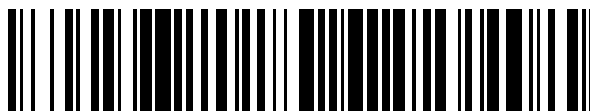


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 509 915**

51 Int. Cl.:

C07K 14/22 (2006.01)

A61K 39/095 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2003** **E 10178923 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014** **EP 2258716**

54 Título: **Variantes múltiples de proteína NMB 1870 de meningococo**

30 Prioridad:

22.11.2002 GB 0227346

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.10.2014

73 Titular/es:

NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS S.R.L.
(100.0%)

Via Fiorentina
53100 Siena (SI), IT

72 Inventor/es:

COMANDUCCI, MAURIZIO y
PIZZA, MARIAGRAZIA

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 509 915 T3

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

DESCRIPCIÓN

Variantes múltiples de proteína NMB 1870 de meningococo.

5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se encuentra en el campo de la vacunación y, en particular, en la vacunación contra enfermedades causada por bacterias patógenas del género *Neisseria* tales que *N.meningitidis* (meningococos).

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Neisseria meningitidis es una bacteria encapsulada gram negativa que coloniza el tracto respiratorio superior de, aproximadamente, el 10 % de la población. Aproximadamente, en una de cada 10.000 personas colonizadas (o una de 100.000) la bacteria se introduce en el torrente sanguíneo, donde se multiplica y causa sepsis. Desde el torrente sanguíneo, la bacteria puede atravesarla barrera hematocefálica y causar meningitis. Ambas enfermedades son devastadoras y pueden matar del 5 % al 15 % de los niños y jóvenes adultos en horas, a pesar de que existen antibióticos efectivos. Más del 25 % de los que sobreviven a la enfermedad sufren secuelas permanentes.

La prevención de la enfermedad se ha conseguido parcialmente gracias a la vacunación. La inmunización se hizo posible en 1969 cuando se descubrió que la protección de la enfermedad está relacionada con la presencia de anticuerpos del suero capaces de inducir la destrucción bacteriana mediada por complemento y que los polisacáridos capsulares conjugados eran capaces de inducir estos anticuerpos. Aunque existen vacunas de polisacáridos y las vacunas conjugadas contra los serotipos A, C, W135 e Y, este enfoque no puede aplicarse al serotipo B ya que el polisacárido capsular es un polímero de ácido polisialílico, un autoantígeno en humanos. Para desarrollar una vacuna contra el serotipo B se han utilizado las proteínas expuestas en la superficie de vesículas de la membrana externa. Estas vacunas provocaron respuestas de anticuerpos bactericidas en el suero y protegían de la enfermedad, pero no inducían protección cruzada de cepas [1].

La secuencia genómica completa del serotipo B *N. meningitidis* ya se ha publicado [2] y ha sido sujeto de análisis para identificar antígenos de la vacuna [3]. También se conoce la secuencia genómica completa del serotipo A *N. meningitidis* [4], y la secuencia genómica completa de la cepa FA1090 de *Neisseria gonorrhoeae* se encuentra disponible [5]. Las referencias de la 6 a la 9 describen proteínas de *Neisseria meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae*, y se describen enfoques de la expresión a estas proteínas en las referencias 10 a 12.

Es objeto de la presente invención proporcionar y mejorar composiciones que otorguen inmunidad contra enfermedades y / o infecciones por meningococos, en particular para el serotipo B.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Una de las, aproximadamente, 2.200 proteínas descritas en la referencia 2 es "NMB1870". En un principio, la proteína se describió como proteína "741" de la cepa MC58 (SECs ID N° 2535 y 2536 de la referencia 8M SEC ID N° 1) y también se ha nombrado como "GNA1870" [referencia 3] o como "ORF2086" [13].

La referencia 13 describe diversas secuencias de NMB1870 y las divide en subfamilias "A" y "B". Estas subfamilias pueden combinarse. La referencia 13 no describe combinaciones adyuvantes con una sal de aluminio y no describe la unión de las subfamilias A y B como una proteína de fusión.

Se ha descubierto que NMB1870 es un antígeno extremadamente efectivo para provocar respuestas de anticuerpos frente al meningococo y que es expresado por todos los serotipos meningococo. Se ha encontrado NMB1870 en todas las cepas meningocócicas probadas hasta la fecha. Se han identificado cuarenta y dos secuencias meningocócicas diferentes de NMB1870, y se ha descubierto que esas secuencias se agrupan en tres variantes. Además, se ha descubierto que el suero producido contra una variante dada es bactericida dentro del mismo grupo de variante, pero no es activo contra cepas que expresen una de las otras dos variantes, es decir, hay protección cruzada dentro de las variantes pero no entre variantes. Por lo tanto, para una mayor eficacia cruzada de las cepas, debería utilizarse más de una variante para inmunizar un paciente.

La invención presenta por lo tanto una composición como se define en las reivindicaciones.

Las respuestas anticuerpo bactericidas se han medido convenientemente en ratones y son un indicador estándar de la eficacia de la vacuna [véase, por ejemplo, la nota final de la referencia 3]. La composición no necesita inducir anticuerpos bactericidas frente a todas y cada una de las cepas MenB en las razas especificadas o MLST; más bien, para cualquier grupo dado de cuatro o más cepas del serotipo B meningococos en una raza hipervirulenta en particular o un MLST, los anticuerpos inducidos por la composición son bactericidas frente a, al menos, el 50 % (por ejemplo el 60 %, 70%, 80 %, 90 % o más) del grupo. En la forma preferente, los grupos de cepas incluirán cepas aisladas en, al menos, cuatro de los siguientes países: GB, AU, CA, NO, IT, US, NZ, NL, BR y CU. Preferiblemente, el suero tiene un título bactericida de, al menos, 1024 (por ejemplo 2^{10} , 2^{11} , 2^{12} , 2^{13} , 2^{14} , 2^{15} , 2^{16} , 2^{17} , 2^{18} o superior,

preferiblemente de, al menos, 2^{14}), es decir, el suero es capaz de matar al menos al 50 % de la bacteria de prueba de una cepa en particular cuando se diluye 1 / 1024, por ejemplo, como se describe en la nota final 14 de la referencia 3.

5 **Lipoproteínas**

NMB1870 es una lipoproteína natural de *N. meningitidis*. También se ha descubierto lipídica cuando se expresa en *E. coli*.

10 Una proteína NMB1870 incluida en las composiciones de la invención es una lipoproteína.

En la forma preferente, la lipoproteína tiene un residuo de cisteína N – Terminal al que se une el lípido covalentemente. Preparar la lipoproteína mediante expresión bacteriana requiere, por lo general, una señal peptídica N – Terminal apta para dirigir la lipidación mediante transferasa diacilgliceril, seguida del corte por una SPasa específica de la lipoproteína (tipo II). Mientras que la lipoproteína de la invención pueden tener una cisteína N – Terminal, por lo tanto, será un producto de modificación post-translacional de una proteína naciente que tenga la metionina N – Terminal corriente.

20 La lipoproteína puede asociarse con una bicapa lipídica y solubilizarse con detergente.

Una característica de las proteínas preferidas de la invención es la habilidad para inducir anticuerpos bactericidas frente al meningococo tras su administración a un animal huésped.

25 Las proteínas se pueden preparar mediante diversos medios como, por ejemplo, la síntesis química (al menos en parte), la digestión de polipéptidos largos mediante proteasas, la traducción a partir de ARN, la purificación a partir de cultivos celulares (por ejemplo a partir de expresión recombinante o de cultivos de *N. meningitidis*), etc. La expresión heteróloga en un huésped de *E. coli* es la ruta de expresión preferida (por ejemplo, las cepas DH5 α , BL21 (DE₃), BLR, etc.).

Las proteínas de la invención pueden estar unidas a o inmovilizadas en un soporte sólido.

30 Las proteínas de la invención pueden comprender una marca detectable como, por ejemplo, una marca radioactiva, fluorescente o de biotina. Esto resulta particularmente práctico en las técnicas de inmunoensayo.

Las proteínas pueden tomar diversas formas (por ejemplo nativas, de fusión, glicosiladas, no glicosiladas, lipídicas, puentes disulfuro, etc). En la forma preferente las proteínas son proteínas meningocócicas.

35 En la forma preferente, las proteínas se preparan de forma sustancialmente pura o sustancialmente aislada (es decir, sustancialmente libre de otros *Neisseria* o proteínas celulares del huésped) o de forma sustancialmente aislada. En general, las proteínas se proporcionan en un medio no natural, por ejemplo, se separan de sus medio natural. En ciertas realizaciones, la proteína sujeto está presente en una composición enriquecida para la proteína en comparación al control. Por definición, la proteína purificada se presenta a través de la cual purificado significa que la proteína se presenta en una composición sustancialmente libre de otras proteínas expresadas, en la que sustancialmente significa que menos del 90 %, normalmente menos del 60 % y más normalmente menos del 50 % de la composición está realizada de otras proteínas expresadas.

45 El término “proteína” aquí utilizado se refiere a polímeros de aminoácidos de cualquier longitud. El polímero puede ser lineal o ramificado, pueden comprender aminoácidos modificados y pueden estar interrumpidos por ácidos no aminados. El término también abarca un polímero aminoácido que ha sido modificado de manera natural o por intervención como, por ejemplo, formación de enlaces disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación o cualquier otra manipulación o modificación tales que la conjugación con un componente de marcado. También se incluyen en las definiciones las proteínas que contienen uno o más análogos de un aminoácido (incluyendo, por ejemplo, aminoácidos artificiales, etc), así como otras modificaciones conocidas en la disciplina. Las proteínas pueden darse como cadenas únicas o cadenas asociadas.

55 **Otros componentes antigénicos**

Las composiciones de la invención incluyen un pequeño número (por ejemplo menor a t antígenos, donde t es 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 o 3) de antígenos purificados del serotipo B. Es particularmente preferible que la composición no debería incluir complejos o mezclas no definidas de antígenos, por ejemplo, es preferible no incluir vesículas de la membrana externa en la composición. Los antígenos se expresan, preferiblemente, de manera recombinante en un huésped heterólogo y, a continuación, se purifican.

La composición de la invención puede incluir otro antígeno *Neisseria*, comouna vacuna que dirige más de un antígeno por bacteria disminuye la posibilidad de seleccionar mutantes de escape. Los antígenos *Neisseria* para su inclusión en las composiciones incluyen proteínas que comprenden:

65 (a) Los 446 pares de SECs ID (es decir, 2, 4, 6, ..., 890, 892) descritas en la referencia 6.

- (b) Los 45 pares de SECs ID (es decir, 2, 4, 6, ..., 88, 90) descritas en la referencia 7.
- (c) Los 1674 pares SECs ID 2 – 3020, pares de SECs ID 3040 – 3114 y todas las SECs ID 3115 – 3241 descritas en la referencia 8.
- (d) Las 2160 secuencias aminoácidas de NMB0001 a NMB2160 de la referencia 2.
- (e) Una secuencia aminoácida descrita en las referencias 10, 11 o 12.
- (f) Una variante, un homólogo, un ortólogo, un parálogo, un mutante, etc. de (a) a (e); o
- (g) Una vesícula de la membrana externa preparada a partir de *N. meningitidis* [véase, por ejemplo, la referencia 139].
- Además de los antígenos *Neisseria*, la composición puede incluir antígenos para inmunizar contra otras enfermedades o infecciones. Por ejemplo, la composición puede incluir uno o más de los siguientes antígenos:
- Antígenos de *Helicobacte pylori* como CagA [18 a 21], VacA [22, 23], NAP [24, 25, 26], HopX [por ejemplo 27], HopY [por ejemplo 27] y / o ureasa.
 - Un antígeno sacárido del serotipo A, C, W135 y / o Y de *N. meningitidis*, como el oligosacárido del serotipo C descrito en la referencia 28 [véase también la referencia 29] o los oligosacáridos de la referencia 30.
 - Un antígeno sacárido de *Streptococcus pneumoniae* [por ejemplo 31, 32 o 33].
 - Un antígeno del virus de la hepatitis A, como los virus inactivos [por ejemplo 34 o 35].
 - Un antígeno del virus de la hepatitis B, como los antígenos de superficie y / o nucleares [por ejemplo 35 o 36].
 - Un antígeno de difteria, como una anatoxina diftérica [por ejemplo el capítulo 3 de la referencia 37] tal que el mutante CRM₁₉₇ [ejemplo 38].
 - Un antígeno tetánico, como una anatoxina tetánica [por ejemplo el capítulo 4 de la referencia 37].
 - Un antígeno de *Bordetella pertussis*, como la holotoxina pertussis (PT) y la haemagglutinin filamentosa (FHA) de *B. pertussis*, opcionalmente también en combinación con pertactina y / o aglutinógenos 2 y 3 [por ejemplo las referencias 39 y 40].
 - Un antígeno sacárido de *Haemophilus influenzae* B [por ejemplo 29].
 - Un antígeno del virus de la hepatitis C [por ejemplo 41].
 - Un antígeno de *N. gonorrhoeae* [por ejemplo 6, 7, 8, 42].
 - Un antígeno de *Chlamydia pneumoniae* [por ejemplos las referencias 43 a 49].
 - Un antígeno de *Chlamydia trachomatis* [por ejemplo 50].
 - Un antígeno de *Porphyromonas gingivalis* [por ejemplo 51].
 - Antígeno(s) de polio [por ejemplo 52, 53] como la IVP.
 - Antígeno(s) de rabia [por ejemplo 54] como virus inactivado liofilizado [por ejemplo 55, RabAvert™].
 - Antígenos de sarampión, paperas y / o rubeola [por ejemplo los capítulos 9, 10 y 11 de la referencia 37].
 - Antígeno(s) de gripo [por ejemplo el capítulo 19 de la referencia 37], como hemagglutinina y / o proteínas de superficie neuraminidasa.
 - Un antígeno de *Moraxella catarrhalis* [por ejemplo 56].
 - Un antígeno de proteína de *Streptococcus agalactiae* (estreptococo grupo B) [por ejemplo 57, 58].
 - Un antígeno sacárido de *Streptococcus agalactiae* (estreptococo grupo B).
 - Un antígeno de *Streptococcus pyogenes* (estreptococo grupo A) [por ejemplo 58, 59, 60].
 - Un antígeno de *Staphylococcus aureus* [por ejemplo 61].
 - Un antígeno de *Bacillus anthracis* [por ejemplo 62, 63 64].
 - Un antígeno de un virus de la familia flaviviridae (género flavivirus), como los del virus de la fiebre amarilla, el virus de la encefalitis japonesa, los cuatro serotipos del virus del Dengue, el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas y el virus del Nilo Occidental.
 - Un antígeno de pestivirus, como el del virus de la peste porcina clásica, el virus de la diarrea viral bovina y / o el virus de la enfermedad de la frontera.
 - Un antígeno de parvovirus, por ejemplo del parvovirus B19.
 - Una proteína prión (por ejemplo la proteína priónica de ECJ).
 - Una proteína amiloide, como un péptido beta [65].
 - Un antígeno de cáncer, como los enumerados en la Tabla 1 de la referencia 66 o en las tablas 3 y 4 de la referencia 67.

La composición pueden comprender uno o más de estos antígenos.

Los antígenos de proteínas tóxicas pueden modificarse cuando sea necesario (por ejemplo desintoxicación de toxina Pertussis mediante dispositivos químicos y / o genéticos [40]).

Cuando se incluye un antígeno de difteria en la composición, es preferible incluir también un antígeno tetánico y antígenos de Pertussis. Igualmente, cuando se incluye un antígeno tetánico, es preferible incluir también antígenos de difteria y Pertussis. Igualmente, cuando se incluye un antígeno de Pertussis, es preferible incluir también antígenos tetánicos y de difteria. Son preferibles las combinaciones DTP.

En la forma preferente, los antígenos sácaridos están en forma conjugada. Las proteínas portadoras para los

conjugados incluyen la proteína de membrana externa de *N. meningitidis* [68], péptidos sintéticos [69, 70], proteínas de choque térmico [71, 72], proteínas de Pertussis [73, 74], proteína D de *H. influenzae* [75], citoquinas [76], linfoquinas [76], proteínas estreptocócicas, hormonas [76], factores de crecimiento [76], toxina A o B de *C. difficile* [77], proteínas de captación del hierro [78], etc. Una proteína portadora preferible es la anatoxina diftérica CRM197 [79].

Los antígenos de la composición estarán presentes a una concentración de, al menos, 1 µg / ml. En general, la concentración de cualquier antígeno será suficiente para obtener una respuesta inmunológica contra ese antígeno.

Las composiciones inmunogénicas de la invención pueden utilizarse terapéuticamente (es decir, para tratar una infección existente) o profilácticamente (es decir, para prevenir una futura infección).

Como alternativa a emplear antígenos de proteínas en las composiciones inmunológicas de la invención, pueden utilizarse ácidos nucleicos (preferiblemente ADN, por ejemplo en forma de un plásmido) que codifican al antígeno.

En la forma preferente, las composiciones de la invención incluyen uno, dos o tres: (a) antígenos sacáridos de los serotipos Y, W135, C y (opcionalmente) A de Meningococo; (b) un antígeno sacárido de *Haemophilus influenzae* de tipo B; y / o (c) un antígeno de *Streptococcus pneumoniae*.

Serotipos Y, W135, C y (opcionalmente) A de Meningococo

Las vacunas contra los serotipos A, C, W135 e Y se conocen desde hace años. Estas vacunas (MENCEVAX, ACWYTM y MENOMUNETM) están basadas en el polisacárido capsular del organismo y, aunque son efectivos en adolescentes y adultos, su respuesta inmunitaria es débil y protegen durante un corto período de tiempo y no pueden utilizarse con niños.

A diferencia de los antígenos de polisacáridos conjugados de estas vacunas, las vacunas recientemente aprobadas del serotipo C (MenjugateTM [80, 28], MeningitecTM y NeisVac – CTM) incluyen sacáridos conjugados. MenjugateTM y MeningitecTM tienen antígenos de oligosacáridos conjugados a un portador CRM₁₉₇, mientras que NeisVac – CTM utiliza el polisacárido completo (des – O – acetilado) conjugado a un portador de anatoxina tetánica. La vacuna MenActraTM propuesta contiene antígenos sacáridos capsulares conjugados de cada uno de los serotipos Y, W135, C y A.

Las composiciones de la presente invención incluyen, en la forma preferente, antígenos sacáridos capsulares de uno o más de los serotipos Y, W135, C y (opcionalmente) A de Meningococo, en el que los antígenos están conjugados a proteína(s) portadora(s) y / o son oligosacáridos. Por ejemplo, la composición puede incluir un antígeno sacárido capsular del serotipo C, de los serotipos A y C, de los serotipos A, C y W135, de los serotipos A, C e Y, de los serotipos C, W135 e Y o de los cuatro serotipos.

La cantidad típica de cada antígeno sacárido meningocócico por dosis oscila entre 1 µg y 20 µg, por ejemplo, 1 µg, 2,5 µg, 4 µg, 5 µg o 10 µg (expresado como sacárido).

Cuando una mezcla comprende sacáridos capsulares de los serotipos A y C, la proporción (peso / peso) de sacárido MenA : sacárido MenC puede ser superior a 1 (por ejemplo 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 10:1 o superior). Cuando una mezcla comprende sacáridos capsulares del serotipo Y y uno, o ambos, de los serotipos C y W135, la proporción (peso / peso) de sacárido MenY : sacárido MenW135 puede ser superior a 1 (por ejemplo 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 10:1 o superior), y / o la proporción de sacárido MenY : sacárido MenC puede ser inferior a 1 (por ejemplo 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 o inferior). En la forma preferente, las proporciones (peso / peso) para los sacáridos de los serotipos A:C:W135:Y son 1:1:1:1, 1:1:1:2, 4:2:1:1, 8:4:2:1, 4:2:1:2, 8:4:1:2, 4:2:2:1, 2:2:1:1, 4:4:2:1, 2:2:1:2, 4:4:1:2 y 2:2:2:1. En la forma preferente, las proporciones (peso / peso) para los sacáridos de los serotipos C:W135:Y son: 1:1:1, 1:1:2, 1:1:1, 2:1:1, 4:2:1, 2:1:2, 4:1:2, 2:2:1 y 2:1:1. Es preferible el empleo de masas sustancialmente similares de cada sacárido.

Los sacáridos capsulares se utilizarán normalmente en forma de oligosacáridos. Estos están formados por la fragmentación de polisacáridos capsulares purificados (por ejemplo, por hidrólisis), a lo que sigue la purificación de los fragmentos del tamaño deseado.

Preferiblemente, la fragmentación de polisacáridos se lleva a cabo para dar lugar a un grado medio de polimerización (DP) final en los oligosacáridos de menos de 30 (por ejemplo entre 10 y 20, preferiblemente 10 para el serotipo A, entre 15 y 25 para los serotipos W135 e Y, preferiblemente 15 – 20; entre 12 y 22 para el serotipo C, etc). El DP puede medirse convenientemente mediante cromatografía de intercambio iónico o por ensayos de colorimetría [81].

Si se lleva a cabo hidrólisis, el hidrolisato se dividirá para eliminar los oligosacáridos cortos [29]. Esto puede conseguirse de diversas maneras, como la ultrafiltración seguida de cromatografía de intercambio iónico. Los oligosacáridos con un grado de polimerización inferior o igual a 6 se eliminarán para el serotipo A, y los inferiores a 4 se eliminarán para los serotipos W135 e Y.

Los antígenos sacáridos MenC preferibles se describen en la referencia 80, como los utilizados en Menjugate™.

El antígeno sacárido puede modificarse químicamente. Esto resulta particularmente práctico para reducir la hidrólisis del serotipo A [82, véase a continuación]. Puede llevar a cabo la des – O – acetilación de sacáridos meningocócicos. Para los oligosacáridos, la modificación puede tener lugar antes o después de una depolimerización.

Cuando una composición de la invención incluye el antígeno sacárido MenA, el antígeno es preferiblemente un sacárido modificado en el que uno o más de los grupos hidroxilo del sacárido nativo ha / han sido reemplazados por un grupo bloqueante [82]. Esta modificación mejora la resistencia a hidrólisis.

El número de unidades monosacáridas que cuentan con grupos bloqueantes puede variar. Por ejemplo, todas o sustancialmente todas las unidades monosacáridas pueden tener grupos bloqueantes. De manera alternativa, al menos el 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de las unidades monosacáridas pueden tener grupos bloqueantes. Al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 unidades monosacáridas pueden tener grupos bloqueantes.

Igualmente, el número de grupos bloqueantes en una unidad bloqueante puede variar. Por ejemplo, el número de grupos bloqueantes en una unidad monosacárida puede ser 1 o 2. El grupo bloqueante se encuentra, generalmente, en 3ª y / o 4ª posición de las unidades monosacáridas.

La unidad terminal monosacárida puede o no tener un grupo bloqueante en lugar de su hidroxilo nativo. Es preferible conservar un grupo hidroxilo anomérico libre en una unidad terminal monosacárida para intervenir en reacciones futuras (por ejemplo conjugación). Los grupos hidroxilo anoméricos pueden convertirse en grupos amino (– NH₂ o – MH – E, donde E es un grupo protector de hidrógeno) mediante aminación reductiva (utilizando, por ejemplo, NaBH₃CN / NH₄Cl), y, después, pueden regenerarse después de que otros grupos hidroxilo hayan sido convertidos en grupos bloqueantes.

Los grupos bloqueantes que reemplazan grupos hidroxilos pueden ser directamente accesibles mediante una reacción de derivatización del grupo hidroxilo, es decir, reemplazando el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo por otro grupo. Los derivados apropiados de grupos hidroxilo que actúan como grupos bloqueantes son, por ejemplo, carbomatos, sulfonatos, carbonatos, ésteres, éteres (por ejemplo éteres de silicio o alquilo) y acetales. Algunos ejemplos específicos de estos grupos bloqueantes son alilo, Alloc, bencilo, BOM, t – butilo, tritilo, TBS, TBDPS, TES, TMS, TIPS, PMB, MEM, MOM, MTM, THP, etc. Otros grupos bloqueantes que no son directamente accesible y que pueden reemplazar completamente el grupo hidroxilo incluyen C₁₋₁₂ alquilo, C₁₃₋₁₂ alquilo, C₅₋₁₂ arilo, C₅₋₁₂ arilo – C₁₋₆ alquilo, NR¹R² (R¹ y R² se definen en el párrafo siguiente), H, F, Cl, Br, CO₂H, CO₂ (C₁₋₆ alquilo), CN, CF₃, CCl₃, etc. En la forma preferente, los grupos bloqueantes son grupos de retirada de electrón.

En la forma preferente, los grupos bloqueantes tienen la fórmula: – O – X – Y o – OR³, en la que X es C (O), S(O) o SO₂; Y es C₁₋₁₂ alquilo, C₁₋₁₂ alcoxi, C₃₋₁₂ cicloalquilo, C₅₋₁₂ arilo o C₅₋₁₂ arilo – C₁₋₆ alquilo, pudiendo ser cada uno de ellos sustituido con 1, 2 o 3 grupos independientes seleccionados de F, Cl, Br, CO₂H, CO₂ (C₁₋₆ alquilo), CN, CF₃ o CCl₃; o Y es NR¹R²; R¹ y R² son seleccionados independientemente de H, C₁₋₁₂ alquilo, C₃₋₁₂ cicloalquilo, C₅₋₁₂ arilo o C₅₋₁₂ arilo – C₁₋₆ alquilo; o R¹ y R² pueden unirse para formar un grupo heterocíclico saturado C₃₋₁₂; R³ es C₁₋₁₂ alquilo, C₃₋₁₂ cicloalquilo, pudiendo ser cada uno de ellos sustituido con 1, 2 o 3 grupos independientes seleccionados de F, Cl, Br, CO₂H, CO₂ (C₁₋₆ alquilo), CN, CF₃ o CCl₃; o R³ es C₅₋₁₂ arilo o C₅₋₁₂ arilo – C₁₋₆ alquilo, pudiendo ser cada uno de ellos sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos seleccionados de F, Cl, Br, CO₂H, CO₂ (C₁₋₆ alquilo), CN, CF₃ o CCl₃. Cuando R³ es C₁₋₁₂ alquilo o C₃₋₁₂ cicloalquilo, se sustituye con 1, 2 o 3 grupos como se ha definido anteriormente. Cuando R¹ y R² se unen para formar un grupo heterocíclico saturado significa que R¹ y R² junto al átomo de nitrógeno forman un grupo heterocíclico saturado que contiene cualquier número de átomos de carbono entre 3 y 12 (por ejemplo C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ o C₁₂). El grupo heterocíclico puede contener 1 o 2 heteroátomos (como N, O o S) además del átomo de nitrógeno. Algunos ejemplos de grupos heterocíclicos saturados de C₃₋₁₂ son pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperacinilo, imidazolidinilo, acetidinilo y aciridinilo.

Los grupos bloqueantes – O – X – Y y – OR³ pueden prepararse a partir de grupos – OH mediante procedimiento de derivatización estándar, como reacción del grupo hidroxilo con un haluro de ácido, un haluro de alquilo, un haluro de sulfonilo, etc. Por consiguiente, el átomo de oxígeno de – O – X – Y es, preferiblemente, el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo, mientras que el grupo – X – Y de – O – X – Y reemplaza, preferiblemente, el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo.

De manera alternativa, los grupos bloqueantes pueden ser accesibles mediante una reacción de sustitución, como una sustitución de Mitsunobu. Estos y otros métodos de preparación de grupos bloqueantes a partir de grupos hidroxilos son ya conocidos.

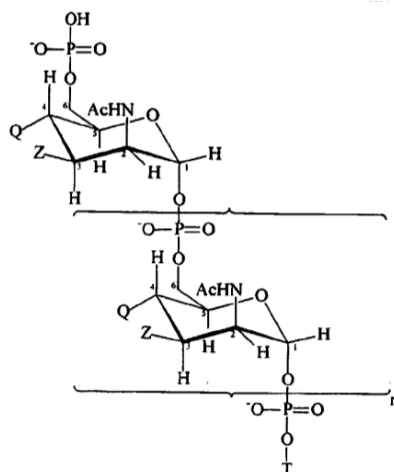
Más preferiblemente, el grupo bloqueantes es – OC (O) CF₃ [83], o un grupo carbomato – OC (O) NR¹R², en el que R¹ y R² son seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo. Más preferiblemente, R¹ y R² son metilos, es decir, el grupo bloqueante es – OC (O) NMe₂. Los grupos bloqueantes carbomatos tienen un efecto estabilizador en los

enlaces glucosídicos y pueden prepararse en condiciones suaves.

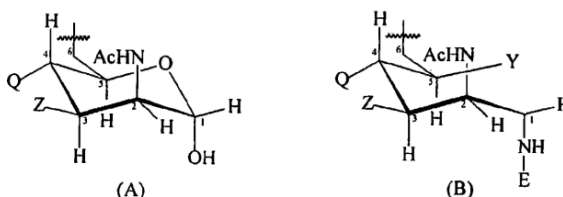
En la forma preferente, los sácaridos MenA modificados contienen n unidades monosacáridas, en los que, al menos, el h % de las unidades monosacáridas no tienen grupos - OH en ninguna de las posiciones 3 y 4. El valor de h es 24 o más (por ejemplo 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 98, 99 o 100) y es, preferiblemente, 50 o más. Los grupos - OH ausentes son, preferiblemente, grupos bloqueantes de los definidos anteriormente.

Otros sácaridos MenA modificados comprenden unidades monosacáridas, en los que, al menos, s unidades monosacáridas no tienen - OH en las posiciones 3 y 4. El valor de s es de, al menos, 1 (por ejemplo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80 o 90). Los grupos - OH ausentes son, preferiblemente, grupos bloqueantes de los definidos anteriormente.

Los sácaridos MenA modificados adecuados para su utilización en la presente invención tienen la fórmula:



n es un número entero de 1 a 100 (preferiblemente un número entero de 15 a 25);
T es de la fórmula (A) o (B):



Cada grupo Z se selecciona independientemente de OH o de un grupo bloqueante de los descritos anteriormente;
Cada grupo Q se selecciona independientemente de OH o de un grupo bloqueante de los descritos anteriormente;
Y se selecciona de OH o de un grupo bloqueante de los descritos anteriormente;
E es H o un grupo protector de hidrógeno;
y en la que más del 7 % (por ejemplo 8 %, 9 %, 10 % o más) de los grupos Q son grupos bloqueantes.

Cada uno de los grupos $n + 2$ Z puede ser igual o diferente uno de otro. Igualmente, cada uno de los grupos $n + 2$ Q puede ser igual o diferente uno de otro. Todos los grupos Z pueden ser OH. Alternativamente, al menos el 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 % o 60 % de los grupos Z pueden ser OAc. Preferiblemente, aproximadamente el 70 % de los grupos Z son OAc, siendo el resto de grupos Z OH o grupos bloqueantes de los descritos anteriormente. Al menos el 7 % de los grupos Q son grupos bloqueantes. Preferiblemente, al menos el 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o incluso el 100 % de los grupos Q son grupos bloqueantes.

Los polisacáridos capsulares meningocócicos se preparan mediante un proceso que conlleva etapas de precipitación de polisacáridos (por ejemplo utilizando un detergente catiónico), fraccionamiento con etanol, extracción con fenol frío (para eliminar proteínas) y ultracentrifugación (para eliminar LPS) [por ejemplo la referencia 84]. Un proceso más apropiado [30] incluye, sin embargo, la precipitación de polisacáridos seguida de solubilización de polisacáridos precipitados utilizando un alcohol bajo. La precipitación puede conseguirse gracias a un detergente catiónico como sales de tetrabutilamonio y de cetiltrimetilamonio (por ejemplo sales de bromuro), o bromuro de hexadimetrina y sales de miristiltrimetilamonio. Es preferible el uso de bromuro de cetiltrimetilamonio ("CTAB") [85]. La solubilización de material precipitado puede conseguirse gracias a un alcohol bajo como metanol, propanol, isopropanol, butanol, 2

– butanol, isobutanol, terbutanol, glicoles, etc., pero el etanol es particularmente adecuado para solubilizar complejos CTAB – polisacárido. El etanol se añade, preferiblemente, al polisacárido precipitado para dar una concentración final (basada en el contenido total de etanol y agua) de entre el 50 % y el 95 %.

Tras la resolubilización, el polisacárido puede tratarse para eliminar contaminantes. Esto resulta especialmente importante en situaciones en las que una mínima contaminación es inaceptable (por ejemplo para la producción de vacunas humanas). Este proceso conlleva una o más etapas de filtración, por ejemplo filtración en profundidad, filtración a través de carbón activado, filtración por tamaño y / o ultrafiltración. Una vez filtrado para eliminar contaminantes, el polisacárido puede precipitarse para continuar con el tratamiento y / o el procesado. Esto puede conseguirse mediante intercambio catiónico (por ejemplo añadiendo sales de calcio o sodio).

