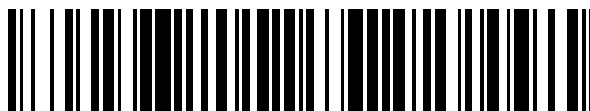


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 365**

51 Int. Cl.:

C07K 14/22 (2006.01)

A61K 38/16 (2006.01)

C12N 15/62 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2002 E 10179755 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 2327719**

54 Título: **Expresión híbrida y en tandem de proteínas de Neisseria**

30 Prioridad:

06.09.2001 GB 0121591

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

25.11.2014

73 Titular/es:

**NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS S.R.L.
(100.0%)
Via Fiorentina 1
53100 Siena, IT**

72 Inventor/es:

PIZZA, MARIAGRAZIA

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 523 365 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).

Expresión híbrida y en tándem de proteínas de Neisseria

Descripción

5 **CAMPO TÉCNICO**

Esta invención está en el campo de la expresión de proteínas. En particular, se refiere a la expresión de proteínas de *Neisseria* (por ejemplo, *N. gonorrhoeae* o, preferiblemente, *N. meningitidis*).

10 **TÉCNICA ANTECEDENTE**

Las referencias 1 y 2 describen planteamientos alternativos y mejorados para la expresión de proteínas de *Neisseria* desveladas en las referencias 3 a 6. Uno de tales procedimientos es para producir proteínas híbridas en las que dos o más proteínas de *Neisseria* se expresan como una única cadena polipeptídica. Este planteamiento ofrece dos ventajas. Primero, una proteína que puede ser inestable o escasamente expresada sobre sí mismo se puede asistir mediante la adición de una pareja híbrida adecuada que vence el problema. Segundo, la fabricación comercial se simplifica ya que solamente se necesita emplear una expresión y purificación con el fin de producir dos proteínas útiles separadamente.

20 Es un objeto de la presente invención proporcionar además planteamientos alternativos y mejorados para la expresión de proteínas de *Neisseria*.

DIVULGACIÓN DE LA INVENCION

25 El listado de secuencias de la presente incluye formas polimórficas de proteínas 741 (SEQ IDs 1-22) que se han identificado.

Secuencias

30 La invención proporciona una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID 1 a 22. También proporciona proteínas y ácido nucleicos que tienen identidad de secuencia a éstas. El grado de 'identidad de secuencia' es preferiblemente mayor del 50%, (por ejemplo, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% o mayor).

35 La identidad se determina preferiblemente por el algoritmo de búsqueda Smith-Waterman como está implementado en el Programa MPSRCH (Oxford Molecular), usando una búsqueda de huecos afines con parámetros *penalización de apertura de hueco* = 12 y *penalización de extensión de hueco* = 1. Típicamente, un 50% de identidad o más entre dos proteínas se considera una indicación de equivalencia funcional.

40 La invención también proporciona ácido nucleico que codifica tales proteínas.

Además, la invención proporciona ácido nucleico que puede hibridar con este ácido nucleico, preferiblemente bajo condiciones de "alta rigurosidad" (por ejemplo 65° C en una solución 0,1SSC, 0,5% SDS).

45 La invención también proporciona ácido nucleico que codifica proteínas de acuerdo con la invención.

Se debe también apreciar que la invención proporciona ácido nucleico que comprende secuencias complementarias a las descritas anteriormente (por ejemplo, para propósitos no codificantes o de sonda).

50 Ácido nucleico de acuerdo con la invención puede, de hecho, prepararse de muchas formas (por ejemplo, mediante síntesis química, de genotecas genómicas o de ADNc, de los propios organismos etc.) y puede tomar diversas formas (por ejemplo, vectores, sondas de una sola cadena, de doble cadena, etc.).

55 Además, el término "ácido nucleico" incluye ADN y ARN, y también sus análogos, tales como los que contienen estructuras centrales modificadas, y también ácidos nucleicos peptídicos (PNA) etc.

Huésped heterólogo

Aunque la expresión de las proteínas de la invención puede tener lugar en *Neisseria*., la presente invención preferiblemente utiliza un huésped heterólogo. El huésped heterólogo puede ser procariótico (por ejemplo, una bacteria) o eucariótico. Es preferiblemente *E.coli*, pero otros huéspedes adecuados incluyen *Bacillus subtilis*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium*, *Neisseria lactamica*, *Neisseria cinerea*, *Mycobacteria* (por ejemplo, *M. tuberculosis*) , levaduras etc.

65 **Vectores etc.**

La invención proporciona (a) ácido nucleico que codifica la proteína como se ha descrito anteriormente (b) vectores que comprenden estas secuencias de ácido nucleico (c) células huésped que contienen dichos vectores (d) composiciones que comprenden las proteínas o ácidos nucleicos de la invención, que pueden ser adecuados como composiciones no inmunogénicas (*por ejemplo*, vacunas) o como reactivos de diagnóstico (e) estas composiciones para uso como medicamentos (*por ejemplo*, como vacunas) o como reactivos de diagnóstico (f) el uso de estas composiciones en la fabricación de (1) un medicamento para tratar o prevenir la infección debida a bacterias de Neisseria (2) un reactivo de diagnóstico para detectar la presencia de bacterias de Neisseria o de anticuerpos inducidos contra bacterias de Neisseria, y / o (3) un reactivo que puede inducir anticuerpos contra bacterias de Neisseria y (g) un procedimiento de tratamiento de un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de estas composiciones.

La implementación de la invención típicamente implicará las etapas básicas de: obtención de un primer ácido nucleico que codifica una primera proteína; obtención un segundo ácido nucleico que codifica una segunda proteína; y liga al primer y segundo ácidos nucleicos. El ácido nucleico resultante se puede insertar en un vector de expresión, o puede ser ya parte de un vector de expresión.

Para mejorar la solubilidad, la purificación de las proteínas híbridas pueden implicar las técnicas de repliegado descritas en el presente documento.

20 **Composiciones inmunogénicas y medicamentos**

Las composiciones de la invención son preferiblemente composición inmunogénica, y son más preferiblemente composiciones de vacuna. El pH de la composición está preferiblemente entre 6 y 7. El pH se puede mantener mediante el uso de un tampón. La composición puede ser estéril.

Las vacunas de acuerdo con la invención pueden ser o bien profilácticas (*es decir*, para prevenir la infección) o terapéuticas (*es decir*, para tratar la infección), pero típicamente serán profilácticas.

