
TCGTGCGGAC CTCGCCCGAC GCGTCGACG CGGCAATCCA GGGCGGTCTG GCCCGAGCTG	120
CGCAGACCAT GCGCGCGCTG GACTGGTTCG AAGTACAGTC AATTCGAGGC 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 ACGGTGCCCC CGCCGGTGAT	120
CGCCGAGAAC CGTGCTGAAC TGATGATTCT GATAGCGACC AACCTCTTGG GGCAAAACAC	180
CCCGGCGATC GCGGTCAACG AGGCCGAATA CGGCGAGATG TGGGCCCAAG ACGCCGCCGC	240
GATGTTTGGC TACGCCGCGG CGACGGCGAC GGGCAGGCG ACATTGCTGC CGTTCGAGGA	300
GGCGCCGGAG ATGACCAGCG CGGGTGGGCT CCTCGAGCAG GCCGCCGCGG TCGAGGAGGC	360
CTCCGACACC GCCGCGGCGA ACCAGTTGAT GAACAATGTG CCCAGGCGC TGAAACAGTT	420
GGCCAGCCC ACGCAGGGCA CCACGCCTTC TTCCAAGCTG GGTGGCCTGT GGAAGACGGT	480
CTCGCCGCAT CGGTCGCCGA TCAGCAACAT GGTGTCGATG GCCAACAACC ACATGTCGAT	540
GACCAACTCG GGTGTGTCGA TGACCAACAC CTTGAGCTCG ATGTTGAAGG GCTTTGCTCC	600
GGCGGCGGCC GCCCAGGCCG TGCAAACCGC GGGCGAAAAC GGGGTCCGGG CGATGAGCTC	660
GCTGGGCAGC TCGCTGGGTT CTTGCGGTCT GGGCGGTGGG GTGGCCGCCA ACTTGGGTCG	720
GGCGGCCTCG GTACGGTATG GTCACCGGGA TGGCGGAAAA TATGCANAGT CTGGTCGGCG	780
GAACGGTGGT CCGGCGTAAG GTTTACCCCC GTTTTCTGGA TGGGTGAAC TTCGTCAACG	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 GCGGAAATT GGACCAGATT CGCCTCCGGC GATAACCCAA TCAATCGAAC	60
CTAGATTAT TCCGTCCAGG GGCCCGAGTA ATGGCTCGCA GGAGAGGAAC CTTACTGCTG	120
CGGGCACCTG TCGTAGGTCC TCGATACGGC GGAAGGCGTC GACATTTTCC ACCGACACCC	180
CCATCCAAAC GTTCGAGGGC CACTCCAGCT TGTGAGCGAG GCGACGCAGT CGCAGGCTGC	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 AAGCGGCCGC CGCCAAGGCG AAGTCGCTGT TGGACCAGGA	60
GGGACGGGAC GATCTGGCGC TCGGATCGC GGTTGAGCCG GGGGGGTGCG CTGGATTGCG	120
CTATAACCTT TTCTTCGACG ACCGGACGCT GGATGGTGAC CAAACCGCGG AGTTCGGTGG	180
TGTCAGGTTG ATCGTGGACC GGATGAGCGC GCCGTATGTG GAAGGCGCGT CGATCGATTT	240
CGTCGACACT ATTGAGAAGC AAGNNTTCAC CATCGACAAT CCCAACGCCA CCGGCTCCTG	300
CGCGTGCGGG GATTGTTCA ACTGATAAAA CGCTAGTACG ACCCGCGGT GCGCAACACG	360
TACGAGCACA 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:

