(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 377 569**

(51) Int. CI.:
C07K 14/285 (2006.01)
A61K 39/102 (2006.01)
C12N 15/11 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **06792087 .6**
(96) Fecha de presentación: **15.09.2006**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1937712**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **02.07.2008**

(54) Título: **Polinucleótidos de Haemophilus parasuis y su uso**

(30) Prioridad:
21.09.2005 ES 200502296

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.03.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.03.2012

(73) Titular/es:
FUNDACIO CENTRE DE RECERCA EN SANITAT ANIMAL
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BARCELONA
CAMPUS DE BELLATERRA
08193 CERDANYOLA DEL VALLES BA, ES

(72) Inventor/es:
BENSAID, Albert;
PINA PEDRERO, Sonia;
RIVAS ADAN, Raquel;
OLIVEIRA, Simone;
ESPUNA MASO, Enric y
HERRERO MOLINA, Carmen

(74) Agente/Representante:
Ponti Sales, Adelaida

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

DESCRIPCIÓN

Polinucleótidos de *Haemophilus parasuis* y su uso

Campo de la técnica

La presente invención se encuadra en el campo del desarrollo de vacunas contra *Haemophilus parasuis* que comprenden polipéptidos obtenidos por tecnología recombinante.

Estado de la técnica anterior

La bacteria *H. parasuis* es el agente causante de la enfermedad de Glässer (poliserositis-artritis porcina) que tiene repercusiones económicas importantes en la industria porcina.

Se considera que la inmunidad materna aportada por el calostro es un factor determinante para la prevención de la enfermedad. La práctica del destete precoz de los lechones ha incrementado la frecuencia de esta enfermedad y ha aumentado la utilización de vacunas.

H. parasuis es una bacteria comensal del tracto respiratorio superior que sólo causa enfermedad cuando llega a colonizar el tracto respiratorio inferior y en particular los pulmones, provocando neumonías.

Ciertas cepas de alta virulencia cruzan la barrera pulmonar y colonizan tejidos séricos provocando serositis, pericarditis, artritis y en ciertas circunstancias meningitis. Consecuentemente, ciertas cepas de *H. parasuis* tienen el poder de colonizar e invadir eficazmente numerosos tejidos contrariamente a las cepas avirulentas que se quedan localizadas en el tracto respiratorio superior.

Una de las características primordiales de *H. parasuis* es su variabilidad antigénica, que reduce en gran medida la eficacia de las vacunas.

Existen por lo menos 15 serotipos, ya que un número importante de cepas no son tipificables, y cuando se procede a infecciones experimentales en cerdos el grado de virulencia es variable según la cepa.

Kielstein et al., J. Clin. Micro. 30: 4: 862 (1992) describe que existe una correlación entre serotipos y el grado de virulencia de la cepa. Se considera que las cepas de serotipo 1, 5, 10 y 12 son de gran virulencia mientras que las de serotipo 2, 4 y 15 son moderadamente virulentas y las de serotipo 3, 6, 7, 9 y 11 son avirulentas. Sin embargo, esta clasificación serológica no es absoluta y en la práctica se observan numerosas excepciones a esta regla.

No se conoce un método de diagnóstico comercial para clasificar las cepas de *H. parasuis* en virulentas y avirulentas, por lo que sería deseable disponer de un método que permitiera determinar si una cepa de *H. parasuis* es virulenta o no, sin tener que esperar a que se pusieran de manifiesto los síntomas de la enfermedad, y poder proceder al eventual tratamiento de la misma sin demora.

Para proteger cerdos contra *H. parasuis* se emplean vacunas que comprenden bacterias inactivadas (bacterinas), pero la eficacia es limitada porque inducen una respuesta inmune humoral dirigida esencialmente contra lipopolisacáridos que pueden variar de una cepa a otra.

En la solicitud de patente WO-A-00/01408 se describen vacunas contra las infecciones causadas por H.parasuis que utilizan un extracto celular de bacterias que tiene una actividad tóxica cuando se administra a cerdos por vía intraperitoneal, pero que ejerce una acción protectora cuando se administra por vía intramuscular en presencia de un adyuvante.

Por el momento no se ha caracterizado la naturaleza molecular de los antígenos responsables de la respuesta inmune y de la protección. Solamente se conoce que la actividad tóxica del extracto celular reside en una fracción proteica de alto peso molecular.

Esto se ha observado también en el caso de otra especie como es Haemophilus influenzae, ya que Hendrixson et al., Mol. Cell. 2: 841 (1998) describe que las moléculas responsables de la colonización e invasión de tejidos son glicoproteínas de membrana con propiedades de autotransporte, denominadas adhesinas, invasinas o hemaglutininas.

Para dicha especie *H.influenzae*, en la solicitud de patente WO-A-96/30519 se describen vacunas contra las infecciones causadas por dicha bacteria que contienen proteínas de adhesión obtenidas mediante tecnología recombinante.

No obstante, el principal inconveniente para desarrollar vacunas que confieran una buena protección inmunológica, reside en el desconocimiento existente sobre el genoma de *H.parasuis*, y en particular sobre los polinucleótidos que

codifican las adhesinas, invasinas o hemaglutininas de *H.parasuis*.

Subsiste pues la necesidad de disponer de vacunas eficaces contra las infecciones causadas por *H. parasuis*.

Los autores de esta invención han desarrollado una vacuna contra las infecciones causadas por H.parasuis que incluye polipéptidos obtenidos mediante tecnología recombinante.

Objeto de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar polinucleótidos de *H. parasuis*.

En un segundo aspecto la invención tiene también por objeto los polipéptidos expresados por los polinucleótidos de la invención.

En un tercer aspecto la invención tiene también por objeto un vector de expresión que comprende al menos un polinucleótido de *H. parasuis* de la invención.

En un cuarto aspecto la invención tiene también por objeto una célula huésped transformada con un vector de expresión que comprende al menos un polinucleótido de *H. parasuis* de la invención.

En un quinto aspecto la invención tiene también por objeto un procedimiento para la preparación de los polipéptidos recombinantes de *H. parasuis*.

En un sexto aspecto, la invención tiene también por objeto el uso de los polipéptidos de la invención para la preparación de vacunas y/o composiciones inmunogénicas.

En un séptimo aspecto, la invención tiene también por objeto una vacuna contra las infecciones causadas por *H.parasuis*.

En un octavo aspecto, la invención tiene también por objeto el uso de los polinucleótidos para determinar si una cepa de *H. parasuis* es virulenta o avirulenta.

En un noveno aspecto, la invención tiene también por objeto un kit para determinar si una cepa de *H. parasuis* es virulenta o avirulenta.

Descripción de las figuras

Figura 1

En la Figura 1 se muestra un diagrama de las diferentes etapas técnicas que conducen a la secuenciación y anotación de los genes y proteínas codificante para polipéptidos considerados autotransportadores, adhesinas, invasinas o hemaglutininas de *H. parasuis*.

Figura 2

En la Figura 2 se muestra la alineación múltiple de las partes 3' terminales de los polinucleótidos que codifican los polipéptidos de *H. parasuis*. Los polinucleótidos se pueden agrupar en tres grupos estructurales denominados grupo 1, grupo 2, y grupo 3. El grupo 1 comprende los nucleótidos SEC ID NO: 1, SEC ID NO: 3, SEC ID NO: 7, SEC ID NO: 9, SEC ID NO: 19, SEC ID NO: 21, SEC ID NO: 23, y SEC ID NO: 25. El grupo 2 comprende los nucleótidos SEC ID NO: 5, y SEC ID NO: 11. El grupo 3 comprende los nucleótidos SEC ID NO: 13, y SEC ID NO: 17. El polinucleótido definido por la secuencia SEC ID NO: 15 se considera que pertenece al grupo1, pero no se puede introducir en la alineación múltiple de todos los polinucleótidos porque le falta un fragmento de la parte 3' terminal. Las alineaciones múltiples se consiguen aplicando el programa CLUSTALX descrito en Thompson et al., Nucleic Acids Res. 25: 4876 (1997).

Figura 3

En la Figura 3 se muestra la alineación múltiple de los polinucleótidos que codifican las partes 5' terminales de los polipéptidos de *H. parasuis*. Se observa una buena conservación en los 206 nucleótidos, y la identidad es completa para los 36 primeros nucleótidos.

Figura 4

En la Figura 4 se muestra la alineación múltiple de los aminoácidos de los polipéptidos de *H. parasuis*. Los polipéptidos pueden agruparse en tres grupos estructurales denominados grupo1, grupo 2, y grupo 3. El grupo 1

comprende los polipéptidos SEC ID NO: 2, SEC ID NO: 4, SEC ID NO: 8, SEC ID NO: 10, SEC ID NO: 20, SEC ID NO: 22, SEC ID NO: 24 y SEC ID NO: 26. El grupo 2 comprende los polipéptidos SEC ID NO: 6, y SEC ID NO: 12. El grupo 3 comprende los polipéptidos SEC ID NO: 14, y SEC ID NO: 18.

Figura 5

En la Figura 5 se muestra la electroforesis por gel de agarosa de los productos de amplificación de los polinucleótidos de la invención de varias cepas virulentas y no virulentas de *H. parasuis*.

En la Figura 5A se presentan los productos de amplificación correspondientes a los polinucleótidos del grupo 1, definidos por las secuencias SEC ID NO: 1, SEC ID NO: 3, SEC ID NO: 7, SEC ID NO: 9, SEC ID NO 19, SEC ID NO: 21, SEC ID NO: 23.y SEC ID NO: 25.

En la Figura 5B se presentan los productos de amplificación correspondientes a los polinucleótidos del grupo 2, definidos por las secuencias SEC ID NO: 5, y SEC ID NO: 11.

En la Figura 5C se presentan los productos de amplificación correspondientes a los polinucleótidos del grupo 3 definidos por las secuencias SEC ID NO: 13, y SEC ID NO: 17.

En el carril M se presenta una escalera de 1 kb (New England Biolabs), que se ha empleado como marcador de peso molecular.

En el carril a se presentan los productos de amplificación correspondientes a la cepa *H. parasuis* (Nagasaki), que es una cepa de referencia de serotipo 5 altamente virulenta reproduciendo experimentalmente la enfermedad de Glässer.

En las columnas b – e se presentan los productos de amplificación correspondientes a cepas aisladas de la cavidad nasal de cerdos que no presentaban ningún síntoma o lesión característica de la enfermedad de Glässer y/o procedentes de granjas sin historial de la enfermedad.

En las columnas f – k se presentan los productos de amplificación correspondientes a cepas aisladas de distintos órganos de cerdos con la enfermedad de Glässer confirmada.

En la Figura 5B, la flecha situada sobre una banda de la columna j indica el producto de PCR de la cepa virulenta HP2269 que se ha secuenciado con el cebador pADH-F (SEC ID NO: 27), y que expresa un polipéptido denominado HP2269-2-j-1. La nomenclatura empleada identifica la cepa: HP2269, el grupo: 2, el carril de la electroforesis: j, y la posición de la banda empezando desde el peso molecular más bajo: 1.

Figura 6

En la Figura 6 se muestra el resultado de la comparación de la secuencia de aminoácidos correspondiente al polipéptido denominado HP2269-2-j-1. Dicho polipéptido es expresado por el producto de PCR perteneciente al polinucleótido de más bajo peso molecular del grupo 2 de la cepa HP2269 (banda señalada por una flecha en la Figura 5). La secuencia de polinucleótidos obtenida con el cebador pADH-F (SEC ID NO: 27) se traduce *in silico* , y la secuencia del polipéptido resultante se compara con las secuencias de los polipéptidos de la invención mediante el programa blastX.

En la Figura 6A se presenta la alineación obtenida con el polipéptido SEC ID NO: 16 perteneciente al grupo 1, y en la Figura 6B la alineación obtenida con el polipéptido SEC ID NO: 12, perteneciente al grupo 2. En ambos casos la secuencia de aminoácidos del polipéptido HP2269-2-j-1 presenta un 59% de identidad.

Descripción detallada de la invención

Identificación de los polinucleótidos

La presente invención proporciona un polinucleótido que se ha identificado después de secuenciar el genoma de la cepa *H. parasuis* (Nagasaki), que es una cepa de referencia de serotipo 5 altamente virulenta reproduciendo experimentalmente la enfermedad de Glässer (Takahashi et al., J. Vet. Med. Sci. 63: 487 (2001)).

El polinucleótido de la invención y los polinucleótidos adicionales de SEC ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 y 25 tienen en común que expresan polipéptidos que tienen una homología significativa con autotransportadores, adhesinas, invasinas, hemaglutininas, y proteínas de membrana externa presentes en diversas protobacterias, es decir, expresan polipéptidos que están expuestos en la superficie de la bacteria a los anticuerpos del sistema inmunitario del huésped, de modo que son apropiados para preparar vacunas contra las infecciones causadas por *H. parasuis*.

El objeto de la invención se refiere a un polinucleótido de *H. parasuis* que tiene la secuencia SEC ID NO: 1.

El procedimiento empleado para la identificación del polinucleótido comprende la combinación de técnicas recombinantes con tratamientos informáticos, como se muestra en el esquema de la Figura 1.

Los métodos experimentales que se emplean en el procedimiento para la identificación del polinucleótido de la invención constituyen técnicas bien conocidas por el experto en la materia, y se encuentran bien descritos, por ejemplo, en el libro de Sambrook et al., op.cit.

El experto también dispone de una información complementaria que consiste en la documentación que acostumbra a acompañar los productos y equipos bioquímicos, en donde el fabricante sugiere procedimientos para el empleo de los productos y de los equipos.

De acuerdo con el esquema de la Figura 1, el procedimiento experimental que se sigue para la identificación del polinucleótido de la invención comprende las siguientes etapas:

1.- Cultivo de una cepa virulenta de *H. parasuis*

Para la purificación de ADN genómico y la realización de genotecas se escoge la cepa Nagasaki de *H. parasuis*, donación del Dr. Pat Blackall del Animal Research Institute (Queensland, Australia), que es una cepa virulenta de serotipo 5.

La cepa se cultiva en seis placas de 90 mm de diámetro sembradas a saturación en agar chocolate (Bio Mérieux) en estufa a 37º C con 5% de CO2 durante 48 horas. Se obtienen 3x1010 unidades formadoras de colonias (UFCs).

2.- Purificación del ADN genómico de *H. parasuis*

Las bacterias se recuperan de las placas por resuspensión en solución tampón PBS (Amresco) y se sedimentan por centrifugación a 3000 g. El sobrenadante se elimina, y el sedimento de bacterias se resuspende brevemente. A continuación se procede a la purificación del ADN genómico utilizando el kit Genomic-tip 100/G (Qiagen). Al finalizar el proceso de purificación se comprueba la integridad del ADN por electroforesis en gel de agarosa, obteniendo una banda única con un peso molecular superior a 30.000 pb (pares de bases).

3.1- Fragmentación del ADN genómico por digestión enzimática.

Se utilizan dos enzimas de restricción, Sau 3AI y Rsa I (New England Biolabs) para fragmentar el ADN genómico de *H. parasuis* con los tampones de reacción adecuados y la albúmina sérica bovina (BSA) proveídos por el fabricante. El enzima de restricción Sau 3AI genera fragmentos cohesivos en el ADN de *H. parasuis*, y el enzima Rsa I fragmentos romos. En ambos casos, los fragmentos tienen un tamaño mayoritariamente comprendido entre 300 y 1.200 pb que los hace apropiados para ser clonados en plásmidos.

3.2.- Fragmentación del ADN genómico por sonicación

El tratamiento con ultrasonidos fragmenta el ADN genómico de manera aleatoria. La sonicación se efectúa sobre una solución de ADN de *H. parasuis* en un sonicador B. Braun Labsonic U. Se efectúan ciclos de sonicación a diferentes tiempos con diferente potencia según métodos convencionales bien conocidos por el experto.

Los fragmentos de ADN sonicados tienen un tamaño comprendido entre 100 y 1.500 pb, y la mayoría de ellos están comprendidos entre 400 y 900 pb, y se convierten en fragmentos con extremos romos mediante el empleo del enzima T4 polimerasa (New England Biolabs).

4.- Purificación por gel de agarosa de fragmentos de ADN digeridos o sonicados

Los fragmentos de ADN genómico de *H. parasuis* digeridos o sonicados se purifican en un gel de agarosa.

Con el ADN digerido con Sau 3AI se recuperan los fragmentos de 300 a 600 pb; con el ADN digerido con Rsa I, se recuperan los fragmentos de 400 a 800 pb, y con el ADN sonicado, se recuperan los fragmentos de 400 a 1500 pb.

La extracción de los fragmentos de ADN contenidos en los trozos de gel se efectúa con el kit QIAquick Gel Extraction (Qiagen) o el kit MinElute Gel Extraction (Qiagen).

Los fragmentos de ADN purificados son cuantificados mediante la migración de una alícuota en gel de agarosa en el cual se ha migrado también un estándar de ADN cuantificado (pUC19 de New England Biolabs).

5.- Clonación de fragmentos de ADN en el plásmido pUC19

El plásmido pUC19 (New England Biolabs) es un plásmido de alto número de copias con sitios de clonación múltiple en el gen de la beta-galactosidasa que permite insertar fragmentos de ADN con una alta eficacia.

Para poder insertar los fragmentos de ADN obtenidos por digestión y por sonicación se prepara el plásmido para que sea compatible con los extremos cohesivos o romos de los fragmentos de ADN obtenidos.

La preparación del plásmido consiste en cortar el mismo con los enzimas adecuados para generar extremidades cohesivas o romas, y en la desfosforilación de las extremidades del plásmido con una fosfatasa para evitar su ciclación.

Para preparar el plásmido pUC19 con el fin de insertar los fragmentos de ADN genómico de *H. parasuis* generados por el enzima de restricción Sau 3AI, se realizan dos ciclos que incluyen cada uno una digestión con Bam HI (New England Biolabs), una purificación con el kit MinElute Reaction Cleanup (Qiagen), y una desfosforilación con la fosfatasa intestinal de ternera CIP (New England Biolabs), seguido de una purificación con el kit MinElute Reaction Cleanup (Qiagen).

Para insertar los fragmentos de ADN genómico de *H. parasuis* generados por el enzima de restricción Rsa I en el plásmido pUC19 se utiliza el enzima de restricción Sma I (New England Biolabs), y la desfosforilación de pUC19 se efectúa con la fosfatasa alcalina bacteriana BAP (Invitrogen) sin purificación previa del producto digerido. El plásmido desfosforilado, después de una migración en gel de agarosa se purifica con el kit MinElute Gel Extraction (Qiagen).

En el caso de la inserción de los fragmentos de ADN genómico de *H. parasuis* generados por sonicación se utiliza el enzima de restricción Sma I (New England Biolabs) para cortar el plásmido pUC19. En este caso la desfosforilación se efectúa con tres variantes para mejorar las capacidades de inserción de este plásmido:

a) con la fosfatasa intestinal de ternera CIP (New England Biolabs),
b) con la fosfatasa alcalina bacteriana BAP (Invitrogen), y
c) con una etapa de purificación previa en gel de agarosa empleando el kit MinElute Gel Extraction (Qiagen), y a continuación se lleva a cabo la desfosforilación con la fosfatasa intestinal de ternera CIP (New England Biolabs).

Finalmente, después de una migración por gel de agarosa, los plásmidos desfoforilados se purifican con el kit MinElute Gel Extraction (Qiagen), y cuantificados por migración de una alícuota en gel de agarosa en el cual se migra conjuntamente un estándar de ADN cuantificado (pUC19 de New England Biolabs).

Aunque se realizaron y se explotaron genotecas con todas las preparaciones descritas, el modo de preparación c) resulta ser el más efectivo.

La inserción de los fragmentos de ADN de *H. parasuis* (Nagasaki) en los plásmidos desfosforilados se realiza mediante la ligasa T4 (Quick Ligation Kit, New England Biolabs). Seguidamente se purifican los productos de la reacción con el kit MinElute Reaction Cleanup (Qiagen), realizando la elución con agua milliQ.

Se utilizan las bacterias electrocompetentes E.coli DH5α o DH10B, que son defectivas en el gen lac Z de la beta galactosidasa y sensibles a la ampicilina. Dichas bacterias se transforman por electroporación con los productos de ligación purificados.

De este modo se obtienen bacterias recombinantes; la mayoría de ellas incorporan el plásmido pUC19 con inserciones de los fragmentos de ADN de *H. parasuis*.

6.- Selección de clones recombinantes

Las colonias de las bacterias que incorporan pUC19 con una inserción de ADN de *H. parasuis* son de color blanco, mientras que las bacterias azules son las que contienen el plásmido pUC19 sin la inserción de un fragmento de ADN de *H. parasuis*. De este modo se pueden seleccionar los clones apropiados.

Cada genoteca contiene habitualmente decenas de miles de recombinantes. Los mejores resultados fueron obtenidos con el plásmido pUC19 cortado con Sma I desfosforilado y purificado según la variante c).

7.- Purificación de los plásmidos recombinantes

Para purificar los plásmidos recombinantes se pueden utilizar los kits:

- R.E.A.L Prep 96 BioRobot (Qiagen) y NucleoSpin 96 Flash (Macherey-Nagel) con un autómata (BioRobot 3000, Qiagen), o
- NucleoSpin 96 Flash (Macherey-Nagel) si este proceso se realiza manualmente.

Estos kits utilizan el principio de la lisis alcalina de las bacterias seguido de una neutralización, clarificación del lisado, y precipitación de los plásmidos por la adición de isopropanol.

Típicamente la concentración del plásmido se sitúa entre 50 y 150 ng/µl.

8.- Secuenciación de los fragmentos de ADN de *H. parasuis* clonados en los plásmidos

La gran mayoría de los plásmidos purificados poseen insertado un fragmento de ADN de *H. parasuis* (Nagasaki) en el sitio de clonación de pUC19.

Los insertos se secuencian mediante uno u otro de dos cebadores universales situados a las dos extremidades del sitio de clonación por extensión con la Taq polimerasa en presencia de dNTPs (nucleótidos dATP, dGTP, dCTP, y dTTP) y ddNTPs; estos últimos marcados con fluorocromos diferentes.

Los cebadores universales que se emplean son de Eurogentec, y tienen las secuencias:

- 5'-GTAAAACGACGGCCAGT-3'
- 5'-AACAGCTATGACCATG-3'.

Se realizan 23.676 secuencias con el kit BigDye Terminator v3.1 (Applied Biosystems) en placas de 96 pocillos (Applied Biosystems o Axygen) adaptables a termocicladores y secuenciadores del fabricante Applied Biosystems.

La lectura de las secuencias se efectúa de manera automática introduciendo en ficheros informáticos todos los parámetros necesarios para construir los electroferogramas.

9.- Ensamblado de las secuencias.

En la presente invención se utiliza la cadena de programas Phred (Ewing and Green, Genome research, 8: 175, 186(1998)), y Phrap y Consed (Gordon et al., Genome Research, 8: 195(1998)) para ensamblar los 23.676 polinucleótidos descritos en el apartado 8.

Un contig es el ensamblado de varias secuencias de polinucleótidos con un grado significativo de solapamiento.

En total se obtienen 721 contigs y 94 secuencias huérfanas (secuencias que no entran dentro de un contig). Sumando el tamaño en nucleótidos de todos los contigs y secuencias huérfanas se obtienen 2.139.054 pb. Si se tiene en cuenta que el tamaño estimado de *H. parasuis* (Nagasaki) es de aproximadamente 2.500.000 pb, se puede considerar que se ha cubierto más del 80% del genoma de *H. parasuis* (Nagasaki) con una buena calidad de secuenciación.

10.- Anotación de los contigs e identificación de los polipéptidos de *H. parasuis*

La anotación de los polinucleótidos (contigs) obtenidos en el apartado 9 se realiza utilizando el programa de comparación de secuencias denominado blastX con la base de datos GenBank nr que se puede encontrar en la web del National Center for Biotechnology Information (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/).

El programa traduce *in silico* los polinucleótidos en polipéptidos, y se seleccionan aquellas alineaciones de polipéptidos que tienen una mayor probabilidad de ser homólogas con secuencias de polipéptidos del tipo adhesinas, invasinas, hemaglutininas y autotransportadores de otros microorganismos, que son unas proteínas consideradas responsables de la colonización e invasión de tejidos en numerosos microorganismos.

Los inventores han identificado secuencias de interés en 13 contigs de polinucleótidos, que se han denominado SEC ID NO: 1, SEC ID NO: 3, SEC ID NO: 5, SEC ID NO: 7, SEC ID NO: 9, SEC ID NO: 11, SEC ID NO: 13, SEC ID NO: 15, SEC ID NO: 17, SEC ID NO: 19, SEC ID NO: 21, SEC ID NO: 23, y SEC ID NO: 25, siendo SEC ID NO: 1 el objeto de la invención.

Las secuencias de los polipéptidos que se comparan se corresponden con las traducciones *in silico* del polinucleótido de la invención y otros polinucleótidos adicionales de SEC ID: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 y 25, de modo que el polipéptido definido por la secuencia SEC ID NO: 2 es la traducción *in silico* del polinucleótido definido por la secuencia SEC ID NO: 1, y así sucesivamente hasta el polipéptido definido por la secuencia SEC ID NO: 26, resultante de la traducción *in silico* del polinucleótido definido por la secuencia SEC ID NO: 25.

No se ha identificado ninguna secuencia de ADN de otros organismos que presente una homología significativa con las secuencias del polinucleótido de la invención y otros polinucléotidos adicionales de SEC ID: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 y 25, cuando se comparan dichas secuencias con las secuencias presentes en la base de datos GenBank utilizando el programa blastN.

Por tanto, la secuencia de polinucleótido de la invención es nueva. Las secuencias de polinucleótidos también

presentan un buen grado de homología entre ellas, que se pone de manifiesto en la alineación múltiple de los extremos 5' del polinucleótido de la invención y otros polinucléotidos adicionales de SEC ID: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 y 25 (Figura 3). Dicha alineación múltiple muestra una buena conservación en los 206 primeros nucleótidos, siendo la identidad completa para los 36 primeros nucleótidos.

Como se muestra en la alineación múltiple de las partes 3' terminales de los polinucleótidos de *H. parasuis* de la Figura 2, los polinucleótidos se pueden agrupar en tres grupos estructurales denominados grupo 1, grupo 2, y grupo 3. El grupo 1 comprende los nucleótidos SEC ID NO: 1, SEC ID NO: 3, SEC ID NO: 7, SEC ID NO: 9, SEC ID NO: 19 SEC ID NO: 21, SEC ID NO: 23 y SEC ID NO: 25. El grupo 2 comprende los nucleótidos SEC ID NO: 5, y SEC ID NO: 11. El grupo 3 comprende los nucleótidos SEC ID NO: 13, y SEC ID NO: 17. El polinucleótido SEC ID NO: 15 no se puede clasificar formalmente en ningún grupo porque le falta al menos un fragmento de la parte 3' terminal. Sin embargo, los últimos 198 nucleótidos de SEC ID NO: 15, poseen una identidad comprendida entre el 98% y el 99% con las regiones correspondientes a todas las secuencias del grupo 1, por lo que se considera que SEC ID NO: 15 pertenece al grupo 1.

Procedimiento para la preparación del polinucleótido de la invención y polinucléotidos adicionales de SEC ID: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 y 25

A partir de los alineamientos múltiples de la parte 5' de los polinucleótidos SEC ID NO: 1, SEC ID NO: 3, SEC ID NO: 5, SEC ID NO: 7, SEC ID NO: 9, SEC ID NO: 11, SEC ID NO: 13, SEC ID NO: 15, SEC ID NO: 17, SEC ID NO: 19, SEC ID NO: 21, SEC ID NO: 23, y SEC ID NO: 25, que se muestran en la Figura 3, se deriva un oligonucleótido que hibrida con los primeros 27 nucleótidos a partir del codón de inicio de los polipéptidos.

Dicho oligonucleótido, que también se puede denominar cebador, tiene la siguiente secuencia:

- pADH-F: 5'-ATGAATAAAATATTTAGAGTTATTTGG-3' (SEC ID NO: 27)

Los oligonucleótidos que se mencionan en esta descripción se han obtenido de la empresa Eurogentec, que los prepara a escala comercial a partir de la secuencia que se le entrega.

De la misma manera, a partir del alineamiento múltiple de la extremidad 3' de los polinucleótidos (Figura 2), se derivan tres oligonucleótidos, que hibridan con los últimos 24 o 25 nucleótidos de los genes de los polipéptidos acabando en el codón del último aminoácido.

Las secuencias de estos oligonucleótidos (Eurogentec) son:

pADH-R1: 5'-CCACACAAAACCTACCCCTCCTCC-3' (SEC ID NO: 28)
pADH-R2: 5'-CCACTGATAACCTACCCCCACAGAG-3' (SEC ID NO: 29)
pADH-R3: 5'CCACTGTAATGCAATACCTGCACC-3' (SEC ID NO: 30)

El oligonucleótido pADH-R1 hibrida con los polinucleótidos del grupo 1 (SEC ID NO: 1, SEC ID NO: 3, SEC ID NO: 7, SEC ID NO: 9, SEC ID NO: 19, SEC ID NO: 21, SEC ID NO: 23 y SEC ID NO: 25). Asimismo el oligonucleótido pADH-R2 hibrida con los polinucleótidos del grupo 2 (SEC ID NO: 5 y SEC ID NO: 11) y el oligonucleótido pADH-R3 hibrida con los polinucleótidos del grupo 3 (SEC ID NO: 13 y SEC ID NO: 17).

Los oligonucleótidos aquí descritos se pueden emplear como cebadores para amplificar los polinucleótidos de la invención en una cepa de *H. parasuis* (Nagasaki) utilizando, por ejemplo, el sistema AccuPrime™ Taq DNA Polymerase High Fidelity (Invitrogen).

El resultado de la amplificación se analiza por electroforesis en un gel de agarosa al 0.8% teñido por SybrGold (Molecular Probes).

En el carril a de la Figura 5 se muestran los productos de amplificación correspondientes a la cepa *H. parasuis* (Nagasaki).

En el carril M de la Figura 5 se presenta una escalera de 1 kb (New England Biolabs), que se ha empleado como marcador de peso molecular.

Se pueden distinguir los productos de amplificación correspondientes a las secuencias SEC ID NO: 1, SEC ID NO: 3, SEC ID NO: 7, SEC ID NO: 9, SEC ID NO: 19 SEC ID NO: 21, SEC ID NO: 23 y SEC ID NO: 25 del grupo 1 (Figura 5A, columna a); SEC ID NO: 5 y SEC ID NO: 11 del grupo 2 (Figura 5B, columna a); SEC ID NO: 13 y SEC ID NO: 17 del grupo 3 (Figura 5C, columna a) indicados por el signo < y su número correspondiente.

El polinucleótido SEC ID NO: 15 se encuentra en la zona de los polinucleótidos definidos por las secuencias SEC ID NO: 3 y SEC ID NO:23.

Se puede comprobar que existe una buena correlación entre el tamaño expresado en pares de bases (pb) de las secuencias SEC ID NO: 1, SEC ID NO: 3, SEC ID NO: 5, SEC ID NO: 7, SEC ID NO: 9, SEC ID NO: 11, SEC ID NO: 13, SEC ID NO: 17, SEC ID NO: 19, SEC ID NO: 21, SEC ID NO: 23 y SEC ID NO: 25, y los pesos moleculares aparentes de los productos de amplificación indicados en el gel.

Cada una de las bandas de polinucleótido se extrae y se puede amplificar posteriormente siguiendo técnicas convencionales como las mencionadas anteriormente en esta descripción, de modo que se obtienen productos de amplificación para el polinucleótido de la invención y polinucléotidos adicionales de SEC ID: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 y 25.

En el caso de los polinucleótidos que tienen pesos moleculares semejantes, y aparecen confundidos en el gel de la electroforesis, se separan posteriormente mediante una electroforesis realizada en unas condiciones que permita su separación, como es bien conocido por el experto, por ejemplo, aumentando la longitud del gel y/o el tiempo de desarrollo de la electroforesis, o clonando en vectores plasmídicos.

Procedimiento para determinar si una cepa de H. parasuis es virulenta o avirulenta

Como ya se ha mencionado anteriormente, una de las características primordiales de *H. parasuis* es su variabilidad antigénica, y cuando se realizan infecciones experimentales en animales, el grado de virulencia es variable según la cepa. Por tanto, es deseable disponer de un procedimiento para identificar las cepas de *H. parasuis* que permita su clasificación entre virulentas y avirulentas.

En un aspecto de la invención, ésta tiene por objeto el uso de los polinucleótidos de la invención para determinar si una cepa de *H. parasuis* es virulenta o avirulenta.

Se ha encontrado que las cepas virulentas presentan productos de amplificación genómica correspondientes a uno o a varios polinucleótidos (entre ellos el polinucleótido de la invención), mientras que las cepas avirulentas no los presentan.

El procedimiento para determinar si una cepa de *H. parasuis* es virulenta o avirulenta sigue substancialmente el protocolo experimental de amplificación genómica de los polinucleótidos descrito en el apartado anterior (Procedimiento para la preparación del polinucleótido de la invención y polinucléotidos adicionales de SEC ID: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 y 25).

En este caso se ensaya el ADN de una cepa cuyo genotipo de virulencia se desea determinar, y además se puede ensayar el ADN de la cepa *H. parasuis* (Nagasaki), que sirve de control.

En dicho procedimiento se emplea el cebador pADH-F, conjuntamente con uno de los cebadores pADH-R1, pADH-R2, y pADH-R3, ya mencionados anteriormente, para amplificar de forma selectiva los polinucleótidos del grupo 1, 2 y 3, respectivamente.

La amplificación se puede llevar a cabo empleando, por ejemplo, el sistema AccuPrime™ Taq DNA Polymerase High Fidelity (Invitrogen).

El resultado se analiza por electroforesis en un gel de agarosa al 0.8% teñido por SybrGold (Molecular Probes).

En la Figura 5 se muestran los productos de amplificación correspondientes a la cepa *H. parasuis* (Nagasaki), carril a, y a varias cepas ensayadas, que como se verá en los Ejemplos, corresponden a distintos serotipos:

- Los carriles b – e se presentan los productos de amplificación correspondientes a cepas aisladas de la cavidad nasal de cerdos que no presentaban ningún síntoma o lesión característica de la enfermedad de Glässer y/o procedentes de granjas sin historial de la enfermedad.
- Los carriles f – k se presentan los productos de amplificación correspondientes a cepas aisladas de distintos órganos de cerdos con la enfermedad de Glässer confirmada.

Se puede observar que las cepas avirulentas no presentan ningún producto de amplificación correspondiente al polinucleótido de la invención y polinucléotidos adicionales de SEC ID: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 y 25, mientras que los productos de amplificación de las cepas virulentas presentan correspondencias con uno o varios polinucleótidos (entre ellos el polinucleótido de la invención).

Por tanto, se comprueba que el uso del polinucleótido de la invención permite determinar de forma sencilla si una cepa de *H. parasuis* es virulenta o avirulenta, con independencia de la variabilidad antigénica que presenta dicho microorganismo.

En otro aspecto de la invención, ésta tiene por objeto un kit para determinar si una cepa de *H. parasuis* es virulenta o avirulenta, caracterizado porque comprende:

a) los productos de amplificación de los polinucleótidos con la SEC ID NO: 1,
b) el oligonucleótido pADH-F (SEC ID NO: 27),
b) los oligonucleótidos pADH-R1 (SEC ID NO: 28), pADH-R2 (SEC ID NO: 29), y pADH-R3 (SEC ID NO: 30), y
c) los reactivos necesarios para llevar a cabo la reacción de amplificación mediante la técnica de PCR.

Los productos de amplificación del polinucleótido de la invención son empleados como patrones al lado de la escalera de patrones de peso molecular, por ejemplo, la escalera de 1 kb (New England Biolabs).

Los oligonucleótidos que se incluyen en el kit, se emplean para amplificar los polinucleótidos homológos de la invención eventualmente presentes en las cepas de ensayo mediante la técnica de PCR bien conocida por el experto en la materia, y determinar si la cepa es virulenta o avirulenta, siguiendo el método ya descrito en este mismo apartado.

En una realización preferida, el kit puede comprender la cepa *H. parasuis* (Nagasaki) para que sirva de control, ya que en ella se amplifican todos los nucleótidos de la invención.

Homología

El porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos en esta invención designa el porcentaje de residuos de aminoácidos idénticos entre las dos secuencias que se comparan, que se obtiene después de conseguir la mejor alineación, y siendo el porcentaje puramente estadístico, y las diferencias entre las dos secuencias pueden estar distribuidas aleatoriamente y a lo largo de toda la secuencia. La mejor alineación se refiere a la alineación para la cual el porcentaje de identidad es el mayor.

La comparación entre dos secuencias de aminoácidos se puede hacer por ejemplo empleando el programa informático blastP que se encuentra disponible en la página web (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/) del National Center for Biotechnology Information .

El porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos se calcula comparando en primer lugar las dos secuencias colocadas según la mejor alineación, y determinando el número de posiciones idénticas para las cuales el residuo del aminoácido es idéntico entre las dos secuencias.

El porcentaje de identidad entre las dos secuencias comparadas se calcula dividiendo este número de posiciones idénticas por el número total de posiciones comparadas, y multiplicando el resultado por 100.

Un polipéptido que tiene un cierto porcentaje de identidad con otro, habitualmente se designa como polipéptido homólogo.

El porcentaje de identidad entre secuencias de nucleótidos se puede calcular del mismo modo como con las secuencias de aminoácidos.

El grado de identidad entre polinucleótidos homólogos se puede determinar experimentalmente por ejemplo mediante la secuenciación de polinucleótidos que se encuentran en los carriles correspondientes a las cepas virulentas de la Figura 5.

En la electroforesis de la Figura 5 se puede observar que además del polinucleótido de la invención y otros polinucleótidos adicionales de SEC ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 y 25, al amplificar el ADN de las cepas virulentas con los cebadores pADH-F, y pADH-R1, pADH-R2, o pADH-R3, se amplifican además otros polinucleótidos, cuyos pesos moleculares no se corresponden con los pesos moleculares del polinucleótido de la invención y otros polinucleótidos adicionales de SEC ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 y 25.

Estos polinucleótidos que también se amplifican con los cebadores diseñados para amplificar el polinucleótido de la invención y otros polinucleótidos adicionales de SEC ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 y 25 son considerados polinucleótidos homólogos.

Se han extraído polinucleótidos homólogos del gel de electroforesis correspondientes a las cepas de los carriles g, j, i y k pertenecientes a los grupos 1 y 2, y polinucleótidos correspondientes a las cepas de los carriles f y h pertenecientes al grupo 2, y sus extremos se han secuenciado directamente con los cebadores p-ADH-F y pADH-R1 o p-ADH-R2, según pertenezcan al grupo 1 o al grupo 2.

Una vez seleccionadas las zonas de más alta calidad, las secuencias obtenidas se han comparado con el polinucleótido de la invención y otros polinucleótidos adicionales de SEC ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 y 25 utilizando el programa blastX, ya mencionado anteriormente. De la misma forma se comparan las secuencias de los polipéptidos homólogos, que se han obtenido mediante la traducción *in silico* de las secuencias de los polinucleótidos.

En la parte 3' terminal correspondiente a las secuencias realizadas con el cebador pADH-R1 o p-ADH-R2 se han obtenido homologías comprendidas entre el 95% y el 98%, y la pertenencia de los homólogos con los diferentes grupos es respetada.

Las secuencias obtenidas en la parte 5' terminal tienen homologías que varían entre el 59% y el 94%.

En la Figura 6 se muestra el resultado de la comparación de la secuencia de aminoácidos correspondiente al polipéptido denominado HP2269-2-j-1. Dicho polipéptido es codificado por el producto de PCR perteneciente al polinucleótido de más bajo peso molecular del grupo 2 de la cepa HP2269 que está en el carril j (banda señalada por una flecha en la Figura 5). La secuencia de polinucleótidos obtenida con el cebador pADH-F (SEC ID NO: 27) se traduce *in silico* , y la secuencia del polipéptido resultante se compara con las secuencias de los polipéptidos de SEC ID NO: 2 (objeto de la invención), 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24 y 26 mediante el programa blastX.

En la Figura 6A se presenta la alineación obtenida con el polipéptido SEC ID NO: 16 perteneciente al grupo 1, y en la Figura 6B la alineación obtenida con el polipéptido SEC ID NO: 12, perteneciente al grupo 2. En ambos casos la secuencia de aminoácidos del polipéptido HP2269-2-j-1 presenta un 59% de identidad, y es la mejor homología con el polipéptido de SEC ID NO: 2 (objeto de la invención), 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24 y 26 que se ha podido encontrar.

Por tanto, también forma parte de la invención un polinucleótido de *H. parasuis* que expresa un polipéptido que presenta una identidad de al menos un 70%, 80% ó 90% con un polipéptido definido por SEC ID NO: 2.

La identidad con las secuencias de aminoácidos de los polipéptidos es al menos del 95%, siendo especialmente preferido.

El porcentaje de identidad entre secuencias de nucleótidos también se puede determinar mediante estudios de hibridación.

Preferiblemente el polinucleótido de la invención tiene una secuencia capaz de hibridarse en condiciones de alta astringencia a la secuencia SEC ID NO: 1.

La hibridación en condiciones de alta astringencia significa que las condiciones de temperatura y fuerza iónica se seleccionan de modo que permiten que la hibridación se mantenga entre dos fragmentos de ADN complementarios. Estas condiciones son bien conocidas por el experto, y se encuentran descritas por ejemplo en el libro Sambrook, J., y Russell, R.W., Molecular cloning, a laboratory manual. Third Edition. CSHL press, Cold Spring Harbor, New York, 2001. Por ejemplo, unas condiciones de alta astringencia incluyen, pero no están limitadas, a lavados con 0,1XSSC a 65º C, con lo que se consigue que solamente se hibriden polinucleótidos con al menos un 95% de identidad.

Polipéptidos

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un polipéptido de *H. parasuis* que presenta una identidad de al menos el 70%, 80% ó 90% con un polipéptido definido por SEC ID NO: 2.

El porcentaje de identidad entre la secuencia de aminoácidos del polipéptido se determina de la misma forma como ya se ha explicado anteriormente.

Preferiblemente los polipéptidos homólogos presentan al menos un 95%, siendo especialmente preferido, de identidad con las secuencias de aminoácidos del polipéptido de la invención.

Preferiblemente, el polipéptido tiene la secuencia SEC ID NO: 2.

Como ya se ha dicho anteriormente, el polipéptido definido por la secuencia SEC ID NO: 2 es la traducción *in silico* del polinucleótido definido por la secuencia SEC ID NO: 1.

Las características estructurales comunes de este polipéptido lo hace candidato a ser considerado con una elevada probabilidad como proteína del tipo adhesina, invasina, hemaglutinina o autotransportador.

Como se muestra en la alineación múltiple de las extremos 3' de los polipéptidos de *H. parasuis* de la Figura 4, éstos pueden agruparse en tres grupos denominados grupo 1, grupo 2, y grupo 3.

El grupo 1 comprende los polipéptidos SEC ID NO: 2, SEC ID NO: 4, SEC ID NO: 8, SEC ID NO: 10, SEC ID NO: 20, SEC ID NO: 22, SEC ID NO: 24 y SEC ID NO: 26. El grupo 2 comprende los polipéptidos SEC ID NO: 6, y SEC ID NO: 12. El grupo 3 comprende los polipéptidos SEC ID NO: 14, y SEC ID NO: 18. El polipéptido definido por la secuencia SEC ID NO: 16 no puede clasificarse formalmente en ninguno de los grupos, pero al igual que el polinucleótido del que deriva, definido por la secuencia SEC ID NO: 15, se considera que forma parte del grupo 1.