La invención también proporciona una composición de la invención para uso como un medicamento. El medicamento es preferiblemente capaz de inducir una respuesta inmune en un mamífero (*es decir*, es una composición inmunogénica) y es más preferiblemente una vacuna.

La invención también proporciona el uso de una composición de la invención en la fabricación de un medicamento para inducir una respuesta inmune en un mamífero. El medicamento es preferiblemente una vacuna.

La invención también proporciona un procedimiento para inducir una respuesta inmune en un mamífero que comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de una composición de la invención. La respuesta inmune es preferiblemente protectora. El procedimiento puede inducir una respuesta de recuerdo.

El mamífero es preferiblemente un ser humano. Cuando la vacuna es para uso profiláctico, el ser humano es preferiblemente un niño (*por ejemplo*, a niño pequeño o bebé); cuando la vacuna es para uso profiláctico, el ser humano es preferiblemente un adulto. Una vacuna propuesta para niños también se puede administrar a adultos *por ejemplo*, para evaluar seguridad, dosificación, inmunogenicidad, etc.

Estos usos y procedimientos son preferiblemente para la prevención y / o tratamiento de una enfermedad provocada por una *Neisseria* (*por ejemplo*, meningitis, septicemia, gonorrea etc.). La prevención y / o tratamiento de meningitis bacteriana se prefiere.

50 **Componentes adicionales de la composición**

La composición de la invención típicamente, además de los componentes mencionados anteriormente, comprenderán uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, que incluye cualquier vehículo que él mismo no induce la producción de anticuerpos perjudiciales para el individuo que recibe la composición. Los vehículos adecuados son típicamente macromoléculas grandes, metabolizadas lentamente tales como proteínas, polisacáridos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, aminoácidos poliméricos, copolímeros de aminoácidos, trehalosa (documento WO00/56365) y agregados lipídicos (tales como gotitas de aceite o liposomas). Tales vehículos son bien conocidos por los expertos en la técnica. Las vacunas también pueden contener diluyentes, tales como agua, solución salina, glicerol, etc. De manera adicional, pueden estar presentes sustancias auxiliares, tales como agentes humectantes y emulsionantes, sustancias de tamponación de pH, y similares. Una descripción completa de excipientes farmacéuticamente aceptables está disponible en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

Las composiciones inmunogénicas usadas como vacunas comprenden una cantidad inmunológicamente eficaz de antígeno, así como cualquier otro de los componentes mencionados anteriormente, según sea necesario. Por cantidad inmunológicamente eficaz', significa que la administración de esa cantidad a un individuo, o bien en una dosis única o como parte de una serie, es eficaz para el tratamiento o prevención. Esta cantidad varía dependiendo de la salud y condición física del individuo a tratar, edad, el grupo taxonómico del individuo a tratar (*por ejemplo*, un

primate no humano, primate, etc.), la capacidad del sistema inmune del individuo para sintetizar anticuerpos, el grado de protección deseado, la formulación de la vacuna, la valoración del doctor que está tratando la situación médica, y otros factores relevantes. Se espera que la cantidad caerá dentro de un intervalo relativamente grande que se puede determinar mediante ensayos de rutina. El tratamiento de dosificación puede ser un programa de dosis individual o un programa de dosis múltiple (*por ejemplo*, incluyendo dosis de refuerzo). La vacuna se puede administrar junto con otros agentes inmunorreguladores.

La vacuna se puede administrar junto con otros agentes inmunorreguladores.

La composición puede incluir otros adyuvantes además de (o en lugar de) la sal de aluminio. Los adyuvantes preferidos para potenciar la eficacia de la composición incluyen, pero no se limitan a: (1) formulaciones de emulsión de aceite en agua (con o sin otros agentes inmunoestimulantes tales como muramil péptidos (véase más adelante) o componentes de la pared de célula bacteriana, tal como por ejemplo (a) MF59™ (documento WO90/14837 capítulo 10 en la ref. 13), que contiene 5% de Escualeno, 0,5% de Tween 80, y 0,5% de Span 85 (conteniendo opcionalmente MTP-PE) formulado en partículas submicrónicas usando un microfluidificador, (b) SAF, que contiene 10% de Escualeno, 0,4% de Tween 80, 5% de polímero L121 bloqueado por plurónico, y thr-MDP o bien microfluidificado en una emulsión submicrónica o agitado en un aparato Vortex para generar una emulsión de tamaño de partícula mayor, y (c) sistema de adyuvante Ribit™ (RAS), (Ribit Immunochem, Hamilton, MT) que contiene 2% de Escualeno, 0,2% de Tween 80, y uno o más componentes de la pared celular bacteriana a partir del grupo que consta de monofosforil lípido A (MPL), dimicolato de trehalosa (TDM), y esqueleto de la pared celular (CWS), preferiblemente MPL + CWS (Detox™); (2) se pueden usar adyuvantes de saponina, tal como QS21 o Stimulon Strnulon™ (Cambridge Bioscience, Worcester, MA) o partículas generadas a partir de ellos tal como los ISCOM (complejos inmunoestimulantes), dichos ISCOMS pueden estar desprovistos de detergente adicional *por ejemplo*, el documento WO00/07621; (3) Adyuvante Completo de Freund (CFA) y Adyuvante Incompleto de Freund (IFA); (4) citoquinas, tales como interleuquinas (*por ejemplo*, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12 (documento WO99/44636), etc.), interferones (*por ejemplo*, interferón gamma), factor estimulador de la colonia de macrófagos (M-CSF), factor de necrosis tumoral (TNF), etc.; (5) monofosforil lípido A (MPL) o MPL 3-O-desacilado (3dMPL) *por ejemplo*, documentos GB-2220221, EP-A- 0689454; (6) combinaciones de 3dMPL con, por ejemplo, QS21 y / o emulsiones aceites en agua *por ejemplo*, documentos EP-A-0835318, EP-A-0735898, EP-A0761231; (7) oligonucleótidos que comprenden motivos CpG [Krieg Vaccine 2000, 19, 618 - 622; Krieg Curr- opin Mol Ther 2001 3: 15 - 24; Roman et al., Nat. Med., 1997, 3, 849 - 854; Weiner et al., PNAS USA, 1997, 94, 10833 - 10837; Davis et al., J. 30 Immunol., 1998, 160, 870 - 876; Chu et al., J. Exp. Med., 1997, 186, 1623 - 1631; Lipford et al, Eur. J. Immunol., 1997, 27, 2340 - 2344; Moldoveanu et al., Vaccine, 1988, 16, 1216 - 1224, Krieg et al., Nature, 1995, 374, 546 - 549; Klinman et al., PNAS USA, 1996, 93, 2879 - 2883; Bailas et al., J. Immunol., 1996, 157, 1840 - 1845; Cowdery et al., J. Immunol., 1996, 156, 4570 - 4575; Halpern et al., Cell. Immunol., 1996, 167, 72 - 78; Yamamoto et al., Jpn. J. Cancer Res., 1988, 79, 866 - 873; Stacey et al., J. Immunol., 1996, 157, 2116 - 2122; Messina et al., J. Immunol., 1991, 147, 1759 - 1764; Yi 35 et al., J. Immunol., 1996, 157, 4918 - 4925; Yi et al., J. Immunol., 1996, 157, 5394 - 5402; Yi et al., J. Immunol 1998, 160, 4755 - 4761; y Yi et al., J. Immunol., 1998, 160, 5898 - 5906; Solicitudes de patentes Internacionales WO96/02555, WO98/6247, WO98/18810, WO98/40100, WO98/55495, WO98/37919 y WO98/52581] *es decir*, que contiene al menos un dinucleótido CG, opcionalmente usándose 5- metilcitosina en lugar de citosina; (8) a polioxi-etilen éter o un polioxi-etilen éster *por ejemplo*, el documento WO99/52549; (9) un tensioactivo de polioxi-etilen sorbitán éster en combinación con un octoxinol (*por ejemplo*, documento WO01/21207) o un tensioactivo de polioxi-etilen alquil éter o éster en combinación con al menos un tensioactivo adicional no iónico tal como un octoxinol (*por ejemplo*, documento WO01/21152); (10) un oligonucleótido inmunoestimulante (*por ejemplo*, un oligonucleótido CpG) y una saponina *por ejemplo*, documento WO00/62800; (11) un inmunoestimulante y una partícula de sal de metal *por ejemplo*, documento WO00/23105; (12) una saponina y una emulsión de aceite en agua *por ejemplo*, documento WO99/11241; (13) una saponina (*por ejemplo*, QS21) + 3dMPL + IL-12 (opcionalmente + un estero) *por ejemplo*, documento WO98/57659; (14) otras sustancias que actúan como agentes inmunoestimulantes para potenciar la eficacia de la composición.