Como alternativa a la purificación, los sacáridos capsulares de la presente invención pueden obtenerse mediante síntesis total o parcial, por ejemplo, la síntesis de Hib se describe en la referencia 86 y la síntesis de MenA en la referencia 87.

Las composiciones de la invención comprenden sacáridos capsulares de, al menos, dos serotipos de *N. meningitidis*. Los sacáridos se preparan, preferiblemente, por separado (incluyendo cualquier fragmentación, conjugación, modificación, etc.) y, a continuación, se mezclan para dar una composición de la invención.

Sin embargo, cuando la composición incluye sacáridos capsulares del serotipo A, es preferible que el sacárido del serotipo A no se combine con otro(s) sacárido(s) hasta antes de su uso, para minimizar así el potencial de la hidrólisis. Estos pueden conseguirse convenientemente teniendo el componente del serotipo A (normalmente junto a los excipientes adecuados) en forma liofilizada y el resto de componentes del serotipo en forma líquida (también junto a los excipientes adecuados), utilizando los componentes líquidos para reconstituir el componente liofilizado MenA cuando se vaya a utilizar. Cuando se emplea una sal de aluminio adyuvante, es preferible incluir el adyuvante en el vial que contiene la vacuna líquida, para liofilizar el componente MenA sin adyuvante.

Una composición de la invención puede por lo tanto ser preparada de un kit que comprende: (a) sacárido capsular del serogrupo A de la *N. meningitidis*, en forma liofilizada; y (b) los antígenos adicionales de la composición, en forma líquida. La invención también proporciona un método para preparar una composición de la invención que comprende mezclar un sacárido capsular liofilizado del serogrupo A de la *N. meningitidis* con los antígenos adicionales, en donde los mencionados antígenos adicionales están en forma líquida.

En cada dosis, la cantidad de un antígeno sacárido individual será de entre 1 µg y 50 µg (medidos en masa de sacárido), siendo preferible 2,5 µg, 5 µg o 10 µg de cada uno. Con proporciones en peso de A:C:W135:Y de 1:1:1:1, 1:1:1:2, 4:2:1:1, 8:4:2:1, 4:2:1:2, 8:4:1:2, 4:2:2:1, 2:2:1:1, 4:4:2:1, 2:2:1:2, 4:4:1:2 y 2:2:2:1, además, la cantidad representada por el número 1 es preferiblemente 2,5 µg, 5 µg o 10 µg. Para una proporción 1:1:1:1 de una composición de A:C:W:Y y 10 µg por sacárido, se administran, además, 40 µg de sacárido por dosis. En la forma preferente la composición tiene los siguientes µg de sacárido por dosis:

A	10	0	0	0	10	5	2,5
C	10	10	5	2,5	5	5	2,5
W135	10	10	5	2,5	5	5	2,5
Y	10	10	5	2,5	5	5	2,5

En la forma preferente, las composiciones de la invención comprenden menos de 50 µg de sacárido meningocócico por dosis. En la forma preferente, otras composiciones comprenden menos de 40 µg de sacárido meningocócico por dosis. En la forma preferente, otras composiciones comprenden menos de 30 µg de sacárido meningocócico por dosis. En la forma preferente, otras composiciones comprenden menos de 25 µg de sacárido meningocócico por dosis. En la forma preferente, otras composiciones comprenden menos de 20 µg de sacárido meningocócico por dosis. En la forma preferente, otras composiciones comprenden menos de 10 µg de sacárido meningocócico por dosis pero, idealmente, las composiciones de la invención comprenden, al menos, 10 µg de sacárido meningocócico por dosis.

Los conjugados Menjugate™ y NeisVac™ emplean adyuvante hidróxido, mientras que Meningitec™ utiliza un fosfato. Las composiciones de la invención pueden adsorber algunos antígenos a un hidróxido de aluminio, pero tener otros antígenos asociados a un fosfato de aluminio. Para combinaciones tetravalentes frente a los serotipos, por ejemplo, se encuentran disponibles las siguientes permutaciones:

Serotipo	Sal de aluminio (H = un hidróxido; P = un fosfato)															
A	P	H	P	H	H	H	P	P	P	H	H	H	P	P	P	H
C	P	H	H	P	H	H	P	H	H	P	P	H	P	H	P	P
W135	P	H	H	H	P	H	H	P	H	H	P	P	P	P	H	P
Y	P	H	H	H	H	P	H	H	P	P	H	P	H	P	P	P

Para combinaciones trivalentes de *N. meningitidis*, se encuentran disponibles las siguientes permutaciones:

Serotipo	Sal de aluminio (H = un hidróxido; P = un fosfato)							
C	P	H	H	H	P	P	P	H
W135	P	H	H	P	H	P	H	P
Y	P	H	P	H	H	H	P	P

Haemophilus influenzae B

Cuando la composición incluye un antígeno de *H. influenzae* B, normalmente será un antígeno sacárido capsular Hib. Los antígenos sacárido de *H. influenzae* B ya se conocen.

Ventajosamente, el sacárido Hib se conjuga covalentemente a una proteína portadora para mejorar su inmunogenicidad, especialmente en niños. La preparación de conjugados de polisacáridos en general y del polisacárido capsular Hib en particular, está muy documentada [por ejemplo las referencias 88 a 96, etc.]. La invención puede utilizar cualquier Hib conjugado apropiado. Se describen a continuación proteínas portadoras apropiadas; para los sacáridos Hib, los vehículos preferibles son CRM₁₉₇ ("HbOC"), anatoxinas tetánicas ("PRP – T") y el complejo de membrana externa de *N. meningitidis* ("PRP – OMP").

La parte sacárida del conjugado puede ser un polisacárido (por ejemplo polirribosil ribitol fosfato (PRP)), pero es preferible hidrolizar polisacáridos para formar oligosacáridos (por ejemplo MW de 1 a 5 kDa).

Un conjugado preferible comprende un oligosacárido Hib unido covalentemente a CRM₁₉₇ mediante una unión de ácido lipídico [97, 98]. Una anatoxina tetánica también es un vehículo preferible.

Las composiciones de la invención pueden comprender más de un antígeno Hib.

Cuando una composición incluye un antígeno sacárido Hib, es preferible que no incluye un hidróxido de aluminio adyuvante. Si la composición incluye un fosfato de aluminio adyuvante, el antígeno Hib puede ser adsorbido por este [99] o puede no ser adsorbido [100].

Los antígenos Hib pueden ser liofilizados, por ejemplo, junto a antígenos meningocócicos.

Streptococcus pneumoniae

Cuando la composición incluye un antígeno de *S. pneumoniae*, normalmente será un antígeno sacárido capsular, preferiblemente conjugado a una proteína portadora [por ejemplo las referencias 31 a 33]. Es preferible incluir sacáridos de más de un serotipo de *S. pneumoniae*. Por ejemplo, se utilizan con frecuencia mezclas de polisacáridos de 23 serotipos diferentes, así como vacunas conjugadas con polisacáridos de entre 5 y 11 serotipos diferentes [101]. Por ejemplo, PrevNavTM [102] contiene antígenos de siete serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F), estando cada sacárido conjugado individualmente a CRM₁₉₇ mediante aminación reductiva, con 2 µg de cada sacárido por 0,5 ml de dosis (4 µg de serotipo 6B) y con conjugados adsorbidos en un fosfato de aluminio adyuvante. En la forma preferente, las composiciones de la invención incluyen, al menos, serotipos 6B, 14, 19F y 23F. Los conjugados pueden ser adsorbidos en un fosfato de aluminio.

Como alternativa al uso de antígenos sacárido para pneumococo, la composición puede incluir uno o más antígenos polipeptídicos. Las secuencias genómicas de varias cepas de pneumococo están disponibles [103, 104] y pueden ser sujeto de la vacuna inversa [105 – 108] para identificar antígenos polipeptídicos apropiados [109, 110]. Por ejemplo, la composición puede incluir uno o más de los siguientes antígenos: PhtA, PhtD, PhtB, PhtE, SpsA, LytB, LytC, LytA, Sp125, Sp101, Sp128 y Sp130, como se define en la referencia 111.

En algunas realizaciones, la composición puede incluir antígenos tanto sacáridos como polipeptídicos de pneumococo. Esta puede emplearse como una simple mezcla o puede conjugarse el antígeno sacárido de pneumococo a una proteína pneumocócica. Las proteínas portadoras apropiadas para dichas realizaciones incluyen

los antígenos enumerados en el párrafo anterior [111].

Los antígenos pneumocócicos pueden liofilizarse, por ejemplo, junto a antígenos meningocócicos y / o Hib.

5 Conjugación covalente

Los sacáridos capsulares de las composiciones de la invención se conjugan, normalmente, a proteína(s) portadora(s). En general, la conjugación mejora la inmunogenicidad de los sacáridos ya que los convierte de antígenos T – independientes en antígeno T – dependientes, permitiendo de este modo la inducción de la memoria inmunológica. La conjugación es particularmente práctica para su uso en vacunas pediátricas y es una técnica ya conocida [por ejemplo repasada en las referencias 11 y 88 – 96].

Las proteínas portadoras preferibles son toxinas y anatoxinas bacterianas, como la anatoxina diftérica o tetánica. Es preferible la toxina diftérica mutante de CRM₁₉₇ [79, 113, 114]. Otras proteínas portadoras aceptables incluyen la proteína de membrana externa de *N. meningitidis* [68], péptidos sintéticos [69, 70], proteínas de choque térmico [71, 72], proteínas de Pertussis [73, 74], citoquinas [76], linfoquinas [76], hormonas [76], factores de crecimiento [76], proteínas artificiales con múltiples epítomos de células T + CD4 humanas de diversos antígenos derivados de patógenos [115], proteína D de *H. influenzae* [75, 116], proteína de superficie pneumocócica PspA [117], proteínas de captación del hierro [78], toxina A o B de *C. difficile* [77], etc. En la forma preferente, los vehículos con anatoxina diftérica, anatoxina tetánica, proteína D de *H. influenzae* y CRM₁₉₇.

En una composición de la invención, es posible utilizar más de una proteína portadora, por ejemplo, para reducir el riesgo de supresión del portador. Por consiguiente, las proteínas portadoras pueden utilizarse para diferentes serotipos, por ejemplo, los sacáridos del serotipo A pueden conjugarse a CRM₁₉₇, mientras los sacáridos del serotipo C pueden conjugarse a anatoxinas tetánicas. También es posible utilizar más de una proteína portadora para un antígeno sacárido en particular, por ejemplo, los sacáridos del serotipo A pueden estar en dos grupos, algunos conjugados a CRM₁₉₇ y otros conjugados a anatoxinas tetánicas. Sin embargo, en general es preferible emplear la misma proteína portadora para todos los sacáridos.

Una única proteína portadora puede portar más de un antígeno sacárido [118]. Por ejemplo, una única proteína portadora puede haber conjugado sacáridos de los serotipos A y C. Para conseguir esto, los sacáridos pueden mezclarse antes de la reacción de conjugación. Sin embargo, en general es preferible tener conjugados separados para cada serotipo.

En la forma preferente, los conjugados con un sacárido : proteína tienen una proporción (peso / peso) de entre 1:5 (es decir, exceso de proteína) y 5:1 (es decir, exceso de sacárido). Son preferibles las proporciones entre 1:2 y 5:1 y más preferibles las proporciones entre 1:1,25 y 1:2,5. Es preferible un exceso de proteína portadora para MenA y MenC.

Los conjugados pueden utilizarse en conjunción con proteínas portadoras libres [119]. Cuando una proteína portadora dada se presenta como libre y como conjugada en una composición de la invención, la forma no conjugada es, preferiblemente, inferior al 5 % de la cantidad total de proteína portadora en la composición total, y más preferiblemente inferior al 2 % en peso.

Puede emplearse cualquier reacción de conjugación apropiada, con cualquier enlace de unión necesario.

El sacárido se activará o funcionalizará antes de la conjugación. La activación puede conllevar, por ejemplo, reactivos de cianilación como CDAP (por ejemplo 1 – ciano – 4 – dimetilamino piridinio tetrafluoroborato [120, 121]). Otras técnicas apropiadas emplean carbodiimidas, hidrácidos, ésteres activos, norbornano, ácido p-nitrobenzoico, N-hidroxisuccinimida, S-NHS, EDC, TSTU; véase también la introducción de la referencia 94).

Los enlaces mediante grupo de enlace puede llevarse a cabo empleando cualquier procedimiento conocido, por ejemplo, los procedimientos descritos en las referencias 122 y 123. Un tipo de enlace conlleva la aminación reductiva del polisacárido, acoplado el grupo amino resultante a un extremo de un grupo de enlace de ácido adípico y, a continuación, acoplado una proteína al otro extremo del grupo de enlace de ácido adípico [92, 124, 125]. Otros enlaces incluyen B – propionamido [126], nitrofenil – etilamina [127], haloacil haluro [128], enlaces glucosídicos [129], ácido 6 – aminocaproico [130], ADH [131], partes C₄ a C₁₂ [132], etc. Como alternativa a la utilización de un enlace, puede utilizarse un enlace directo. Los enlaces directos a la proteína pueden incluir oxidación del polisacárido seguida de aminación reductiva con la proteína, como se describe, por ejemplo, en las referencias 133 y 134.

Es preferible un proceso en el que se introduzcan los grupos amino en el sacárido (por ejemplo reemplazando los grupos =O terminales con – NH₂) seguido de derivatización con un diéster adípico (por ejemplo diéster de ácido adípico N – hidroxisuccinimida) y de una reacción con la proteína portadora. Otra reacción preferible utiliza activación CDAP con una proteína portadora D, por ejemplo para MenA o MenC.

Tras la conjugación, los sacáridos libres y conjugados pueden separarse. Hay numerosos métodos, incluyendo la cromatografía hidrofóbica, la ultrafiltración tangencial, diafiltración, etc. [véanse también las referencias 135 y 136, etc.].

- 5 Cuando la composición de la invención incluye un oligosacárido conjugado, se prefiere que la preparación del oligosacárido preceda a la conjugación.

Vesículas de la membrana externa

- 10 Es preferible que las composiciones de la invención no incluyan complejos o mezclas indefinidas de antígenos, algo característico de las OMVs. Sin embargo, una de las maneras en las que se puede aplicar la invención a las OMVs es cuando las OMVs se administran en series de dosis múltiples.

- 15 Cuando se administra más de una OMV, cada dosis puede ser suplementada (ya sea añadiendo la proteína purificada o por la expresión de la proteína en la bacteria de la que derivan las OMVs) por una proteína NMB18701 como se ha definido con anterioridad. Preferiblemente las diferentes dosis son suplementadas con diferentes variantes de NMB1870.

- 20 Este planteamiento puede utilizarse, en general, para mejorar las preparaciones de microvesículas del serotipo B [137] de *N. meningitidis*, "OMVs nativas" [138], ampollas o vesículas de la membrana externa [por ejemplo las referencias 139 a 144, etc.]. Estas pueden prepararse a partir de bacterias que han sido genéticamente manipuladas [145 – 148] para, por ejemplo, aumentar la inmunogenicidad (por ejemplo hiperexpresión de genes), reducir la toxicidad, inhibir la síntesis de polisacáridos capsulares, regular a la baja la expresión de PorA, etc. Pueden prepararse a partir de cepas con excesiva formación de *blebs* [149 – 152]. Pueden incluirse vesículas de un *Neisseria* no patógeno [153]. Las OMVs pueden prepararse sin utilizar detergentes [154, 155]. Pueden expresar proteínas no neisséricas en su superficie [156]. Pueden ser pobres en liposacáridos. Pueden mezclarse con antígenos recombinantes [139, 157]. Pueden utilizarse vesículas de bacterias con diferentes subtipos de proteína de membrana externa I, por ejemplo seis subtipos diferentes [158, 159] que utilizan dos poblaciones de vesículas genéticamente modificadas diferentes, cada una con tres subtipos, o nueve subtipos diferentes que utilizan tres poblaciones de vesículas genéticamente modificadas diferentes, cada una con tres subtipos, etc. Los subtipos apropiados incluyen: PI.7,16; PI.5 – 1, 2 – 2; PI.19, 15 – 1; PI.5 – 2,10; PI.12 – 1,13; PI.7 – 2,4; PI.22,14; PI.7 – 1,1; PI.18 – 1,3,6.

Inmunización

- 35 La composición de la invención es una composición inmunogénica, y la invención presenta una composición inmunogénica de la invención para su utilización como medicamento.

- 40 La composición puede ser usada para obtener una respuesta anticuerpo en un mamífero, administrando una composición inmunogénica de la invención al mamífero. La respuesta anticuerpo es, preferiblemente, respuesta anticuerpo protectora y / o bactericida.

El mamífero es preferiblemente humano. El humano puede ser un adulto o, preferiblemente, un niño.

- 45 Las composiciones inmunogénicas de la invención pueden utilizarse terapéuticamente (es decir, para tratar una infección existente) o profilácticamente (es decir, para prevenir una futura infección).

Los usos y procedimientos resultan particularmente prácticos para prevenir / tratar enfermedades que incluyen de manera no limitante meningitis (en particular meningitis bacteriana) y bacteremia.

- 50 La eficacia del tratamiento terapéutico puede probarse analizando la infección por *Neisseria* tras la administración de la composición de la invención. La eficacia del tratamiento profiláctico puede probarse analizando las respuestas inmunes contra NMB1870 tras la administración de la composición. La inmunogenicidad de las composiciones de la invención puede ser determinada administrándolas para probar sujetos (por ejemplo niños de 12 a 16 meses, o modelos animales [160]) y luego determinando parámetros estándar que incluyen anticuerpos de suero bactericida (SBA) y títulos por ELISA (GTM) de la afección de IgG anti - capsula. Estas respuestas inmunes se determinan, normalmente, unas 4 semanas después de la administración de la composición y se comparan a los valores determinados antes de la administración de la composición. Es preferible un incremento de SBA de, al menos, 4 u 8 veces. Cuando se administra más de una dosis de la composición, puede realizarse más de un análisis post administración.

- 60 En la forma preferente, las composiciones de la invención pueden conferir a un paciente un título de anticuerpo superior a los criterios de seroprotección de cada componente antigénico para un porcentaje aceptable de sujetos humanos. Se conocen antígenos con un título de anticuerpo asociado en el que un huésped se considera seroconvertido contra el antígeno, y dichos títulos son publicados por organizaciones como la OMS. Preferiblemente más del 80 % de una muestra estadísticamente significantes de sujetos ha seroconvertido, más preferiblemente más

del 90 %, más preferiblemente más del 93 % y aún más preferiblemente del 96 % al 100 %.

Las composiciones de la invención se administran, en general, directamente al paciente. La administración directa puede llevarse a cabo mediante inyección parenteral (por ejemplo de manera subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular o en el espacio intersticial de un tejido), o por vía rectal, oral, vaginal, tópica, transdérmica, intranasal, ocular, auricular, pulmonar u otra administración muscular. Es preferible la administración intramuscular en el muslo o la parte superior del brazo. La inyección puede realizarse con una aguja (por ejemplo una aguja hipodérmica), pero también puede realizarse de manera alternativa la inyección sin aguja. La dosis típica intramuscular es de 0,5 ml.

La invención puede utilizarse para obtener inmunidad sistémica y / o mucosa.

El tratamiento puede ser una única dosis o una serie de dosis múltiples. Las dosis múltiples pueden utilizarse como serie de inmunización primaria y / o como serie de dosis de refuerzo. Una serie primaria puede estar seguida de una serie de refuerzo. El período de tiempo adecuado entre las dosis primarias (por ejemplo entre 4 y 16 semanas) y entre las primarias y el refuerzo puede determinarse de manera rutinaria.

La composición inmunogénica de la invención incluye, generalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede ser cualquier sustancia que no induce por sí misma la producción de anticuerpos nocivos al paciente que recibe la composición, y que puede administrarse sin demasiada toxicidad. Los vehículos adecuados son numerosos, macromoléculas metabolizadas lentamente como proteínas, polisacáridos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, aminoácidos poliméricos, copolímeros de aminoácidos y partículas de virus inactivos. Dichos vehículos son ya conocidos para los expertos en la disciplina. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden incluir líquidos como agua, solución salina, glicerol y etanol. También pueden estar presentes en estos vehículos sustancias auxiliares como agentes humectantes o emulsionantes, sustancias amortiguadoras de pH y similares. Los liposomas también son vehículos adecuados. En la referencia 161 se exponen meticulosamente los vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las infecciones por *Neisseria* afectan a diversas áreas del cuerpo, por eso la composición de la invención se puede preparar de diversas formas. Por ejemplo, las composiciones se pueden preparar como inyectables, como soluciones líquidas o en suspensión. También pueden prepararse en forma sólida apta para la solución o suspensión en vehículos líquidos antes de la inyección. La composición puede prepararse para administración tópica, por ejemplo, como pomada, crema o polvo. La composición puede prepararse para administración oral, por ejemplo, como tableta, cápsula o jarabe (se puede añadir sabor de manera opcional). La composición puede prepararse para administración pulmonar, por ejemplo, como inhalador, utilizando un polvo fino o un spray. La composición puede prepararse como un supositorio o un pesario. La composición puede prepararse para administración nasal, auricular u ocular, por ejemplo, como gotas.

La composición es, preferiblemente, estéril. Está, preferiblemente, libre de pirógenos. Está, preferiblemente, tamponada, por ejemplo, con un pH de entre 6 y 8, generalmente alrededor de 7. Cuando una composición comprende una sal de hidróxido de aluminio, es preferible utilizar un tampón de histidina [162]. Las composiciones de la invención pueden ser isotónicas respecto a los humanos.

Las composiciones inmunogénicas comprenden una cantidad inmunológicamente efectiva de inmunogen, así como tantos otros componentes específicos como sean necesarios. Por "cantidad inmunológicamente efectiva" se entiende que la administración de esa cantidad a un individuo, ya sea en una única dosis o como parte de una serie, es efectiva como tratamiento o prevención. Esta cantidad varía dependiendo de la salud y la condición física del individuo que se trate, la edad, el grupo taxonómico del individuo (por ejemplo, primate no humano, primate, etc.), la capacidad del sistema inmunitario del individuo para sintetizar anticuerpos, el grado de protección deseado, la formulación de la vacuna, la valoración de la situación médica por parte del médico tratante y otros factores relevantes. Se espera que la cantidad descienda en un amplio rango para que puede ser determinada mediante ensayos rutinarios. El tratamiento pos dosis puede ser una única dosis o una serie de dosis múltiples (por ejemplo incluyendo dosis de refuerzo). La composición puede administrarse junto a otros agentes inmunoreguladores.

Una composición inmunogénica incluye, un adyuvante de sal de aluminio, como hidróxidos de aluminio (incluyendo oxihidróxidos), fosfatos de aluminio (incluyendo hidroxifosfatos), sulfato de aluminio, etc. [Capítulos 8 y 9 en la ref. 163]. Las sales de aluminio (fosfatos de aluminio y particularmente los hidroxifosfatos, y/o hidróxidos y particularmente oxihidróxido) son útiles para la inmunización parenteral.

Expresión proteica

Las técnicas de expresión bacteriana son conocidas en la disciplina. Un promotor bacteriano es cualquier secuencia de ADN capaz de unirse con ARN polimerasa bacteriana y de iniciar la transcripción "corriente abajo" (3') de una secuencia codificante (por ejemplo gen estructural) en el ARNm. Un promotor tendrá una región de inicio de la transcripción que, normalmente, se encuentra próxima al extremo 5' de la secuencia codificante. Esta región de inicio de la transcripción suele incluir un sitio de unión de ARN polimerasa y un sitio de inicio de la transcripción. Un

promotor bacteriano puede también incluir una segunda región llamada operador, que puede solapar un sitio de unión de ARN polimerasa adyacente en el que comienza la síntesis de ARN. El operador permite la transcripción regulada negativa (inducible), como una proteína de gen represor que puede enlazar el operador y, por tanto, inhibir la transcripción de un gen específico. La expresión constitutiva puede tener lugar en ausencia de elementos reguladores negativos, como el operador. Además, la regulación positiva puede lograrse mediante una secuencia de proteína de enlace de un gen activador que, cuando está presente, es una proteína activadora por catabolitos (CAP), que ayuda a iniciar la transcripción del operón *lac* en *Escherichia coli* (*E. coli*) [Raibaud et al., (1984) Annu. Rev. Genet. 18 : 173]. La expresión regulada puede, por lo tanto, ser positiva o negativa, aumentando o reduciendo de este modo la transcripción.

Las secuencias que codifican enzimas de rutas metabólicas proporcionan secuencias de promotor útiles. Entre los ejemplos se incluyen secuencias de promotor derivados de enzimas que metabolizan azúcares, como galactosa, lactosa (*lac*) [Chang et al., (1977) Nature 198 : 1056] y maltosa. Algunos ejemplos adicionales incluyen secuencias de promotor derivadas de enzimas biosintéticas como triptófano (*trp*) [Goeddel et al., (1980) Nucl. Acids Res. 8 : 4057; Yelverton et al., (1981) Nucl. Acids Res. 9 : 731; patente US 4,738,921; EP – A – 0036776 y EP – A – 0121775]. Los promotores beta lactamasa (*bla*) [Weissmann (1981) "The cloning of interferon and other mistakes." En *Interferon 3* (de. I. Gresser)], bacteriófago lambda [Shimatake et al., (1981) Nature 292 : 128] y T5 [patente US 4,689,406] también proporcionan secuencias promotoras útiles. Otro promotor interesante es un promotor de arabinosa inducible (*pBAD*).

Además, los promotores sintéticos que no tienen lugar en la naturaleza también funcionan como promotores bacterianos. Por ejemplo, las secuencias de activación de la transcripción de un promotor bacteriano o bacteriófago pueden unirse con las secuencias de operón de otro promotor bacteriano o bacteriófago, creando así un promotor híbrido sintético [patente US 4,551,433]. Por ejemplo, el promotor *lac* es un promotor híbrido *trp – lac* que comprende tanto promotor *trp* como secuencias de operón *lac*, reguladas por el represor *lac* [Amann et al., (1983) Gene 25 : 167; de Boer et al., (1983) Proc. Natl. Acad. Sci. 80 : 21]. Además, un promotor bacteriano puede incluir de manera natural promotores de origen no bacteriano que tiene la capacidad de unirse a ARN polimerasa bacteriana e iniciar la transcripción. Un promotor natural de origen no bacteriano puede también acoplarse a ARN polimerasa compatible para producir niveles más altos de expresión de algunos genes en procariotas. El sistema ARN polimerasa bacteriófago T7 / promotor es un ejemplo de un sistema acoplado [Studier et al., (1986) J. Mol. Biol. 189 : 113; Tabor et al., (1985) Proc Natl. Acad. Sci. 82 : 1074]. Además, un promotor híbrido también puede estar compuesto de un promotor bacteriófago y una región operadora de *E. coli* (EPO – A – 0267851).

Además de la secuencia promotora funcional, un sitio de unión de ribosomas también es útil para la expresión de genes extraños en procariotas. En *E. coli*, el sitio de unión de ribosomas se denomina secuencia Shine – Dalgarno (SD) e incluye un codón de inicio (ATG) y una secuencia de 3 a 9 nucleótidos localizada de 3 a 11 nucleótidos arriba del codón de inicio [Shine et al., (1975) Nature 254 : 34]. La secuencia SD favorece la unión de ARNm al ribosoma mediante el apareamiento de bases entre la secuencia SD y el extremo 3' del ARNm 16S de *E. coli* [Steitz et al., (1979) "Genetic signals and nucleotide sequences in messenger RNA." En *Biological Regulation and Development: Gene Expression* (de. R. F. Goldberger)]. Para expresar genes eucariotas y procariotas con sitios de unión de ribosomas débiles [Sambrook et al., (1989) "Expression of cloned genes in *Escherichia coli*." En *Molecular Cloning: A laboratory Manual*].

Una secuencia promotora puede estar unida directamente con la molécula de ADN, en cuyo caso el primer aminoácido del extremo N – Terminal siempre será una metionina, codificada por el codón de inicio ATG. Si se desea, la metionina del extremo N – Terminal puede ser desprendida de la proteína mediante incubación *in vitro* con bromuro de cianógeno o por incubación, tanto *in vivo* como *in vitro*, con una peptidasa de N – Terminal de metionina bacteriana (EP – A – 0219237).

Normalmente, las secuencias de terminación de la transcripción reconocidas por bacterias son regiones reguladores localizadas en el extremo 3' del codón de terminación de la traducción, y, por tanto, junto al promotor que flanquea la secuencia codificante. Estas secuencias dirigen la transcripción de un ARNm que puede ser traducido al polipéptido codificado por el ADN. Las secuencias de terminación de la transcripción suelen incluir secuencias de ADN de unos 50 nucleótidos, capaces de formar estructuras tallo – lazo que ayudan a terminar la transcripción. Algunos ejemplos incluyen secuencias de terminación de la transcripción derivadas de genes con promotores fuertes, como el gen *trp* en *E. coli* y otros genes biosintéticos.

Normalmente, los componentes anteriormente descritos, incluyendo un promotor, la secuencia de señal (si se desea), la secuencia codificante de interés y la secuencia de terminación de la transcripción, se unen en constructos de expresión. Los constructos de expresión son, a menudo, conservados en un replicón, como un elemento extracromosómico (por ejemplo plásmidos) capaz de mantenerse estable en un huésped, como una bacteria. El replicón tendrá un sistema de replicación, permitiendo así que se mantenga en un huésped procariota o para la expresión, clonación o amplificación. Además, un replicón puede ser un plásmido de alto o bajo número de copias. Un plásmido de alto número de copias tiene, en general, un número de copias que oscila entre 5 y 200 y suele estar en 10 y 150. Un huésped que contenga que plásmido de alto número de copias contendrá, preferiblemente, al menos 10 y, más preferiblemente, al menos 20 plásmidos. Puede seleccionarse tanto un vector de alto número de

copias como de bajo número de copias, dependiendo del efecto del vector y de la proteína extraña del huésped.

Alternativamente, los constructos de expresión pueden integrarse en el genoma bacteriano con un vector integrativo. Los vectores integrativos suelen contener, al menos, una secuencia homóloga al cromosoma bacteriano que permite al vector integrarse. Las integraciones parecen ser resultado de recombinaciones entre ADN homólogo en el vector y el cromosoma bacteriano. Por ejemplo, los vectores integrativos constructos con ADN de diversas cepas de *Bacillus* integran el cromosoma del *Bacillus* (EP – A – 0127328). Los vectores integrativos también pueden estar compuestos de secuencias de bacteriófagos o transposones.

Normalmente, los constructos de expresión extracromosómica e integrativa pueden contener marcadores seleccionables que permitan seleccionar las cepas bacterianas que han sido transformadas. Los marcadores seleccionables pueden expresar en el huésped bacteriano y pueden incluir genes que vuelven a la bacteria resistente a fármacos como ampicilina, cloranfenicol, eritromicina, kanamicina (neomicina) y tetraciclina [Davies et al., (1978) Annu. Rev. Microbiol. 32 : 496]. Los marcadores seleccionables pueden también incluir genes biosintéticos, como los que existen en las secuencias biosintéticas de histidina, triptófano y leucina.

Alternativamente, algunos de los componentes anteriormente descritos, pueden estar juntos en vectores de transformación. Los vectores de transformación suelen estar compuestos de un marcador seleccionable que se mantiene en un replicón o se desarrolla en un vector integrativo, como se ha descrito anteriormente.

Los vectores de expresión y transformación, tanto replicones extracromosómicos como vectores de integración, se ha desarrollado para la transformación en numerosas bacterias. Por ejemplo, los vectores de expresión se han desarrollado para, *inter alia*, las siguientes bacterias: *Bacillus subtilis* [Palva et al., (1982) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79 : 5582; EP – A – 0036259 y EP – A – 0063953; WO 84/04541], *Escherichia coli* [Shimatake et al., (1981) Nature 292 : 128; Amann et al., (1985) Gene 40 : 183; Studier et al., (1986) J. Mol. Biol. 759 : 113; EP – A – 0036776, EP – A – 0136829 y EP – A – 0136907], *Streptococcus cremoris* [Powell et al., (1988) Appl. Environ. Microbiol. 54 : 655]; *Streptococcus lividans* [Powell et al., (1988) Appl. Environ. Microbiol. 54 : 655], *Streptomyces lividans* [patente US 4,745,056].