Procedimiento para la preparación del polipéptido de la invención

En otro aspecto de la invención, ésta se refiere a un procedimiento para la preparación del polipéptido de la invención mediante tecnología recombinante, que comprende las siguientes etapas:

a) cultivar una célula huésped transformada con un vector de expresión que comprende un polinucleótido que expresa un polipéptido que tiene una identidad de al menos el 70%, 80% ó 90% con un polipéptido definido por la secuencia SEC ID NO: 2,
b) expresar dicho polinucleótido para producir dicho polipéptido.

Preferiblemente en la etapa a) el polinucleótido tiene una secuencia capaz de hibridarse, en condiciones de alta astringencia, a la secuencia SEC ID NO: 1.

Más preferiblemente en la etapa a) el polinucleótido tiene la secuencia SEC ID NO: 1.

Para llevar a cabo dicho procedimiento se seleccionan células huésped transformadas con vectores de expresión que permiten la expresión del polinucleótido de *H. parasuis* de la invención en polipéptido.

Entre las células huésped que se pueden emplear para expresar los polinucleótidos se encuentran, por ejemplo, cualquier cepa de E. coli, levaduras, y células eucariotas superiores. Preferiblemente se emplean las cepas de E. coli que presentan un alto rendimiento de expresión como por ejemplo la cepa E. coli BL21 (ED3) (Novagen).

En otro aspecto de la invención, ésta tiene por objeto una célula huésped transformada con un vector de expresión que comprende al menos un polinucleótido que expresa un polipéptido que tiene una identidad de al menos el 70%, 80% ó 90% con un polipéptido definido por la secuencia SEC ID NO: 2.

Preferiblemente el polinucleótido tiene una secuencia capaz de hibridarse, en condiciones de alta astringencia, a la secuencia SEC ID NO: 1.

Más preferiblemente el polinucleótido tiene la secuencia SEC ID NO: 1.

En otro aspecto adicional de la invención, ésta tiene por objeto un vector de expresión que comprende un polinucleótido que expresa un polipéptido que tiene una identidad de al menos el 70%, 80% ó 90% con un polipéptido definido por la secuencia SEC ID NO: 2.

Preferiblemente el polinucleótido tiene una secuencia capaz de hibridarse en condiciones de alta astringencia a la secuencia SEC ID NO: 1.

Más preferiblemente el polinucleótido tiene la secuencia SEC ID NO: 1.

El vector de expresión es una entidad que se utiliza para introducir un polinucleótido en una célula. Normalmente se emplean plásmidos y fagos.

En el estado de la técnica son bien conocidos numerosos tipos de vectores de expresión apropiados. Entre ellos se pueden mencionar, por ejemplo, los vectores de la serie pET (Novagen) o los de la serie pQE (Qiagen).

Cuando se emplean los vectores de la serie pET (Novagen), éstos permiten clonar de manera direccional los genes que estarán en 5' bajo el control del promotor T7lac y una secuencia de fijación de ribosomas. En la parte 3' del sitio múltiple de clonación de los vectores pET-24a(+) y pET-24d(+) se encuentran secuencias codificantes para 6 histidinas para facilitar la purificación del polipéptido recombinante.

Los enzimas de restricción Nde I y Nco I presentes en pET-24a(+) y pET-24d(+) respectivamente generan cortes en la parte 5' del sitio múltiple de clonación adecuados para la inserción de genes que empiezan con el triplete ATG de inicio de la traducción.

Habitualmente se clona el gen en su parte 3' lo más cerca posible de la cola de histidinas, para ello existe el sitio de restricción Xho I.

Generalmente los insertos no tienen secuencias reconocidas por los enzimas de restricción Nde I, Nco I y Xho I. En el caso de que esto suceda, se diseñan cebadores capaces de amplificar los extremos 5' y 3' de los polipéptidos, pero que incluyan los sitios de restricción adecuados en las extremidades de estos cebadores.

Otros enzimas de restricción pueden generar extremidades cohesivas compatibles con aquellas realizadas por Nde I, Nco I o Xho I. Esta propiedad es particularmente interesante cuando los genes que se tienen que clonar poseen sitios de restricción Nde I, Nco I o Xho I, pero no los de otros enzimas con extremidades compatibles. En ese caso,

se diseñan cebadores con los sitios de restricción correspondientes a los enzimas compatibles con Nde I, Nco I o Xho I.

Las secuencias de los cebadores que se pueden emplear son las siguientes:

- pADH-F-BspHI: 5' GACTGATC**ATGAATAAAATATTTAGAGTTATTTGG** 3' (SEC ID NO: 31)
- pADH-F-NdeI: 5' GACTGACAT**ATGAATAAAATATTTAGAGTTATTTGG** 3' (SEC ID NO: 32)
- pADH-R1-XhoI: 5' TTACTCGAG**CCACACAAAACCTACCCCTCCTCC** 3'(SEC ID NO: 33)
- pADH-R2-SalI: 5' TAGTTAGTCGAC**CCACTGATAACCTACCCCCACAGAG** 3' (SEC ID NO: 34)
- pADH-R3-XhoI: 5' TTACTCGAG**CCACTGTAATGCAATACCTGCACC** 3' (SEC ID NO: 35)

Las secuencias de reconocimiento de los enzimas de restricción están subrayadas mientras que las secuencias codificantes para los polipéptidos están en negrita. Los nucleótidos adicionales en la parte 5' de los cebadores son aleatorios, pero son necesarios para el buen funcionamiento de los enzimas de restricción.

Las técnicas de tecnología recombinante que se emplean en el procedimiento para preparar el polipéptido de la invención y el polipéptido adicional de SEC ID NO: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24 y 26 son bien conocidas por el experto en la materia, y se encuentran descritas, por ejemplo, en el libro de Sambrook et al., op.cit.

Informaciones complementarias para llevar a cabo dicho procedimiento también son facilitadas por las empresas que comercializan los vectores de expresión, y se pueden encontrar, por ejemplo, en la página web: www.emdbiosciences.com.

A modo de ejemplo entre ellas se pueden mencionar:

1. Preparación de los vectores (plásmidos pET-24a(+) (Novagen), y pET-24d(+) (Novagen)).
2. Preparación de los insertos de ADN a partir de los polinucleótidos amplificados por PCR.
3. Ligación de los insertos en los plásmidos preparados pET-24(+) y pET-24d(+) con la ligasa T4 (Quick Ligation Kit, New England Biolabs)
4. Transformación de los productos de ligación en E. coli Novablue (Novagen).
5. Caracterización de los plásmidos recombinantes por secuenciación, empleando los cebadores T7 promotor: 5'TAATACGACTCACTATAGG3' y T7 terminator: 5'GCTAGTTATTGCTCAGCGG3' que se encuentran a las extremidades del sitio de clonación.
6. Transformación de los plásmidos recombinantes en E. coli BL21 (ED3) (Novagen).
7. Producción y recuperación de los polipéptidos recombinantes de *H. parasuis* en E. coli BL21 (ED3).
8. Purificación de los polipéptidos recombinantes a partir de corpúsculos de inclusión con el kit His Bind Resin Ni-charged (Novagen).

Los polipéptidos de la invención se obtienen habitualmente con un grado de pureza muy elevado.

En otro aspecto la invención se refiere al uso de los polipéptidos de la invención para la preparación de vacunas y/o composiciones inmunogénicas para el tratamiento profiláctico o terapéutico de la infección causada por *H. parasuis* en un animal.

Vacunas

La vacuna contra las infecciones causadas por *H. parasuis*, objeto de la invención, comprende una cantidad inmunológicamente efectiva de un polipéptido que tiene una identidad de al menos el 70%, 805 ó 90% con un polipéptido que tiene la secuencia SEC ID NO: 2 y un agente auxiliar.

La identidad con las secuencias de aminoácidos de los polipéptidos es al menos un 90%, siendo especialmente preferido.

De forma más preferida, la vacuna comprende una cantidad inmunológicamente efectiva de un polipéptido que tiene la secuencia SEC ID NO: 2.

La vacuna puede comprender el polipéptido de la invención y polipéptidos adicionales de SEC ID NO: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24 y 26 con el fin de aumentar la respuesta inmunológica.

En esta descripción, se entiende por vacuna o composición inmunogénica un antígeno o compuesto que induce una respuesta inmunológica en un animal.

Como cantidad inmunológicamente efectiva se entiende aquella cantidad de antígeno que es capaz de inducir o contribuir a la generación de una respuesta inmunológica protectiva (total o parcialmente) frente a una infección con *H. parasuis*.

Una respuesta inmunológica protectiva se puede manifestar como cualquier reducción en la tasa de infección por el patógeno y/o cualquier reducción en los síntomas o la severidad de la infección provocada por el microorganismo patógeno.

La vacuna se puede administrar de forma profiláctica a un animal que no haya estado expuesto al antígeno, de manera que se prevenga una infección subsiguiente por *H. parasuis*. Alternativamente, la vacuna se puede administrar de forma terapéutica a un animal que haya estado expuesto o infectado previamente por *H. parasuis*. Aunque no se pueda evitar la infección, la respuesta inmunológica generada por el organismo del animal permite que el sistema inmunológico del mismo actúe más eficazmente contra la infección, y, por ejemplo, los síntomas asociados con la infección se presenten de forma más leve.

Las vacunas que contienen polipéptidos son generalmente bien conocidas en el estado de la técnica, por ejemplo se describen en las patentes EP-B-0074248, y EP-B-0155146.

También se pueden desarrollar vacunas que contienen una cantidad inmunológicamente efectiva de los polinucleótidos de *H. parasuis* de la invención.

La vacuna de la invención puede ser también una vacuna combinada con el fin de proteger a los animales frente a la infección por *H. parasuis* y por uno o más patógenos. El segundo componente de la vacuna combinada se selecciona con base en su capacidad de generar una respuesta protectiva frente a un patógeno y/o su capacidad de mejorar los síntomas o condición patológica del animal.

Estas composiciones inmunogénicas pueden contener, pero no están limitadas, a aquellas que además de proteger frente a la infección por *H. parasuis* también proporcionan protección frente a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Actinobacillus suis*, *Pasteurella multocida*, *Salmonella cholerasuis*, *Streptococcus suis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Leptospira sp.*, *Staphylococcus hyicus*, *Bordetella bronchiseptica*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Lawsonia intracellularis*, *Escherichia coli*, PRRS, gripe porcina, parvovirus porcino, coronavirus y circovirus.

Opcionalmente, el antígeno que forma parte del segundo componente de la vacuna puede estar unido covalentemente al primer componente formando una molécula quimérica. El antígeno del segundo componente puede también estar unido a un hapteno.

Las moléculas quiméricas que contienen el primer y el segundo componente de la vacuna combinada pueden ser sintetizadas utilizando diferentes técnicas bien descritas. Por ejemplo, pueden ser producidos sintéticamente utilizando sintetizadores peptídicos comerciales y procesos químicos estándar (Merrifield, Science, 232:341-347 (1985)). Alternativamente, los antígenos pueden ser sintetizados separadamente y después ser unidos covalentemente mediante una reticulación química.

La vacuna puede ser administrada por la vía apropiada como es por ejemplo la vía oral, intranasal, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, subcutánea, rectal, vaginal, o por una combinación de cualquiera de las rutas mencionada anteriormente.

La forma farmacéutica de las vacunas objeto de la invención depende de la forma de administración, y puede ser por ejemplo en forma de inyectables (soluciones, suspensiones, o emulsiones), pastillas, supositorios, cápsulas, formulaciones de liberación prolongada, o polvos.

La cantidad de antígeno/s que se incluye en la vacuna depende de diferentes factores como son la edad, el peso, la salud y las características físicas generales del animal que va a ser vacunado, así como de la vacuna en particular que va a ser administrada. La determinación de la dosis óptima de vacunación para cada uno de los componentes, puede ser evaluada mediante técnicas rutinarias como es el análisis de seroconversión.

Habitualmente dichas vacunas contienen entre un 10-95% en peso de los polipéptidos objeto de la invención, y generalmente comprenden sustancias auxiliares que se seleccionan en función de la forma farmacéutica y del modo de administración.

Los agentes auxiliares que acompañan a los polipéptidos en las vacunas de la invención se seleccionan entre los excipientes farmacéuticamente aceptables que se describen, por ejemplo, en el libro de R.C.Rowe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Press, 4th Edition, Londres, 2003 (ISBN: 0-85369-472-9).

En el caso de formulaciones líquidas, los agentes auxiliares pueden ser entre otros: agentes humectantes, agentes emulsionantes, soluciones tampón para control de pH, agua, solución salina, glicerina, etanol, agentes conservantes, y/o vehículos oleosos.

En el caso de vacunas en forma sólida, las formulaciones pueden incluir entre otros: agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, cargas, y/o agentes disgregantes.

Las vacunas objeto de la invención también pueden incluir agentes adyuvantes con el fin de incrementar la inmunogeneicidad de las mismas, y con ello su eficacia.

Como agentes adyuvantes se pueden emplear por ejemplo fosfato de aluminio, sulfato de aluminio, hidróxido de aluminio, extracto de Quillaja saponaria (QS21), saponina purificada (Quil A), complejos inmunoestimulantes (ISCOMs), fosfato cálcico, hidróxido cálcico, hidróxido de zinc, CARBOPOL, muramil dipéptido y/o cualquier combinación entre ellos.

Además, la vacuna puede contener cualquier agente inmunomodulador como por ejemplo citoquinas.

La vacuna también puede ser formulada con sistemas de liberación controlada del antígeno, por ejemplo, aquellas en las que se combina el antígeno con polímeros biocompatibles como el ácido poliláctico, ácido poli(láctico-glicólico), metilcelulosa, ácido hialurónico o colágeno. Alternativamente, el antígeno puede ser microencapsulado con el fin de mejorar su administración y/o aumentar su eficacia.

En algunos casos puede ser conveniente almacenar la vacuna en forma liofilizada que se reconstituye con un diluyente estéril antes de su administración.

Las vacunas de la invención presentan una alta eficacia en cerdos tanto cuando la vacunación se realiza de forma profiláctica, como en el caso de una vacunación terapéutica cuando el animal ya manifiesta los síntomas de la infección por *H. parasuis*.

Los ejemplos que siguen a continuación se exponen a efectos de proporcionar al experto en la materia una explicación suficientemente clara y completa de la presente invención, pero no deben ser considerados como limitaciones a los aspectos esenciales del objeto de la misma, tal y como han sido expuestos en los apartados anteriores de esta descripción.

Ejemplos

Ejemplo 1.- Preparación del polinucleótido de *H. parasuis* de la invención y polinucleótidos adicionales de SEC ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 y 25

En primer lugar se aísla y purifica el ADN de *H. parasuis* (Nagasaki) empleando los métodos convencionales descritos en Sambrook y Russell, (Molecular cloning, a laboratory manual. Third Edition. CSHL press, Cold Spring Harbor, New York, 2001) o con kits de purificación de ADN genómico como los propuestos por Qiagen o Macherey-Nagel.

Para la preparación de los polinucleótidos de la invención se emplea la tecnología PCR de amplificación genómica del sistema AccuPrime™ Taq DNA Polymerase High Fidelity (Invitrogen), siguiendo las indicaciones sugeridas por el fabricante.

Se preparan tres tubos de reacción de 200 µl adaptables a termocicladores (Axygen), que contienen una dilución del ADN de *H. parasuis* (Nagasaki) en H2O MilliQ, y los oligonucleótidos que se emplean para llevar a cabo la amplificación, y se mantienen siempre todos los reactivos en hielo

Cada uno de los tres tubos de reacción incluye el oligonucleótido pADH-F (SEC ID NO: 27) (Eurogentec), y además, cada tubo contiene un oligonucleótido específico para amplificar los grupos 1, 2 y 3 de polinucleótidos.

Para amplificar el grupo 1 de polinucleótidos se emplea el oligonucleótido pADH-R1 (SEC ID NO: 28) (Eurogentec), para el grupo 2 el oligonucleótido pADH-R2 (SEC ID NO: 29) (Eurogentec), y para el grupo 3 el oligonucleótido pADH-R3 (SEC ID NO: 30) (Eurogentec).

Los volúmenes que se introducen en cada tubo de reacción son los siguientes:

Componente	Volumen
10x AccuPrime PCR buffer II	5 µl
Oligonucleótido pADH-F 10 pmol/µl	4 µl
Oligonucleótido pADH-R1 o pADH-R2 o pADH-R3 10 pmol/µl	2 µl
ADN *H. parasuis* (Nagasaki) 50 ng/µl	3 µl
AccuPrime™ Taq DNA Polymerase High Fidelity (5 U/µl)	0.2 µl
H_{2O} MilliQ	35.8 µl

La reacción de amplificación se lleva a cabo en un termociclador Applied Biosystems (Axygen) programado con los parámetros siguientes:

- 1 ciclo de 2 min a 94º C, seguido de
- 30 ciclos de 30 sec a 94º C, 30 sec a 60º C y 15 min a 68º C, y
- 1 ciclo final de 15 min a 68º C.

Posteriormente, a los productos de amplificación de los polinucleótidos del grupo 1 se les añadió 0,05 µl de AccuPrime™ Taq DNA Polymerase High Fidelity y se incubaron durante 1 h 30 min a 68º C.

Los productos de amplificación de los polinucleótidos de los grupos 2 y 3 se incubaron durante 3 h a 37º C.

Estos tratamientos permitieron eliminar bandas accesorias correspondientes a productos de amplificación incompletos aprovechando el hecho que esta polimerasa tiene una actividad de exonucleasa.

El resultado se analiza por electroforesis en un gel de agarosa al 0.8% teñido por SybrGold (Molecular Probes), migrando 10 µl del producto de la reacción de amplificación.

Los resultados de la electroforesis se muestran en la Figura 5. En el carril M se presenta una escalera de 1 kb (New England Biolabs), que se emplea como marcador de peso molecular.

En el carril a se encuentran los polinucleótidos de SEC ID NO: 1 (objeto de la invención), 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 y 25 que se han amplificado empleando la cepa *H. parasuis* (Nagasaki).

En el carril a de la Figura 5A se pueden distinguir los productos de amplificación correspondientes a los polinucleótidos del grupo 1 definidos por las secuencias SEC ID NO: 1, SEC ID NO: 3, SEC ID NO: 7, SEC ID NO: 9, SEC ID NO: 19 SEC ID NO: 21, SEC ID NO: 23, y SEC ID NO: 25.

En el carril a de la Figura 5B se pueden distinguir los productos de amplificación correspondientes a los polinucleótidos del grupo 2 definidos por las secuencias: SEC ID NO: 5 y SEC ID NO: 11.

En el carril a de la Figura 5C se pueden distinguir los productos de amplificación correspondientes a los polinucleótidos del grupo 3 definidos por las secuencias: SEC ID NO: 13 y SEC ID NO: 17.

El polinucleótido SEC ID NO: 15 se encuentra en la zona de los polinucleótidos definidos por las secuencias SEC ID NO: 3 y SEC ID NO: 23.

Se puede comprobar que existe una buena correlación entre el tamaño expresado en pares de bases (pb) de las secuencias SEC ID NO: 1, SEC ID NO: 3, SEC ID NO: 5, SEC ID NO: 7, SEC ID NO: 9, SEC ID NO: 11, SEC ID NO: 13, SEC ID NO: 17, SEC ID NO: 19, SEC ID NO: 21, SEC ID NO: 23, y SEC ID NO: 25, y los pesos moleculares aparentes de los productos de amplificación indicados en el gel.

Cada una de las bandas de polinucleótido se extrae y se puede amplificar posteriormente siguiendo técnicas convencionales como las mencionadas anteriormente en esta descripción, de modo que se obtienen productos de amplificación para cada uno de los polinucleótidos de SEC ID NO: 1 (objeto de la invención), 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 y 25.

En el caso de los polinucleótidos que tienen pesos moleculares semejantes, y aparecen confundidos en el gel de la electroforesis, se separan posteriormente mediante una electroforesis realizada en unas condiciones que permita su separación, como es bien conocido por el experto, por ejemplo, aumentando la longitud del gel y/o el tiempo de desarrollo de la electroforesis, o clonando en vectores plasmídicos.

Ejemplo 2.- Clasificación de cepas de *H. parasuis*

Para la clasificación de cepas de *H. parasuis* entre cepas virulentas y avirulentas se emplea el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la cepa *H. parasuis* (Nagasaki) para cada cepa que se desea clasificar.

En la Tabla I se presentan las características de las cepas ensayadas que pertenecen a varios serotipos distintos:

TABLA I

Carril (1)	Cepa	Órgano	Lesiones	Serotipo
a	Nagasaki	cerebro	septicemia	5
b	*SW114 (4)	nasal	sin lesiones	3
c	F9 (5)	nasal	sin síntomas clínicos	NT (2)
d	*D74 (4)	ND (3)	ND (3)	9
e	HP-3123 (6)	nasal	enteritis E. coli	NT
f	HP-1205 (6)	pericardio	pericarditis y pleuritis	11
g	HP-1302 (6)	cerebro	poliserositis	1
h	HP-1319 (6)	cerebro	poliserositis	NT
i	HP-2163 (6)	articulación	neumonía y artritis	NT
j	HP-2269 (6)	articulación	neumonía y artritis	NT
k	HP-33 (6)	pulmón	neumonía	1

(1) Carril de la electroforesis de la Figura 5 en el que se visualizan los polinucleótidos amplificados para cada cepa.
(2) NT: cepa no tipificable.
(3) ND: no documentado.
(4) Las cepas identificadas con el signo * son cepas avirulentas de referencia, cuya no virulencia se ha comprobado experimentalmente mediante infecciones en cerdos.
(5) Cepa aislada en la facultad veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona.
(6) Cepas aisladas por los laboratorios HIPRA. La cepa HP-3123 ha sido aislada de un cerdo procedente de una granja sin historial de enfermedad de Glässer.

Las cepas correspondientes a los carriles b – e corresponden a cepas aisladas de la cavidad nasal de cerdos que no presentaban ningún síntoma o lesión característica de la enfermedad de Glässer, y/o procedentes de granjas sin historial de la enfermedad, por lo que se pueden considerar como cepas avirulentas.

Las cepas correspondientes a los carriles f – k corresponden a cepas aisladas de distintos órganos de cerdos con la enfermedad de Glässer confirmada, por tanto son cepas virulentas.

El resultado del análisis por PCR del panel de cepas virulentas y avirulentas se muestra en la Figura 5.

Se puede observar que las cepas SW114 (b), F9 (c), D74 (d) y HP3123 (e), procedentes de cerdos que no presentaban ningún síntoma o lesión característica de la enfermedad de Glässer, no muestran amplificación alguna en las zonas correspondientes a los polinucleótidos de la invención.

En cambio, todas las cepas que proceden de órganos de cerdos con la enfermedad de Glässer confirmada presentan al menos una amplificación correspondiente a los polinucleótidos de la invención. Como se puede comprobar en la Figura 5, la mayoría de las cepas virulentas HP1205 (f), HP1302 (g), HP1319 (h), HP2163 (i), HP2269 (j) y HP33 (k), presentan varias amplificaciones correspondientes a los polinucleótidos de SEC ID NO: 1 (objeto de la invención), 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 y 25.

Por tanto, el empleo del polinucleótido de la invención permite la clasificación de las cepas de *H. parasuis* entre virulentas y avirulentas con independencia de la variabilidad antigénica que presenta dicho microorganismo.

Ejemplo 3.- Preparación del polipéptido de *H. parasuis* de la invención y polipéptidos adiconales de SEC ID NO: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24 y 26.

1.- Preparación de los vectores

El plásmido pET-24a(+) (Novagen) se digiere añadiendo en un tubo estéril de 1,5 ml los componentes siguientes:

pET-24a(+) (1 μg/μl)	5 μl
BSA 10 X	5 μl
Tampón 10 X	5 μl
Nde I (20 U/μl)	1 μl
Xho I (20 U/μl)	2,5 μl
H_2O	31,5 μl

El plásmido pET-24d(+) se digiere añadiendo en un tubo estéril de 1,5 ml los componentes siguientes:

pET-24d(+) (1 μg/μl)	5 μl
BSA 10 X	5 μl
Tampón 10 X	5 μl
Xho I (20 U/μl)	2,5 μl
Nco I (10 U/μl)	1 μl
H_2O	31,5 μl

Las reacciones se llevan a cabo en un baño a 37º C durante 2 horas. Después, los plásmidos digeridos se purifican por gel de agarosa siguiendo técnicas convencionales, como ya se ha mencionado en esta descripción.

De esta forma se obtiene un plásmido lineal que presenta dos extremidades incompatibles.

2.- Preparación de los insertos

1 ng de los polinucleótidos de de SEC ID NO: 1 (objeto de la invención), 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 y 25 preparados según el Ejemplo 1 se amplifican individualmente siguiendo el procedimiento experimental descrito en dicho ejemplo, empleando los oligonucleótidos siguientes:

- pADH-F-BsHI: 5’ GACTGATC**ATGAATAAAATATTTAGAGTTATTTGG** 3’ (SEC ID NO: 31),
- pADH-F-NdeI: 5’ GACTGACA**TATGAATAAAATATTTAGAGTTATTTGG** 3’ (SEC ID NO: 32),
- pADH-R1-XhoI: 5’ TTACTCGAG**CCACACAAAACCTACCCCTCCTCC** 3’ (SEC ID NO: 33),
- pADH-R2-SalI: 5’ TAGTTAGTCGAC**CCACTGATAACCTACCCCCACAGAG** 3’ (SEC ID NO: 34), y
- pADH-R3-XhoI: 5’ TTACTCGAG**CCACTGTAATGCAATACCTGCACC** 3’ (SEC ID NO: 35)

Las secuencias de reconocimiento de los enzimas de restricción están subrayadas mientras que las secuencias codificantes para los polipéptidos están en negrita. Los nucleótidos adicionales en la parte 5’ de los cebadores son aleatorios pero necesarios para el buen funcionamiento de los enzimas de restricción.

La amplificación sigue el procedimiento experimental del Ejemplo 1, excepto que sólo se realizan 22 ciclos de amplificación, en lugar de 30.

En la Tabla II se indica la presencia o ausencia de los sitios de restricción *Nde* I, *Nco* I, *Xho* I, *BspH* I (compatible con *Nco I*) y *Sal* I (compatible con *Xho* I) en los polinucleótidos de la invención, el par de cebadores utilizados para amplificar estos polinucleótidos, y el vector en el cual se clonan.

TABLA II

SEC ID NO:	*Nde* I	*Nco* I	*BspH*I	*Xho* I	*Sal* I	Cebadores	Vector
1	-	-	-	-		pADH-F-NdeI/ pADH-R1-XhoI	pET-24a(+) Nde/Xho
3	-	-	-	-		pADH-F-NdeI/ pADH-R1-XhoI	pET-24a(+) Nde/Xho
5	+	-	-	-	-	pADH-F-BspHI/ pADH-R2-SalI	pET-24d(+) Nco/Xho
7	-	-	-	-		pADH-F-NdeI/ pADH-R1-XhoI	pET-24a(+) Nde/Xho
9	-	-	-	-		pADH-F-NdeI/ pADH-R1-XhoI	pET-24a(+) Nde/Xho
11	+	-	-	+	-	pADH-F-BspHI/ pADH-R2-SalI	pET-24d(+) Nco/Xho
13	-	-	-	-		pADH-F-NdeI/ pADH-R3-XhoI	pET-24a(+) Nde/Xho
15	-	-	-	-		pADH-F-NdeI pADH-R1-XhoI	pET-24a(+) Nde/Xho
17	-	-	-	-		pADH-F-NdeI/ pADH-R3-XhoI	pET-24a(+) Nde/Xho
19	-	-	+	-		pADH-F-NdeI/ pADH-R1-XhoI	pET-24a(+) Nde/Xho
21	-	-	-	-		pADH-F-NdeI/ pADH-R1-XhoI	pET-24a(+) Nde/Xho
23	-	-	-	-		pADH-F-NdeI/ pADH-R1-XhoI	pET-24a(+) Nde/Xho
25	-	-	-	-		pADH-F-NdeI/ pADH-R1-XhoI	pET-24a(+) Nde/Xho

Después de la amplificación, se purifican los productos obtenidos con el kit MinElute Reaction Cleanup (Qiagen) siguiendo las indicaciones del fabricante, excepto que la etapa de elución se hace con 40 µl de tampón de elución.

La digestión de las extremidades de los productos de amplificación se realiza en función del grupo al cual pertenecen los polipéptidos.

Para los productos de amplificación procedentes de SEC ID NO: 1, 3, 7, 9, 13, 15, 17, 19, 21, 23 y 25 en un tubo de 1,5 ml estéril se añade:

Producto de amplificación	38 µl
Tampón 10 X	5 µl
Xho I (20 U/µl)	1 µl
Nde I (20 U/µl)	1 µl
BSA 10 X	5 µl

Para los productos de amplificación procedente de SEC ID NO: 5 y 11, en un tubo de 1,5 ml estéril se añade:

Producto de amplificación	38 μl
Tampón 10 X	5 μl
*Bsp*HI (10U//μl)	2 μl
Sal I (20U//μl)	2 μl
BSA 10 X	5 μl

Las reacciones se llevan a cabo a 37º C en un baño durante 2 horas. La purificación de los productos de amplificación doblemente digeridos se realiza en gel de agarosa siguiendo el procedimiento descrito en el kit MinElute Reaction Cleanup de Qiagen.

3.- Ligación de los insertos en pET-24a(+) y pET-24d(+).

Se procede a la ligación con la ligasa T4 (Quick Ligation Kit, New England Biolabs) siguiendo las recomendaciones del fabricante. Previamente se ajustan con H2O milliQ las concentraciones de plásmido e inserto a 50 ng/μl. En tubo estéril de 1,5 ml se añade lo siguiente:

H2O MilliQ	6,5 μl
ADN digerido (50 ng/μl)	1,5 μl
pET-24a(+) o pET-24d(+) (50 ng/μl)	1 μl
tampón 2X	10 μl
ligasa T4 (el fabricante no especifica la concentración del enzima).	1 μl

La incubación se realiza a una temperatura comprendida entre 22º C y 25º C durante 15 min.

4.- Transformación de los productos de ligación en *E.coli* Novablue.

No es necesario purificar los productos de ligación para transformar las bacterias competentes E. coli Novablue (Novagen). Esta cepa de E. coli no permite la expresión de proteínas recombinantes y sirve para expandir el plásmido recombinante antes de transformar las cepas apropiadas.

En un tubo de 1,5 ml estéril previamente enfriado en hielo se añaden 20 μl de células competentes y 1 μl de producto de ligación. Después de una incubación de 5 min en hielo, se introduce el tubo en un baño a 42º C durante 30 s. Seguidamente, se vuelve a incubar en hielo durante 2 min. Después de este choque térmico, se añaden 80 μl de medio SOC (Novagen) y se incuban las bacterias transformadas a 37º C bajo agitación (250 rpm).

La selección y clonación de las bacterias recombinantes se efectúa en placas de LB-agar en presencia de kanamicina (30 μg/μl).

5.- Caracterización de los plásmidos recombinantes.

Los clones recombinantes se hacen crecer en placas de 96 pocillos con capacidad de 2 ml/pocillo, y el plásmido se purifica con cualquiera de los siguientes kits:

- R.E.A.L Prep 96 BioRobot (Qiagen) y NucleoSpin 96 Flash (Macherey-Nagel) con un autómata (BioRobot 3000, Qiagen), o
- NucleoSpin 96 Flash (Macherey-Nagel) si este proceso se realiza manualmente.
- Para cada preparación se obtienen unos 500 nanogramos de plásmido superenrollado.

Cada inserto se caracteriza por secuenciación con el kit BigDye Terminator v3.1 (Applied Biosystems) en placas de 96 pocillos (Applied Biosystems o Axygen) adaptables a termocicladores y secuenciadores del fabricante Applied Biosystems.

Los cebadores utilizados flanquean los sitios de clonación del plásmido y tienen las secuencias siguientes:

Promotor T7: 5'TAATACGACTCACTATAGG3'
Terminador T7: 5'GCTAGTTATTGCTCAGCGG3'

6.- Transformación de los plásmidos recombinantes en *E. coli* BL21 (ED3).

La cepa E. coli BL21 (ED3) (Novagen) es una cepa especialmente diseñada para la expresión de grandes cantidades de proteínas recombinantes bajo el mando del T7.

La transformación con los plásmidos recombinantes pET-24a(+) y pET-24d(+) se efectúa añadiendo 20 μl de bacterias competentes y 1 μl de producto de ligación en un tubo de 1,5 ml estéril previamente enfriado en hielo.

Después de una incubación de 5 min en hielo, se introduce el tubo en un baño a 42º C durante 30 s. Seguidamente, se vuelve a incubar en hielo durante 2 min. Después de este choque térmico, se añaden 80 μl de medio SOC (Novagen) y se incuban las bacterias transformadas a 37º C bajo agitación a 250 rpm.

La selección y clonación de las bacterias recombinantes se efectúa en placas de LB-agar en presencia de kanamicina (30 μg/μl).

7.- Producción de polipéptidos recombinantes de *H. parasuis* en *E. coli* BL21 (ED3).

Para la producción de cada polipéptido recombinante, se siembra una colonia en 50 ml de medio LB que tiene 30 μg/μl de kanamicina. El crecimiento de la bacteria se efectúa a 37º C en un agitador orbital con ventilación hasta obtener un valor de 0,6 de densidad óptica a 600 nm.

Se añade IPTG a 1mM en concentración final y se sigue la incubación a 37º C durante 3 h. Seguidamente las bacterias se enfrían en hielo durante 5 min y se procede a una centrifugación de 5000 g durante 5 min a 4º C. Se resuspende el precipitado bacteriano con 12,5 ml de 20 mM Tris-HCl pH 8 frío, y se vuelve a centrifugar en las mismas condiciones.

Los polipéptidos recombinantes se encuentran en forma de corpúsculos de inclusión en el citoplasma de la bacteria, y se recuperan utilizando el método preconizado por Novagen de tratamiento por los productos BugBuster Benzonase y rLysozyme (pET system manual, www.emdbiosciences.com/html/NVG/User-protocols.html) añadiendo inhibidores de proteasas (pefabloc, Roche Diagnostic) .

El método consiste en una solubilización suave de la bacteria, digestión del péptidoglicano y del ADN, seguido de una serie de centrifugaciones destinadas a eliminar las impurezas de los corpúsculos de inclusión.

La presencia y cantidad relativa de polipéptidos recombinantes se aprecia por electroforesis en gel de poliacrilamida (Laemmli, Nature, 227:680-685, (1970)).

Típicamente, cada polipéptido recombinante representa entre 30 a 50% del total de los polipéptidos de E. coli BL21-(ED3) transformada y el 90% de los polipéptidos encontrados en los corpúsculos de inclusión.

8.- Purificación de los polipéptidos recombinantes a partir de corpúsculos de inclusión.

Se utiliza el kit His Bind Resin Ni-charged en condiciones desnaturalizantes según el método especificado por el fabricante (Novagen).

En primer lugar, se disuelven los corpúsculos de inclusión en un tampón conteniendo urea 6M. Esta solución se aplica a una columna conteniendo 2,5 ml de resina acoplada con el metal Ni^{2+}.

Las polihistidinas tienen una fuerte afinidad con este ión metálico y los polipéptidos recombinantes se adsorben en la columna. Después de los correspondientes lavados, se procede a la elución de la proteína recombinante con un tampón conteniendo urea 6M e imidazol 1M.

Seguidamente, se procede a la renaturalización de las proteínas por diálisis utilizando el kit Protein Refolding (Novagen) siguiendo las instrucciones del fabricante.

Se obtiene cada uno de los polipéptidos de SEC ID NO: 2 (objeto de la invención), 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24 y 26 con un grado de pureza superior al 99%, que es apropiado para que se puedan formular en composiciones inmunogénicas y/o vacunas contra las infecciones causadas por *H. parasuis*.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> LABORATORIOS HIPRA, S.A.

<120> Polinucleótidos de Haemophilus parasuis y su uso

<130> 23476sec

<140> P200502296
<141> 2005-09-21

<160> 35

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 2859
<212> ADN
<213> Haemophilus parasuis

<400> 1
atgaataaaa tatttagagt tatttggagt catgctcaac aggcttgggt ggttgtgtct 60

gagttagtaa agtctcatac caaaacatcc gcttacacgg ataaaagagc tcaagtatgc 120

acctcagatt atttttaga taaacagcaa gataaattta aattaagtct tttaagtcta 180

gtattactaa gtatattttt tagtccagta gcagtaggtg cacaacttca cacaggaaca 240

gcatttcttc tagatggttc taataaatcg aagctaggaa ctgacgacgg tactattggt 300

attggtaaag atagtaaggc tgggtatggt gctattgcta tcggtcagta ttcaaaagct 360

aaagctaggc ataatgttgc gataggttat aaagcagatt caggagtaca accaaacact 420

attacgatag gctacaatac taaagtaagt gggcaggaag caattgccat cgggaaagag 480

tcaaaagcgg gaaaggaatc tgttgtctta ggcggacaag ccagtgcggc aaatattgaa 540

caagcagttg taataggtca ctctgctact gcaagtgcgt cacaatctat tgctatcggt 600

gcgagaagta agtctaccgc tgattacggt attgcggttg gtggtggtgc aactgctgga 660

aagaacgccg ttgctgttgg tagggactcg aaaggtgctg ggacagattc cattgcgata 720

ggtaattctg cgaaaacaac aggggtagac tctgttgttg tgggtgccaa tatcaatgtg 780

acagatggac aattagtggc aattggacgc gaagcaaaag ctggaagcca ttctactgcc 840

ttgggttata aagcctctgc cggtggtatg cactctgttg ctgtgggtga aagtgccatg 900

acaaatgatg gtgctgctag agcaaccgca cttggtaata ataccgttgt caccgtgggc 960

ggcggtgtgg cattgggtta tgggtctaat gcaagtacag ctggcggtgt agtggggtta 1020

aaacaaaatc attctgtcac aacgggagaa agcactgtcg ataacggctt taaatctaca 1080

gaaagtgttg ataacaatcc taatcctatt cctattggtg cggtttctgt gggtaataac 1140

aacatcaaac gccaaatcgt caatgtggcg gcaggtaaag aattaaccga tgcggtaaac 1200

gtggcgcagc ttcaatcttt gacgatgaaa attagtggtg ataacagcag tagtggcaag 1260

gtaggcattt gggatggtac gctgaaagta gtgggtacaa gcggtcagat taagacttcc 1320

gcaaacggtg ataccatcac attgaaatta gatgaaacat tgaaaaacaa aattgataat 1380

attgacaatt taggttggaa acttgcaatt actaagggat cgggggggtga agtaacgact 1440

cctaatactc catatcttat caaaatgagc gatatggcaa ccgtaacctt taccgctgga 1500

aataatatta aattagaaca agcggacgga aatattacga tttctacgat tggtaagtta 1560

attgcaaaga ctgaatggga aaatgatggt ttgaaaatta cttatacgga tggtatgcat 1620

gacattatca agaaaggtga aaaaggagat cgtggcgaaa aaggtccaaa aggcgataga 1680

ggagaaactg gctctgcggg tccagcgggt ccagcaggtg ctcaaggtcc agtaggtcct 1740

gcgggtccag caggtccaac tggaccacaa ggtgcaactg gtcctgcagg tccaaaagga 1800

gaggcaggag cagctggacc taagggtgag aaaggtgatc caggaccaaa aggcgaagct 1860

ggttcaacag gtccaacggg gcctgctggt ccaaaaggcg atccaggaca agcgggtcca 1920

aaaggagata caggtcagaa aggtgaaact ggtcctgcgg gtccagcggg accacaaggt 1980

cctgcgggtc cagcaggggc taagggtgac aaaggtgata cgggtccagc aggaccacga 2040

ggccctgcgg gtccaacggg accacaaggc cctgcgggtc cagcgggacc acaagaccct 2100

gcgggtccaa ctggaaattc ggaattaaaa ggcattacct cgattgccaa tggtaacgac 2160

gccaccaagg cgaatggggc taagattacc ttgtctgcag gttctacaga taaaacagtt 2220

aatgttaatg atgcgaaaat taccaatgtg gcggctggta cagcagatac tgatgcggta 2280

aatgtgagcc agttaaatac taaggcagca gcttcaaaaa cagaggttga agcgggtaaa 2340

aatgtgaaag tgacttcaaa aacgggtgca aatggtcaga atatttacaa tgtgagcgtg 2400

tctggagatt taagcgacat tacttcaatt agtaatggcg atacgaaagt atctttaggt 2460

aaagataagc aaggaaatcc agttgtaaat atgaatggcg ccagaattac caacgttgga 2520

gatggtagtg ctgagggcga tattgtgaat gttcgtcagc tcaacaaagt ggtttcttct 2580

gtgaatacag gatttaatca attatcaaga gatattggtc gtgttgatgt taatgcaaga 2640

gcgggtattg cttctgctgg ggcgatggct aatttgccac aaatttcttt accaggtaaa 2700

agtgctattt ctgtttctaa tgcacaatat cgcgggcaat ctgcctatgc tataggttat 2760

tccagaattt ctgataatgg caaatggctt attcgagcgt ctgttagcag taatactcag 2820

cgggatacca tgattggagg aggggtaggt tttgtgtgg 2859

<210> 2
<211> 953
<212> PRT
<213> haemophilus parasuis

<400> 2

Met Asn Lys Ile Phe Arg Val Ile Trp Ser His Ala Gln Gln Ala Trp
1 5 10 15

Val Val Val Ser Glu Leu Val Lys Ser His Thr Lys Thr Ser Ala Tyr
20 25 30

Thr Asp Lys Arg Ala Gln Val Cys Thr Ser Asp Tyr Phe Leu Asp Lys
35 40 45

Gln Gln Asp Lys Phe Lys Leu Ser Leu Leu Ser Leu Val Leu Leu Ser
50 55 60

Ile Phe Phe Ser Pro Val Ala Val Gly Ala Gln Leu His Thr Gly Thr

65 70 75 80

Ala Phe Leu Leu Asp Gly Ser Asn Lys Ser Lys Leu Gly Thr Asp Asp
85 90 95

Gly Thr Ile Gly Ile Gly Lys Asp Ser Lys Ala Gly Tyr Gly Ala Ile
100 105 110

Ala Ile Gly Gln Tyr Ser Lys Ala Lys Ala Arg His Asn Val Ala Ile
115 120 125

Gly Tyr Lys Ala Asp Ser Gly Val Gln Pro Asn Thr Ile Thr Ile Gly
130 135 140

Tyr Asn Thr Lys Val Ser Gly Gln Glu Ala Ile Ala Ile Gly Lys Glu
145 150 155 160

Ser Lys Ala Gly Lys Glu Ser Val Val Leu Gly Gly Gln Ala Ser Ala
165 170 175

Ala Asn Ile Glu Gln Ala Val Val Ile Gly His Ser Ala Thr Ala Ser
180 185 190

Ala Ser Gln Ser Ile Ala Ile Gly Ala Arg Ser Lys Ser Thr Ala Asp
195 200 205

Tyr Gly Ile Ala Val Gly Gly Gly Ala Thr Ala Gly Lys Asn Ala Val
210 215 220

Ala Val Gly Arg Asp Ser Lys Gly Ala Gly Thr Asp Ser Ile Ala Ile
225 230 235 240

Gly Asn Ser Ala Lys Thr Thr Gly Val Asp Ser Val Val Val Gly Ala
245 250 255

Asn Ile Asn Val Thr Asp Gly Gln Leu Val Ala Ile Gly Arg Glu Ala
260 265 270

Lys Ala Gly Ser His Ser Thr Ala Leu Gly Tyr Lys Ala Ser Ala Gly
275 280 285

Gly Met His Ser Val Ala Val Gly Glu Ser Ala Met Thr Asn Asp Gly
290 295 300

Ala Ala Arg Ala Thr Ala Leu Gly Asn Asn Thr Val Val Thr Val Gly
305 310 315 320

Gly Gly Val Ala Leu Gly Tyr Gly Ser Asn Ala Ser Thr Ala Gly Gly
325 330 335

Val Val Gly Leu Lys Gln Asn His Ser Val Thr Thr Gly Glu Ser Thr

340 345 350

Val Asp Asn Gly Phe Lys Ser Thr Glu Ser Val Asp Asn Asn Pro Asn
355 360 365

Pro Ile Pro Ile Gly Ala Val Ser Val Gly Asn Asn Asn Ile Lys Arg
370 375 380

Gln Ile Val Asn Val Ala Ala Gly Lys Glu Leu Thr Asp Ala Val Asn
385 390 395 400

Val Ala Gln Leu Gln Ser Leu Thr Met Lys Ile Ser Gly Asp Asn Ser
405 410 415

Ser Ser Gly Lys Val Gly Ile Trp Asp Gly Thr Leu Lys Val Val Gly
420 425 430

Thr Ser Gly Gln Ile Lys Thr Ser Ala Asn Gly Asp Thr Ile Thr Leu
435 440 445

Lys Leu Asp Glu Thr Leu Lys Asn Lys Ile Asp Asn Ile Asp Asn Leu
450 455 460

Gly Trp Lys Leu Ala Ile Thr Lys Gly Ser Gly Gly Glu Val Thr Thr
465 470 475 480

Pro Asn Thr Pro Tyr Leu Ile Lys Met Ser Asp Met Ala Thr Val Thr
485 490 495

Phe Thr Ala Gly Asn Asn Ile Lys Leu Glu Gln Ala Asp Gly Asn Ile
500 505 510

Thr Ile Ser Thr Ile Gly Lys Leu Ile Ala Lys Thr Glu Trp Glu Asn
515 520 525

Asp Gly Leu Lys Ile Thr Tyr Thr Asp Gly Met His Asp Ile Ile Lys
530 535 540

Lys Gly Glu Lys Gly Asp Arg Gly Glu Lys Gly Pro Lys Gly Asp Arg
545 550 555 560

Gly Glu Thr Gly Ser Ala Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Ala Gln Gly
565 570 575