GCGGTGTGCG CGGATCCGGC GGGTGGTTGA ACGGCAACGG CGGGGCCGGC GGGGCCGGCG	60
GGACCGGCGC TAACGGTGGT GCCGGCGGCA ACGCCTGGTT GTTCGGGGCC GGCGGGTCCG	120
GCGGNGCCGG CACCAATGGT GGNGTCGGCG GTCCGGCGG ATTTGTCTAC GGCAACGGCG	180
G	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 CGGTGGGCAG GGCGGCAATG	120
GCGGCGGCTC CACCGGCGGC AACGGCGGTC TTGGCGGCGC GGGCGGTGGC GGAGGCAACG	180
CCCCGGACGG CGGCTTCGGT GGCAACGGCG GTAAGGTTGG CCAGGGCGGN ATTGGCGGCG	240
GCACTCAGAG CGCGACCGGC CTCGGNGGTG ACGGCGGTGA CGGCGGTGAC	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 CATGGNGGGT 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 CCGAACAAGC      60
TGGCGTGGTC GCCAGCACCC CCGGCACCGC 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 AGCCCGGNNG 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 GGTGCCCGCG GCGCCACCCC GACCAGCGGC GGCAACGGCG	60
GCACCGGCGG 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 NAACGGGGGC 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 ATTCGCCGGG TTTCCCACC	60
CGAGGAAAGC CGCTACCAGA TGGCGTGCC GAAGTAGGGC GATCCGTTCC CGATGCCGGC	120
ATGAACGGGC GGCATCAAAT TAGTGCAGGA ACCTTTCAGT TTAGCGACGA TAATGGCTAT	180
AGCACTAAGG AGGATGATCC GATATGACGC AGTCGCAGAC CGTGACGGTG GATCAGCAAG	240
AGATTTTGAA CAGGGCCAAC GAGGTGGAGG CCCCAGTGGC GGACCCACCG ACTGATGTCC	300
CCATCACACC GTGCGAACTC ACGGNGGNTA AAAACGCCGC CCAACAGNTG GTNTTGTCCG	360
CCGACAACAT GCGGGAATAC CTGGCGGCCG GTGCCAAAGA GCGGCAGCGT CTGGCGACCT	420
CGCTGCGCAA CGCGGCAAG GNGTATGGCG AGGTTGATGA GGAGGCTGCG ACCGCGCTGG	480
ACAACGACGG CGAAGGAACT GTGCAGGCAG AATCGGCCGG GGCCGTCGGA GGGGACAGTT	540
CGGCCGAACT AACCGATACG CCGAGGGTGG CCACGGCCGG TGAACCCAAC TTCATGGATC	600
TCAAAGAAGC 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
GGCGGCGGGG TGCCGTCGGC GCCGTTGGGA TCCGCGATCG GGGGCGCCGA ATCGGTGCGG	120
CCCGCTGGCG CTGGTGACAT TGCCGGCTTA GGCCAGGGAA GGGCCGGCGG CGGCGCCGCG	180
CTGGGCGGCG GTGGCATGGG AATGCCGATG GGTGCCGCGC ATCAGGGACA AGGGGGCGCC	240
AAGTCCAAGG GTTCTCAGCA GGAAGACGAG GCGCTCTACA CCGAGGATCC TCGTGCCG	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 ATCGAATCGC GTCGCCGGGA GCACAGCGTC GCACTGCACC AGTGGAGGAG	60
CCATGACCTA CTCGCCGGGT AACCCCGGAT ACCCGCAAGC GCAGCCCGCA GGCTCCTACG	120
GAGGCGTCAC ACCCTCGTTC GCCCACGCCG ATGAGGGTGC GAGCAAGCTA CCGATGTACC	180
TGAACATCGC GGTGGCAGTG CTCGGTCTGG CTGCGTACTT CGCCAGCTTC GGCCCAATGT	240
TCACCCTCAG TACCGAACTC GGGGGGGGTG ATGGCGCAGT GTCCGGTGAC ACTGGGCTGC	300
CGGTCGGGGT GGCTCTGCTG GCTGCGCTGC TTGCCGGGT GGTCTGGTG CCTAAGGCCA	360
AGAGCCATGT GACGGTAGTT GCGGTGCTCG GGGTACTCGG CGTATTTCTG ATGGTCTCGG	420
CGACGTTTAA CAAGCCCAGC GCCTATTCGA CCGGTTGGGC ATTGTGGGTT GTGTTGGCTT	480
TCATCGTGTT CCAGGCGGTT GCGGCAGTCC TGGCGCTCTT GGTGGAGACC GGCCTATCA	540
CCGCGCCGGC GCCGCGGCC AAGTTCGACC CGTATGGACA GTACGGGCGG TACGGGCAGT	600
ACGGGCAGTA CGGGGTGCAG CCGGGTGGGT ACTACGGTCA GCAGGGTGCT CAGCAGGCCG	660
CGGGACTGCA GTCGCCCGGC CCGCAGCAGT CTCCGAGCC TCCCGGATAT GGGTCGCAGT	720
ACGGCGGCTA TTCGTCCAGT CCGAGCCAAT CGGGCAGTGG ATACACTGCT CAGCCCCCGG	780
CCCAGCCGCC GGCGCAGTCC GGGTCGCAAC AATCGCACCA GGGCCCATCC ACGCCACCTA	840
CCGGCTTTCC GAGCTTCAGC CCACCACCAC CGGTCAGTGC CGGGACGGGG TCGCAGGCTG	900
GTTGCGCTCC AGTCAACTAT TCAAACCCA GCGGGGGCGA GCAGTCGTG TCCCCGGGG	960
GGGCGCCGGT CTAACCGGGC GTTCCCGCGT CCGGTCGCGC GTGTGCGCGA AGAGTGAACA	1020
GGGTGTCAGC AAGCGCGGAC GATCCTCGTG CCGAATTC	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 AGGTAATTC GAGCGGATCT	60
CCGGCGACCT GAAAACCCAG ATCGACCAGG TGGAGTCGAC GGCAGGTTCTG TTGCAGGGCC	120
AGTGCGCGG CGCGCGGGG ACGGCCGCC AGGCCGCGGT GGTGCGCTTC CAAGAAGCAG	180
CCAATAAGCA GAAGCAGGAA CTCGACGAGA TCTCGACGAA TATTCGTCAG GCCGGCGTCC	240
AATACTCGAG GGCCGACGAG GAGCAGCAGC AGGCGCTGTC CTCGCAAATG GGCTTCTGAC	300
CCGCTAATAC GAAAGAAAC 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
CCAACAACGT GTTGGCGTCG GCAAATGTGC CGNACCCGTG GATCTCGGTG ATCTTGTCT	120
TCTTCATCAG GAAGTGCACA CCGGCCACCC 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:

CGGCGGCAAG GGC GGACCG CCGGCAACGG GAGCGGCGG GCCGGCGGCA ACGGCGGCAA	60
CGGCGGCTCC GGC :TCAACG 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 GGCCGGCTCC GGCCAGAAGG GCGGTAACGG AGGAGCTGCC GGATTGTTTG	60
GCAACGGCGG GGCCGGNGGT 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 GACGGTGTCG	60
ACGCGGNAAT CCAGGGCGGT CTGGCCCGAG CTGCGCAGAC CATGCGCGCG CTGGAAGTGT	120
TCGAAGTACA GTCAATTCGA GGCCACCTGG TCGACGGAGC GGTGCGGCAC TTCCAGGTGA	180
CTATGAAAGT CGGCTTCCGC CTGGAGGATT CCTGAACCTT CAAGCGCGGC CGATAACTGA	240
GGTGATCAT TAAGCGACTT TTCCAGAACA TCCTGACGCG CTCGAAACGC GGTTCAGCCG	300
ACGGTGGCTC CGCCGAGGCG CTGCCTCAA AATCCCTGCG ACAATTCGTC GGCGG	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 CGTTGCCGTG	120
CCCGCGACCG CCAACGCCGA TCCGGAGCCA GCGCCCCCGG TACCCACAAC GGCCGCCTCG	180
CCGCCGTGCA CCGCTGCAGC GCCACCCGCA CCGGCGACAC CTGTTGCCCC CCCACCACCG	240
GCCGCCGCCA ACACGCCGAA TGCCAGCCG GGCATCCCA ACGCAGCACC TCCGCCGCC	300
GACCCGAACG CACCGCCGCC ACCTGTCATT GCCCCAAACG CACCCCAACC TGTCCGGATC	360
GACAACCCGG TTGGAGGATT CAGCTTCGCG CTGCCTGCTG GCTGGGTGGA GTCTGACGCC	420

GCCCACTTCG 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 CGCGTCGTAT TACGAAGTCA AGTTCAGCGA TCCGAGTAAG	720
CCGAACGGCC AGATCTGGAC GGGCGTAATC GGCTCGCCCG CGGCGAACGC ACCGGACGCC	780
GGGCCCCCTC AGCGCTGGTT TGTGGTATGG CTCGGGACCG CCAACAACCC GGTGGACAAG	840
GGCGCGGCCA AGGCGCTGGC CGAATCGATC CGGCCTTTGG TCGCCCCGCC GCCGCGCGCG	900
GCACCGGCTC CTGCAGAGCC CGCTCCGGCG CCGGCGCCGG 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	His	Met	His	Gln	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	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	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	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	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	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	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	

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

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 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:

Gln Ala Ala Ala Gly Arg Ala Val Arg Arg Thr Gly His Ala Glu Asp
1 5 10 15

Gln Thr His Gln Asp Arg Leu His His Gly Cys Arg Arg Ala Ala Val
20 25 30

Val Val Arg Gln Asp Arg Ala Ser Val Ser Ala Thr Ser Ala Arg Pro
35 40 45

Pro Arg Arg His Pro Ala Gln Gly His Arg Arg Arg Val Ala Pro Ser
50 55 60

Gly Gly Arg Arg Arg Pro His Pro His His Val Gln Pro Asp Asp Arg
65 70 75 80

Arg Asp Arg Pro Ala Leu Leu Asp Arg Thr Gln Pro Ala Glu His Pro
85 90 95

Asp Pro His Arg Arg Gly Pro Ala Asp Pro Gly Arg Val Arg Gly Arg
100 105 110

Gly Arg Leu Arg Arg Val Asp Asp Gly Arg Leu Gln Pro Asp Arg Asp

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 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	75	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 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 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 Leu 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 5 10 15
Ala Glu Ala Val Gln Arg Ala Arg Asp Ser Val Asp Asp Ile Arg Val
20 25 30
Ala Arg Val Ile Glu Gln Asp Met Ala Val Asp Ser Ala Gly Lys Ile
35 40 45
Thr Tyr Arg Ile Lys Leu Glu Val Ser Phe Lys Met Arg Pro Ala Gln
50 55 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 N0:79:

(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 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			5					10					15		
Ala	Ser	Asp	Pro	Ala	Leu	Leu	Ala	Glu	Ile	Arg	Gln	Ser	Leu	Asp	Ala
			20					25				30			
Thr	Lys	Gly	Leu	Thr	Ser	Val	His	Val	Ala	Val	Arg	Thr	Thr	Gly	Lys
		35					40				45				
Val	Asp	Ser	Leu	Leu	Gly	Ile	Thr	Ser	Ala	Asp	Val	Asp	Val	Arg	Ala
	50					55				60					
Asn	Pro	Leu	Ala	Ala	Lys	Gly	Val	Cys	Thr	Tyr	Asn	Asp	Glu	Gln	Gly
65					70				75					80	
Val	Pro	Phe	Arg	Val	Gln	Gly	Asp	Asn	Ile	Ser	Val	Lys	Leu	Phe	Asp
			85					90					95		
Asp	Trp	Ser	Asn	Leu	Gly	Ser	Ile	Ser	Glu	Leu	Ser	Thr	Ser	Arg	Val
			100					105				110			
Leu	Asp	Pro	Ala	Ala	Gly	Val	Thr	Gln	Leu	Leu	Ser	Gly	Val	Thr	Asn
			115				120					125			
Leu	Gln	Ala	Gln	Gly	Thr	Glu	Val	Ile	Asp	Gly	Ile	Ser	Thr	Thr	Lys
			130				135				140				
Ile	Thr	Gly	Thr	Ile	Pro	Ala	Ser	Ser	Val	Lys	Met	Leu	Asp	Pro	Gly
145					150					155					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
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
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 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 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	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	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	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	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	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	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 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	GGCCCGGTCT	TATACCAGAT	GCAGCCGGTC	120
GTCTTCGGCG	CGCCACTGCC	GTTGGACCCG	GCATCCGCCC	CTGACGTCCC	GACCGCCGCC	180
CAGTTGACCA	GCCTGCTCAA	CAGCCTCGCC	GATCCCAACG	TGTCGTTTGC	GAACAAGGGC	240