Los procedimientos de introducción de ADNs exógenos en huésped bacterianos se conocen en la disciplina y, normalmente, incluyen la transformación de bacterias tratadas con CaCl_2 u otros agentes, como cationes divalentes y DMSO. El ADN también puede introducirse en células bacterianas por electroporación. Los procedimientos de transformación varían según la especie de la bacteria que se va a transformar. Véase por ejemplo [Masson et al., (1989) FEMS Microbiol. Lett. 60 : 213; Palva et al., (1982) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79 : 5582; EP – A – 0036259 y EP – A – 0063953; WO 84/04541, *Bacillus*], [Miller et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. 55 : 856; Wang et al., (1990) J. Bacteriol. 772 : 949, *Campylobacter*], [Cohen et al., (1973) Proc. Natl. Acad. Sci. 69 : 2110; Dower et al., (1988) Nucleic Acids Res. 76 : 6127; Kushner (1978) "An improved method for transformation of *Escherichia coli* with *ColEI*-derived plasmids. In *Genetic Engineering: Proceedings of the International Symposium on Genetic Engineering*." (eds. H.W. Boyer and S. Nicosia); Mandel et al., (1970) J. Mol. Biol. 53 : 159; Taketo (1988) Biochim. Biophys. Acta 949 : 318; *Escherichia*], [Chassy et al., (1987) FEMS Microbiol. Lett. 44 : 173 *Lactobacillus*]; [Fiedler et al., (1988) Anal. Biochem. 770 : 38, *Pseudomonas*]; [Augustin et al., (1990) FEMS Microbiol. Lett. 66 : 203, *Staphylococcus*], [Barany et al., (1980) J. Bacteriol. 744 : 698; Harlander (1987) "Transformation of *Streptococcus lactis* by electroporation, in: *Streptococcal Genetics*" (ed. J. Ferretti and R. Curtiss III); Perry et al., (1981) Infect. Immun. 32 : 1295; Powell et al., (1988) Appl. Environ. Microbiol. 54 : 655; So kuti et al., (1987) Proc. 4th Eur. Cong. Biotechnology 7 : 412, *Streptococcus*].

General

El término "que comprende" significa "que incluye" así como "formado por", por ejemplo una composición "que comprende" X puede consistir exclusivamente en X o puede incluir algo adicional, por ejemplo X + Y.

El término "aproximadamente" es relación a un valor numérico x significa, por ejemplo, $x \pm 10\%$.

La palabra "sustancialmente" no excluye "completamente", por ejemplo una composición que está "sustancialmente libre" de Y puede estar completamente libre de Y. Cuando sea necesario, la palabra "sustancialmente" puede omitirse de la definición de la invención.

"Identidad de secuencia" se determina, preferiblemente, por el algoritmo de Smith – Waterman como se utilizó en el programa MPSRCH (Oxford Molecular), utilizando una búsqueda por huecos afines con los parámetros *gap open penalty* = 12 y *gap extension penalty* = 1.

Tras el serotipo, la clasificación meningocócica incluye serogrupo, serosubtipo y, después, inmunotipo, y la nomenclatura estándar los clasifica como serotipo, serogrupo, serosubtipo e inmunotipo, cada uno separado por un colon, por ejemplo B : 4 : P1,15: L3, 7, 9. En el serotipo B, algunas cepas causan, a menudo, enfermedades (hiperinvasiva), algunas cepas causan formas más severas de enfermedad que otras (hipervirulenta), y otras no causan casi enfermedades. Se conocen siete cepas hipervirulentas, llamadas subtipo I, III y IV – I, complejo ET – 5,

complejo ET – 37, cúmulo A5 y cepa 3. Estas han sido definidas por electroforesis de enzimas multilocus (MLEE), pero también se ha utilizado tipificación multilocus de secuencias (MLST) para clasificar [referencia 16]. Los cuatro grupos hipervirulentos principales son los complejos ST32, ST44, ST8 y ST11.

El término “alquilo” se refiere a los grupos alquilo tanto de cadena recta como de cadena ramificada. El grupo alquilo puede verse interrumpido por 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por – O –, – NH – o – S –. El grupo alquilo puede también verse interrumpido por 1, 2 o 3 enlaces dobles y / o triples. Sin embargo, el término “alquilo” se refiere, normalmente, a grupos alquilo que no tienen interrupciones de heteroátomos o interrupciones de enlaces dobles o triples. Cuando se hace referencia a alquilo de C₁₋₁₂, se entiende que el grupo alquilo puede contener cualquier número de átomos de carbono entre 1 y 12 (por ejemplo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂). De manera similar, cuando se hace referencia a alquilo de C₁₋₆, se entiende que el grupo alquilo puede contener cualquier número de átomos de carbono entre 1 y 6 (por ejemplo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆).

El término “cicloalquilo” incluye grupos cicloalquilo, policicloalquilo y cicloalquileo, así como combinaciones de los mismo con grupos alquilo, como grupos cicloalquilo. El grupo cicloalquilo puede verse interrumpido por 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por – O –, – NH – o – S –. Sin embargo, el término “cicloalquilo”, normalmente, se refiere a grupos cicloalquilo que no tienen interrupciones de heteroátomos. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen grupos ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexilmetilo y adamantilo. Cuando se hace referencia a cicloalquilo C₃₋₁₂, se entiende que el grupo cicloalquilo puede contener cualquier número de átomos de carbono entre 3 y 12 (por ejemplo C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂).

El término “arilo” aquí utilizado se refiere a un grupo aromático como fenilo o naftilo. Cuando se hace referencia a arilo de C₅₋₁₂, se entiende que el grupo arilo puede contener cualquier número de átomos de carbono entre 5 y 12 (por ejemplo C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂).

El término “C₅₋₁₂ arilo – C₁₋₆ alquilo” se refiere a grupos como bencilo, feniletilo y naftilmetilo.

Los grupos protectores del nitrógeno incluyen grupos sililo (como TMS, TES, TBS, TIPS), derivados de acilo (como ftalimidas, trifluoroacetamidas, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, t – butoxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Z o Cbz), 9 – fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), 2 – (trimetilsililo) etoxi carbonil, 2, 2, 2 – tricloroetoxycarbonilo (Troc)), derivados de sulfonilo (como β – trimetilsililetanosulfonilo (SES)), derivados de sulfenilo, C₁₋₁₂ alquilo, bencilo, benzhidrol, tritil, 9 – fenilfluorenil, etc. Un grupo protector del nitrógeno preferido es Fmoc.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra la secuencia nucleótida de la región corriente arriba de NMB1870.

La Figura 2 es una representación esquemática de la estructura de proteínas TbpB y de antígenos NMB2132 y NMB1870. Se indican los péptidos señal y las regiones proximales ricas en glicina. Se indican cinco cajas conservadas por diferentes motivos y sus posiciones están mapeadas en la secuencia proteínica.

La Figura 3 muestra el incremento de los niveles de NMB1870 en *N. meningitidis* MC58 durante la curva de crecimiento.

La Figura 4 muestra el incremento de los niveles de NMB1870 en el sobrenadante en el mismo período. Los niveles de PorA y NMB1380 no incrementan. Los números sobre las líneas se refieren a la OD_{620nm} del cultivo. KO indica un mutante *knockout* NMB1870 de MC58, y Wcl se mantiene para el control del lisado de células.

La Figura 5 muestra OMVs probadas con anti – NMB1870.

La Figura 6 muestra análisis FACS de MC58 encapsulado o un mutante MC58 no encapsulado utilizando anti – NMB1870.

La Figura 7 es un Western blot de un gradiente de geles SDS – PAGE cargado con lisados celulares de altos (líneas 1 y 2), medios (3 y 4) y bajos (5 y 6) expresores NMB1870. La línea 7 contiene un NMB1870 *knockout* de MC58. Las líneas son: (1) MC58; (2) H44 / 76; (3) NZ394 / 98; (4) 961 – 5945; (5) 67 / 00; (6) M1239; (7) MC58nmb1870.

La Figura 8 muestra FACS y títulos bacterianos para cada expresador alto, medio y bajo y también para el NMB1870 *knockout*. Los expresores medio y bajo tienen secuencias aminoácidas NMB1870 idénticas, con un 91,6 % de emparejamiento con MC58.

La Figura 9 es un dendrograma que muestra el grupo de cepas según las distancias de la proteína NMB1870. Las etiquetas “1”, “2” y “3” indican las tres variantes. Los números en los corchetes indican el número de cepas con secuencia idénticas presentes en cada rama del dendrograma. Se indican las razas hipervirulentas, seguidas del número de cepas cuando este es diferente del número total. Los serotipos diferentes de B también se muestran. Las cepas de tres tipos (MC58, 961 – 5965 y M1239) y otras cepas utilizadas en el análisis serológico

están en círculos.

La Figura 10 es una secuencia de alineación de la variante 1 (MC58), la variante 2 (961 – 5945) y la variante 3 (M1239). Los números aminoácidos comienzan a partir de la cisteína que se supone el primer aminoácido de la proteína madura. Los fondos gris y negro indican residuos conservados e idénticos, respectivamente.

La Figura 11 muestra análisis FACS de suero contra la variante 1 (primera fila), la variante 2 (segunda fila) y la variante 3 (tercera fila), utilizando la cepa de la variante 1 (MC58), la variante 2 (961 – 5945) y la variante 3 (M1239). El suero de control contra el polisacárido capsular se muestra en la fila 4 (anticuerpo monoclonal Seam3). El suero de control contra una proteína citoplasmática se muestra en la fila 5 (anti – NMB1380). La fila 6 contiene los mutantes *knockout* (KO) de cada cepa, probada con antisuero homólogo.

La Figura 12 (variante 1), 13, (variante 2), y 14 (variante 3) muestran dendrogramas para tres variantes separadas de NMB1870, clasificados por tipos multilocus de secuencias (ST).

MODOS DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

NMB1870 en la cepa MC58 del serotipo B – identificación del codón de inicio

El gen NMB1870 se identificó en las secuencias genómicas de MenB y MenA publicadas por el Instituto de Investigación Genómica (TIGR) y el Sanger Center, respectivamente [2, 4; NMB1870 y NMA0586]. Sin embargo, hay una discrepancia sobre la posición de codón de inicio ATG como el codón de inicio MenB es 120bp corriente arriba del codón de inicio MenA. En contraste a ambas anotaciones de trabajos anteriores, la presente invención sitúa el codón de inicio como un codón GTG que está corriente abajo de los codones de inicio del trabajo anterior (18bp corriente abajo para MenA, 138bp para MenB) y coincide con la referencia 8.

Como se muestra en la Figura 1, el codón de inicio GTG (+1) es consistente con la presencia de un sitio de unión de ribosomas correctamente separado y con la predicción de la señal lipoprotéica. El codón de inicio MenB del trabajo anterior de TIGR se muestra en una caja, y el codón de inicio de Sanger se muestra en un círculo. Los repetidos invertidos se muestran por flechas horizontales.

NMB1870 es un gen monocistrónico localizado 157 bases corriente abajo del codón de terminación del gen *nmb1869* fructosa-bifosfato aldolasa. En MenA Z2491 la organización global es similar, pero 31 pares de bases (bp) corriente arriba del codón de inicio GTG hay una inserción de 186 nucleótidos que son homólogos a una región interna de repetición de IS1106 y están flanqueadas por dos pares de 16 bases repetidas invertidas. Un sitio de unión supuesta de ribosomas (matizado) está presente 8 bp corriente arriba del codón de inicio GTG. Una caja *fur* (11 / 19 emparejamientos con el consenso de caja *fur* de *E. coli* [178], SECs ID N° 74 y 75) se localiza 35 bp corriente arriba del codón de inicio, como se predijo con los FindPatterns GCG de inicio de la SEC ID N° 75 y permite un máximo de nueve malemparejamientos. Las secuencias promotoras supuestas también fueron detectadas.

Se utilizó la suite GCG Wisconsin Package (version 10.0) para el análisis de secuencia por ordenador de las secuencias génicas y protéicas. El programa PSORT [179] se utilizó para la predicción de la localización. NMB1870 tiene la señal típica de una lipoproteína de superficie expuesta, caracterizada por un péptido señal con un motivo caja - lipo del tipo – Lu – X – X – Cys – , donde la Cisteína estaba seguida de Serina, un aminoácido asociado generalmente con la localización de la membrana externa de lipoproteínas [180]. La caja - lipo se pierde en el gonococo debido a una inserción de base única desplazada (G) tras el nucleótido 36 de MC58, reestableciendo este desfase por una inserción 8 bp tras la posición 73.

La proteína madura MC58 se predice como una lipoproteína con un peso molecular de 26.964 Da y un pI de 7,96, y se caracteriza por la presencia de cuatro glicinas corriente abajo del motivo caja - lipo.

Un segundo análisis de predicción de estructura secundaria utilizando el programa PredictProtein [181] indica que NMB1870 es una proteína globular compuesta, en su mayoría, de beta – láminas.

Análisis de secuencia

Se utilizó el algoritmo PSI – BLAST para búsquedas por homología [182] empleando bases de datos de proteínas no redundantes. No se encontró ninguna proteína no homóloga al buscar bases de datos de proteínas eucariotas y procariotas existentes no redundantes en NCBI, incluyendo el genoma humano, sugiriendo así que NMB1870 es específico para *Neisseria*. Sin embargo, se encontró una región con algo de homología (28 % de identidad para 146 aminoácidos) con la parte C – Terminal de la proteína de unión de la transferrina TfbA de *Actinobacillus pleuropneumoniae* [183] (Figura 2). Una vista más cercana de esta región reveló homologías también con las proteínas de unión de la transferrina de *N. meningitidis* [184], *H. influenzae* [185], *Moraxella catarrhalis* [186] y con el antígeno de superficie NMB2132 de *N. meningitidis*, anteriormente anotado como homólogo TbpB [3].

Para ver si esta homología de secuencia refleja una homología funcional, se dializaron recombinante NMB1870

(véase a continuación), transferrina humana hTF (Sigma T – 4132) y la mezcla de los dos (concentración final de 7 µM) O / N en PBS a 4 °C. Tras la diálisis de 20 µl de cada proteína y la mezcla de ellas, se cargaron en una columna de gel de filtración (Amersham) HPLC Superdex 200 PC 3,2 / 30 utilizando PBS como tampón [187]. Se utilizaron Blue Dextran 2000 y ribonucleasa A, quimiotripsina A, ovalbúmina A y suero bovino de albúmina (amersham) con pesos moleculares estándar para calibrar la columna. El gel de filtración se realizó mediante un sistema Smart con una velocidad de flujo de 0,04 ml / min y el material eluido se analizó a 214 nm y 280 nm. (El volumen de retención NMB1870 fue 1,68 ml y 1,47 para htf.)

La proteína recombinante no se unió a la transferrina humana *in vivo*.

La caja Fur en el promotor sugiere que la expresión de NMB1870 puede regularse con hierro. Sin embargo, la expresión de la proteína no parece incrementar en condiciones de hierro bajo.

Una característica interesante de la proteína es la presencia de un segmento de cuatro glicinas corriente abajo de la cisteína lipidada. Se encuentran tres o más glicinas consecutivas corriente abajo de una cisteína lipidada también en otras cinco lipoproteínas de *N. meningitidis*, llamadas proteína B de unión de la transferrina (TbpB), componente de la membrana externa de un transportador ABC de NMB0623, proteína hipotética NMB1047, homólogo de TbpB de NMB2132 y lipoproteína AspA [188]. En ninguna de estas proteínas la secuencia poli – glicina está codificada por una prolongación poli – G, sugiriendo que esta característica no suele generar modulación antigénica.

Una búsqueda de lipoproteínas con una región rica en glicina se llevó a cabo en 22 secuencias genómicas completas recuperadas en NCBI [189] utilizando FindPatterns. La búsqueda recuperó 29 lipoproteínas en algunas pero no en todas las especies bacterianas. Los organismos con este tipo de lipoproteínas incluyen tanto bacterias Gram negativas como Gram positivas, incluyendo *Haemophilus influenzae*, *Enterococcus faecalis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Lysteria monocytogenes* y *Staphylococcus aureus*, mientras otras como *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Helicobacter pylori*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* y *Vibrio cholerae* no tenían ninguna. La mayoría de las lipoproteínas con esta señal pertenecen a transportadores ABC, seguidos de proteínas de función desconocida. Aunque esta característica común de la estructura primaria sugiere un papel común para las glicinas repetidas, la función es desconocida. Sin embargo, puede servir para guiar las lipoproteínas a una ruta específica de secreción y localización de superficie [190].

Secuenciación para otras cepas

Se seleccionaron 70 cepas representativas de la diversidad genética y geográfica de la población de *N. meningitidis* para una investigación más profunda de NMB1870. Las cepas derivan de 19 países diferentes, el 73 % pertenecen al serotipo B y 32 se aislaron durante los últimos cinco años. El grupo de cepas incluye, en su mayoría, cepas del serotipo B, algunas cepas de los serotipos A, C, Y, W135 y Z y una cepa de *N. gonorrhoeae* y *N. cinerea*. Las cepas se describen más detalladamente en las referencias 191 y 192. Algunas cepas se encuentran disponibles en ATCC (por ejemplo la cepa MC58 está disponible bajo la referencia Baa – 335).

El gen NMB1870 se amplificó utilizando cebadores externos a la secuencia codificadora (A1, SEC ID N° 55; y B2, SEC ID N° 56). Aproximadamente 10 ng de AND cromosómico se empleó como plantilla para la amplificación. Las condiciones de PCR fueron: 30 ciclos, 94 °C durante 40", 58 °C durante 40" y 68 °C durante 40". Los fragmentos de PCR se purificaron por el kit Qiagen QIAquick PCR Purification y se sometieron a análisis de secuencia, que se llevó a cabo empleando ABI 377 Automatic Sequencer. La secuenciación se llevó a cabo utilizando primers A1, B2, 22 (SEC ID N° 57) y 32 (SEC ID N° 58).

El gen se detectó por PCR en las 70 cepas de *Neisseria*. En *N. lactamica* se podría haber detectado un ligamiento mediante un Western blot, pero el gen no podría haberse amplificado.

La secuencia nucleótida del gen se determinó en las 70 cepas. Se codificaron un total de 23 proteínas diferentes (SEC ID N° 1 a 23). El análisis por ordenador de estas 23 secuencias, utilizando el algoritmo de Kimura y Jukes – Cantor, las dividió en tres variantes (Figura 9). El dendrograma se obtuvo comenzando el alineamiento de secuencia múltiple de las secuencias proteicas de NMB1870 (PileUP) utilizando el método Protein Sequence Parsimony Method (ProtPars), un programa disponible en el pack Phylogeny Inference (Phylip) y se confirmó con el programa GCG program Distances, utilizando los algoritmos de Kimura y Jukes – Cantor.

Se determinaron las secuencias de NMB1870 de otras 100 cepas. Muchas de ellas eran idénticas a una de las SECs ID N° 1 a 23, pero 19 secuencias únicas se presentan como las SECs ID N° 140 a 158.

Las figuras 12 a 14 muestran dendrogramas de varias secuencias, clasificadas por tipos de multilocus de secuencias ST. En la variante 1 (Figura 12) la cepa referencia es MC58, siendo la identidad de secuencia más baja con la referencia de 89,4 % contra una media del 93,7 %. En la variante 2 (Figura 13) la cepa referencia es 2996 y las secuencias tienen un 93,4 % de identidad (media de 96,3 %). En la variante 3 (Figura 14) la identidad más baja respecto a la cepa referencia M1239 es 94,7 % (media de 95,8 %). ST32cpx es el grupo hipervirulento más homogéneo, albergando solo una secuencia NMB1870 de la variante 1 (también solo una forma de NMB1343 y de

NadA). La mayoría de cepas ST44cpx albergan la variante 1 (varias secuencias diferentes) de NMB1870, algunas con 3 variantes (secuencia única). Estos datos sugieren que ST32cpx está próximo a ST44cpx, en comparación a otros grupos, que coinciden con los datos basados en el genotipo de PorA (clase III). Los complejos ST11 y ST8 se representan casi siempre por secuencias diferentes en la variante 2 de NMB1870, sugiriendo que estos complejos están cercanos, en comparación a otros grupos, y coinciden con el genotipo de PorA (clase II). ST11cpx alberga las tres variantes, indicando que es el grupo hipervirulento más diverso de los cuatro.

Se seleccionaron arbitrariamente las cepas MC58, 961 – 5945 y M1239 como cepas para las variantes 1, 2 y 3, respectivamente. La identidad de secuencia entre los tres tipos de cepas se muestra en la Figura 10. La identidad aminoácida fue de 74,1 % entre las variantes 1 y 2, 62,8 % entre las variantes 1 y 3 y 84,7 % entre las variantes 2 y 3. Las secuencias en las que cada variante estaba bien conservada, la más distante muestra 916, %, 93,4 % y 93,2 % de identidad respecto a sus cepas, respectivamente. *N. cinerea* pertenece a la variante 1, y comparte un 96,7 % de homología con MC58. Como se muestra en la Figura 9, la variante 1 alberga todas las cepas de las líneas ET – 5 hipervirulentas, la mayoría de las líneas de las 3 razas, las cepas del serotipo A, dos aislados reciente de W135 y uno de ET – 37. La variante 2 alberga todas las cepas del complejo hipervirulento A4, de los serotipo Y y Z, un antiguo aislado w135 y cinco cepas de ET – 37. La variante 2 alberga cuatro únicas cepas ST, una cepa de Et – 37, una línea de cepa 3 y gonococo.

Las cepas de cada grupo y sus secuencias NMB1870 son las siguientes:

1	gbl85 (secuencia compartida con ES14784, M.00.0243291) m4030 (secuencia compartida con M3812) m2197 m2937 iss1001 (secuencia compartida con NZ394/98, 67/00, 93/114, bz198, m1390, nge28, 14996, 65/96, ISS1120, S59058, ISS1017, ISS1043, ISS1026, ISS1102, ISS1106, ISS656, ISS678, ISS740, ISS749, ISS995, ISS845, ISS1167, ISS1157, ISS1182, M4717, M6094, D8273) Inpl7592 (secuencia compartida con 00 – 241341, 00 – 241357, 2ND80, 2ND221, ISS1142) f6124 (secuencia compartida con 205900) m198/172 (secuencia compartida con bz133, gb149, nm008, nm092, ES14963, FN131218, S5902, S90307, M4105, ISS1180, FN131345) mc58 (secuencia compartida con 30/00, 39/99, 72/00, 95330, bz169, bz83, cu385, h44/76, ml 590, m2934, m2969, m3370, m4215, m4318, n44/89, 14847, ES14898, Inpl5709, Inpl7391, Inp17503, FN131654, M3985, S590104, S9029, S9097, D8346, FN131682, ISS832, 1SS648, ISS1067, ISS1071, ISS1159) FN131217 ES14933 GB0993 M6190 F19324 ISS1113 gb0345 (secuencia compartida con M1820, ISS1082) M0445	17 secuencias, 98 cepas
2	L93/4286 m2671 961-6945 (secuencia compartida con 2996, 96217, 312294, 11327, a22, ISS1141, ISS1173, ISS759, ISS743, ISS866, F17094, NMB, SWZ107) gb013 (secuencia compartida con e32, m1090, m4287, 66094, M3153, M4407, NGH36) 860800 (secuencia compartida con 599) 95N477 (secuencia compartida con 90-18311, c11, m986, F370/85, M.00.0243143, ISS838, ISS839, ISS1092, M1569) 1000 (secuencia compartida con m1096, M2552, M4458, M5149, M6208) m3279 (secuencia compartida con bz232, dk353, m3697, ngh38, M5258, D8221) MK82 8047 C4678 ISS1133 NG6/88 M0579 F16325	15 secuencias, 56 cepas
3	16889 m3813 m1239 ngpl65 gb355 (secuencia compartida con m3369, D8300, gb0364, M2441) gb988 [fa1090 gonococo]	7 secuencias, 11 cepas

NB: la abreviatura “gb” al principio de una cepa significa “M.01.0240”.

55 Las SECs ID N° 139 (cepa 220173i), 140 (cepas gb101 y ISS908) y 141 (cepa nge31) están distantes de estas tres variantes (al igual que, en menor grado, la cepa m3813).

60 En la variante 1, se ha visto la secuencia de la cepa Inp17592 (también se ha visto en las cepas 00 – 241341, 00 – 241357, 2ND80, 2ND221 e ISS1142) en el serotipo W135 Haji. En las cepas Haji, la secuencia NadA (SEC ID N° 143) es una recombinación de los alelos 2 y 3 [191, 192].

Clonación, expresión y purificación en *E. coli*

65 Se amplificaron los genes de NM1870 por PCR a partir de las cepas MC58, 961 – 5945 y M1239 del genoma de *N. meningitidis*. Los cebadores hacia adelante e inversos se diseñaron para amplificar la secuencia codificadora de nmb1870 desprovista de la secuencia codificadora para el péptido líder supuesto. Las variantes M1239 y 961 – 5945

se encontraron no expresables en *E. coli*. Por lo tanto, se expresaron añadiendo al extremo N – Terminal la secuencia SEC ID N° 46, presente en la proteína gonocócica pero ausente en el equivalente meningocócico. Los oligonucleótidos utilizados para la amplificación fueron los siguientes:

Cepas	Hacia adelante	Inverso
MC58	CGCGGATCCC <u>ATATG</u> GTCGCCGCCGACATCG ("For1"; SEC ID N° 47)	CCCGCTCGAG TTGCTTGCGGGCAAGGC ("Rev1"; SEC ID N° 48)
961 – 5945	CGCGGATCCC <u>ATATGGGCCCTGATTCTGACCGCCT</u> GCAGCAGCG GGAGGGTCGCCGCCGACATCGG ("For2"; SEC ID N° 49)	CCCGCTCGAG CTGTTTGCCGGCGATGCC ("Rev2"; SEC ID N° 50)
M1239	CGCGGATCCC <u>ATATGGGCCCTGATTCTGACCGCCT</u> GCAGCAGCG GGAGGGGGAGGGGGTGGTGTCCC ("For3"; SEC ID N° 51)	GCCCAAGCTT CTGTTTGCCGGCGATGCC ("Rev3"; SEC ID N° 52)

Los sitios de restricción, correspondientes a *NdeI* para los cebadores hacia adelante y a *XhoI* (*HindIII* para M1239) para los cebadores inversos, están subrayados. Para los cebadores hacia adelante 961 – 5945 y M1239, la parte de secuencia gonocócica está en cursiva y las secuencias meningocócicas coincidentes de NMB1870 están en negrita.

Las condiciones de PCR en el caso de la combinación de cebador For1 / Rev1 fueron: desnaturalización a 94 °C durante 30", hibridación a 57 °C durante 30", extensión a 68 °C durante 1 min (5 ciclos), desnaturalización a 94 °C durante 30", hibridación a 68 °C durante 30", extensión a 68 °C durante 1 min (30 ciclos). En el caso de las combinaciones de cebadores: For2 / Rev2, For3 / Rev2 y For3 / Rev3: 94 °C durante 30", 68 °C durante 1 min (5 ciclos), 94 °C durante 30", 71 °C durante 30", 68 °C durante 1 min (30 ciclos).

El gen completo *nmb1870* se amplificó a partir del genoma de MC58 utilizando los siguientes cebadores: f-IFor (CGCGGATCCCATATGAATCGAACTGCCTTCTGCTGCC; SEC ID N° 53) y f-IRRev (CCCGCTCGAGTTATTGCTTGCGGGCAAGGC; SEC ID N° 54) y las siguientes condiciones: 94 °C durante 30", 58 °C durante 30", 72 °C durante 1 min (30 ciclos).

La PCR se llevó a cabo en aproximadamente, 10 ng de ADN cromosómico utilizando High Fidelity Taq DNA Polymerase (Invitrogen). Los productos de PCR fueron diferidos con *NdeI* y *XhoI* y clonados en los sitios *NdeI* / *XhoI* depET – 21b + vector de expresión (Novagen).

Las proteínas recombinantes se expresaron como fusiones His – tag en *E. coli* y se purificaron con MCAC (Cromatografía de Afinidad a Metales), como se describió anteriormente [3] y se utilizó para inmunizar ratones para obtener antisuero. Se utilizó *E. coli* DH5α para las clonaciones y BL21 (DE₃) para la expresión.

Mutantes isogénicos *nmb1870* y *siaD*

Los mutantes isogénicos *knockout* en los que se truncó el gen *nmb1870* y se reemplazó con un casete antibiótico de eritromicina, se prepararon transformando las cepas MC58, 961 – 5945 y M1239 con el plásmido pBSΔ*nmb1870*ERM. Este plásmido contiene el gen resistente a la eritromicina en las regiones corriente arriba y corriente abajo de *nmb1870* de 500bp. Estas regiones se amplificaron a partir del genoma de MC58 utilizando los siguientes nucleótidos: Ufor GCTCTAGACCAGCCAGGCGCATAC (SEC ID N° 59, *XbaI* sitio subrayado); URev TCCCCCGGGGACGGCATTGTTTACAGG (SEC ID N° 60, *SmaI* subrayado); DFor TCCCCCGGGCGCCAAGCAATAACCATG (SEC ID N° 61, *SmaI* subrayado) y Drev CCCGCTCGAGCAGCGTATCGAACCATGC (SEC ID N° 62, *XhoI* subrayado). Se generó una cápsula mutante deficiente utilizando el mismo enfoque. El gen *siaD* se eliminó y se reemplazó con *ermC* utilizando el plásmido pBSΔ*Cap*ERM. Las regiones corriente arriba y corriente abajo de 1000 bp y 1056 bp, respectivamente, se amplificaron a partir del genoma de MC58 utilizando los siguientes cebadores: UCapFor GCTCTAGATTCTTTCCCGAACTCTC (SEC ID N° 63, *XbaI* subrayado); UcapRev TCCCCCGGGCGCCGTATCATCCACCAC (SEC ID N° 64, *SmaI* subrayado); DCapFor TCCCCCGGGATCCACGCAATACCCC (SEC ID N° 65, *SmaI* subrayado) y DCapRev CCCGCTCGAGATATAAGTGG GACGGA (SEC ID N° 66, *XhoI* subrayado). Los fragmentos amplificados se clonaron en pBluescript y se transformaron en cepa MC58 naturalmente competente de *N. meningitidis*. La mezcla se colocó en una placa de agar GC, incubada durante 6 horas a 37 °C, 5 % de CO₂ y, a continuación, se diluyó en PBS y se esparció en placas de agar GC que contienen 5 µg / ml de eritromicina. La delección del gen *nmb1870* en las cepas MC58Δ*nmb1870*, 961 – 5945Δ*nmb1870* y M1239Δ*nmb1870* se confirmó por PCR; la falta de expresión de NMB1870 se confirmó mediante un análisis de Western blot. La delección del gen *siaD* y la falta de expresión capsular en la cepa MC58Δ*siaD* se confirmaron mediante PCR y FACS, respectivamente.

Lipoproteínas

Para investigar la lipidación de NMB1870, se testó la incorporación de palmitato de la cepa BL21 (DE₃) de *E. coli*

recombinante que lleva la longitud completa del gen *nmb1870* tal y como se describe en la referencia 193.

Las cepas meningocócicas MC58 y MC58 Δ *nmb1870* fueron cultivadas en un medio GC y marcadas con ácido palmítico (Amersham) [9,10³ – H]. Las células del cultivo de 5 ml se lisaron por ebullición durante 10 min se centrifugaron a 13.000 rpm. Se precipitaron los sobrenadantes con TCA y se lavaron dos veces con acetona fría. Se suspendieron las proteínas en 50 μ l de SDS al 1,0 % y se analizaron 15 μ l por SDS –PAGE se manchó con azul brillante de Coomassie, se fijó y se empapó durante 15 minutos en una solución de Amplify (Amersham). Los geles se expusieron en Hyperfilm MP (Amersham) a -80 °C durante tres días.

Se detectó en MC58 una banda radioactiva del peso molecular apropiado, pero no se detectó en el mutante *knockout* Δ *nmb1870*. El recombinante de *E. coli* cultivado en presencia de ácido palmítico [9, 10 – ³ - H] - también produce una banda radiactiva en el peso molecular esperado, confirmando que la *E. coli* reconoce el motivo de lipoproteína y añade una cola lipídica a la proteína recombinante.

Detección de la proteína

Se cultivó la cepa MC58 a 37 °C con un 5 % de CO₂ en un medio GC en una fase estacionaria. Se recogieron muestras durante el crecimiento (OD_{620nm} 0,05 - 0,9). Se cultivó MC58 Δ *nmb1870* hasta una OD_{620nm} de 0,5. Las células bacterianas se recogieron por centrifugación, se lavaron una vez con PBS, se resuspendieron en varios volúmenes de PBS con el fin de estandarizar los valores de OD. El sobrenadante del cultivo se filtró usando un filtro de 0,2 μ m y se precipitó 1 ml mediante la adición de 250 μ l de ácido tricloroacético al 50 % (TCA). La muestra se incubó en hielo durante 2 horas, se centrifugó durante 40 min a 4 °C y se lavó el pellet con etanol helado al 70 %, y se resuspendió en PBS. 3 μ l de cada muestra (que corresponde a una OD_{620nm} de 0,03) se cargó luego en geles de poliacrilamida al 12 % y se electrotransfirió a membranas de nitrocelulosa.