Pro Val Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Pro Thr Gly Pro Gln Gly Ala
580 585 590

Thr Gly Pro Ala Gly Pro Lys Gly Glu Ala Gly Ala Ala Gly Pro Lys
595 600 605

Gly Glu Lys Gly Asp Pro Gly Pro Lys Gly Glu Ala Gly Ser Thr Gly

610 615 620

Pro Thr Gly Pro Ala Gly Pro Lys Gly Asp Pro Gly Gln Ala Gly Pro
625 630 635 640

Lys Gly Asp Thr Gly Gln Lys Gly Glu Thr Gly Pro Ala Gly Pro Ala
645 650 655

Gly Pro Gln Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Ala Lys Gly Asp Lys Gly
660 665 670

Asp Thr Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly Pro Ala Gly Pro Thr Gly Pro
675 680 685

Gln Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Pro Gln Asp Pro Ala Gly Pro Thr
690 695 700

Gly Asn Ser Glu Leu Lys Gly Ile Thr Ser Ile Ala Asn Gly Asn Asp
705 710 715 720

Ala Thr Lys Ala Asn Gly Ala Lys Ile Thr Leu Ser Ala Gly Ser Thr
725 730 735

Asp Lys Thr Val Asn Val Asn Asp Ala Lys Ile Thr Asn Val Ala Ala
740 745 750

Gly Thr Ala Asp Thr Asp Ala Val Asn Val Ser Gln Leu Asn Thr Lys
755 760 765

Ala Ala Ala Ser Lys Thr Glu Val Glu Ala Gly Lys Asn Val Lys Val
770 775 780

Thr Ser Lys Thr Gly Ala Asn Gly Gln Asn Ile Tyr Asn Val Ser Val
785 790 795 800

Ser Gly Asp Leu Ser Asp Ile Thr Ser Ile Ser Asn Gly Asp Thr Lys
805 810 815

Val Ser Leu Gly Lys Asp Lys Gln Gly Asn Pro Val Val Asn Met Asn
820 825 830

Gly Ala Arg Ile Thr Asn Val Gly Asp Gly Ser Ala Glu Gly Asp Ile
835 840 845

Val Asn Val Arg Gln Leu Asn Lys Val Val Ser Ser Val Asn Thr Gly
850 855 860

Phe Asn Gln Leu Ser Arg Asp Ile Gly Arg Val Asp Val Asn Ala Arg
865 870 875 880

Ala Gly Ile Ala Ser Ala Gly Ala Met Ala Asn Leu Pro Gln Ile Ser

885 890 895

Leu Pro Gly Lys Ser Ala Ile Ser Val Ser Asn Ala Gln Tyr Arg Gly
900 905 910

Gln Ser Ala Tyr Ala Ile Gly Tyr Ser Arg Ile Ser Asp Asn Gly Lys
915 920 925

Trp Leu Ile Arg Ala Ser Val Ser Ser Asn Thr Gln Arg Asp Thr Met
930 935 940

Ile Gly Gly Gly Val Gly Phe Val Trp
945 950

<210> 3
<211> 3675
<212> ADN
<213> Haemophilus parasuis

<400> 3
atgaataaaa tatttagagt tatttggagt catgctcaac aggcttgggt ggttgtatct 60

gagttagtaa agtctcatac caaaacatcc acttacacgg ataaaagagc tcaagtatgc 120

acctcagatt atttttaga taaacagcaa gataaattta aattaagtct tttaagtcta 180

gtattactag gtatattttt tagtccagta ggtttagctg catattttca agatagttct 240

ggacccggaa ggaaggaaga ggctgacgag ggtactattg gtattggtaa agatagtaac 300

gttgggcctg gttctattgc catcggtcgg tacgcaaaag ctgaaggtag gactagtatt 360

gcgataggtt atcaagctga agcagtcctt ttcgaaccca atgccgtagt cgttggggca 420

actgcagaag cattcggtta ttctgcggct tatggttatg gagcacaagc acgagcaata 480

ggctctgttg cagtcggtga aaatgctatt gcaaatcaaa atagaggcac tgcattgggt 540

aacaattcat ctgttaacgt tatcggtggt gttgcattgg gttatttatc tagagcagat 600

acgaaagggg gtattgaagg agcaaaacaa acttttctg tgacagaagg agaaaacact 660

gttgagaatg gatttaaatc cacagaaagt gctaataata atcggattgg tgcggtttct 720

gttggtagca atacttttag aaaggatggt agtagcataa tcaaacgcca aatcgtcaac 780

gttgcggcag gtaaagaatt aaccgatgca gtaaacgtgg cacagcttca atcgctcacc 840

atgcaaatag gaggcgataa cggcagcagt ggcaaggtag gcatttggag tggtatgctc 900

actgtaaaag gacaaaatgg tattacttcc gatgttaatg gcagtacgat tacggttaaa 960

ttagataaag aactcaaaga taaaattgat aagattgccg ctatgggtaa gttaattcaa 1020

agtacgaaaa atgaactaaa tggcgatcta acaattacct atacagatgg ttcgcatgac 1080

actatcaaga aaggtgaaaa aggagatcgt ggtgaaaaag gagaacgtgg cgaaactggc 1140

cctgcgggtc cagcaggtcc taggggtgaa ccgggtccta aaggtgagca aggcccagca 1200

ggtccgattg gtccagtggg tccagcaggg gctgctggag caacaggacc acaaggacct 1260

acgggtccag tggggccaat tggaccacaa ggtgtacctg gtcctaaggg ggataaaggc 1320

gaacaaggtc taagaggtga acaaggccct gcgggtgagc gaggagaaac aggccctgca 1380

ggtgcagctg gacctaaggg tgaacagggt cctgaaggta aacaaggtat tcaaggacct 1440

acgggtccag caggaccacg aggacctgcg ggtccagtcg gtgctcaagg tccgatgggt 1500

ccagcaggcc cagcgggtgc tcagggcata caaggtccaa aaggagatag aggtccaaaa 1560

ggtgatacag gtgagagagg tgcaactggc cctgcgggtc cagtaggtcc agctggccct 1620

gtgggtccag tcggtgctca aggtccagca ggtcctagag gcgaagcagg tcctgctgga 1680

gcaacaggac cacaaggtgc aacaggtcca gcgggagagc caggcaagca gggtcctagg 1740

ggggaacaag gtgcacctgg tcctgcaggt ccaaaaggag aggcaggagc aaaaggcgat 1800

aagggtgacc ctggtgaagc gggaccagtc ggccctcaag gtcctgtggg tgcaactggc 1860

cctgtgggtc cggcaggccc agcgggagag cgaggcgagc agggtcctag gggagataaa 1920

ggtgataccg gtcagaaagg tgaagctggc cctgcgggtg agcgaggaga aataggccca 1980

gcgggtccag cgggaccacg aggacctgag ggtccagcag gggctaaggg cgaacagggt 2040

cctaggggag ataaaggtga aactggtcct gtgggtccaa aaggagaggc aggagcaaaa 2100

ggcgataggg gcgaaactgg ccctgcgggt ccagcggggc caattggacc acaaggtgca 2160

cctggtcctg caggtccaaa aggagaggca ggagcaaaag gcgataaggg tgacactggt 2220

gaagcaggac caatgggccc tcaaggtcct gcgggtgcag ctggtccagc aggcccagcg 2280

ggagagcgag gcgagcaggg tcctagggga gataaaggtg aaactggtcc tgcgggtcca 2340

gcaggggcta agggtgaacc aggtcctaga ggtgaacaag gtattcaagg acctgcgggt 2400

ccaacgggac cacaaggacc gcagggaaca gcgggtattc agggacctaa gggtgaccga 2460

ggagaaactg gccctgcggg tgcagctggc cctgtgggtc cagcagggcc taggggtgaa 2520

cagggtccta aaggtgaaca aggtattcaa ggacctacgg gtccaacggg accacaagga 2580

ccgcagggaa cagcgggtat tcagggacct aagggtgagc gaggaaatgt gagtgtcagc 2640

ggtttaccga tggagtatac aacggaagac ggcaaatcaa ttatcaatat gggcggtaat 2700

ttctatttgg aagaacctgc taaagatggt tcgattaagt taattccagt ggtgaatgtt 2760

aaaggtaaat tctcaaccaa aacgcaaaat ccagatggca gtattacgct taagtcatta 2820

gcagtaaaag tgaatttggc aaatgaaact ccgatggtat taggtaatgt cgctgaaggg 2880

gtagcagata cggacgctgt taatgtgaaa cagttgaaat ctgcgaaaac tgaagtggaa 2940

tctaccgatc acagtgtggt gataaaagag cgtcagggcg ataatcagca aatcgtgtat 3000

gatttggcgg ttgctaaaac gaaactcact gcctctaagg ataaacgcac cattagtgca 3060

gcagataaaa gcaaccattt tgcgacagga gatgaagtcg cagtagcaat taataccgca 3120

accgcagccg caagaactga agttgaagcg ggtaaaaatg tgaaagtgac ttcaaaaacg 3180

ggtgcaaatg gtcagaatat ttacaatgtg agcgtgtctg gagatttaag cgacattact 3240

tcaattagta atggcgatac gaaagtatct ttaggtaaag ataagcaagg aaatccagtt 3300

gtaaatatga atggcgccag aattaccaac gttggagatg gtagtgctga gggcgatatt 3360

gtgaatgttc gtcagctcaa caaagtggtt tcttctgtga atacaggatt taatcaatta 3420

tcaagagata ttggtcgtgt tgatgttaat gcaagagcgg gtattgcttc tgctgtagcg 3480

atggctaatt tgccacaaat ttttttacca ggtaaaagtg ctatttctgt ttctaatgca 3540

caatatcgcg ggcaatctgc ctatgctata ggttattcca gaatttctga taatggcaaa 3600

tggcttattc gagcgtctgt tggcagtaat actcagcggg atactgcgat tggaggaggg 3660

gtaagttttg tgtgg 3675

<210> 4
<211> 1225
<212> PRT
<213> haemophilus parasuis

<400> 4

Met Asn Lys Ile Phe Arg Val Ile Trp Ser His Ala Gln Gln Ala Trp
1 5 10 15

Val Val Val Ser Glu Leu Val Lys Ser His Thr Lys Thr Ser Thr Tyr
20 25 30

Thr Asp Lys Arg Ala Gln Val Cys Thr Ser Asp Tyr Phe Leu Asp Lys
35 40 45

Gln Gln Asp Lys Phe Lys Leu Ser Leu Leu Ser Leu Val Leu Leu Gly
50 55 60

Ile Phe Phe Ser Pro Val Gly Leu Ala Ala Tyr Phe Gln Asp Ser Ser
65 70 75 80

Gly Pro Gly Arg Lys Glu Glu Ala Asp Glu Gly Thr Ile Gly Ile Gly
85 90 95

Lys Asp Ser Asn Val Gly Pro Gly Ser Ile Ala Ile Gly Arg Tyr Ala
100 105 110

Lys Ala Glu Gly Arg Thr Ser Ile Ala Ile Gly Tyr Gln Ala Glu Ala
115 120 125

Val Leu Phe Glu Pro Asn Ala Val Val Val Gly Ala Thr Ala Glu Ala
130 135 140

Phe Gly Tyr Ser Ala Ala Tyr Gly Tyr Gly Ala Gln Ala Arg Ala Ile
145 150 155 160

Gly Ser Val Ala Val Gly Glu Asn Ala Ile Ala Asn Gln Asn Arg Gly
165 170 175

Thr Ala Leu Gly Asn Asn Ser Ser Val Asn Val Ile Gly Gly Val Ala
180 185 190

```
Leu Gly Tyr Leu Ser Arg Ala Asp Thr Lys Gly Gly Ile Glu Gly Ala
        195                 200                 205

Lys Gln Thr Phe Ser Val Thr Glu Gly Glu Asn Thr Val Glu Asn Gly
    210                 215                 220

Phe Lys Ser Thr Glu Ser Ala Asn Asn Asn Arg Ile Gly Ala Val Ser
225                 230                 235                 240

Val Gly Ser Asn Thr Phe Arg Lys Asp Gly Ser Ser Ile Ile Lys Arg
                245                 250                 255

Gln Ile Val Asn Val Ala Ala Gly Lys Glu Leu Thr Asp Ala Val Asn
            260                 265                 270

Val Ala Gln Leu Gln Ser Leu Thr Met Gln Ile Gly Gly Asp Asn Gly
        275                 280                 285

Ser Ser Gly Lys Val Gly Ile Trp Ser Gly Met Leu Thr Val Lys Gly
    290                 295                 300

Gln Asn Gly Ile Thr Ser Asp Val Asn Gly Ser Thr Ile Thr Val Lys
305                 310                 315                 320

Leu Asp Lys Glu Leu Lys Asp Lys Ile Asp Lys Ile Ala Ala Met Gly
                325                 330                 335

Lys Leu Ile Gln Ser Thr Lys Asn Glu Leu Asn Gly Asp Leu Thr Ile
            340                 345                 350

Thr Tyr Thr Asp Gly Ser His Asp Thr Ile Lys Lys Gly Glu Lys Gly
        355                 360                 365

Asp Arg Gly Glu Lys Gly Glu Arg Gly Glu Thr Gly Pro Ala Gly Pro
    370                 375                 380

Ala Gly Pro Arg Gly Glu Pro Gly Pro Lys Gly Glu Gln Gly Pro Ala
385                 390                 395                 400

Gly Pro Ile Gly Pro Val Gly Pro Ala Gly Ala Ala Gly Ala Thr Gly
                405                 410                 415

Pro Gln Gly Pro Thr Gly Pro Val Gly Pro Ile Gly Pro Gln Gly Val
            420                 425                 430

Pro Gly Pro Lys Gly Asp Lys Gly Glu Gln Gly Leu Arg Gly Glu Gln
        435                 440                 445

Gly Pro Ala Gly Glu Arg Gly Glu Thr Gly Pro Ala Gly Ala Ala Gly
    450                 455                 460
```

```
Pro Lys Gly Glu Gln Gly Pro Glu Gly Lys Gln Gly Ile Gln Gly Pro
465                 470                 475                 480

Thr Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly Pro Ala Gly Pro Val Gly Ala Gln
                485                 490                 495

Gly Pro Met Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Ala Gln Gly Ile Gln Gly
            500                 505                 510

Pro Lys Gly Asp Arg Gly Pro Lys Gly Asp Thr Gly Glu Arg Gly Ala
        515                 520                 525

Thr Gly Pro Ala Gly Pro Val Gly Pro Ala Gly Pro Val Gly Pro Val
    530                 535                 540

Gly Ala Gln Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly Glu Ala Gly Pro Ala Gly
545                 550                 555                 560

Ala Thr Gly Pro Gln Gly Ala Thr Gly Pro Ala Gly Glu Pro Gly Lys
                565                 570                 575

Gln Gly Pro Arg Gly Glu Gln Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Lys
            580                 585                 590

Gly Glu Ala Gly Ala Lys Gly Asp Lys Gly Asp Pro Gly Glu Ala Gly
        595                 600                 605

Pro Val Gly Pro Gln Gly Pro Val Gly Ala Thr Gly Pro Val Gly Pro
    610                 615                 620

Ala Gly Pro Ala Gly Glu Arg Gly Glu Gln Gly Pro Arg Gly Asp Lys
625                 630                 635                 640

Gly Asp Thr Gly Gln Lys Gly Glu Ala Gly Pro Ala Gly Glu Arg Gly
                645                 650                 655

Glu Ile Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly Pro Glu Gly Pro
            660                 665                 670

Ala Gly Ala Lys Gly Glu Gln Gly Pro Arg Gly Asp Lys Gly Glu Thr
        675                 680                 685

Gly Pro Val Gly Pro Lys Gly Glu Ala Gly Ala Lys Gly Asp Arg Gly
    690                 695                 700

Glu Thr Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Pro Ile Gly Pro Gln Gly Ala
705                 710                 715                 720

Pro Gly Pro Ala Gly Pro Lys Gly Glu Ala Gly Ala Lys Gly Asp Lys
                725                 730                 735
```

```
Gly Asp Thr Gly Glu Ala Gly Pro Met Gly Pro Gln Gly Pro Ala Gly
            740                 745                 750

Ala Ala Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Glu Arg Gly Glu Gln Gly Pro
        755                 760                 765

Arg Gly Asp Lys Gly Glu Thr Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Ala Lys
    770                 775                 780

Gly Glu Pro Gly Pro Arg Gly Glu Gln Gly Ile Gln Gly Pro Ala Gly
785                 790                 795                 800

Pro Thr Gly Pro Gln Gly Pro Gln Gly Thr Ala Gly Ile Gln Gly Pro
                805                 810                 815

Lys Gly Asp Arg Gly Glu Thr Gly Pro Ala Gly Ala Ala Gly Pro Val
            820                 825                 830

Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly Glu Gln Gly Pro Lys Gly Glu Gln Gly
        835                 840                 845

Ile Gln Gly Pro Thr Gly Pro Thr Gly Pro Gln Gly Pro Gln Gly Thr
    850                 855                 860

Ala Gly Ile Gln Gly Pro Lys Gly Glu Arg Gly Asn Val Ser Val Ser
865                 870                 875                 880

Gly Leu Pro Met Glu Tyr Thr Thr Glu Asp Gly Lys Ser Ile Ile Asn
                885                 890                 895

Met Gly Gly Asn Phe Tyr Leu Glu Glu Pro Ala Lys Asp Gly Ser Ile
            900                 905                 910

Lys Leu Ile Pro Val Val Asn Val Lys Gly Lys Phe Ser Thr Lys Thr
        915                 920                 925

Gln Asn Pro Asp Gly Ser Ile Thr Leu Lys Ser Leu Ala Val Lys Val
    930                 935                 940

Asn Leu Ala Asn Glu Thr Pro Met Val Leu Gly Asn Val Ala Glu Gly
945                 950                 955                 960

Val Ala Asp Thr Asp Ala Val Asn Val Lys Gln Leu Lys Ser Ala Lys
                965                 970                 975

Thr Glu Val Glu Ser Thr Asp His Ser Val Val Ile Lys Glu Arg Gln
            980                 985                 990

Gly Asp Asn Gln Gln Ile Val Tyr  Asp Leu Ala Val Ala  Lys Thr Lys
        995                 1000                1005
```

Leu Thr Ala Ser Lys Asp Lys Arg Thr Ile Ser Ala Ala Asp Lys
1010 1015 1020

Ser Asn His Phe Ala Thr Gly Asp Glu Val Ala Val Ala Ile Asn
1025 1030 1035

Thr Ala Thr Ala Ala Ala Arg Thr Glu Val Glu Ala Gly Lys Asn
1040 1045 1050

Val Lys Val Thr Ser Lys Thr Gly Ala Asn Gly Gln Asn Ile Tyr
1055 1060 1065

Asn Val Ser Val Ser Gly Asp Leu Ser Asp Ile Thr Ser Ile Ser
1070 1075 1080

Asn Gly Asp Thr Lys Val Ser Leu Gly Lys Asp Lys Gln Gly Asn
1085 1090 1095

Pro Val Val Asn Met Asn Gly Ala Arg Ile Thr Asn Val Gly Asp
1100 1105 1110

Gly Ser Ala Glu Gly Asp Ile Val Asn Val Arg Gln Leu Asn Lys
1115 1120 1125

Val Val Ser Ser Val Asn Thr Gly Phe Asn Gln Leu Ser Arg Asp
1130 1135 1140

Ile Gly Arg Val Asp Val Asn Ala Arg Ala Gly Ile Ala Ser Ala
1145 1150 1155

Val Ala Met Ala Asn Leu Pro Gln Ile Phe Leu Pro Gly Lys Ser
1160 1165 1170

Ala Ile Ser Val Ser Asn Ala Gln Tyr Arg Gly Gln Ser Ala Tyr
1175 1180 1185

Ala Ile Gly Tyr Ser Arg Ile Ser Asp Asn Gly Lys Trp Leu Ile
1190 1195 1200

Arg Ala Ser Val Gly Ser Asn Thr Gln Arg Asp Thr Ala Ile Gly
1205 1210 1215

Gly Gly Val Ser Phe Val Trp
1220 1225

<210> 5
<211> 4500
<212> ADN
<213> Haemophilus parasuis

<400> 5
atgaataaaa tatttagagt tatttggagt catgctcaac aggcttgggt ggttgtatct 60

gagttagtaa agtcttatac caaaacatcc gcttacacgg ataaaagagc tcaagtatgc 120
acctcagatt atttttaga taaacagcaa gataaattta aattaagtct tttaagtcta 180
gtattactgg gtatattttt tagtccagta gcaggttcaa ttactgattc atcatatttt 240
caacatggtg ctacttacgg gactaaacat aaatctgacg ccggtactat tggtattggt 300
agacagagta cggctgggcc tggttctatt gccatcggtc agcatacaaa agctgatggt 360
aggactgttg ttgcgatagg ttattcagca gtaacgacag atataggctc ccctgttgcg 420
ataggcggcc acactagcgc aaatggggag agcgcaattg ccatagggct taagtcaagt 480
tcgggaggaa aggaatctat tgtcttaggc aacaacgcca atacgacaac tggtcaaaca 540
gttgtaatag gtgcacatgc tagtgcaaaa gggcaacaat ctgttgctat cggggcagat 600
accaaagcgg atgggtatgg ctccatatca atcggtggag atgatttaaa aacaacgaaa 660
tatcacaagg gtagccattc cagcacaact gcgaaaggta aggcctctgt tgctattggg 720
ggtatgtctt tggctggggg cgaaggatct attgttttag gtcctgtagc atctgcaagt 780
catgttgaag gcattgctat cggtgcgaga agtaagtcta ccgctgatta cggtattgcg 840
gttggtggtg gtgcaactgc tggaaagaac gccgttgctg ttggtaggga gtcgaaaggt 900
actgggacaa attccattgc gataggtaat tctgcgagaa caacaggggc agactctgtt 960
gttgtgggtg ccaatatcaa tgtgacagat ggacaattag tggcaattgg ataccaagca 1020
agtgctaaaa gtcgttctac tgccttgggt tataaagcct ctgccggtgg taggagctct 1080
gttgctgtgg gtgaagaggc aaagacaaca ccagacagag caaccgcact tggtaataat 1140
accgttgtct ccgtgggtgg cggtgtggca ttaggttatg gatctaatgc aaatacagct 1200
ggcggtgtag aggggttaaa acaagctcat tctgtcacaa cggaaccaag cactgacaag 1260
aacggcttta aatccacaga aaaggttgat ggtaataaga ttggtgcggt ttctgtcggt 1320
gtaggctcag gtagtaaact catcaaacgc caaatcacca acgttgctgc aggtaaagaa 1380
ttaaccgatg cagtaaacgt ggcacagctt aaatcgctca ccatgctaat aggaggcgat 1440
aacagcagca gtggcaaggt aggcatttgg gatggcaaac ttgaagttaa aggcacaaat 1500
ggcgaaatca agaccaatgc gtctggctca accatcacaa tatcactaga cgataagatt 1560
aaaaaacaat tagctgatgc caaagcagga agtttgacat tcaaaggcga aaaaacaggt 1620
acaggtacaa taacaaatga tgtttcgggt caaaaatgga atgccaacca agataagacc 1680
gttaccatta caagtaaaga aacataccaa aatggtggtg ttcgatacaa aggcgataac 1740
attgaaattt atcgtaaaaa tcttaacaat ggaaacacag aattccatgt gttgatgaaa 1800
gatacaccaa cattcagcag cgttcaatat ggcaataatg gacctaagat taccagcact 1860
ggcggtaatc taaaagtaac aggtgcaaac ggcacttccc cagttaagat caccaattta 1920
gcacaaggta cacaaaataa cgatgcggtg aactacatgc aattttcaaa tgctggttgg 1980
aaacttgcaa ttgctcaggg aacgggggg caagcaactc cacctacggc acatcttatc 2040
aaaataggcg ataccgcaac ctttaccgct ggaaataata ttaaattaga acaaaataac 2100

ggaaatatta cgatttctac gattggtaag ttaattaaaa agactgaaag cctagcaaat 2160

ggtgatttga aaattactta tacggatgac acccatgata ctattgctaa ggggaaagac 2220

ggtaaaaatg gtgcgaaagg tgatggaggg gaacaaggct cagcagggcc tagaggcgaa 2280

gcaggtccag caggatcaca aggtgcaact ggtcctgtag gtccaaaagg agatgcagga 2340

gtaaaaggcg ataggggtga gcgtggtgaa gcaggagcag tgggccctca agatcctgcg 2400

ggtgcaactg gctctgcggg tccagcaggg gctaggggtg aacagggttc taaaggagat 2460

acaggtccta aaggagatac aggtccaaaa ggcgaagctg gttcaacagg ttcgatgggt 2520

ccagtggatc cgaaaggtga aaaaggagat caagattcga tgggtccagc agaaccacaa 2580

ggacctacgg gtccaacggg accacaagga cctacgggtc caacgggacc acaaggacct 2640

acggggccaa cgggaccaca aggccctgcg agtccaacgg gatcacaagg ccctgcgagt 2700

ccaacgggat cacaaggacc tgcgggtcca acgggtccag caggaccaca aggacctacg 2760

ggtccaacgg ggcctgcggg tccaacggga ccacaaggac ctgcgggtcc agcaggacca 2820

caaggaccgc agggtccagc aggaccacaa ggacctgcgg gtccaacggg gcctgctggt 2880

ccaaaaggag aaaatgtggg aagtggttta ggtttgaaag atgatgctga atcaaataaa 2940

acggcactta cccctacaga tgcacaaaaa gctattgctg gtgataacaa agacggtaaa 3000

ggtggcttat tggctcaaac gggtaatgcg ttaaataatg cagcgacagt aaaagactta 3060

caagccattg cacaagcggg cttagacttg acgggtaaca acgccgatac cactgtacat 3120

cgtccattgg gtacgaagtt aaccgttgag ggtgaaggca aatggaatgg taaggactca 3180

gcggctaata acctttatgt ggaagcacaa gaggcagata acaaacttgt tgtgaaaatg 3240

aacagggatt taacgaactt aaattctgtg actttaggca ctgcgacaat gactggtgat 3300

aagaatacaa tcaaccttac tggtgcagga gagaaagtcg aggaagagtt tgttaaatgg 3360

gacccagtga ctaaacaacc tattcttgat gagaatggca atctccagaa atataaagag 3420

aaagttgatc ctcgtgtgaa actgagtggt attgctgatg gtgatatttc accaaatagt 3480

actgatgcag tgaatggtcg ccaagtttat gttttaacca atcgtatcag gttcttccac 3540

accaatgatg gtcataatgc agaggagcaa attaaccata agtcgaatac agtggactca 3600

atagcttcag gttcatactc tactgcagtt ggttacaaag ctcacgcgaa aggggataga 3660

gcggtcgcat ttggtaacag tacattagct ggcatacaat cggtggctat tggtaacgtt 3720

gcaattgctt caggcgaaaa atcgatagct attggtgata atgctaaggc tgtgggcaac 3780

caatctatct ctatcggtac gggtaacgta gtgaacggca ataactccgg tgcatttggt 3840

gacccaagtg tgattaatgc tgataactct tattctgtgg gtaacaataa tacgattgag 3900

aacgaaaatg tctttgcatt gggtaacaag attaccaata caaccaacaa ctcggtattc 3960

ttgggaacaa actcaggcta tgtggcagca ggtgcaacca ctgcgggagc gggtgcttta 4020

gaataccaag taataggtgg tgtgtataac gcttatgccg gcggtaaagc aactgaagtt 4080

gtaggcgtgg tgagcgtggg taatgtagac agtgatggca aaatggaaac tcgtcgtatt 4140

caaaacgttg cacctggttt aatctctgag caaagtaccg atgcgattaa tggtagccag 4200

ttgtatagct taatatctca gcacaaggtg catatgggcg atattcacaa taagatcaac 4260

cgtaataata aagctctgcg tgcgggtatt gcaggttcta acgccgcagc aggtttacca 4320

caggtttatc tcccaggtaa gtcaatgatt gcagcatcag cggggacttt caaaggtcaa 4380

tctgcattag cagtgggtta ctcaagagca tcagataacg gcaagctgat ccttaaatta 4440

caaggtaatg caaatactag tggtgaaatg ggcggctctg tgggggtagg ttatcagtgg 4500

<210> 6
<211> 1500
<212> PRT
<213> haemophilus parasuis

<400> 6

Met Asn Lys Ile Phe Arg Val Ile Trp Ser His Ala Gln Gln Ala Trp
1 5 10 15

Val Val Val Ser Glu Leu Val Lys Ser Tyr Thr Lys Thr Ser Ala Tyr
20 25 30

Thr Asp Lys Arg Ala Gln Val Cys Thr Ser Asp Tyr Phe Leu Asp Lys
35 40 45

Gln Gln Asp Lys Phe Lys Leu Ser Leu Leu Ser Leu Val Leu Leu Gly
50 55 60

Ile Phe Phe Ser Pro Val Ala Gly Ser Ile Thr Asp Ser Ser Tyr Phe
65 70 75 80

Gln His Gly Ala Thr Tyr Gly Thr Lys His Lys Ser Asp Ala Gly Thr
85 90 95

Ile Gly Ile Gly Arg Gln Ser Thr Ala Gly Pro Gly Ser Ile Ala Ile
100 105 110

Gly Gln His Thr Lys Ala Asp Gly Arg Thr Val Val Ala Ile Gly Tyr
115 120 125

Ser Ala Val Thr Thr Asp Ile Gly Ser Pro Val Ala Ile Gly Gly His
130 135 140

Thr Ser Ala Asn Gly Glu Ser Ala Ile Ala Ile Gly Leu Lys Ser Ser
145 150 155 160

Ser Gly Gly Lys Glu Ser Ile Val Leu Gly Asn Asn Ala Asn Thr Thr
165 170 175

Thr Gly Gln Thr Val Val Ile Gly Ala His Ala Ser Ala Lys Gly Gln
180 185 190

```
Gln Ser Val Ala Ile Gly Ala Asp Thr Lys Ala Asp Gly Tyr Gly Ser
        195                 200                 205

Ile Ser Ile Gly Gly Asp Asp Leu Lys Thr Thr Lys Tyr His Lys Gly
    210                 215                 220

Ser His Ser Ser Thr Thr Ala Lys Gly Lys Ala Ser Val Ala Ile Gly
225                 230                 235                 240

Gly Met Ser Leu Ala Gly Gly Glu Gly Ser Ile Val Leu Gly Pro Val
                245                 250                 255

Ala Ser Ala Ser His Val Glu Gly Ile Ala Ile Gly Ala Arg Ser Lys
            260                 265                 270

Ser Thr Ala Asp Tyr Gly Ile Ala Val Gly Gly Gly Ala Thr Ala Gly
        275                 280                 285

Lys Asn Ala Val Ala Val Gly Arg Glu Ser Lys Gly Thr Gly Thr Asn
    290                 295                 300

Ser Ile Ala Ile Gly Asn Ser Ala Arg Thr Thr Gly Ala Asp Ser Val
305                 310                 315                 320

Val Val Gly Ala Asn Ile Asn Val Thr Asp Gly Gln Leu Val Ala Ile
                325                 330                 335

Gly Tyr Gln Ala Ser Ala Lys Ser Arg Ser Thr Ala Leu Gly Tyr Lys
            340                 345                 350

Ala Ser Ala Gly Gly Arg Ser Ser Val Ala Val Gly Glu Glu Ala Lys
        355                 360                 365

Thr Thr Pro Asp Arg Ala Thr Ala Leu Gly Asn Asn Thr Val Val Ser
    370                 375                 380

Val Gly Gly Gly Val Ala Leu Gly Tyr Gly Ser Asn Ala Asn Thr Ala
385                 390                 395                 400

Gly Gly Val Glu Gly Leu Lys Gln Ala His Ser Val Thr Thr Glu Pro
                405                 410                 415

Ser Thr Asp Lys Asn Gly Phe Lys Ser Thr Glu Lys Val Asp Gly Asn
            420                 425                 430

Lys Ile Gly Ala Val Ser Val Gly Val Gly Ser Gly Ser Lys Leu Ile
        435                 440                 445

Lys Arg Gln Ile Thr Asn Val Ala Ala Gly Lys Glu Leu Thr Asp Ala
    450                 455                 460
```

```
Val Asn Val Ala Gln Leu Lys Ser Leu Thr Met Leu Ile Gly Gly Asp
465                 470                 475                 480

Asn Ser Ser Ser Gly Lys Val Gly Ile Trp Asp Gly Lys Leu Glu Val
                485                 490                 495

Lys Gly Thr Asn Gly Glu Ile Lys Thr Asn Ala Ser Gly Ser Thr Ile
            500                 505                 510

Thr Ile Ser Leu Asp Asp Lys Ile Lys Lys Gln Leu Ala Asp Ala Lys
        515                 520                 525

Ala Gly Ser Leu Thr Phe Lys Gly Glu Lys Thr Gly Thr Gly Thr Ile
    530                 535                 540

Thr Asn Asp Val Ser Gly Gln Lys Trp Asn Ala Asn Gln Asp Lys Thr
545                 550                 555                 560

Val Thr Ile Thr Ser Lys Glu Thr Tyr Gln Asn Gly Gly Val Arg Tyr
                565                 570                 575

Lys Gly Asp Asn Ile Glu Ile Tyr Arg Lys Asn Leu Asn Asn Gly Asn
            580                 585                 590

Thr Glu Phe His Val Leu Met Lys Asp Thr Pro Thr Phe Ser Ser Val
        595                 600                 605

Gln Tyr Gly Asn Asn Gly Pro Lys Ile Thr Ser Thr Gly Gly Asn Leu
    610                 615                 620

Lys Val Thr Gly Ala Asn Gly Thr Ser Pro Val Lys Ile Thr Asn Leu
625                 630                 635                 640

Ala Gln Gly Thr Gln Asn Asn Asp Ala Val Asn Tyr Met Gln Phe Ser
                645                 650                 655

Asn Ala Gly Trp Lys Leu Ala Ile Ala Gln Gly Thr Gly Gly Gln Ala
            660                 665                 670

Thr Pro Pro Thr Ala His Leu Ile Lys Ile Gly Asp Thr Ala Thr Phe
        675                 680                 685

Thr Ala Gly Asn Asn Ile Lys Leu Glu Gln Asn Asn Gly Asn Ile Thr
    690                 695                 700

Ile Ser Thr Ile Gly Lys Leu Ile Lys Lys Thr Glu Ser Leu Ala Asn
705                 710                 715                 720

Gly Asp Leu Lys Ile Thr Tyr Thr Asp Asp Thr His Asp Thr Ile Ala
                725                 730                 735
```

```
Lys Gly Lys Asp Gly Lys Asn Gly Ala Lys Gly Asp Gly Gly Glu Gln
            740                 745                 750

Gly Ser Ala Gly Pro Arg Gly Glu Ala Gly Pro Ala Gly Ser Gln Gly
        755                 760                 765

Ala Thr Gly Pro Val Gly Pro Lys Gly Asp Ala Gly Val Lys Gly Asp
    770                 775                 780

Arg Gly Glu Arg Gly Glu Ala Gly Ala Val Gly Pro Gln Asp Pro Ala
785                 790                 795                 800

Gly Ala Thr Gly Ser Ala Gly Pro Ala Gly Ala Arg Gly Glu Gln Gly
                805                 810                 815

Ser Lys Gly Asp Thr Gly Pro Lys Gly Asp Thr Gly Pro Lys Gly Glu
            820                 825                 830

Ala Gly Ser Thr Gly Ser Met Gly Pro Val Asp Pro Lys Gly Glu Lys
        835                 840                 845

Gly Asp Gln Asp Ser Met Gly Pro Ala Glu Pro Gln Gly Pro Thr Gly
    850                 855                 860

Pro Thr Gly Pro Gln Gly Pro Thr Gly Pro Thr Gly Pro Gln Gly Pro
865                 870                 875                 880

Thr Gly Pro Thr Gly Pro Gln Gly Pro Ala Ser Pro Thr Gly Ser Gln
                885                 890                 895

Gly Pro Ala Ser Pro Thr Gly Ser Gln Gly Pro Ala Gly Pro Thr Gly
            900                 905                 910

Pro Ala Gly Pro Gln Gly Pro Thr Gly Pro Thr Gly Pro Ala Gly Pro
        915                 920                 925

Thr Gly Pro Gln Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Pro Gln Gly Pro Gln
    930                 935                 940

Gly Pro Ala Gly Pro Gln Gly Pro Ala Gly Pro Thr Gly Pro Ala Gly
945                 950                 955                 960

Pro Lys Gly Glu Asn Val Gly Ser Gly Leu Gly Leu Lys Asp Asp Ala
                965                 970                 975

Glu Ser Asn Lys Thr Ala Leu Thr Pro Thr Asp Ala Gln Lys Ala Ile
            980                 985                 990

Ala Gly Asp Asn Lys Asp Gly Lys  Gly Gly Leu Leu Ala  Gln Thr Gly
        995                 1000                1005
```

```
Asn Ala  Leu Asn Asn Ala Ala  Thr Val Lys Asp Leu  Gln Ala Ile
    1010                1015                1020

Ala Gln  Ala Gly Leu Asp Leu  Thr Gly Asn Asn Ala  Asp Thr Thr
    1025                1030                1035

Val His  Arg Pro Leu Gly Thr  Lys Leu Thr Val Glu  Gly Glu Gly
    1040                1045                1050

Lys Trp  Asn Gly Lys Asp Ser  Ala Ala Asn Asn Leu  Tyr Val Glu
    1055                1060                1065

Ala Gln  Glu Ala Asp Asn Lys  Leu Val Val Lys Met  Asn Arg Asp
    1070                1075                1080

Leu Thr  Asn Leu Asn Ser Val  Thr Leu Gly Thr Ala  Thr Met Thr
    1085                1090                1095

Gly Asp  Lys Asn Thr Ile Asn  Leu Thr Gly Ala Gly  Glu Lys Val
    1100                1105                1110

Glu Glu  Glu Phe Val Lys Trp  Asp Pro Val Thr Lys  Gln Pro Ile
    1115                1120                1125

Leu Asp  Glu Asn Gly Asn Leu  Gln Lys Tyr Lys Glu  Lys Val Asp
    1130                1135                1140

Pro Arg  Val Lys Leu Ser Gly  Ile Ala Asp Gly Asp  Ile Ser Pro
    1145                1150                1155

Asn Ser  Thr Asp Ala Val Asn  Gly Arg Gln Val Tyr  Val Leu Thr
    1160                1165                1170

Asn Arg  Ile Arg Phe Phe His  Thr Asn Asp Gly His  Asn Ala Glu
    1175                1180                1185

Glu Gln  Ile Asn His Lys Ser  Asn Thr Val Asp Ser  Ile Ala Ser
    1190                1195                1200

Gly Ser  Tyr Ser Thr Ala Val  Gly Tyr Lys Ala His  Ala Lys Gly
    1205                1210                1215

Asp Arg  Ala Val Ala Phe Gly  Asn Ser Thr Leu Ala  Gly Ile Gln
    1220                1225                1230

Ser Val  Ala Ile Gly Asn Val  Ala Ile Ala Ser Gly  Glu Lys Ser
    1235                1240                1245

Ile Ala  Ile Gly Asp Asn Ala  Lys Ala Val Gly Asn  Gln Ser Ile
    1250                1255                1260
```