AGTCTGGTCG AGGGCGGCAT CGGGGGCACC GAGGCGCGCA TCGCCGACCA CAAGCTGAAG	300
AAGGCCGCCG AGCACGGGGA TCTGCCGCTG TCGTTCAGCG TGACGAACAT CCAGCCGGCG	360
GCCGCCGGTT CGGCCACCGC CGACGTTTCC GTCTCGGGTC CGAAGCTCTC GTCGCCGGTC	420
ACGCAGAACG TCACGTTTGT 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 NO:100:

Met	Lys	Met	Val	Lys	Ser	Ile	Ala	Ala	Gly	Leu	Thr	Ala	Ala	Ala	Ala	1	5	10	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	75	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	

Ser Val Thr Asn Ile Gln Pro Ala Ala Ala Gly Ser Ala Thr Ala Asp
115 120 125

Val Ser Val Ser Gly Pro Lys Leu Ser Ser Pro Val Thr Gln Asn Val
130 135 140

Thr Phe Val Asn Gln Gly Gly Trp Met Leu Ser Arg Ala Ser Ala Met
145 150 155 160

Glu Leu Leu Gln Ala Ala Gly Asn
165

(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:

CGTGGAATG TCGTTGACCG TCGGGGCCGG GGTGCCTCC GCAGATCCCG TGGACGCGGT	60
CATTAACACC ACCTGCAATT ACGGGCAGGT AGTAGCTGCG CTCAACGCGA CGGATCCGGG	120
GGCTGCCGCA CAGTTCAACG CCTCACCAGT GGCAGTCC TATTGCGCA ATTCCTCGC	180
CGCACCGCCA CCTCAGCGCG CTGCCATGGC CGCGCAATTG CAAGCTGTGC CGGGGCGGC	240
ACAGTACATC GGCCTTGTGC AGTCGGTGC CGGCTCCTGC AACAACTATT AAGCCCATGC	300
GGGCCCCATC CCGCGACCCG GCATCGTCGC CGGGCTAGG CCAGATTGCC CCGCTCCTCA	360
ACGGGCGCA TCCGCGACC CGGCATCGTC GCCGGGGCTA GGCCAGATTG CCCCCTCCT	420
CAACGGGCGC CATCTCGTGC CGAATTCCTG CAGCCCGGGG GATCCACTAG TTCTAGAGCG	480
GCCGCCACCG CGGTGGAGCT	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 CCATTCATTC CCTCCTTGAC GAGGGGAAGC AGTCCCTGAC CAAGCTCGCA	120
GCGGCCTGGG GCGGTAGCGG TTCGGAAGCG 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:

Met	Thr	Glu	Gln	Gln	Trp	Asn	Phe	Ala	Gly	Ile	Glu	Ala	Ala	Ala	Ser
1				5					10					15	
Ala	Ile	Gln	Gly	Asn	Val	Thr	Ser	Ile	His	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Gly
			20					25					30		
Lys	Gln	Ser	Leu	Thr	Lys	Leu	Ala	Ala	Ala	Trp	Gly	Gly	Ser	Gly	Ser
		35					40					45			
Glu	Ala	Tyr													
		50													