Los análisis de *Western Blot* se realizaron según los procedimientos estándar, utilizando anticuerpos policlonales generados contra la proteína expresada en *E. coli*, a una dilución 1 : 1000 , seguida de una dilución 1 / 2000 de IgG anti - humana marcada con HRP (Sigma). La exploración se realizó utilizando un software de LabScan y un software de Imagemaster (Pharmacia).

Como se muestra en la Figura 3, se detectó una proteína de ~ 29,5 kDa en los extractos de células totales de *N. meningitidis*. La cantidad de proteína en el lisado celular se duplicó aproximadamente durante la curva de crecimiento, mientras que la densidad óptica del cultivo incrementó desde una OD_{620nm} de 0,05 hasta una OD_{620nm} de 0,9. Se detectó también una banda del mismo tamaño en el sobrenadante del cultivo. No se detectó la proteína en el sobrenadante del cultivo recientemente inoculado (OD_{620nm} de 0,05), y se incrementó cuatro veces durante el crecimiento, de una OD_{620nm} de 0,1 a una OD_{620nm} de 0,9 (Figura 4, panel a la izquierda). Se confirmó la verdadera naturaleza de la expresión en el sobrenadante por pruebas de las mismas muestras de las bulas de la membrana y las proteínas citoplasmáticas. Como se muestra en el panel central de la Figura 4, la ausencia de PorA en las preparaciones de sobrenadante de PorA, se descarta una posible contaminación con las bulas de la membrana, mientras que la ausencia en el sobrenadante de la proteína citoplasmática NMB1380 confirmó que las muestras de sobrenadante no se derivan de la lisis celular (panel derecho).

La cepa *knockout* MC58 Δ *nmb1870* no muestra ninguna proteína en cualquier lisado celular o en el sobrenadante del cultivo (áreas “KO” en las Figuras 3 & 4).

Se detectó NMB1870 por transferencia Western en vesículas de membrana externa, confirmando que la proteína se segrega con las fracciones de la membrana de *N. meningitidis* (Figura 5). Sin embargo, los sueros de ratones inmunizados con los OMVs no reconocen el NMB1870 recombinante en la transferencia Western, lo que sugiere que la proteína no es inmunogénica en las preparaciones de OMV.

Los análisis FACS utilizados en los anticuerpos anti - NMB 1870 confirmaron que la proteína está expuesta en la superficie y es accesible a los anticuerpos tanto en cepas de *N. meningitidis* encapsuladas y no encapsuladas (Figura 6). Los análisis FACS utilizaron una citometría de flujo de FACS -Scan, con el anticuerpo ligado detectado que utiliza un anticuerpo secundario anti - ratón (molécula completa) conjugado con FITC (Sigma). Los controles de FACS positivos utilizados en SEAM3, un mAb específico para el polisacárido capsular del meningococo B [194], el control negativo consistió en un antisuero policlonal en un ratón contra la proteína citoplasmática NMB1380 [195].

El análisis de transferencia Western de 43 cepas mostró que el NMB1870 se expresa en todas las cepas testadas. Como se muestra en la Figura 7, no obstante, los niveles de expresión variaban considerablemente de cepa a cepa. Las cepas testadas podrían clasificarse como expresadores altos, medios y bajos:

Cepas	Alto	Medio	Bajo
ET5	9 / 9	0 / 9	0 / 9
Linaje 3	7 / 9	1 / 9	1 / 9
ET37	2 / 3	1 / 3	0 / 3
A4	0 / 4	2 / 4	2 / 4
Otro	6 / 15	7 / 15	2 / 15
<i>N. gonorrhoeae</i>	0 / 1	0 / 1	1 / 1
<i>N. cinerea</i>	0 / 1	0 / 1	1 / 1
<i>N. lactamica</i>	1 / 1	0 / 1	0 / 1
Total	25 / 43 (58 %)	11 / 43 (25,5 %)	7 / 43 (16,5 %)

La mayoría de las cepas de linajes hipervirulentos (ET - 5, linaje 3, ET - 37) expresaron altos niveles de proteína , con la excepción de A4, donde dos cepas expresaron niveles medios y dos expresaron niveles bajos. Curiosamente, la proteína se expresó a un alto nivel por cepas que se han utilizado clásicamente como las cepas de vacuna de OMV. No se encontraron patrones genéticos obvios para predecir la cantidad de proteína expresada en cada cepa. Incluso la presencia del elemento IS en la región promotora que se encontró en un 8 / 70 de las cepas (una perteneciente al serotipo A, tres del linaje 3 y cuatro de las clasificados como otros), no mostraron ninguna correlación con la expresión de la proteína .

El experimento de Western blot mostró que la diferencia en la expresión entre alto e medio, medio y bajo o alto y bajo puede ser de dos, cinco y nueve veces, respectivamente. No hay ninguna razón aparente para los diferentes niveles de expresión, y el análisis de las secuencias de ADN aguas arriba del gen no mostró ninguna característica que se correlacione con la expresión.

Respuestas de los anticuerpos

Se analizaron sueros de sujetos sanos y convalecientes para los anticuerpos anti - NMB1870 por *Western blot*. Se cargó NMB1870 purificada (1 µg / área) en geles de poliacrilamida de SDS al 12,5 % y se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa. La proteína unida se detectó con dilución de suero 1 / 2000, seguido de una dilución 1 / 2000 de IgG anti - humana marcado con HPR (Sigma). Mientras que sólo 2 / 10 de los sueros es de personas sanas reconocieron NMB1870, 21 / 40 de los convalecientes reconocieron la proteína, lo que lleva a la conclusión de que el NMB1870 es inmunogénico durante la infección *in vivo*. Por lo tanto, los antisueros de ratones inmunizados con NMB1870 recombinante se investigaron más a fondo.

Para preparar antisueros, se utilizaron 20 µg de proteínas recombinantes de NMB1870 de variante , variante 2 y la variante 3 para inmunizar a seis semanas de edad, los ratones hembra CD1 (Charles River). Se utilizaron entre dos y cuatro ratones por grupo. Las proteínas recombinantes se administraron por vía intraperitoneal junto con adyuvante completo de Freund (CFA) para la primera dosis y el adyuvante incompleto de Freund (IFA) para la segunda (día 21) y tercera (35 días) dosis de recuerdo. Se realizó el mismo programa de inmunización utilizando adyuvante de hidróxido de aluminio (3 mg / ml) en lugar de adyuvante de Freund . Las muestras de sangre para el análisis se tomaron el día 49.

Los antisueros se testaron para determinar su capacidad para inducir la muerte mediada por el complemento de las cepas *N. meningitidis* encapsuladas, tal como se describe anteriormente [3, 196] utilizando una mezcla de suero de gazapos (Cedarlane) utilizada como fuente de complemento. El suero de un adulto sano (sin actividad bactericida intrínseca cuando se testó en una concentración final del 25 % o 50 %) también se utilizó como fuente de complemento. Los títulos bactericidas séricos se definieron como la dilución de suero que resulta en una disminución del 50 % en las unidades formadoras de colonias (CFU) por ml después de 60 minutos. La incubación de las bacterias con la mezcla de reacción en comparación con el control de CFU por ml en tiempo 0. Típicamente , las bacterias incubadas con el anticuerpo de control negativo en presencia de complemento, mostraron un incremento del 150 % al 200% en CFU / ml durante los 60 min de la incubación .

Se seleccionaron para el ensayo las cepas representativas de los expresores altos, intermedios y bajos. La expresión diferencial de la proteína en la superficie de las cepas seleccionadas se confirmó por el análisis FACS (Figura 8) del MC58, se eliminó un representante de las cepas del expresor alto con una alta eficiencia por el suero diluido hasta 1 / 64.000; NZ394/98 (originalmente NZ98/254), se eliminó también un representante de los expresadores intermedios con una alta eficiencia por el suero diluido hasta 1 / 16.000 e incluso la cepa 67 / 00, se eliminó un representante de las cepas del expresador bajo por el antisuero diluido hasta 1 / 2048. Las cepas de control, en el que el gen nmb1870 había sido noqueado, no se eliminó por el mismo antisuero.

Para confirmar si los sueros también fueron capaces de conferir protección *in vivo*, se testaron para demostrar si se puede inducir una protección pasiva en el modelo de rata infante. Las ratas infantas de cinco días de edad fueron pre-tratadas por vía intraperitoneal con antisueros anti - NMB1870 o con anticuerpos monoclonales anti - PorA en el tiempo 0 y se inoculó dos horas más tarde por vía intraperitoneal con 5×10^3 de CFU / rata de MenC 4243 (OAc - positivo) o MenB NZ394/98. Los hemocultivos cuantitativos se obtuvieron 24 horas después. Los recuentos

bacterianos en los hemocultivos (UFC / ml, medios geométricos) se obtuvieron mediante placas de agar sangre o chocolate. El suero del control positivo fue un anti - PorA (P1.2) para MenC y SEAM3 para MenB. Los resultados de los experimentos fueron los siguientes :

Pre - tratamiento	Cepa inoculada 4243		Cepa inoculada NZ394/98	
	Positivos	CFU / ml x 103	Positivos	CFU / ml x 103
PBS	5 / 5	450	-	-
Suero de control negativo	5 / 5	500	9 / 14	1260
Suero de control positivo	1 / 5	0,003	0 / 7	< 0,001
Anti - NMB1870	0 / 9	< 0,001	0 / 14	< 0,001

Por lo tanto no se recuperaron colonias bacterianas de la sangre de las ratas pasivamente inmunizadas con suero anti- NMB1870, mientras que la mayoría de los animales de control negativo fueron bacteriémicos.

La actividad bactericida es una variante específica

Cada tipo de variante se expresó en *E. coli* como una proteína marcada con His y se utilizó para inmunizar ratones. Se utilizaron los sueros para testar la reactividad cruzada inmunológica entre las cepas de las tres variantes por FACS y el ensayo bactericida. Como se muestra en la figura 11, mediante el análisis FACS, se reconocieron todas las cepas en cada suero, aunque el grado de reconocimiento varió considerablemente, por lo general refleja la homología del aminoácido entre las proteínas.

En un análisis más detallado, el suero anti - variante - 1 (Figura 11, primera fila) reconoció muy bien la cepa MC58 (como se esperaba), en un grado inferior a la cepa 961 - 5945 (74,1 % de identidad) , en menor medida, la cepa M1239 (62,8 % de identidad). Se descubrió una tendencia similar para los antisueros frente a las variantes 2 y 3 (filas 2 y 3 de la Figura 11), aunque con el suero anti- variante - 2, las diferencias no fueron tan sorprendentes.

Un anticuerpo monoclonal contra la cápsula reconoció igualmente las tres cepas (fila 4), mientras que un suero contra la proteína citoplasmática NMBL380 utilizada como control negativo no reconoce ninguna (fila 5). Del mismo modo, los mutantes *knockout* nmb1870 no se reconocieron por ningún suero (fila 6) .

Las diferencias en inmunoreconocimiento entre las variantes fueron más evidentes por el ensayo bactericida:

Suero	MC58 (variante 1)	961 / 5945 (variante 2)	M1239 (variante 3)
Anti - variante 1	64000	256	< 4
Anti - variante 2	< 4	16000	128
Anti - variante 3	< 4	2048	16000

Los datos muestran que el suero contra cada variante fue capaz de inducir una eliminación eficiente mediada por el complemento de la cepa homóloga (títulos que oscilan entre 16.000 y 64.000), mientras que la actividad era baja (128 - 2.048) o ausente (< 4) contra las cepas de las otras variantes. Como se predijo a partir de la cercana homología de aminoácidos, los títulos bactericidas cruzados entre las variantes 2 y 3 fueron más altos que los otros. Cuando se utilizó el complemento humano, los títulos bactericidas de 4096, 256 y 512 se obtuvieron con las variantes 1, 2 y 3, respectivamente, utilizando las cepas de tipo homólogo. No se detectaron títulos se contra las cepas heterólogas.

Conclusiones

Al principio, el NMB1870 no parece ser un antígeno útil para la amplia inmunización - sus niveles de expresión varían entre las cepas, hay una variabilidad de secuencia significativa, y no hay protección cruzada entre las diferentes variantes. Sin embargo, se ha demostrado que incluso las cepas que expresan niveles muy bajos de este antígeno son susceptibles a los sueros anti - NMB1870. Además, la diversidad de secuencias se limita a tres formas de variantes, tales que una amplia inmunidad puede lograrse sin necesidad de un gran número de antígenos. Además, parece que estas tres proteínas pueden ofrecer más inmunidad que el meningococo del serotipo B.

Las diferentes variantes de NMB1870 pueden expresarse juntas como proteínas de fusión con el fin de proporcionar cadenas de polipéptidos individuales, que son activos contra más de una variante.

El NMB1870 es inmunogénico durante la infección, es capaz de inducir anticuerpos bactericidas, y protege a las ratas infantiles de la exposición a las bacterias .

Se puede encontrar en la referencia 197 más información experimental sobre el NMB1870.

Se entenderá que la invención sólo se ha descrito a modo de ejemplo y pueden hacerse modificaciones mientras permanezcan dentro del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones.

5 BREVE DESCRIPCIÓN DEL LISTADO SECUENCIAL

SEC ID N°:	Descripción
1 – 23	23 secuencias diferentes de NMB1870, longitud completa
24 – 45	22 secuencias diferentes de NMB1870, con cisteínas en extremo N - terminal
46	Secuencia de aminoácidos en el extremo N – terminal utilizada para la expresión
47 – 66	Cebadores en PCR
67 – 69	Secuencias parciales de la Figura 1
74 – 75	Caja Fur
123 – 141	Secuencias de longitud completa NMB1870

REFERENCIAS

- [1] Jodar et al., (2002) Lancet 359(9316) : 1499 – 1508.
- [2] Tettelin et al., (2000) Science 287 : 1809 – 1815.
- [3] Pizza et al., (2000) Science 287 : 1816 – 1820.
- [4] Parkhill et al., (2000) Nature 404 : 502 – 506.
- [5] <http://dnal.chem.ou.edu/gono.html>
- [6] WO99/24578.
- [7] WO99/36544.
- [8] WO99/57280.
- [9] WO00/22430.
- [10] WO01/64920.
- [11] WOO 1/64922.
- [12] WO03/020756.
- [13] WO03/063766.
- [14] Achtman (1995) *Global epidemiology of meningococcal disease*. Páginas 159 – 175 de *Meningococcal disease* (ed. Cartwright). ISBN: 0 – 471 – 95259 – 1.
- [15] Caugant (1998) APMIS 106 : 505 – 525.
- [16] Maiden et al., (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 : 3140 – 3145.
- [17] Reilly & Smith (1999) Protein Expr Purif 17 : 401 – 409.
- [18] Covacci & Rappuoli (2000) J. Exp. Med. 19 : 587 – 592.
- [19] WO93/18150.
- [20] Covacci et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 : 5791 – 5795.
- [21] Tummuru et al., (1994) Infect. Immun. 61 : 1799 – 1809.
- [22] Marchetti et al., (1998) Vaccine 16 : 33 – 37.
- [23] Telford et al., (1994) J. Exp. Med. 179 : 1653 – 1658.
- [24] Evans et al., (1995) Gene 153 : 123 – 127.
- [25] WO96/01272 y WO96/01273, especialmente la SEC ID N° 6.
- [26] WO97/25429.
- [27] WO98/04702.
- [28] Costantino et al., (1992) Vaccine 10 : 691 – 698.
- [29] Costantino et al., (1999) Vaccine 17 : 1251 – 1263.
- [30] Solicitud de patente internacional WO03/007985.
- [31] Watson (2000) Pediatr Infect Dis J 19 : 331 – 332.
- [32] Rubin (2000) Pediatr Clin North Am 47 : 269 – 285, v.
- [33] Jedrzejewski (2001) Microbiol Mol Biol Rev 65 : 187 – 207.
- [34] Bell (2000) Pediatr Infect Dis J 19 : 1187 – 1188.
- [35] Iwarson (1995) APMIS 103 : 321 – 326.
- [36] Gerlich et al., (1990) Vaccine 8 Suppl: S63 – 68 y 79 – 80.
- [37] Vaccines (1988) eds. Plotkin & Mortimer. ISBN 0 – 7216 – 1946 – 0.
- [38] Del Giudice et al., (1998) *Molecular Aspects of Medicine* 19 : 1 – 70.
- [39] Gustafsson et al., (1996) N. Engl. J. Med. 334 : 349 – 355.
- [40] Rappuoli et al., (1991) TIBTECH 9 : 232 – 238.
- [41] Hsu et al., (1999) Clin Liver Dis 3 : 901 – 915.
- [42] WO02/079243.
- [43] Solicitud de patente internacional WO02/02606.
- [44] Kalman et al., (1999) Nature Genetics 21 : 385 – 389.
- [45] Read et al., (2000) Nucleic Acids Res 28 : 1397 – 406.
- [46] Shirai et al., (2000) J. Infect. Dis. 181(Suppl 3) : S524 – S527.
- [47] Solicitud de patente internacional WO99/27105.

- [48] Solicitud de patente internacional WO00/27994.
- [49] Solicitud de patente internacional WO00/37494.
- [50] Solicitud de patente internacional W099/28475.
- [51] Ross et al., (2001) *Vaccine* 19 : 4135 – 4142.
- 5 [52] Sutler et al.] (2000) *Pediatr Clin North Am* 47 : 287 – 308.
- [53] Zimmerman & Spann (1999) *Am Fam Physician* 59 : 113 – 118, 125 – 126.
- [54] Dreesen (1997) *Vaccine* 15 Suppl : S2 – 6.
- [55] MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998 Jan 16; 47(1) : 12, 19.
- [56] McMichael (2000) *Vaccine* 19 Suppl 1:S101 – 107.
- 10 [57] Schuchat (1999) *Lancet* 353 (9146) : 51 – 6.
- [58] Solicitud de patente internacional WO02/34771.
- [59] Dale (1999) *Infect Dis Clin North Am* 13 : 227 – 43, viii.
- [60] Ferretti et al., (2001) *PNAS USA* 98 : 4658 – 4663.
- [61] Kuroda et al., (2001) *Lancet* 357 (9264) : 1225 – 1240; véanse también las páginas 1218 – 1219.
- 15 [62] *J Toxicol Clin Toxicol* (2001) 39 : 85 – 100.
- [63] Demicheli et al., (1998) *Vaccine* 16 : 880 – 884.
- [64] Stepanov et al., (1996) *J Biotechnol* 44 : 155 – 160.
- [65] Ingram (2001) *Trends Neurosci* 24 : 305 – 307.
- [66] Rosenberg (2001) *Nature* 411 : 380 – 384.
- 20 [67] Moingeon (2001) *Vaccine* 19 : 1305 – 1326.
- [68] EP – A – 0372501
- [69] EP – A – 0378881
- [70] EP – A – 0427347
- [71] W093/17712
- 25 [72] W094/03208
- [73] W098/58668
- [74] EP – A – 0471177
- [75] WO00/56360
- [76] WO91/01146
- 30 [77] WO00/61761
- [78] WO01/72337
- [79] Research Disclosure, 453077 (Enero 2002)
- [80] Jones (2001) *Curr Opin Investig Drugs* 2 : 47 – 49.
- [81] Ravenscroft et al., (1999) *Vaccine* 17 : 2802 – 2816.
- 35 [82] Solicitud de patente internacional WO03/080678.
- [83] Nilsson & Svensson (1979) *Carbohydrate Research* 69 : 292 – 296).
- [84] Frash (1990) p.123 – 145 of *Advances in Biotechnological Processes* vol. 13 (eds. Mizrahi & Van Wezel)
- [85] Inzana (1987) *Infect. Immun.* 55 : 1573 – 1579.
- [86] Kandil et al., (1997) *Glycoconj J* 14 : 13 – 17.
- 40 [87] Berkin et al., (2002) *Chemistry* 8 : 4424 – 4433.
- [88] Lindberg (1999) *Vaccine* 17 Suppl 2 : S28 – 36.
- [89] Buttery & Moxon (2000) *JR Coll Physicians Lond* 34 : 163 – 168.
- [90] Ahmad & Chapnick (1999) *Infect Dis Clin North Am* 13 : 113 – 33, vii.
- [91] Goldblatt (1998) *J. Med. Microbiol.* 47 : 563 – 567.
- 45 [92] Patente Europea 0477508.
- [93] Patente US 5,306,492.
- [94] W098/42721.
- [95] Dick et al., en *Conjugate Vaccines* (eds. Cruse et al.,) Karger, Basel, 1989, 10 : 48 – 114.
- [96] Hermanson *Bioconjugate Techniques*, Academic Press, San Diego (1996) ISBN: 0123423368.
- 50 [97] Kanra et al., (1999) *The Turkish Journal of Paediatrics* 42 : 421 – 427.
- [98] Ravenscroft et al., (2000) *Dev Biol (Basel)* 103 : 35 – 47.
- [99] W097/00697.
- [100] WO02/00249.
- [101] Zielen et al., (2000) *Infect. Immun.* 68 : 1435 – 1440.
- 55 [102] Darkes & Plosker (2002) *Paediatr Drugs* 4 : 609 – 630.
- [103] Tettelin et al., (2001) *Science* 293 : 498 – 506.
- [104] Hoskins et al., (2001) *J Bacteriol* 183 : 5709 – 5717.
- [105] Rappuoli (2000) *Curr Opin Microbiol* 3 : 445 – 450
- [106] Rappuoli (2001) *Vaccine* 19 : 2688 – 2691.
- 60 [107] Masignani et al., (2002) *Expert Opin Biol Ther* 2 : 895 – 905.
- [108] Mora et al., (2003) *Drug Discov Today* 8 : 459 – 464.
- [109] Witzemann et al., (2001) *Infect Immun* 69 : 1593 – 1598.
- [110] Rigden et al., (2003) *Crit Rev Biochem Mol Biol* 38 : 143 – 168.
- [111] Ramsay et al., (2001) *Lancet* 357 (9251) : 195 – 196.
- 65 [112] Anderson (1983) *Infect Immun* 39 (I) : 233 – 238.
- [113] Anderson et al., (1985) *J Clin Invest* 76 (I) : 52 – 59.
- [114] Anderson et al., (1985) *J Clin Invest* 76 (I) : 52 – 59.

- [115] Falugi et al., (2001) Eur J Immunol 31 : 3816 – 3824.
- [116] EP – A – 0594610.
- [117] WO02/091998.
- [118] WO99/42130
- 5 [119] WO96/40242
- [120] Lees et al., (1996) Vaccine 14 : 190 – 198.
- [121] WO95/08348.
- [122] Patente US 4,882,317
- [123] Patente US 4,695,624
- 10 [124] Porro et al., (1985) Mol Immunol 22 : 907 – 919.s
- [125] EP – A – 0208375
- [126] WO00/10599
- [127] Gever et al., Med. Microbiol. Immunol, 165 : 171 – 288 (1979).
- [128] Patente US 4,057,685.
- 15 [129] Patentes US 4,673,574; 4,761,283; 4,808,700.
- [130] Patente US 4,459,286.
- [131] Patente US 4,965,338
- [132] Patente US 4,663,160.
- [133] Patente US 4,761,283
- 20 [134] Patente US 4,356,170
- [135] Lei et al., (2000) Dev Biol (Basel) 103 : 259 – 264.
- [136] WO00/38711; Patente US 6,146,902.
- [137] WO02/09643.
- [138] Katial et al., (2002) Infect Immun 70 : 702 – 707.
- 25 [139] WO01/52885.
- [140] Patente Europea 0301992.
- [141] Bjune et al., (1991) Lancet 338 (8775) : 1093 – 1096.
- [142] Fukasawa et al., (1999) Vaccine 17 : 2951 – 2958.
- [143] WO02/09746.
- 30 [144] Rosenqvist et al., (1998) Dev. Biol. Stand. 92 : 323 – 333.
- [145] WO01/09350.
- [146] Patente Europea 0449958.
- [147] EP – A – 0996712.
- [148] EP – A – 0680512.
- 35 [149] WO02/062378.
- [150] W099/59625.
- [151] Patente US 6,180,111.
- [152] WO01/34642.
- [153] WO03/051379.
- 40 [154] Patente US 6,558,677
- [155] PCT/IB03/04293.
- [156] WO02/062380.
- [157] WO00/25811.
- [158] Peeters et al., (1996) Vaccine 14 : 1008 – 1015.
- 45 [159] Vermont et al., (2003) Infect Immun 71 : 1650 – 1655.
- [160] WO01/30390.
- [161] Gennaro (2000) Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*. 20ª edición, ISBN: 0683306472.
- [162] WO03/009869.
- [163] *Vaccine design: the subunit and adjuvant approach*, eds. Powell & Newman, Plenum Press 1995 (ISBN 0 – 306
- 50 – 44867 – X).
- [164] WO90/14837.
- [165] WO02/26212.
- [166] WO98/33487.
- [167] WO00/07621.
- 55 [168] WO99/27960.
- [169] WO98/57659.
- [170] Solicitudes de patente Europea 0835318, 0735898 y 0761231.
- [171] Krieg (2000) Vaccine 19 : 618 – 622; Krieg (2001) Curr opin Mol Ther 2001 3 : 15 – 24; WO96/02555, WO98/16247, WO98/18810, WO98/40100, WO98/55495, WO98/37919 y WO98/52581, etc.
- 60 [172] WO99/52549.
- [173] WO01/21207.
- [174] WO01/21152.
- [175] WO00/62800.
- [176] WO00/23105.
- 65 [177] WO99/11241.
- [178] de Lorenzo et al., (1987) J. Bacteriol. 169 : 2624 – 2630.

- [179] Nakai & Kanehisa (1991) *Proteins* 11 : 95 – 110.
 [180] Yamaguchi et al., (1988) *Cell* 53 : 423 – 432.
 [181] <http://cubic.bioc.columbia.edu/predictprotein/>
 [182] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast>
 5 [183] Strutzberg et al., (1995) *Infect. Immun.* 63 : 3846 – 3850.
 [184] Legrain et al., (1993) *Gene* 130 : 73 – 80.
 [185] Loosmore et al., (1996) *Mol Microbiol* 19 : 575 – 586.
 [186] Myers et al., (1998) *Infect. Immun.* 66 : 4183 – 4192.
 [187] Schlegel et al., (1992) *J. Bacteriol.* 184 : 3069 – 3077.
 10 [188] Turner et al., (2002) *Infect. Immun.* 70 : 4447 – 4461.
 [189] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PMGifs/Genomes/micr.html>
 [190] Voulhoux et al., *Thirteenth International Pathogenic Neisseria Conference*. NIPH, Oslo, página 31.
 [191] Comanducci et al., (2002) *J. Exp. Med.* 195 : 1445 – 1454.
 [192] WO03/010194.
 15 [193] Jennings et al., (2002) *Eur. J. Biochem.* 269 : 3722 – 3731.
 [194] Granoff et al., (1998) *J. Immunol.* 160 : 5028 – 5036.
 [195] Grifantini et al., (2002) *Nat. Biotechnol.* 20 : 914 – 921.
 [196] Peeters et al., (1999) *Vaccine* 17: 2702 – 2712.
 [197] Masignani et al., (2003) *J Exp Med* 197 : 789 – 799.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS S.R.L.

25 <120> MULTIPLE VARIANTS OF MENINGOCOCCAL PROTEIN NMB1870

<130> P055389EP

<150> EP-03780528.0

30 <151> 2003-11-21

<150> PCT/IB03/06320 <151> 2003-11-21

<150> GB-0227346.4

35 <151> 2002-11-22

<160> 144

<170> SeqWin99, version 1.02

40 <210> 1

<211> 274

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

45 <400> 1

50

55

60

65

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Thr	Ala	Leu	Ile	
	1				5					10					15		
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	
				20					25					30			
	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	
10			35					40					45				
	Gly	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	
		50					55					60					
15	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	
	65					70					75					80	
	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	
20					85					90					95		
	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	
25				100					105					110			
	Gly	Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Phe	
			115					120					125				
30	Gln	Thr	Glu	Gln	Ile	Gln	Asp	Ser	Glu	His	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	
		130					135					140					
	Lys	Arg	Gln	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	
35	145					150					155					160	
	Asp	Lys	Leu	Pro	Glu	Gly	Gly	Arg	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	
					165					170					175		
40	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	
				180					185					190			

45 <210> 2
 <211> 274
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

50 <400> 2

55

60

65

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Thr	Ala	Leu	Ile
	1				5					10					15	
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly
				20					25					30		
	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys
			35					40					45			
10	Gly	Leu	Gln	Ser	Leu	Met	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys
		50					55					60				
15	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp
	65					70					75					80
	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp
					85					90					95	
20	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Lys	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser
				100					105					110		
	Gly	Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Leu
25			115					120					125			
	Gln	Thr	Glu	Gln	Val	Gln	Asp	Ser	Glu	Asp	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala
		130					135					140				
30	Lys	Arg	Gln	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe
	145					150					155					160
	Asp	Lys	Leu	Pro	Lys	Gly	Gly	Ser	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe
35					165					170					175	
	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala
				180					185					190		
40	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu
			195					200					205			
	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Thr	Ala	Tyr	Ile	Lys	Pro	Asp	Glu	Lys	His	His
45		210					215					220				
	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Asp	Glu	Lys	Gly	Ser
	225					230					235					240
50	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Gln	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser
				245					250						255	
	Ala	Glu	Val	Glu	Thr	Ala	Asn	Gly	Ile	His	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala
55				260					265					270		
	Lys	Gln														

<210> 3

60 <211> 274

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 3

65

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Phe	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Ile	
	1				5					10					15		
	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	
				20					25					30			
5	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	
			35					40					45				
	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	
10		50					55					60					
	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	
	65				70						75					80	
15	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	
					85					90					95		
	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	
20				100					105					110			
	Gly	Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Leu	
			115					120					125				
25	Gln	Thr	Glu	Gln	Val	Gln	Asp	Ser	Glu	Asp	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	
		130					135					140					
	Lys	Arg	Gln	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	
30	145					150				155						160	
	Asp	Lys	Leu	Pro	Lys	Gly	Gly	Ser	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	
					165					170					175		
35	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	
				180					185					190			
	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	
40			195					200					205				
	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Thr	Ala	Tyr	Ile	Lys	Pro	Asp	Glu	Lys	Arg	His	
		210					215					220					
45	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Asp	Glu	Lys	Gly	Ser	
	225					230					235					240	
	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Gln	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	
50					245					250					255		
	Ala	Glu	Val	Glu	Thr	Ala	Asn	Gly	Ile	His	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	
				260					265					270			
55	Lys	Gln															

<210> 4

<211> 274

60 <212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 4

65

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Phe	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Ile	
	1				5					10					15		
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	
				20					25					30			
	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	
			35					40					45				
10	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	
		50						55				60					
	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	
15	65					70					75					80	
	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	
					85					90					95		
20	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	
				100					105					110			
	Gly	Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Leu	
25			115					120					125				
	Gln	Thr	Glu	Gln	Glu	Gln	Asp	Pro	Glu	His	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	
		130					135					140					
30	Lys	Arg	Arg	Phe	Lys	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	
	145					150					155					160	
	Asp	Lys	Leu	Pro	Lys	Asp	Val	Met	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	
35					165					170					175		
	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	
				180					185					190			
40	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	
			195					200					205				
	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Thr	Ala	Tyr	Ile	Lys	Pro	Asp	Glu	Lys	His	His	
45			210				215					220					
	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Asp	Glu	Lys	Gly	Ser	
	225					230					235					240	
50	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Gln	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	
					245				250						255		
	Ala	Glu	Val	Glu	Thr	Ala	Asn	Gly	Ile	His	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	
55				260					265					270			

Lys Gln

<210> 5

60 <211> 279

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 5

65

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Thr	Phe	Phe	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Ile	
	1				5					10					15		
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	
				20					25					30			
	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	
			35					40					45				
10	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	
		50					55					60					
15	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	
	65					70					75					80	
	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	
					85					90					95		
20	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	
				100					105					110			
25	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	
			115					120					125				
	Ala	Leu	Thr	Ala	Leu	Gln	Thr	Glu	Gln	Val	Gln	Asp	Ser	Glu	Asp	Ser	
		130					135					140					
30	Gly	Lys	Met	Val	Ala	Lys	Arg	Gln	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	
	145					150					155					160	
35	Glu	His	Thr	Ser	Phe	Asp	Lys	Leu	Pro	Lys	Gly	Gly	Ser	Ala	Thr	Tyr	
					165					170					175		
	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	
				180					185					190			
40	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Val	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	
			195					200					205				
45	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	Asn	Val	Asp	Leu	Ala	Ala	Ala	Tyr	Ile	Lys	Pro	
		210					215					220					
	Asp	Lys	Lys	Arg	His	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	
	225					230					235					240	
50	Asp	Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Gln	Ala	Gln	
					245					250					255		
	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu	Val	Glu	Thr	Ala	Asn	Gly	Ile	His	His	
				260					265					270			
55	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	Gln										
				275													
60	<210>	6															
	<211>	274															
	<212>	PRT															
	<213>	Neisseria meningitidis															
65	<400>	6															