Ser Ile Gly Thr Gly Asn Val Val Asn Gly Asn Asn Ser Gly Ala
1265 1270 1275

Phe Gly Asp Pro Ser Val Ile Asn Ala Asp Asn Ser Tyr Ser Val
1280 1285 1290

Gly Asn Asn Asn Thr Ile Glu Asn Glu Asn Val Phe Ala Leu Gly
1295 1300 1305

Asn Lys Ile Thr Asn Thr Thr Asn Asn Ser Val Phe Leu Gly Thr
1310 1315 1320

Asn Ser Gly Tyr Val Ala Ala Gly Ala Thr Thr Ala Gly Ala Gly
1325 1330 1335

Ala Leu Glu Tyr Gln Val Ile Gly Gly Val Tyr Asn Ala Tyr Ala
1340 1345 1350

Gly Gly Lys Ala Thr Glu Val Val Gly Val Val Ser Val Gly Asn
1355 1360 1365

Val Asp Ser Asp Gly Lys Met Glu Thr Arg Arg Ile Gln Asn Val
1370 1375 1380

Ala Pro Gly Leu Ile Ser Glu Gln Ser Thr Asp Ala Ile Asn Gly
1385 1390 1395

Ser Gln Leu Tyr Ser Leu Ile Ser Gln His Lys Val His Met Gly
1400 1405 1410

Asp Ile His Asn Lys Ile Asn Arg Asn Asn Lys Ala Leu Arg Ala
1415 1420 1425

Gly Ile Ala Gly Ser Asn Ala Ala Ala Gly Leu Pro Gln Val Tyr
1430 1435 1440

Leu Pro Gly Lys Ser Met Ile Ala Ala Ser Ala Gly Thr Phe Lys
1445 1450 1455

Gly Gln Ser Ala Leu Ala Val Gly Tyr Ser Arg Ala Ser Asp Asn
1460 1465 1470

Gly Lys Leu Ile Leu Lys Leu Gln Gly Asn Ala Asn Thr Ser Gly
1475 1480 1485

Glu Met Gly Gly Ser Val Gly Val Gly Tyr Gln Trp
1490 1495 1500

<210> 7
<211> 7236
<212> ADN

<213> Haemophilus parasuis

<400> 7

atgaataaaa tatttagagt tatttggagt catgctcaac aggcttgggt ggttgtatct 60

gagttagtaa agtctcatac caaaacatcc gcttacacgg ataaaagagc tcaagtatgc 120

acctcagatt atttttaga taaacagcaa gataaattta aattaagtct tttaagtcta 180

gtattactag gtatattttt tagttcagta ggttcagctg catatcttca agatggtgct 240

aatgagggat cgaatatagg aactgacgac ggtactattg gtattggtca agagagtagg 300

gcttcgtatg gtgctgttgc tatcggtcag aaggcaaaag ctgaagctag gcataatatt 360

gcgataggtt atggagcaga ttcaggaaca caagtaaact ctcttgcgat aggctaccgc 420

actacagtaa gtgggactgg agcaattgcc ttaggcaaag aagccaattc gacaaatagt 480

caaacaattg ccatcgggag tgattcaaaa gcgagcggag atgaatctat tgccttaggc 540

ggacaagcca attcgacaaa taatcaaaca attgccatcg ggagtgattc aaaagcgagc 600

ggagaacaat ctattgtctt aggcacaggg gccagtgtga caggtactca aacaattgta 660

ataggcgcac gtgctagtgc aagtgggcac caatctgttg ctatcggggc aaatacccaa 720

gcgcaggggt atggctccat atcaatcggt ggagatgatt tagctacaac gaaatatcaa 780

gatgatgctc aagactattc ccaaacaaca attgcgagag gtgatgcctc tgttgctatt 840

gggggtaggt cttcggctag tggcgacgga tctattgttg taggtccttt agcatctgca 900

actcatgctg aaggcattgc tatcggtgcg agaagtaggt ctaacaatga gtacggtatt 960

gcggttggtg gtggtgcaca tgctggaaag cactccattg ctgttggtaa aagtgctact 1020

gcaagtcaaa gaggagcttc cgcattcggt gaagaggcac gagcagtcgg acagtttaca 1080

acagcattgg ggagttatgc ggaagcagaa acgcaagatg gcgttgctct aggttatcga 1140

tccaaaacta gtcgtcagtc agggcgagca ggttggaaac cagataatac aaattattct 1200

attaacggaa gtacattatc tgctacgcat gcagcggtag cagtaggtga tgacctcacc 1260

gtcactcgtc aaattaccag tgttgctgca gggacagcag atactgacgc agcaaacgtg 1320

gcgcaattaa aagcactgac tttaaagatc agtggcgata gaaatacgca gggtcacaca 1380

acattttata acgaaacgct ctcaattgta ggggctgatg gtattagtac ggcagttgag 1440

cagagaaatg gcaattcaaa aattaccatt actggctcaa aaacgtattt tcatactaac 1500

tataacgatc agtctcaagg tcggggagat cctacgacta atttcggcac aattactgac 1560

aaagctggag ctacaggaac ctatgcaata acagcagggg taaatgcctc tgcggctgga 1620

aattatggta ttgcgatggg gtataagagt aatgctagtg cttatgctgt tgctcttggt 1680

agtgaatcga aaggtgctgg gacagattcc attgcgatag gtaatcttgc gagaacaaca 1740

ggggtagact ctgttgttgt gggtgcccat atcaatgtga caggtcaaaa atcagtggca 1800

gttggacgcc aagcaaatgc tagagattat tctactgcct tgggttataa agcctctgcc 1860

aatggtacgt actctgttgc tgtgggtgaa aatgccacga taaatgtaaa tgctgctaga 1920

tcaaccgcac ttggtcataa taccgttgtc accgtgggtg gcggtgtggc attaggttat 1980

ggatctagtg caagtacagc tggcggtgta gtggggttaa aacaagctca ttctgtcaca 2040

acgggaacaa gcactgaagc taacggcttt aaatccacac aaaaggttga tggtaataat 2100

attggtgcag tttctgtggg tggtacaacc atcaaacgcc aaatcgtcaa tgtggcggct 2160

ggtacacaag ataccgatgc ggtaaacgtg gcacagctta aatctttgac gatgaaaatt 2220

gctggtgata ccaatactaa tctacagcca aaagtggggt tgtgggatgg tacgcttaaa 2280

gtgctaggca caaatggcga aatcaagacc aatgcgtctg gctcaaccat tacaatatca 2340

ctagacgata cgattaaaaa taaattagct gatgccagag caggaagttt gatattcaag 2400

ggcgaaaaaa caaataacgg tacaacaaat gatgttttgg gtcaaaaatg gaatgccaac 2460

aaagatgaga ccgttaccat taaaagtgac gaaacatacc taaacggtgg tgttcgatac 2520

aaaggcgata acattgaaat ttatcgtaga aatctagaat tccatgtatt gatgaaagat 2580

gcaccaacat tcagcagcgt tcaatatggc gataatggac ctaagattac cagcaccact 2640

ggcggtaatc taaaagtaac aggtacagac ggcacttccc cagttaagat caccaattta 2700

gcacaaggta cacaaaataa cgatgcggtg aactacatgc aattttcaaa tgctggttgg 2760

aaacttgcaa ttgctccggg agcgggtggt caagcaactc cacctggggc acatcttatc 2820

aaaataaacg ataccgtaac ctttaccgct ggaaataata ttaaattaga acaagcgggc 2880

ggaaatatta cgatttctac gattggtaag ttaattaaag agactaaaac cttagataat 2940

ggcgatctaa aaattaccta tacagataat acggatagca tcatcaaaaa aggtgaaaaa 3000

ggagatacag gtcctagagg tgaaacaggc cctgcgggtc cgattggtcc agtgggtcca 3060

gcaggggcta ggggtgagcg aggccctgca ggtgtagctg gacctaaggg tgagaaaggt 3120

gatccaggac caaaaggcga aactggtcca acaggtccga gggggccagt gggtccacaa 3180

ggaccgcagg gaaaagcggg tgctcaggga cagaagggtg agcgaggaga aacaggccct 3240

gcaggtgcag ttggaccaca aggtgtacct ggccctgcgg gtccagcagg gcctaggggt 3300

gagcgaggcg aaccaggaca aacgggtcca gcaggcccag cgggagagcg aggcgagcgg 3360

ggtcctaaag gagatagagg tccaaaaggt gatacaggtg agagaggtgc aactggccct 3420

gcgggtccga tgggtccagc aggcccagcg ggagagcgag gtgcacctgg tcctgcgggt 3480

ccaaaaggag atgcaggaga aaaaggcgat aagggtgccc gtggtgaagc aggaccaatg 3540

ggccctcaag gtcctagagg tgagcaaggt ctaagaggtg aacgaggccc agcgggtcct 3600

agaggcgaaa ctggtttaac aggtccgagg ggtccagtgg gaccacaagg accgcaagga 3660

acaccgggta ctccgggaca gaaggggat aaaggcgatc caggacctgc gggtccagca 3720

gggcctaggg gtgagcgagg agaaactggc cctgcgggtc cgatgggtcc agcaggccca 3780

gcgggagagc gaggtgcacc tggtcctgcg ggtccaaaag gagatgcagg agaaaaaggc 3840

gataagggtg cccgtggtga agcaggacca atgggccctc aaggtcctag aggtgagcaa 3900

ggtctaagag gtgaacgagg cccagcgggt cctagaggcg aaactggttt aacaggtccg 3960

aggggtccag tgggaccaca aggaccgcaa ggaacaccgg gtactccggg acagaagggg 4020

gataaaggcg atccaggacc tgcgggtcca gcagggccta ggggtgagcg aggagaaact 4080

ggccctgcag gtgcagctgg tcctgcgggt cctagaggcg aacgagggct tccaggggta 4140

gcaggtccta agggcgatag aggcgaagct ggtcctagag gcgaagctgg tcctgctgga 4200

gcaacaggac cacaaggtcc aaaaggagat aatggagctc caggtcctag gggagagaaa 4260

ggtgaacctg gccctgcggg tccgattggt ccagtgggtc cagcaggggc tgctggtcca 4320

gcaggtccag cgggagagcg aggccctgcg ggtgagcgag gagaaactgg ccctgcaggt 4380

gcagctggtc ctgctggtcc agcaggagca gtgggccctc aaggtcctac gggtgcaact 4440

ggacctgcgg gtccagtagg gccacgagga ccacagggaa cagcgggtgc tcagggacct 4500

aagggtgagc gaggccctgc aggtgaaact ggacctaagg gtgagaaagg tgatccagga 4560

ccaaaaggcg aaactggtcc aacaggtcca gtgggtccag caggaccagc gggagagcga 4620

ggcgagcagg gtcctagggg ggaacaaggt gcaactggcc ctgcgggtcc aacggggcct 4680

aggggtgaac cgggtccaac gggaccacaa ggaccgcaag gaacaccggg tactccggga 4740

cagaaggggg ataaaggcga tccaggacaa gcgggtccag caggaccacg aggccctgca 4800

ggtgcagctg gacctgcggg cccagcaggg cctaggggtg accgaggaga aactggtcct 4860

gcgggtccaa caggggctaa gggtgaacag ggtcaaaaag gagatacagg tccaatgggg 4920

cctgctggtc caaaaggtga tgcaggtcct agaggcgaag ctggtcctgc tggagcaaca 4980

ggaccacaag gtccaaaagg agataatgga gctacaggtc ctaggggaga gaaaggtgaa 5040

cctggccctg cgggtccgat tggtccagtg ggtccagcag gggctgctgg tccagcagga 5100

ccacgaggac ctgcaggtgc agctggacct aagggtgaca aaggtgatac tggtcagaaa 5160

ggtgaaaaag gagatcgtgg tgaaaaaggt ctaaaaggcg atagaggtga aactggccct 5220

agaggcgaag ctggtcctag aggcgaagct ggtcctgctg gagcaacagg accacaaggt 5280

ccaaaaggag ataatggagc tccaggtcct aggggagaga aaggtgaacc tggccctgcg 5340

ggtccgattg gtccagtggg tccagcaggg gctgctggtc cagcaggtcc agcgggagag 5400

cgaggccctg cgggtgagcg aggagaaact ggccctgcgg gtccaacagg ggctaagggt 5460

gaacagggtc ctgaaggtaa acaaggtatt caaggacctg cgggtccagc agggcctagg 5520

ggtgagcgag gagaaactgg ccctgcaggt gcagctggtc ctgctggtcc agcaggagca 5580

gtgggccctc aaggtcctac gggtgcaact ggacctgcgg gtccagtagg gccacgagga 5640

ccacagggaa cagcgggtgc tcagggacct aagggtgagc gaggccctgc aggtgaaact 5700

ggacctaagg gtgagaaagg tgatccagga ccaaaaggcg aaactggtcc aacaggtcca 5760

gtgggtccag caggaccagc gggagagcga ggcgagcagg gtcctagggg ggaacaaggt 5820

gcaactggcc ctgcgggtcc agcaggacca cgaggccctg caggtgcagc tggacctaag 5880

ggtgacaaag gtgatactgg tcagaaaggt gaaactggcc ctgcgggtcc agtaggtcca 5940

actggaccac aaggtgcacc tggtcctgcg ggcccagcag gcccagcggg agagcgaggc 6000

cctacgggtc ctaaaggaga tgcaggtcca aaaggagata caggtcagaa aggagaaact 6060

ggccctgcgg gtccagcagg ggctaagggt gaaccgggtc ctagaggtga gcaaggtatt 6120

caaggaccta cgggtccaac gggaccacaa ggaccgcagg gaacagcggg tattcaggga 6180

cctaagggtg agcgaggaaa tgtgagtgtc agcggtttac cgatcgagta tgcaacggaa 6240

gacggcaaat caattatcaa tatgggcggt aatttctatt tggaagaacc tgctaaagat 6300

ggttcgatta agttaattcc agtggtgaat gttaaaggta aattctcaac caaaacgcaa 6360

aatccagatg gcagtattac gcttaagtca ttagcagtaa aagtgaattt ggcaaatgaa 6420

actccgatgg tattaggtaa tgtcgctgaa ggggtagcag atacggacgc tgttaatgtg 6480

aaacagttga aatctgcgaa aactgaagtg gaatctaccg atcacagtgt ggtgattaaa 6540

gagcgtcagg gcgataatca gcaaatcgtg tatgatttgg cggttgctaa aacgaaactc 6600

actgcctcta aggataaacg caccattagt gcagcagata aaggcaacca ttttgcgaca 6660

ggagatgaag tcgcagtagc aattaatacc gcaacagcag ccgcaagaac tgaagttgaa 6720

gcgggtaaaa atgtgaaagt gacttcaaaa acgggggcaa atggtcagaa tatttacaat 6780

gtgagcgtgt ttggagattt aagcgacatt acttcaatta gtaatggcga taccaaagta 6840

tctttaggta aagataagca aggaaatcca gttgtaaata tgaatggtgc cagaattacc 6900

aacgttggag atggtagtgc tgagggcgat attgtgaatg tgcgtcagct caacaaagtg 6960

gtttcttctg tgaatacagg atttaatcaa ttatcaagag atattgttaa tgcaagagcg 7020

ggtattgctt ctgctggggc gatggctaat ttgccacaaa tttctttacc aggtaaaagt 7080

gctatttctg tttctaatgc acaatatcgc gggcaatctg cctatgctat aggttattcc 7140

aaaatttctg ataatggcaa atggcttatt cgagcgtctg ttagcagtaa tactcagcgg 7200

gatactatga ttggaggagg ggtaggtttt gtgtgg 7236

<210> 8
<211> 2412
<212> PRT
<213> haemophilus parasuis

<400> 8

Met Asn Lys Ile Phe Arg Val Ile Trp Ser His Ala Gln Gln Ala Trp
1 5 10 15

Val Val Val Ser Glu Leu Val Lys Ser His Thr Lys Thr Ser Ala Tyr
20 25 30

Thr Asp Lys Arg Ala Gln Val Cys Thr Ser Asp Tyr Phe Leu Asp Lys
35 40 45

Gln Gln Asp Lys Phe Lys Leu Ser Leu Leu Ser Leu Val Leu Leu Gly
50 55 60

Ile Phe Phe Ser Ser Val Gly Ser Ala Ala Tyr Leu Gln Asp Gly Ala
65 70 75 80

```
Asn Glu Gly Ser Asn Ile Gly Thr Asp Asp Gly Thr Ile Gly Ile Gly
                85                  90                  95

Gln Glu Ser Arg Ala Ser Tyr Gly Ala Val Ala Ile Gly Gln Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Ala Glu Ala Arg His Asn Ile Ala Ile Gly Tyr Gly Ala Asp Ser
        115                 120                 125

Gly Thr Gln Val Asn Ser Leu Ala Ile Gly Tyr Arg Thr Thr Val Ser
    130                 135                 140

Gly Thr Gly Ala Ile Ala Leu Gly Lys Glu Ala Asn Ser Thr Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gln Thr Ile Ala Ile Gly Ser Asp Ser Lys Ala Ser Gly Asp Glu Ser
                165                 170                 175

Ile Ala Leu Gly Gly Gln Ala Asn Ser Thr Asn Asn Gln Thr Ile Ala
            180                 185                 190

Ile Gly Ser Asp Ser Lys Ala Ser Gly Glu Gln Ser Ile Val Leu Gly
        195                 200                 205

Thr Gly Ala Ser Val Thr Gly Thr Gln Thr Ile Val Ile Gly Ala Arg
    210                 215                 220

Ala Ser Ala Ser Gly His Gln Ser Val Ala Ile Gly Ala Asn Thr Gln
225                 230                 235                 240

Ala Gln Gly Tyr Gly Ser Ile Ser Ile Gly Gly Asp Asp Leu Ala Thr
                245                 250                 255

Thr Lys Tyr Gln Asp Asp Ala Gln Asp Tyr Ser Gln Thr Thr Ile Ala
            260                 265                 270

Arg Gly Asp Ala Ser Val Ala Ile Gly Gly Arg Ser Ser Ala Ser Gly
        275                 280                 285

Asp Gly Ser Ile Val Val Gly Pro Leu Ala Ser Ala Thr His Ala Glu
    290                 295                 300

Gly Ile Ala Ile Gly Ala Arg Ser Arg Ser Asn Asn Glu Tyr Gly Ile
305                 310                 315                 320

Ala Val Gly Gly Gly Ala His Ala Gly Lys His Ser Ile Ala Val Gly
                325                 330                 335

Lys Ser Ala Thr Ala Ser Gln Arg Gly Ala Ser Ala Phe Gly Glu Glu
            340                 345                 350
```

```
Ala Arg Ala Val Gly Gln Phe Thr Thr Ala Leu Gly Ser Tyr Ala Glu
        355                 360                 365

Ala Glu Thr Gln Asp Gly Val Ala Leu Gly Tyr Arg Ser Lys Thr Ser
    370                 375                 380

Arg Gln Ser Gly Arg Ala Gly Trp Lys Pro Asp Asn Thr Asn Tyr Ser
385                 390                 395                 400

Ile Asn Gly Ser Thr Leu Ser Ala Thr His Ala Ala Val Ala Val Gly
                405                 410                 415

Asp Asp Leu Thr Val Thr Arg Gln Ile Thr Ser Val Ala Ala Gly Thr
            420                 425                 430

Ala Asp Thr Asp Ala Ala Asn Val Ala Gln Leu Lys Ala Leu Thr Leu
        435                 440                 445

Lys Ile Ser Gly Asp Arg Asn Thr Gln Gly His Thr Thr Phe Tyr Asn
    450                 455                 460

Glu Thr Leu Ser Ile Val Gly Ala Asp Gly Ile Ser Thr Ala Val Glu
465                 470                 475                 480

Gln Arg Asn Gly Asn Ser Lys Ile Thr Ile Thr Gly Ser Lys Thr Tyr
                485                 490                 495

Phe His Thr Asn Tyr Asn Asp Gln Ser Gln Gly Arg Gly Asp Pro Thr
            500                 505                 510

Thr Asn Phe Gly Thr Ile Thr Asp Lys Ala Gly Ala Thr Gly Thr Tyr
        515                 520                 525

Ala Ile Thr Ala Gly Val Asn Ala Ser Ala Ala Gly Asn Tyr Gly Ile
    530                 535                 540

Ala Met Gly Tyr Lys Ser Asn Ala Ser Ala Tyr Ala Val Ala Leu Gly
545                 550                 555                 560

Ser Glu Ser Lys Gly Ala Gly Thr Asp Ser Ile Ala Ile Gly Asn Leu
                565                 570                 575

Ala Arg Thr Thr Gly Val Asp Ser Val Val Val Gly Ala His Ile Asn
            580                 585                 590

Val Thr Gly Gln Lys Ser Val Ala Val Gly Arg Gln Ala Asn Ala Arg
        595                 600                 605

Asp Tyr Ser Thr Ala Leu Gly Tyr Lys Ala Ser Ala Asn Gly Thr Tyr
    610                 615                 620
```

```
Ser Val Ala Val Gly Glu Asn Ala Thr Ile Asn Val Asn Ala Ala Arg
625                 630                 635                 640

Ser Thr Ala Leu Gly His Asn Thr Val Val Thr Val Gly Gly Gly Val
                645                 650                 655

Ala Leu Gly Tyr Gly Ser Ser Ala Ser Thr Ala Gly Gly Val Val Gly
            660                 665                 670

Leu Lys Gln Ala His Ser Val Thr Thr Gly Thr Ser Thr Glu Ala Asn
        675                 680                 685

Gly Phe Lys Ser Thr Gln Lys Val Asp Gly Asn Asn Ile Gly Ala Val
    690                 695                 700

Ser Val Gly Gly Thr Thr Ile Lys Arg Gln Ile Val Asn Val Ala Ala
705                 710                 715                 720

Gly Thr Gln Asp Thr Asp Ala Val Asn Val Ala Gln Leu Lys Ser Leu
                725                 730                 735

Thr Met Lys Ile Ala Gly Asp Thr Asn Thr Asn Leu Gln Pro Lys Val
            740                 745                 750

Gly Leu Trp Asp Gly Thr Leu Lys Val Leu Gly Thr Asn Gly Glu Ile
        755                 760                 765

Lys Thr Asn Ala Ser Gly Ser Thr Ile Thr Ile Ser Leu Asp Asp Thr
    770                 775                 780

Ile Lys Asn Lys Leu Ala Asp Ala Arg Ala Gly Ser Leu Ile Phe Lys
785                 790                 795                 800

Gly Glu Lys Thr Asn Asn Gly Thr Thr Asn Asp Val Leu Gly Gln Lys
                805                 810                 815

Trp Asn Ala Asn Lys Asp Glu Thr Val Thr Ile Lys Ser Asp Glu Thr
            820                 825                 830

Tyr Leu Asn Gly Gly Val Arg Tyr Lys Gly Asp Asn Ile Glu Ile Tyr
        835                 840                 845

Arg Arg Asn Leu Glu Phe His Val Leu Met Lys Asp Ala Pro Thr Phe
    850                 855                 860

Ser Ser Val Gln Tyr Gly Asp Asn Gly Pro Lys Ile Thr Ser Thr Thr
865                 870                 875                 880

Gly Gly Asn Leu Lys Val Thr Gly Thr Asp Gly Thr Ser Pro Val Lys
                885                 890                 895
```

```
Ile Thr Asn Leu Ala Gln Gly Thr Gln Asn Asn Asp Ala Val Asn Tyr
            900                 905                 910

Met Gln Phe Ser Asn Ala Gly Trp Lys Leu Ala Ile Ala Pro Gly Ala
        915                 920                 925

Gly Gly Gln Ala Thr Pro Pro Gly Ala His Leu Ile Lys Ile Asn Asp
    930                 935                 940

Thr Val Thr Phe Thr Ala Gly Asn Asn Ile Lys Leu Glu Gln Ala Gly
945                 950                 955                 960

Gly Asn Ile Thr Ile Ser Thr Ile Gly Lys Leu Ile Lys Glu Thr Lys
                965                 970                 975

Thr Leu Asp Asn Gly Asp Leu Lys Ile Thr Tyr Thr Asp Asn Thr Asp
            980                 985                 990

Ser Ile Ile Lys Lys Gly Glu Lys  Gly Asp Thr Gly Pro  Arg Gly Glu
        995                 1000                1005

Thr Gly  Pro Ala Gly Pro Ile  Gly Pro Val Gly Pro  Ala Gly Ala
    1010                1015                1020

Arg Gly  Glu Arg Gly Pro Ala  Gly Val Ala Gly Pro  Lys Gly Glu
    1025                1030                1035

Lys Gly  Asp Pro Gly Pro Lys  Gly Glu Thr Gly Pro  Thr Gly Pro
    1040                1045                1050

Arg Gly  Pro Val Gly Pro Gln  Gly Pro Gln Gly Lys  Ala Gly Ala
    1055                1060                1065

Gln Gly  Gln Lys Gly Glu Arg  Gly Glu Thr Gly Pro  Ala Gly Ala
    1070                1075                1080

Val Gly  Pro Gln Gly Val Pro  Gly Pro Ala Gly Pro  Ala Gly Pro
    1085                1090                1095

Arg Gly  Glu Arg Gly Glu Pro  Gly Gln Thr Gly Pro  Ala Gly Pro
    1100                1105                1110

Ala Gly  Glu Arg Gly Glu Arg  Gly Pro Lys Gly Asp  Arg Gly Pro
    1115                1120                1125

Lys Gly  Asp Thr Gly Glu Arg  Gly Ala Thr Gly Pro  Ala Gly Pro
    1130                1135                1140

Met Gly  Pro Ala Gly Pro Ala  Gly Glu Arg Gly Ala  Pro Gly Pro
    1145                1150                1155
```

```
Ala Gly  Pro Lys Gly Asp Ala  Gly Glu Lys Gly Asp  Lys Gly Ala
    1160                 1165                 1170

Arg Gly  Glu Ala Gly Pro Met  Gly Pro Gln Gly Pro  Arg Gly Glu
    1175                 1180                 1185

Gln Gly  Leu Arg Gly Glu Arg  Gly Pro Ala Gly Pro  Arg Gly Glu
    1190                 1195                 1200

Thr Gly  Leu Thr Gly Pro Arg  Gly Pro Val Gly Pro  Gln Gly Pro
    1205                 1210                 1215

Gln Gly  Thr Pro Gly Thr Pro  Gly Gln Lys Gly Asp  Lys Gly Asp
    1220                 1225                 1230

Pro Gly  Pro Ala Gly Pro Ala  Gly Pro Arg Gly Glu  Arg Gly Glu
    1235                 1240                 1245

Thr Gly  Pro Ala Gly Pro Met  Gly Pro Ala Gly Pro  Ala Gly Glu
    1250                 1255                 1260

Arg Gly  Ala Pro Gly Pro Ala  Gly Pro Lys Gly Asp  Ala Gly Glu
    1265                 1270                 1275

Lys Gly  Asp Lys Gly Ala Arg  Gly Glu Ala Gly Pro  Met Gly Pro
    1280                 1285                 1290

Gln Gly  Pro Arg Gly Glu Gln  Gly Leu Arg Gly Glu  Arg Gly Pro
    1295                 1300                 1305

Ala Gly  Pro Arg Gly Glu Thr  Gly Leu Thr Gly Pro  Arg Gly Pro
    1310                 1315                 1320

Val Gly  Pro Gln Gly Pro Gln  Gly Thr Pro Gly Thr  Pro Gly Gln
    1325                 1330                 1335

Lys Gly  Asp Lys Gly Asp Pro  Gly Pro Ala Gly Pro  Ala Gly Pro
    1340                 1345                 1350

Arg Gly  Glu Arg Gly Glu Thr  Gly Pro Ala Gly Ala  Ala Gly Pro
    1355                 1360                 1365

Ala Gly  Pro Arg Gly Glu Arg  Gly Leu Pro Gly Val  Ala Gly Pro
    1370                 1375                 1380

Lys Gly  Asp Arg Gly Glu Ala  Gly Pro Arg Gly Glu  Ala Gly Pro
    1385                 1390                 1395

Ala Gly  Ala Thr Gly Pro Gln  Gly Pro Lys Gly Asp  Asn Gly Ala
    1400                 1405                 1410
```

```
Pro Gly  Pro Arg Gly Glu Lys  Gly Glu Pro Gly Pro  Ala Gly Pro
    1415                 1420                 1425

Ile Gly  Pro Val Gly Pro Ala  Gly Ala Ala Gly Pro  Ala Gly Pro
    1430                 1435                 1440

Ala Gly  Glu Arg Gly Pro Ala  Gly Glu Arg Gly Glu  Thr Gly Pro
    1445                 1450                 1455

Ala Gly  Ala Ala Gly Pro Ala  Gly Pro Ala Gly Ala  Val Gly Pro
    1460                 1465                 1470

Gln Gly  Pro Thr Gly Ala Thr  Gly Pro Ala Gly Pro  Val Gly Pro
    1475                 1480                 1485

Arg Gly  Pro Gln Gly Thr Ala  Gly Ala Gln Gly Pro  Lys Gly Glu
    1490                 1495                 1500

Arg Gly  Pro Ala Gly Glu Thr  Gly Pro Lys Gly Glu  Lys Gly Asp
    1505                 1510                 1515

Pro Gly  Pro Lys Gly Glu Thr  Gly Pro Thr Gly Pro  Val Gly Pro
    1520                 1525                 1530

Ala Gly  Pro Ala Gly Glu Arg  Gly Glu Gln Gly Pro  Arg Gly Glu
    1535                 1540                 1545

Gln Gly  Ala Thr Gly Pro Ala  Gly Pro Thr Gly Pro  Arg Gly Glu
    1550                 1555                 1560

Pro Gly  Pro Thr Gly Pro Gln  Gly Pro Gln Gly Thr  Pro Gly Thr
    1565                 1570                 1575

Pro Gly  Gln Lys Gly Asp Lys  Gly Asp Pro Gly Gln  Ala Gly Pro
    1580                 1585                 1590

Ala Gly  Pro Arg Gly Pro Ala  Gly Ala Ala Gly Pro  Ala Gly Pro
    1595                 1600                 1605

Ala Gly  Pro Arg Gly Asp Arg  Gly Glu Thr Gly Pro  Ala Gly Pro
    1610                 1615                 1620

Thr Gly  Ala Lys Gly Glu Gln  Gly Gln Lys Gly Asp  Thr Gly Pro
    1625                 1630                 1635

Met Gly  Pro Ala Gly Pro Lys  Gly Asp Ala Gly Pro  Arg Gly Glu
    1640                 1645                 1650

Ala Gly  Pro Ala Gly Ala Thr  Gly Pro Gln Gly Pro  Lys Gly Asp
    1655                 1660                 1665
```

```
Asn Gly  Ala Thr Gly Pro Arg  Gly Glu Lys Gly Glu  Pro Gly Pro
    1670                 1675                 1680

Ala Gly  Pro Ile Gly Pro Val  Gly Pro Ala Gly Ala  Ala Gly Pro
    1685                 1690                 1695

Ala Gly  Pro Arg Gly Pro Ala  Gly Ala Ala Gly Pro  Lys Gly Asp
    1700                 1705                 1710

Lys Gly  Asp Thr Gly Gln Lys  Gly Glu Lys Gly Asp  Arg Gly Glu
    1715                 1720                 1725

Lys Gly  Leu Lys Gly Asp Arg  Gly Glu Thr Gly Pro  Arg Gly Glu
    1730                 1735                 1740

Ala Gly  Pro Arg Gly Glu Ala  Gly Pro Ala Gly Ala  Thr Gly Pro
    1745                 1750                 1755

Gln Gly  Pro Lys Gly Asp Asn  Gly Ala Pro Gly Pro  Arg Gly Glu
    1760                 1765                 1770

Lys Gly  Glu Pro Gly Pro Ala  Gly Pro Ile Gly Pro  Val Gly Pro
    1775                 1780                 1785

Ala Gly  Ala Ala Gly Pro Ala  Gly Pro Ala Gly Glu  Arg Gly Pro
    1790                 1795                 1800

Ala Gly  Glu Arg Gly Glu Thr  Gly Pro Ala Gly Pro  Thr Gly Ala
    1805                 1810                 1815

Lys Gly  Glu Gln Gly Pro Glu  Gly Lys Gln Gly Ile  Gln Gly Pro
    1820                 1825                 1830

Ala Gly  Pro Ala Gly Pro Arg  Gly Glu Arg Gly Glu  Thr Gly Pro
    1835                 1840                 1845

Ala Gly  Ala Ala Gly Pro Ala  Gly Pro Ala Gly Ala  Val Gly Pro
    1850                 1855                 1860

Gln Gly  Pro Thr Gly Ala Thr  Gly Pro Ala Gly Pro  Val Gly Pro
    1865                 1870                 1875

Arg Gly  Pro Gln Gly Thr Ala  Gly Ala Gln Gly Pro  Lys Gly Glu
    1880                 1885                 1890

Arg Gly  Pro Ala Gly Glu Thr  Gly Pro Lys Gly Glu  Lys Gly Asp
    1895                 1900                 1905

Pro Gly  Pro Lys Gly Glu Thr  Gly Pro Thr Gly Pro  Val Gly Pro
    1910                 1915                 1920
```

```
Ala Gly Pro Ala Gly Glu Arg Gly Glu Gln Gly Pro Arg Gly Glu
    1925                1930                1935

Gln Gly Ala Thr Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly Pro
    1940                1945                1950

Ala Gly Ala Ala Gly Pro Lys Gly Asp Lys Gly Asp Thr Gly Gln
    1955                1960                1965

Lys Gly Glu Thr Gly Pro Ala Gly Pro Val Gly Pro Thr Gly Pro
    1970                1975                1980

Gln Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Glu
    1985                1990                1995

Arg Gly Pro Thr Gly Pro Lys Gly Asp Ala Gly Pro Lys Gly Asp
    2000                2005                2010

Thr Gly Gln Lys Gly Glu Thr Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Ala
    2015                2020                2025

Lys Gly Glu Pro Gly Pro Arg Gly Glu Gln Gly Ile Gln Gly Pro
    2030                2035                2040

Thr Gly Pro Thr Gly Pro Gln Gly Pro Gln Gly Thr Ala Gly Ile
    2045                2050                2055

Gln Gly Pro Lys Gly Glu Arg Gly Asn Val Ser Val Ser Gly Leu
    2060                2065                2070

Pro Ile Glu Tyr Ala Thr Glu Asp Gly Lys Ser Ile Ile Asn Met
    2075                2080                2085

Gly Gly Asn Phe Tyr Leu Glu Glu Pro Ala Lys Asp Gly Ser Ile
    2090                2095                2100

Lys Leu Ile Pro Val Val Asn Val Lys Gly Lys Phe Ser Thr Lys
    2105                2110                2115

Thr Gln Asn Pro Asp Gly Ser Ile Thr Leu Lys Ser Leu Ala Val
    2120                2125                2130

Lys Val Asn Leu Ala Asn Glu Thr Pro Met Val Leu Gly Asn Val
    2135                2140                2145

Ala Glu Gly Val Ala Asp Thr Asp Ala Val Asn Val Lys Gln Leu
    2150                2155                2160

Lys Ser Ala Lys Thr Glu Val Glu Ser Thr Asp His Ser Val Val
    2165                2170                2175
```

Ile Lys Glu Arg Gln Gly Asp Asn Gln Gln Ile Val Tyr Asp Leu
2180 2185 2190

Ala Val Ala Lys Thr Lys Leu Thr Ala Ser Lys Asp Lys Arg Thr
2195 2200 2205

Ile Ser Ala Ala Asp Lys Gly Asn His Phe Ala Thr Gly Asp Glu
2210 2215 2220

Val Ala Val Ala Ile Asn Thr Ala Thr Ala Ala Ala Arg Thr Glu
2225 2230 2235

Val Glu Ala Gly Lys Asn Val Lys Val Thr Ser Lys Thr Gly Ala
2240 2245 2250

Asn Gly Gln Asn Ile Tyr Asn Val Ser Val Phe Gly Asp Leu Ser
2255 2260 2265

Asp Ile Thr Ser Ile Ser Asn Gly Asp Thr Lys Val Ser Leu Gly
2270 2275 2280

Lys Asp Lys Gln Gly Asn Pro Val Val Asn Met Asn Gly Ala Arg
2285 2290 2295

Ile Thr Asn Val Gly Asp Gly Ser Ala Glu Gly Asp Ile Val Asn
2300 2305 2310

Val Arg Gln Leu Asn Lys Val Val Ser Ser Val Asn Thr Gly Phe
2315 2320 2325

Asn Gln Leu Ser Arg Asp Ile Val Asn Ala Arg Ala Gly Ile Ala
2330 2335 2340

Ser Ala Gly Ala Met Ala Asn Leu Pro Gln Ile Ser Leu Pro Gly
2345 2350 2355

Lys Ser Ala Ile Ser Val Ser Asn Ala Gln Tyr Arg Gly Gln Ser
2360 2365 2370

Ala Tyr Ala Ile Gly Tyr Ser Lys Ile Ser Asp Asn Gly Lys Trp
2375 2380 2385

Leu Ile Arg Ala Ser Val Ser Ser Asn Thr Gln Arg Asp Thr Met
2390 2395 2400

Ile Gly Gly Gly Val Gly Phe Val Trp
2405 2410

<210> 9
<211> 3024
<212> ADN

<213> Haemophilus parasuis

<400> 9

atgaataaaa tatttagagt tatttggagt catgctcaac aggcttgggt ggttgtatct 60

gagttagtaa agtctcatac taaaacatcc gcttacacgg ataaaagagc tcaagtatgc 120

acctcagatt atttttaga taaacagcaa gataaattta aattaagttt tttaagtcta 180

gtattactag gtatattttt tagtccagta ggttcagcaa ggctttttct agatgaggct 240

cgtcaaggga gtgcaggagt tgacgatggt tctattggta ttggtagaga gagtaaggtt 300

gggcctggtt ctattactat tggtcagaaa tcagaagctg aaggtaggac tgctgttgcg 360

ataggttatt cagcaaagac aggttcagag cacgacaacg ctattgcgat aggcaacagc 420

tctaaagcaa ctgggcctgg aacagttacc gtggggcata gttcacaagc gaaagatagg 480

tctgttgtct taggcgcaaa cgccgagggg aaaaatgctc aaacagttgt aataggtacc 540

cttgctaaag caagtgcgtc acaatctatt gctattgggg cagataccaa agcggagggg 600

tatggctcca tatcaatcgg tggagatgat ttagatcaaa cgaaatataa cgataataat 660

agtacaaacc aaccccgcca cacaacaact gcgaaaggta aggcctctgt tgctattggg 720

ggtctgtctt tggctgaggg cgacggatct attgttgtag gtcctttagc atctgcaagt 780

gatgttgaag gcattgctat cggtgcgaga agtaagtcta ccaatgagta cggtattgcg 840

gttggtggtg gtgcaactgc tggaaaaaac gccgttgctc ttggtaggga gtcgaaaggt 900

gctgggacag attccattgc gataggtaat tctgcgagaa caacaggggc agactctgtt 960

gttgtgggtg ccaatatcga tgtgacagat gaaaaattag tggccattgg ataccaagca 1020

agtgctaaaa gtcatgctac tgccttgggt tatatggcct ctgccggtgg tatgcactct 1080

gttgctgtgg gtgaaagtgc catgacaaat gatggtgctg ctagagcaac cgcacttggt 1140

aataataccg ttgtcaccgt gggtggcggt gtggcattgg gttatggatc aagagcagaa 1200

acgagagggg gtattgaagg ggcaaaacag tcttattctg taacaacagg gacaagcagt 1260

gttgataacg gctttaaatc tacaggaagt gttgataaca attctattcc tattggtgcg 1320

gtttctgtgg gtaataacaa aatcaaacgt caaatcgtca atgtggcggc aggtaaagaa 1380

ttaaccgatg cagtaaacgt ggcacagctt aaatctttaa ccctgaaaat tgcaggcaat 1440

accagcgaac aaacacaacc agcggttggc ttatgggaag gtacgctgaa agtaatgggt 1500

acaagcggtg agattaagac ttccgcaagc ggtgatacca tcacattgaa attagatgaa 1560

acattgaaaa ataaaattaa tacgattgac aatttaggtt ggaacctgaa gattgcgaaa 1620

ggggctggtg aagcaaatcc acctaatgca gcacatctta tcaaaatgag cgatacggca 1680

accgtaacct ttaccgctgg aaataatatt aaattagaac aaacgaacgg aaatattacg 1740

atttctacga ttggtaagtt aattgcaaag actgaatggg aaaatgatgg tttgaaaatt 1800

acttatacgg atggtatgca tgacattatc aagaaaggtg aaaaaggaga tcgtggtgag 1860

cgaggtctaa gaggtgaaac aggccctgcg ggtccagcgg gtcctatggg tccagcaggg 1920

gctgctggtc tagtaggacc aatgggccct caaggtcctg cgggtccacc tggtcctgtg 1980

ggtccagcag gggctgctgg tcctaagggg gataaaggcg aaccaggaca agcgggtcca 2040

actggaccac gaggccctgc gggtcctaaa ggagatgcag gtccaaaagg tgatacaggt 2100

cagagaggtg aaactggccc tgcgggtcca gcgggaccac aaggtcctgc gggtccaacg 2160

gggcctaggg gtgacaaagg tgatacgggt ccagcaggac cacaaggccc tgcgggtcca 2220

acgggaccac aaggccctgc gggtccaacg ggatcacaag accctgcggg tccaactgga 2280

aattcggaat taaaaggcat tacctcgatt gccaatggta acgacgccac caaggcgaat 2340

ggggctaaga ttaccttgtc tgcaggttct acagataaaa cagttaatgt taatgatgcg 2400

aaaattacca atgtggcggc tggtacagca gatactgatg cggtgaatgt gagccagtta 2460

aatactaagg cagcagcggc gagaactgag gttgaagcgg gtaaaaatgt gaaagtgact 2520

tcaaaaacgg gggcaaatgg tcagaatatt tacaatgtga gcgtgtctgg agatttaagc 2580

gacattactt caattagtaa tggcgatacg aaagtatctt taggtaaaga taagcaagga 2640

aatccagttg taaatatgaa tggtgccaga attaccaacg ttggagatgg tagtgctgag 2700

ggcgatattg tgaatgttcg tcagctcaac aaagtggttt cttctgtgaa tacaggattt 2760

aatcaattat caagagatat tggtcgtgtt gatgttaatg caagagcggg gattgcttct 2820

gctggggcga tggctaattt gccacaaatt tctttaccag gtaaaagtgc tatttctgtt 2880

tctaatgcac aatatcgcgg gcaatctgcc tatgctatag gttattccag aatttctgat 2940

aatggcaaat ggcttattcg agcgtctgtt agcagtaata ctcagcggga tactatgatt 3000

ggaggagggg taggttttgt gtgg 3024

<210> 10
<211> 1008
<212> PRT
<213> haemophilus parasuis

<400> 10

Met Asn Lys Ile Phe Arg Val Ile Trp Ser His Ala Gln Gln Ala Trp
1 5 10 15

Val Val Val Ser Glu Leu Val Lys Ser His Thr Lys Thr Ser Ala Tyr
20 25 30

Thr Asp Lys Arg Ala Gln Val Cys Thr Ser Asp Tyr Phe Leu Asp Lys
35 40 45

Gln Gln Asp Lys Phe Lys Leu Ser Phe Leu Ser Leu Val Leu Leu Gly
50 55 60

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

Arg Gln Gly Ser Ala Gly Val Asp Asp Gly Ser Ile Gly Ile Gly Arg
85 90 95

```
Glu Ser Lys Val Gly Pro Gly Ser Ile Thr Ile Gly Gln Lys Ser Glu
            100                 105                 110

Ala Glu Gly Arg Thr Ala Val Ala Ile Gly Tyr Ser Ala Lys Thr Gly
        115                 120                 125

Ser Glu His Asp Asn Ala Ile Ala Ile Gly Asn Ser Ser Lys Ala Thr
    130                 135                 140

Gly Pro Gly Thr Val Thr Val Gly His Ser Ser Gln Ala Lys Asp Arg
145                 150                 155                 160

Ser Val Val Leu Gly Ala Asn Ala Glu Gly Lys Asn Ala Gln Thr Val
                165                 170                 175

Val Ile Gly Thr Leu Ala Lys Ala Ser Ala Ser Gln Ser Ile Ala Ile
            180                 185                 190

Gly Ala Asp Thr Lys Ala Glu Gly Tyr Gly Ser Ile Ser Ile Gly Gly
        195                 200                 205

Asp Asp Leu Asp Gln Thr Lys Tyr Asn Asp Asn Asn Ser Thr Asn Gln
    210                 215                 220

Pro Arg His Thr Thr Thr Ala Lys Gly Lys Ala Ser Val Ala Ile Gly
225                 230                 235                 240

Gly Leu Ser Leu Ala Glu Gly Asp Gly Ser Ile Val Val Gly Pro Leu
                245                 250                 255

Ala Ser Ala Ser Asp Val Glu Gly Ile Ala Ile Gly Ala Arg Ser Lys
            260                 265                 270

Ser Thr Asn Glu Tyr Gly Ile Ala Val Gly Gly Gly Ala Thr Ala Gly
        275                 280                 285

Lys Asn Ala Val Ala Leu Gly Arg Glu Ser Lys Gly Ala Gly Thr Asp
    290                 295                 300

Ser Ile Ala Ile Gly Asn Ser Ala Arg Thr Thr Gly Ala Asp Ser Val
305                 310                 315                 320

Val Val Gly Ala Asn Ile Asp Val Thr Asp Glu Lys Leu Val Ala Ile
                325                 330                 335

Gly Tyr Gln Ala Ser Ala Lys Ser His Ala Thr Ala Leu Gly Tyr Met
            340                 345                 350

Ala Ser Ala Gly Gly Met His Ser Val Ala Val Gly Glu Ser Ala Met
        355                 360                 365
```

```
Thr Asn Asp Gly Ala Ala Arg Ala Thr Ala Leu Gly Asn Asn Thr Val
    370                 375                 380

Val Thr Val Gly Gly Gly Val Ala Leu Gly Tyr Gly Ser Arg Ala Glu
385                 390                 395                 400

Thr Arg Gly Gly Ile Glu Gly Ala Lys Gln Ser Tyr Ser Val Thr Thr
                405                 410                 415

Gly Thr Ser Ser Val Asp Asn Gly Phe Lys Ser Thr Gly Ser Val Asp
            420                 425                 430

Asn Asn Ser Ile Pro Ile Gly Ala Val Ser Val Gly Asn Asn Lys Ile
        435                 440                 445

Lys Arg Gln Ile Val Asn Val Ala Ala Gly Lys Glu Leu Thr Asp Ala
    450                 455                 460

Val Asn Val Ala Gln Leu Lys Ser Leu Thr Leu Lys Ile Ala Gly Asn
465                 470                 475                 480

Thr Ser Glu Gln Thr Gln Pro Ala Val Gly Leu Trp Glu Gly Thr Leu
                485                 490                 495

Lys Val Met Gly Thr Ser Gly Glu Ile Lys Thr Ser Ala Ser Gly Asp
            500                 505                 510

Thr Ile Thr Leu Lys Leu Asp Glu Thr Leu Lys Asn Lys Ile Asn Thr
        515                 520                 525

Ile Asp Asn Leu Gly Trp Asn Leu Lys Ile Ala Lys Gly Ala Gly Glu
    530                 535                 540

Ala Asn Pro Pro Asn Ala Ala His Leu Ile Lys Met Ser Asp Thr Ala
545                 550                 555                 560

Thr Val Thr Phe Thr Ala Gly Asn Asn Ile Lys Leu Glu Gln Thr Asn
                565                 570                 575

Gly Asn Ile Thr Ile Ser Thr Ile Gly Lys Leu Ile Ala Lys Thr Glu
            580                 585                 590

Trp Glu Asn Asp Gly Leu Lys Ile Thr Tyr Thr Asp Gly Met His Asp
        595                 600                 605

Ile Ile Lys Lys Gly Glu Lys Gly Asp Arg Gly Glu Arg Gly Leu Arg
    610                 615                 620

Gly Glu Thr Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Pro Met Gly Pro Ala Gly
625                 630                 635                 640
```

```
Ala Ala Gly Leu Val Gly Pro Met Gly Pro Gln Gly Pro Ala Gly Pro
645                 650                 655

Pro Gly Pro Val Gly Pro Ala Gly Ala Ala Gly Pro Lys Gly Asp Lys
            660                 665                 670

Gly Glu Pro Gly Gln Ala Gly Pro Thr Gly Pro Arg Gly Pro Ala Gly
        675                 680                 685

Pro Lys Gly Asp Ala Gly Pro Lys Gly Asp Thr Gly Gln Arg Gly Glu
    690                 695                 700

Thr Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Pro Gln Gly Pro Ala Gly Pro Thr
705                 710                 715                 720

Gly Pro Arg Gly Asp Lys Gly Asp Thr Gly Pro Ala Gly Pro Gln Gly
                725                 730                 735

Pro Ala Gly Pro Thr Gly Pro Gln Gly Pro Ala Gly Pro Thr Gly Ser
            740                 745                 750

Gln Asp Pro Ala Gly Pro Thr Gly Asn Ser Glu Leu Lys Gly Ile Thr
        755                 760                 765

Ser Ile Ala Asn Gly Asn Asp Ala Thr Lys Ala Asn Gly Ala Lys Ile
    770                 775                 780

Thr Leu Ser Ala Gly Ser Thr Asp Lys Thr Val Asn Val Asn Asp Ala
785                 790                 795                 800

Lys Ile Thr Asn Val Ala Ala Gly Thr Ala Asp Thr Asp Ala Val Asn
                805                 810                 815

Val Ser Gln Leu Asn Thr Lys Ala Ala Ala Ala Arg Thr Glu Val Glu
            820                 825                 830

Ala Gly Lys Asn Val Lys Val Thr Ser Lys Thr Gly Ala Asn Gly Gln
        835                 840                 845

Asn Ile Tyr Asn Val Ser Val Ser Gly Asp Leu Ser Asp Ile Thr Ser
    850                 855                 860

Ile Ser Asn Gly Asp Thr Lys Val Ser Leu Gly Lys Asp Lys Gln Gly
865                 870                 875                 880

Asn Pro Val Val Asn Met Asn Gly Ala Arg Ile Thr Asn Val Gly Asp
                885                 890                 895

Gly Ser Ala Glu Gly Asp Ile Val Asn Val Arg Gln Leu Asn Lys Val
            900                 905                 910
```