(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 TCGGCTTCG NCTGGAGGAT TCCTGAACCT	60
TCAAGCGCGG CCGATAACTG AGGTGCATCA TTAAGCGACT TTTCCAGAAC ATCCTGACGC	120
GCTCGAAACG CGGCACAGCC GACGGTGGCT CCGNCGAGGC GCTGNCTCCA AAATCCCTGA	180
GACAATTCGN CGGGGCGCC TACAAGGAAG TCGGTGCTGA ATTCGNCNG 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 CCAATGCGGC GCGGCCAGC TAAGCCAGGA ACAGTCGGCA	60
CGAGAAACCA CGAGAAATAG GGACACGTAA TGGTGGATTT CGGGGCGTTA CCACCGGAGA	120
TCAACTCCGC GAGGATGTAC GCCGGCCCGG GTTCGGCCTC GCTGGTGGCC GCGGCTCAGA	180
TGTGGGACAG CGTGGCGAGT GACCTGTTTT CGGCCGCGTC GCGGTTTCAG TCGTGGTCT	240
GGGGTCTGAC GGTGGGTCG TGGATAGGTT CGTCGGCGGG TCTGATGGTG GCGGCGGCT	300
CGCCGTATGT GGCCTGGATG AGCGTCACCG CGGGGCGAGC CGAGCTGACC GCCGCCAGG	360
TCCGGGTTGC TGCGGCGGCC TACGAGACGG CGTATGGGCT GACGGTGCCC CCGCCGGTGA	420
TCGCCGAGAA CCGTGCTGAA CTGATGATTC TGATAGCGAC CAACCTCTTG GGGCAAAACA	480
CCCCGGCGAT CGCGGTCAAC GAGGCCGAAT ACGGCGAGAT GTGGGCCCAA GACGCCCGCG	540
CGATGTTTGG CTACGCCGCG GCGACGGCGA CGGCGACGGC GACGTTGCTG CCGTTCGAGG	600
AGGCGCCGGA GATGACCAGC GCGGGTGGG TCCTCGAGCA GGCCGCCGCG GTCGAGGAGG	660
CCTCCGACAC CGCCGCGGCG AACCAGTTGA TGAACAATGT GCCCAGGCG CTGCAACAGC	720
TGGCCAGCC CACGCAGGGC ACCACGCCTT CTCCAAGCT GGGTGGCCTG TGGAAGACGG	780
TCTCGCCGCA TCGGTCGCCG ATCAGCAACA TGGTGCAAT GGCCAACAAC CACATGTCAA	840
TGACCAACTC GGGTGTGTCA ATGACCAACA CCTTGAGCTC GATGTTGAAG GGCTTTGCTC	900
CGGCGGCGGC CGCCAGGCC GTGCAAACCG CGGCGCAAAA CGGGGTCCGG GCGATGAGCT	960
CGCTGGGAG CTCGCTGGGT TCTTCGGTC TGGGCGGTGG GGTGGCCGCC AACTTGGGTC	1020
GGGCGGCTC GGTGCGTTCG TTGTGCGTC GCGAGGCTG GGCCGCGGCC AACCAGGCAG	1080
TCACCCCGC GCGCGGGCG CTGCCGCTGA CCAGCCTGAC CAGCGCCGCG GAAAGAGGGC	1140
CCGGGCAGAT GCTGGGCGGG CTGCCGTGG GGCAGATGGG CGCCAGGGCC GGTGGTGGC	1200
TCAGTGGTGT GCTGCGTGT CCGCCGCGAC CCTATGTGAT GCCGCATTCT CCGGCGGCCG	1260
GCTAGGAGAG GGGGCGCAGA CTGTCGTTAT TTGACCAGTG ATCGGCGGTC TCGGTGTTTC	1320
CGCGGCCGCG TATGACAACA GTCAATGTGC ATGACAAGTT ACAGGTATTA GGTCCAGGTT	1380
CAACAAGGAG ACAGGCAACA TGGCCTCAG TTTTATGACG GATCCGCACG CGATGCGGGA	1440
CATGGCGGGC CGTTTTGAAG TGCACGCCA GACGGTGGAG GACGAGGCTC GCCGGATGTG	1500
GGCGTCCGCG CAAAACATTT CCGGTGCGGG 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 TCACTCNAT GTTGAAGGGC TTAGCTCCGG CGGCGGCTCA GGCCGTGGAA	60
ACCGCGGCGG AAAACGGGGT CTGGGCAATG AGCTCGCTGG GCAGCCAGCT GGGTTCGTCTG	120
CTGGGTTCTT CCGGTCTGGG CGCTGGGGTG GCCGCCAACT TGGGTCGGGC GGCCTCGGTC	180
GGTTCGTTGT CGGTGCCGCC AGCATGGGCC GCGGCCAACC AGGCGGTCAC CCCGGCGGCG	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 SEQ 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 AATTTGACCT GTTGCCGACG TTGTTTGTG TCCATCATTG GTGCTAGTTA	60
TGGCCGAGCG GAAGGATTAT CGAAGTGGTG GACTTCGGGG CGTTACCACC GGAGATCAAC	120
TCCGCGAGGA TGTACGCCGG CCCGGGTTTCG GCCTCGCTGG TGGCCGCCGC GAAGATGTGG	180
GACAGCGTGG CGAGTGACCT GTTTTCGGCC GCGTCGGCGT TTCAGTCGGT GGTCTGGGGT	240
CTGACGACGG GATCGTGGAT AGGTTCTGTCG GCGGGTCTGA TGGTGGCGGC GGCCTCGCCG	300
TATGTGGCGT GGATGAGCGT CACCGCGGGG CAGGCCGAGC TGACCGCCGC CCAGGTCCGG	360
GTTGCTGCGG CGGCCTACGA GACGGCGTAT GGGCTGACGG TGCCCCCGCC GGTGATCGCC	420
GAGAACCGTG CTGAACTGAT GATTCTGATA GCGACCAACC TCTTGGGGCA AAACACCCCG	480
GCGATCGCGG TCAACGAGGC CGAATACGGG GAGATGTGGG CCCAAGACGC CGCCGCGATG	540
TTTGGCTACG CCGCCACGGC GGCGACGGCG ACCGAGGCGT TGCTGCCGTT CGAGGACGCC	600
CCACTGATCA CCAACCCCGG CGGGCTCCTT GAGCAGGCCG TCGCGGTCGA GGAGGCCATC	660
GACACCGCCG CGGCGAACCA GTTGATGAAC AATGTGCCCC AAGCGCTGCA ACAACTGGCC	720
CAGCCCACGA AAAGCATCTG GCCGTTTCGAC CAACTGAGTG AACTCTGGAA AGCCATCTCG	780
CCGCATCTGT CGCCGCTCAG CAACATCGTG TCGATGCTCA ACAACCACGT GTCGATGACC	840
AACTCGGGTG TGTCATGGC CAGCACCTTG CACTCAATGT TGAAGGGCTT TGCTCCGGCG	900
GCGGCTCAGG CCGTGAAAC CGCGGCGCAA AACGGGTCC AGGCGATGAG CTCGCTGGGC	960
AGCCAGCTGG GTTCGTGCT GGGTTCTTCG GGTCTGGGCG CTGGGGTGGC CGCCAACTTG	1020
GGTCGGGCGG CCTCGGTCGG TTCGTTGTCTG GTGCCGAGG CCTGGGCCGC GGCCAACCAG	1080
GCGGTCACCC CGGCGGCGCG GGCCTGACC	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: SEQ 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 AGTGATCACC ATGCTGTGGC ACGCAATGCC ACCGGAGNTA AATACCGCAC	60
GGCTGATGGC CGGCGCGGGT CCGGCTCAA TGCTTGCGGC GGCCGCGGGA TGGCAGACGC	120
TTTCGGCGGC TCTGGACGCT CAGGCCGTCG AGTTGACCGC GCGCCTGAAC TCTCTGGGAG	180
AAGCCTGGAC TGGAGGTGGC AGCGACAAGG CGCTTGCGGC TGCAACGCCG ATGGTGGTCT	240
GGCTACAAAC CGCGTCAACA CAGGCCAAGA CCGTGCGAT GCAGGCGACG GCGCAAGCCG	300
CGGCATACAC CCAGGCCATG GCCACGACGC CGTCGCTGCC GGAGATCGCC GCCAACCACA	360
TCACCCAGGC CGTCCTTACG GCCACCAACT TCTTCGGTAT CAACACGATC CCGATCGCGT	420
TGACCGAGAT GGATTATTTT ATCCGTATGT GGAACCAGGC AGCCCTGGCA ATGGAGGTCT	480
ACCAGGCCGA GACCGCGGTT AACACGCTTT TCGAGAAGCT CGAGCCGATG GCGTCGATCC	540
TTGATCCCGG CGCGAGCCAG AGCACGACGA ACCCGATCTT CGGAATGCCC TCCCCTGGCA	600
GCTCAACACC GGTGCGCCAG TTGCCGCCGG CGGCTACCCA GACCCTCGGC CAACTGGGTG	660
AGATGAGCGG CCCGATGCAG CAGCTGACCC AGCCGCTGCA GCAGGTGACG TCGTTGTTCA	720
GCCAGGTGGG CGGCACCGGC GGC GGCAACC CAGCCGACGA GGAAGCCGCG CAGATGGGCC	780
TGCTCGGCAC CAGTCCGCTG TCGAACCATC CGCTGGCTGG TGGATCAGGC CCCAGCGCGG	840
GCGCGGGCCT GCTGCGCGCG GAGTCGCTAC CTGGCGCAGG TGGGTCGTTG ACCCGCACGC	900
CGCTGATGTC TCAGTGATC GAAAAGCCGG TTGCCCCCTC GGTGATGCCG GCGGCTGCTG	960
CCGGATCGTC GGCACGCGGT GGC GCCGCTC CGGTGGGTGC GGGAGCGATG GGCCAGGGTG	1020