Los muramil péptidos incluyen N-acetil-muramil-L-treonil-D-isoglutamina (thr-MDP), N- acetil-nomuramil-L-alanil-D-isoglutamina (no-MDP), N-acetilmuramil-L-alanil-D-isoglutaminil-L- alanina- 2-(1'-2' -dipalmitoil-sn-glicero-3-hidroxifosforiloxi)-etilamina MTP-PE), etc.

Antígenos adicionales

Los antígenos adicionales que se pueden incluir en la composición de la invención incluyen:

- una preparación de vesícula de membrana externa (OMV) de serogrupo B de *N. meningitidis*, tales como las descritas en las refs. 8, 9, 10, 11 etc.
- un antígeno de sacárido de serogrupo A, C W135 y / o Y de *N. meningitidis*, tal como el oligosacárido descrito en la ref. 12 del serogrupo C [véase también la ref. 13] o los oligosacáridos de la ref. 14.
- un antígeno de sacárido de *Streptococcus pneumoniae* [*por ejemplo*, refs. 15, 16, 17].
- un antígeno de proteína de *Helicobacter pylori* tal como CagA [*por ejemplo*, 18], VacA [*por ejemplo*, 18], NAP [*por ejemplo*, 19], HopX [*por ejemplo*, 20], HopY [*por ejemplo*, 20] y/o ureasa.
- un antígeno de virus de hepatitis A, tal como virus inactivado [*por ejemplo*, 21, 22].

- un antígeno de virus de hepatitis B, tales como antígenos de superficie y/o núcleo [por ejemplo, 22, 23].
- un antígeno de virus de hepatitis C [por ejemplo, 24].
- un antígeno de *Bordetella pertussis*, tal como holotoxina pertussis (PT) y hemaglutinina filamentosa (FHA) de *B. pertussis*, opcionalmente también en combinación con pertactina y/o aglutinógenos 2 y 3 [por ejemplo, refs. 25 y 26].
- un antígeno de difteria, tal como un toxoide de difteria (por ejemplo, capítulo 3 de la ref. 27) por ejemplo, el mutante CRM197 [por ejemplo, 28].
- un antígeno de tétanos, tal como un toxoide de tétanos [por ejemplo, capítulo 4 de la ref. 27].
- un antígeno de sacárido de *Haemophilus influenzae* B [por ejemplo, 13].
- un antígeno de *N. gonorrhoeae* [por ejemplo, 3, 4, 5].
- un antígeno de *Chlamydia pneumoniae* [por ejemplo, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35].
- un antígeno de *Chlamydia trachomatis* [por ejemplo, 36].
- un antígeno de *Porphyromonas gingivalis* [por ejemplo, 37].
- antígeno (s) de polio [por ejemplo, 38, 39] tales como IPV u OPV.
- antígeno (s) de rabia [por ejemplo, 40] tal como virus inactivado liofilizado [por ejemplo, A7, RabAvert™]
- antígenos de sarampión, paperas y / o rubéola [por ejemplo, capítulos 9, 10 y 11 de ref. 27].
- antígeno (s) de influenza [por ejemplo, capítulo 19 de la ref. 27], tales como las proteínas de superficie de hemaglutinina y/o neuraminidasa.
- un antígeno de *Moraxella catarrhalis* [por ejemplo, 42].
- un antígeno de proteína de *Streptococcus agalactiae* (Streptococcus del grupo B) [por ejemplo, 43, 44].
- un antígeno de sacárido de *Streptococcus agalactiae*
- un antígeno de *Streptococcus pyogenes* (Streptococcus del grupo A) [por ejemplo, 44, 45, 46].
- un antígeno de *Staphylococcus aureus* [por ejemplo, 47].

25 La composición puede comprender uno o más de estos antígenos adicionales.

30 Cuando se usa un antígeno de sacárido o carbohidrato antígeno, está preferiblemente conjugado a una proteína vehículo con el fin de potenciar la inmunogenicidad [por ejemplo, refs. 48 a 573]. Las proteínas vehículo preferidas son toxinas o toxoides bacterianas, tal como toxoides de difteria o tétanos. El toxoide de difteria CRM197 se prefiere particularmente. Otras proteínas vehículo adecuadas incluyen la proteína de membrana externa de *N. meningitidis* [por ejemplo, ref. 58], péptidos sintéticos [por ejemplo, 59, 60], proteínas de choque térmico [por ejemplo, 61], proteínas pertussis [por ejemplo, 62, 63], proteína D de *H. influenzae* [por ejemplo, 64], toxina A o B de *C. difficile* [por ejemplo, 65], etc. Cuando una mezcla comprende sacáridos capsulares de tanto los serogrupos A como C, se prefiere que la relación (p/p) de sacárido MenA: sacárido MenC es mayor que 1 (por ejemplo, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 10: o más). Sacáridos de diferentes serogrupos de *N. meningitidis* se pueden conjugar a las mismas o diferentes proteínas vehículo.