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Ile
	1				5					10					15	
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly
				20					25					30		
	Ala	Val	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys
			35					40					45			
10	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys
	50						55					60				
	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp
15	65					70					75				80	
	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp
					85					90					95	
20	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser
				100					105					110		
	Gly	Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Leu
25			115					120					125			
	Gln	Thr	Glu	Gln	Val	Gln	Asp	Ser	Glu	His	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala
			130				135					140				
30	Lys	Arg	Gln	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe
	145					150				155						160
	Asp	Lys	Leu	Pro	Glu	Gly	Gly	Arg	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe
35					165					170					175	
	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Ser	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala
				180					185					190		
40	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu
			195					200					205			
	Asn	Val	Asp	Leu	Ala	Ala	Ser	Asp	Ile	Lys	Pro	Asp	Lys	Lys	Arg	His
45			210					215				220				
	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Ala	Glu	Lys	Gly	Ser
	225					230					235					240
50	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Gln	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser
				245					250						255	
	Ala	Glu	Val	Glu	Thr	Ala	Asn	Gly	Ile	Arg	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala
55				260					265					270		

Lys Gln

60 <210> 7
 <211> 274
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 65 <400> 7

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Ile	
	1				5					10					15		
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	
				20					25					30			
	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	
10			35					40					45				
	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	
		50					55					60					
15	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	
	65					70					75					80	
	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	
20					85					90					95		
	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	
				100					105					110			
25	Gly	Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Leu	
			115					120					125				
	Gln	Thr	Glu	Gln	Val	Gln	Asp	Ser	Glu	His	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	
30			130				135					140					
	Lys	Arg	Gln	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	
	145					150					155					160	
35	Asp	Lys	Leu	Pro	Glu	Gly	Gly	Arg	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	
					165					170					175		
	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Ser	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	
40				180					185					190			
	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	
			195					200					205				
45	Asn	Val	Asp	Leu	Ala	Ala	Ser	Asp	Ile	Lys	Pro	Asp	Lys	Lys	Arg	His	
		210					215					220					
	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Ala	Glu	Lys	Gly	Ser	
	225					230					235					240	
50	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Gln	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	
				245						250					255		
55	Ala	Glu	Val	Glu	Thr	Ala	Asn	Gly	Ile	Arg	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	
				260					265					270			
	Lys	Gln															

60 <210> 8
 <211> 274
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

65 <400> 8

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Thr	Ala	Leu	Ile
	1				5					10					15	
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly
				20					25					30		
	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys
			35					40					45			
10	Gly	Leu	Gln	Ser	Leu	Met	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys
		50					55					60				
15	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp
	65					70					75					80
	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp
					85					90					95	
20	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser
				100					105					110		
	Gly	Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Leu
25			115					120					125			
	Gln	Thr	Glu	Gln	Val	Gln	Asp	Ser	Glu	His	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala
		130					135					140				
30	Lys	Arg	Gln	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe
	145					150					155					160
	Asp	Lys	Leu	Pro	Glu	Gly	Gly	Arg	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe
35					165					170					175	
	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Ile	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala
				180					185					190		
40	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu
			195					200					205			
	Asn	Val	Asp	Leu	Ala	Ala	Ala	Tyr	Ile	Lys	Pro	Asp	Glu	Lys	His	His
45		210					215					220				
	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Ala	Glu	Lys	Gly	Ser
	225					230					235					240
50	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Lys	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser
				245						250					255	
	Ala	Glu	Val	Lys	Thr	Val	Asn	Gly	Ile	Arg	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala
55				260					265					270		
	Lys	Gln														

<210> 9

60 <211> 274

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 9

65

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Ile	
	1				5					10					15		
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	
				20					25					30			
	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	
			35					40					45				
10	Gly	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	
		50					55					60					
15	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	
	65					70					75					80	
	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	
					85					90					95		
20	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	
				100					105					110			
	Gly	Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Leu	
25			115					120					125				
	Gln	Thr	Glu	Gln	Glu	Gln	Asp	Leu	Glu	His	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	
		130					135					140					
30	Lys	Arg	Arg	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	
	145					150					155					160	
	Asp	Lys	Leu	Arg	Glu	Gly	Gly	Arg	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	
35					165					170					175		
	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	
				180					185					190			
40	Ala	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	
			195					200					205				
	Asn	Val	Asp	Leu	Ala	Ala	Ala	Asp	Ile	Lys	Pro	Asp	Glu	Lys	His	His	
45		210					215					220					
	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Asp	Glu	Lys	Gly	Ser	
	225					230					235					240	
50	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Glu	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	
					245					250					255		
	Ala	Glu	Val	Lys	Thr	Ala	Asn	Gly	Ile	His	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	
55				260					265					270			
	Lys	Gln															

<210> 10

60 <211> 273

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 10

65

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Ile	
	1				5					10					15		
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	
				20					25					30			
	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	
			35					40					45				
10	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	
		50					55					60					
	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	
15	65					70					75					80	
	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	
					85					90					95		
20	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	
				100					105					110			
	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	
25			115					120					125				
	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	
		130					135					140					
30	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	
	145					150					155					160	
	Asn	Gln	Leu	Pro	Asp	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	
				165						170					175		
35	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	
				180					185					190			
	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	
40			195					200					205				
	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	
		210					215					220					
45	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	
	225					230					235					240	
	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	
					245					250					255		
50	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	
				260					265					270			
55	Gln																
	<210>	11															
	<211>	273															
	<212>	PRT															
	<213>	Neisseria meningitidis															
60	<400>	11															
	Met	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Ile	
	1				5					10					15		
65																	

ES 2 509 915 T3

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

Gln

<210> 12

<211> 273

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 12

ES 2 509 915 T3

	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys
			35					40					45			
5	Gly	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys
		50					55					60				
10	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp
	65					70					75					80
	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp
					85					90					95	
15	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser
				100					105					110		
20	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu
			115					120					125			
	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn
25		130				135						140				
	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe
	145					150					155					160
30	Asn	Gln	Leu	Pro	Ser	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser
					165					170					175	
	Ser	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	Arg	Leu	His	Tyr	Ser	Ile	Asp	Phe	Thr	Lys
35				180					185					190		
	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn
			195					200					205			
40	Val	Glu	Leu	Ala	Ser	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala
		210					215					220				
45	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Gly	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr
	225					230					235					240
	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala
50					245					250					255	
	Thr	Val	Lys	Ile	Arg	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys
				260					265					270		
55	Gln															
	<210> 13															
	<211> 273															
	<212> PRT															
60	<213> Neisseria meningitidis															
	<400> 13															

65

ES 2 509 915 T3

	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	
	50						55					60					
5	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	
	65					70					75					80	
	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	
10					85					90					95		
	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	
				100					105						110		
15	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	
			115					120					125				
	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	
20		130					135					140					
	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	
	145					150					155					160	
25	Asn	Gln	Leu	Pro	Ser	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	
					165					170					175		
30	Ser	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	Arg	Leu	His	Tyr	Ser	Ile	Asp	Phe	Thr	Lys	
				180					185						190		
	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	
35			195					200					205				
	Val	Glu	Leu	Ala	Ser	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	
		210					215					220					
40	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Gly	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	
	225					230					235					240	
	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	
45					245					250					255		
	Thr	Val	Lys	Ile	Arg	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	
				260					265					270			
50	Gln																
	<210> 14																
	<211> 273																
55	<212> PRT																
	<213> Neisseria meningitidis																
	<400> 14																
60																	
65																	

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Ile	
	1				5					10					15		
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	
				20					25					30			
	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	
			35					40					45				
10	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	
		50					55					60					
	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	
15	65					70					75					80	
	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	
					85					90					95		
20	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	
				100					105					110			
	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	
25			115					120					125				
	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	
		130					135					140					
30	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	
	145					150					155					160	
	Asn	Gln	Leu	Pro	Gly	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	
35					165					170					175		
	Ser	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	Arg	Leu	His	Tyr	Ser	Ile	Asp	Phe	Thr	Lys	
				180					185					190			
40	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	
			195					200					205				
	Val	Glu	Leu	Ala	Ser	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	
45		210					215					220					
	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	
	225					230					235					240	
50	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	
					245					250					255		
	Thr	Val	Lys	Ile	Arg	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	
55				260					265						270		
	Gln																
60	<210>	15															
	<211>	273															
	<212>	PRT															
	<213>	Neisseria meningitidis															
65	<400>	15															

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Ile	
	1				5					10					15		
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	
				20					25					30			
	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Thr	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	
10			35					40					45				
	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	
		50					55					60					
15	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	
	65					70					75					80	
	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	
20					85					90					95		
	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Thr	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	
				100					105					110			
25	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asn	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	
			115					120					125				
	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	
30			130				135					140					
	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	
	145					150					155					160	
35	Asn	Gln	Leu	Pro	Asp	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	
					165					170					175		
	Ser	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	Arg	Leu	His	Tyr	Ser	Ile	Asp	Phe	Thr	Lys	
40				180					185					190			
	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	
			195					200					205				
45	Val	Glu	Leu	Ala	Ser	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	
		210					215					220					
	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Gly	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	
50						230					235					240	
	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	
					245					250					255		
55	Thr	Val	Lys	Ile	Arg	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	
				260					265					270			
	Gln																
60	<210>	16															
	<211>	273															
	<212>	PRT															
	<213>	Neisseria meningitidis															
65	<400>	16															

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Ile	
	1				5					10					15		
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	
				20					25					30			
	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	
			35					40					45				
10	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	
		50					55					60					
15	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	
	65					70					75					80	
	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	
					85					90					95		
20	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Thr	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	
				100					105					110			
	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asn	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	
25			115					120					125				
	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	
		130					135					140					
30	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	
	145					150					155					160	
	Asn	Gln	Leu	Pro	Asp	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	
35					165					170					175		
	Ser	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	Arg	Leu	His	Tyr	Ser	Ile	Asp	Phe	Thr	Lys	
				180					185					190			
40	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	
			195					200					205				
	Val	Glu	Leu	Ala	Ser	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	
45		210					215					220					
	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Gly	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	
	225					230					235					240	
50	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	
					245					250					255		
	Thr	Val	Lys	Ile	Arg	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	
55				260					265					270			

Gln

60 <210> 17
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 65 <400> 17

ES 2 509 915 T3

	Met Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Ser Leu Thr Thr Ala Leu Ile	
	1 5 10 15	
5	Leu Thr Ala Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly	
	20 25 30	
	Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys	
10	35 40 45	
	Gly Leu Gln Ser Leu Met Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys	
	50 55 60	
15	Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp	
	65 70 75 80	
	Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp	
20	85 90 95	
	Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala Ser	
	100 105 110	
25	Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu	
	115 120 125	
	Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn	
	130 135 140	
30	Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe	
	145 150 155 160	
35	Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser	
	165 170 175	
	Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys	
	180 185 190	
40	Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn	
	195 200 205	
45	Val Glu Leu Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala	
	210 215 220	
	Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr	
	225 230 235 240	
50	His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala	
	245 250 255	
55	Thr Val Lys Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys	
	260 265 270	
	Gln	
60	<210> 18	
	<211> 281	
	<212> PRT	
	<213> Neisseria meningitidis	
65	<400> 18	

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Thr	Ala	Leu	Ile	
	1				5					10					15		
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	
				20					25					30			
	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Thr	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	
10			35					40					45				
	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Leu	Glu	Asp	Ser	Ile	
		50					55					60					
15	Pro	Gln	Asn	Gly	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	
	65					70					75					80	
	Phe	Lys	Ala	Gly	Asp	Lys	Asp	Asn	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	
20					85					90					95		
	Asn	Asp	Lys	Ile	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Val	Gln	Lys	Ile	Glu	Val	Asp	
				100					105					110			
25	Gly	Gln	Thr	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	
			115					120					125				
	Asn	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	
		130					135					140					
30	Asp	Lys	Thr	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	
	145					150					155					160	
	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Gly	Gly	Lys	Ala	
35					165					170					175		
	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	Arg	Leu	
				180					185					190			
40	His	Tyr	Ser	Ile	Asp	Phe	Thr	Lys	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu	
		195						200					205				
	His	Leu	Lys	Thr	Leu	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	
45		210					215					220					
	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	
	225					230					235					240	
50	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	
					245					250					255		
	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	
55				260					265					270			
	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln								
			275					280									
60	<210>	19															
	<211>	281															
	<212>	PRT															
	<213>	Neisseria meningitidis															
65	<400>	19															

ES 2 509 915 T3

	Met Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Phe Leu Thr Thr Ala Leu Ile	
	1 5 10 15	
5	Leu Thr Ala Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val	
	20 25 30	
	Ala Ala Asp Ile Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu	
10	35 40 45	
	Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile	
	50 55 60	
15	Pro Gln Asn Gly Thr Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr	
	65 70 75 80	
	Phe Lys Ala Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys	
20	85 90 95	
	Asn Asp Lys Ile Ser Arg Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val Asp	
	100 105 110	
25	Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln	
	115 120 125	
	Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro	
30	130 135 140	
	Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly	
	145 150 155 160	
35	Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala	
	165 170 175	
	Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu	
	180 185 190	
40	Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu	
	195 200 205	
45	His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu	
	210 215 220	
	Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr	
	225 230 235 240	
50	Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg	
	245 250 255	
55	Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val	
	260 265 270	
	His Glu Ile Ser Ile Ala Gly Lys Gln	
	275 280	
60	<210> 20	
	<211> 281	
	<212> PRT	
	<213> Neisseria meningitidis	
65	<400> 20	

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Leu	Phe	Leu	Thr	Thr	Ala	Leu	Ile	
	1				5					10					15		
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Val	
				20					25					30			
	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Thr	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Thr	Pro	Leu	
			35					40					45				
10	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Leu	Glu	Asp	Ser	Ile	
		50					55					60					
15	Pro	Gln	Asn	Gly	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	
	65					70					75					80	
	Phe	Lys	Ala	Gly	Asp	Lys	Asp	Asn	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	
					85					90					95		
20	Asn	Asp	Lys	Ile	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Val	Gln	Lys	Ile	Glu	Val	Asp	
				100					105					110			
25	Gly	Gln	Thr	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	
			115					120					125				
	Asp	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	
		130					135					140					
30	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	
	145					150					155					160	
	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Gly	Gly	Lys	Ala	
35					165					170					175		
	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	
				180					185					190			
40	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	
			195					200					205				
	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	
45		210					215					220					
	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	
	225				230						235					240	
50	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	
					245					250					255		
	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	
55				260					265					270			
	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln								
			275					280									

<210> 21

60 <211> 279

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 21

65

ES 2 509 915 T3

Met Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Phe Leu Thr Thr Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 5 Leu Thr Ala Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ile Ala Ala
 20 25 30
 Asp Ile Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His
 35 40 45
 10 Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile Pro Gln
 50 55 60
 Asn Gly Thr Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Phe Lys
 65 70 75 80
 15 Ala Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 85 90 95
 20 Lys Ile Ser Arg Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val Asp Gly Gln
 100 105 110
 Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His
 115 120 125
 25 Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 130 135 140
 30 Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly
 145 150 155 160
 Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala Glu Tyr
 165 170 175
 35 His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
 180 185 190
 Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu
 195 200 205
 Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala
 210 215 220
 45 Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser
 225 230 235 240
 Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln
 245 250 255
 50 Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu
 260 265 270
 55 Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 275

<210> 22

<211> 281

60 <212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 22

65

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Thr	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Thr	Ala	Leu	Ile	
	1				5					10					15		
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	
				20					25					30			
	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	
			35					40					45				
10	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Leu	Glu	Asp	Ser	Ile	
	50						55					60					
	Pro	Gln	Asn	Gly	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	
15	65					70					75					80	
	Phe	Lys	Ala	Gly	Gly	Lys	Asp	Asn	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	
				85						90					95		
20	Asn	Asp	Lys	Ile	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Val	Gln	Lys	Ile	Glu	Val	Asp	
				100					105					110			
	Gly	Gln	Thr	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	
25			115					120					125				
	Asp	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	
	130						135					140					
30	Asp	Lys	Thr	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	
	145					150					155					160	
	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Gly	Gly	Lys	Ala	
35					165					170					175		
	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	Arg	Leu	
				180					185					190			
40	His	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Thr	Asn	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu	
			195					200					205				
	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ser	Ala	Glu	Leu	
							215					220					
45	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	
	225					230					235					240	
	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	
50					245					250					255		
	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	
				260					265					270			
55	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln								
			275					280									

<210> 23

60 <211> 279

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 23

65

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Thr	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Ala	Gly	Pro	Asp	
	1				5					10					15		
5	Ser	Asp	Arg	Leu	Gln	Gln	Arg	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	
				20					25					30			
	Asp	Ile	Gly	Thr	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	
			35					40					45				
10	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Leu	Glu	Ala	Ser	Ile	Pro	Gln	
		50					55					60					
15	Asn	Gly	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Phe	Lys	
	65					70					75					80	
	Ala	Gly	Gly	Lys	Asp	Asn	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	
					85					90					95		
20	Lys	Ile	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Val	Gln	Lys	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	
				100					105					110			
25	Thr	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	
			115					120					125				
	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Arg	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	
		130					135					140					
30	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Asp	Leu	Gly	
	145					150					155					160	
35	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Asp	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	
					165					170					175		
	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Ala	Asp	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	
				180					185					190			
40	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	
			195					200					205				
45	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ser	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	
		210					215					220					
	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Gly	
	225					230					235					240	
50	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	Arg	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	
					245					250					255		
55	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	
				260					265					270			
	Ile	Gly	Ile	Ala	Asp	Lys	Gln										
				275													

60 <210> 24
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

65 <400> 24

ES 2 509 915 T3

	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	
	1				5					10					15		
5	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Gln	
				20					25					30			
	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	
10			35					40					45				
	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	
		50					55					60					
15	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	
	65					70					75					80	
	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	
20					85					90					95		
	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Phe	Gln	Thr	Glu	
				100					105					110			
25	Gln	Ile	Gln	Asp	Ser	Glu	His	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	Lys	Arg	Gln	
			115					120					125				
	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	Asp	Lys	Leu	
30		130					135					140					
	Pro	Glu	Gly	Gly	Arg	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly	Ser	Asp	
	145					150					155					160	
35	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	
					165					170					175		
	Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	Asn	Val	Asp	
40				180					185					190			
	Leu	Ala	Ala	Ala	Asp	Ile	Lys	Pro	Asp	Gly	Lys	Arg	His	Ala	Val	Ile	
			195					200					205				
45	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Ala	Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr	Ser	Leu	
		210					215					220					
	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Lys	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu	Val	
50		225				230					235					240	
	Lys	Thr	Val	Asn	Gly	Ile	Arg	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	Gln		
					245					250					255		

55 <210> 25
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

60 <400> 25

65

ES 2 509 915 T3

	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	
	1				5					10					15		
5	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Gln	
				20					25					30			
	Ser	Leu	Met	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	
			35					40					45				
10	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	
		50					55					60					
15	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	
	65					70					75					80	
	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Lys	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	
					85					90					95		
20	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Leu	Gln	Thr	Glu	
				100					105					110			
25	Gln	Val	Gln	Asp	Ser	Glu	Asp	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	Lys	Arg	Gln	
			115					120					125				
	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	Asp	Lys	Leu	
30		130					135					140					
	Pro	Lys	Gly	Gly	Ser	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly	Ser	Asp	
	145					150					155					160	
35	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	
					165					170					175		
	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	Asn	Val	Glu	
40				180					185					190			
	Leu	Ala	Thr	Ala	Tyr	Ile	Lys	Pro	Asp	Glu	Lys	His	His	Ala	Val	Ile	
			195					200					205				
45	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Asp	Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr	Ser	Leu	
		210					215					220					
	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Gln	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu	Val	
50	225					230					235				240		
	Glu	Thr	Ala	Asn	Gly	Ile	His	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	Gln		
					245					250					255		

<210> 26

<211> 255

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 26

ES 2 509 915 T3

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
 1 5 10 15
 5 Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
 20 25 30
 Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
 35 40 45
 10 Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
 50 55 60
 15 Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
 65 70 75 80
 Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe
 85 90 95
 20 Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu
 100 105 110
 Gln Val Gln Asp Ser Glu Asp Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln
 115 120 125
 25 Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu
 130 135 140
 30 Pro Lys Gly Gly Ser Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp
 145 150 155 160
 35 Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln
 165 170 175
 Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu
 180 185 190
 40 Leu Ala Thr Ala Tyr Ile Lys Pro Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile
 195 200 205
 Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu
 210 215 220
 Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val
 225 230 235 240
 50 Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245 250 255

<210> 27

55 <211> 255

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 27

60 Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
 1 5 10 15
 65 Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
 20 25 30

ES 2 509 915 T3

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

<210> 28

<211> 260

50 <212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 28

55

60

65

ES 2 509 915 T3

	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	
	1				5					10					15		
5	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	
				20					25					30			
	Asp	Lys	Gly	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	
			35					40					45				
10	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	
		50					55					60					
	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	
15	65					70					75					80	
	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	
					85					90					95		
20	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	
				100					105					110			
	Ala	Leu	Gln	Thr	Glu	Gln	Val	Gln	Asp	Ser	Glu	Asp	Ser	Gly	Lys	Met	
25			115					120					125				
	Val	Ala	Lys	Arg	Gln	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	
			130				135					140					
30	Ser	Phe	Asp	Lys	Leu	Pro	Lys	Gly	Gly	Ser	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	
	145					150					155					160	
	Ala	Phe	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	
35					165					170					175		
	Phe	Ala	Val	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	
				180					185					190			
40	Glu	Leu	Asn	Val	Asp	Leu	Ala	Ala	Ala	Tyr	Ile	Lys	Pro	Asp	Lys	Lys	
			195				200						205				
	Arg	His	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Asp	Glu	Lys	
45							215					220					
	Gly	Ser	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Gln	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	
	225					230					235					240	
50	Gly	Ser	Ala	Glu	Val	Glu	Thr	Ala	Asn	Gly	Ile	His	His	Ile	Gly	Leu	
					245					250					255		
	Ala	Ala	Lys	Gln													
				260													

<210> 29
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

<400> 29

ES 2 509 915 T3

	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Val	Leu	
	1				5					10					15		
5	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Ser	Leu	Gln	
				20					25					30			
	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	
10			35					40					45				
	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	
		50					55					60					
15	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	
	65					70					75					80	
	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	
20					85					90					95		
	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Leu	Gln	Thr	Glu	
				100					105					110			
25	Gln	Val	Gln	Asp	Ser	Glu	His	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	Lys	Arg	Gln	
			115					120					125				
	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	Asp	Lys	Leu	
30		130					135					140					
	Pro	Glu	Gly	Gly	Arg	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly	Ser	Asp	
	145					150					155					160	
35	Asp	Ala	Ser	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	
					165					170					175		
	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	Asn	Val	Asp	
40				180					185					190			
	Leu	Ala	Ala	Ser	Asp	Ile	Lys	Pro	Asp	Lys	Lys	Arg	His	Ala	Val	Ile	
			195					200					205				
45	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Ala	Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr	Ser	Leu	
		210					215					220					
	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Gln	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu	Val	
50		225				230					235				240		
	Glu	Thr	Ala	Asn	Gly	Ile	Arg	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	Gln		
				245						250					255		

<210> 30

55 <211> 255

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 30

60

65

ES 2 509 915 T3

5 Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
 1 5 10 15
 10 Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
 20 25 30
 15 Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
 35 40 45
 20 Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
 50 55 60
 25 Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
 65 70 75 80
 30 Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe
 85 90 95
 35 Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu
 100 105 110
 40 Gln Val Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln
 115 120 125
 45 Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu
 130 135 140
 50 Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp
 145 150 155 160
 55 Asp Ala Ser Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln
 165 170 175
 60 Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp
 180 185 190
 65 Leu Ala Ala Ser Asp Ile Lys Pro Asp Lys Lys Arg His Ala Val Ile
 195 200 205
 70 Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu
 210 215 220
 75 Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val
 225 230 235 240
 80 Glu Thr Ala Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245 250 255

<210> 31
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

<400> 31

ES 2 509 915 T3

	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	
	1				5					10					15		
5	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Gln	
				20					25					30			
	Ser	Leu	Met	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	
			35					40					45				
10	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	
		50					55					60					
	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	
15	65					70					75					80	
	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	
					85					90					95		
20	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Leu	Gln	Thr	Glu	
				100					105					110			
	Gln	Val	Gln	Asp	Ser	Glu	His	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	Lys	Arg	Gln	
25				115				120					125				
	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	Asp	Lys	Leu	
		130					135					140					
30	Pro	Glu	Gly	Gly	Arg	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly	Ser	Asp	
	145					150					155					160	
	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Ile	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	
					165					170					175		
35	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	Asn	Val	Asp	
				180					185					190			
	Leu	Ala	Ala	Ala	Tyr	Ile	Lys	Pro	Asp	Glu	Lys	His	His	Ala	Val	Ile	
40			195					200					205				
	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Ala	Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr	Ser	Leu	
		210					215					220					
45	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Lys	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu	Val	
	225					230					235					240	
	Lys	Thr	Val	Asn	Gly	Ile	Arg	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	Gln		
50					245					250					255		

<210> 32

<211> 255

<212> PRT

55 <213> Neisseria meningitidis

<400> 32

60

65

ES 2 509 915 T3

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
 1 5 10 15
 5 Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Arg
 20 25 30
 Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
 35 40 45
 10 Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
 50 55 60
 15 Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
 65 70 75 80
 Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe
 85 90 95
 20 Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu
 100 105 110
 25 Gln Glu Gln Asp Leu Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Arg
 115 120 125
 Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu
 130 135 140
 30 Arg Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp
 145 150 155 160
 35 Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln
 165 170 175
 Gly Tyr Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp
 180 185 190
 40 Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Glu Lys His His Ala Val Ile
 195 200 205
 45 Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu
 210 215 220
 Gly Ile Phe Gly Gly Glu Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val
 225 230 235 240
 50 Lys Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245 250 255
 <210> 33
 55 <211> 254
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 <400> 33
 60
 65

ES 2 509 915 T3

	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu
	1				5					10					15	
5	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Ser	Leu	Gln
				20					25					30		
	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu
			35					40					45			
10	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn
		50					55					60				
15	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg
	65					70					75					80
	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe
					85					90					95	
20	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu
				100					105					110		
25	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser
			115					120					125			
	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu
		130					135					140				
30	Pro	Asp	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp
	145					150					155					160
35	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly
					165					170					175	
	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu
				180					185					190		
40	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu
			195					200					205			
45	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala
		210					215					220				
	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys
	225					230					235					240
50	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln		
					245					250						

<210> 34

55 <211> 254

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 34

60

Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu
1				5					10					15	

65

ES 2 509 915 T3

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

<210> 35

<211> 254

55 <212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 35

60

65

ES 2 509 915 T3

5 Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
 1 5 10 15
 Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln
 20 25 30
 10 Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
 35 40 45
 15 Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
 50 55 60
 Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
 65 70 75 80
 20 Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe
 85 90 95
 25 Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
 100 105 110
 Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
 115 120 125
 30 Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
 130 135 140
 35 Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
 145 150 155 160
 Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly
 165 170 175
 40 Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
 180 185 190
 45 Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
 195 200 205
 Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
 210 215 220
 50 Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys
 225 230 235 240
 55 Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245 250

<210> 36

<211> 254

<212> PRT

60 <213> Neisseria meningitidis

<400> 36

65

ES 2 509 915 T3

5 Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
 1 5 10 15
 10 Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
 20 25 30
 15 Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
 35 40 45
 20 Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
 50 55 60
 25 Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
 65 70 75 80
 30 Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe
 85 90 95
 35 Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
 100 105 110
 40 Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
 115 120 125
 45 Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
 130 135 140
 50 Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
 145 150 155 160
 55 Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly
 165 170 175
 60 Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
 180 185 190
 65 Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
 195 200 205
 70 Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
 210 215 220
 75 Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys
 225 230 235 240
 80 Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245 250

<210> 37

<211> 254

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 37

ES 2 509 915 T3

	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	
	1				5					10					15		
5	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Ser	Leu	Gln	
				20					25					30			
	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	
			35					40					45				
10	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	
		50					55					60					
15	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	
	65					70					75					80	
	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	
					85					90					95		
20	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	
				100					105					110			
25	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	
			115					120					125				
	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	
		130					135					140					
30	Pro	Gly	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	
		145				150					155					160	
35	Pro	Asn	Gly	Arg	Leu	His	Tyr	Ser	Ile	Asp	Phe	Thr	Lys	Lys	Gln	Gly	
					165					170					175		
	Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	
				180					185					190			
40	Ala	Ser	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	
			195					200					205				
45	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	
		210					215					220					
50	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	
	225					230					235					240	
	Ile	Arg	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln			
					245					250							
55	<210> 38																
	<211> 254																
	<212> PRT																
	<213> Neisseria meningitidis																
60	<400> 38																
65																	

ES 2 509 915 T3

	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu
	1				5					10					15	
5	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Thr	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Ser	Leu	Gln
				20					25					30		
	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu
			35					40					45			
10	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn
		50					55					60				
15	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg
	65					70					75					80
	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Thr	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Glu	Phe
					85					90					95	
20	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asn	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu
				100					105					110		
25	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser
			115					120					125			
	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu
30		130					135					140				
	Pro	Asp	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp
	145					150					155					160
35	Pro	Asn	Gly	Arg	Leu	His	Tyr	Ser	Ile	Asp	Phe	Thr	Lys	Lys	Gln	Gly
					165					170					175	
	Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu
40				180					185					190		
	Ala	Ser	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu
			195					200					205			
45	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Gly	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala
		210					215					220				
	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys
50		225				230					235					240
	Ile	Arg	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln		
					245					250						

<210> 39

55 <211> 254

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 39

60

65

ES 2 509 915 T3

	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	
	1				5					10					15		
5	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Ser	Leu	Gln	
				20					25					30			
	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	
10			35					40					45				
	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	
		50					55					60					
15	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	
	65					70					75					80	
	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Thr	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Glu	Phe	
20					85					90					95		
	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asn	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	
				100					105					110			
25	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	
			115					120					125				
	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	
30		130					135					140					
	Pro	Asp	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	
	145					150					155					160	
35	Pro	Asn	Gly	Arg	Leu	His	Tyr	Ser	Ile	Asp	Phe	Thr	Lys	Lys	Gln	Gly	
					165					170					175		
	Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	
40				180					185					190			
	Ala	Ser	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	
			195					200					205				
45	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Gly	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	
		210					215					220					
	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	
50		225				230					235					240	
	Ile	Arg	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln			
55					245					250							
	<210> 40																
	<211> 254																
	<212> PRT																
	<213> Neisseria meningitidis																
60	<400> 40																
65																	

ES 2 509 915 T3

	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu
	1				5					10					15	
5	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Gln
				20					25					30		
	Ser	Leu	Met	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu
			35					40					45			
10	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn
		50					55					60				
15	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg
	65					70					75					80
	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Thr	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Glu	Phe
					85					90					95	
20	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asn	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu
				100					105					110		
	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser
25			115					120					125			
	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu
		130					135					140				
30	Pro	Asp	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp
	145					150					155					160
	Pro	Asn	Gly	Arg	Leu	His	Tyr	Ser	Ile	Asp	Phe	Thr	Lys	Lys	Gln	Gly
35				165						170					175	
	Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu
				180					185					190		
40	Ala	Ser	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu
			195					200					205			
	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Gly	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala
45		210					215					220				
	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys
	225					230					235					240
50	Ile	Arg	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln		
					245					250						

<210> 41

<211> 262

<212> PRT

55 <213> Neisseria meningitidis

<400> 41

60	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp
	1				5					10					15	

65

ES 2 509 915 T3

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

<210> 42

<211> 262

<212> PRT

60 <213> Neisseria meningitidis

<400> 42

65

ES 2 509 915 T3

	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	
	1				5					10					15		
5	Ile	Gly	Thr	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	
				20					25					30			
	Asp	Lys	Gly	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Leu	Glu	Asp	Ser	Ile	Pro	Gln	Asn	
			35					40					45				
10	Gly	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Phe	Lys	Ala	
		50					55					60					
	Gly	Asp	Lys	Asp	Asn	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	
15	65					70					75					80	
	Ile	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Val	Gln	Lys	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Thr	
				85						90					95		
20	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	
				100					105					110			
	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	
25			115					120					125				
	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	
		130					135					140					
30	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Gly	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	
	145					150					155					160	
	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	
35					165					170					175		
	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	
				180					185					190			
40	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	
			195					200					205				
	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	
45		210					215					220					
	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	
	225					230					235					240	
50	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	
					245					250					255		
55	Ser	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln											
				260													