CGCAATCCGG CGGCTCCACC AGGCCGGGTC TGGTCGCGCC GGCACCGCTC GCGCAGGAGC	1080
GTGAAGAAGA CGACGAGGAC GACTGGGACG AAGAGGACGA CTGGTGAGCT CCCGTAATGA	1140
CAACAGACTT CCCGGCCACC CGGGCCGGAA GACTTGCCAA CATTGCGG 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 CATTCTCTGC AGTCTCACTG CCTTCTGTGT TGACATTTTG	60
GCACGCCGGC GGAAACGAAG CACTGGGGTC GAAGAACGGC TCGGCTGCCA TATCGTCCGG	120
AGCTTCCATA CCTTCGTGCG GCCGGAAGAG CTTGTCTGTAG TCGGCCGCCA TGACAACCTC	180
TCAGAGTGCG CTCAAACGTA TAAACACGAG AAAGGGCGAG ACCGACGGAA GGTGCAACTC	240
GCCCGATCCC GTGTTTCGCT ATTCTACGCG AACTCGGCGT TGCCCTATGC GAACATCCCA	300
GTGACGTTGC CTTGGGTCGA AGCCATTGCC TGACCGGCTT CGCTGATCGT CCGCGCCAGG	360
TTCTGCAGCG CGTTGTTTCTAG CTCGGTAGCC GTGGCGTCCC ATTTTGTCTG GACACCTGG	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	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	75	80
Gln	Ala	Lys	Thr	Arg	Ala	Met	Gln	Ala	Thr	Ala	Gln	Ala	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	155	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 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 CGCGGCGCGG CGGGGACGGC CGCCAGGCC GCGGTGGTGC GCTTCCAAGA	120
AGCAGCCAAT AAGCAGAAGC AGGAACTCGA CGAGATCTCG ACGAATATTC GTCAGGCCGG	180
CGTCCAATAC TCGAGGGCCG ACGAGGAGCA GCAGCAGGCG CTGTCCTCGC AAATGGGCTT	240
CTGACCCGCT AATACGAAAA GAAACGGAGC AAAACATGA CAGAGCAGCA GTGGAATTC	300
GCGGGTATCG AGGCCGCGGC AAGCGCAATC CAGGGAATG TCACGTCCAT TCATTCCTC	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	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:

GTGGATCCCG ATCCCGTGTT TCGCTATTCT ACGCGAACTC GCGGTTGCC TATGCGAACA	60
TCCCACTGAC GTTGCCCTCG GTCGAAGCCA TTGCCTGACC GGCTTCGCTG ATCGTCCGCG	120
CCAGGTTCTG CAGCGCGTTG TTCAGCTCGG TAGCCGTGGC GTCCCATTTT TGCTGGACAC	180
CCTGGTACGC CTCCGAACCG CTACCGCCCC AGGCCGCTGC GAGCTTGGTC AGGGACTGCT	240
TCCCCTCGTC AAGGAGGGAA TGAATGGACG TGACATTTCC CTGGATTGCG CTTGCCGCGG	300
CCTCGATACC CGCGAAATC CACTGCTGCT CTGTCATGTT TTTGCTCCGT TTCTTTTCGT	360
ATTAGCGGGT CAGAAGCCCA 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 TTCGTTCCGT GTCTGTGCGA TAGCGGTGAC CCCGCGCGC ACGTCGGGAG	180
TGTTGGGGGG CAGGCCGGGT CGGTGGTTCT GCCGGGACG CAGACGGTCT GGACGGAACG	240
GGCGGGGGTT CGCCGATTGG CATCTTTGCC 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 5 10 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 5 10 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