40 Se puede usar cualquier reacción de conjugación adecuada, con cualquier engarce adecuado si es necesario.

Los antígenos de proteína tóxicos pueden estar destoxificados cuando sea necesario (por ejemplo, destoxificación de toxina de pertussis mediante medios químicos y / o genéticos [26]).

45 Cuando un antígeno de difteria está incluido en la composición se prefiere también que incluya antígeno de tétanos y antígeno de pertussis. De manera similar, cuando se incluye un antígeno de tétanos se prefiere también que incluya antígenos de difteria y pertussis. De manera similar, cuando se incluye un antígeno pertussis se prefiere que también incluya antígenos de difteria y de tétanos.

50 Los antígenos están preferiblemente mezclados con (y más preferiblemente adsorbidos a) una sal de aluminio (por ejemplo, fosfato, hidróxido, hidroxifosfato, oxihidróxido, ortofosfato, sulfato). La sal puede tomar cualquier forma adecuada (por ejemplo, gel, cristalina, amorfa etc.).

55 Los antígenos en la composición típicamente estarán presentes a una concentración de al menos 1µg/ml cada uno. En general, la concentración de cualquier antígeno dado se suficiente para provocar una respuesta inmune contra ese antígeno.

60 Como una alternativa para usar antígenos de proteínas en la composición de la invención, se puede usar ácido nucleico que codifica el antígeno [por ejemplo, refs. 66 a 74]. Los componentes de proteína de las composiciones de la invención de este modo se pueden reemplazar por ácido nucleico (preferiblemente ADN por ejemplo, en la forma de un plásmido) que codifica la proteína.

Definiciones

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

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

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

5 Figura 1 muestra una alineación de veintitrés secuencias para la proteína 741. éstas son las SEQ ID 1 a 22 más la secuencia de MC58.

MODOS PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

10 *Variantes alélicas - 741*

 Se encontraron veintidós secuencias polimórficas 741 (SEQ IDs 1 a 22). Éstas y la secuencia de MC58 se alinean en la Figura 1.

15 Se entenderá que la invención se ha descrito a modo de ejemplo solamente y que se pueden hacer modificaciones mientras se permanece dentro del ámbito de la invención

REFERENCIAS

- 20 1 - Solicitud de patente internacional WO01/64920.
 2 - Solicitud de patente internacional WO01/64922.
 3 - Solicitud de patente internacional WO99/24578.
 4 - Solicitud de patente internacional WO99/36544.
 5 - Solicitud de patente internacional WO99/57280.
 25 6 - Solicitud de patente internacional WO00/22430.
 7 - Vaccine Design: subunit & adjuvant approach (1995) Powell y Newman (ISBN: 030644867X).
 8 - Solicitud de patente internacional WO01/52885.
 9 - Bjune et al. (1991) Lancet 338 (8775): 1093 - 1096.
 10 - Fukasawa et al. (1999) Vaccine 17:2951-2958.
 30 11 - Rosenqvist et al. (1998) Dev. Biol. Stand. 92: 323 - 333.
 12 - Costantino et al. (1992) Vaccine 10:691-698.
 13 - Costantino et al. (1999) Vaccine 17:1251-1263.
 14 - Solicitud de patente internacional PCT/IB02/03191.
 15 - Watson (2000) Pediatr Infect Dis J 19:331-332.
 35 16 - Rubin (2000) Pediatr Clin North Am 47: 269 - 285, v.
 17 - Jedrzejewski (2001) Microbiol Mol Biol Rev 65:187-207.
 18 - Solicitud de patente internacional WO93/18150.
 19 - Solicitud de patente internacional WO99/53310.
 20 - Solicitud de patente internacional WO98/04702.
 40 21 - Bell (2000) Pediatr Infect Dis J 19: 1187 - 1188.
 22 - Iwarson (1995) APMIS 103: 321 - 326.
 23 - Gerlich et al. (1990) Vaccine 8 Suppl: S63-68 y 79 - 80.
 24 - Hsu et al. (1999) Clin Liver Dis 3: 901 - 915.
 25 - Gustafsson et al. (1996) N. Engl. J. Med. 334: 349 - 355.
 45 26 - Rappuoli et al. (1991) TIBTECH 9: 232 - 238.
 27 - Vaccines (1988) eds. Plotkin y Mortimer. ISBN 0 - 7216 - 1946-0.
 28 - Del Giudice et al. (1998) Molecular Aspects of Medicine 19: 1 - 70.
 29 - Solicitud de patente internacional WO02/02606.
 30 - Kalman et al. (1999) Nature Genetics 21:385-389.
 50 31 - Read et al. (2000) Nucleic Acids Res 28:1397-406.
 32 - Shirai et al. (2000) J. Infect. Dis. 181 (Suppl3): S524 - S527.
 33 - Solicitud de patente internacional WO99/271 05.
 34 - Solicitud de patente internacional WO00/27994.
 35 - Solicitud de patente internacional WO00/37494.
 55 36 - Solicitud de patente internacional WO99/28475.
 37 - Ross et al. (2001) Vaccine 19: 4135 - 4142.
 38 - Sutter et al. (2000) Pediatr Clin North Am 47:287-308.
 39 - Zimmerman y Spann (1999) Am Fam Physician 59: 113 - 118, 125 - 126.
 40 - Dreesen (1997) Vaccine 15 Suppl: S2 - 6.
 60 41 - MMWR Morb Mortal Wkly Rep 16 de enero de 1998; 47(1): 12,19.
 42 - McMichael (2000) Vaccine 19 Suppl I:S101-107.
 43 - Schuchat (1999) Lancet 353 (9146): 51 - 6.
 44 - Documento WO02/34771.
 45 - Dale (1999) Infect Dis Clin North Am 13: 227 - 43, viii.
 65 46 - Ferretti et al. (2001) PNAS USA 98: 4658 - 4663.
 47 - Kuroda et al. (2001) Lancet 357 (9264):1225 -1240; véanse también las páginas 1218 - 1219.

