(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 531 115**

(51) Int. CI.:

A61K 39/09 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2010 E 10723798 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.09.2014 EP 2437777**

(54) Título: **Combinaciones de clados de RrgB neumocócicos**

(30) Prioridad:

01.06.2009 US 217629 P
23.10.2009 US 254426 P
16.03.2010 US 314203 P
30.03.2010 US 318926 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.03.2015

(73) Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

(72) Inventor/es:

MASIGNANI, VEGA;
BAROCCHI, MICHELE ANNE;
MOSCHIONI, MONICA y
RUGGIERO, PAOLO

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

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).

Combinaciones de clados de RrgB neumocócicos

DESCRIPCIÓN

CAMPO TÉCNICO

La presente invención está en el campo de inmunizar contra *Streptococcus pneumoniae* (neumococo).

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

S. pneumoniae tiene un pilo conocidos como pilo-1 codificado por un islote de 14 kb (PI-1) que tiene siete genes que codifican: el regulador transcripcional RlrA, tres subunidades de pilos con señales de clasificación de la pared celular tipo LPXTG y tres enzimas sortasa que participan en la síntesis del polímero de pilo y en la incorporación de componentes del pilo secundario. RrgB es la principal subunidad que forma el esqueleto de la estructura, mientras que los otros dos pilos (RrgA, RrgC) son proteínas estructurales secundarias [1-4]. RrgA es la adhesina del pilo-1 principal; bacterias que carecen de RrgA son menos adherentes a células epiteliales que los organismos naturales. La referencia 148 desvela composiciones inmunogénicas que comprenden uno o más antígenos del pilo RrgB de *S. pneumoniae* y también polipéptidos híbridos que comprenden antígenos del pilo RrgB que se derivan del mismo clado.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una composición inmunogénica que comprende al menos dos de:

(a) un primer polipéptido que comprende una primera secuencia de aminoácidos, en el que la primera secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos el 90 % de identidad de secuencias con SEC ID Nº: 1 y/o (ii) que consiste en un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 1, y que comprende un epítope de SEC ID Nº: 1;

(b) un segundo polipéptido, que comprende una segunda secuencia de aminoácidos, en el que la segunda secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos el 90 % de identidad de secuencias con SEC ID Nº: 2 y/o (ii) que consiste en un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 2, y que comprende un epítope de SEC ID Nº: 2; y/o

(c) un tercer polipéptido, que comprende una tercera secuencia de aminoácidos, en el que la tercera secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos el 90 % de identidad de secuencias con SEC ID Nº: 3 y/o (ii) que consiste en un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 3, y que comprende un epítope de SEC ID Nº: 3.

La presente invención también se refiere a un polipéptido que comprende al menos dos de:

(a) una primera secuencia de aminoácidos que comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos el 90 % de identidad de secuencias con SEC ID Nº: 1 y/o (ii) que consiste en un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 1, y que comprende un epítope de SEC ID Nº: 1;

(b) una segunda secuencia de aminoácidos que comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos el 90 % de identidad de secuencias con SEC ID Nº: 2 y/o (ii) que consiste en un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 2, y que comprende un epítope de SEC ID Nº: 2; y/o

(c) una tercera secuencia de aminoácidos que comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos el 90 % de identidad de secuencias con SEC ID Nº: 3 y/o (ii) que consiste en un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 3, y que comprende un epítope de SEC ID Nº: 3.

La presente invención se refiere además a un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos:

$$A\text{-}\{\text{-}X\text{-}L\text{-}\}_n\text{-}B$$

en la que: cada uno X es una secuencia de aminoácidos del primer polipéptido, segundo polipéptido o tercer polipéptido como se define en la reivindicación 1; L es una secuencia de aminoácidos de conector opcional; A es una secuencia de aminoácidos del extremo N opcional; B es una secuencia de aminoácidos del extremo C opcional; n es un número entero de 2 o más. Opcionalmente, el polipéptido comprende al menos dos de un primer, segundo y tercer polipéptido como se define en la reivindicación 1.