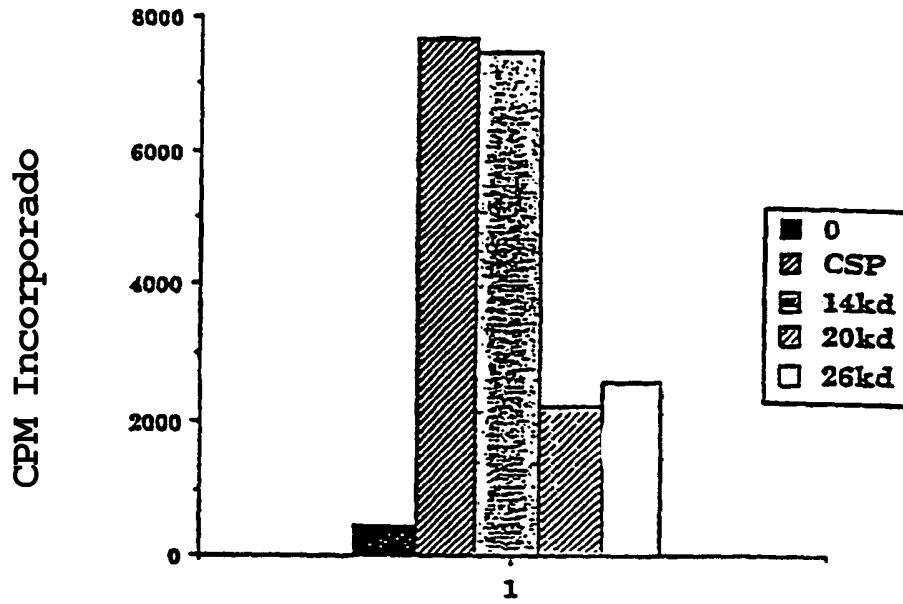
1. Polipéptido isolado compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID N°:66 ou uma sua variante tendo uma substituição conservadora de aminoácido.
2. Polipéptido de acordo com a reivindicação 1, consistindo numa sequência de aminoácidos de SEQ ID N°:66 ou numa sua variante tendo uma substituição 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.

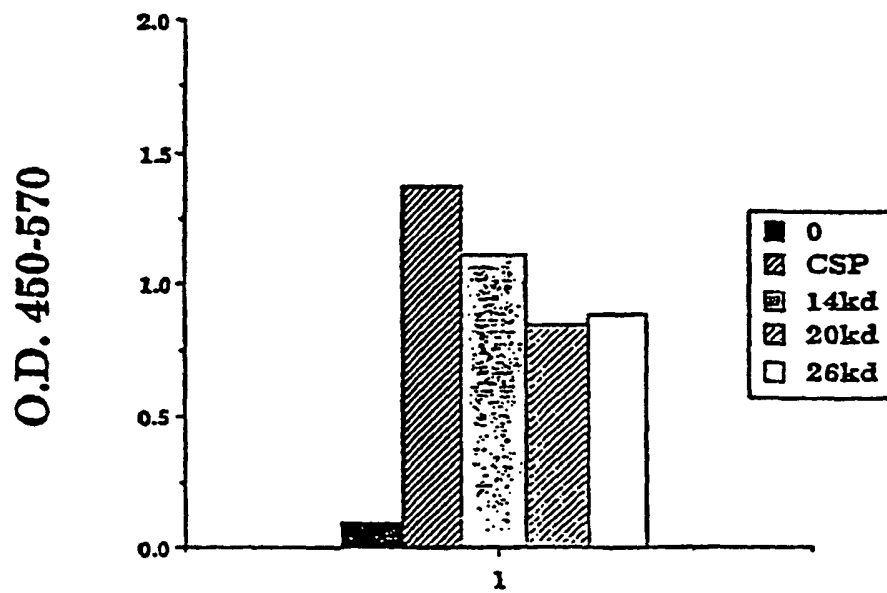
16. Utilização de um polipéptido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou uma molécula de ADN de acordo com uma das reivindicações 4 ou 5, na preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção da tuberculose.
17. Kit de diagnóstico compreendendo:
 - (i) um polipéptido de acordo 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