- 48 - Ramsay et al. (2001) Lancet 357 (9251): 195 - 196.
 49 - Lindberg (1999) Vaccine 17 Suppl 2: S28 - 36.
 50 - Buttery y Moxon (2000) J R Coll Physicians Lond 34: 163 - 168.
 51 - Ahmad y Chapnick (1999) Infect Dis Clin North Am 13:113-133, vii.
 52 - Goldblatt (1998) J. Med. Microbiol. 47: 563 - 567.
 53 - European patent O477 508.
 54 - Patente de Estados Unidos 5,306,492.
 55 - Solicitud de patente internacional WO98/42721.
 56 - Conjugate Vaccines (eds. Cruse et al.) ISBN 3805549326, particularmente el vol. 10: 48 -114.
 57 - Hermanson (1996) Bioconjugate Techniques ISBN: 0123423368 o 012342335X.
 58 - Solicitud de patente europea 0372501.
 59 - Solicitud de patente europea 0378881.
 60 - Solicitud de patente europea 0427347.
 61 - Solicitud de patente internacional WO93/17712.
 62 - Solicitud de patente internacional WO98/58668.
 63 - Solicitud de patente europea 0471177.
 64 - Solicitud de patente internacional WO00/56360.
 65 - Solicitud de patente internacional WO00/61761.
 66 - Robinson y Torres (1997) Seminars in Immunology 9:271-283.
 67 - Donnelly et al. (1997) Annu Rev Immunol 15: 617 - 648.
 68 - Scott-Taylor y Dalglish (2000) Expert Opin Investig Drugs 9: 471 - 480.
 69 - Apostolopoulos y Plebanski (2000) Curr Opin Mol Ther 2: 441 - 447.
 70 - Ilan (1999) Curr Opin Mol Ther 1: 116 - 120.
 71 - Dubensky et al. (2000) Mol Med 6: 723 - 732.
 72 - Robinson y Pertmer (2000) Adv Virus Res 55: 1 - 74.
 73 - Donnelly et al. (2000) Am J Respir Crit Care Med 162 (4 Pt 2):S190 - 193.
 84 - Davis (1999) Mt. Sinai J. Med. 66: 84 - 90.

30 LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS S.R.L.
 <120> HYBRID AND TANDEM EXPRESSION OF NEISSERIAL PROTEINS
 <130> P055281EP
 <140> EP
 <141> 2001-09-06
 <150> GB 0121591.2
 <151> 2001-09-06
 <160> 22
 <170> SeqWin99, version 1.02
 <210> 1
 <211> 279
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 <400> 1

55

60

65

ES 2 523 365 T3

Met Thr Arg Ser Lys Pro Val Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Ser
 1 5 10
 5 Leu Thr Ala Ala Leu Ile Leu Thr Ala Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly
 20 25 30
 Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Thr Pro
 10 35 40 45
 Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 50 55 60
 15 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 65 70 75 80
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 20 85 90 95
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 100 105 110
 25 Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His
 115 120 125
 Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 30 130 135 140
 Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly 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 Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr
 40 180 185 190
 Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg 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
 50 225 230 235 240
 Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln
 245 250 255
 55 Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Arg Glu Lys Val His Glu
 260 265 270
 Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 275
 60 <210> 2
 <211> 256
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 65 <400> 2

ES 2 523 365 T3

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

<210> 3
 <211> 234
 55 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 <400> 3

60

65

ES 2 523 365 T3

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

50 <210> 4
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

55 <400> 4

60

65

ES 2 523 365 T3

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

<210> 5
 <211> 279
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

<400> 5
 60

65

ES 2 523 365 T3

1 Met Thr Arg Ser Lys Pro Val Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Ser
 5 Leu Thr Ala Ala Leu Ile Leu Thr Ala Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly
 10 Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 15 Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 25 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 30 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 35 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His
 40 Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 45 Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly
 50 Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr
 55 His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
 60 Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu
 65 Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala
 70 Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser
 75 Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln
 80 Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu
 85 Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 90 275

60 <210> 6
 <211> 229
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

65 <400> 6

ES 2 523 365 T3

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

<210> 7

<211> 279

<212> PRT

55 <213> Neisseria meningitidis

<400> 7

60

65

ES 2 523 365 T3

Met Thr Arg Ser Lys Pro Val Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Ser
 1 5 10
 5 Leu Thr Ala Ala Leu Ile Leu Thr Ala Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly
 20 25 30
 Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 10 35 40 45
 Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 50 55 60
 15 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 65 70 75 80
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 20 85 90 95
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 100 105 110
 25 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His
 115 120 125
 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
 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 Gly 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 Ala Ala Glu Leu Lys Ala
 210 215 220
 Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser
 225 230 235 240
 50 Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His 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 Gly Lys Gln
 275

60 <210> 8
 <211> 228
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 65 <400> 8

ES 2 523 365 T3

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

50
 <210> 9
 <211> 279
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 55
 <400> 9

60

65

ES 2 523 365 T3

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

ES 2 523 365 T3

	Met	Thr	Arg	Ser	Lys	Pro	Val	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Phe	Ser
	1				5					10					15	
5	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Ile	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
				20					25					30		
	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro
10			35					40					45			
	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser
		50					55					60				
15	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys
	65					70					75					80
	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp
20				85						90					95	
	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln
				100					105					110		
25	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His
			115					120					125			
	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Leu	Gln	Thr	Glu	Gln	Glu	Gln	Asp	Pro	Glu	His
30			130				135						140			
	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	Lys	Arg	Arg	Phe	Lys	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala
	145					150					155					160
35	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	Asp	Lys	Leu	Pro	Lys	Asp	Val	Met	Ala	Thr
					165					170					175	
	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr
40				180						185				190		
	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His
			195					200					205			
45	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Thr	Ala	Tyr	Ile	Lys
		210					215						220			
	Pro	Asp	Glu	Lys	His	His	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn
50		225				230					235					240
	Gln	Asp	Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Gln	Ala
					245					250					255	
55	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu	Val	Glu	Thr	Ala	Asn	Gly	Ile	His
				260					265					270		
	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	Gln								
60			275					280								
	<210> 11															
	<211> 225															
	<212> PRT															
	<213> Neisseria meningitidis															
65	<400> 11															