Val Ser Ser Val Asn Thr Gly Phe Asn Gln Leu Ser Arg Asp Ile Gly
915 920 925

Arg Val Asp Val Asn Ala Arg Ala Gly Ile Ala Ser Ala Gly Ala Met
930 935 940

Ala Asn Leu Pro Gln Ile Ser Leu Pro Gly Lys Ser Ala Ile Ser Val
945 950 955 960

Ser Asn Ala Gln Tyr Arg Gly Gln Ser Ala Tyr Ala Ile Gly Tyr Ser
965 970 975

Arg Ile Ser Asp Asn Gly Lys Trp Leu Ile Arg Ala Ser Val Ser Ser
980 985 990

Asn Thr Gln Arg Asp Thr Met Ile Gly Gly Gly Val Gly Phe Val Trp
995 1000 1005

<210> 11
<211> 4944
<212> ADN
<213> Haemophilus parasuis

<400> 11
atgaataaaa tatttagagt tatttggagt catgctcaac aggcttgggt ggttgtatct 60

gagttagtaa agtctcatac caaaacatcc gcttacacgg ataaaagagc tcaagtatgc 120

acctcagatt atttttttag taaacagcaa gataaattta aattaagtct tttaagtcta 180

gtattactag gtatattttt tagttcagta ggttcagctg catatcttga atatggtgct 240

cgagcagtga atagtggaag ccgcggttct attggtattg gtatagggag tacggttggg 300

tatgcttcta ttggtattgg tgacaacgca aacgctagag gtgaggttgc tgttgcgata 360

ggttatggag ctcaatcaat caataacgat gccacagccg ttgggagagc ttcacaagca 420

ggctatcgtt ctgcggctta tggttttgat gcaaaagcac aaggagaagg ctctgttgcg 480

ataggcaacc aggctacagt aaatgggaat gctagagcaa ttgccatcgg tcagcagtca 540

aaagctgaag gtcagaatgt tattgcgata ggttatttag caaaggcagg attagctggc 600

tctgttgtga tgggcaacaa tgctacgtgg gtagaagggg aaaatttacg tcagtattca 660

acaaagggaa gagggaacga tactgttatt atcggtgcta atgcgaaagc agcacatagt 720

tcgactgcat taggtagttc agctgaagca aaagcatttt ctgcaacagc actaggaaga 780

ttggctaaag ctaaaggaga gttctctatt gctatagggg ggggagacag tgacaatagt 840

acagctatag caaatgggta tgcagcaatt gccgtgggga gaggttcaag agcgggagag 900

gaatctattg ccttaggcag agatgccgat gcgacaacta ctcaaacagt tgtaataggt 960

ctacaggcta gtgcaagtaa gtcacactct gttgttatcg gtgcgaatag taactctacc 1020

gctaattacg gtattgcggt tggtggtggt gcaaatgctg ctggaggcaa cgccgttgct 1080

cttggtaggg agtcgaaagg tgctgggaca gattccattg cgataggtta ttctgcgaaa 1140

acaacagggg cagactctgt tgttgtcggt gccaatatca atgtgacaga tggacaatta 1200
gtggcagttg gataccaagc aagtgctaaa agtcattcta ctgccttggg ttataaagcc 1260
tctgccggtg gtaggggctc tgttgctgtg ggtgaagagg caaagacaac accagacaga 1320
tcaaccgcac ttggtaataa taccgttgtc agcgtgggtg gcggtgtggc attaggttat 1380
ggatctaatg caaatacagc tggcggtgta gaggggttaa aacaaactca ttcagttgtt 1440
actgatgaga aatcggaagc taatggcttt aaatcaacag aaaaggttag taataatgct 1500
attggtgcgg tttctgtggg taatgacaac atcaaacgcc aaatcgtcaa tgtggcggct 1560
ggtacacaag ataccgatgc agtaaacgtg gcacagctta aatctttaac catgaaaatt 1620
gcagggaata ccaacgaaca accacaacca gcggttgact tgtggagtgg tacgctcact 1680
gtaaaaggag aaaatggtat tacttcctct gctaatggca gtacgattac agttagatta 1740
gagcaacaac tcaaagataa aattgatacg attgccgcta tgggtaagtt aattaaaagt 1800
gcggaaaatg aatcaaatgg cgatctaaaa attacctata cagataattc gtttagcatt 1860
atcaagaaag gtgaaaaagg agatcgtggt gaaaaaggag atcgtggcga aactggccct 1920
gcgggtccag caggtccaat gggtcctagg ggtgagcgag gagaagctgg ccctgcgggt 1980
gcagctggtc cagcaggggc taggggtgaa gctggtccag tgggtccaga aggaccgcga 2040
ggacctgcgg gtccaaccgg tgctcaaggt ccagcagggc ctaggggtga acagggtcta 2100
aaaggagata caggtccagc gggagagcca ggcaagcagg gtcctagggg agagaaaggt 2160
gaaattggtc ctgcaggtcc aaaaggagag gcaggagcaa aaggcgataa gggtgacact 2220
ggtgaagcag gaccaatagg ccctcaaggt cctgcaggtg cagctggacc taagggtgaa 2280
cagggtccta aaggtgaaca aggtattcag ggacctaagg gtgacaaagg tgataccggt 2340
cagaaaggtg aaacaggccc tgcgggtcca gtaggtccag ctggaccaca aggtgtacct 2400
ggtcctgcag gtccaaaagg agaggcagga ccagtgggcc ctcaaggtcc tgcgggtgca 2460
actggtccta agggggataa aggcgatcca ggacaagcgg gtcctaaagg agatacaggt 2520
ccaaaaggcg atagaggcga agctggtcca atggggcctg ctggtccaaa aggagaaact 2580
ggctctgcgg gcccagcagg tgctgacggt acaagcattg ttcagaaaga tgcagaaggt 2640
aatgacttaa caacaaccgt taaagcagat ggcgtaacgg caacggataa agactctaaa 2700
aatactgtca atgcagatgg tatgactgtt ggtccgaaag acgaaaatca aacggataaa 2760
tcagctgcga cttataacag agatggtgta acggttaaag gaaatgacgg tgcagatgca 2820
attgtcttaa ctagcaaaga aggtcaagat ggtaaaacaa ctaacacctt ggcacttaaa 2880
ggccaaaatg gcaaagatgc agtaagcatt acttcggggg cagatggcac agcaccagaa 2940
attagctttg ctaaaaatgg tgagggtacg gatgctaaag gcacgggctc tatcactggc 3000
ttaaaagatg ttgaacgtaa tccagacggc acggcgaaag acagaacggc tgcagcgaat 3060
gcgggttatg tcgatgatcg cttaaaagaa atgaacgatc gaaaaccgtt tgagtacttt 3120
gagaaagatt ctgtaacagg cgaagtaaaa actgaaactg taaatggtaa acaagtacca 3180

gttacgcttg ttcgcggaaa agatggtaaa ttctataaag agagtgactt aaaagggaaa 3240

gttttcgatc ctgcaacaaa tacatataaa aatgcagatg gtacacctgc aacattaact 3300

gaggttgctt caaataatgt tactgttcaa gcaatgccat cggatgcaag caatacacca 3360

attgcgatga gcaatgtggg aagtggttta ggtttgaaag atgatgctga atcaaataaa 3420

acggcactta cccctacaga tgcacaaaaa gctattgctg gtgataacaa agacggtaaa 3480

ggcggcttat tggctcaaac gggtaatgcg ttaaataatg tagcgacagt gaaagattta 3540

caagccattg cacaagcggg cttagacttg acgggtaaca acgccgatac cactgtacat 3600

cgtccattgg gtacgaagtt aaccgttgag ggtgaaggca aatggaatgg taaggactca 3660

gcggctaata acctttatgt ggaagcgcaa gaggcagata acaaacttgt tgtgaaaatg 3720

aacagggatt taacgaactt aaattctgtg actttaggca ctgcgacaat gactggtgat 3780

aagaatacaa tcaaccttac tggtgcagga gagaaagtcg aggaagagtt tgttaaatgg 3840

gacccagtga ctaaacaacc tattcttgat gagaatggca atctccagaa atataaagag 3900

aaagttgatc ctcgtgtgaa actgagtggt attgctgatg gtgatatttc accaaatagt 3960

actgatgcag tgaatggtcg ccaagtttat gttttaaccg atcgtatcag gttcttccac 4020

accaatgatg gtcataatgc agaggagcaa attaaccata agtcgaatac agtggactct 4080

cgtgcaacag gttcatactc tactgcagtt ggctacaaag ctcacgcgaa aggggagagt 4140

tctgttgctt taggtaacgg ggctacagct ggagagcaag gcgtggctat tggtcacggt 4200

gctgtggcgt caggtaaaca atctatttcg attggtaccg gcaatgtggt gagtggtaat 4260

aactcaggtg ctattggtga ccctaataca attaaagcag atcgctctta tgcattaggt 4320

aataataacc aagtgaatgc aggtcaatct gatgtgtttg ttgtcggtaa caacgtgaaa 4380

aacacaacca gcaactcggt attcttggga acaaactcag gctatgtggc agcaggtgca 4440

accactgcgg gggcgggtgc tttagaaagc caagtaatag gtggtgtgta taacgcttac 4500

gcaggtggca aagctactga agtgaaaggc gtggtgagcg tgggtaatgt agacagtaat 4560

ggcaaaatgg aaactcgccg tattcaaaac gttgcaccag gtttaatctc tgagcaaagt 4620

accgatgcga ttaatggtag ccagttgtat agcttaatat ctcagcacaa ggtgcatatg 4680

ggcgatattc acaataagat caaccgtaat aataaagctc tgcgtgcggg tattgcaggt 4740

tctaacgccg cagcaggttt accacaggtt tatctcccag gtaagtcaat gattgcagca 4800

tcagcgggga ctttcaaagg tcaatctgca ttggctgtgg gttactcaag agcatcagat 4860

aacggcaagc tgatccttaa attacaaggt aatgcaaata ctagtggtga aatgggcggc 4920

tctgtggggg taggttatca gtgg 4944

<210> 12
<211> 1648
<212> PRT
<213> haemophilus parasuis

<400> 12

```
Met Asn Lys Ile Phe Arg Val Ile Trp Ser His Ala Gln Gln Ala Trp
1               5                  10                  15

Val Val Val Ser Glu Leu Val Lys Ser His Thr Lys Thr Ser Ala Tyr
            20                  25                  30

Thr Asp Lys Arg Ala Gln Val Cys Thr Ser Asp Tyr Phe Phe Ser Lys
        35                  40                  45

Gln Gln Asp Lys Phe Lys Leu Ser Leu Leu Ser Leu Val Leu Leu Gly
    50                  55                  60

Ile Phe Phe Ser Ser Val Gly Ser Ala Ala Tyr Leu Glu Tyr Gly Ala
65                  70                  75                  80

Arg Ala Val Asn Ser Gly Ser Arg Gly Ser Ile Gly Ile Gly Ile Gly
                85                  90                  95

Ser Thr Val Gly Tyr Ala Ser Ile Gly Ile Gly Asp Asn Ala Asn Ala
            100                 105                 110

Arg Gly Glu Val Ala Val Ala Ile Gly Tyr Gly Ala Gln Ser Ile Asn
        115                 120                 125

Asn Asp Ala Thr Ala Val Gly Arg Ala Ser Gln Ala Gly Tyr Arg Ser
    130                 135                 140

Ala Ala Tyr Gly Phe Asp Ala Lys Ala Gln Gly Glu Gly Ser Val Ala
145                 150                 155                 160

Ile Gly Asn Gln Ala Thr Val Asn Gly Asn Ala Arg Ala Ile Ala Ile
                165                 170                 175

Gly Gln Gln Ser Lys Ala Glu Gly Gln Asn Val Ile Ala Ile Gly Tyr
            180                 185                 190

Leu Ala Lys Ala Gly Leu Ala Gly Ser Val Val Met Gly Asn Asn Ala
        195                 200                 205

Thr Trp Val Glu Gly Glu Asn Leu Arg Gln Tyr Ser Thr Lys Gly Arg
    210                 215                 220

Gly Asn Asp Thr Val Ile Ile Gly Ala Asn Ala Lys Ala Ala His Ser
225                 230                 235                 240

Ser Thr Ala Leu Gly Ser Ser Ala Glu Ala Lys Ala Phe Ser Ala Thr
                245                 250                 255

Ala Leu Gly Arg Leu Ala Lys Ala Lys Gly Glu Phe Ser Ile Ala Ile
            260                 265                 270
```

```
Gly Gly Gly Asp Ser Asp Asn Ser Thr Ala Ile Ala Asn Gly Tyr Ala
        275                 280                 285

Ala Ile Ala Val Gly Arg Gly Ser Arg Ala Gly Glu Glu Ser Ile Ala
    290                 295                 300

Leu Gly Arg Asp Ala Asp Ala Thr Thr Thr Gln Thr Val Val Ile Gly
305                 310                 315                 320

Leu Gln Ala Ser Ala Ser Lys Ser His Ser Val Val Ile Gly Ala Asn
                325                 330                 335

Ser Asn Ser Thr Ala Asn Tyr Gly Ile Ala Val Gly Gly Gly Ala Asn
            340                 345                 350

Ala Ala Gly Gly Asn Ala Val Ala Leu Gly Arg Glu Ser Lys Gly Ala
        355                 360                 365

Gly Thr Asp Ser Ile Ala Ile Gly Tyr Ser Ala Lys Thr Thr Gly Ala
    370                 375                 380

Asp Ser Val Val Val Gly Ala Asn Ile Asn Val Thr Asp Gly Gln Leu
385                 390                 395                 400

Val Ala Val Gly Tyr Gln Ala Ser Ala Lys Ser His Ser Thr Ala Leu
                405                 410                 415

Gly Tyr Lys Ala Ser Ala Gly Gly Arg Gly Ser Val Ala Val Gly Glu
            420                 425                 430

Glu Ala Lys Thr Thr Pro Asp Arg Ser Thr Ala Leu Gly Asn Asn Thr
        435                 440                 445

Val Val Ser Val Gly Gly Gly Val Ala Leu Gly Tyr Gly Ser Asn Ala
    450                 455                 460

Asn Thr Ala Gly Gly Val Glu Gly Leu Lys Gln Thr His Ser Val Val
465                 470                 475                 480

Thr Asp Glu Lys Ser Glu Ala Asn Gly Phe Lys Ser Thr Glu Lys Val
                485                 490                 495

Ser Asn Asn Ala Ile Gly Ala Val Ser Val Gly Asn Asp Asn Ile Lys
            500                 505                 510

Arg Gln Ile Val Asn Val Ala Ala Gly Thr Gln Asp Thr Asp Ala Val
        515                 520                 525

Asn Val Ala Gln Leu Lys Ser Leu Thr Met Lys Ile Ala Gly Asn Thr
    530                 535                 540
```

```
Asn Glu Gln Pro Gln Pro Ala Val Asp Leu Trp Ser Gly Thr Leu Thr
545                 550                 555                 560

Val Lys Gly Glu Asn Gly Ile Thr Ser Ser Ala Asn Gly Ser Thr Ile
                565                 570                 575

Thr Val Arg Leu Glu Gln Gln Leu Lys Asp Lys Ile Asp Thr Ile Ala
            580                 585                 590

Ala Met Gly Lys Leu Ile Lys Ser Ala Glu Asn Glu Ser Asn Gly Asp
        595                 600                 605

Leu Lys Ile Thr Tyr Thr Asp Asn Ser Phe Ser Ile Ile Lys Lys Gly
    610                 615                 620

Glu Lys Gly Asp Arg Gly Glu Lys Gly Asp Arg Gly Glu Thr Gly Pro
625                 630                 635                 640

Ala Gly Pro Ala Gly Pro Met Gly Pro Arg Gly Glu Arg Gly Glu Ala
                645                 650                 655

Gly Pro Ala Gly Ala Ala Gly Pro Ala Gly Ala Arg Gly Glu Ala Gly
            660                 665                 670

Pro Val Gly Pro Glu Gly Pro Arg Gly Pro Ala Gly Pro Thr Gly Ala
        675                 680                 685

Gln Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly Glu Gln Gly Leu Lys Gly Asp Thr
    690                 695                 700

Gly Pro Ala Gly Glu Pro Gly Lys Gln Gly Pro Arg Gly Glu Lys Gly
705                 710                 715                 720

Glu Ile Gly Pro Ala Gly Pro Lys Gly Glu Ala Gly Ala Lys Gly Asp
                725                 730                 735

Lys Gly Asp Thr Gly Glu Ala Gly Pro Ile Gly Pro Gln Gly Pro Ala
            740                 745                 750

Gly Ala Ala Gly Pro Lys Gly Glu Gln Gly Pro Lys Gly Glu Gln Gly
        755                 760                 765

Ile Gln Gly Pro Lys Gly Asp Lys Gly Asp Thr Gly Gln Lys Gly Glu
    770                 775                 780

Thr Gly Pro Ala Gly Pro Val Gly Pro Ala Gly Pro Gln Gly Val Pro
785                 790                 795                 800

Gly Pro Ala Gly Pro Lys Gly Glu Ala Gly Pro Val Gly Pro Gln Gly
                805                 810                 815
```

```
Pro Ala Gly Ala Thr Gly Pro Lys Gly Asp Lys Gly Asp Pro Gly Gln
            820                 825                 830

Ala Gly Pro Lys Gly Asp Thr Gly Pro Lys Gly Asp Arg Gly Glu Ala
        835                 840                 845

Gly Pro Met Gly Pro Ala Gly Pro Lys Gly Glu Thr Gly Ser Ala Gly
    850                 855                 860

Pro Ala Gly Ala Asp Gly Thr Ser Ile Val Gln Lys Asp Ala Glu Gly
865                 870                 875                 880

Asn Asp Leu Thr Thr Thr Val Lys Ala Asp Gly Val Thr Ala Thr Asp
                885                 890                 895

Lys Asp Ser Lys Asn Thr Val Asn Ala Asp Gly Met Thr Val Gly Pro
            900                 905                 910

Lys Asp Glu Asn Gln Thr Asp Lys Ser Ala Ala Thr Tyr Asn Arg Asp
        915                 920                 925

Gly Val Thr Val Lys Gly Asn Asp Gly Ala Asp Ala Ile Val Leu Thr
    930                 935                 940

Ser Lys Glu Gly Gln Asp Gly Lys Thr Thr Asn Thr Leu Ala Leu Lys
945                 950                 955                 960

Gly Gln Asn Gly Lys Asp Ala Val Ser Ile Thr Ser Gly Ala Asp Gly
                965                 970                 975

Thr Ala Pro Glu Ile Ser Phe Ala Lys Asn Gly Glu Gly Thr Asp Ala
            980                 985                 990

Lys Gly Thr Gly Ser Ile Thr Gly  Leu Lys Asp Val Glu  Arg Asn Pro
        995                 1000                1005

Asp Gly  Thr Ala Lys Asp Arg  Thr Ala Ala Ala Asn  Ala Gly Tyr
    1010                1015                1020

Val Asp  Asp Arg Leu Lys Glu  Met Asn Asp Arg Lys  Pro Phe Glu
    1025                1030                1035

Tyr Phe  Glu Lys Asp Ser Val  Thr Gly Glu Val Lys  Thr Glu Thr
    1040                1045                1050

Val Asn  Gly Lys Gln Val Pro  Val Thr Leu Val Arg  Gly Lys Asp
    1055                1060                1065

Gly Lys  Phe Tyr Lys Glu Ser  Asp Leu Lys Gly Lys  Val Phe Asp
    1070                1075                1080
```

```
Pro Ala  Thr Asn Thr Tyr Lys  Asn Ala Asp Gly Thr  Pro Ala Thr
    1085                1090                1095

Leu Thr  Glu Val Ala Ser Asn  Asn Val Thr Val Gln  Ala Met Pro
    1100                1105                1110

Ser Asp  Ala Ser Asn Thr Pro  Ile Ala Met Ser Asn  Val Gly Ser
    1115                1120                1125

Gly Leu  Gly Leu Lys Asp Asp  Ala Glu Ser Asn Lys  Thr Ala Leu
    1130                1135                1140

Thr Pro  Thr Asp Ala Gln Lys  Ala Ile Ala Gly Asp  Asn Lys Asp
    1145                1150                1155

Gly Lys  Gly Gly Leu Leu Ala  Gln Thr Gly Asn Ala  Leu Asn Asn
    1160                1165                1170

Val Ala  Thr Val Lys Asp Leu  Gln Ala Ile Ala Gln  Ala Gly Leu
    1175                1180                1185

Asp Leu  Thr Gly Asn Asn Ala  Asp Thr Thr Val His  Arg Pro Leu
    1190                1195                1200

Gly Thr  Lys Leu Thr Val Glu  Gly Glu Gly Lys Trp  Asn Gly Lys
    1205                1210                1215

Asp Ser  Ala Ala Asn Asn Leu  Tyr Val Glu Ala Gln  Glu Ala Asp
    1220                1225                1230

Asn Lys  Leu Val Val Lys Met  Asn Arg Asp Leu Thr  Asn Leu Asn
    1235                1240                1245

Ser Val  Thr Leu Gly Thr Ala  Thr Met Thr Gly Asp  Lys Asn Thr
    1250                1255                1260

Ile Asn  Leu Thr Gly Ala Gly  Glu Lys Val Glu Glu  Glu Phe Val
    1265                1270                1275

Lys Trp  Asp Pro Val Thr Lys  Gln Pro Ile Leu Asp  Glu Asn Gly
    1280                1285                1290

Asn Leu  Gln Lys Tyr Lys Glu  Lys Val Asp Pro Arg  Val Lys Leu
    1295                1300                1305

Ser Gly  Ile Ala Asp Gly Asp  Ile Ser Pro Asn Ser  Thr Asp Ala
    1310                1315                1320

Val Asn  Gly Arg Gln Val Tyr  Val Leu Thr Asp Arg  Ile Arg Phe
    1325                1330                1335
```

```
Phe His  Thr Asn Asp Gly His  Asn Ala Glu Glu Gln  Ile Asn His
    1340                1345                1350

Lys Ser  Asn Thr Val Asp Ser  Arg Ala Thr Gly Ser  Tyr Ser Thr
    1355                1360                1365

Ala Val  Gly Tyr Lys Ala His  Ala Lys Gly Glu Ser  Ser Val Ala
    1370                1375                1380

Leu Gly  Asn Gly Ala Thr Ala  Gly Glu Gln Gly Val  Ala Ile Gly
    1385                1390                1395

His Gly  Ala Val Ala Ser Gly  Lys Gln Ser Ile Ser  Ile Gly Thr
    1400                1405                1410

Gly Asn  Val Val Ser Gly Asn  Asn Ser Gly Ala Ile  Gly Asp Pro
    1415                1420                1425

Asn Thr  Ile Lys Ala Asp Arg  Ser Tyr Ala Leu Gly  Asn Asn Asn
    1430                1435                1440

Gln Val  Asn Ala Gly Gln Ser  Asp Val Phe Val Val  Gly Asn Asn
    1445                1450                1455

Val Lys  Asn Thr Thr Ser Asn  Ser Val Phe Leu Gly  Thr Asn Ser
    1460                1465                1470

Gly Tyr  Val Ala Ala Gly Ala  Thr Thr Ala Gly Ala  Gly Ala Leu
    1475                1480                1485

Glu Ser  Gln Val Ile Gly Gly  Val Tyr Asn Ala Tyr  Ala Gly Gly
    1490                1495                1500

Lys Ala  Thr Glu Val Lys Gly  Val Val Ser Val Gly  Asn Val Asp
    1505                1510                1515

Ser Asn  Gly Lys Met Glu Thr  Arg Arg Ile Gln Asn  Val Ala Pro
    1520                1525                1530

Gly Leu  Ile Ser Glu Gln Ser  Thr Asp Ala Ile Asn  Gly Ser Gln
    1535                1540                1545

Leu Tyr  Ser Leu Ile Ser Gln  His Lys Val His Met  Gly Asp Ile
    1550                1555                1560

His Asn  Lys Ile Asn Arg Asn  Asn Lys Ala Leu Arg  Ala Gly Ile
    1565                1570                1575

Ala Gly  Ser Asn Ala Ala Ala  Gly Leu Pro Gln Val  Tyr Leu Pro
    1580                1585                1590
```

Gly Lys Ser Met Ile Ala Ala Ser Ala Gly Thr Phe Lys Gly Gln
1595 1600 1605

Ser Ala Leu Ala Val Gly Tyr Ser Arg Ala Ser Asp Asn Gly Lys
1610 1615 1620

Leu Ile Leu Lys Leu Gln Gly Asn Ala Asn Thr Ser Gly Glu Met
1625 1630 1635

Gly Gly Ser Val Gly Val Gly Tyr Gln Trp
1640 1645

<210> 13
<211> 4206
<212> ADN
<213> Haemophilus parasuis

<400> 13
atgaataaaa tatttagagt tatttggagt catgctcaac aggcttgggt ggttgtgtct 60
gagttagtaa agtctcacac caaaacatcc gcttacacgg ataaaagagc tcaagtatgc 120
acctcagatt atttttaga taaacagcaa gataaattta aattaagtct tttaagtcta 180
gtattactag gtatattttt tagtccatca gctgctgcta acacaacaaa taccgcaaaa 240
ccatatcttc aagatgatgc tactacatcg aataatggat atgacaacgg tactattggt 300
attggtaaag agagtaaggc ttcgtatggt gctattgcta tcggtcagta ttcaaaagct 360
gaagctaggc ataatattgc gataggttat gatacacaag caggaaacca caaagaccac 420
tcaaactctg ttgcggtagg caacaatatt aaaatagatg ggaaggaagc agttgccatc 480
gggagtgctt caaaagcggg agagggatct gttgtcttag gcagacaagc cagtgcggaa 540
aagattaatc acgcagttgt aataggtcac aatactgtag tagatgggac ggaagcagtt 600
gccatcggga aaaaatcaaa agcgggaaag ggatctgttg tcttaggctc agatgccagt 660
gcgaaaaata ttgaacaagc agttgtaata ggtcactctg ctactgcaag taagtcaaaa 720
tctattgtta tcggggcaaa tgccaaagcg gatgggtatg gctccatatc aatcggtgga 780
gatgatttaa aaacaacgaa atatcaacct gatgttacag tccaaggcca agtccaaccc 840
caaccccaaa aaacaaaaat aacaactgcg agtggtggag cctctattgc tattgggggt 900
ggttctttgg ctaagggcga aggatctatt gttttaggtg ctttagcatc tgcaagtaaa 960
gatgaaggca ttgctatcgg tgcgaatagt aagtctacca atgagtacgg tattgcggtt 1020
ggtggtagtg caactgctac tggaaactac gccgttgctc ttggttggaa ctcgaaaggt 1080
gttgggacag attccattgc gataggtaag tctgcgacaa cagcaggggc atcttctgtt 1140
gttgtgggtg cccatatcgg tgtgacaggt caaaacttag tggcagttgg aagcctagca 1200
agtgctgaaa gtcatgctac tgccttgggt tataaagcct ctgctggtgg tatgagctct 1260
gttgctgtgg gtgataatgc caaaacaaat ggtagtgctg ctagagcaac cgcacttggt 1320
aataataccg ttgtcaccgt gggtggcggt gtggcattag gttatggatc taatgcaagt 1380

acagctggcg gtgtagaggg gttaaaacaa actcattctg tcacaacggg agaaagcact 1440
gaagctaacg gctttaaatc cacagaaaag gttgatggta ataagattgg tgcagtttct 1500
gtcggtttag caggtaataa actcatcaaa cgccaaatca ccaacgttgc tgcaggtaaa 1560
gaattaaccg atgcagtaaa cgtggcacag cttaaatcgc tcaccatgct aataggaggc 1620
gataacaaca gcagtggcaa ggtaggcatt tgggaaggta agctcactgt aaaaggagaa 1680
aatggtatta cttcctatgc tcagggcagt acgattacgg ttaaattaga gaaagatctc 1740
aaagataaaa ttgataagat tgccgctatg ggtaagttaa ttaaaagtgc ggaaaaagaa 1800
tcaaatggca atctaaaaat tacctataca gataattcgc atagcattat cgagaaaggt 1860
gaaaaaggag atcgtggcga aactggccct gcgggtccag caggtccagt aggtccagct 1920
ggaccacaag gtaaaactgg tcctgcaggt ccagcgggtc ctgctggagc aacaggacca 1980
caaggtccaa aaggacctaa gggcgataat ggtgatccag gaccaaaagg cgaagctggt 2040
ccaacaggtc cgaggggtcc ggcaggtcca gcgggtgctc agggcataca aggtccaaaa 2100
ggaaatgatg gagctccagg tgctagggga gagaaaggtg aaactggccc tgcgggtcca 2160
gagggaccta agggtgaaac tggccctgcg ggtccagcgg gacctaaggg tgaaccgggt 2220
cctaaaggtg aacaaggtct tccaggacct gcgggtccag caggggctaa gggtgacaaa 2280
ggtgatacgg gtccagcagg accacaagga cctacgggtc caacgggacc acaaggacct 2340
acggggccaa cgggaccaca aggacctacg gggccaacgg gaccacaagg acctgcgagt 2400
ccaacgggat cacaaggccc tgcgagtcca acgggatcac aaggacctgc gggtccaacg 2460
ggtccagcag gaccacaagg acctacgggt ccaacggggc ctgcgggtcc aacgggacca 2520
caaggacctg cgggtccagc aggaccacaa ggaccgcagg gtccagcagg accacaagga 2580
cctgcgggtc caatggggcc tgctggtcca aaaggagaaa atgtgggaag tggtttaggt 2640
ttgaaagatg atgctgaatc aaataaaacg gcacttaccc ctacagatgc acaaaaagct 2700
attgctggtg ataacaaaga cggtaaaggc ggcttattgg ctcaaacggg taatgcgtta 2760
aataatgtag cgacagtaaa agacttacaa gccattgcac aagcgggctt agacttgacg 2820
ggtaacaacg ccgataccac tgtacatcgt ccattgggta cgaagttaac cgttgagggt 2880
gaaggcaaat ggaatggtaa ggactcagcg gctaataacc tttatgtgga agcgcaagag 2940
gcagataaca aacttgttgt gaaaatgaac aaggatttaa cgaacttaaa ttctgtgact 3000
ttaggcactg cgacaatgac tggtgataag aatacaatca accttactgg tgcaggagag 3060
aaagtcgagg aagagtttgt taaatgggac ccagtgacta aacaacctat tcttgatgag 3120
aatggcaatc tccagaaata taaagagaaa gttgatcctc gtgtgaaact gagtggtatt 3180
gctgatggtg atatttcacc aaatagtact gatgcagtga atggtcgcca agtttatgtt 3240
ttaaccgatc gtatcaggtt cttccacacc aatgatggtc ataatgcaga ggagcaaatt 3300
aaccataagt cgaatacagt ggactcaaga gcttcaggtt catactctac tgcagttggt 3360
tacaaagctc acgcgaaagg ggatagagcg gtcgcatttg gtaacagtac attagctggc 3420

atacaatcgg tggctattgg taacgttgca attgcttcag gcgaaaaatc gatagctatt 3480

ggtgataatg ctaaggctgt gggcaaccaa tctatctcta tcggtacggg taacgtagtg 3540

aacggcaata actccggtgc atttggtgac ccaagtgtga ttaatgctga taactcttat 3600

tctgtgggta acaataatac gattgagaac gaaaatgtct ttgcattggg taacaagatt 3660

accaatacaa ccaacaactc ggtattcttg ggaacaaact caggctatgt ggcagcaggt 3720

gcaaccactg cgggagcggg tgctttagaa agccaagtaa caggtggtgt gtataacgct 3780

tacgcaggtg gcaaagctac tgaagtgaaa ggcgtggtga gcgtgggtaa tgtagacagt 3840

gatggcaaaa tggaaactcg tcgtattcaa aacgttgcac ctggtttaat ctctgagcaa 3900

agtaccgatg cgattaatgg tagccagttg tataatgttg cacatagatt gggtgcgaag 3960

ttagagagag aagggcgtca acttcgtgcg gggattgctg caacaacggc tatgagcaat 4020

attccacaag tgactttacc aggtaaaagc acattgggtg ctggtattgg tactttcgag 4080

ggacaaaatg cagttgctgt tggattctca agaatgtctg ataatggtcg tgtgattctt 4140

aaagtttctg caggtgcaac ttcgcaaggc aaatacaatg ctggtgcagg tattgcatta 4200

cagtgg 4206

<210> 14
<211> 1402
<212> PRT
<213> haemophilus parasuis

<400> 14

Met Asn Lys Ile Phe Arg Val Ile Trp Ser His Ala Gln Gln Ala Trp
1 5 10 15

Val Val Val Ser Glu Leu Val Lys Ser His Thr Lys Thr Ser Ala Tyr
20 25 30

Thr Asp Lys Arg Ala Gln Val Cys Thr Ser Asp Tyr Phe Leu Asp Lys
35 40 45

Gln Gln Asp Lys Phe Lys Leu Ser Leu Leu Ser Leu Val Leu Leu Gly
50 55 60

Ile Phe Phe Ser Pro Ser Ala Ala Ala Asn Thr Thr Asn Thr Ala Lys
65 70 75 80

Pro Tyr Leu Gln Asp Asp Ala Thr Thr Ser Asn Asn Gly Tyr Asp Asn
85 90 95

Gly Thr Ile Gly Ile Gly Lys Glu Ser Lys Ala Ser Tyr Gly Ala Ile
100 105 110

Ala Ile Gly Gln Tyr Ser Lys Ala Glu Ala Arg His Asn Ile Ala Ile
115 120 125

```
Gly Tyr Asp Thr Gln Ala Gly Asn His Lys Asp His Ser Asn Ser Val
    130                 135                 140

Ala Val Gly Asn Asn Ile Lys Ile Asp Gly Lys Glu Ala Val Ala Ile
145                 150                 155                 160

Gly Ser Ala Ser Lys Ala Gly Glu Gly Ser Val Val Leu Gly Arg Gln
                165                 170                 175

Ala Ser Ala Glu Lys Ile Asn His Ala Val Val Ile Gly His Asn Thr
            180                 185                 190

Val Val Asp Gly Thr Glu Ala Val Ala Ile Gly Lys Lys Ser Lys Ala
        195                 200                 205

Gly Lys Gly Ser Val Val Leu Gly Ser Asp Ala Ser Ala Lys Asn Ile
    210                 215                 220

Glu Gln Ala Val Val Ile Gly His Ser Ala Thr Ala Ser Lys Ser Lys
225                 230                 235                 240

Ser Ile Val Ile Gly Ala Asn Ala Lys Ala Asp Gly Tyr Gly Ser Ile
                245                 250                 255

Ser Ile Gly Gly Asp Asp Leu Lys Thr Thr Lys Tyr Gln Pro Asp Val
            260                 265                 270

Thr Val Gln Gly Gln Val Gln Pro Gln Pro Gln Lys Thr Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Thr Ala Ser Gly Gly Ala Ser Ile Ala Ile Gly Gly Gly Ser Leu Ala
    290                 295                 300

Lys Gly Glu Gly Ser Ile Val Leu Gly Ala Leu Ala Ser Ala Ser Lys
305                 310                 315                 320

Asp Glu Gly Ile Ala Ile Gly Ala Asn Ser Lys Ser Thr Asn Glu Tyr
                325                 330                 335

Gly Ile Ala Val Gly Gly Ser Ala Thr Ala Thr Gly Asn Tyr Ala Val
            340                 345                 350

Ala Leu Gly Trp Asn Ser Lys Gly Val Gly Thr Asp Ser Ile Ala Ile
        355                 360                 365

Gly Lys Ser Ala Thr Thr Ala Gly Ala Ser Ser Val Val Val Gly Ala
    370                 375                 380

His Ile Gly Val Thr Gly Gln Asn Leu Val Ala Val Gly Ser Leu Ala
385                 390                 395                 400
```

```
Ser Ala Glu Ser His Ala Thr Ala Leu Gly Tyr Lys Ala Ser Ala Gly
                405                 410                 415

Gly Met Ser Ser Val Ala Val Gly Asp Asn Ala Lys Thr Asn Gly Ser
            420                 425                 430

Ala Ala Arg Ala Thr Ala Leu Gly Asn Asn Thr Val Val Thr Val Gly
        435                 440                 445

Gly Gly Val Ala Leu Gly Tyr Gly Ser Asn Ala Ser Thr Ala Gly Gly
    450                 455                 460

Val Glu Gly Leu Lys Gln Thr His Ser Val Thr Thr Gly Glu Ser Thr
465                 470                 475                 480

Glu Ala Asn Gly Phe Lys Ser Thr Glu Lys Val Asp Gly Asn Lys Ile
                485                 490                 495

Gly Ala Val Ser Val Gly Leu Ala Gly Asn Lys Leu Ile Lys Arg Gln
            500                 505                 510

Ile Thr Asn Val Ala Ala Gly Lys Glu Leu Thr Asp Ala Val Asn Val
        515                 520                 525

Ala Gln Leu Lys Ser Leu Thr Met Leu Ile Gly Gly Asp Asn Asn Ser
    530                 535                 540

Ser Gly Lys Val Gly Ile Trp Glu Gly Lys Leu Thr Val Lys Gly Glu
545                 550                 555                 560

Asn Gly Ile Thr Ser Tyr Ala Gln Gly Ser Thr Ile Thr Val Lys Leu
                565                 570                 575

Glu Lys Asp Leu Lys Asp Lys Ile Asp Lys Ile Ala Ala Met Gly Lys
            580                 585                 590

Leu Ile Lys Ser Ala Glu Lys Glu Ser Asn Gly Asn Leu Lys Ile Thr
        595                 600                 605

Tyr Thr Asp Asn Ser His Ser Ile Ile Glu Lys Gly Glu Lys Gly Asp
    610                 615                 620

Arg Gly Glu Thr Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Pro Val Gly Pro Ala
625                 630                 635                 640

Gly Pro Gln Gly Lys Thr Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly
                645                 650                 655

Ala Thr Gly Pro Gln Gly Pro Lys Gly Pro Lys Gly Asp Asn Gly Asp
            660                 665                 670
```

```
Pro Gly Pro Lys Gly Glu Ala Gly Pro Thr Gly Pro Arg Gly Pro Ala
        675                 680                 685

Gly Pro Ala Gly Ala Gln Gly Ile Gln Gly Pro Lys Gly Asn Asp Gly
    690                 695                 700

Ala Pro Gly Ala Arg Gly Glu Lys Gly Glu Thr Gly Pro Ala Gly Pro
705                 710                 715                 720

Glu Gly Pro Lys Gly Glu Thr Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Pro Lys
                725                 730                 735

Gly Glu Pro Gly Pro Lys Gly Glu Gln Gly Leu Pro Gly Pro Ala Gly
            740                 745                 750

Pro Ala Gly Ala Lys Gly Asp Lys Gly Asp Thr Gly Pro Ala Gly Pro
        755                 760                 765

Gln Gly Pro Thr Gly Pro Thr Gly Pro Gln Gly Pro Thr Gly Pro Thr
    770                 775                 780

Gly Pro Gln Gly Pro Thr Gly Pro Thr Gly Pro Gln Gly Pro Ala Ser
785                 790                 795                 800

Pro Thr Gly Ser Gln Gly Pro Ala Ser Pro Thr Gly Ser Gln Gly Pro
                805                 810                 815

Ala Gly Pro Thr Gly Pro Ala Gly Pro Gln Gly Pro Thr Gly Pro Thr
            820                 825                 830

Gly Pro Ala Gly Pro Thr Gly Pro Gln Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly
        835                 840                 845

Pro Gln Gly Pro Gln Gly Pro Ala Gly Pro Gln Gly Pro Ala Gly Pro
    850                 855                 860

Met Gly Pro Ala Gly Pro Lys Gly Glu Asn Val Gly Ser Gly Leu Gly
865                 870                 875                 880

Leu Lys Asp Asp Ala Glu Ser Asn Lys Thr Ala Leu Thr Pro Thr Asp
                885                 890                 895

Ala Gln Lys Ala Ile Ala Gly Asp Asn Lys Asp Gly Lys Gly Gly Leu
            900                 905                 910

Leu Ala Gln Thr Gly Asn Ala Leu Asn Asn Val Ala Thr Val Lys Asp
        915                 920                 925

Leu Gln Ala Ile Ala Gln Ala Gly Leu Asp Leu Thr Gly Asn Asn Ala
    930                 935                 940
```

```
Asp Thr Thr Val His Arg Pro Leu Gly Thr Lys Leu Thr Val Glu Gly
945                 950                 955                 960

Glu Gly Lys Trp Asn Gly Lys Asp Ser Ala Ala Asn Asn Leu Tyr Val
                965                 970                 975

Glu Ala Gln Glu Ala Asp Asn Lys Leu Val Val Lys Met Asn Lys Asp
            980                 985                 990

Leu Thr Asn Leu Asn Ser Val Thr  Leu Gly Thr Ala Thr  Met Thr Gly
        995                 1000                1005

Asp Lys  Asn Thr Ile Asn Leu  Thr Gly Ala Gly Glu  Lys Val Glu
    1010                1015                1020

Glu Glu  Phe Val Lys Trp Asp  Pro Val Thr Lys Gln  Pro Ile Leu
    1025                1030                1035

Asp Glu  Asn Gly Asn Leu Gln  Lys Tyr Lys Glu Lys  Val Asp Pro
    1040                1045                1050

Arg Val  Lys Leu Ser Gly Ile  Ala Asp Gly Asp Ile  Ser Pro Asn
    1055                1060                1065

Ser Thr  Asp Ala Val Asn Gly  Arg Gln Val Tyr Val  Leu Thr Asp
    1070                1075                1080

Arg Ile  Arg Phe Phe His Thr  Asn Asp Gly His Asn  Ala Glu Glu
    1085                1090                1095

Gln Ile  Asn His Lys Ser Asn  Thr Val Asp Ser Arg  Ala Ser Gly
    1100                1105                1110

Ser Tyr  Ser Thr Ala Val Gly  Tyr Lys Ala His Ala  Lys Gly Asp
    1115                1120                1125

Arg Ala  Val Ala Phe Gly Asn  Ser Thr Leu Ala Gly  Ile Gln Ser
    1130                1135                1140

Val Ala  Ile Gly Asn Val Ala  Ile Ala Ser Gly Glu  Lys Ser Ile
    1145                1150                1155

Ala Ile  Gly Asp Asn Ala Lys  Ala Val Gly Asn Gln  Ser Ile Ser
    1160                1165                1170

Ile Gly  Thr Gly Asn Val Val  Asn Gly Asn Asn Ser  Gly Ala Phe
    1175                1180                1185

Gly Asp  Pro Ser Val Ile Asn  Ala Asp Asn Ser Tyr  Ser Val Gly
    1190                1195                1200
```