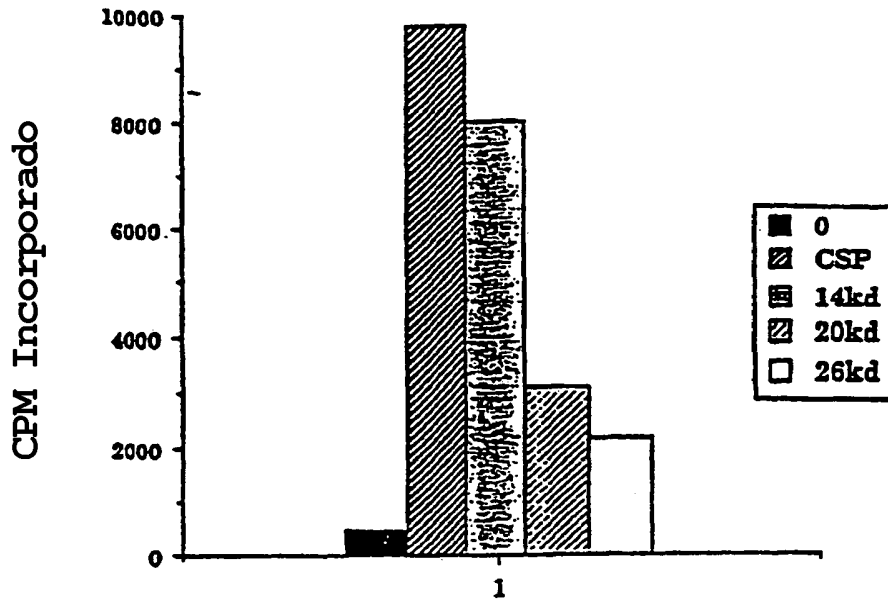
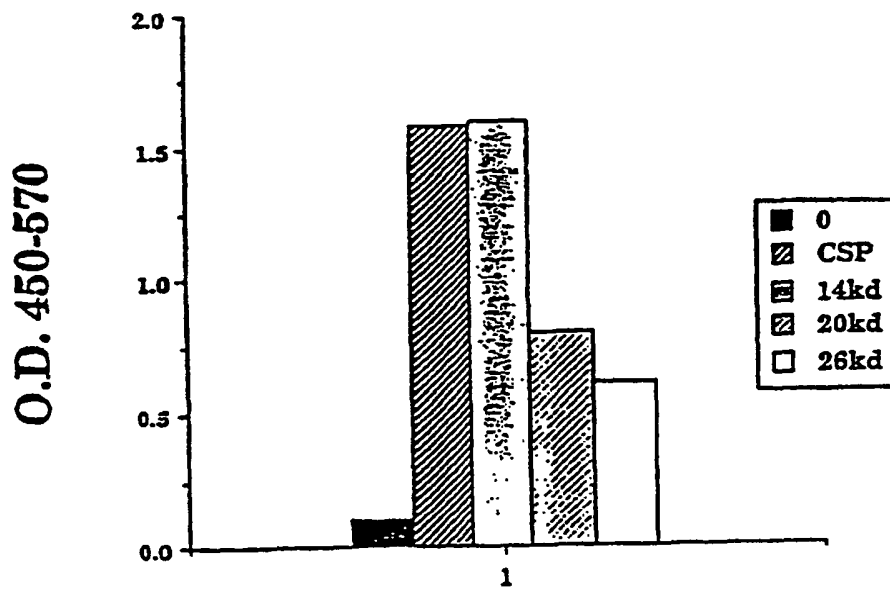
Proliferação de Células T de D7



IFNg de D7

*Fig. 1A*

Proliferação de Células T de D160

IFN γ de D160*Fig. 1B*

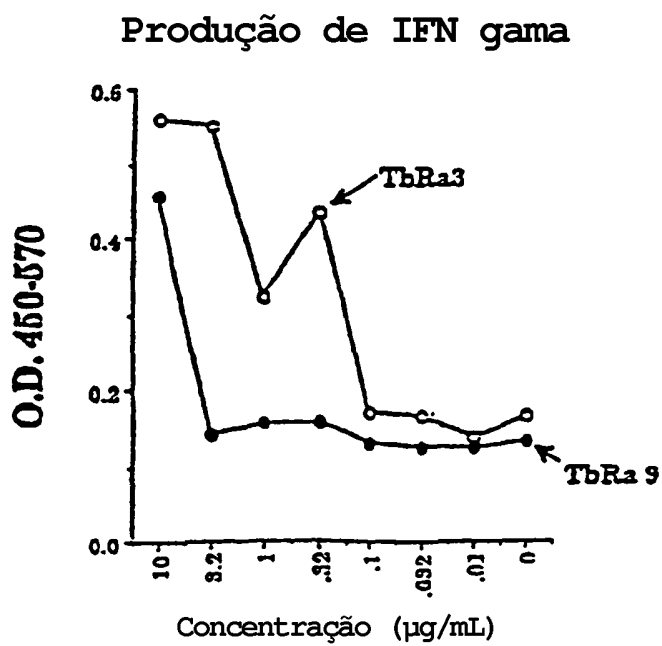
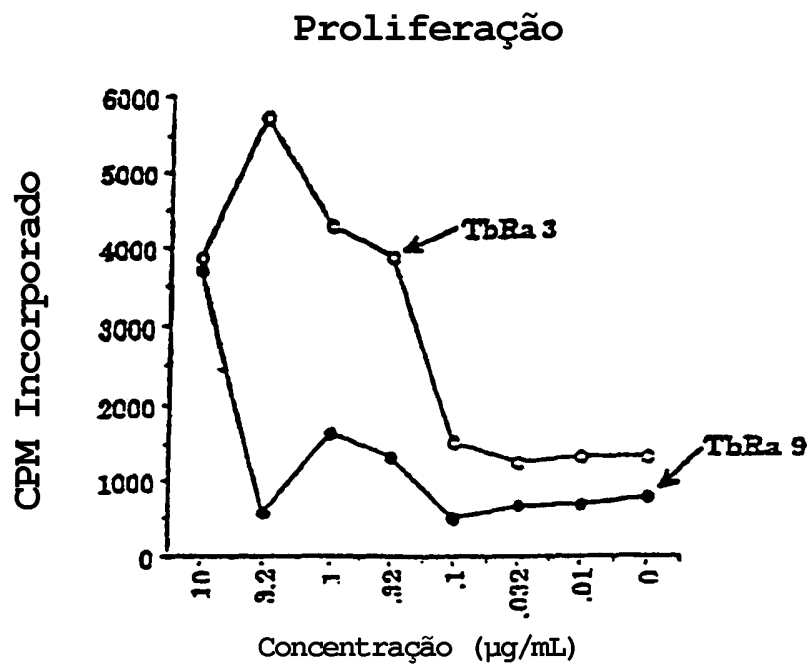


Fig. 2

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.