En una realización particular, los polipéptidos de la invención comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEC ID Nº: 11, 13, 15, 17, 19 y 21.
La presente invención también se refiere a una bacteria que expresa al menos dos de:

(a) un primer polipéptido que comprende una primera secuencia de aminoácidos, en el que la primera secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos el 90 % de identidad de secuencias con SEC ID Nº: 1 y/o (ii) que consiste en un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 1, y que comprende un epítope de SEC ID Nº: 1;

(b) un segundo polipéptido, que comprende una segunda secuencia de aminoácidos, en el que la segunda secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos el 90 % de identidad de secuencias con SEC ID Nº: 2 y/o (ii) que consiste en un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 2, y que comprende un epítope de SEC ID Nº: 2; y/o

(c) un tercer polipéptido, que comprende una tercera secuencia de aminoácidos, en el que la tercera secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos el 90 % de identidad de secuencias con SEC ID Nº: 3 y/o (ii) que consiste en un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 3, y que comprende un epítope de SEC ID Nº: 3.

La invención también se refiere a una composición inmunogénica o un polipéptido de la invención para su uso en un procedimiento de producir una respuesta inmunitaria en un mamífero.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra los resultados de un estudio de bacteremia con cinco quimeras de RrgB y un control. Las figuras son UFC/ml. Cada marca muestra datos para un único ratón.

La Figura 2 muestra los resultados de un estudio de mortalidad con cinco quimeras de RrgB y un control. Las figuras son tiempo de supervivencia en días. Cada marca muestra datos para un único ratón.

La Figura 3 muestra un gel con cuatro carriles. De izquierda a derecha los carriles contienen: marcadores de MW; una quimera I-II-III; una quimera I-II-III; y un patrón de BSA. La flecha indica un MW de 214 kDa.

La Figura 4A muestra datos de protección pasiva usando cuatro mAb producidos contra el RrgB de TIGR4, o un control de solución salina. El eje y muestra UFC/ml durante bacteremia de 24 horas. La Figura 4B muestra los resultados de un estudio de mortalidad con los cuatro mAb producidos contra RrgB de TIGR4

Las Figuras 5 y 6 muestran transferencias Western usando mAb producidos contra la secuencia de TIGR4 (Figura 5) o la secuencia de 6B (Figura 6). Los carriles son, de izquierda a derecha: marcador; I-II-III de RrgB; II-I-III de RrgB; II-III-I de RrgB; III-II de RrgB; III-II-I de RrgB; TIGR4 de RrgB; 6B de RrgB; 23F de RrgB; control de BSA.

La Figura 7 muestra (A) bacteremia y (B) datos de mortalidad después de la inmunización con quimera I-II-III, quimera III-II-I adyuvantadas con alumbre, TIGR4 o alumbre solo. En la Figura 7A, los datos son UFC/ml y en la Figura 7B los datos son tiempo de supervivencia en días.

La Figura 8 muestra resultados de OPKA contra la cepa TIGR4, que muestran % de destrucción de OPKA contra la dilución en suero. Los diamantes muestran sueros de control positivo; los sueros preinmunes son los recuadros rellenos, visibles cerca del eje x; las otras cinco líneas son para sueros producidos contra las cinco quimeras.

La Figura 9 muestra un árbol basado en el % de identidad para SEC ID Nº: 1-3 y 85-96. La marca es la SEC ID.

La Figura 10 muestra resultados de OPKA contra *S. pneumoniae* serotipo 6B, que muestran el % de destrucción contra la dilución en suero.

La Figura 11 muestra resultados de OPKA contra *S. pneumoniae* serotipo 6B, que muestran el % de destrucción contra la dilución en suero hasta una dilución de 1/131220.

La Figura 12 muestra (A) bacteremia y (B) datos de mortalidad después de la inmunización con la quimera III-II-I a diferentes dosis. En la Figura 12A los datos son UFC/ml y en la Figura 12B los datos son tiempo de supervivencia en días.

La Figura 13 muestra (A) bacteremia y (B) datos de mortalidad después de la inmunización con 20 µg de la quimera III-II-I de RrgB. En la Figura 13A los datos son UFC/ml y en la Figura 13B los datos son tiempo de supervivencia en días.