Asn Asn Asn Thr Ile Glu Asn Glu Asn Val Phe Ala Leu Gly Asn
1205 1210 1215

Lys Ile Thr Asn Thr Thr Asn Asn Ser Val Phe Leu Gly Thr Asn
1220 1225 1230

Ser Gly Tyr Val Ala Ala Gly Ala Thr Thr Ala Gly Ala Gly Ala
1235 1240 1245

Leu Glu Ser Gln Val Thr Gly Gly Val Tyr Asn Ala Tyr Ala Gly
1250 1255 1260

Gly Lys Ala Thr Glu Val Lys Gly Val Val Ser Val Gly Asn Val
1265 1270 1275

Asp Ser Asp Gly Lys Met Glu Thr Arg Arg Ile Gln Asn Val Ala
1280 1285 1290

Pro Gly Leu Ile Ser Glu Gln Ser Thr Asp Ala Ile Asn Gly Ser
1295 1300 1305

Gln Leu Tyr Asn Val Ala His Arg Leu Gly Ala Lys Leu Glu Arg
1310 1315 1320

Glu Gly Arg Gln Leu Arg Ala Gly Ile Ala Ala Thr Thr Ala Met
1325 1330 1335

Ser Asn Ile Pro Gln Val Thr Leu Pro Gly Lys Ser Thr Leu Gly
1340 1345 1350

Ala Gly Ile Gly Thr Phe Glu Gly Gln Asn Ala Val Ala Val Gly
1355 1360 1365

Phe Ser Arg Met Ser Asp Asn Gly Arg Val Ile Leu Lys Val Ser
1370 1375 1380

Ala Gly Ala Thr Ser Gln Gly Lys Tyr Asn Ala Gly Ala Gly Ile
1385 1390 1395

Ala Leu Gln Trp
1400

<210> 15
<211> 3298
<212> ADN
<213> Haemophilus parasuis

<400> 15
atgaataaaa tatttagagt tatttggagt catgctcaac aggcttgggt ggttgtatct 60

gagttagtaa agtctcatac taaaacatcc gcttacacgg ataaaagagc tcaagtatgc 120

acctcagatt atttttaga taaacagcaa gataaattta aattaagtct tttaagtcta 180

gtattactag gtatattttt tagtccagta ggttcagcag catggttggt agatggttct 240
gaaaaaggaa gtgacgctga cgctggtact attggtattg gtattgatag tagggttggg 300
cctggttcta ttgtcatcgg tcagtacgca aaagctgaag gtaggacttc tattgcgata 360
ggttatcgag ctgaaacaac cggtgacaaa gccgtagccg ttggggcaac tgcacaagca 420
ttcaattatt ctgcggctta tggttatgga gcacaagcaa aagcaatagg cgctgttgca 480
gtcggtcaag aagctattgc aaatcaaaat ggaggcgttg cattgggtta ccaatcatct 540
gttaacgtta ccaatggtgt tgcattgggt tctttctcta gagcagatac gaaaggggt 600
attgaaggaa caaaacaacc tttttctgtg acagagggag aaagcactgt tgagaatgga 660
tttaaatcca cagaaaatcc tgatattggt gcggtttctg ttggtagcag ttttggttgg 720
aagaattcaa ataaactaat caaacgccaa atcaccaacg ttgcggcagg tacacaagat 780
accgatgcgg taaacgtggc acagcttaaa tctttgacga tgaaaattgc aggcaatacc 840
agcgaacaaa cacaaccaaa agtggggttg tgggatggta cgctcactgt aaaaggagaa 900
aatggtatta cttcccatgc taatggcagt acgattacgg ttaaattaga gcaagaactc 960
aaagataaaa ttgataagat tgccgctatg ggtaagttaa ttcaaagtgc ggaaaaagaa 1020
gcaaatggcg atctaaaaat tacctataca gatggttcga gtgacactat caagaaaggt 1080
gaaaaaggag atcaaggtcc gatgggtccg gcaggcccag cgggtgctca gggcatacaa 1140
ggtcctaaag gagatagagg tccaaaaggt gatacaggtg agagaggtgc aactggccct 1200
gcgggtccag taggtccagc tggccctgtg ggtccagtcg gtgctcaagg tccagcaggt 1260
cctagaggcg aagcaggtcc tgctggagca acaggaccac aaggtgcaac aggtccagcg 1320
ggagagccag gcaagcaggg tcctaggggg gaacaaggtg cacctggtcc tgcaggtcca 1380
aaaggagagg caggagcaaa aggcgataag ggtgaccctg gtgaagcggg accagtcggc 1440
cctcaaggtc ctgtgggtgc aactggccct gtgggtccgg caggcccagc gggagagcga 1500
ggcgagcagg gtcctagggg agataaaggt gaaactggtc ctgcgggtcc agcaggtcca 1560
attggaccac aaggtgaaac tggtcctaag ggggataaag gcgaacaagg tctaagaggt 1620
gaacaaggcc ctgcgggtga gcgaggagaa ataggccctg cgggtccaat tggaccacaa 1680
ggtgtacctg gtcctaaggg ggataaaggc gaacaaggtc taagaggtga aactggccct 1740
gcgggtgagc gaggagaaat aggccctgcg ggtccagcgg gaccacgagg acctgagggt 1800
ccagcagggg ctaagggtga acagggtcaa aaaggagata caggtccaaa aggtgataga 1860
ggccaacaag ggattccggg ggtagcaggt cctaagggcg atagaggcga tgttggtccg 1920
atgggtccag tgggtccaac tggaccacaa ggtgcacctg gtcctgcggg tccagcggga 1980
gagccaggca agcagggtcc taggggagag aaaggtgaaa ttggtcctgt gggtccaacg 2040
ggaccacaag gaccgcaagg aataccgggt attcagggac agaagggtga gcgaggagaa 2100
acaggctctg caggtgcagc tggacctgcg ggcccagcag gggctaaggg tgaaccgggt 2160
caaaaaggag atacaggtcc agtgggtcca acggggccta ggggtgaacc aggtccaacg 2220

ggaccacaag gaccgcaagg aataccgggt gctcagggac ctaaggggga taaaggcgat 2280

ccaggacaag cgggtcctaa aggagaaaaa ggagatacag gtcctagagg tgaaactggt 2340

cctgcgggtc cagcaggggc taagggtgaa cagggtccta gaggtgaaca agggcttcca 2400

ggggtagcag gtcctaaggg cgatagaggc gaagctggcc ctgcgggtcc agtaggtcca 2460

gctggaccac aaggaccgca gggaacagcg ggtgctcagg gacagaaggg ggataaaggc 2520

gaaccaggac aagcgggtcc aaaaggagat acaggtcaga aaggtgaaac tggccctgcg 2580

ggtccaacgg gacctaaggg tgacaaaggt gatacgggtc cagcaggatc acaaggacct 2640

acgggtccaa ctggaaattc ggaattaaaa ggcattacgt cgattgccaa tggtaacgac 2700

gccaccaagg cgaatggggc taagattacc ttgtctacag gttctacaaa taaaacagtt 2760

aatgttaatg atgcgaaaat taccaatgtg gcggctggta cagcagatac cgatgcggtg 2820

aatgtgaaac agttgaaatc tgcgaaaact gaagtggaat ctaccgatca cagtgtggtg 2880

attaaagagc gtcagggcga taatcagcaa atcgtgtatg atttggcggt tgctaaaacg 2940

aaactcactg cctctaagga taaacgcacc attagtgcag cagataaagg caaccatttt 3000

gcgacaggag atgaagtcgc agtagcaatt aataccgcaa cagcagccgc aagaactgaa 3060

gttgaagcgg gtaaaaatgt gaaagtgact tcaaaaacgg gggcaaatgg tcagaatatt 3120

tacaaggtga gcgtgtctgg agatttaagc gacattactt caattagtaa tggcgatacg 3180

aaagtatctt taggtaaaga taagcaagga aatccagttg taaatatgaa tggtgccaga 3240

attaccaacg ttggagatgg tagtgctgag ggcgatattg tgaatgttcg tcagctca 3298

<210> 16
<211> 1099
<212> PRT
<213> haemophilus parasuis

<400> 16

Met Asn Lys Ile Phe Arg Val Ile Trp Ser His Ala Gln Gln Ala Trp
1 5 10 15

Val Val Val Ser Glu Leu Val Lys Ser His Thr Lys Thr Ser Ala Tyr
20 25 30

Thr Asp Lys Arg Ala Gln Val Cys Thr Ser Asp Tyr Phe Leu Asp Lys
35 40 45

Gln Gln Asp Lys Phe Lys Leu Ser Leu Leu Ser Leu Val Leu Leu Gly
50 55 60

Ile Phe Phe Ser Pro Val Gly Ser Ala Ala Trp Leu Val Asp Gly Ser
65 70 75 80

Glu Lys Gly Ser Asp Ala Asp Ala Gly Thr Ile Gly Ile Gly Ile Asp
85 90 95

```
Ser Arg Val Gly Pro Gly Ser Ile Val Ile Gly Gln Tyr Ala Lys Ala
            100                 105                 110

Glu Gly Arg Thr Ser Ile Ala Ile Gly Tyr Arg Ala Glu Thr Thr Gly
        115                 120                 125

Asp Lys Ala Val Ala Val Gly Ala Thr Ala Gln Ala Phe Asn Tyr Ser
    130                 135                 140

Ala Ala Tyr Gly Tyr Gly Ala Gln Ala Lys Ala Ile Gly Ala Val Ala
145                 150                 155                 160

Val Gly Gln Glu Ala Ile Ala Asn Gln Asn Gly Gly Val Ala Leu Gly
                165                 170                 175

Tyr Gln Ser Ser Val Asn Val Thr Asn Gly Val Ala Leu Gly Ser Phe
            180                 185                 190

Ser Arg Ala Asp Thr Lys Gly Gly Ile Glu Gly Thr Lys Gln Pro Phe
        195                 200                 205

Ser Val Thr Glu Gly Glu Ser Thr Val Glu Asn Gly Phe Lys Ser Thr
    210                 215                 220

Glu Asn Pro Asp Ile Gly Ala Val Ser Val Gly Ser Ser Phe Gly Trp
225                 230                 235                 240

Lys Asn Ser Asn Lys Leu Ile Lys Arg Gln Ile Thr Asn Val Ala Ala
                245                 250                 255

Gly Thr Gln Asp Thr Asp Ala Val Asn Val Ala Gln Leu Lys Ser Leu
            260                 265                 270

Thr Met Lys Ile Ala Gly Asn Thr Ser Glu Gln Thr Gln Pro Lys Val
        275                 280                 285

Gly Leu Trp Asp Gly Thr Leu Thr Val Lys Gly Glu Asn Gly Ile Thr
    290                 295                 300

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

Lys Asp Lys Ile Asp Lys Ile Ala Ala Met Gly Lys Leu Ile Gln Ser
                325                 330                 335

Ala Glu Lys Glu Ala Asn Gly Asp Leu Lys Ile Thr Tyr Thr Asp Gly
            340                 345                 350

Ser Ser Asp Thr Ile Lys Lys Gly Glu Lys Gly Asp Gln Gly Pro Met
        355                 360                 365
```

```
Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Ala Gln Gly Ile Gln Gly Pro Lys Gly
370                 375                 380

Asp Arg Gly Pro Lys Gly Asp Thr Gly Glu Arg Gly Ala Thr Gly Pro
385                 390                 395                 400

Ala Gly Pro Val Gly Pro Ala Gly Pro Val Gly Pro Val Gly Ala Gln
                405                 410                 415

Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly Glu Ala Gly Pro Ala Gly Ala Thr Gly
            420                 425                 430

Pro Gln Gly Ala Thr Gly Pro Ala Gly Glu Pro Gly Lys Gln Gly Pro
        435                 440                 445

Arg Gly Glu Gln Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Lys Gly Glu Ala
450                 455                 460

Gly Ala Lys Gly Asp Lys Gly Asp Pro Gly Glu Ala Gly Pro Val Gly
465                 470                 475                 480

Pro Gln Gly Pro Val Gly Ala Thr Gly Pro Val Gly Pro Ala Gly Pro
                485                 490                 495

Ala Gly Glu Arg Gly Glu Gln Gly Pro Arg Gly Asp Lys Gly Glu Thr
            500                 505                 510

Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Pro Ile Gly Pro Gln Gly Glu Thr Gly
        515                 520                 525

Pro Lys Gly Asp Lys Gly Glu Gln Gly Leu Arg Gly Glu Gln Gly Pro
530                 535                 540

Ala Gly Glu Arg Gly Glu Ile Gly Pro Ala Gly Pro Ile Gly Pro Gln
545                 550                 555                 560

Gly Val Pro Gly Pro Lys Gly Asp Lys Gly Glu Gln Gly Leu Arg Gly
                565                 570                 575

Glu Thr Gly Pro Ala Gly Glu Arg Gly Glu Ile Gly Pro Ala Gly Pro
            580                 585                 590

Ala Gly Pro Arg Gly Pro Glu Gly Pro Ala Gly Ala Lys Gly Glu Gln
        595                 600                 605

Gly Gln Lys Gly Asp Thr Gly Pro Lys Gly Asp Arg Gly Gln Gln Gly
610                 615                 620

Ile Pro Gly Val Ala Gly Pro Lys Gly Asp Arg Gly Asp Val Gly Pro
625                 630                 635                 640
```

```
Met Gly Pro Val Gly Pro Thr Gly Pro Gln Gly Ala Pro Gly Pro Ala
                645                 650                 655

Gly Pro Ala Gly Glu Pro Gly Lys Gln Gly Pro Arg Gly Glu Lys Gly
            660                 665                 670

Glu Ile Gly Pro Val Gly Pro Thr Gly Pro Gln Gly Pro Gln Gly Ile
        675                 680                 685

Pro Gly Ile Gln Gly Gln Lys Gly Glu Arg Gly Glu Thr Gly Ser Ala
    690                 695                 700

Gly Ala Ala Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Ala Lys Gly Glu Pro Gly
705                 710                 715                 720

Gln Lys Gly Asp Thr Gly Pro Val Gly Pro Thr Gly Pro Arg Gly Glu
                725                 730                 735

Pro Gly Pro Thr Gly Pro Gln Gly Pro Gln Gly Ile Pro Gly Ala Gln
            740                 745                 750

Gly Pro Lys Gly Asp Lys Gly Asp Pro Gly Gln Ala Gly Pro Lys Gly
        755                 760                 765

Glu Lys Gly Asp Thr Gly Pro Arg Gly Glu Thr Gly Pro Ala Gly Pro
    770                 775                 780

Ala Gly Ala Lys Gly Glu Gln Gly Pro Arg Gly Glu Gln Gly Leu Pro
785                 790                 795                 800

Gly Val Ala Gly Pro Lys Gly Asp Arg Gly Glu Ala Gly Pro Ala Gly
                805                 810                 815

Pro Val Gly Pro Ala Gly Pro Gln Gly Pro Gln Gly Thr Ala Gly Ala
            820                 825                 830

Gln Gly Gln Lys Gly Asp Lys Gly Glu Pro Gly Gln Ala Gly Pro Lys
        835                 840                 845

Gly Asp Thr Gly Gln Lys Gly Glu Thr Gly Pro Ala Gly Pro Thr Gly
    850                 855                 860

Pro Lys Gly Asp Lys Gly Asp Thr Gly Pro Ala Gly Ser Gln Gly Pro
865                 870                 875                 880

Thr Gly Pro Thr Gly Asn Ser Glu Leu Lys Gly Ile Thr Ser Ile Ala
                885                 890                 895

Asn Gly Asn Asp Ala Thr Lys Ala Asn Gly Ala Lys Ile Thr Leu Ser
            900                 905                 910
```

Thr Gly Ser Thr Asn Lys Thr Val Asn Val Asn Asp Ala Lys Ile Thr
915 920 925

Asn Val Ala Ala Gly Thr Ala Asp Thr Asp Ala Val Asn Val Lys Gln
930 935 940

Leu Lys Ser Ala Lys Thr Glu Val Glu Ser Thr Asp His Ser Val Val
945 950 955 960

Ile Lys Glu Arg Gln Gly Asp Asn Gln Gln Ile Val Tyr Asp Leu Ala
965 970 975

Val Ala Lys Thr Lys Leu Thr Ala Ser Lys Asp Lys Arg Thr Ile Ser
980 985 990

Ala Ala Asp Lys Gly Asn His Phe Ala Thr Gly Asp Glu Val Ala Val
995 1000 1005

Ala Ile Asn Thr Ala Thr Ala Ala Ala Arg Thr Glu Val Glu Ala
1010 1015 1020

Gly Lys Asn Val Lys Val Thr Ser Lys Thr Gly Ala Asn Gly Gln
1025 1030 1035

Asn Ile Tyr Lys Val Ser Val Ser Gly Asp Leu Ser Asp Ile Thr
1040 1045 1050

Ser Ile Ser Asn Gly Asp Thr Lys Val Ser Leu Gly Lys Asp Lys
1055 1060 1065

Gln Gly Asn Pro Val Val Asn Met Asn Gly Ala Arg Ile Thr Asn
1070 1075 1080

Val Gly Asp Gly Ser Ala Glu Gly Asp Ile Val Asn Val Arg Gln
1085 1090 1095

Leu

<210> 17
<211> 5043
<212> ADN
<213> Haemophilus parasuis

<400> 17
atgaataaaa tatttagagt tatttggagt catgctcaac aggcttgggt tgttgtatct 60

gaattagtaa agtctcatac caaaacatcc acttacacga ataaaagagc tcaagtatgc 120

acctcacatt atttttaga taaacagcaa gataaattta aattaagttt tttaagtcta 180

gtattattaa gtatattttt tagtccagta ggttcagcaa ggctttttct agatggtgct 240

ggtgaagcga gtggaggagt tgacgatggt tctattggta ttggtcaaga tagtagggtt 300

gggcatggtt ctattgctat tggtcagcac tcaaaagctg aaggtaggac taatgttgcg 360
ataggttata gagcacattc aggaacagga ttgcatggtg ttgcggtagg gtataatagt 420
ttgtctagtg ctaattctgt tactcttggt ggtaacacga aagctgctgg ggcaaattcc 480
gttgcgatag gtaattctgt gcaaataaca gggagtaact ctgttgttgt gggttcccag 540
atcatcgata tgacaggtga aaatttagtg gcaattggac acggagcaag tgctggaaat 600
tattctactg ccttcggtta tagagcctct gccaatggta taggctctgt tgctgtgggt 660
gaccgggcaa ataccaacca aacaagtaga gcaaccgcac ttggtaacaa ttcaattgtt 720
cttgttggtg gtggcgtggc gttaggttat ggttcgacag cacaaacgaa tgggggtata 780
gatggagtga gacaatccca ttctgtaata acagatgcaa gtactgttaa caatggtttt 840
aaatcaacac aaagtgttga tgacagtcct gagggtcatc ctaaaggttc taatgacttt 900
cttatcggtg cagtttctgt gggtaataat aaaatcaaac gccaaatcgt caacgttgcg 960
gcaggtaaag atttaactga tgcagtaaac gtggcgcagc ttcaatcgct cacaatgaaa 1020
attggtggag attccaacgc tgaagaacaa ccaaaagttg gtttatgggc aggtacgctc 1080
aacgtaaaag gcgaaaatgg tcttacttcc gaggctagcg gcgatacgat tacggttaaa 1140
ttaaccgacg atattaaacg aaaaattgat aatgccgctg aaccaggtac gtttcacttt 1200
aatactgatg gcaaattgtc aatggggaat ccaggagttg caactattca gactgtagtc 1260
aatgctgtaa ataatgcagg ctggaaactg aatgtcactc agagagacgg tggtcaaggt 1320
acttctattc attttgatcc atatcttatc aaaatgggtg agactgtaac ctttatcgcc 1380
ggaaataata ttaaattaca acaaacgaac gaaaatatta cgatttctac gcttggtaag 1440
ttaattaaag aaacgcaaac cttagcgggt ggcggtttga aaattactta tactgataat 1500
acatccgata ctattagcgg tggtgcacca ggtcctgcgg gcccagtggg tcctcggggc 1560
cctgcgggtc caaagggaga gcggggtgaa ccaggtccta gaggtgaacg aggagaacaa 1620
ggactaacgg gtccagcagg accacaaggt gtaccaggtc cagcaggtcc agtaggtcct 1680
gcgggagagc gcggtcctgc gggcccagtt ggtccagttg gtcctcgggg ccctgctggt 1740
gaaacaggtc ctagaggtga acgaggagaa caaggactac aaggtgcaac aggtccagcg 1800
ggtccagcag gggctccagg agtagctggt cctaagggcg atagaggtga agctggtccg 1860
aaaggtgaag caggtccaac aggtccaagg ggagagcggg gtccagcagg tgataagggt 1920
gataaaggtg atacgggtcc gatgggtcct ccgggtccag taggtccagc aggtcctacg 1980
ggcccagaag gtcctagagg tgaaaagggt cctaaaggtg aacagggtga tcagggacta 2040
aaaggtgaaa ctggtccagc aggtccagca ggtcctgcgg gtccagtggg tccagttggt 2100
ccacaaggtg ctaagggtga gcaaggtcct agaggtgaac gaggagaaca aggagcagcg 2160
ggtccaacag gaccacaagg tgcaccaggt ccagtaggtc ctgcgggtgc agcaggtcca 2220
gcaggaccta ggggtcctaa aggtgatcca ggtcagaaag gggatgctgg tctgcaaggt 2280
cctgcgggag agcgaggtga gcgcggtcct gagggtccac aaggtcctag aggtgaacga 2340

ggagaaccag gagcaccagg tccaatgggt ccacaaggac cgcaagggaa agagggtcca 2400
gttggtcctc ggggccctgc tggtcctgca ggtgagcaag gtccagcagg ccctagaggt 2460
gaaaagggtc ttaaaggtga caaaggtgaa cagggtgatc gaggaccaac aggtgaagcg 2520
ggtccgaaag gtgaagcagg tccagcaggt gctaagggtg atcaaggtcc accgggagag 2580
cgaggtgagc gcggtcctgc gggtgcaaca ggacaaacag gtccagcagg acctaggggt 2640
cctaaaggtg atccaggtca gaaaggggat gctggtctgc aaggtcctgc gggagagcga 2700
ggtgagcgcg gagaaacagg tgagcgcggt cctgcgggcc cagttggtcc agttggtcct 2760
cggggccctg ctggtgaaac aggtcctaga ggtgaacgag gagaacaagg actacaaggt 2820
gcaacaggtc cagcaggtcc tccgggtcca gcaggggctc ggggtgaagc aggtcctaga 2880
ggtgaacgag gagaaccagg actagcgggt ccaacaggac cacaaggtgc accaggtcca 2940
gtaggtcctg cgggtgcagc aggtccagca ggacctaggg gtcctaaagg tgatccaggt 3000
cagaaagggg atgctggtct gcaaggtccg atgggtcctg cgggtcctgc tggtgcaata 3060
ggtcctgcgg gcccagcagg tcctaaagga gatcaaggtc tagttggtcc gcaaggtcct 3120
acaggtgcta agggtgagca aggtcctaga ggtgaaccag gtattcaagg accaagaggt 3180
gaagctggtc cgaaaggtga agttggtcca gcaggtccga caggtcctac tggtgctagg 3240
ggagaaaaag gcgacactgg ccctgcgggt ccagcagggg ctcagggtga acaaggtcct 3300
ataggtccag caggacctaa gggtgataaa ggtgaacagg gtgatcaagg accaagaggt 3360
gaagctggtc cagcaggtcc tcagggccct gctggtgcaa caggtcctga gggtccagtt 3420
ggtccgacag gtcctgcggg tccaacaggt ccgaaaggcg atacaggccc agaaggtcct 3480
aaaggagagc aaggtccagt gggtccacaa ggtcctacag gtgctaagga tttaacgaac 3540
ttaaattctg tgactttagg cactgcgaca atgactggtg ataagaatac aatcaacctt 3600
actggtgcag gagagaaagt cgaggaagag tttgttaaat gggatccagt gaccaaacaa 3660
cctatttatg ataaggatgg caatctccag aaatataaag agaaagttga tcctcgtgtg 3720
aaattgagtg gtattgctga tggtgatatt tcaccgaata gtactgatgc agtgaatggt 3780
cgccaagttt acgctttaac caatggtaac caagttgaac agaaaaaaga tggttctaca 3840
gtaacctatg ctaaggacaa agatggttca gtcattactg aagttaaacg cgataagaat 3900
ggcaatcctg aattggatgc tgatggtaac gagattgtac aagctaaaga gtacacactt 3960
accacttaca acgtgaaagg tcaaactgag tttgttacaa actctgtgat tactgcgatt 4020
cataatatga acgaacaagg tatcaagttc ttccatacaa atgatggtgt agcagagcct 4080
attaaccaag catctaacga tattgactca agtgcttcag gtacttatgc aacagctata 4140
ggttataaag ctgttgcggc gggtgataat gcattagcta taggtaaagg tgcaaccgca 4200
tcgggtaaaa actcaattgc tatcggtact ggtaaccaag taattgcgaa taaatcaggt 4260
gcgtttggtg acccgaatat cattcgtggt gttcaaattg gtactgacag tgcaggtaat 4320
ccaatctata aaggcattga tggaagctat gcattcggta atgataatgt aattacatca 4380

agcaatacct ttgttcttgg taataatgtg aataataagc gtgatagtaa tggtgcatta 4440

acttggatgt ctgcaactcc tgaagggacg gttgagaatt ccgtttattt aggtaacaat 4500

acgacggcta cagctggtga tggtagtcaa acaggctctc tcaaaaactg gaaacaagat 4560

ggttctagag gttcaacgac tacagcagga tcgactggta cagtatcaag tgtaacggtg 4620

ggtaacatga tttatgatgg cttcgctggt gcaaccgcaa acggtgtggt ttccgtaggt 4680

gctgcaggtg atgagcgccg tatccaaaat gttgcaacag gggaaatttc ttctacttca 4740

accgatgcga ttaatggtag ccagttgtat aatgttgcac atagattggg tgcgaagtta 4800

gagagagaag ggcgtcaact tcgtgcgggt attgctgcaa caacggctat gagcaatatt 4860

ccacaagtga ctttaccagg taaaagcaca ttgggtgctg gtattggtac tttcgaggga 4920

caaaatgcag ttgctgttgg attctcaaga atgtctgata atggtcgtgt gattcttaaa 4980

gtttctgcag gtgcaacttc gcaaggcaaa tacaatgctg gtgcaggtat tgcattacag 5040

tgg 5043

<210> 18
<211> 1681
<212> PRT
<213> haemophilus parasuis

<400> 18

Met Asn Lys Ile Phe Arg Val Ile Trp Ser His Ala Gln Gln Ala Trp
1 5 10 15

Val Val Val Ser Glu Leu Val Lys Ser His Thr Lys Thr Ser Thr Tyr
20 25 30

Thr Asn Lys Arg Ala Gln Val Cys Thr Ser His Tyr Phe Leu Asp Lys
35 40 45

Gln Gln Asp Lys Phe Lys Leu Ser Phe Leu Ser Leu Val Leu Leu Ser
50 55 60

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

Gly Glu Ala Ser Gly Gly Val Asp Asp Gly Ser Ile Gly Ile Gly Gln
85 90 95

Asp Ser Arg Val Gly His Gly Ser Ile Ala Ile Gly Gln His Ser Lys
100 105 110

Ala Glu Gly Arg Thr Asn Val Ala Ile Gly Tyr Arg Ala His Ser Gly
115 120 125

Thr Gly Leu His Gly Val Ala Val Gly Tyr Asn Ser Leu Ser Ser Ala
130 135 140

```
Asn Ser Val Thr Leu Gly Gly Asn Thr Lys Ala Ala Gly Ala Asn Ser
145                 150                 155                 160

Val Ala Ile Gly Asn Ser Val Gln Ile Thr Gly Ser Asn Ser Val Val
                165                 170                 175

Val Gly Ser Gln Ile Ile Asp Met Thr Gly Glu Asn Leu Val Ala Ile
            180                 185                 190

Gly His Gly Ala Ser Ala Gly Asn Tyr Ser Thr Ala Phe Gly Tyr Arg
        195                 200                 205

Ala Ser Ala Asn Gly Ile Gly Ser Val Ala Val Gly Asp Arg Ala Asn
    210                 215                 220

Thr Asn Gln Thr Ser Arg Ala Thr Ala Leu Gly Asn Asn Ser Ile Val
225                 230                 235                 240

Leu Val Gly Gly Gly Val Ala Leu Gly Tyr Gly Ser Thr Ala Gln Thr
                245                 250                 255

Asn Gly Gly Ile Asp Gly Val Arg Gln Ser His Ser Val Ile Thr Asp
            260                 265                 270

Ala Ser Thr Val Asn Asn Gly Phe Lys Ser Thr Gln Ser Val Asp Asp
        275                 280                 285

Ser Pro Glu Gly His Pro Lys Gly Ser Asn Asp Phe Leu Ile Gly Ala
    290                 295                 300

Val Ser Val Gly Asn Asn Lys Ile Lys Arg Gln Ile Val Asn Val Ala
305                 310                 315                 320

Ala Gly Lys Asp Leu Thr Asp Ala Val Asn Val Ala Gln Leu Gln Ser
                325                 330                 335

Leu Thr Met Lys Ile Gly Gly Asp Ser Asn Ala Glu Glu Gln Pro Lys
            340                 345                 350

Val Gly Leu Trp Ala Gly Thr Leu Asn Val Lys Gly Glu Asn Gly Leu
        355                 360                 365

Thr Ser Glu Ala Ser Gly Asp Thr Ile Thr Val Lys Leu Thr Asp Asp
    370                 375                 380

Ile Lys Arg Lys Ile Asp Asn Ala Ala Glu Pro Gly Thr Phe His Phe
385                 390                 395                 400

Asn Thr Asp Gly Lys Leu Ser Met Gly Asn Pro Gly Val Ala Thr Ile
                405                 410                 415
```

```
Gln Thr Val Val Asn Ala Val Asn Asn Ala Gly Trp Lys Leu Asn Val
            420                 425                 430

Thr Gln Arg Asp Gly Gly Gln Gly Thr Ser Ile His Phe Asp Pro Tyr
        435                 440                 445

Leu Ile Lys Met Gly Glu Thr Val Thr Phe Ile Ala Gly Asn Asn Ile
    450                 455                 460

Lys Leu Gln Gln Thr Asn Glu Asn Ile Thr Ile Ser Thr Leu Gly Lys
465                 470                 475                 480

Leu Ile Lys Glu Thr Gln Thr Leu Ala Gly Gly Gly Leu Lys Ile Thr
                485                 490                 495

Tyr Thr Asp Asn Thr Ser Asp Thr Ile Ser Gly Gly Ala Pro Gly Pro
            500                 505                 510

Ala Gly Pro Val Gly Pro Arg Gly Pro Ala Gly Pro Lys Gly Glu Arg
        515                 520                 525

Gly Glu Pro Gly Pro Arg Gly Glu Arg Gly Glu Gln Gly Leu Thr Gly
    530                 535                 540

Pro Ala Gly Pro Gln Gly Val Pro Gly Pro Ala Gly Pro Val Gly Pro
545                 550                 555                 560

Ala Gly Glu Arg Gly Pro Ala Gly Pro Val Gly Pro Val Gly Pro Arg
                565                 570                 575

Gly Pro Ala Gly Glu Thr Gly Pro Arg Gly Glu Arg Gly Glu Gln Gly
            580                 585                 590

Leu Gln Gly Ala Thr Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Ala Pro Gly Val
        595                 600                 605

Ala Gly Pro Lys Gly Asp Arg Gly Glu Ala Gly Pro Lys Gly Glu Ala
    610                 615                 620

Gly Pro Thr Gly Pro Arg Gly Glu Arg Gly Pro Ala Gly Asp Lys Gly
625                 630                 635                 640

Asp Lys Gly Asp Thr Gly Pro Met Gly Pro Pro Gly Pro Val Gly Pro
                645                 650                 655

Ala Gly Pro Thr Gly Pro Glu Gly Pro Arg Gly Glu Lys Gly Pro Lys
            660                 665                 670

Gly Glu Gln Gly Asp Gln Gly Leu Lys Gly Glu Thr Gly Pro Ala Gly
        675                 680                 685
```

```
Pro Ala Gly Pro Ala Gly Pro Val Gly Pro Val Gly Pro Gln Gly Ala
    690                 695                 700

Lys Gly Glu Gln Gly Pro Arg Gly Glu Arg Gly Glu Gln Gly Ala Ala
705                 710                 715                 720

Gly Pro Thr Gly Pro Gln Gly Ala Pro Gly Pro Val Gly Pro Ala Gly
                725                 730                 735

Ala Ala Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly Pro Lys Gly Asp Pro Gly Gln
            740                 745                 750

Lys Gly Asp Ala Gly Leu Gln Gly Pro Ala Gly Glu Arg Gly Glu Arg
        755                 760                 765

Gly Pro Glu Gly Pro Gln Gly Pro Arg Gly Glu Arg Gly Glu Pro Gly
    770                 775                 780

Ala Pro Gly Pro Met Gly Pro Gln Gly Pro Gln Gly Lys Glu Gly Pro
785                 790                 795                 800

Val Gly Pro Arg Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Glu Gln Gly Pro Ala
                805                 810                 815

Gly Pro Arg Gly Glu Lys Gly Leu Lys Gly Asp Lys Gly Glu Gln Gly
            820                 825                 830

Asp Arg Gly Pro Thr Gly Glu Ala Gly Pro Lys Gly Glu Ala Gly Pro
        835                 840                 845

Ala Gly Ala Lys Gly Asp Gln Gly Pro Pro Gly Glu Arg Gly Glu Arg
    850                 855                 860

Gly Pro Ala Gly Ala Thr Gly Gln Thr Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly
865                 870                 875                 880

Pro Lys Gly Asp Pro Gly Gln Lys Gly Asp Ala Gly Leu Gln Gly Pro
                885                 890                 895

Ala Gly Glu Arg Gly Glu Arg Gly Glu Thr Gly Glu Arg Gly Pro Ala
            900                 905                 910

Gly Pro Val Gly Pro Val Gly Pro Arg Gly Pro Ala Gly Glu Thr Gly
        915                 920                 925

Pro Arg Gly Glu Arg Gly Glu Gln Gly Leu Gln Gly Ala Thr Gly Pro
    930                 935                 940

Ala Gly Pro Pro Gly Pro Ala Gly Ala Arg Gly Glu Ala Gly Pro Arg
945                 950                 955                 960
```

Gly Glu Arg Gly Glu Pro Gly Leu Ala Gly Pro Thr Gly Pro Gln Gly
965 970 975

Ala Pro Gly Pro Val Gly Pro Ala Gly Ala Ala Gly Pro Ala Gly Pro
980 985 990

Arg Gly Pro Lys Gly Asp Pro Gly Gln Lys Gly Asp Ala Gly Leu Gln
995 1000 1005

Gly Pro Met Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Ala Ile Gly Pro Ala
1010 1015 1020

Gly Pro Ala Gly Pro Lys Gly Asp Gln Gly Leu Val Gly Pro Gln
1025 1030 1035

Gly Pro Thr Gly Ala Lys Gly Glu Gln Gly Pro Arg Gly Glu Pro
1040 1045 1050

Gly Ile Gln Gly Pro Arg Gly Glu Ala Gly Pro Lys Gly Glu Val
1055 1060 1065

Gly Pro Ala Gly Pro Thr Gly Pro Thr Gly Ala Arg Gly Glu Lys
1070 1075 1080

Gly Asp Thr Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Ala Gln Gly Glu Gln
1085 1090 1095

Gly Pro Ile Gly Pro Ala Gly Pro Lys Gly Asp Lys Gly Glu Gln
1100 1105 1110

Gly Asp Gln Gly Pro Arg Gly Glu Ala Gly Pro Ala Gly Pro Gln
1115 1120 1125

Gly Pro Ala Gly Ala Thr Gly Pro Glu Gly Pro Val Gly Pro Thr
1130 1135 1140

Gly Pro Ala Gly Pro Thr Gly Pro Lys Gly Asp Thr Gly Pro Glu
1145 1150 1155

Gly Pro Lys Gly Glu Gln Gly Pro Val Gly Pro Gln Gly Pro Thr
1160 1165 1170

Gly Ala Lys Asp Leu Thr Asn Leu Asn Ser Val Thr Leu Gly Thr
1175 1180 1185

Ala Thr Met Thr Gly Asp Lys Asn Thr Ile Asn Leu Thr Gly Ala
1190 1195 1200

Gly Glu Lys Val Glu Glu Glu Phe Val Lys Trp Asp Pro Val Thr
1205 1210 1215

```
Lys Gln  Pro Ile Tyr Asp Lys  Asp Gly Asn Leu Gln  Lys Tyr Lys
1220                 1225                 1230

Glu Lys  Val Asp Pro Arg Val  Lys Leu Ser Gly Ile  Ala Asp Gly
1235                 1240                 1245

Asp Ile  Ser Pro Asn Ser Thr  Asp Ala Val Asn Gly  Arg Gln Val
1250                 1255                 1260

Tyr Ala  Leu Thr Asn Gly Asn  Gln Val Glu Gln Lys  Lys Asp Gly
1265                 1270                 1275

Ser Thr  Val Thr Tyr Ala Lys  Asp Lys Asp Gly Ser  Val Ile Thr
1280                 1285                 1290

Glu Val  Lys Arg Asp Lys Asn  Gly Asn Pro Glu Leu  Asp Ala Asp
1295                 1300                 1305

Gly Asn  Glu Ile Val Gln Ala  Lys Glu Tyr Thr Leu  Thr Thr Tyr
1310                 1315                 1320

Asn Val  Lys Gly Gln Thr Glu  Phe Val Thr Asn Ser  Val Ile Thr
1325                 1330                 1335

Ala Ile  His Asn Met Asn Glu  Gln Gly Ile Lys Phe  Phe His Thr
1340                 1345                 1350

Asn Asp  Gly Val Ala Glu Pro  Ile Asn Gln Ala Ser  Asn Asp Ile
1355                 1360                 1365

Asp Ser  Ser Ala Ser Gly Thr  Tyr Ala Thr Ala Ile  Gly Tyr Lys
1370                 1375                 1380

Ala Val  Ala Ala Gly Asp Asn  Ala Leu Ala Ile Gly  Lys Gly Ala
1385                 1390                 1395

Thr Ala  Ser Gly Lys Asn Ser  Ile Ala Ile Gly Thr  Gly Asn Gln
1400                 1405                 1410

Val Ile  Ala Asn Lys Ser Gly  Ala Phe Gly Asp Pro  Asn Ile Ile
1415                 1420                 1425

Arg Gly  Val Gln Ile Gly Thr  Asp Ser Ala Gly Asn  Pro Ile Tyr
1430                 1435                 1440

Lys Gly  Ile Asp Gly Ser Tyr  Ala Phe Gly Asn Asp  Asn Val Ile
1445                 1450                 1455

Thr Ser  Ser Asn Thr Phe Val  Leu Gly Asn Asn Val  Asn Asn Lys
1460                 1465                 1470
```