<210> 43

<211> 262

60 <212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 43

65

ES 2 509 915 T3

	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	
	1				5					10					15		
5	Ile	Gly	Thr	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Thr	Pro	Leu	Asp	His	Lys	
				20					25					30			
10	Asp	Lys	Gly	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Leu	Glu	Asp	Ser	Ile	Pro	Gln	Asn	
			35					40					45				
	Gly	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Phe	Lys	Ala	
			50				55					60					
15	Gly	Asp	Lys	Asp	Asn	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	
	65				70					75						80	
20	Ile	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Val	Gln	Lys	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Thr	
				85						90					95		
	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	
				100					105					110			
25	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	
			115					120					125				
30	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	
		130					135						140				
	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Gly	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	
	145					150					155					160	
35	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	
				165						170					175		
40	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	
				180					185					190			
	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	
			195					200					205				
45	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	
		210					215					220					
50	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	
	225					230					235					240	
	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	
				245						250					255		
55	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln											
				260													

<210> 44

60 <211> 260

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 44

65

ES 2 509 915 T3

5	Cys 1	Ser	Ser	Gly 5	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly 10	Gly	Ile	Ala	Ala	Asp	Ile 15	Gly
	Thr	Gly	Leu 20	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr 25	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys 30	Asp	Lys
10	Gly	Leu 35	Lys	Ser	Leu	Thr	Leu 40	Glu	Asp	Ser	Ile	Pro 45	Gln	Asn	Gly	Thr
15	Leu 50	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln 55	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr 60	Phe	Lys	Ala	Gly	Asp
	Lys 65	Asp	Asn	Ser	Leu 70	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu 75	Lys	Asn	Asp	Lys	Ile	Ser 80
20	Arg	Phe	Asp	Phe 85	Val	Gln	Lys	Ile	Glu 90	Val	Asp	Gly	Gln	Thr 95	Ile	Thr
25	Leu	Ala	Ser	Gly 100	Glu	Phe	Gln	Ile 105	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser 110	Ala	Val
	Val	Ala 115	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys 120	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys 125	Ile	Asp	Ser
30	Leu 130	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe 135	Leu	Val	Ser	Gly	Leu 140	Gly	Gly	Glu	His
35	Thr 145	Ala	Phe	Asn	Gln 150	Leu	Pro	Gly	Gly	Lys 155	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys 160
	Ala	Phe	Ser	Ser 165	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly 170	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr 175	Ile	Asp
40	Phe	Ala	Ala 180	Lys	Gln	Gly	His	Gly 185	Lys	Ile	Glu	His	Leu 190	Lys	Thr	Pro
45	Glu	Gln 195	Asn	Val	Glu	Leu	Ala 200	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys 205	Ala	Asp	Glu	Lys
	Ser 210	His	Ala	Val	Ile	Leu 215	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr 220	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys
50	Gly 225	Thr	Tyr	His	Leu 230	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp 235	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile 240	Ala
55	Gly	Ser	Ala	Thr 245	Val	Lys	Ile	Gly	Glu 250	Lys	Val	His	Glu	Ile 255	Gly	Ile
	Ala	Gly	Lys	Gln 260												

60 <210> 45
 <211> 262
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

65 <400> 45

ES 2 509 915 T3

	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	
	1				5					10					15		
5	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	
				20					25					30			
	Asp	Lys	Gly	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Leu	Glu	Asp	Ser	Ile	Pro	Gln	Asn	
10			35					40					45				
	Gly	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Phe	Lys	Ala	
		50					55					60					
15	Gly	Gly	Lys	Asp	Asn	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	
	65					70					75					80	
	Ile	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Val	Gln	Lys	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Thr	
20					85					90					95		
	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	
				100					105					110			
25	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Thr	
			115					120					125				
	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	
30							135					140					
	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Gly	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	
	145					150					155					160	
	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	Arg	Leu	His	Tyr	Thr	
35					165					170					175		
	Ile	Asp	Phe	Thr	Asn	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu	His	Leu	Lys	
				180					185					190			
40	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ser	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	
			195					200					205				
	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	
45			210				215					220					
	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	
	225					230				235						240	
50	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	
					245					250					255		
	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln											
55				260													
	<210> 46																
	<211> 12																
	<212> PRT																
	<213> Neisseria gonorrhoeae																
60	<400> 46																
	Gly	Pro	Asp	Ser	Asp	Arg	Leu	Gln	Gln	Arg	Arg	Gly					
65																	
	1					5						10					

<210> 47
 <211> 31
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 5
 <220>
 <223> Cebador de amplificación
 <400> 47
 10 cgcggatccc atatggtcgc cgccgacatc g 31
 <210> 48
 <211> 27
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Cebador de amplificación
 20 <400> 48
 cccgctcgag ttgctggcg gcaaggc 27
 <210> 49
 <211> 65
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Cebador de amplificación
 30 <400> 49
 cgcggatccc atatgggccc tgattctgac cgcctgcagc agcggagggt cgccgccgac 60
 35 atcgg 65
 <210> 50
 <211> 28
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Cebador de amplificación
 45 <400> 50
 cccgctcgag ctgttgccg gcgatgcc 28
 <210> 51
 <211> 65
 50 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Cebador de amplificación
 55 <400> 51
 cgcggatccc atatgggccc tgattctgac cgcctgcagc agcggagggg aggggggtggt 60
 60 gtcgc 65
 <210> 52
 <211> 28
 <212> ADN
 65 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador de amplificación

 <400> 52
 5 gccaagctt ctgttgccg gcgatgcc 28

 <210> 53
 <211> 37
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador de amplificación

 15 <400> 53
 cgcgatccc atatgaatcg aactgcctc tgctgcc 37

 <210> 54
 <211> 30
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador de amplificación
 25
 <400> 54
 cccgctcgag ttattgcttg gcggcaaggc 30

 <210> 55
 30 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 35 <223> Cebador de amplificación

 <400> 55
 gacctgcctc attgatg 17

 40 <210> 56
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 45 <220>
 <223> Cebador de amplificación

 <400> 56
 50 cggtaaatta tcgtgttcgg acggc 25

 <210> 57
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 55
 <220>
 <223> Cebador de amplificación

 <400> 57
 60 caaatcgaag tggacgggca g 21

 <210> 58
 <211> 23
 <212> ADN
 65 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador de amplificación

 <400> 58
 5 tggtcgattt tgccgtttcc ctg 23

 <210> 59
 <211> 24
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador de amplificación

 15 <400> 59
 gctctagacc agccaggcgc atac 24

 <210> 60
 <211> 29
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador de amplificación
 25
 <400> 60
 tccccgggg acggcatttt gtttacagg 29

 <210> 61
 30 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 35 <223> Cebador de amplificación

 <400> 61
 tccccgggc gccaagcaat aaccattg 28

 40 <210> 62
 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 45 <220>
 <223> Cebador de amplificación

 <400> 62
 50 cccgtcgag cagcgtatcg aaccatgc 28

 <210> 63
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 55
 <220>
 <223> Cebador de amplificación

 <400> 63
 60 gctctagatt cttccaag aactctc 27

 <210> 64
 <211> 26
 <212> ADN
 65 <213> Secuencia Artificial

ES 2 509 915 T3

```

<220>
<223> Cebador de amplificación

<400> 64
5  tccccgggc ccgtatcatc caccac 26

<210> 65
<211> 26
<212> ADN
10 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador de amplificación

15 <400> 65
    tccccggga tccacgcaaa tacccc 26

<210> 66
<211> 28
20 <212> ADN
    <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador de amplificación
25 <400> 66
    cccgctcgag atataagtgg aagacgga 28

<210> 67
30 <211> 6
    <212> PRT
    <213> Neisseria meningitidis

<400> 67
35 <210> 68
    <211> 20
    <212> PRT
    <213> Neisseria meningitidis

40 <400> 68
        Val Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Ser Leu Thr Thr Ala Leu Ile
        1          5          10          15

45        Leu Thr Ala Cys
           20

<210> 69
<211> 240
50 <212> ADN
    <213> Neisseria meningitidis

<400> 69

55      aattgaacca aatcgtcaaa taacagggtg cctgtaaaca aaatgccgtc tgaaccgccg 60
        ttcggaagcag atttgatttt tgcttctttg acctgcctca ttgatgcggt atgcaaaaaa 120
        agataccata accaaaatgt ttatatatta tctattctgc gtatgactag gagtaaacct 180
        gtgaatcgaa ctgccttctg ctgcctttct ctgaccactg ccctgattct gaccgcctgc 240

60 <210> 70
    <211> 5
    <212> PRT
    <213> Neisseria meningitidis

65 <400> 70

```


ES 2 509 915 T3

		Thr Arg Ser Lys Pro
		1 5
5	<210> 71 <211> 6 <212> PRT <213> Neisseria meningitidis	
10	<400> 71	
		Thr Arg Ser Lys Pro Val
		1 5
15	<210> 72 <211> 7 <212> PRT <213> Neisseria meningitidis	
20	<400> 72	
		Pro Ser Glu Pro Pro Phe Gly
		1 5
25	<210> 73 <211> 4 <212> PRT <213> Secuencia Artificial	
30	<220> <223> Tetrapéptido Gly4	
	<400> 73 Gly Gly Gly Gly	
35	1	
	<210> 74 <211> 19 <212> ADN	
40	<213> Neisseria meningitidis	
	<400> 74 cataaccaa atgtttata 19	
45	<210> 75 <211> 19 <212> ADN <213> Escherichia coli	
50	<400> 75 gataatgata atcattatc 19	
	<210> 76 <211> 179	
55	<212> PRT <213> Neisseria meningitidis	
	<400> 76	
60		
65		

ES 2 509 915 T3

	Val	Ser	Ala	Val	Ile	Gly	Ser	Ala	Ala	Val	Gly	Ala	Lys	Ser	Ala	Val
	1				5					10					15	
5	Asp	Arg	Arg	Thr	Thr	Gly	Ala	Gln	Thr	Asp	Asp	Asn	Val	Met	Ala	Leu
				20					25					30		
	Arg	Ile	Glu	Thr	Thr	Ala	Arg	Ser	Tyr	Leu	Arg	Gln	Asn	Asn	Gln	Thr
			35					40					45			
10	Lys	Gly	Tyr	Thr	Pro	Gln	Ile	Ser	Val	Val	Gly	Tyr	Asn	Arg	His	Leu
		50					55					60				
	Leu	Leu	Leu	Gly	Gln	Val	Ala	Thr	Glu	Gly	Glu	Lys	Gln	Phe	Val	Gly
15	65					70					75					80
	Gln	Ile	Ala	Arg	Ser	Glu	Gln	Ala	Ala	Glu	Gly	Val	Tyr	Asn	Tyr	Ile
					85					90					95	
20	Thr	Val	Ala	Ser	Leu	Pro	Arg	Thr	Ala	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Asp	Thr
				100					105					110		
	Trp	Asn	Thr	Ser	Lys	Val	Arg	Ala	Thr	Leu	Leu	Gly	Ile	Ser	Pro	Ala
25			115					120					125			
	Thr	Gln	Ala	Arg	Val	Lys	Ile	Val	Thr	Tyr	Gly	Asn	Val	Thr	Tyr	Val
		130					135					140				
30	Met	Gly	Ile	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Gln	Ala	Gln	Ile	Thr	Gln	Lys	Val
	145					150					155					160
	Ser	Thr	Thr	Val	Gly	Val	Gln	Lys	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Gln	Asn	Tyr
					165					170					175	
35																
	Val	Gln	Arg													

<210> 77
 <211> 436
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Proteína de meningococo híbrida
 <400> 77

ES 2 509 915 T3

	Met	Val	Ser	Ala	Val	Ile	Gly	Ser	Ala	Ala	Val	Gly	Ala	Lys	Ser	Ala	
	1				5					10					15		
5	Val	Asp	Arg	Arg	Thr	Thr	Gly	Ala	Gln	Thr	Asp	Asp	Asn	Val	Met	Ala	
				20					25					30			
	Leu	Arg	Ile	Glu	Thr	Thr	Ala	Arg	Ser	Tyr	Leu	Arg	Gln	Asn	Asn	Gln	
			35					40					45				
10	Thr	Lys	Gly	Tyr	Thr	Pro	Gln	Ile	Ser	Val	Val	Gly	Tyr	Asn	Arg	His	
		50					55					60					
	Leu	Leu	Leu	Leu	Gly	Gln	Val	Ala	Thr	Glu	Gly	Glu	Lys	Gln	Phe	Val	
15	65					70					75					80	
	Gly	Gln	Ile	Ala	Arg	Ser	Glu	Gln	Ala	Ala	Glu	Gly	Val	Tyr	Asn	Tyr	
					85					90					95		
20	Ile	Thr	Val	Ala	Ser	Leu	Pro	Arg	Thr	Ala	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Asp	
				100					105					110			
	Thr	Trp	Asn	Thr	Ser	Lys	Val	Arg	Ala	Thr	Leu	Leu	Gly	Ile	Ser	Pro	
			115					120					125				
25	Ala	Thr	Gln	Ala	Arg	Val	Lys	Ile	Val	Thr	Tyr	Gly	Asn	Val	Thr	Tyr	
			130				135					140					
	Val	Met	Gly	Ile	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Gln	Ala	Gln	Ile	Thr	Gln	Lys	
30	145					150					155					160	
	Val	Ser	Thr	Thr	Val	Gly	Val	Gln	Lys	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Gln	Asn	
					165					170					175		
35	Tyr	Val	Gln	Arg	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	
				180					185					190			
	Thr	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	
40			195					200					205				
	Gly	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Leu	Glu	Asp	Ser	Ile	Pro	Gln	Asn	Gly	Thr	
		210					215					220					
45	Leu	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Phe	Lys	Ala	Gly	Asp	
	225					230					235					240	
	Lys	Asp	Asn	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Ile	Ser	
					245					250					255		

50

55

60

65

ES 2 509 915 T3

	Arg	Phe	Asp	Phe	Val	Gln	Lys	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Thr	Ile	Thr	
				260					265					270			
5	Leu	Ala	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asn	His	Ser	Ala	Val	
			275					280					285				
10	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Thr	Asp	Ser	
		290					295					300					
	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	
	305					310					315					320	
15	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Gly	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	
					325					330					335		
20	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	Arg	Leu	His	Tyr	Ser	Ile	Asp	
				340					345					350			
	Phe	Thr	Lys	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Leu	
			355					360					365				
25	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	
		370					375					380					
30	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	
	385					390					395					400	
	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	
					405					410					415		
35	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	
				420					425					430			
	Ala	Gly	Lys	Gln													
			435														
40	<210> 78																
	<211> 13																
	<212> PRT																
	<213> Secuencia Artificial																
45	<220>																
	<223> Conector																
	<400> 78																
50																	
	Gly	Ser	Gly	Pro	Asp	Ser	Asp	Arg	Leu	Gln	Gln	Arg	Arg				
	1					5				10							
55	<210> 79																
	<211> 508																
	<212> PRT																
	<213> Secuencia Artificial																
60	<220>																
	<223> Proteína de meningococo Tandem																
	<400> 79																
65																	

ES 2 509 915 T3

	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro
	1				5					10					15	
5	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser
				20					25					30		
10																
15																
20																
25																
30																
35																
40																
45																
50																
55																
60																
65																

ES 2 509 915 T3

	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	
			35					40					45				
5	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	
		50					55					60					
	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	
	65					70				75						80	
10	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	
					85					90					95		
	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Phe	Gln	Thr	Glu	Gln	Ile	Gln	Asp	Ser	Glu	His	
15				100					105					110			
	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	Lys	Arg	Gln	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	
			115					120					125				
20	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	Asp	Lys	Leu	Pro	Glu	Gly	Gly	Arg	Ala	Thr	
		130					135					140					
	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	
	145					150					155					160	
25	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Glu	His	
				165					170						175		
	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	Asn	Val	Asp	Leu	Ala	Ala	Ala	Asp	Ile	Lys	
30				180					185					190			
	Pro	Asp	Gly	Lys	Arg	His	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	
			195					200					205				
35	Gln	Ala	Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Lys	Ala	
		210					215					220					
	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu	Val	Lys	Thr	Val	Asn	Gly	Ile	Arg	
40		225				230					235					240	
	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	Ser	Gly	Pro	Asp	Ser	Asp	Arg	
				245					250						255		
45	Leu	Gln	Gln	Arg	Arg	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	
			260						265					270			
	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	
			275					280					285				
50	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	
		290					295					300					
	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	
55		305				310					315					320	
	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	
				325						330					335		
60	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	
			340					345					350				
	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	
65			355				360					365					

ES 2 509 915 T3

	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	
	370						375					380					
5	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Asp	
	385					390					395					400	
	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	
10					405					410					415		
	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	
				420					425					430			
15	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	
			435					440					445				
	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	
20		450					455					460					
	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	
	465					470					475					480	
25	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	
					485					490					495		
	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln					
30				500					505								

<210> 80

<211> 248

35 <212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 80

40

45

50

55

60

65

ES 2 509 915 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 5 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 10 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 15 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 20 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 25 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 30 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160
 35 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 40 180 185 190
 Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn
 195 200 205
 45 Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg
 50 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

55 <210> 81
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

60 <400> 81

65

ES 2 509 915 T3

	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	
	1				5					10					15		
5	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	
				20					25					30			
	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	
10			35					40					45				
	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	
		50					55					60					
15	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	
	65					70					75					80	
	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	
20					85					90					95		
	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	
				100					105					110			
25	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	
			115					120						125			
	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Asp	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	
30		130					135					140					
	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	
	145					150					155					160	
35	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	
					165					170					175		
	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	
40				180					185					190			
	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	
			195					200					205				
45	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	
		210					215					220					
	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	
50		225				230					235					240	
	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln										
					245												

55 <210> 82
 <211> 501
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

60 <220>
 <223> Proteína de meningococo Tandem

<400> 82

65

ES 2 509 915 T3

	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	
	1				5					10					15		
5	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	
				20					25					30			
	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	
10			35					40					45				
	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	
		50					55					60					
15	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	
	65					70					75					80	
	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	
20					85					90					95		
	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Phe	Gln	Thr	Glu	Gln	Ile	Gln	Asp	Ser	Glu	His	
				100					105					110			
25	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	Lys	Arg	Gln	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	
			115					120					125				
	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	Asp	Lys	Leu	Pro	Glu	Gly	Gly	Arg	Ala	Thr	
30		130					135					140					
	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	
	145					150					155					160	
35	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Glu	His	
					165					170					175		
	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	Asn	Val	Asp	Leu	Ala	Ala	Ala	Asp	Ile	Lys	
40				180					185					190			
	Pro	Asp	Gly	Lys	Arg	His	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	
			195					200					205				
45	Gln	Ala	Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Lys	Ala	
		210					215					220					
	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu	Val	Lys	Thr	Val	Asn	Gly	Ile	Arg	
50		225				230					235					240	

55

60

65

ES 2 509 915 T3

	His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala	245	250	255
5	Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp	260	265	270
	His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg	275	280	285
10	Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr	290	295	300
	Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val	305	310	315
15	Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile	325	330	335
	Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala	340	345	350
20	Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp	355	360	365
	Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu	370	375	380
30	His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly	385	390	395
	Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile	405	410	415
35	Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr	420	425	430
	Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu	435	440	445
40	Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu	450	455	460
	Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile	465	470	475
50	Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly	485	490	495
	Ile Ala Gly Lys Gln	500		
55				
	<210> 83			
	<211> 511			
	<212> PRT			
60	<213> Secuencia Artificial			
	<220>			
	<223> Proteína de meningococo Tandem			
65	<400> 83			

ES 2 509 915 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
1 5 10 15

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 509 915 T3

	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	
				20					25					30			
5	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	
			35				40						45				
	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	
		50					55					60					
10	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	
	65					70				75						80	
	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	
					85					90					95		
15	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Phe	Gln	Thr	Glu	Gln	Ile	Gln	Asp	Ser	Glu	His	
				100					105					110			
	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	Lys	Arg	Gln	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	
20			115					120					125				
	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	Asp	Lys	Leu	Pro	Glu	Gly	Gly	Arg	Ala	Thr	
		130					135					140					
25	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	
	145					150					155					160	
	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Glu	His	
					165					170					175		
30	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	Asn	Val	Asp	Leu	Ala	Ala	Ala	Asp	Ile	Lys	
				180					185					190			
	Pro	Asp	Gly	Lys	Arg	His	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	
35			195					200					205				
	Gln	Ala	Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Lys	Ala	
		210					215					220					
40	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu	Val	Lys	Thr	Val	Asn	Gly	Ile	Arg	
	225					230					235					240	
	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	Ser	Gly	Pro	Asp	Ser	Asp	Arg	
				245						250					255		
45	Leu	Gln	Gln	Arg	Arg	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Thr	Gly	Leu	Ala	Asp	
				260					265					270			
	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Lys	Ser	Leu	
50			275					280					285				
	Thr	Leu	Glu	Asp	Ser	Ile	Pro	Gln	Asn	Gly	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Ala	
		290					295					300					
55	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Phe	Lys	Ala	Gly	Asp	Lys	Asp	Asn	Ser	Leu	
	305					310					315					320	
	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Ile	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Val	
				325						330					335		
60	Gln	Lys	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Thr	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Glu	
				340					345					350			

65

ES 2 509 915 T3

	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asn	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	
			355					360					365				
5	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Thr	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	
		370					375					380					
	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	
	385					390					395					400	
10	Leu	Pro	Gly	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	
					405					410					415		
	Asp	Pro	Asn	Gly	Arg	Leu	His	Tyr	Ser	Ile	Asp	Phe	Thr	Lys	Lys	Gln	
15				420					425					430			
	Gly	Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Leu	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	
			435					440					445				
20	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	
		450					455					460					
	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	
25		465				470					475					480	
	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	
					485					490					495		
30	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln		
				500					505					510			

<210> 84

35 <211> 250

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 84

40

45

50

55

60

65

ES 2 509 915 T3

	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Thr	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro
	1				5					10					15	
5	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Leu	Glu	Asp	Ser
				20					25					30		
	Ile	Pro	Gln	Asn	Gly	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys
10			35					40					45			
	Thr	Phe	Lys	Ala	Gly	Asp	Lys	Asp	Asn	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu
		50					55					60				
15	Lys	Asn	Asp	Lys	Ile	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Val	Gln	Lys	Ile	Glu	Val
	65					70					75					80
	Asp	Gly	Gln	Thr	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys
20					85					90					95	
	Gln	Asn	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn
				100					105					110		
25	Pro	Asp	Lys	Thr	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser
			115					120					125			
	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Gly	Gly	Lys
30		130					135					140				
	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	Arg
	145					150					155					160
35	Leu	His	Tyr	Ser	Ile	Asp	Phe	Thr	Lys	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Arg	Ile
					165					170					175	
	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Leu	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu
40				180					185					190		
	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg
			195					200					205			
45	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp
		210					215					220				
	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys
50		225				230					235					240
	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln						
55					245					250						

<210> 85

<211> 504

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Proteína de meningococo Tandem

<400> 85

ES 2 509 915 T3

	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro
	1				5					10					15	
5	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser
				20					25					30		
	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys
10			35					40					45			
	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp
		50					55					60				
15	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln
	65					70					75					80
	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His
20					85					90					95	
	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Phe	Gln	Thr	Glu	Gln	Ile	Gln	Asp	Ser	Glu	His
				100					105					110		
25	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	Lys	Arg	Gln	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala
			115					120					125			
	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	Asp	Lys	Leu	Pro	Glu	Gly	Gly	Arg	Ala	Thr
30			130				135						140			
	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr
	145					150					155					160
35	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Glu	His
					165					170					175	
40																
45																
50																
55																
60																
65																

ES 2 509 915 T3

	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	Asn	Val	Asp	Leu	Ala	Ala	Ala	Asp	Ile	Lys
				180					185					190		
5	Pro	Asp	Gly	Lys	Arg	His	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn
			195					200					205			
	Gln	Ala	Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Lys	Ala
		210					215					220				
10	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu	Val	Lys	Thr	Val	Asn	Gly	Ile	Arg
	225					230					235					240
	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala
15					245					250					255	
	Ala	Asp	Ile	Gly	Thr	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp
				260					265					270		
20	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Leu	Glu	Asp	Ser	Ile	Pro
			275					280					285			
	Gln	Asn	Gly	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Phe
25		290					295					300				
	Lys	Ala	Gly	Asp	Lys	Asp	Asn	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn
	305					310					315					320
30	Asp	Lys	Ile	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Val	Gln	Lys	Ile	Glu	Val	Asp	Gly
					325					330					335	
	Gln	Thr	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asn
				340					345					350		
35	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp
			355					360					365			
	Lys	Thr	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu
40		370					375					380				
	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Gly	Gly	Lys	Ala	Glu
	385					390					395					400
45	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	Arg	Leu	His
					405					410					415	
	Tyr	Ser	Ile	Asp	Phe	Thr	Lys	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu	His
50				420					425					430		
	Leu	Lys	Thr	Leu	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys
			435					440					445			
55	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly
		450					455					460				
	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala
	465					470					475					480
60	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His
					485					490					495	
	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln								
65					500											

ES 2 509 915 T3

<210> 86
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Conector

<400> 86

Gly Pro Asp Ser Asp Arg Leu Gln Gln Arg Arg
1 5 10

<210> 87
<211> 521
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Proteína de meningococo Tandem

<400> 87

ES 2 509 915 T3

	Gly	Pro	Asp	Ser	Asp	Arg	Leu	Gln	Gln	Arg	Arg	Val	Ala	Ala	Asp	Ile
	1				5					10					15	
5	Gly	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp
				20					25					30		
	Lys	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu
			35					40					45			
10	Lys	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly
		50					55					60				
15	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe
	65					70				75						80
	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu
					85					90					95	
20	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala
				100					105					110		
25	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile
			115					120					125			
	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala
		130					135					140				
30	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Asp	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe
	145					150					155					160
35	Ser	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala
					165					170					175	
	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln
				180					185					190		
40	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His
			195					200					205			
45	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr
		210					215					220				

50

55

60

65

ES 2 509 915 T3

	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	225		230		235		240
5	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly		245		250		255	
	Lys	Gln	Gly	Ser	Gly	Pro	Asp	Ser	Asp	Arg	Leu	Gln	Gln	Arg	Arg	Val	260		265		270		
10	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Thr	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	275		280		285		
15	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Leu	Glu	Asp	Ser	Ile	290		295		300		
	Pro	Gln	Asn	Gly	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	305		310		315		320
20	Phe	Lys	Ala	Gly	Asp	Lys	Asp	Asn	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys		325		330		335	
	Asn	Asp	Lys	Ile	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Val	Gln	Lys	Ile	Glu	Val	Asp		340		345		350	
25	Gly	Gln	Thr	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln		355		360		365	
30	Asn	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	370		375		380		
	Asp	Lys	Thr	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	385		390		395		400
35	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Gly	Gly	Lys	Ala		405		410		415	
40	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	Arg	Leu		420		425		430	
	His	Tyr	Ser	Ile	Asp	Phe	Thr	Lys	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu		435		440		445	
45	His	Leu	Lys	Thr	Leu	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	450		455		460		
	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	465		470		475		480
50	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg		485		490		495	
55	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val		500		505		510	
	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln								515		520				

<210> 88

60 <211> 514

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

65 <220>

<223> Proteína de meningococo Tandem

ES 2 509 915 T3

<400> 88

5	Gly 1	Pro	Asp	Ser 5	Asp	Arg	Leu	Gln	Gln 10	Arg	Arg	Val	Ala	Ala	Asp 15	Ile
	Gly	Ala	Gly 20	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu 25	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp 30	His	Lys	Asp
10	Lys	Ser 35	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr 40	Leu	Asp	Gln	Ser	Val 45	Arg	Lys	Asn	Glu
	Lys	Leu 50	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln 55	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr 60	Tyr	Gly	Asn	Gly
15	Asp 65	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly 70	Lys	Leu	Lys	Asn 75	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe 80
20	Asp	Phe	Ile	Arg 85	Gln	Ile	Glu	Val	Asp 90	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu 95
	Ser	Gly	Glu 100	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln 105	Asp	His	Ser	Ala	Val 110	Val	Ala
25	Leu	Gln 115	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn 120	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp 125	Ser	Leu	Ile
30	Asn 130	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val 135	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly 140	Glu	His	Thr	Ala
	Phe 145	Asn	Gln	Leu	Pro	Asp 150	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr 155	His	Gly	Lys	Ala	Phe 160
35	Ser	Ser	Asp	Asp 165	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr 170	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe 175	Ala
40	Ala	Lys	Gln 180	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu 185	His	Leu	Lys	Thr	Pro 190	Glu	Gln
	Asn	Val 195	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu 200	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu 205	Lys	Ser	His
45	Ala	Val 210	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr 215	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu 220	Glu	Lys	Gly	Thr
50	Tyr 225	His	Leu	Ala	Leu	Phe 230	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln 235	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser 240
	Ala	Thr	Val	Lys 245	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His 250	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly 255
55	Lys	Gln	Gly 260	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly 265	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly 270	Thr	Gly
	Leu	Ala	Asp 275	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro 280	Leu	Asp	His	Lys	Asp 285	Lys	Gly	Leu
60	Lys	Ser 290	Leu	Thr	Leu	Glu	Asp 295	Ser	Ile	Pro	Gln	Asn	Gly 300	Thr	Leu	Thr
65	Leu 305	Ser	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Phe	Lys 315	Ala	Gly	Asp	Lys	Asp 320

ES 2 509 915 T3

	Asn	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Ile	Ser	Arg	Phe	
					325					330					335		
5	Asp	Phe	Val	Gln	Lys	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Thr	Ile	Thr	Leu	Ala	
				340					345					350			
	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asn	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	
			355					360					365				
10	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Thr	Asp	Ser	Leu	Ile	
		370					375					380					
15	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	
	385					390					395					400	
	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Gly	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	
				405					410						415		
20	Ser	Ser	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	Arg	Leu	His	Tyr	Ser	Ile	Asp	Phe	Thr	
				420					425					430			
25	Lys	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Leu	Glu	Gln	
			435					440					445				
	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	
		450					455					460					
30	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	
	465					470					475					480	
35	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	
					485					490					495		
	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	
				500					505					510			
40	Lys	Gln															

<210> 89
 <211> 521
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Proteína de meningococo Tandem
 <400> 89

ES 2 509 915 T3

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

ES 2 509 915 T3

	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Val	Gln	Lys	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Thr	Ile	
					85					90					95		
5	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asn	His	Ser	Ala	
				100					105					110			
	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Thr	Asp	
			115					120					125				
10	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	
		130					135					140					
	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Gly	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	
15		145				150					155					160	
	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	Arg	Leu	His	Tyr	Ser	Ile	
				165						170					175		
20	Asp	Phe	Thr	Lys	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	
			180						185					190			
	Leu	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	
			195					200					205				
25	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	
		210					215					220					
	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	
30		225				230					235					240	
	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	
				245						250					255		
35	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln	Gly	Ser	Gly	Pro	Asp	Ser	Asp	Arg	Leu	Gln	Gln	
			260						265					270			
	Arg	Arg	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	
			275					280					285				
40	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	
		290					295					300					
	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	
45		305				310					315					320	
	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	
				325						330					335		
50	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	
			340						345					350			
	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	
55			355					360					365				
	Asp	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	
		370					375					380					
60	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	
		385				390					395					400	
	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Asp	Gly	Lys	Ala	
				405						410					415		
65																	

ES 2 509 915 T3

	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	
				420					425					430			
5	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	
			435					440					445				
	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	
10		450					455					460					
	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	
	465					470					475					480	
15	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	
					485					490					495		
	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	
20				500					505					510			
	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln								
			515					520									
25																	
	<210> 90																
	<211> 514																
	<212> PRT																
	<213> Secuencia Artificial																
30																	
	<220>																
	<223> Proteína de meningococo Tandem																
	<400> 90																
35																	
40																	
45																	
50																	
55																	
60																	
65																	

ES 2 509 915 T3

	Gly	Pro	Asp	Ser	Asp	Arg	Leu	Gln	Gln	Arg	Arg	Val	Ala	Ala	Asp	Ile
	1				5					10					15	
5	Gly	Thr	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp
				20					25					30		
	Lys	Gly	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Leu	Glu	Asp	Ser	Ile	Pro	Gln	Asn	Gly
10			35					40					45			
	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Phe	Lys	Ala	Gly
		50					55					60				
15	Asp	Lys	Asp	Asn	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Ile
	65					70					75					80
	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Val	Gln	Lys	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Thr	Ile
20					85					90					95	
	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asn	His	Ser	Ala
				100					105					110		
25	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Thr	Asp
			115					120					125			
	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu
30		130					135					140				
	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Gly	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly
	145					150					155					160
35	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	Arg	Leu	His	Tyr	Ser	Ile
					165					170					175	