ES 2 523 365 T3

1 Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu
 5 5 10 15
 5 Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser
 20 25 30
 10 Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe
 35 40 45
 10 Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly
 50 55 60
 15 Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln
 65 70 75 80
 20 Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys
 85 90 95
 20 Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp
 100 105 110
 25 Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly
 115 120 125
 30 Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala
 130 135 140
 30 Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn
 145 150 155 160
 35 Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala
 165 170 175
 40 Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr
 180 185 190
 40 Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala
 195 200 205
 45 Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys
 210 215 220
 50 Gln
 225
 <210> 12
 <211> 225
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 55 <400> 12
 60
 65

ES 2 523 365 T3

1 Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu
 5 Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser
 10 Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe
 15 Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly
 20 Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys
 25 Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp
 30 Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly
 35 Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala
 40 Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn
 45 Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala
 50 Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr
 Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala
 Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys
 Gln
 225

<210> 13

<211> 280

<212> PRT

55 <213> Neisseria meningitidis

<400> 13

60

65

ES 2 523 365 T3

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

60 <210> 14
 <211> 279
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 65 <400> 14

ES 2 523 365 T3

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

<210> 15

<211> 279

60 <212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 15

65

ES 2 523 365 T3

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

<210> 16
 <211> 280
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

ES 2 523 365 T3

<400> 16

5 Met Thr Arg Ser Lys Pro Val Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Ser
 1 5 10

Leu Thr Ala Ala Leu Ile Leu Thr Ala Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly
 20 25 30

10 Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 35 40 45

15 Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 50 55 60

20 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 65 70 75 80

25 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 85 90 95

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 100 105 110

30 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 115 120 125

Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu Gln Val Gln Asp Ser Glu His
 130 135 140

35 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 145 150 155 160

Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 165 170 175

40 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Ser Gly Lys Leu Thr
 180 185 190

45 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His
 195 200 205

50 Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ser Asp Ile Lys
 210 215 220

Pro Asp Lys Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn
 225 230 235 240

55 Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala
 245 250 255

60

65

ES 2 523 365 T3

	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu	Val	Glu	Thr	Ala	Asn	Gly	Ile	Arg
				260					265					270		
5	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	Gln								
			275					280								
	<210> 17															
	<211> 279															
10	<212> PRT															
	<213> Neisseria meningitidis															
	<400> 17															
15	Met	Thr	Arg	Ser	Lys	Pro	Val	Asn	Arg	Thr	Ala	Phe	Cys	Cys	Leu	Ser
	1				5					10					15	
	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Ile	Leu	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
20				20					25					30		
	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro
			35					40					45			
25	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser
	50						55					60				
	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys
30	65					70					75					80
	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp
				85						90					95	
35	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln
				100					105					110		
	Thr	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asn	His
			115					120					125			
40	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys
		130					135					140				
	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly
45	145					150					155					160
	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Asp	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr
					165					170					175	
50	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	Arg	Leu	His	Tyr
				180					185					190		
	Ser	Ile	Asp	Phe	Thr	Lys	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu	His	Leu
55			195					200					205			
	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ser	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala
		210					215					220				
60	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Gly
	225					230					235					240
	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln
65					245					250					255	

ES 2 523 365 T3

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

5 Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
275

<210> 18

<211> 279

<212> PRT

10 <213> Neisseria meningitidis

<400> 18

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 523 365 T3

Met Thr Arg Ser Lys Pro Val Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Ser
 1 5 10 15
 5 Leu Thr Ala Ala Leu Ile Leu Thr Ala Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly
 20 25 30
 Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 35 40 45
 10 Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 50 55 60
 15 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 65 70 75 80
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 85 90 95
 20 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 100 105 110
 25 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His
 115 120 125
 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
 35 Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr
 165 170 175
 His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr
 180 185 190
 40 Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg 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 His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln
 245 250 255
 55 Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Arg Glu Lys Val His Glu
 260 265 270
 Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 275

60 <210> 19
 <211> 279
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

65 <400> 19

ES 2 523 365 T3

Met Thr Arg Ser Lys Pro Val Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Ser
 1 5 10
 5 Leu Thr Ala Ala Leu Ile Leu Thr Ala Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly
 20 25 30
 Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 35 40 45
 10 Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 50 55 60
 15 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 65 70 75 80
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 85 90 95
 20 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 100 105 110
 25 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His
 115 120 125
 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
 35 Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr
 165 170 175
 His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly 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 His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln
 245 250 255
 55 Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Arg Glu Lys Val His Glu
 260 265 270
 Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 275

60 <210> 20
 <211> 279
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 65 <400> 20

ES 2 523 365 T3

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

ES 2 523 365 T3

<210> 21
 <211> 280
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

5

<400> 21

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

65

ES 2 523 365 T3

<210> 22
 <211> 279
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

5

<400> 22

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

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de N.meningitidis que comprende:

- 5 (a) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19; o
 (b) una proteína que tiene un 80% o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19

para su uso en la prevención y/o tratamiento de meningitis bacteriana.

10 2. Una composición que comprende una proteína como se define en la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 3. La composición de la reivindicación 2, que comprende además un adyuvante.