La Figura 14 demuestra que la quimera de RrgB de III-II-I es protectora usando el adyuvante MF59. Los diamantes muestran quimera de RrgB adyuvantada, los círculos muestran MF59 solo.

La Figura 15 muestra (A) bacteremia y (B) datos de mortalidad después de la inmunización subcutánea con la

quimera III-II-I de RrgB. En la Figura 15A los datos son UFC/ml y en la Figura 15B los datos son tiempo de supervivencia en días.

La Figura 16 muestra que la quimera III-II-I de RrgB provoca la producción de anticuerpos funcionales en un estudio de protección pasivo, en comparación con un control de suero de conejo normal (NRS), en un ensayo de bacteremia de 24 horas.

La Figura 17 muestra los resultados de OPKA contra (A) TIGR4 y (B) ST35B, que muestran el % de destrucción contra la dilución en suero. Los diamantes muestran anti-T4, los círculos muestran quimera III-II-I de RrgB y los cuadrados muestran NSK.

La Figura 18 muestra los resultados de OPKA contra la cepa TIGR4, que muestran que la actividad de OPA es específicamente debida a anticuerpos contra las quimeras III-II-I de RrgB.

La Figura 19 muestra que los dominios de RrgB individuales confieren protección *in vivo.* Los triángulos muestran la quimera de RrgB, los diamantes muestran el dominio D1, los cuadrados muestran el dominio D4 y los círculos muestran alumbre.

La Figura 20 muestra análisis de transferencia Western de diferentes dominios de RrgB (dominios individuales D1, D2, D3 y D4 y fragmentos multi-dominio D1-3, D2-4, D3-4) probados para la unión con cada uno de los cuatro mAb protectores producidos contra RrgB de TIGR4.

La Figura 21 muestra un análisis de transferencia Western realizado con anticuerpo monoclonal 23F8/C10 que se une a RrgB digerido con tripsina.

La Figura 22 (A) es un modelo de secuencia de aminoácidos del dominio D1 de RrgA sobre la estructura cristalina del dominio 1 del esqueleto del pilo de *S. pyogenes* Spy0128. (B) es la estructura cristalina de RrgB de *S. pneumoniae* (D2-D3) y dominio D1 modelado. (C) es un mapa de densidad electrónica de la reconstrucción 3D del pilo de *S. pneumoniae*.

La Figura 23 muestra (A) bacteremia de 48 horas y (B) datos de mortalidad contra la cepa 6B-Finland (exposición i.v.) después de la inmunización i.p. con la quimera III-II-I de RrgB cuando se combina con diferentes combinaciones de más antígenos de polipéptido (20 µg de antígenos). En la Figura 23A los datos son UFC/ml y en la Figura 23B los datos son tiempo de supervivencia en días. En tanto (A) como (B): la columna 1 muestra una combinación de spr0057, spr0096 y spr2021; la columna 2 muestra una combinación de SP2216-1, SP1732-3 y PsaA; la columna 3 muestra la quimera III-II-I de RrgB; la columna 4 muestra la quimera III-II-I de RrgB combinada con spr0057, spr0096 y spr2021; la columna 5 muestra la quimera III-II-I de RrgB combinada con SP2216-1, SP1732-3 y PsaA; y la columna 6 muestra un control de alumbre.

La Figura 24 muestra (A) bacteremia de 48 horas y (B) datos de mortalidad contra la cepa 35B-SME15 (exposición i.v.) después de la inmunización i.p. con la quimera III-II-I de RrgB cuando se combina con diferentes combinaciones de más antígenos de polipéptido (20 µg de antígenos). En la Figura 24A los datos son UFC/ml y en la Figura 24B los datos son tiempo de supervivencia en días. En tanto (A) como (B): la columna 1 muestra una combinación de spr0057, spr0096 y spr2021; la columna 2 muestra una combinación de SP2216-1, SP1732-3 y PsaA; la columna 3 muestra la quimera III-II-I de RrgB; la columna 4 muestra la quimera III-II-I de RrgB combinada con spr0057, spr0096 y spr2021; la columna 5 muestra la quimera III-II-I de RrgB combinada con SP2216-1, SP1732-3 y PsaA; y la columna 6 muestra un control de alumbre.