Arg Asp Ser Asn Gly Ala Leu Thr Trp Met Ser Ala Thr Pro Glu
1475 1480 1485

Gly Thr Val Glu Asn Ser Val Tyr Leu Gly Asn Asn Thr Thr Ala
1490 1495 1500

Thr Ala Gly Asp Gly Ser Gln Thr Gly Ser Leu Lys Asn Trp Lys
1505 1510 1515

Gln Asp Gly Ser Arg Gly Ser Thr Thr Thr Ala Gly Ser Thr Gly
1520 1525 1530

Thr Val Ser Ser Val Thr Val Gly Asn Met Ile Tyr Asp Gly Phe
1535 1540 1545

Ala Gly Ala Thr Ala Asn Gly Val Val Ser Val Gly Ala Ala Gly
1550 1555 1560

Asp Glu Arg Arg Ile Gln Asn Val Ala Thr Gly Glu Ile Ser Ser
1565 1570 1575

Thr Ser Thr Asp Ala Ile Asn Gly Ser Gln Leu Tyr Asn Val Ala
1580 1585 1590

His Arg Leu Gly Ala Lys Leu Glu Arg Glu Gly Arg Gln Leu Arg
1595 1600 1605

Ala Gly Ile Ala Ala Thr Thr Ala Met Ser Asn Ile Pro Gln Val
1610 1615 1620

Thr Leu Pro Gly Lys Ser Thr Leu Gly Ala Gly Ile Gly Thr Phe
1625 1630 1635

Glu Gly Gln Asn Ala Val Ala Val Gly Phe Ser Arg Met Ser Asp
1640 1645 1650

Asn Gly Arg Val Ile Leu Lys Val Ser Ala Gly Ala Thr Ser Gln
1655 1660 1665

Gly Lys Tyr Asn Ala Gly Ala Gly Ile Ala Leu Gln Trp
1670 1675 1680

<210> 19
<211> 3216
<212> ADN
<213> Haemophilus parasuis

<400> 19
atgaataaaa tatttagagt tatttggagt catgatcaac aggcttgggt agttgtatct 60

gagttagtaa agtctcatac caaaacatcc gcttgcacgg ataaaagagc tcaagtatgc 120

acctcacatt atttttaga taaacagcaa gataaattta aattaagtct tttaagtcta 180

gtattactag gtatattttt tagtccaccg gcaggttcag ctactcactc aggaacacca 240

tatactgcag atggtggtag tagatcgaat ttaggatctg acgacggtac tattagtatt 300

ggtaaagaga gtaaggcttc gtatggtgct attgctatcg gtcagaggtc aaaagctgaa 360

ggtaggcatg gtattgcgat aggttatcaa acaaatgcag gaacacacgt aaactctgtt 420

gcggtaggca acgatattcg agtaagtggg gaggaagcag ttgccatcgg gagtagttca 480

aaagcgggaa agggatctgt tgtcttaggc agacaagccg atgcggcaaa tattgaacaa 540

gcagttgtaa taggtaacct tgctaaagca agtaaggcac aatctattgc tatcggggca 600

aataccaaag cggaggggta tggctccata tcaatcggtg gagatgattt aaaaacaacg 660

aaatatcaaa ctggtaatca aggccaatcc aaaacaacaa ctgcgaaagg taaagcctct 720

gttgctattg gggggctgtc tttggctacg ggcgacggat ctattgttgt aggtccttta 780

gcatctgcaa gtcatgttga aggcattgct atcggtgcga gaagtaagtc taccaatgag 840

tacggtattg cggttggtgg tggtgcaact gctggaaaaa acgccgttgc tgttggtagg 900

gactcgaacg gtggtgggac agattccatt gcgataggta attctgcgaa aacaacaggg 960

gcagactctg ttgttgtggg tgccaatatc aatgtgacag gtgaaaaatt agtggcaatt 1020

ggacgcgaag caaattctgg aagtcattct actgccttgg gttataaagc ctctgccggt 1080

ggtatgcact ctgttgctgt gggtgaaagt gccatgacaa atgatggtgc tgctagagca 1140

accgcacttg gtaataatac cgttgtcacc gtgggtggcg gtgtggcatt aggttatggg 1200

tctaatgcaa gtacagctgg cggtgtagag gggttaaaac aaactcattc tgtcacaacg 1260

gaaggaagca ctgtcgctaa cggctttaaa tcaacacaaa gtgttgataa taatgctatt 1320

ggtgcggttt ctgtcggtgg aggctcaggt aataaactca tcaatcgcca aatcactaat 1380

gttgcggcag gtaaagaatt aaccgatgcg gtaaacgtgg cacagcttaa atctttaacc 1440

ctgaaaattg agggaaatga gaataagcat aacggtgtaa atgctaattt aagcagtgct 1500

gacagaccta aagtcggctt gtggagtggt acgctcaagg taaaaggcga caacggtctt 1560

acttcccatg ctagtggcga tacgattacg gttaaattaa ccgatgatac taaaagcaaa 1620

attgataaga ttgacaattt aggttggaaa cttaaaattg ctcagggaat ggggggtaaa 1680

gcaacaaatc cacctacgga acatcttgtc aaaatgagcg atacggcaac cgtaaccttt 1740

accgctggaa ataatattaa attagaacaa acgaacggaa atattacgat ttctacgatt 1800

ggtaagttaa ttaaagagac taaaatggta aatggtaatt tgcaaattac ttatacggat 1860

ggcagcagta atactattac taggggagag aaaggagata caggtcctag aggtgaaact 1920

ggccctgcgg gtccacctgg tcctatgggt ccagcagggg ctgctggtcc agcaggggct 1980

gctggtctag taggaccaat gggccctcaa ggtcctgcgg gtccacctgg tcctgtgggt 2040

ccagcagggg ctgctggtcc taaggggggat aaaggcgaac caggacaagc gggtccagca 2100

ggtcctagag gtgaaccagg acaagcgggt ccagcaggac cacgaggccc tgcgggtcct 2160

aaaggagatg caggtccaaa aggtgataca ggtcagagag gtgaaactgg ccctgcgggt 2220

ccagcgggac caaagggtga accgggtcct aaaggtgaac aaggtattcc aggccctgcg 2280

ggtccaacgg gacctaaggg tgacaaaggt gatacgggtc cagcaggacc acaaggccct 2340

gcgggtccaa cgggaccaca aggccctgcg ggtccagcag gggctaaggg tgacaaaggt 2400

gatacgggtc cagcaggacc acaaggacct acgggtccaa cgggatcaca agaccctgcg 2460

ggtccaactg gaaattcgga attaaaaggc attacgtcga tagccaatgg taacgacgcc 2520

accaaggcga atggggctaa gattaccttg tctgcagatt ctacagataa aacagttaat 2580

gttaatgatg cgaaaattac caatgtggcg gctggtacag cagatactga tgcggtaaat 2640

gtgagccagt taaatactaa ggcagcagct tcaaaaacag aggttgaagc gggtaaaaat 2700

gtgaaagtga cttcaaaaac gggggcaaat ggtcagaata tttacaatgt gagcgtgtct 2760

ggagatttaa gcgacattac ttcaattagt aatggcgata cgaaagtatc tttaggtaaa 2820

gataagcaag gaaatccagt tgtaaatatg aatggtgcca gaattaccaa cgttggagat 2880

ggtagtgctg agggcgatat tgtgaatgtt cgtcagctca acaaagtggt ttcttctgtg 2940

aatacaggat ttaatcaatt atcaagagat attggtcgtg ttgatgttaa tgcaagagcg 3000

ggtattgctt ctgctggggc gatggctaat ttgccacaaa tttctttacc aggtaaaagt 3060

gctatttctg tttctaatgc acaatatcgc gggcaatctg cctatgctat aggttattcc 3120

agaatttctg ataatggcaa atggcttatt cgagcgtctg ttagcagtaa tactcagcgg 3180

gatactatga ttggaggagg ggtaggtttt gtgtgg 3216

<210> 20
<211> 1072
<212> PRT
<213> haemophilus parasuis

<400> 20

Met Asn Lys Ile Phe Arg Val Ile Trp Ser His Asp Gln Gln Ala Trp
1 5 10 15

Val Val Val Ser Glu Leu Val Lys Ser His Thr Lys Thr Ser Ala Cys
20 25 30

Thr Asp Lys Arg Ala Gln Val Cys Thr Ser His Tyr Phe Leu Asp Lys
35 40 45

Gln Gln Asp Lys Phe Lys Leu Ser Leu Leu Ser Leu Val Leu Leu Gly
50 55 60

Ile Phe Phe Ser Pro Pro Ala Gly Ser Ala Thr His Ser Gly Thr Pro
65 70 75 80

Tyr Thr Ala Asp Gly Gly Ser Arg Ser Asn Leu Gly Ser Asp Asp Gly
85 90 95

Thr Ile Ser Ile Gly Lys Glu Ser Lys Ala Ser Tyr Gly Ala Ile Ala
100 105 110

```
Ile Gly Gln Arg Ser Lys Ala Glu Gly Arg His Gly Ile Ala Ile Gly
        115                 120                 125

Tyr Gln Thr Asn Ala Gly Thr His Val Asn Ser Val Ala Val Gly Asn
    130                 135                 140

Asp Ile Arg Val Ser Gly Glu Glu Ala Val Ala Ile Gly Ser Ser Ser
145                 150                 155                 160

Lys Ala Gly Lys Gly Ser Val Val Leu Gly Arg Gln Ala Asp Ala Ala
                165                 170                 175

Asn Ile Glu Gln Ala Val Val Ile Gly Asn Leu Ala Lys Ala Ser Lys
            180                 185                 190

Ala Gln Ser Ile Ala Ile Gly Ala Asn Thr Lys Ala Glu Gly Tyr Gly
        195                 200                 205

Ser Ile Ser Ile Gly Gly Asp Asp Leu Lys Thr Thr Lys Tyr Gln Thr
    210                 215                 220

Gly Asn Gln Gly Gln Ser Lys Thr Thr Thr Ala Lys Gly Lys Ala Ser
225                 230                 235                 240

Val Ala Ile Gly Gly Leu Ser Leu Ala Thr Gly Asp Gly Ser Ile Val
                245                 250                 255

Val Gly Pro Leu Ala Ser Ala Ser His Val Glu Gly Ile Ala Ile Gly
            260                 265                 270

Ala Arg Ser Lys Ser Thr Asn Glu Tyr Gly Ile Ala Val Gly Gly Gly
        275                 280                 285

Ala Thr Ala Gly Lys Asn Ala Val Ala Val Gly Arg Asp Ser Asn Gly
    290                 295                 300

Gly Gly Thr Asp Ser Ile Ala Ile Gly Asn Ser Ala Lys Thr Thr Gly
305                 310                 315                 320

Ala Asp Ser Val Val Val Gly Ala Asn Ile Asn Val Thr Gly Glu Lys
                325                 330                 335

Leu Val Ala Ile Gly Arg Glu Ala Asn Ser Gly Ser His Ser Thr Ala
            340                 345                 350

Leu Gly Tyr Lys Ala Ser Ala Gly Gly Met His Ser Val Ala Val Gly
        355                 360                 365

Glu Ser Ala Met Thr Asn Asp Gly Ala Ala Arg Ala Thr Ala Leu Gly
    370                 375                 380
```

```
Asn Asn Thr Val Val Thr Val Gly Gly Gly Val Ala Leu Gly Tyr Gly
385                 390                 395                 400

Ser Asn Ala Ser Thr Ala Gly Gly Val Glu Gly Leu Lys Gln Thr His
                405                 410                 415

Ser Val Thr Thr Glu Gly Ser Thr Val Ala Asn Gly Phe Lys Ser Thr
            420                 425                 430

Gln Ser Val Asp Asn Asn Ala Ile Gly Ala Val Ser Val Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Ser Gly Asn Lys Leu Ile Asn Arg Gln Ile Thr Asn Val Ala Ala Gly
    450                 455                 460

Lys Glu Leu Thr Asp Ala Val Asn Val Ala Gln Leu Lys Ser Leu Thr
465                 470                 475                 480

Leu Lys Ile Glu Gly Asn Glu Asn Lys His Asn Gly Val Asn Ala Asn
                485                 490                 495

Leu Ser Ser Ala Asp Arg Pro Lys Val Gly Leu Trp Ser Gly Thr Leu
            500                 505                 510

Lys Val Lys Gly Asp Asn Gly Leu Thr Ser His Ala Ser Gly Asp Thr
        515                 520                 525

Ile Thr Val Lys Leu Thr Asp Asp Thr Lys Ser Lys Ile Asp Lys Ile
    530                 535                 540

Asp Asn Leu Gly Trp Lys Leu Lys Ile Ala Gln Gly Met Gly Gly Lys
545                 550                 555                 560

Ala Thr Asn Pro Pro Thr Glu His Leu Val Lys Met Ser Asp Thr Ala
                565                 570                 575

Thr Val Thr Phe Thr Ala Gly Asn Asn Ile Lys Leu Glu Gln Thr Asn
            580                 585                 590

Gly Asn Ile Thr Ile Ser Thr Ile Gly Lys Leu Ile Lys Glu Thr Lys
        595                 600                 605

Met Val Asn Gly Asn Leu Gln Ile Thr Tyr Thr Asp Gly Ser Ser Asn
    610                 615                 620

Thr Ile Thr Arg Gly Glu Lys Gly Asp Thr Gly Pro Arg Gly Glu Thr
625                 630                 635                 640

Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Pro Met Gly Pro Ala Gly Ala Ala Gly
                645                 650                 655
```

```
Pro Ala Gly Ala Ala Gly Leu Val Gly Pro Met Gly Pro Gln Gly Pro
            660                 665                 670

Ala Gly Pro Pro Gly Pro Val Gly Pro Ala Gly Ala Ala Gly Pro Lys
        675                 680                 685

Gly Asp Lys Gly Glu Pro Gly Gln Ala Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly
    690                 695                 700

Glu Pro Gly Gln Ala Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly Pro Ala Gly Pro
705                 710                 715                 720

Lys Gly Asp Ala Gly Pro Lys Gly Asp Thr Gly Gln Arg Gly Glu Thr
                725                 730                 735

Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Pro Lys Gly Glu Pro Gly Pro Lys Gly
            740                 745                 750

Glu Gln Gly Ile Pro Gly Pro Ala Gly Pro Thr Gly Pro Lys Gly Asp
        755                 760                 765

Lys Gly Asp Thr Gly Pro Ala Gly Pro Gln Gly Pro Ala Gly Pro Thr
    770                 775                 780

Gly Pro Gln Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Ala Lys Gly Asp Lys Gly
785                 790                 795                 800

Asp Thr Gly Pro Ala Gly Pro Gln Gly Pro Thr Gly Pro Thr Gly Ser
                805                 810                 815

Gln Asp Pro Ala Gly Pro Thr Gly Asn Ser Glu Leu Lys Gly Ile Thr
            820                 825                 830

Ser Ile Ala Asn Gly Asn Asp Ala Thr Lys Ala Asn Gly Ala Lys Ile
        835                 840                 845

Thr Leu Ser Ala Asp Ser Thr Asp Lys Thr Val Asn Val Asn Asp Ala
    850                 855                 860

Lys Ile Thr Asn Val Ala Ala Gly Thr Ala Asp Thr Asp Ala Val Asn
865                 870                 875                 880

Val Ser Gln Leu Asn Thr Lys Ala Ala Ala Ser Lys Thr Glu Val Glu
                885                 890                 895

Ala Gly Lys Asn Val Lys Val Thr Ser Lys Thr Gly Ala Asn Gly Gln
            900                 905                 910

Asn Ile Tyr Asn Val Ser Val Ser Gly Asp Leu Ser Asp Ile Thr Ser
        915                 920                 925
```

Ile Ser Asn Gly Asp Thr Lys Val Ser Leu Gly Lys Asp Lys Gln Gly
930 935 940

Asn Pro Val Val Asn Met Asn Gly Ala Arg Ile Thr Asn Val Gly Asp
945 950 955 960

Gly Ser Ala Glu Gly Asp Ile Val Asn Val Arg Gln Leu Asn Lys Val
965 970 975

Val Ser Ser Val Asn Thr Gly Phe Asn Gln Leu Ser Arg Asp Ile Gly
980 985 990

Arg Val Asp Val Asn Ala Arg Ala Gly Ile Ala Ser Ala Gly Ala Met
995 1000 1005

Ala Asn Leu Pro Gln Ile Ser Leu Pro Gly Lys Ser Ala Ile Ser
1010 1015 1020

Val Ser Asn Ala Gln Tyr Arg Gly Gln Ser Ala Tyr Ala Ile Gly
1025 1030 1035

Tyr Ser Arg Ile Ser Asp Asn Gly Lys Trp Leu Ile Arg Ala Ser
1040 1045 1050

Val Ser Ser Asn Thr Gln Arg Asp Thr Met Ile Gly Gly Gly Val
1055 1060 1065

Gly Phe Val Trp
1070

<210> 21
<211> 3297
<212> ADN
<213> Haemophilus parasuis

<400> 21
atgaataaaa tatttagagt tatttggagt catgctcaac aggcttgggt ggttgtgtct 60

gagttagtaa agtctcacac caaaacatcc gcttacacgg ataaaagagc tcaagtatgc 120

acctcagatt atttttaga taaacagcaa gataaattta aattaagtct tttaagtcta 180

gtattactaa gtatattttt tagtccagta gcagtaggtg cacaacttca cacaggaaca 240

ccatatactg caggtggtgg tagtaaatcg gatagaggat ctgacgacgg tactattagt 300

attggtaaaa agagtaaggc ttcgtatggt gctattgcta tcggtgagga gtcaaaagct 360

gaagctaggc ataatgttgc gataggttat aaagcagatt caggaacaga cgcaaactct 420

attacgatag gctacaatac taaagtaagt ggggagcaag gaattgccat cgggaaacag 480

tcaaaagcgg gagggagatc tgttgtctta ggcggaggtg ccgaagggac aactactcaa 540

acagttgtaa taggtaacct tgctaaagca actgggtcac aatctattgc tatcggggca 600

aataccaaag cggaggggta tggctccata tcaatcggtg gagatgattt agatagcacg 660
gcttatcacg ataataatag tacaaaacag acccgccaaa caacaactgc gaaaggtaaa 720
gcctctgttg ctattggggg tctgtctttg gctacgggcg acggatctac tgttttaggt 780
cctttagcat ctgcaagtca tgttgaaggc attgctatcg gtgcgagaag taagtctacc 840
aatgagtacg gtattgcggt tggtggtagt gcaactgctg gaaaaaacgc cgttgctgtt 900
ggtagggact cgaaaggtgc tgggacagat tccattgcga taggtaattc tgcgaaaaca 960
acaggggcag actctgttgt tgtgggtgcc agtatcaatg tgacaggtga aaaattagtg 1020
gcaattggac gccaagcaaa tgctggaagt cattctactg ccttgggtta taaagcctct 1080
gccggtggta tgcactctgt tgctgtgggt gaaagtgcca tgacaaatga tggtgctgct 1140
agagcaaccg cacttggtaa taataccgtt gtcaccgtgg gtggcggtgt ggcattgggt 1200
tatgggtcaa gagcagaaac gagagggggt attgaaggag caaaacaaac ttattctgtc 1260
acaacgggag gaagcactgt cgagaacggc tttaaatcaa cagaaaatgt tgatggtaat 1320
aatattggtg cagtttctgt cggtggaggc tcaggtaata aactcatcaa tcgccaaatc 1380
accaacgttg cggctggtaa agaattaacc gatgcagtaa acgtggcaca gcttaaatct 1440
ttaacgatga aaattgcagg ggatacaggc aattctgata atgagaaagt gggtatttgg 1500
gaaggtacgc ttaaagtgct aggtacaagc ggtgagatta agacttccgc aagcaatgat 1560
accatcacat tgaaattaga tgaaacattg aaaaataaaa ttgataagat tgacaattta 1620
ggttggaaac ttaaaattgc tcagggaatg gggggtaaag caacaaatcc acctgcggaa 1680
cagcttatca aaatggacca gaccgtaacc tttaccgctg gaaagaatat taaattagaa 1740
caagcgggcg gaaatattac gatttctacg attggtaagt taattgaaaa gactgaatgg 1800
aaaaatggta atttgcaaat tacttatacg gatggcagct ctgatactat tgctaagggg 1860
aaagacggta aaaatggtga gaaaggtgat agaggggaac cgggtcctag aggtgaacca 1920
ggtattccag gacctgcggg tccagtaggt cctatgggtc cagcaggggc tgctggtcta 1980
gtaggaccaa tgggccctca aggtcctgcg ggtccacctg gtcctgtggg tccagcaggg 2040
gctgctggtc ctaaggggga taaaggcgaa ccaggacaag cgggtccagc aggaccacga 2100
ggccctgcgg gtccaaaagg tgatacaggt cagagaggtg aaactggctc tgcgggtcca 2160
gcgggaccaa agggtgaacc gggtcctaaa ggtgaacaag gtattccagg acaagcgggt 2220
ccagcaggac cacgaggacc gcagggaaca gcgggtgctc agggacctaa gggggataaa 2280
ggcgaaccag gagaagcggg tccagcagga ccacgaggcc ctgcgggtcc taaaggagat 2340
gcaggtccaa aaggtgatac aggtcagaga ggtgaaactg gctctgcggg tccaacggga 2400
cctaagggtg aaccgggtcc taaaggtgaa caaggtattc caggccctgc gggtccagcg 2460
ggacctaagg gtgacaaagg tgatacgggt ccagcgggac cacaaggtcc tgcgggtcca 2520
acgggaccac aagaccctgc gggtccaact ggaaattcgg aattaaaagg cattacctcg 2580
attgccaatg gtaacgacgc caccaaggcg aatggggcta agattacctt gtctgcaggt 2640

tctacagata aaacagttaa tgttaatgat gcgaaaatta ccaatgtggc ggctggtaca 2700

gcagatactg atgcggtgaa tgtgagccag ttaaatacta aggcagcagc ttcaaaaaca 2760

gaggttgaag cgggtaaaaa tgtgaaagtg acttcaaaaa cgggggcaaa tggtcagaat 2820

atttacaatg tgagcgtgtc tggagattta agcgacatta cttcaattag taatggcgat 2880

acgaaagtat ctttaggtaa agataagcaa ggaaatccag ttgtaaatat gaatggtgcc 2940

agaattacca acgttggaga tggtagtgct gagggcgata ttgtgaatgt gcgtcagctc 3000

aacaaagtgg tttcttctgt gaatacagga tttaatcaat tatcaagaga tattggtcgt 3060

gttgatgtta atgcaagagc ggggattgct tctgctgggg cgatggctaa tttgccacaa 3120

atttctttac caggtaaaag tgctatttct gtttctaatg cacaatatcg cgggcaatct 3180

gcctatgcta taggttattc cagaatttct gataatggca aatggcttat tcgagcgtct 3240

gttagcagta atactcagcg ggatactatg attggaggag gggtaggttt tgtgtgg 3297

<210> 22
<211> 1099
<212> PRT
<213> haemophilus parasuis

<400> 22

Met Asn Lys Ile Phe Arg Val Ile Trp Ser His Ala Gln Gln Ala Trp
1 5 10 15

Val Val Val Ser Glu Leu Val Lys Ser His Thr Lys Thr Ser Ala Tyr
20 25 30

Thr Asp Lys Arg Ala Gln Val Cys Thr Ser Asp Tyr Phe Leu Asp Lys
35 40 45

Gln Gln Asp Lys Phe Lys Leu Ser Leu Leu Ser Leu Val Leu Leu Ser
50 55 60

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

Pro Tyr Thr Ala Gly Gly Gly Ser Lys Ser Asp Arg Gly Ser Asp Asp
85 90 95

Gly Thr Ile Ser Ile Gly Lys Lys Ser Lys Ala Ser Tyr Gly Ala Ile
100 105 110

Ala Ile Gly Glu Glu Ser Lys Ala Glu Ala Arg His Asn Val Ala Ile
115 120 125

Gly Tyr Lys Ala Asp Ser Gly Thr Asp Ala Asn Ser Ile Thr Ile Gly
130 135 140

Tyr Asn Thr Lys Val Ser Gly Glu Gln Gly Ile Ala Ile Gly Lys Gln
145 150 155 160

```
Ser Lys Ala Gly Gly Arg Ser Val Val Leu Gly Gly Gly Ala Glu Gly
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Gln Thr Val Val Ile Gly Asn Leu Ala Lys Ala Thr Gly
            180                 185                 190

Ser Gln Ser Ile Ala Ile Gly Ala Asn Thr Lys Ala Glu Gly Tyr Gly
        195                 200                 205

Ser Ile Ser Ile Gly Gly Asp Asp Leu Asp Ser Thr Ala Tyr His Asp
    210                 215                 220

Asn Asn Ser Thr Lys Gln Thr Arg Gln Thr Thr Thr Ala Lys Gly Lys
225                 230                 235                 240

Ala Ser Val Ala Ile Gly Gly Leu Ser Leu Ala Thr Gly Asp Gly Ser
                245                 250                 255

Thr Val Leu Gly Pro Leu Ala Ser Ala Ser His Val Glu Gly Ile Ala
            260                 265                 270

Ile Gly Ala Arg Ser Lys Ser Thr Asn Glu Tyr Gly Ile Ala Val Gly
        275                 280                 285

Gly Ser Ala Thr Ala Gly Lys Asn Ala Val Ala Val Gly Arg Asp Ser
    290                 295                 300

Lys Gly Ala Gly Thr Asp Ser Ile Ala Ile Gly Asn Ser Ala Lys Thr
305                 310                 315                 320

Thr Gly Ala Asp Ser Val Val Val Gly Ala Ser Ile Asn Val Thr Gly
                325                 330                 335

Glu Lys Leu Val Ala Ile Gly Arg Gln Ala Asn Ala Gly Ser His Ser
            340                 345                 350

Thr Ala Leu Gly Tyr Lys Ala Ser Ala Gly Gly Met His Ser Val Ala
        355                 360                 365

Val Gly Glu Ser Ala Met Thr Asn Asp Gly Ala Ala Arg Ala Thr Ala
    370                 375                 380

Leu Gly Asn Asn Thr Val Val Thr Val Gly Gly Gly Val Ala Leu Gly
385                 390                 395                 400

Tyr Gly Ser Arg Ala Glu Thr Arg Gly Gly Ile Glu Gly Ala Lys Gln
                405                 410                 415

Thr Tyr Ser Val Thr Thr Gly Gly Ser Thr Val Glu Asn Gly Phe Lys
            420                 425                 430
```

```
Ser Thr Glu Asn Val Asp Gly Asn Asn Ile Gly Ala Val Ser Val Gly
        435                 440                 445

Gly Gly Ser Gly Asn Lys Leu Ile Asn Arg Gln Ile Thr Asn Val Ala
    450                 455                 460

Ala Gly Lys Glu Leu Thr Asp Ala Val Asn Val Ala Gln Leu Lys Ser
465                 470                 475                 480

Leu Thr Met Lys Ile Ala Gly Asp Thr Gly Asn Ser Asp Asn Glu Lys
                485                 490                 495

Val Gly Ile Trp Glu Gly Thr Leu Lys Val Leu Gly Thr Ser Gly Glu
            500                 505                 510

Ile Lys Thr Ser Ala Ser Asn Asp Thr Ile Thr Leu Lys Leu Asp Glu
        515                 520                 525

Thr Leu Lys Asn Lys Ile Asp Lys Ile Asp Asn Leu Gly Trp Lys Leu
    530                 535                 540

Lys Ile Ala Gln Gly Met Gly Gly Lys Ala Thr Asn Pro Pro Ala Glu
545                 550                 555                 560

Gln Leu Ile Lys Met Asp Gln Thr Val Thr Phe Thr Ala Gly Lys Asn
                565                 570                 575

Ile Lys Leu Glu Gln Ala Gly Gly Asn Ile Thr Ile Ser Thr Ile Gly
            580                 585                 590

Lys Leu Ile Glu Lys Thr Glu Trp Lys Asn Gly Asn Leu Gln Ile Thr
        595                 600                 605

Tyr Thr Asp Gly Ser Ser Asp Thr Ile Ala Lys Gly Lys Asp Gly Lys
    610                 615                 620

Asn Gly Glu Lys Gly Asp Arg Gly Glu Pro Gly Pro Arg Gly Glu Pro
625                 630                 635                 640

Gly Ile Pro Gly Pro Ala Gly Pro Val Gly Pro Met Gly Pro Ala Gly
                645                 650                 655

Ala Ala Gly Leu Val Gly Pro Met Gly Pro Gln Gly Pro Ala Gly Pro
            660                 665                 670

Pro Gly Pro Val Gly Pro Ala Gly Ala Ala Gly Pro Lys Gly Asp Lys
        675                 680                 685

Gly Glu Pro Gly Gln Ala Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly Pro Ala Gly
    690                 695                 700
```

```
Pro Lys Gly Asp Thr Gly Gln Arg Gly Glu Thr Gly Ser Ala Gly Pro
705                 710                 715                 720

Ala Gly Pro Lys Gly Glu Pro Gly Pro Lys Gly Glu Gln Gly Ile Pro
                725                 730                 735

Gly Gln Ala Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly Pro Gln Gly Thr Ala Gly
            740                 745                 750

Ala Gln Gly Pro Lys Gly Asp Lys Gly Glu Pro Gly Glu Ala Gly Pro
        755                 760                 765

Ala Gly Pro Arg Gly Pro Ala Gly Pro Lys Gly Asp Ala Gly Pro Lys
    770                 775                 780

Gly Asp Thr Gly Gln Arg Gly Glu Thr Gly Ser Ala Gly Pro Thr Gly
785                 790                 795                 800

Pro Lys Gly Glu Pro Gly Pro Lys Gly Glu Gln Gly Ile Pro Gly Pro
                805                 810                 815

Ala Gly Pro Ala Gly Pro Lys Gly Asp Lys Gly Asp Thr Gly Pro Ala
            820                 825                 830

Gly Pro Gln Gly Pro Ala Gly Pro Thr Gly Pro Gln Asp Pro Ala Gly
        835                 840                 845

Pro Thr Gly Asn Ser Glu Leu Lys Gly Ile Thr Ser Ile Ala Asn Gly
    850                 855                 860

Asn Asp Ala Thr Lys Ala Asn Gly Ala Lys Ile Thr Leu Ser Ala Gly
865                 870                 875                 880

Ser Thr Asp Lys Thr Val Asn Val Asn Asp Ala Lys Ile Thr Asn Val
                885                 890                 895

Ala Ala Gly Thr Ala Asp Thr Asp Ala Val Asn Val Ser Gln Leu Asn
            900                 905                 910

Thr Lys Ala Ala Ala Ser Lys Thr Glu Val Glu Ala Gly Lys Asn Val
        915                 920                 925

Lys Val Thr Ser Lys Thr Gly Ala Asn Gly Gln Asn Ile Tyr Asn Val
    930                 935                 940

Ser Val Ser Gly Asp Leu Ser Asp Ile Thr Ser Ile Ser Asn Gly Asp
945                 950                 955                 960

Thr Lys Val Ser Leu Gly Lys Asp Lys Gln Gly Asn Pro Val Val Asn
                965                 970                 975
```

Met Asn Gly Ala Arg Ile Thr Asn Val Gly Asp Gly Ser Ala Glu Gly
980 985 990

Asp Ile Val Asn Val Arg Gln Leu Asn Lys Val Val Ser Ser Val Asn
995 1000 1005

Thr Gly Phe Asn Gln Leu Ser Arg Asp Ile Gly Arg Val Asp Val
1010 1015 1020

Asn Ala Arg Ala Gly Ile Ala Ser Ala Gly Ala Met Ala Asn Leu
1025 1030 1035

Pro Gln Ile Ser Leu Pro Gly Lys Ser Ala Ile Ser Val Ser Asn
1040 1045 1050

Ala Gln Tyr Arg Gly Gln Ser Ala Tyr Ala Ile Gly Tyr Ser Arg
1055 1060 1065

Ile Ser Asp Asn Gly Lys Trp Leu Ile Arg Ala Ser Val Ser Ser
1070 1075 1080

Asn Thr Gln Arg Asp Thr Met Ile Gly Gly Gly Val Gly Phe Val
1085 1090 1095

Trp

<210> 23
<211> 3549
<212> ADN
<213> Haemophilus parasuis

<400> 23
atgaataaaa tatttagagt tatttggagt catgctcaac aggcttgggt ggttgtgtct 60

gagttagtaa agtctcacac caaaacatcc gcttacacgg ataaaagagc tcaagtatgc 120

acctcagatt atttttaga taaacagcaa gataaattta aattaagtct tttaagtcta 180

gtattactag gtatattttt tagtccaccg gcaggttcag ctgcatattt tgcaggtggt 240

gctagtgcat cgggtaatgg atatgacgat ggtactattg gtattggtca agagagtaag 300

gcttcgtatg gtgctgttgc tatcggtcag aagtcaaaag ctgaagctag gcataatatt 360

gcgataggtt ttgactcaaa tgcaggaaca agcacaaact ctgttgcgat aggctacgag 420

gctaaagtaa ctggggagga aggaattgcc atcgggaaag agtcaaaagc gggagggaga 480

tctgttgtct taggcggaca agccgaaggg acaactactc aaacagttgt aataggtaac 540

cttgctaaag caagtgcgtc acaatctatt gctattgggg cagatgccaa agcggagggg 600

tatggctcca tatcaatcgg tggagatgat ttagatcaaa cggattatca cgctagtaat 660

aatacaaagc agacccgcca aacaacaact gcgaaaggta aagcctctgt tgctattggg 720

gggctgtctt tggctacggg cgacggatct attgttgtag gtcctgtagc atctgcaagt 780

catgttgaag gcattgctat cggtgcgaga agtaagtcta ccaatgagta cggtattgcg 840

gttggtggta gtgcaactgc tggaaagaac gccgttgctg ttggtaggga gtcgaaaggt 900

gctgggacag attccattgc gataggtaat tctgcgagaa caacaggggc agactctgtt 960

gttgtgggtg cccatatcaa tgtgacaggt caaaaatcag tggcagttgg acgccaagca 1020

aatgctggaa gtcattctac tgccttgggt tatatggcct ctgccggtgg tacgcactct 1080

gttgctgtgg gtgaaagtgc catgacaaat gatggtgctg ctagagcaac cgcacttggt 1140

aataataccg ttgtcaccgt gggtggcggt gtggcattgg gttatggctc taaggcagat 1200

agagcaggtg atattgaagg ggcaaaacag tcttattctg taacagcagc aagcagtgtt 1260

gataacggct ttaaatctac aggaagtgtt gataacaatc ctattggtgc ggtttctgtg 1320

ggtaatgaca aaatcaaacg ccaaatcacc aacgttgctg caggtaaaga attaaccgat 1380

gcagtaaacg tggcacagct taaatctttg acgatggaaa ttggtggtga taacaacgta 1440

aatagcccta aagtaggcat ttggaatggc aaacttgaag ttaaaggcac taatgatgaa 1500

atcacgacca aagcggaggg ttcaacaatc acgatttcgt tagaggacaa gattaggaaa 1560

caactggctc agattgccga taaaatgtca tcctttaaga ttaaaacaga taaggataac 1620

aatgaagcta caattaagga tggagatacg atccagttta ccggtgggga aaatataaag 1680

attacccgcg ataataaaaa tctaactttt ggcgtcactt caggtatgtt tagttctaca 1740

acagatggca aattgtcaaa acaaaccgca gggctagcaa ccgttaatga tgtagtatcg 1800

gcagtgaata atgcaggttg gaaactgatg attgcgaaag gggctggtca agcaaatcca 1860

cctgcggcag atcttatcaa aatgggcgat atggcaacct ttaccgctgg aaataatatt 1920

aaattagaac aaacgaacgg aaatattacg atttctacga ttggtaagtt aattgacaaa 1980

gcggaaaatg aaccaaatgg cgatctaaaa attacctata cagatggttc gcatagcact 2040

atcaagaaag gtgaaaaagg agatcgtggc gaaactggcc ctgcgggtcc agcaggtcca 2100

attggtccag tgggtccagc aggggctgct ggagcaacag gaccacaagg tccaaaagga 2160

gaggcaggag cagtgggccc tcaaggtcct acgggtgcag cagggcctag gggtccagtg 2220

ggtcctgctg gtccaaaagg tgatgcaggt cctagaggcg aagctggtcc tgcgggtgca 2280

actggtccta agggggataa aggcgaacca ggacaagcgg gtccagcagg accacgaggc 2340

cctgcgggtc ctaaaggaga tgcaggtcca aaaggtgata caggtcagag aggtgaaact 2400

ggctctgcgg gtccagcggg tccaactgga ccacaaggtg cacctggtcc tgcaggtcca 2460

aaaggagagg caggagcaaa aggcgataag ggtgaccgtg gtgaaacagg agcaatgggc 2520

cctcaaggtc cagtgggtcc aacgggacct aagggtgaca aaggtgatac gggtccaacg 2580

ggatcacaag accctgcggg tccaactgga aattcggaat taaaaggcat tacgtcgatt 2640

gccaatggta acgacgccac caaggcgaat ggggctaaga ttaccttgtc tgcaggttct 2700

acagataaaa cagttaatgt taatgatgcg aaaattacca atgtggcggc tggtacagca 2760

gataccgatg cggtgaatgt gaaacagttg aaatctgcga aaactgaagt ggaatctacc 2820

gatcacagtg tggtgattaa agagcgtcag ggcgataatc agcaaatcgt gtatgatttg 2880

gcggttgcta aaacgaaact cactgcctct gaggataaac gcaccattag tgcagcagat 2940

aaaggcaacc attttgcgac aggagatgaa gtcgcagtag caattaatac cgcaacagca 3000

gccgcaagaa ctgaagttga agcgggtaaa aatgtgaaag tgacttcaaa aacgggggca 3060

aatggtcaga atatttacaa tgtgagcgtg tctggagatt taagcgacat tacttcaatt 3120

agtaatggcg atacgaaagt atctttaggt aaagataagc aaggaaatcc agttgtaaat 3180

atgaatggcg ccagaattac caacgttgga gatggtagtg ctgagggcga tattgtgaat 3240

gttcgtcagc tcaacaaagt ggtttcttct gtgaatacag gatttaatca attatcaaga 3300

gatattggtc gtgttgatgt taatgcaaga gcgggtattg cttctgctgt ggcgatggct 3360

aatttgccac aaatttcttt accaggtaaa agtgctattt ctgtttctaa tgcacaatat 3420

cgcgggcaat ctgcctatgc tataggttat tccagaattt ctgataatgg caaatggctt 3480

attcgagcgt ctgttagcag taatactcag cgggatactg cgattggagg aggggtaggt 3540

tttgtgtgg 3549

<210> 24
<211> 1183
<212> PRT
<213> haemophilus parasuis

<400> 24

Met Asn Lys Ile Phe Arg Val Ile Trp Ser His Ala Gln Gln Ala Trp
1 5 10 15

Val Val Val Ser Glu Leu Val Lys Ser His Thr Lys Thr Ser Ala Tyr
20 25 30

Thr Asp Lys Arg Ala Gln Val Cys Thr Ser Asp Tyr Phe Leu Asp Lys
35 40 45

Gln Gln Asp Lys Phe Lys Leu Ser Leu Leu Ser Leu Val Leu Leu Gly
50 55 60

Ile Phe Phe Ser Pro Pro Ala Gly Ser Ala Ala Tyr Phe Ala Gly Gly
65 70 75 80

Ala Ser Ala Ser Gly Asn Gly Tyr Asp Asp Gly Thr Ile Gly Ile Gly
85 90 95

Gln Glu Ser Lys Ala Ser Tyr Gly Ala Val Ala Ile Gly Gln Lys Ser
100 105 110

Lys Ala Glu Ala Arg His Asn Ile Ala Ile Gly Phe Asp Ser Asn Ala
115 120 125

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

```
        130                 135                 140

    Gly Glu Glu Gly Ile Ala Ile Gly Lys Glu Ser Lys Ala Gly Gly Arg
145                 150                 155                 160

    Ser Val Val Leu Gly Gly Gln Ala Glu Gly Thr Thr Thr Gln Thr Val
                165                 170                 175

    Val Ile Gly Asn Leu Ala Lys Ala Ser Ala Ser Gln Ser Ile Ala Ile
            180                 185                 190

    Gly Ala Asp Ala Lys Ala Glu Gly Tyr Gly Ser Ile Ser Ile Gly Gly
        195                 200                 205

    Asp Asp Leu Asp Gln Thr Asp Tyr His Ala Ser Asn Asn Thr Lys Gln
    210                 215                 220

    Thr Arg Gln Thr Thr Thr Ala Lys Gly Lys Ala Ser Val Ala Ile Gly
225                 230                 235                 240

    Gly Leu Ser Leu Ala Thr Gly Asp Gly Ser Ile Val Val Gly Pro Val
                245                 250                 255

    Ala Ser Ala Ser His Val Glu Gly Ile Ala Ile Gly Ala Arg Ser Lys
            260                 265                 270

    Ser Thr Asn Glu Tyr Gly Ile Ala Val Gly Gly Ser Ala Thr Ala Gly
        275                 280                 285

    Lys Asn Ala Val Ala Val Gly Arg Glu Ser Lys Gly Ala Gly Thr Asp
    290                 295                 300

    Ser Ile Ala Ile Gly Asn Ser Ala Arg Thr Thr Gly Ala Asp Ser Val
305                 310                 315                 320

    Val Val Gly Ala His Ile Asn Val Thr Gly Gln Lys Ser Val Ala Val
                325                 330                 335

    Gly Arg Gln Ala Asn Ala Gly Ser His Ser Thr Ala Leu Gly Tyr Met
            340                 345                 350

    Ala Ser Ala Gly Gly Thr His Ser Val Ala Val Gly Glu Ser Ala Met
        355                 360                 365

    Thr Asn Asp Gly Ala Ala Arg Ala Thr Ala Leu Gly Asn Asn Thr Val
    370                 375                 380

    Val Thr Val Gly Gly Gly Val Ala Leu Gly Tyr Gly Ser Lys Ala Asp
385                 390                 395                 400

    Arg Ala Gly Asp Ile Glu Gly Ala Lys Gln Ser Tyr Ser Val Thr Ala
```

405 410 415

Ala Ser Ser Val Asp Asn Gly Phe Lys Ser Thr Gly Ser Val Asp Asn
420 425 430

Asn Pro Ile Gly Ala Val Ser Val Gly Asn Asp Lys Ile Lys Arg Gln
435 440 445

Ile Thr Asn Val Ala Ala Gly Lys Glu Leu Thr Asp Ala Val Asn Val
450 455 460

Ala Gln Leu Lys Ser Leu Thr Met Glu Ile Gly Gly Asp Asn Asn Val
465 470 475 480

Asn Ser Pro Lys Val Gly Ile Trp Asn Gly Lys Leu Glu Val Lys Gly
485 490 495

Thr Asn Asp Glu Ile Thr Thr Lys Ala Glu Gly Ser Thr Ile Thr Ile
500 505 510

Ser Leu Glu Asp Lys Ile Arg Lys Gln Leu Ala Gln Ile Ala Asp Lys
515 520 525

Met Ser Ser Phe Lys Ile Lys Thr Asp Lys Asp Asn Asn Glu Ala Thr
530 535 540

Ile Lys Asp Gly Asp Thr Ile Gln Phe Thr Gly Gly Glu Asn Ile Lys
545 550 555 560

Ile Thr Arg Asp Asn Lys Asn Leu Thr Phe Gly Val Thr Ser Gly Met
565 570 575

Phe Ser Ser Thr Thr Asp Gly Lys Leu Ser Lys Gln Thr Ala Gly Leu
580 585 590

Ala Thr Val Asn Asp Val Val Ser Ala Val Asn Asn Ala Gly Trp Lys
595 600 605

Leu Met Ile Ala Lys Gly Ala Gly Gln Ala Asn Pro Pro Ala Ala Asp
610 615 620

Leu Ile Lys Met Gly Asp Met Ala Thr Phe Thr Ala Gly Asn Asn Ile
625 630 635 640

Lys Leu Glu Gln Thr Asn Gly Asn Ile Thr Ile Ser Thr Ile Gly Lys
645 650 655

Leu Ile Asp Lys Ala Glu Asn Glu Pro Asn Gly Asp Leu Lys Ile Thr
660 665 670

Tyr Thr Asp Gly Ser His Ser Thr Ile Lys Lys Gly Glu Lys Gly Asp

675 680 685

Arg Gly Glu Thr Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Pro Ile Gly Pro Val
690 695 700

Gly Pro Ala Gly Ala Ala Gly Ala Thr Gly Pro Gln Gly Pro Lys Gly
705 710 715 720

Glu Ala Gly Ala Val Gly Pro Gln Gly Pro Thr Gly Ala Ala Gly Pro
725 730 735

Arg Gly Pro Val Gly Pro Ala Gly Pro Lys Gly Asp Ala Gly Pro Arg
740 745 750

Gly Glu Ala Gly Pro Ala Gly Ala Thr Gly Pro Lys Gly Asp Lys Gly
755 760 765

Glu Pro Gly Gln Ala Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly Pro Ala Gly Pro
770 775 780