4. La composición de la reivindicación 2, donde la proteína es adsorbida a una sal de aluminio.

5. La composición de la reivindicación 4, donde la sal de aluminio es fosfato de aluminio.

20 6. La composición de la reivindicación 2, que comprende además un tampón.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIGURA 1

```

      . . . . .10 . . . .20 . . . .30 . . . .40 . . . .50
312294 1: MTRSKPVNRTAFCCLSLTAALILTACSSGGGGVAADIGAGLADAL TAPLD: 50
96      : ~~~~~~:
96217  1: MTRSKPVNRTAFCCLSLTAALILTACSSGGGGVAADIGAGLADAL TAPLD: 50
M1090  1: MTRSKPVNRTAFCCLSLTAALILTACSSGGGGVAADIGAGLADAL TAPLD: 50
95N477 1: MTRSKPVNRTAFCCLSLTAALILTACSSGGGGVAADIGAGLADAL TAPLD: 50
C11     1: MTRSKPVNRTAFCCLSLTAALILTACSSGGGGVAADIGAGLADAL TAPLD: 50
599     1: MTRSKPVNRTAFCCLSLTAALILTACSSGGGGVAADIGAGLADAL TAPLD: 50
24      1: ~~~~~~GLADAL TAPLD: 11
1000    1: MTRSKPVNRTAFCCLSLTAALILTACSSGGGGVAADIGAGLADAL TAPLD: 50
M1096   1: MTRSKPVNRTAFCCLSLTAALILTACSSGGGGVAADIGAGLADAL TAPLD: 50
BZ232   1: MTRSKPVNRTAFCCLSLTAALILTACSSGGGGVAADIGAGLADAL TAPLD: 50
NGH38   1: MTRSKPVNRTAFCCLSLTAALILTACSSGGGGVAADIGAGLADAL TAPLD: 50
25      1: ~~~~~~VAADIGAGLADAL TAPLD: 18
6700    1: MTRSKPVNRTAFCCFSLTAALILTACSSGGGGVAADIGAGLADAL TAPLD: 50
93114   1: MTRSKPVNRTAFCCFSLTAALILTACSSGGGGVAADIGAGLADAL TAPLD: 50
21      1: ~~~~~~VNRTAFCCLSLTAALILTACSSGGGGVAADIGAGLADAL TAPLD: 44
3999    : ~~~~~~:
3000    : ~~~~~~:
7       : ~~~~~~:
7200    : ~~~~~~:
M198172 1: MTRSKPVNRTAFCCLSLTAALILTACSSGGGGVAADIGAGLADAL TAPLD: 50
BZ133   1: MTRSKPVNRTAFCCLSLTAALILTACSSGGGGVAADIGAGLADAL TAPLD: 50
220173I 1: MTRSKPVNRTAFCCLSLTAALILTACSSGGGGVAADIGAGLADAL TAPLD: 50

      . . . . .60 . . . .70 . . . .80 . . . .90 . . . 100
312294 51: HKDKSLQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSR: 100
96      1: ~KDKSLQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSR: 49
96217  51: HKDKSLQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSR: 100
M1090  51: HKDKSLQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSR: 100
95N477 51: HKDKSLQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSR: 100
C11     51: HKDKSLQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSR: 100
599     51: HKDKGLQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSR: 100
24      12: HKDKSLQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSR: 61
1000    51: HKDKSLQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSR: 100
M1096   51: HKDKSLQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSR: 100
BZ232   51: HKDKSLQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSR: 100
NGH38   51: HKDKSLQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSR: 100
25      19: HKDKGLQSLMLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSR: 68
6700    51: HKDKSLQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSR: 100
93114   51: HKDKSLQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSR: 100
21      45: HKDKGLQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSR: 94
3999    1: ~DKGLQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSR: 48
3000    1: ~KDKGLQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSR: 49
7       1: ~~~~~LQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSR: 45
7200    1: ~~~~~LQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSR: 45
M198172 51: HKDKSLQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSR: 100
BZ133   51: HKDKSLQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSR: 100
220173I 51: HKDKGLQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSR: 100

```


FIGURA 1 CONT.

```

      . . . 110 . . . 120 . . . 130 . . . 140 . . . 150
312294 101: FDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSAVVALQIEKINNPDKIDSLIN:150
96      50: FDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSAVVALQIEKINNPDKIDSLIN: 99
96217 101: FDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSAVVALQIEKINNPDKIDSLIN:150
M1090 101: FDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSAVVALQIEKINNPDKIDSLIN:150
95N477 101: FDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSAVVALQIEKINNPDKIDSLIN:150
C11    101: FDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSAVVALQIEKINNPDKIDSLIN:150
599    101: FDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSAVVALQIEKINNPDKIDSLIN:150
24     62: FDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSAVVALQIEKINNPDKIDSLIN:111
1000   101: FDFIRQIEVDGQITITLASGEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNPDKIDSLIN:150
M1096 101: FDFIRQIEVDGQITITLASGEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNPDKIDSLIN:150
BZ232 101: FDFIRQIEVDGQITITLASGEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNPDKIDSLIN:150
NGH38 101: FDFIRQIEVDGQITITLASGEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNPDKIDSLIN:150
25     69: FDFIRQIEVDGQITITLASGEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNPDKIDSLIN:118
6700   101: FDFIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTALQTEQEQDPEHSGKMVA:150
93114 101: FDFIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTALQTEQEQDPEHSGKMVA:150
21     95: FDFIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTAFQTEQIQDSEHSGKMVA:144
3999   49: FDFIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTAFQTEQIQDSEHSGKMVA: 98
3000   50: FDFIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTAFQTEQIQDSEHSGKMVA: 99
7      46: FDFIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTAFQTEQIQDSEHSGKMVA: 95
7200   46: FDFIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTAFQTEQIQDSEHSGKMVA: 95
M198172 101: FDFIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTALQTEQVQDSEHSGKMVA:150
BZ133 101: FDFIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTALQTEQVQDSEHSGKMVA:150
220173I 101: FDFIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTAFQTEQIQDSEHSGKMVA:150

```

```

      . . . 160 . . . 170 . . . 180 . . . 190 . . . 200
312294 151: QRSFLVSVGLGGEHTAFNQLPDG. KAEYHGKAFSSDDAGGKLYTIDFAAK:199
96     100: QRSFLVSVGLGGEHTAFNQLPDG. KAEYHGKAFSSDDAGGKLYTIDFAAK:148
96217 151: QRSFLVSVGLGGEHTAFNQLPDG. KAEYHGKAFSSDDAGGKLYTIDFAAK:199
M1090 151: QRSFLVSVGLGGEHTAFNQLPSG. KAEYHGKAFSSDDAGGKLYTIDFAAK:199
95N477 151: QRSFLVSVGLGGEHTAFNQLPSG. KAEYHGKAFSSDDPNGRLHYSIDFTKK:199
C11    151: QRSFLVSVGLGGEHTAFNQLPSG. KAEYHGKAFSSDDPNGRLHYSIDFTKK:199
599    151: QRSFLVSVGLGGEHTAFNQLPSG. KAEYHGKAFSSDDPNGRLHYSIDFTKK:199
2499   112: QRSFLVSVGLGGEHTAFNQLPSG. KAEYHGKAFSSDDPNGRLHYSIDFTKK:160
1000   151: QRSFLVSVGLGGEHTAFNQLPDG. KAEYHGKAFSSDDPNGRLHYSIDFTKK:199
M1096 151: QRSFLVSVGLGGEHTAFNQLPDG. KAEYHGKAFSSDDPNGRLHYSIDFTKK:199
BZ232 151: QRSFLVSVGLGGEHTAFNQLPDG. KAEYHGKAFSSDDPNGRLHYSIDFTKK:199
NGH38 151: QRSFLVSVGLGGEHTAFNQLPDG. KAEYHGKAFSSDDPNGRLHYSIDFTKK:199
25     119: QRSFLVSVGLGGEHTAFNQLPDG. KAEYHGKAFSSDDPNGRLHYSIDFTKK:167
6700   151: KRRFKIGDIAGEHTSFDKLPKDVMATYRGTAFGSDDAGGKLYTIDFAAK:200
93114 151: KRRFKIGDIAGEHTSFDKLPKDVMATYRGTAFGSDDAGGKLYTIDFAAK:200
21     145: KROFRIGDIAGEHTSFDKLPEGGRATYRGTAFGSDDAGGKLYTIDFAAK:194
3999   99: KROFRIGDIAGEHTSFDKLPEGGRATYRGTAFGSDDAGGKLYTIDFAAK:148
3000   100: KROFRIGDIAGEHTSFDKLPEGGRATYRGTAFGSDDAGGKLYTIDFAAK:149
7      96: KROFRIGDIAGEHTSFDKLPEGGRATYRGTAFGSDDAGGKLYTIDFAAK:145
7200   96: KROFRIGDIAGEHTSFDKLPEGGRATYRGTAFGSDDAGGKLYTIDFAAK:145
M198172 151: KROFRIGDIAGEHTSFDKLPEGGRATYRGTAFGSDDASGKLYTIDFAAK:200
BZ133 151: KROFRIGDIAGEHTSFDKLPEGGRATYRGTAFGSDDASGKLYTIDFAAK:200
220173I 151: KROFRIGDIAGEHTSFDKLPEGGRATYRGTAFGSDDAGGKLYTIDFAAK:200