40

45

50

55

60

65

ES 2 509 915 T3

	Asp	Phe	Thr	Lys	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	
				180					185					190			
5	Leu	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	
			195					200					205				
	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	
		210					215					220					
10	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	
	225					230					235					240	
	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	
15					245					250					255		
	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	
				260				265						270			
20	Gly	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	
			275					280					285				
	Lys	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	
		290					295					300					
25	Lys	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	
	305					310					315					320	
	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	
30					325					330					335		
	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	
				340					345					350			
35	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	
			355					360					365				
	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	
		370					375					380					
40	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	
	385					390					395					400	
	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Asp	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	
45					405					410					415		
	Ser	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	
				420					425					430			
50	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	
			435					440					445				
	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	
55					450			455				460					
	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	
						470					475					480	
60	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	
					485					490					495		
	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	
				500					505					510			
65																	

Lys Gln

5 <210> 91
 <211> 440
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Proteína de meningococo híbrida

 <400> 91

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 509 915 T3

	Cys	Val	Ser	Ala	Val	Ile	Gly	Ser	Ala	Ala	Val	Gly	Ala	Lys	Ser	Ala
	1				5					10					15	
5	Val	Asp	Arg	Arg	Thr	Thr	Gly	Ala	Gln	Thr	Asp	Asp	Asn	Val	Met	Ala
				20					25					30		
	Leu	Arg	Ile	Glu	Thr	Thr	Ala	Arg	Ser	Tyr	Leu	Arg	Gln	Asn	Asn	Gln
			35					40					45			
10	Thr	Lys	Gly	Tyr	Thr	Pro	Gln	Ile	Ser	Val	Val	Gly	Tyr	Asn	Arg	His
		50					55					60				
15	Leu	Leu	Leu	Leu	Gly	Gln	Val	Ala	Thr	Glu	Gly	Glu	Lys	Gln	Phe	Val
	65					70					75					80
	Gly	Gln	Ile	Ala	Arg	Ser	Glu	Gln	Ala	Ala	Glu	Gly	Val	Tyr	Asn	Tyr
					85					90					95	
20	Ile	Thr	Val	Ala	Ser	Leu	Pro	Arg	Thr	Ala	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Asp
				100					105					110		
25	Thr	Trp	Asn	Thr	Ser	Lys	Val	Arg	Ala	Thr	Leu	Leu	Gly	Ile	Ser	Pro
			115					120					125			
	Ala	Thr	Gln	Ala	Arg	Val	Lys	Ile	Val	Thr	Tyr	Gly	Asn	Val	Thr	Tyr
		130					135					140				
30	Val	Met	Gly	Ile	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Gln	Ala	Gln	Ile	Thr	Gln	Lys
	145					150					155					160
35	Val	Ser	Thr	Thr	Val	Gly	Val	Gln	Lys	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Gln	Asn
					165					170					175	
	Tyr	Val	Gln	Arg	Gly	Ser	Gly	Pro	Asp	Ser	Asp	Arg	Leu	Gln	Gln	Arg
				180					185					190		
40	Arg	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala
			195					200					205			
45	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln
		210					215					220				
	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu
	225					230					235					240
50	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn
					245					250					255	
55	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly
				260					265					270		
60																
65																

ES 2 509 915 T3

	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp
			275					280					285			
5	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp
		290					295					300				
10	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu
	305					310					315					320
	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Asp	Gly	Lys	Ala	Glu
					325					330					335	
15	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr
				340					345					350		
20	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His
			355					360					365			
25	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys
		370					375					380				
	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly
	385					390					395					400
30	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala
					405					410					415	
35	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His
				420					425					430		
	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln								
			435					440								
40	<210> 92															
	<211> 433															
	<212> PRT															
	<213> Secuencia Artificial															
45	<220>															
	<223> Proteína de meningococo híbrida															
50	<400> 92															
55																
60																
65																

ES 2 509 915 T3

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

ES 2 509 915 T3

	Thr	Trp	Asn	Thr	Ser	Lys	Val	Arg	Ala	Thr	Leu	Leu	Gly	Ile	Ser	Pro	
			115					120					125				
5	Ala	Thr	Gln	Ala	Arg	Val	Lys	Ile	Val	Thr	Tyr	Gly	Asn	Val	Thr	Tyr	
			130				135					140					
	Val	Met	Gly	Ile	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Gln	Ala	Gln	Ile	Thr	Gln	Lys	
	145					150					155					160	
10	Val	Ser	Thr	Thr	Val	Gly	Val	Gln	Lys	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Gln	Asn	
					165					170					175		
	Tyr	Val	Gln	Arg	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	
15				180				185						190			
	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	
			195					200					205				
20	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	
		210					215					220					
	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	
	225					230					235					240	
25	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	
					245					250					255		
	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	
30				260					265					270			
	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	
			275					280					285				
35	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	
		290					295					300					
	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	
40		305				310					315					320	
	Asn	Gln	Leu	Pro	Asp	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	
					325					330					335		
45	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	
				340					345					350			
	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	
			355					360					365				
50	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	
		370					375					380					
	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	
55		385				390					395					400	
	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	
				405						410					415		
60	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	
				420					425					430			
	Gln																

65

<210> 93
<211> 443
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5

<220>
<223> Proteína de meningococo híbrida

10

<400> 93

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 509 915 T3

	Cys	Val	Ser	Ala	Val	Ile	Gly	Ser	Ala	Ala	Val	Gly	Ala	Lys	Ser	Ala	
	1				5					10					15		
5	Val	Asp	Arg	Arg	Thr	Thr	Gly	Ala	Gln	Thr	Asp	Asp	Asn	Val	Met	Ala	
				20					25					30			
	Leu	Arg	Ile	Glu	Thr	Thr	Ala	Arg	Ser	Tyr	Leu	Arg	Gln	Asn	Asn	Gln	
10			35					40					45				
	Thr	Lys	Gly	Tyr	Thr	Pro	Gln	Ile	Ser	Val	Val	Gly	Tyr	Asn	Arg	His	
		50					55					60					
15	Leu	Leu	Leu	Leu	Gly	Gln	Val	Ala	Thr	Glu	Gly	Glu	Lys	Gln	Phe	Val	
	65					70					75					80	
	Gly	Gln	Ile	Ala	Arg	Ser	Glu	Gln	Ala	Ala	Glu	Gly	Val	Tyr	Asn	Tyr	
20					85					90					95		
	Ile	Thr	Val	Ala	Ser	Leu	Pro	Arg	Thr	Ala	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Asp	
				100					105					110			
25	Thr	Trp	Asn	Thr	Ser	Lys	Val	Arg	Ala	Thr	Leu	Leu	Gly	Ile	Ser	Pro	
			115					120					125				
	Ala	Thr	Gln	Ala	Arg	Val	Lys	Ile	Val	Thr	Tyr	Gly	Asn	Val	Thr	Tyr	
30			130				135					140					
	Val	Met	Gly	Ile	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Gln	Ala	Gln	Ile	Thr	Gln	Lys	
	145					150					155					160	
35	Val	Ser	Thr	Thr	Val	Gly	Val	Gln	Lys	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Gln	Asn	
					165					170					175		
	Tyr	Val	Gln	Arg	Gly	Ser	Gly	Pro	Asp	Ser	Asp	Arg	Leu	Gln	Gln	Arg	
40				180					185					190			
	Arg	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Thr	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	
			195					200					205				
45	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Leu	Glu	Asp	
		210					215					220					
50	Ser	Ile	Pro	Gln	Asn	Gly	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	
	225					230					235					240	
	Lys	Thr	Phe	Lys	Ala	Gly	Asp	Lys	Asp	Asn	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	
55					245					250					255		
	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Ile	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Val	Gln	Lys	Ile	Glu	
				260					265					270			
60	Val	Asp	Gly	Gln	Thr	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	
			275					280					285				

65

ES 2 509 915 T3

	Lys	Gln	Asn	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	
	290						295					300					
5	Asn	Pro	Asp	Lys	Thr	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	
	305					310					315					320	
	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Gly	Gly	
10					325					330					335		
	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	
				340					345					350			
15	Arg	Leu	His	Tyr	Ser	Ile	Asp	Phe	Thr	Lys	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Arg	
			355					360					365				
	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Leu	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	
20		370					375					380					
	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	
	385				390						395					400	
25	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	
					405					410					415		
	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	
30				420					425					430			
	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln						
35			435					440									

<210> 94

<211> 436

40 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

45 <223> Proteína de meningococo híbrida

<400> 94

50

55

60

65

ES 2 509 915 T3

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

ES 2 509 915 T3

	Ala Thr Gln Ala Arg Val Lys Ile Val Thr Tyr Gly Asn Val Thr Tyr	130	135	140
5	Val Met Gly Ile Leu Thr Pro Glu Glu Gln Ala Gln Ile Thr Gln Lys	145	150	155
	Val Ser Thr Thr Val Gly Val Gln Lys Val Ile Thr Leu Tyr Gln Asn	165	170	175
10	Tyr Val Gln Arg Gly Ser Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly	180	185	190
15	Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys	195	200	205
	Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile Pro Gln Asn Gly Thr	210	215	220
20	Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Phe Lys Ala Gly Asp	225	230	235
	Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Ile Ser	245	250	255
25	Arg Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val Asp Gly Gln Thr Ile Thr	260	265	270
30	Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His Ser Ala Val	275	280	285
	Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Thr Asp Ser	290	295	300
35	Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His	305	310	315
	Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys	325	330	335
40	Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser Ile Asp	340	345	350
45	Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr Leu	355	360	365
	Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys	370	375	380
50	Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys	385	390	395
	Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala	405	410	415
55	Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile	420	425	430
60	Ala Gly Lys Gln	435		

<210> 95

65 <211> 26

<212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 5 <223> Cebador de amplificación

 <400> 95
 cgcgatccg gccctgattc tgaccg 26

 10 <210> 96
 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 15 <220>
 <223> Cebador de amplificación

 <400> 96
 cccgctcgag ctgtttgccg gcgatgcc 28
 20
 <210> 97
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 25
 <220>
 <223> Cebador de amplificación

 <400> 97
 30 cgcgatccg gagggggtgg tgtcg 25

 <210> 98
 <211> 28
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador de amplificación

 <400> 98
 40 cccgctcgag ctgtttgccg gcgatgcc 28

 <210> 99
 <211> 26
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador de amplificación
 50
 <400> 99
 cgcgatccg gccctgattc tgaccg 26

 <210> 100
 55 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 60 <223> Cebador de amplificación

 <400> 100
 cccaagcttc tgtttgccgg cgatgcc 27

 65 <210> 101
 <211> 25

<212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 5 <223> Cebador de amplificación

 <400> 101
 cgcgatccg gagggggtgg tgtcg 25

 10 <210> 102
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 15 <220>
 <223> Cebador de amplificación

 <400> 102
 cccaagcttc tggtgccgg cgatgcc 27
 20
 <210> 103
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 25
 <220>
 <223> Cebador de amplificación

 <400> 103
 30 cgcgatccg gccctgattc tgaccg 26

 <210> 104
 <211> 27
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador de amplificación

 <400> 104
 40 cccaagcttc tggtgccgg cgatgcc 27

 <210> 105
 <211> 25
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador de amplificación
 50
 <400> 105
 cgcgatccg gagggggtgg tgtcg 25

 <210> 106
 55 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 60 <223> Cebador de amplificación

 <400> 106
 cccaagcttc tggtgccgg cgatgcc 27

 <210> 107
 65 <211> 26

<212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 5 <223> Cebador de amplificación

 <400> 107
 cgcgatccg gccctgattc tgaccg 26

 10 <210> 108
 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 15 <220>
 <223> Cebador de amplificación

 <400> 108
 cccgctcgag ctgtttgccg gcgatgcc 28
 20
 <210> 109
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 25
 <220>
 <223> Cebador de amplificación

 <400> 109
 30 cgcgatccg gagggggtgg tgtcg 25

 <210> 110
 <211> 28
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador de amplificación

 <400> 110
 40 cccgctcgag ctgtttgccg gcgatgcc 28

 <210> 111
 <211> 26
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador de amplificación
 50
 <400> 111
 cgcgatccg gccctgattc tgaccg 26

 <210> 112
 55 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 60 <223> Cebador de amplificación

 <400> 112
 cccgctcgag ctgtttgccg gcgatgcc 28

 65 <210> 113
 <211> 25

<212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 5 <223> Cebador de amplificación

 <400> 113
 cgcgatccg gagggggtgg tgtcg 25

 10 <210> 114
 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 15 <220>
 <223> Cebador de amplificación

 <400> 114
 cccgctcgag ctgttgccg gcgatgcc 28
 20
 <210> 115
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 25
 <220>
 <223> Cebador de amplificación

 <400> 115
 30 cgcgatccg gccctgattc tgaccg 26

 <210> 116
 <211> 27
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador de amplificación

 <400> 116
 40 cccaagcttc tgttgccgg cgatgcc 27

 <210> 117
 <211> 25
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador de amplificación
 50
 <400> 117
 cgcgatccg gagggggtgg tgtcg 25

 <210> 118
 55 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 60 <223> Cebador de amplificación

 <400> 118
 cccaagcttc tgttgccgg cgatgcc 27

 <210> 119
 65 <211> 32

<212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 5 <223> Cebador de amplificación

 <400> 119
 cgcgatccc atatgggccc tgattctgac cg 32

 10 <210> 120
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 15 <220>
 <223> Cebador de amplificación

 <400> 120
 cgcgatccc tgttgccgg cgatgcc 27
 20
 <210> 121
 <211> 32
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 25
 <220>
 <223> Cebador de amplificación

 <400> 121
 30 cgcgatccc atatgggccc tgattctgac cg 32

 <210> 122
 <211> 27
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador de amplificación

 <400> 122
 40 cgcgatccc tgttgccgg cgatgcc 27

 <210> 123
 <211> 274
 45 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

 <400> 123
 50
 Met Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Ser Leu Thr Ala Ala Leu Ile
 1 5 10 15

 Leu Thr Ala Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly
 55

 60

 65

ES 2 509 915 T3

	20	25	30
5	Ala Gly Leu 35	Ala Asp Ala Leu Thr 40	Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys 45
	Ser Leu Gln Ser Leu Thr 50	Leu Asp Gln Ser Val Arg 55	Lys Asn Glu Lys 60
10	Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly 65	Ala Glu Lys Thr Tyr Gly 70	Asn Gly Asp 80
	Ser Leu Asn Thr 85	Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp 90	
15	Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser 100		110
20	Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu 115		125
	Gln Thr Glu Gln Val Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala 130		140
25	Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe 145		160
30	Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe 165		175
	Gly Ser Asp Asp Ala Ser Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala 180		190
35	Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Leu Glu Leu 195		205
40	Asn Val Asp Leu Ala Ala Ser Asp Ile Lys Pro Asp Lys Lys Arg His 210		220
	Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser 225		240
45	Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser 245		255
50	Ala Glu Val Glu Thr Ala Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala 260		270
	Lys Gln		

<210> 124

55 <211> 274

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 124

60

65

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Phe	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Ile	
	1				5					10					15		
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	
				20					25					30			
	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	
10				35					40					45			
	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	
		50					55					60					
15	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	
	65					70					75					80	
	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	
20					85					90					95		
	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	
				100					105					110			
25	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Leu	
			115					120					125				
	Gln	Thr	Glu	Gln	Glu	Gln	Asp	Pro	Glu	His	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	
30				130			135						140				
	Lys	Arg	Arg	Phe	Lys	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	
	145					150					155					160	
35	Asp	Lys	Leu	Pro	Lys	Asp	Val	Met	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	
					165					170					175		
	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	
40				180					185					190			
	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	
			195					200					205				
45	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Thr	Ala	Tyr	Ile	Lys	Pro	Asp	Glu	Lys	His	His	
		210					215					220					
	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Asp	Glu	Lys	Gly	Ser	
50	225					230					235					240	
	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Gln	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	
					245					250					255		
55	Ala	Glu	Val	Glu	Thr	Ala	Asn	Gly	Ile	His	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	
				260					265					270			
	Lys	Gln															
60	<210>	125															
	<211>	274															
	<212>	PRT															
	<213>	Neisseria meningitidis															
65	<400>	125															

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Thr	Ala	Leu	Ile
	1				5					10					15	
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly
				20					25					30		
	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys
10			35					40					45			
	Gly	Leu	Gln	Ser	Leu	Met	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys
		50					55					60				
15	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp
	65					70					75					80
	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp
20					85					90					95	
	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser
				100					105					110		
25	Gly	Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Leu
			115					120					125			
	Gln	Thr	Glu	Gln	Val	Gln	Asp	Ser	Glu	Asp	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala
30			130				135					140				
	Lys	Arg	Gln	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe
	145					150					155					160
35	Asp	Lys	Leu	Pro	Lys	Asp	Val	Met	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe
					165					170					175	
	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala
40				180					185					190		
	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu
			195					200					205			
45	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Tyr	Ile	Lys	Pro	Asp	Glu	Lys	His	His
		210					215					220				
	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Asp	Glu	Lys	Gly	Ser
50		225				230					235					240
	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Gln	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser
				245						250					255	
55	Ala	Glu	Val	Glu	Thr	Ala	Asn	Gly	Ile	Gln	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala
				260					265					270		
	Lys	Gln														
60	<210> 126															
	<211> 274															
	<212> PRT															
	<213> Neisseria meningitidis															
65	<400> 126															

ES 2 509 915 T3

5	Met	Asn	Arg	Thr	Thr	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Ile	1	5	10	15
	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	20	25	30	
10	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	35	40	45	
	Gly	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	50	55	60	
15	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	65	70	75	80
20	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	85	90	95	
	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asn	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	100	105	110	
25	Gly	Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Leu	115	120	125	
30	Gln	Thr	Glu	Gln	Val	Gln	Asp	Ser	Glu	His	Ser	Arg	Lys	Met	Val	Ala	130	135	140	
	Lys	Arg	Gln	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	145	150	155	160
35	Asp	Lys	Leu	Pro	Lys	Gly	Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	165	170	175	
40	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	180	185	190	
	Ala	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	195	200	205	
45	Asn	Val	Asp	Leu	Ala	Ala	Ala	Tyr	Ile	Lys	Pro	Asp	Glu	Lys	His	His	210	215	220	
50	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Asp	Glu	Lys	Gly	Ser	225	230	235	240
	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Gln	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	245	250	255	
55	Ala	Glu	Val	Lys	Thr	Ala	Asn	Gly	Ile	Arg	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	260	265	270	
60	Lys	Gln																		
	<210>	127																		
	<211>	274																		
	<212>	PRT																		
	<213>	Neisseria meningitidis																		
65	<400>	127																		

ES 2 509 915 T3

5	Met Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Ser Leu Thr Ala Ala Leu Ile	1 5 10 15
	Leu Thr Ala Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly	20 25 30
10	Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys	35 40 45
	Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys	50 55 60
15	Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp	65 70 75 80
20	Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp	85 90 95
	Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser	100 105 110
25	Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe	115 120 125
30	Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala	130 135 140
	Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe	145 150 155 160
35	Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe	165 170 175
40	Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala	180 185 190
	Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu	195 200 205
45	Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His	210 215 220
	Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser	225 230 235 240
50	Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser	245 250 255
55	Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala	260 265 270
	Lys Gln	
60	<210> 128 <211> 274 <212> PRT <213> Neisseria meningitidis	
65	<400> 128	

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Thr	Ala	Leu	Ile	
	1				5					10					15		
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Thr	Ala	Asp	Ile	Gly	
				20					25					30			
	Thr	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	
			35					40					45				
10	Gly	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Leu	Glu	Asp	Ser	Ile	Ser	Gln	Asn	Gly	Thr	
		50					55					60					
	Leu	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	
15	65					70					75					80	
	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	
					85					90					95		
20	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Lys	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	
					100					105					110		
25	Gly	Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Leu	
			115					120					125				
	Gln	Thr	Glu	Gln	Val	Gln	Asp	Ser	Glu	Asp	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	
		130					135					140					
30	Lys	Arg	Gln	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	
	145					150					155					160	
	Asp	Lys	Leu	Pro	Lys	Gly	Gly	Ser	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	
35					165					170					175		
	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	
				180					185					190			
40	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	
			195					200					205				
	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Thr	Ala	Tyr	Ile	Lys	Pro	Asp	Glu	Lys	His	His	
45			210				215					220					
	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Asp	Glu	Lys	Gly	Ser	
	225					230					235					240	
50	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Gln	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	
					245					250					255		
	Ala	Glu	Val	Glu	Thr	Ala	Asn	Gly	Ile	His	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	
				260					265					270			
55	Lys	Gln															

<210> 129

<211> 274

60 <212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 129

65

ES 2 509 915 T3

5 Met Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Phe Ser Leu Thr Ala Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Thr Ala Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly
 20 25 30
 10 Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys
 35 40 45
 Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys
 50 55 60
 15 Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp
 65 70 75 80
 20 Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp
 85 90 95
 Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Lys Leu Ile Thr Leu Glu Ser
 100 105 110
 25 Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu
 115 120 125
 30 Gln Thr Glu Gln Val Gln Asp Ser Glu Asp Ser Gly Lys Met Val Ala
 130 135 140
 Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe
 145 150 155 160
 35 Asp Lys Leu Pro Lys Gly Gly Ser Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe
 165 170 175
 40 Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala
 180 185 190
 Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu
 195 200 205
 45 Asn Val Glu Leu Ala Thr Ala Tyr Ile Lys Pro Asp Glu Lys Arg His
 210 215 220
 50 Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly Ser
 225 230 235 240
 Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser
 245 250 255
 55 Ala Glu Val Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu Ala Ala
 260 265 270
 Lys Gln
 60 <210> 130
 <211> 274
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 65 <400> 130

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Ile	
	1				5					10					15		
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	
				20					25					30			
	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	
			35					40					45				
10	Gly	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	
		50					55					60					
15	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	
	65					70					75					80	
	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	
					85					90					95		
20	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	
				100					105					110			
25	Gly	Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Leu	
			115					120					125				
	Gln	Thr	Glu	Gln	Val	Gln	Asp	Ser	Glu	Asp	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	
							135					140					
30	Lys	Arg	Gln	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	
	145					150					155					160	
35	Asp	Lys	Leu	Pro	Lys	Gly	Gly	Ser	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	
					165					170					175		
	Ser	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	
				180					185					190			
40	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	
			195					200					205				
45	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Thr	Ala	Tyr	Ile	Lys	Pro	Asp	Glu	Lys	Arg	His	
		210					215					220					
	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Asp	Glu	Lys	Gly	Ser	
	225					230					235					240	
50	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Gln	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	
					245					250					255		
55	Ala	Glu	Val	Glu	Thr	Ala	Asn	Gly	Ile	Gln	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	
				260					265					270			
	Lys	Gln															
60	<210>	131															
	<211>	273															
	<212>	PRT															
	<213>	Neisseria meningitidis															
65	<400>	131															

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Ile
	1				5					10					15	
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly
				20					25					30		
	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys
			35					40					45			
10	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys
		50					55					60				
	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp
15	65					70					75					80
	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp
					85					90					95	
20	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser
				100					105					110		
	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu
25			115					120					125			
	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn
		130					135					140				
30	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe
	145					150						155				160
	Asn	Gln	Leu	Pro	Val	Asp	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser
35					165					170					175	
	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala
				180					185					190		
40	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn
		195						200					205			
	Val	Glu	Leu	Ala	Ser	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala
45		210					215					220				
	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr
	225					230					235					240
50	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala
					245					250					255	
	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys
55				260					265					270		
	Gln															

<210> 132

60 <211> 273

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 132

65

ES 2 509 915 T3

Met Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Ser Leu Thr Ala Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 5 Leu Thr Ala Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly
 20 25 30
 Ala Arg Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys
 35 40 45
 10 Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys
 50 55 60
 15 Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp
 65 70 75 80
 Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp
 85 90 95
 20 Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser
 100 105 110
 25 Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu
 115 120 125
 Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn
 130 135 140
 30 Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe
 145 150 155 160
 35 Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser
 165 170 175
 Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala
 180 185 190
 40 Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn
 195 200 205
 45 Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala
 210 215 220
 Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr
 225 230 235 240
 50 His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala
 245 250 255
 55 Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys
 260 265 270
 Gln

<210> 133

<211> 273

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 133

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Thr	Ala	Leu	Ile	
	1				5					10					15		
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	
				20					25					30			
	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	
			35					40					45				
10	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	
		50					55					60					
	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	
15	65					70					75					80	
	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	
					85				90						95		
20	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	
				100					105					110			
	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	
			115					120					125				
25	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	
		130					135					140					
	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	
30	145					150					155					160	
	Asn	Gln	Leu	Pro	Gly	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	
					165					170					175		
35	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	
				180					185					190			
	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	
40			195					200					205				
	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	
		210					215					220					
45	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	
	225					230					235					240	
	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	
				245						250					255		
50	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	
				260					265					270			

Gln

55
 <210> 134
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 60
 <400> 134

65

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Thr	Ala	Leu	Ile	
	1				5					10					15		
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	
				20					25					30			
	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	
			35					40					45				
10	Gly	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	
		50					55					60					
	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	
15	65					70					75					80	
	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	
					85					90					95		
20	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	
				100					105					110			
	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	
			115					120					125				
25	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	
		130					135					140					
	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	
30	145					150					155					160	
	Asn	Gln	Leu	Pro	Asp	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	
					165					170					175		
35	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	
				180					185					190			
	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	
40				195					200					205			
	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	
		210					215					220					
45	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	
	225					230					235					240	
	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	
50					245					250					255		
	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	
				260					265					270			
55	Gln																

<210> 135

<211> 273

<212> PRT

60 <213> Neisseria meningitidis

<400> 135

65

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Thr	Ala	Leu	Ile	
	1				5					10					15		
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	
				20					25					30			
	Thr	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	
			35					40					45				
10	Gly	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	
		50					55					60					
	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	
15	65					70					75					80	
	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	
					85					90					95		
20	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	
				100					105					110			
	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	
			115					120					125				
25	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	
		130					135					140					
	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	
30	145					150					155					160	
	Asn	Gln	Leu	Pro	Ser	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	
					165					170					175		
35	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	
				180					185					190			
	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	
			195					200					205				
40	Val	Glu	Leu	Ala	Ser	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	
		210					215					220					
	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Gly	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	
45	225					230					235					240	
	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	
					245					250					255		
50	Thr	Val	Lys	Ile	Arg	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	
				260					265					270			

Gln

55 <210> 136
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

60 <400> 136

65

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Ile	
	1				5					10					15		
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	
				20					25					30			
	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	
			35					40					45				
10	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	
		50					55					60					
	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	
15	65					70					75					80	
	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	
					85					90					95		
20	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	
				100					105					110			
	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	
			115					120					125				
25	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	
		130					135					140					
	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	
30	145					150					155					160	
	Asn	Gln	Leu	Pro	Ser	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	
					165					170					175		
35	Phe	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	
				180					185					190			
	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	
			195					200					205				
40	Val	Glu	Leu	Ala	Ser	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	
		210					215					220					
	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Gly	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	
45	225					230					235					240	
	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	
					245					250					255		
50	Thr	Val	Lys	Ile	Arg	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	
				260					265					270			
	Gln																
55	<210>	137															
	<211>	273															
	<212>	PRT															
	<213>	Neisseria meningitidis															
60	<400>	137															
65																	

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Phe	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Ile
	1				5					10					15	
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly
				20					25					30		
	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys
			35					40					45			
10	Gly	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys
		50					55					60				
15	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp
	65					70					75					80
	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp
					85					90					95	
20	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser
				100					105					110		
	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu
25			115					120					125			
	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn
		130					135					140				
30	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe
	145					150					155					160
	Asn	Gln	Leu	Pro	Ser	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser
35				165						170					175	
	Ser	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	Arg	Leu	His	Tyr	Ser	Ile	Asp	Phe	Thr	Lys
				180					185					190		
40	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn
			195					200					205			
	Val	Glu	Leu	Ala	Ser	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala
		210					215					220				
45	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Gly	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr
	225					230					235					240
	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala
50					245					250					255	
	Thr	Val	Lys	Ile	Arg	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys
				260					265					270		
55	Gln															

<210> 138

<211> 281

<212> PRT

60 <213> Neisseria meningitidis

<400> 138

65

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Thr	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Ile	
	1				5					10					15		
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	
				20					25					30			
	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Thr	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	
			35					40					45				
10	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Leu	Glu	Asp	Ser	Ile	
		50					55					60					
	Pro	Gln	Asn	Gly	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	
15		65				70					75					80	
	Phe	Lys	Ala	Gly	Asp	Lys	Asp	Asn	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	
				85						90					95		
20	Asn	Asp	Lys	Ile	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Val	Gln	Lys	Ile	Glu	Val	Asp	
				100					105					110			
	Gly	Gln	Thr	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	
25			115					120					125				
	Asn	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	
		130					135					140					
30	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	
		145				150					155					160	
	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Gly	Asp	Lys	Ala	
					165					170					175		
35	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	Arg	Leu	
				180					185					190			
	His	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Thr	Asn	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu	
40			195					200					205				
	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Leu	Asn	Val	Asp	Leu	Ala	Ser	Ala	Glu	Leu	
		210					215					220					
45	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	
		225				230					235					240	
	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	
				245						250					255		
50	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	
					260					265						270	
55	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln								
			275					280									

<210> 139

<211> 250

60 <212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 139

65

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Thr	Ala	Leu	Ile	
	1				5					10					15		
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	
				20					25					30			
	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	
			35					40					45				
10	Gly	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	
		50					55					60					
15	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	
	65					70					75					80	
	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	
					85					90					95		
20	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	
				100					105					110			
25	Gly	Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Phe	
			115					120					125				
	Gln	Thr	Glu	Gln	Ile	Gln	Asp	Ser	Glu	His	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	
		130					135					140					
30	Lys	Arg	Gln	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	
	145					150					155					160	
35	Asp	Lys	Leu	Pro	Glu	Gly	Gly	Arg	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	
					165					170					175		
	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	
				180					185					190			
40	Ala	Lys	Gln	Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	
			195					200					205				
45	Asn	Val	Asp	Leu	Ala	Ala	Ala	Asp	Ile	Lys	Pro	Asp	Gly	Lys	Arg	His	
		210					215					220					
	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Ala	Glu	Lys	Gly	Ser	
	225					230					235					240	
50	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Lys	Ala							
					245					250							

55 <210> 140
 <211> 282
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

60 <400> 140

65

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Thr	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Ile	
	1				5					10					15		
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	
				20					25					30			
	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	
			35					40					45				
10	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Leu	Glu	Asp	Ser	Ile	
		50					55					60					
	Ser	Gln	Asn	Gly	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Arg	Thr	
15	65					70					75					80	
	Phe	Lys	Ala	Gly	Asp	Lys	Asp	Asn	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	
					85					90					95		
20	Asn	Asp	Lys	Ile	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	
				100					105					110			
	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	
25			115					120					125				
	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Leu	Gln	Thr	Glu	Gln	Val	Gln	Asp	Ser	
		130					135					140					
30	Glu	His	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	Lys	Arg	Gln	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	
	145					150					155					160	
	Ile	Val	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	Gly	Lys	Leu	Pro	Lys	Asp	Val	Met	
					165					170					175		
35	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	
				180					185					190			
40	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	
			195					200					205				
	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	Asn	Val	Asp	Leu	Ala	Ala	Ala	Asp	
		210					215				220						
45	Ile	Lys	Pro	Asp	Glu	Lys	His	His	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	
	225					230					235					240	
	Tyr	Asn	Gln	Ala	Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	
50					245					250					255		
	Gln	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu	Val	Glu	Thr	Ala	Asn	Gly	
				260					265					270			
55	Ile	Arg	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	Gln							
			275					280									

<210> 141

<211> 275

<212> PRT

60 <213> Neisseria meningitidis

<400> 141

65

ES 2 509 915 T3

	Met	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Ile
	1				5				10						15	
5	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp
				20					25					30		
	Ile	Gly	Thr	Gly	Leu	Ala	Tyr	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys
10			35					40					45			
	Asp	Lys	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn
	50						55				60					
15	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn
	65					70					75					80
	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg
20					85					90					95	
	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu
				100					105					110		
25	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	Ala	Val	Val
			115					120					125			
	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu
30							135					140				
	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr
	145					150					155					160
35	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Gly	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala
					165					170					175	
	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	Arg	Leu	His	Tyr	Ser	Ile	Asp	Phe
				180					185					190		
40	Thr	Lys	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu
			195					200					205			
	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ser	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser
45		210					215					220				
	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Gly	Glu	Glu	Lys	Gly
	225					230					235					240
50	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly
					245					250					255	
	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Arg	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala
55				260					265					270		
	Gly	Lys	Gln													
			275													
60	<210> 142															
	<211> 757															
	<212> PRT															
	<213> Secuencia Artificial															
65	<220>															