Lys Gly Asp Ala Gly Pro Lys Gly Asp Thr Gly Gln Arg Gly Glu Thr
785 790 795 800

Gly Ser Ala Gly Pro Ala Gly Pro Thr Gly Pro Gln Gly Ala Pro Gly
805 810 815

Pro Ala Gly Pro Lys Gly Glu Ala Gly Ala Lys Gly Asp Lys Gly Asp
820 825 830

Arg Gly Glu Thr Gly Ala Met Gly Pro Gln Gly Pro Val Gly Pro Thr
835 840 845

Gly Pro Lys Gly Asp Lys Gly Asp Thr Gly Pro Thr Gly Ser Gln Asp
850 855 860

Pro Ala Gly Pro Thr Gly Asn Ser Glu Leu Lys Gly Ile Thr Ser Ile
865 870 875 880

Ala Asn Gly Asn Asp Ala Thr Lys Ala Asn Gly Ala Lys Ile Thr Leu
885 890 895

Ser Ala Gly Ser Thr Asp Lys Thr Val Asn Val Asn Asp Ala Lys Ile
900 905 910

Thr Asn Val Ala Ala Gly Thr Ala Asp Thr Asp Ala Val Asn Val Lys
915 920 925

Gln Leu Lys Ser Ala Lys Thr Glu Val Glu Ser Thr Asp His Ser Val
930 935 940

Val Ile Lys Glu Arg Gln Gly Asp Asn Gln Gln Ile Val Tyr Asp Leu

945 950 955 960

Ala Val Ala Lys Thr Lys Leu Thr Ala Ser Glu Asp Lys Arg Thr Ile
965 970 975

Ser Ala Ala Asp Lys Gly Asn His Phe Ala Thr Gly Asp Glu Val Ala
980 985 990

Val Ala Ile Asn Thr Ala Thr Ala Ala Ala Arg Thr Glu Val Glu Ala
995 1000 1005

Gly Lys Asn Val Lys Val Thr Ser Lys Thr Gly Ala Asn Gly Gln
1010 1015 1020

Asn Ile Tyr Asn Val Ser Val Ser Gly Asp Leu Ser Asp Ile Thr
1025 1030 1035

Ser Ile Ser Asn Gly Asp Thr Lys Val Ser Leu Gly Lys Asp Lys
1040 1045 1050

Gln Gly Asn Pro Val Val Asn Met Asn Gly Ala Arg Ile Thr Asn
1055 1060 1065

Val Gly Asp Gly Ser Ala Glu Gly Asp Ile Val Asn Val Arg Gln
1070 1075 1080

Leu Asn Lys Val Val Ser Ser Val Asn Thr Gly Phe Asn Gln Leu
1085 1090 1095

Ser Arg Asp Ile Gly Arg Val Asp Val Asn Ala Arg Ala Gly Ile
1100 1105 1110

Ala Ser Ala Val Ala Met Ala Asn Leu Pro Gln Ile Ser Leu Pro
1115 1120 1125

Gly Lys Ser Ala Ile Ser Val Ser Asn Ala Gln Tyr Arg Gly Gln
1130 1135 1140

Ser Ala Tyr Ala Ile Gly Tyr Ser Arg Ile Ser Asp Asn Gly Lys
1145 1150 1155

Trp Leu Ile Arg Ala Ser Val Ser Ser Asn Thr Gln Arg Asp Thr
1160 1165 1170

Ala Ile Gly Gly Gly Val Gly Phe Val Trp
1175 1180

<210> 25
<211> 3072
<212> ADN
<213> Haemophilus parasuis

<400> 25

atgaataaaa tatttagagt tatttggagt catgctcaac aggcttgggt ggttgtatct 60

gagttagtaa agtctcatac taaaacatcc gcttacacgg ataaaagagc tcaagtatgc 120

acctcagatt atttttaga taaacagcaa gataaattta aattaagtct tttaagtcta 180

gtattactaa gtatattttt taatccagta gtaggtgcag atcgtcataa aggaactcca 240

tatcttcaag atggtgctac taaatcgagt ctaggaagtg acgacggtac tattggtatt 300

ggtaaaagta gtaaggctgg gtatggtgct attgctatcg gtcagtattc aaaagctgaa 360

gctaggcata atattgcgat aggttatgac tcaaatgcag gaacaagcgc aaactctatt 420

acgataggct acaatactaa agtaagtggg gagcaagcaa ttgccatcgg gaaacagtca 480

aaagcgggaa aggaatctgt tgtcttaggc gggcaagcca aaggggaagg tactcaaaca 540

gttgtagtag gtaaccttgc tattgcaagt aagttacaat ctattgctat cggtgcgaat 600

agtaagtcta ccgatgagta cggtattgcg gttggtggta gtgcaactgc tactggaaaa 660

tacgccgttg ctcttggttg gggctcgaaa ggtgttggga cagattccat tgcgataggt 720

aagtctgcga caacagcagg ggcagactct gttgttgtgg gtgcccatat caatgtgaca 780

gatggacaat tagtggcaat tggacgccaa gcaaatgctg gaagtcattc tactgccttg 840

ggttataaag cctctgccgg tggtatgcac tctgttgctg tgggtgaaga agccaaaaca 900

aatgatggtg ctgctagagc aaccgcactt ggtaataata ccgttgtcac cgtgggtggc 960

ggtgtggcat tgggttatgg atctaatgca agtacagctg gcggtgtagt ggggttaaaa 1020

caagatcatt ctgtcacaac gggaacaagc actgaagcta acggctttaa atccacacaa 1080

aatgttgatg gtaatgatat tggtgcagtt tctgtcggta tgggctcagg taataaactc 1140

atcaaacgcc aaatcaccaa cgttgcggct ggtaaagaat taaccgatgc ggtaaacgtg 1200

gcacagctta aatctttgac gatgaaaatt ggtggtgata ccaatgataa tacacagcca 1260

aaagtggggt tgtgggatgg caaacttgaa gttaaaggca ctagtgatga aatcaagacc 1320

aatgcgtcta actcaaccat cacaataggt ttagatcaaa agattaagga tcaactgagt 1380

gaaattgcga agaaaatgtc gtcttttaag attaaaacag ataacactga agctacaatt 1440

acgaatggag atacaatcca gtttaccgct ggggacaata taaagattac cagcaataat 1500

aaaaatctaa attttgccct cacttcaggt aactttactg taaatgatgg cagattatca 1560

agacaaactg cagggcttgc tactgttgat actgtagtat cggcagtgaa taatgctggt 1620

tggaaacttg caattgcttc gggaacgggg ggtcaagcaa cgaatacttc atatcttatc 1680

aaaatgggcg atccggcaaa atttattgca ggcaataata ttaaattaga acaaacgaac 1740

ggaaatatta cgatttctac gattggtaag ttaattgaaa agactgaatg gaaagatggt 1800

ggtttgaaaa ttacttatac ggatggcacc agtgatacta ttgctaaggg gaaagacggt 1860

aaaaatggtg agaaaggtga tagaggggaa caagggccag cagggcctag aggcgaagct 1920

ggtcctagag gcgaagctgg tccagtgggt ccagcaggac cacgaggacc gcagggaaca 1980

acgggtgctc agggacctaa gggggataaa ggcgaaccag gacaagcggg tccagcagga 2040

ccacgaggcc ctgcgggtcc taaaggagat gcaggtccaa aaggtgatac aggtcagaga 2100

ggtgaaactg gccctgcggg tccagcaggt ccagctggac cacaaggacc gcagggaaca 2160

gcgggtgctc agggacagaa gggggataaa ggcgaaccag gacaagcggg tccaaaagga 2220

gatacaggtc agaaaggtga aactggccct gcgggtccaa cgggacctaa gggtgacaaa 2280

ggtgatacgg gtccagcagg atcacaagga cctacgggtc caactggaaa ttcggaatta 2340

aaaggcatta cgtcgattgc caatggtaac gacgccacca aggcgaatgg ggctaagatt 2400

accttgtctg caggttctac agataaaaca gttaatgtta atgatgcgaa aattaccaat 2460

gtggcggctg gtacagcaga tactgatgcg gtgaatgtga gccagttaaa tactaaggca 2520

gcagcttcaa aaacagaggt tgaagcgggt aaaaatgtga aagtgacttc aaaaacgggg 2580

gcaaatggtc agaatattta caatgtgagc gtgtctggag atttaagcga cattacttca 2640

attagtaatg gcgatacgaa agtatcttta ggtaaagata agcaaggaaa tccagttgta 2700

aatatgaatg gtgccagaat taccaatgtt ggagatggta gtgctgaggg cgatattgtg 2760

aatgtgcgtc agctcaacaa agtggtttct tctgtgaata caggatttaa tcaattatca 2820

agagatattg gtcgtgttga tgttaatgca agagcgggta ttgcttctgc tgtggcgatg 2880

gctaatttgc cacaaatttc tttaccaggt aaaagtgcta tttctgtttc taatgcacaa 2940

tatcgcgggc aatctgccta tgctataggt tattccaaaa tttctgataa tggcaaatgg 3000

cttattcgag cgtctgttag cagtaatact cagcgggata ctgcgattgg aggaggggta 3060

ggttttgtgt gg 3072

<210> 26
<211> 1024
<212> PRT
<213> haemophilus parasuis

<400> 26

Met Asn Lys Ile Phe Arg Val Ile Trp Ser His Ala Gln Gln Ala Trp
1 5 10 15

Val Val Val Ser Glu Leu Val Lys Ser His Thr Lys Thr Ser Ala Tyr
20 25 30

Thr Asp Lys Arg Ala Gln Val Cys Thr Ser Asp Tyr Phe Leu Asp Lys
35 40 45

Gln Gln Asp Lys Phe Lys Leu Ser Leu Leu Ser Leu Val Leu Leu Ser
50 55 60

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

Tyr Leu Gln Asp Gly Ala Thr Lys Ser Ser Leu Gly Ser Asp Asp Gly
85 90 95

```
Thr Ile Gly Ile Gly Lys Ser Ser Lys Ala Gly Tyr Gly Ala Ile Ala
            100                 105                 110

Ile Gly Gln Tyr Ser Lys Ala Glu Ala Arg His Asn Ile Ala Ile Gly
        115                 120                 125

Tyr Asp Ser Asn Ala Gly Thr Ser Ala Asn Ser Ile Thr Ile Gly Tyr
    130                 135                 140

Asn Thr Lys Val Ser Gly Glu Gln Ala Ile Ala Ile Gly Lys Gln Ser
145                 150                 155                 160

Lys Ala Gly Lys Glu Ser Val Val Leu Gly Gly Gln Ala Lys Gly Glu
                165                 170                 175

Gly Thr Gln Thr Val Val Val Gly Asn Leu Ala Ile Ala Ser Lys Leu
            180                 185                 190

Gln Ser Ile Ala Ile Gly Ala Asn Ser Lys Ser Thr Asp Glu Tyr Gly
        195                 200                 205

Ile Ala Val Gly Gly Ser Ala Thr Ala Thr Gly Lys Tyr Ala Val Ala
    210                 215                 220

Leu Gly Trp Gly Ser Lys Gly Val Gly Thr Asp Ser Ile Ala Ile Gly
225                 230                 235                 240

Lys Ser Ala Thr Thr Ala Gly Ala Asp Ser Val Val Val Gly Ala His
                245                 250                 255

Ile Asn Val Thr Asp Gly Gln Leu Val Ala Ile Gly Arg Gln Ala Asn
            260                 265                 270

Ala Gly Ser His Ser Thr Ala Leu Gly Tyr Lys Ala Ser Ala Gly Gly
        275                 280                 285

Met His Ser Val Ala Val Gly Glu Glu Ala Lys Thr Asn Asp Gly Ala
    290                 295                 300

Ala Arg Ala Thr Ala Leu Gly Asn Asn Thr Val Val Thr Val Gly Gly
305                 310                 315                 320

Gly Val Ala Leu Gly Tyr Gly Ser Asn Ala Ser Thr Ala Gly Gly Val
                325                 330                 335

Val Gly Leu Lys Gln Asp His Ser Val Thr Thr Gly Thr Ser Thr Glu
            340                 345                 350

Ala Asn Gly Phe Lys Ser Thr Gln Asn Val Asp Gly Asn Asp Ile Gly
        355                 360                 365
```

```
Ala Val Ser Val Gly Met Gly Ser Gly Asn Lys Leu Ile Lys Arg Gln
370                 375                 380

Ile Thr Asn Val Ala Ala Gly Lys Glu Leu Thr Asp Ala Val Asn Val
385                 390                 395                 400

Ala Gln Leu Lys Ser Leu Thr Met Lys Ile Gly Gly Asp Thr Asn Asp
                405                 410                 415

Asn Thr Gln Pro Lys Val Gly Leu Trp Asp Gly Lys Leu Glu Val Lys
            420                 425                 430

Gly Thr Ser Asp Glu Ile Lys Thr Asn Ala Ser Asn Ser Thr Ile Thr
        435                 440                 445

Ile Gly Leu Asp Gln Lys Ile Lys Asp Gln Leu Ser Glu Ile Ala Lys
    450                 455                 460

Lys Met Ser Ser Phe Lys Ile Lys Thr Asp Asn Thr Glu Ala Thr Ile
465                 470                 475                 480

Thr Asn Gly Asp Thr Ile Gln Phe Thr Ala Gly Asp Asn Ile Lys Ile
                485                 490                 495

Thr Ser Asn Asn Lys Asn Leu Asn Phe Ala Leu Thr Ser Gly Asn Phe
            500                 505                 510

Thr Val Asn Asp Gly Arg Leu Ser Arg Gln Thr Ala Gly Leu Ala Thr
        515                 520                 525

Val Asp Thr Val Val Ser Ala Val Asn Asn Ala Gly Trp Lys Leu Ala
    530                 535                 540

Ile Ala Ser Gly Thr Gly Gly Gln Ala Thr Asn Thr Ser Tyr Leu Ile
545                 550                 555                 560

Lys Met Gly Asp Pro Ala Lys Phe Ile Ala Gly Asn Asn Ile Lys Leu
                565                 570                 575

Glu Gln Thr Asn Gly Asn Ile Thr Ile Ser Thr Ile Gly Lys Leu Ile
            580                 585                 590

Glu Lys Thr Glu Trp Lys Asp Gly Gly Leu Lys Ile Thr Tyr Thr Asp
        595                 600                 605

Gly Thr Ser Asp Thr Ile Ala Lys Gly Lys Asp Gly Lys Asn Gly Glu
    610                 615                 620

Lys Gly Asp Arg Gly Glu Gln Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly Glu Ala
625                 630                 635                 640
```

```
Gly Pro Arg Gly Glu Ala Gly Pro Val Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly
                645                 650                 655

Pro Gln Gly Thr Thr Gly Ala Gln Gly Pro Lys Gly Asp Lys Gly Glu
            660                 665                 670

Pro Gly Gln Ala Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly Pro Ala Gly Pro Lys
        675                 680                 685

Gly Asp Ala Gly Pro Lys Gly Asp Thr Gly Gln Arg Gly Glu Thr Gly
    690                 695                 700

Pro Ala Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Pro Gln Gly Pro Gln Gly Thr
705                 710                 715                 720

Ala Gly Ala Gln Gly Gln Lys Gly Asp Lys Gly Glu Pro Gly Gln Ala
                725                 730                 735

Gly Pro Lys Gly Asp Thr Gly Gln Lys Gly Glu Thr Gly Pro Ala Gly
            740                 745                 750

Pro Thr Gly Pro Lys Gly Asp Lys Gly Asp Thr Gly Pro Ala Gly Ser
        755                 760                 765

Gln Gly Pro Thr Gly Pro Thr Gly Asn Ser Glu Leu Lys Gly Ile Thr
    770                 775                 780

Ser Ile Ala Asn Gly Asn Asp Ala Thr Lys Ala Asn Gly Ala Lys Ile
785                 790                 795                 800

Thr Leu Ser Ala Gly Ser Thr Asp Lys Thr Val Asn Val Asn Asp Ala
                805                 810                 815

Lys Ile Thr Asn Val Ala Ala Gly Thr Ala Asp Thr Asp Ala Val Asn
            820                 825                 830

Val Ser Gln Leu Asn Thr Lys Ala Ala Ala Ser Lys Thr Glu Val Glu
        835                 840                 845

Ala Gly Lys Asn Val Lys Val Thr Ser Lys Thr Gly Ala Asn Gly Gln
    850                 855                 860

Asn Ile Tyr Asn Val Ser Val Ser Gly Asp Leu Ser Asp Ile Thr Ser
865                 870                 875                 880

Ile Ser Asn Gly Asp Thr Lys Val Ser Leu Gly Lys Asp Lys Gln Gly
                885                 890                 895

Asn Pro Val Val Asn Met Asn Gly Ala Arg Ile Thr Asn Val Gly Asp
            900                 905                 910
```

Gly Ser Ala Glu Gly Asp Ile Val Asn Val Arg Gln Leu Asn Lys Val
915 920 925

Val Ser Ser Val Asn Thr Gly Phe Asn Gln Leu Ser Arg Asp Ile Gly
930 935 940

Arg Val Asp Val Asn Ala Arg Ala Gly Ile Ala Ser Ala Val Ala Met
945 950 955 960

Ala Asn Leu Pro Gln Ile Ser Leu Pro Gly Lys Ser Ala Ile Ser Val
965 970 975

Ser Asn Ala Gln Tyr Arg Gly Gln Ser Ala Tyr Ala Ile Gly Tyr Ser
980 985 990

Lys Ile Ser Asp Asn Gly Lys Trp Leu Ile Arg Ala Ser Val Ser Ser
995 1000 1005

Asn Thr Gln Arg Asp Thr Ala Ile Gly Gly Gly Val Gly Phe Val
1010 1015 1020

Trp

<210> 27
<211> 27
<212> ADN
<213> Sintético

<400> 27
atgaataaaa tatttagagt tatttgg 27

<210> 28
<211> 24
<212> ADN
<213> Sintético

<400> 28
ccacacaaaa cctacccctc ctcc 24

<210> 29
<211> 25
<212> ADN
<213> Sintético

<400> 29
ccactgataa cctaccccca cagag 25

<210> 30
<211> 24
<212> ADN
<213> Sintético

<400> 30
ccactgtaat gcaatacctg cacc 24

<210> 31

<211> 35
<212> ADN
<213> Sintético

<400> 31
gactgatcat gaataaaata tttagagtta tttgg 35

<210> 32
<211> 36
<212> ADN
<213> Sintético

<400> 32
gactgacata tgaataaaat atttagagtt atttgg 36

<210> 33
<211> 33
<212> ADN
<213> Sintético

<400> 33
ttactcgagc cacacaaaac ctacccctcc tcc 33

<210> 34
<211> 37
<212> ADN
<213> Sintético

<400> 34
tagttagtcg acccactgat aacctacccc cacagag 37

<210> 35
<211> 33
<212> ADN
<213> Sintético

<400> 35
ttactcgagc cactgtaatg caatacctgc acc 33

REIVINDICACIONES

1. Polinucleótido de *Haemophilus parasuis,* **caracterizado porque** codifica un polipéptido que presenta una identidad de al menos el 70%, 80% ó 90% con un polipéptido definido por la SEC ID NO: 2.

2. Polinucleótido según la reivindicación 1, **caracterizado porque** tiene una secuencia capaz de hibridarse, en condiciones de alta astringencia, a la secuencia SEC ID NO: 1.

3. Polinucleótido según la reivindicación 1, **caracterizado porque** tiene la secuencia SEC ID NO: 1.

4. Polipéptido de *Haemophilus parasuis,* **caracterizado porque** presenta una identidad de al menos el 70%, 80% ó 90% con un polipéptido definido por la SEC ID NO: 2.

5. Polipéptido según la reivindicación 4, **caracterizado porque** tiene la secuencia SEC ID NO: 2.

6. Vector de expresión caracterizado porque comprende un polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

7. Célula huésped transformada con un vector de expresión que comprende un polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

8. Procedimiento para la preparación de los polipéptidos de las reivindicaciones 4-5, **caracterizado porque** comprende las siguientes etapas:

a) cultivar una célula huésped transformada con un vector de expresión de la reivindicación 7, y
b) expresar dicho polinucleótido para producir dicho polipéptido.

9. Uso de los polipéptidos de las reivindicaciones 4-5 para la preparación de vacunas y/o composiciones inmunogénicas para el tratamiento profiláctico o terapéutico de la infección causada por *H. parasuis* en un animal.

10. Vacuna contra *H. parasuis,* **caracterizada porque** comprende una cantidad inmunológicamente efectiva de un polipéptido de las reivindicaciones 4-5, y un agente auxiliar.

11. Uso de los polinucleótidos de las reivindicaciones 1 a 3 para determinar si una cepa de *H. parasuis* es virulenta o avirulenta, en el que dicha determinación se lleva a cabo mediante una amplificación *in vitro.*

12.- Kit para determinar si una cepa de *H. parasuis* es virulenta o avirulenta, **caracterizado porque** comprende:

a) los productos de amplificación de los polinucleótidos con la SEC ID NO: 1,
b) el oligonucleótido pADH-F (SEC ID NO: 27),
c) los oligonucleótidos pADH-R1 (SEC ID NO: 28), pADH-R2 (SEC ID NO: 29), y pADH-R3 (SEC ID NO: 30), y
d) los reactivos necesarios para llevar a cabo la amplificación mediante la técnica de PCR.

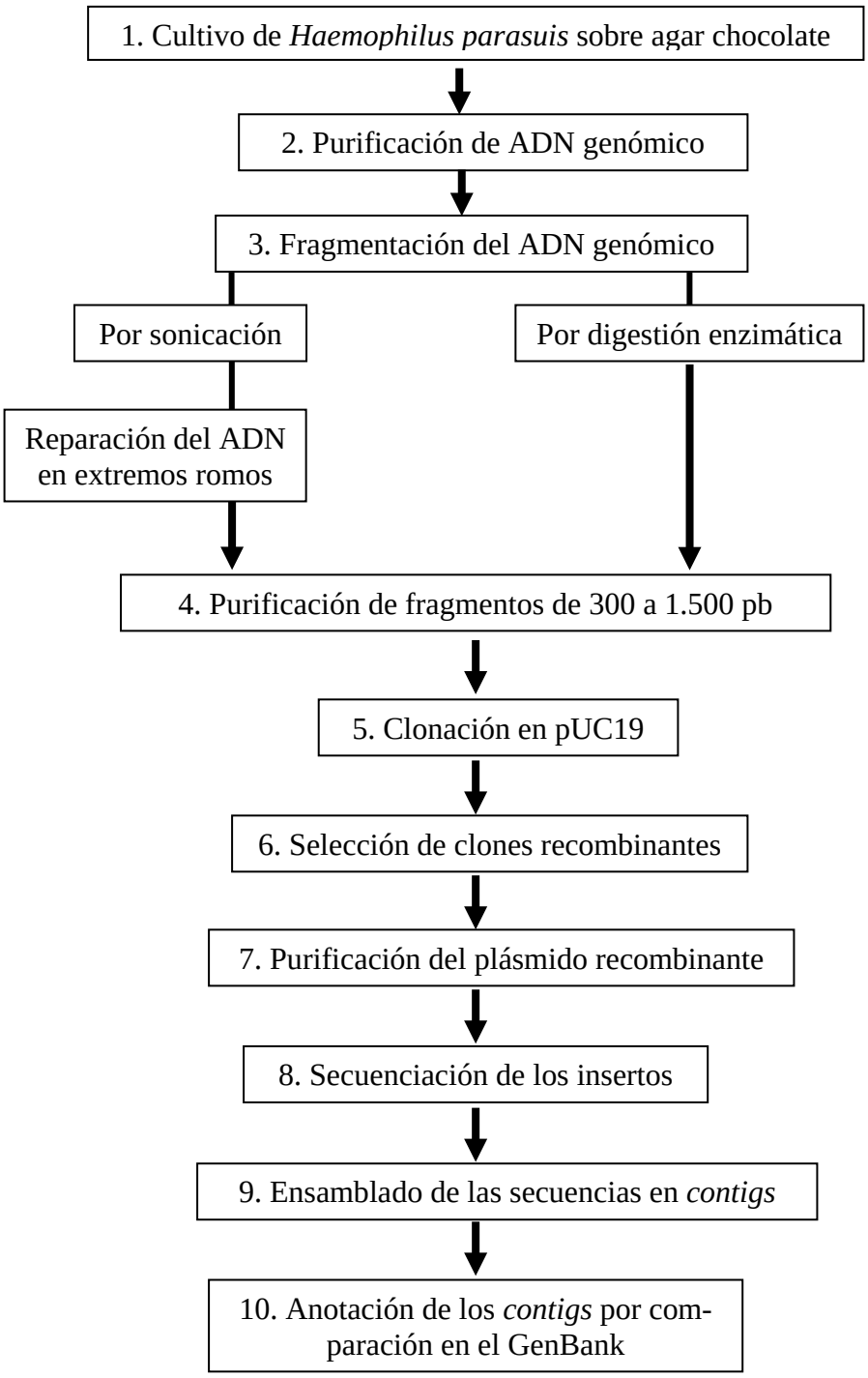
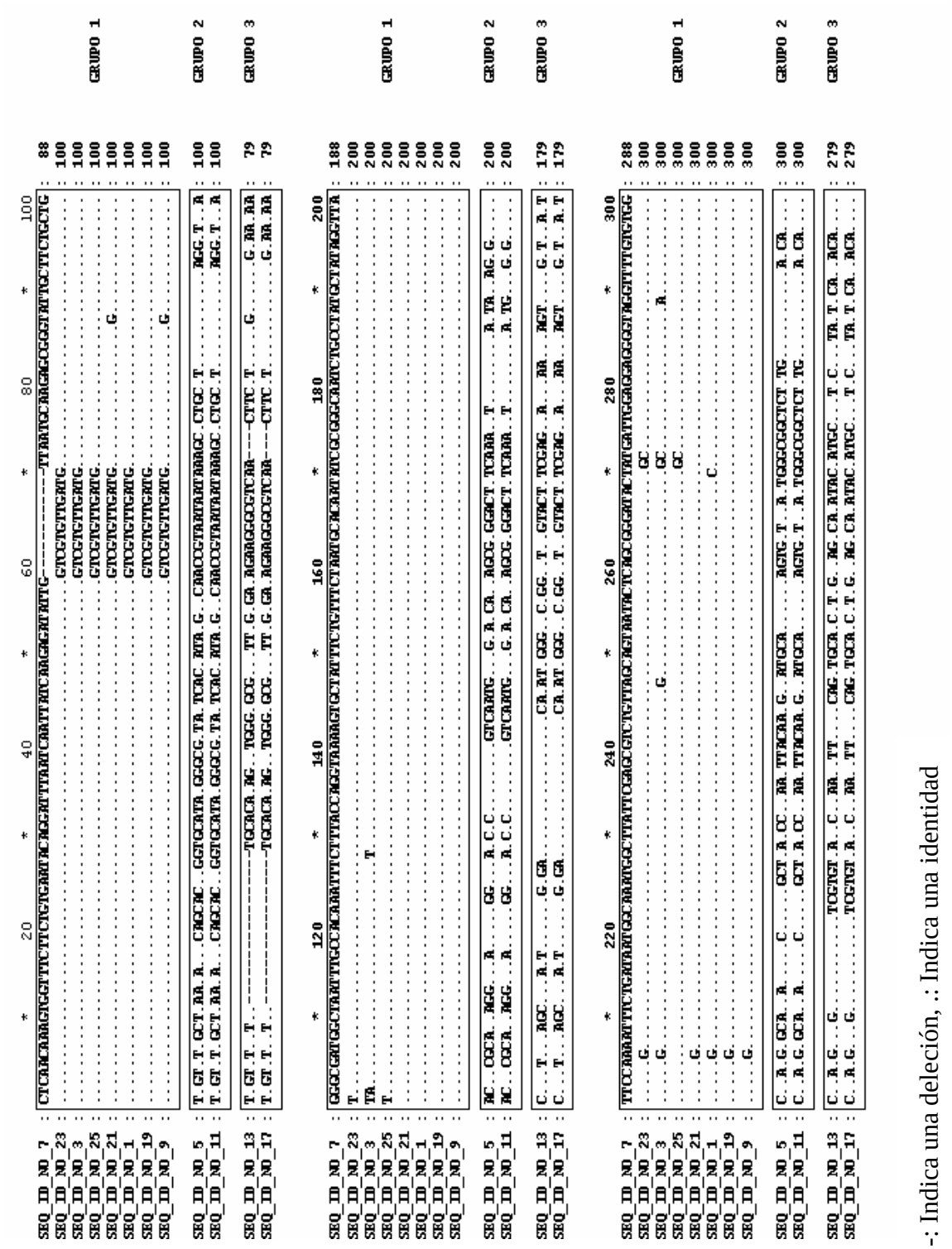

1. Cultivo de *Haemophilus parasuis* sobre agar chocolate
2. Purificación de ADN genómico
3. Fragmentación del ADN genómico
Por sonicación
Por digestión enzimática
Reparación del ADN en extremos romos
4. Purificación de fragmentos de 300 a 1.500 pb
5. Clonación en pUC19
6. Selección de clones recombinantes
7. Purificación del plásmido recombinante
8. Secuenciación de los insertos
9. Ensamblado de las secuencias en *contigs*
10. Anotación de los *contigs* por comparación en el GenBank

FIGURA 1



-: Indica una deleción, .: Indica una identidad

FIGURA 2

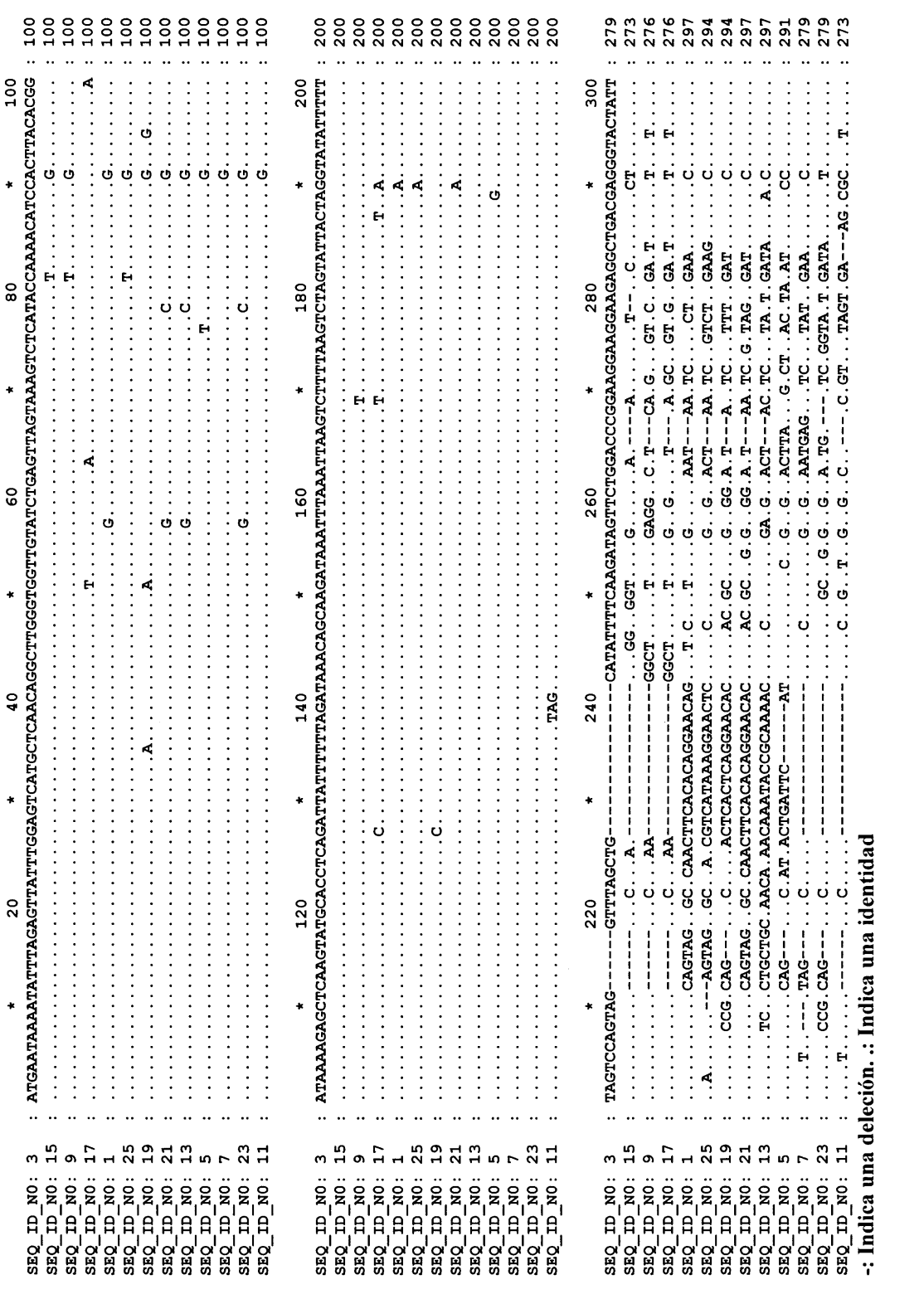
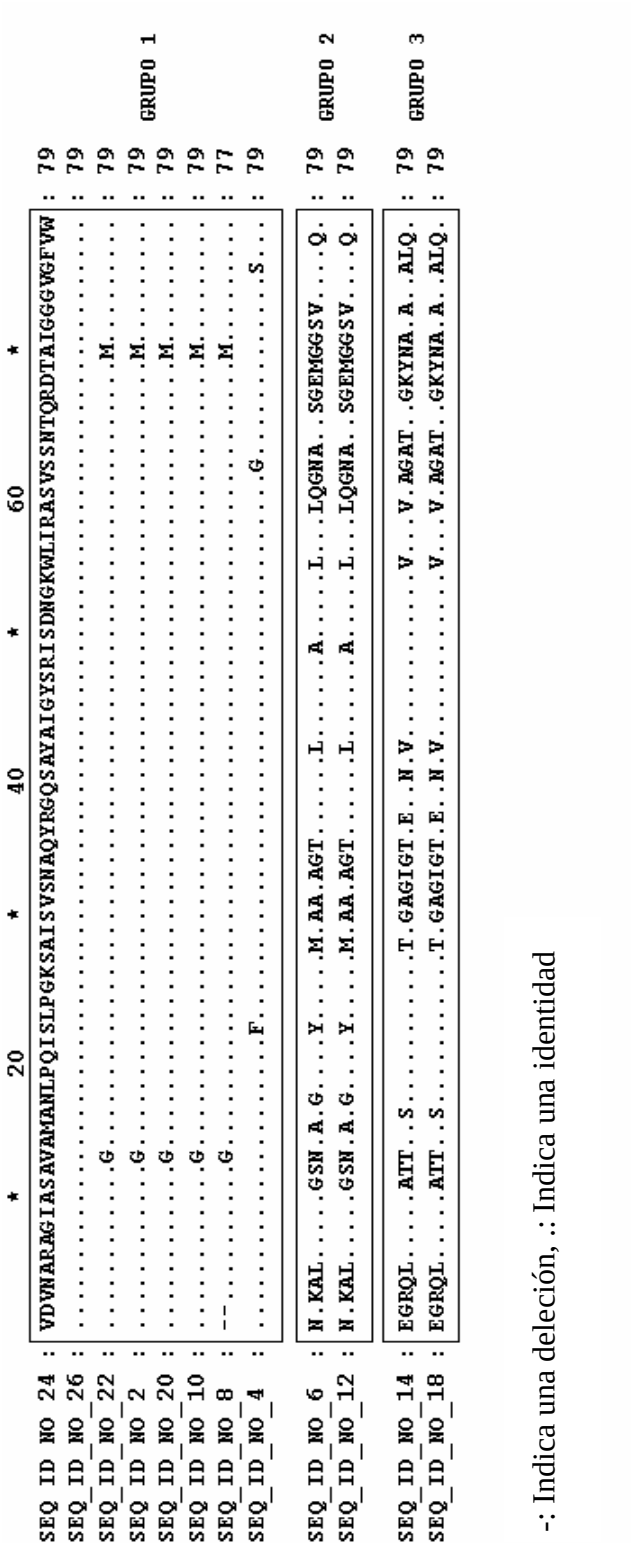


FIGURA 3

-: Indica una deleción. .: Indica una identidad



-: Indica una deleción, .: Indica una identidad

FIGURA 4

FIGURA 5A

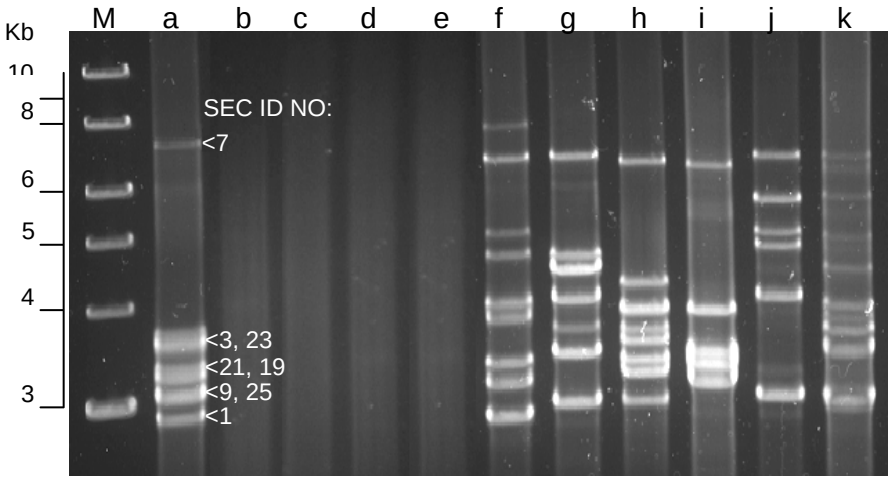


FIGURA 5B

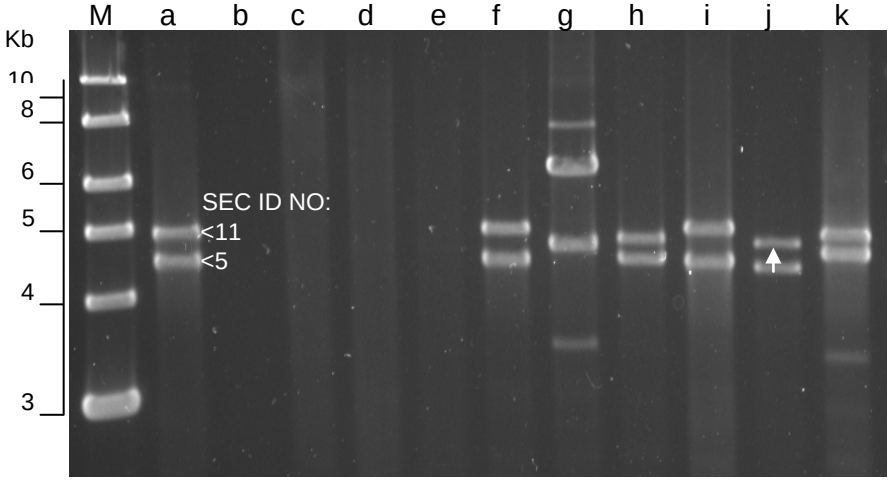


FIGURA 5C

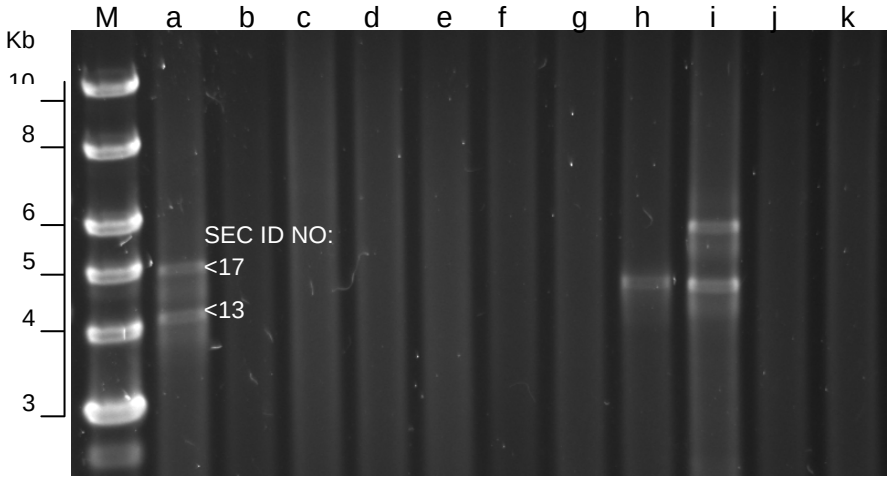


FIGURA 6A

```
HP2269-2-j-1:  2   VSELVKSHTKTSAYTDKRSQLCTSDYFLHKQQDKFKLSLLSLVLLSIFFSPVGLAVFIQD 181
                   VSELVKSHTKTSAYTDKR+Q+CTSDYFL KQQDKFKLSLLSLVLL IFFSPVG A ++ D
SEQ ID NO: 16: 19  VSELVKSHTKTSAYTDKRAQVCTSDYFLDKQQDKFKLSLLSLVLLGIFFSPVGSAAWLVD 78

HP2269-2-j-1:  182 GSTNVAPFYDNGAIGIGYRSYVGNSGVVIGKHAVARDTVAVAIGYSAEVVGHDGVAVGAH 361
                   GS   +   D G IGIG  S VG   +VIG++A A    ++AIGY AE  G   VAVGA
SEQ ID NO: 16: 79  GSEKGSD-ADAGTIGIGIDSRVGPGSIVIGQYAKAEGRTSIAIGYRAETTGDKAVAVGAT 137

HP2269-2-j-1:  362 AQARYRSVASGYSAKALGQRSVAIGDSAEVNSGATRAIALGHNSIVTVAGGVALGYGSR 538
                   AQA   S A GY A+A    +VA+G  A  N      +ALG+ S V V  GVALG  SR
SEQ ID NO: 16: 138 AQAFNYSAAYGYGAQAKAIGAVAVGQEAIANQNG--GVALGYQSSVNVTNGVALGSFSR 194
```

FIGURA 6

FIGURA 6B

```
HP2269-2-j-1:  2   VSELVKSHTKTSAYTDKRSQLCTSDYFLHKQQDKFKLSLLSLVLLSIFFSPVGLAVFIQD 181
                   VSELVKSHTKTSAYTDKR+Q+CTSDYF  KQQDKFKLSLLSLVLL IFFS VG A +++
SEQ ID NO: 12: 19  VSELVKSHTKTSAYTDKRAQVCTSDYFFSKQQDKFKLSLLSLVLLGIFFSSVGSAAYLEY 78

HP2269-2-j-1:  182 GSTNVAPFYDNGAIGIGYRSYVGNSGVVIGKHAVARDTVAVAIGYSAEVVGHDGVAVGAH 361
                   G+  V      G+IGIG  S VG + + IG +A AR  VAVAIGY A+ + +D  AVG
SEQ ID NO: 12: 79  GARAVNS-GSRGSIGIGIGSTVGYASIGIGDNANARGEVAVAIGYGAQSINNDATAVGRA 137

HP2269-2-j-1:  362 AQARYRSVASGYSAKALGQRSVAIGDSAEVNSGATRAIALGHNSIVTVAGGVALGY 529
                   +QA YRS A G+ AKA G+ SVAIG+ A VN G  RAIA+G  S       +A+GY
SEQ ID NO: 12: 138 SQAGYRSAAYGFDAKAQGEGSVAIGNQATVN-GNARAIAIGQQSKAEGQNVIAIGY 192
```