```

FIGURA 1 CONT.

		. . . 210 . . . 220 . . . 230 . . . 240 . . . 250	
312294	200:	QGHGKIEHLKTPEQNVELAAAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEEKGTYHLA:	249
96	149:	QGHGKIEHLKTPEQNVELAAAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEEKGTYHLA:	198
96217	200:	QGHGKIEHLKTPEQNVELAAAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEEKGTYHLA:	249
M1090	200:	QGHGKIEHLKTPEQNVELASAELKADEKSHAVILGDTRYGGEEKGTYHLA:	249
95N477	200:	QGYGRIEHLKTPEQNVELASAELKADEKSHAVILGDTRYGGEEKGTYHLA:	249
C11	200:	QGYGRIEHLKTPEQNVELASAELKADEKSHAVILGDTRYGGEEKGTYHLA:	249
599	200:	QGYGRIEHLKTPEQNVELASAELKADEKSHAVILGDTRYGGEEKGTYHLA:	249
24	161:	QGYGRIEHLKTPEQNVELASAELKADEKSHAVILGDTRYGGEEKGTYHLA:	210
1000	200:	QGYGRIEHLKTPEQNVELASAELKADEKSHAVILGDTRYGGEEKGTYHLA:	249
M1096	200:	QGYGRIEHLKTPEQNVELASAELKADEKSHAVILGDTRYGGEEKGTYHLA:	249
BZ232	200:	QGYGRIEHLKTPEQNVELASAELKADEKSHAVILGDTRYGGEEKGTYHLA:	249
NGH38	200:	QGYGRIEHLKTPEQNVELASAELKADEKSHAVILGDTRYGGEEKGTYHLA:	249
25	168:	QGYGRIEHLKTPEQNVELASAELKADEKSHAVILGDTRYGGEEKGTYHLA:	217
6700	201:	QGHGKIEHLKSPELNVELATAYIKPDEKHHAVISGSVLYNQDEKGSYSLG:	250
93114	201:	QGHGKIEHLKSPELNVELATAYIKPDEKHHAVISGSVLYNQDEKGSYSLG:	250
21	195:	QGNKGIEHLKSPELNVDLAAADIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEEKGSYSLG:	244
3999	149:	QGNKGIEHLKSPELNVDLAAADIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEEKGSYSLG:	198
3000	150:	QGNKGIEHLKSPELNVDLAAADIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEEKGSYSLG:	199
7	146:	QGNKGIEHLKSPELNVDLAAADIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEEKGSYSLG:	195
7200	146:	QGNKGIEHLKSPELNVDLAAADIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEEKGSYSLG:	195
M198172	201:	QGHGKIEHLKSPELNVDLAASDIKPKDKRHAVISGSVLYNQAEEKGSYSLG:	250
BZ133	201:	QGHGKIEHLKSPELNVDLAASDIKPKDKRHAVISGSVLYNQAEEKGSYSLG:	250
220173I	201:	QGNKGIEHLKSPELNVDLAAADIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEEKGSYSLG:	250

		. . . 260 . . . 270 . . . 280	
312294	250:	LFGDRAQEIAGSATVKIGIEKVVHEIGIAGKQ:	279
96	199:	LFGDRAQEIAGSAT~~~~~:	212
96217	250:	LFGDRAQEIAGSATVKIGIEKVVHEIGIAGKQ:	279
M1090	250:	LFGDRAQEIAGSATVKIREKVVHEIGIAGKQ:	279
95N477	250:	LFGDRAQEIAGSATVKIREKVVHEIGIAGKQ:	279
C11	250:	LFGDRAQEIAGSATVKIREKVVHEIGIAGKQ:	279
599	250:	LFGDRAQEIAGSATVKIREKVVHEIGIAGKQ:	279
24	211:	LFGDRAQEIAGSATVKIREKVHET~~~~~:	234
1000	250:	LFGDRAQEIAGSATVKIREKVVHEIGIAGKQ:	279
M1096	250:	LFGDRAQEIAGSATVKIREKVVHEIGIAGKQ:	279
BZ232	250:	LFGDRAQEIAGSATVKIREKVVHEIGIAGKQ:	279
NGH38	250:	LFGDRAQEIAGSATVKIREKVVHEIGIAGKQ:	279
25	218:	LFGDRAQEIAGSATVKIREKVVHEIGIAGKQ:	247
6700	251:	IFGGQAQEVAGSAEVEETANGIHHIGLAAKQ:	280
93114	251:	IFGGQAQEVAGSAEVEETANGIHHIGLAAKQ:	280
21	245:	IFGGKAQEVAGSAEVKTVNGIRHIGLAAKQ:	274
3999	199:	IFGGKAQEVAGSAEVKTVNGIRHIGLAAKQ:	228
3000	200:	IFGGKAQEVAGSAEVKTVNGIRHIGLAAKQ:	229
7	196:	IFGGKAQEVAGSAEVKTVNGIRHIGLAAKQ:	225
7200	196:	IFGGKAQEVAGSAEVKTVNGIRHIGLAAKQ:	225
M198172	251:	IFGGQAQEVAGSAEVEETANGIRHIGLAAKQ:	280
BZ133	251:	IFGGQAQEVAGSAEVEETANGIRHIGLAAKQ:	280
220173I	251:	IFGGKA~~~~~:	256