ES 2 509 915 T3

<223> Proteína de meningococo Tandem

<400> 142

5 Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 509 915 T3

	1				5					10					15	
	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser
				20					25					30		
5																
	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys
			35				40						45			
10	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp
		50					55					60				
	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln
	65					70				75						80
15	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His
					85					90					95	
	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Phe	Gln	Thr	Glu	Gln	Ile	Gln	Asp	Ser	Glu	His
				100					105					110		
20																
	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	Lys	Arg	Gln	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala
			115					120					125			
25	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	Asp	Lys	Leu	Pro	Glu	Gly	Gly	Arg	Ala	Thr
		130					135					140				
	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr
	145					150					155					160
30	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Glu	His
					165					170					175	
	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	Asn	Val	Asp	Leu	Ala	Ala	Ala	Asp	Ile	Lys
				180					185					190		
35																
	Pro	Asp	Gly	Lys	Arg	His	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn
			195					200					205			
40	Gln	Ala	Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Lys	Ala
		210					215					220				
	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu	Val	Lys	Thr	Val	Asn	Gly	Ile	Arg
	225					230					235					240
45	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala
					245					250					255	
	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp
				260					265					270		
50																
	His	Lys	Asp	Lys	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg
			275					280					285			
55	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr
		290					295					300				
	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val
	305					310					315					320
60	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile
					325					330					335	
65	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	Ala

ES 2 509 915 T3

				340					345					350					
	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp			
			355					360					365						
5																			
	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu			
		370					375					380							
10	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Asp	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly			
	385					390					395					400			
	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile			
					405					410					415				
15																			
	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr			
				420					425					430					
20	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu			
			435					440					445						
	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu			
		450					455					460							
25																			
	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile			
	465					470					475					480			
	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly			
					485					490					495				
30																			
	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile			
				500					505					510					
35	Gly	Thr	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp			
			515					520					525						
	Lys	Gly	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Leu	Glu	Asp	Ser	Ile	Pro	Gln	Asn	Gly			
		530					535					540							
40																			
	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Phe	Lys	Ala	Gly			
	545					550					555					560			
	Asp	Lys	Asp	Asn	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Ile			
					565					570					575				
45																			
	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Val	Gln	Lys	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Thr	Ile			
				580					585					590					
50	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asn	His	Ser	Ala			
			595					600					605						
	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Thr	Asp			
			610				615					620							
55																			
	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu			
	625					630					635					640			
	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Gly	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly			
					645					650					655				
60																			
	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	Arg	Leu	His	Tyr	Ser	Ile			
				660					665					670					
65	Asp	Phe	Thr	Lys	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr			

ES 2 509 915 T3

[illegible]

ES 2 509 915 T3

	Met	Lys	His	Phe	Pro	Ser	Lys	Val	Leu	Thr	Thr	Ala	Ile	Leu	Ala	Thr	
	1				5					10					15		
5	Phe	Cys	Ser	Gly	Ala	Leu	Ala	Ala	Thr	Asn	Asp	Asp	Asp	Val	Lys	Lys	
				20					25					30			
	Ala	Ala	Thr	Val	Ala	Ile	Ala	Ala	Ala	Tyr	Asn	Asn	Gly	Gln	Glu	Ile	
10			35					40					45				
	Asn	Gly	Phe	Lys	Ala	Gly	Glu	Thr	Ile	Tyr	Asp	Ile	Asp	Glu	Asp	Gly	
		50					55					60					
15	Thr	Ile	Thr	Lys	Lys	Asp	Ala	Thr	Ala	Ala	Asp	Val	Glu	Ala	Asp	Asp	
	65					70					75					80	
	Phe	Lys	Gly	Leu	Gly	Leu	Lys	Lys	Val	Val	Thr	Asn	Leu	Thr	Lys	Thr	
20					85					90					95		
	Val	Asn	Glu	Asn	Lys	Gln	Asn	Val	Asp	Ala	Lys	Val	Lys	Ala	Ala	Glu	
				100					105					110			
25	Ser	Glu	Ile	Glu	Lys	Leu	Thr	Thr	Lys	Leu	Ala	Asp	Thr	Asp	Ala	Ala	
			115					120					125				
	Leu	Ala	Asp	Thr	Asp	Ala	Ala	Leu	Asp	Ala	Thr	Thr	Asn	Ala	Leu	Asn	
30		130					135					140					
	Lys	Leu	Gly	Glu	Asn	Ile	Thr	Thr	Phe	Ala	Glu	Glu	Thr	Lys	Thr	Asn	
35	145					150					155					160	
	Ile	Val	Lys	Ile	Asp	Glu	Lys	Leu	Glu	Ala	Val	Ala	Asp	Thr	Val	Asp	
					165					170					175		
40	Lys	His	Ala	Glu	Ala	Phe	Asn	Asp	Ile	Ala	Asp	Ser	Leu	Asp	Glu	Thr	
				180					185					190			
	Asn	Thr	Lys	Ala	Asp	Glu	Ala	Val	Lys	Thr	Ala	Asn	Glu	Ala	Lys	Gln	
45			195					200					205				
	Thr	Ala	Glu	Glu	Thr	Lys	Gln	Asn	Val	Asp	Ala	Lys	Val	Lys	Ala	Ala	
50																	
55																	
60																	
65																	

ES 2 509 915 T3

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

<210> 144

<211> 6

<212> PRT

45 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Conector de glicina

50 <400> 144

Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una composición inmunogénica que comprende: (i) una proteína que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 42 y/o que comprende una secuencia de aminoácidos consistente de un fragmento de al menos 80 aminoácidos contiguos de la SEQ ID NO: 42, **caracterizada porque** la proteína es una lipoproteína; y (ii) un adyuvante de sal de aluminio.
2. La composición según la reivindicación 1, en la que el adyuvante de sal de aluminio es un adyuvante de fosfato de aluminio.
3. La composición según la reivindicación 2, en la que el adyuvante de fosfato de aluminio es un adyuvante de hidroxifosfato de aluminio.
4. La composición según la reivindicación 1, en la que el adyuvante de sal de aluminio es un adyuvante de hidróxido de aluminio.
5. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la proteína de (i) comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 96% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 42.
6. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la proteína de (i) comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 97% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 42.
7. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un antígeno de *Neisseria* distinto a una proteína NMB 1870.
8. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende: (i) un antígeno sacárido del serogrupo A, C, W135 y/o Y de la *N.meningitidis*; y/o (ii) un antígeno sacárido de la *Haemophilus influenzae* Tipo B; en la que el(los) antígeno(s) sacárido(s) y/o (ii) es/están conjugados con una o más proteínas portadoras.
9. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso como un medicamento.

FIGURA 1

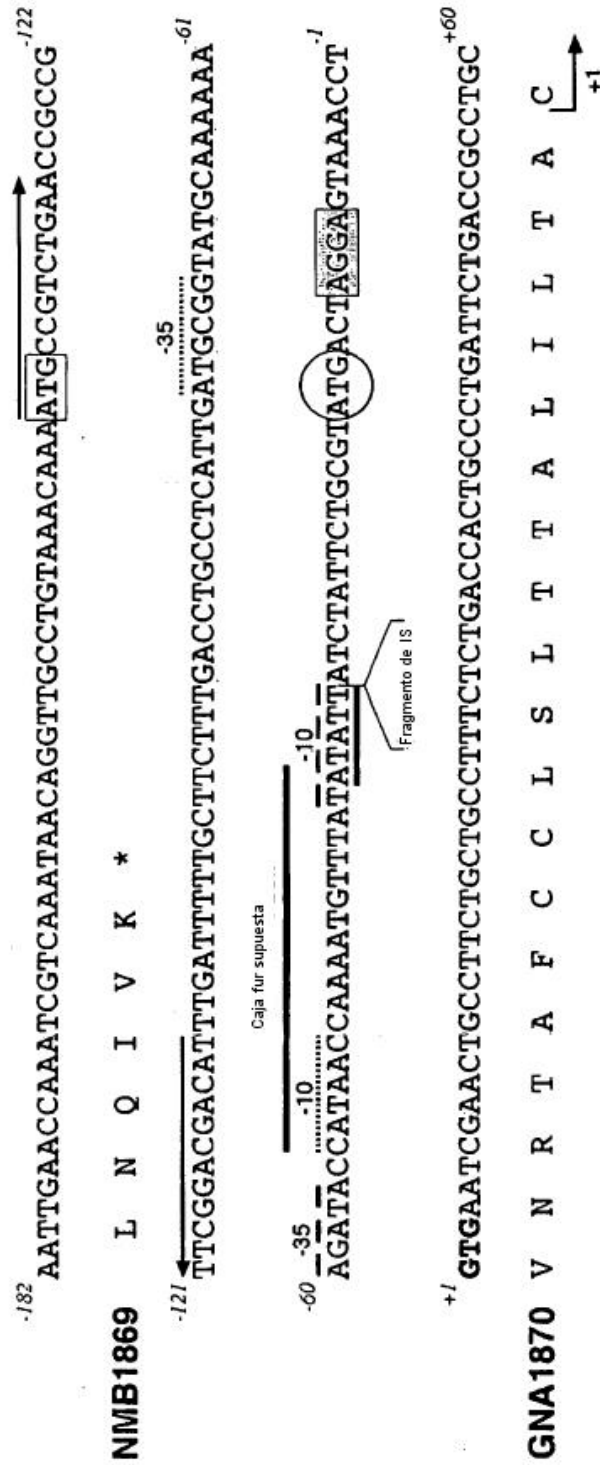


Figura 2

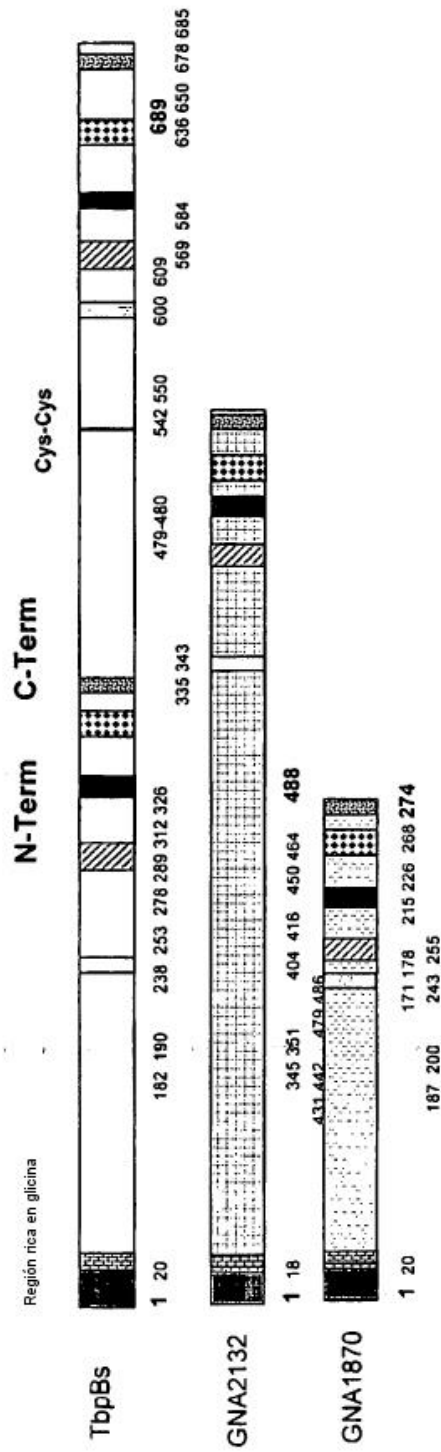


FIGURA 3

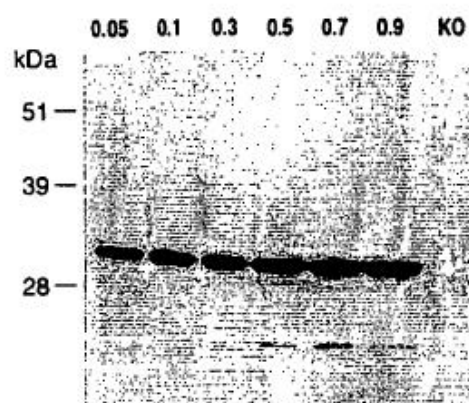


FIGURA 4

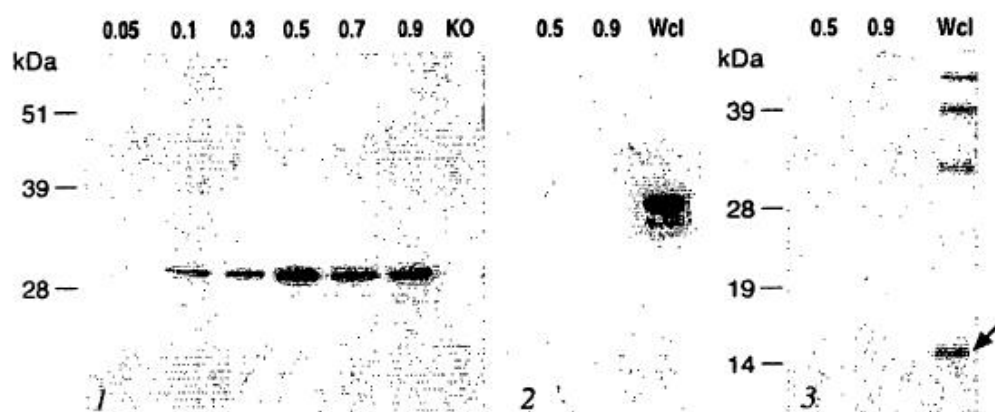


FIGURA 5

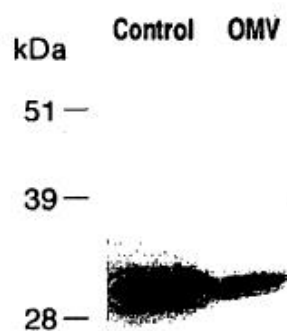


FIGURA 6

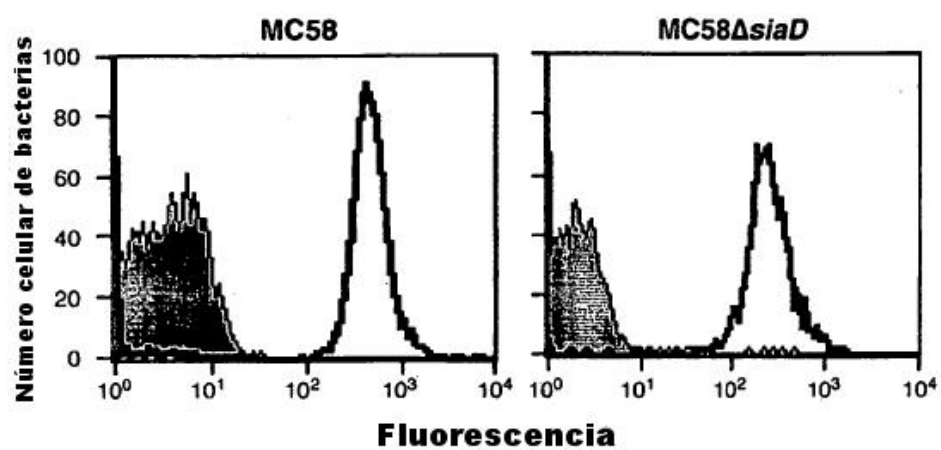


FIGURA 7

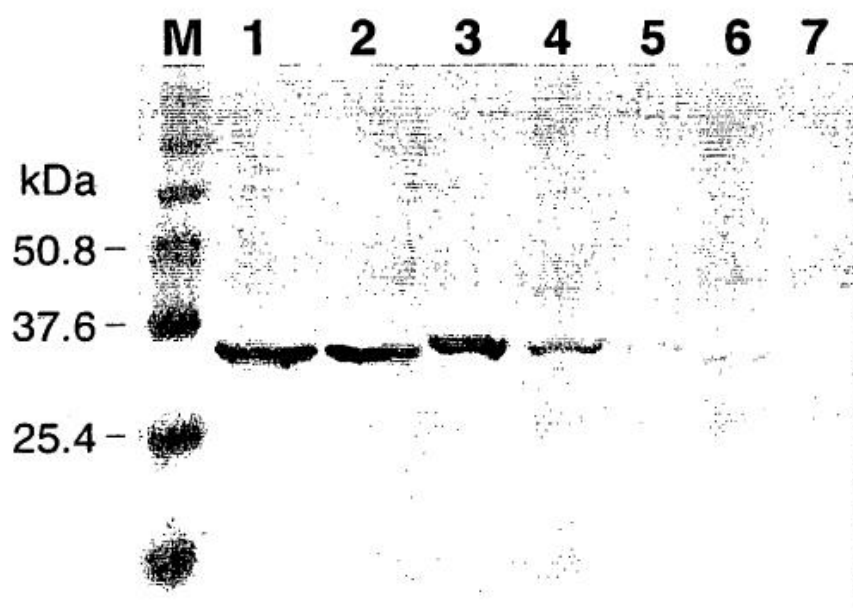


FIGURA 8

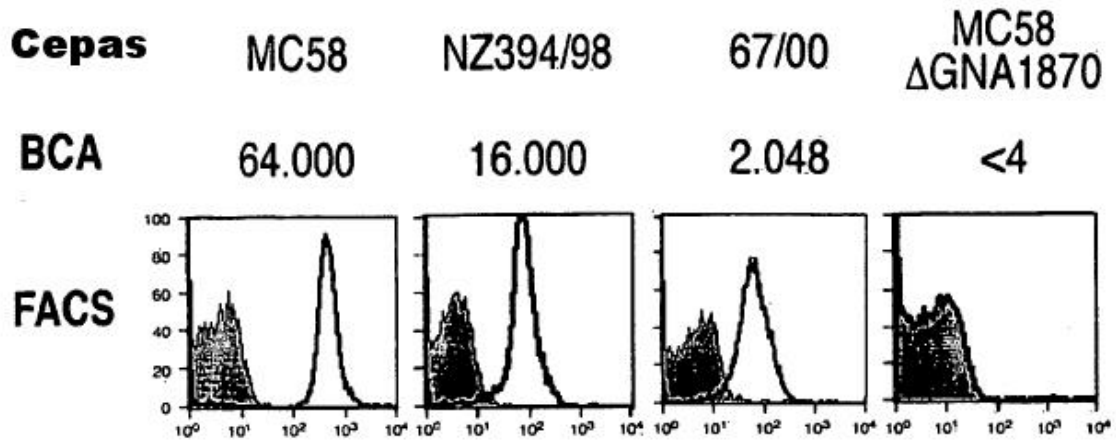


FIGURA 9

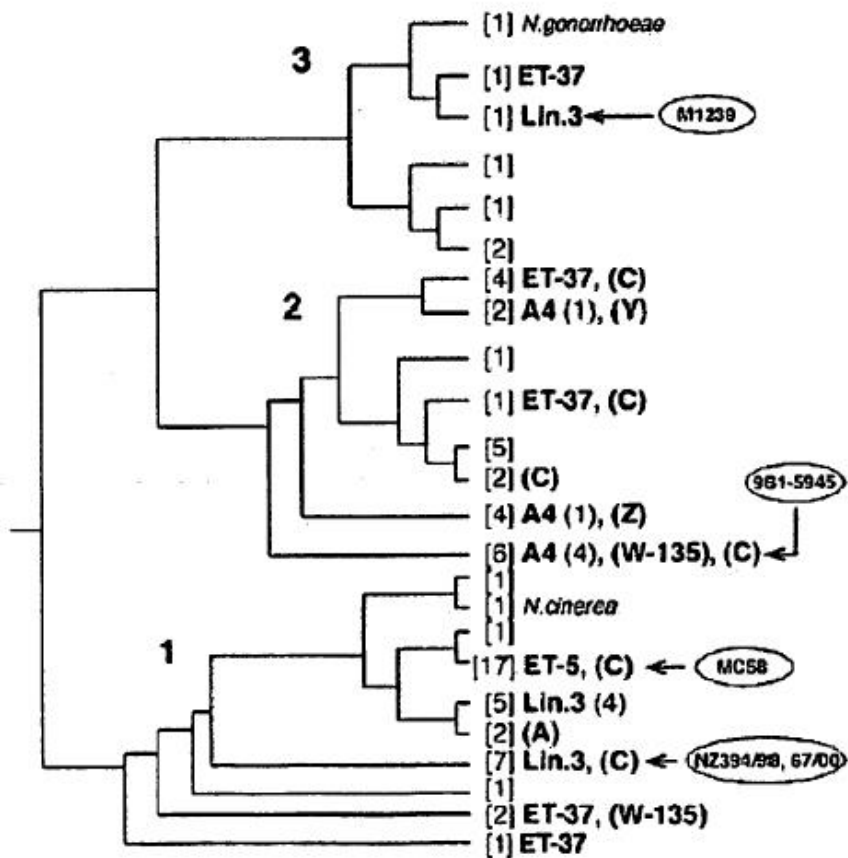


FIGURA 10

1

tipo 1 -19: VNRTAFCCLSLTTALILTACS.....SGGGGVAADIGAGLADALTAPLDH: 26
tipo 2 -19: VNRTAFCCLSLTTALILTACS.....SGGGGVAADIGAGLADALTAPLDH: 26
tipo 3 -19: VNRTAFCCLSLTTALILTACS.....SGGGGVAADIGAGLADALTAPLDH: 31

tipo 1 27: KDKGLQSLTLDQSVRKNEKLKLAQAQAEKTYGNGD...SLNTCKLKNDKV: 73
tipo 2 27: KDKSLQSLTLDQSVRKNEKLKLAQAQAEKTYGNGD...SLNTCKLKNDKV: 73
tipo 3 32: KDKGLKSLTLDQSVRKNEKLKLAQAQAEKTYGNGD...SLNTCKLKNDKV: 81

tipo 1 74: SRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQYKQSHSAITAFQTEQIODSEHSGKM: 123
tipo 2 74: SRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQYKQSHSAITAFQTEQIODSEHSGKM: 123
tipo 3 82: SRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQYKQSHSAITAFQTEQIODSEHSGKM: 131

tipo 1 124: VAKRQFRIGDIAGEHTSFDKLPCCRAIYRGTAFCSDDAGGKLYTTIDEA: 173
tipo 2 124: INQRSFLVSGLGGEHTAFNQLP.DCKAEYHGKAFSSDDAGGKLYTTIDEA: 172
tipo 3 132: INQRSFLVSGLGGEHTAFNQLP.GCKAEYHGKAFSSDDAGGKLYTTIDEA: 180

tipo 1 174: AKQGNKIEHLKSPENVDLAAADIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEKGSYS: 223
tipo 2 173: AKQGHGKIEHLKTPEQNVELAAAEKKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYH: 222
tipo 3 181: KKQGYGRIEHLKTPEQNVELAAAEKKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYH: 230

tipo 1 224: LGIEGGAQEVAGSAEVKTVNGIERHIGIAAKQ: 255
tipo 2 223: LALEGDRAQEIAGSATVKIGEKVHEIGIAGKQ: 254
tipo 3 231: LALEGDRAQEIAGSATVKIGEKVHEIGIAGKQ: 262

FIGURA 11

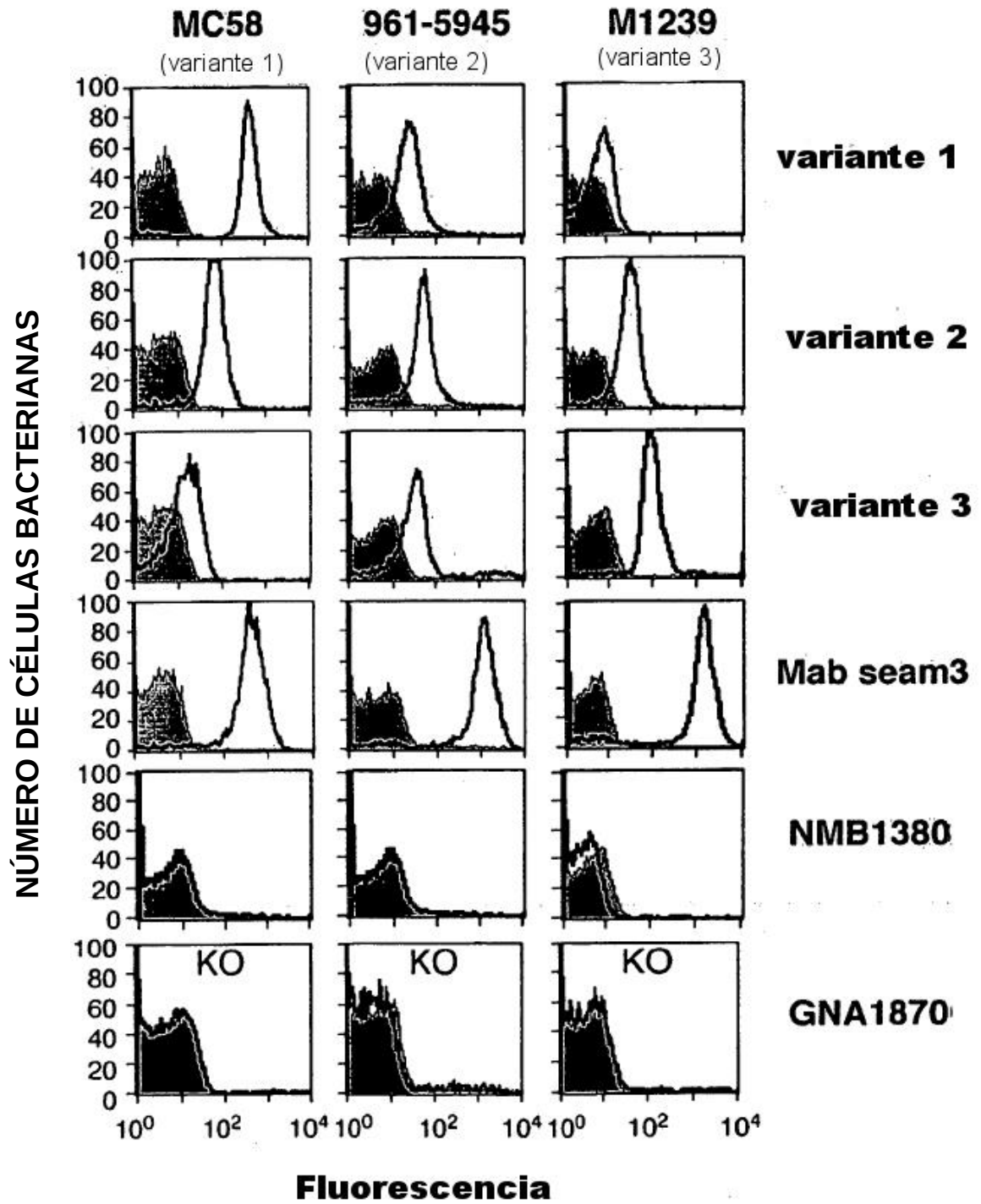


FIGURA 12

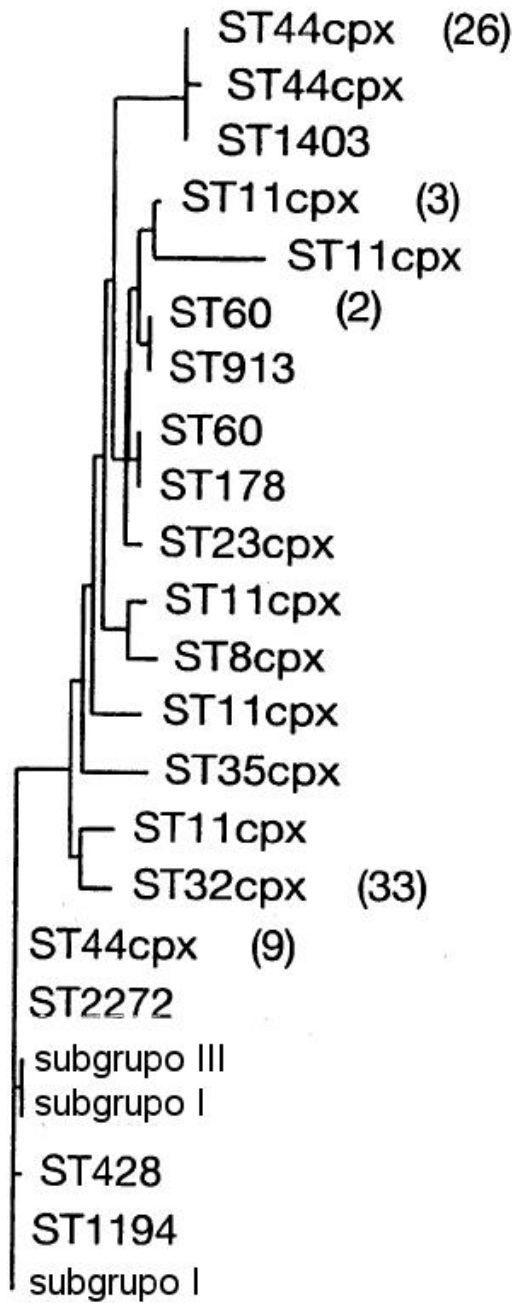


FIGURA 13

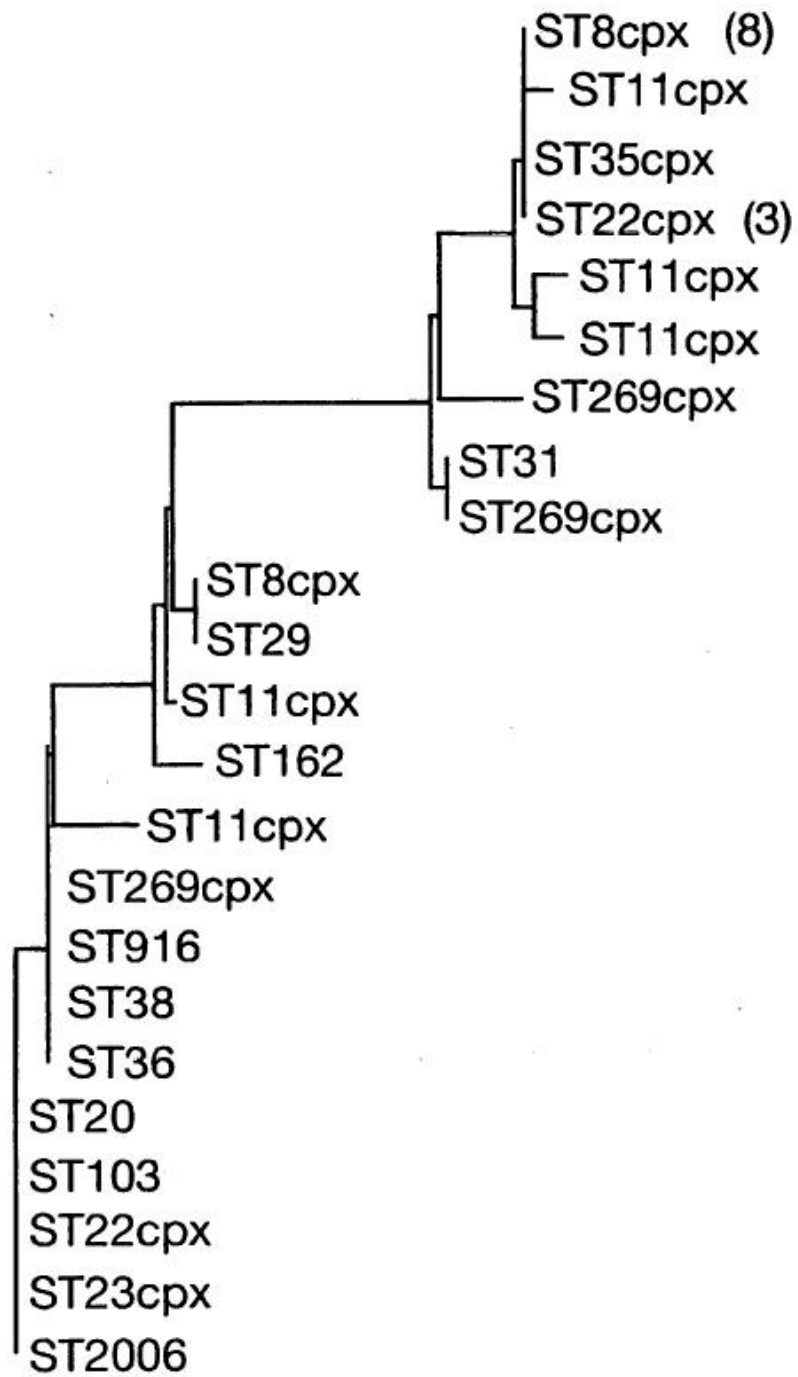


FIGURA 14