La Figura 25 muestra (A) un ensayo de bacteremia de 24 horas y (B) datos de mortalidad usando una quimera III-II-I que contiene una marca de polihistidina en comparación con una quimera III-II-I sin marca y un control de alumbre (inmunización i.p., exposición i.p. a TIGR4 2,1E+02 UFC/ratón). Los datos en (A) son UFC/ml y en (B) son tiempo de supervivencia en días.

La Figura 26 muestra un ensayo de bacteremia de 24 horas en ratones BALB/c usando una quimera III-II-I que contiene una marca de polihistidina en comparación con (i) una quimera III-II-I sin marca, (ii) una combinación de spr0057, spr0096 y spr2021, (iii) la combinación de spr0057, spr0096 y spr2021 adicionalmente combinada con la quimera III-II-I sin marca, y (iv) un control de alumbre (inmunización i.p., exposición i.p. a TIGR4 1,6E+02 UFC/ratón).

La Figura 27 muestra (A) un ensayo de bacteremia de 48 horas y (B) datos de mortalidad usando una quimera III-II-I que contiene una marca de polihistidina en comparación con una quimera III-II-I sin marca y un control de alumbre (inmunización i.p., exposición i.v. a 35B-SME15 4,6E+07 UFC/ratón). Los datos en (A) son UFC/ml y en (B) son tiempo de supervivencia en días.

La Figura 28 muestra (A) un ensayo de bacteremia de 48 horas y (B) datos de mortalidad usando una quimera III-II-I que contiene una marca de polihistidina en comparación con una quimera III-II-I sin marca y un control de alumbre

(inmunización i.p., exposición i.v. a 6BFinland12 9,4E+07 UFC/ratón). Los datos en (A) son UFC/ml y en (B) son tiempo de supervivencia en días.

La Figura 29 muestra (A) un ensayo de bacteremia de 48 horas y (B) datos de mortalidad usando una quimera III-II-I que contiene una marca de polihistidina en comparación con una quimera III-II-I sin marca y un control de alumbre (inmunización i.p., exposición i.v. a TIGR4 6,3E+05 UFC/ratón). Los datos en (A) son UFC/ml y en (B) son tiempo de supervivencia en días.

La Figura 30 muestra (A) un ensayo de bacteremia de 48 horas y (B) datos de mortalidad después de la inmunización con 20 µg de quimera III-II-I, en comparación con un control de alumbre (inmunización i.p., exposición i.v. a TIGR4). Los datos en (A) son UFC/ml y en (B) son tiempo de supervivencia en días.

La Figura 31 muestra (A) un ensayo de bacteremia de 24 horas y (B) datos de mortalidad después de la inmunización con 20 µg de quimera III-II-I, en comparación con un control de alumbre (inmunización i.p., exposición i.p. a TIGR4). Los datos en (A) son UFC/ml y en (B) son tiempo de supervivencia en días.

La Figura 32 muestra (A) un ensayo de bacteremia de 24 horas y (B) datos de mortalidad después de la inmunización con 20 µg de quimera III-II-I, en comparación con un control de alumbre (inmunización i.p., exposición i.v. a 35B-SME15). Los datos en (A) son UFC/ml y en (B) son tiempo de supervivencia en días.

La Figura 33 muestra (A) un ensayo de bacteremia de 24 horas y (B) datos de mortalidad después de la inmunización con 20 µg de quimera III-II-I, en comparación con un control de alumbre (inmunización i.p., exposición i.v. a 6B Finland12). Los datos en (A) son UFC/ml y en (B) son tiempo de supervivencia en días.

La Figura 34 muestra (A) un ensayo de bacteremia de 48 horas y (B) datos de mortalidad después de la inmunización con quimera III-II-I, en comparación con un control de alumbre (inmunización i.p., exposición i.v. a TIGR4) cuando se exponen a una cepa TIGR4 que expresa en exceso pilo (T4+) en comparación con una cepa TIGR4 que expresa cantidades muy bajas de pilo (T4-). Los datos en (A) son UFC/ml y en (B) son tiempo de supervivencia en días.

La Figura 35 muestra ensayos de bacteremia de 48 horas después de la inmunización con quimeras II-I-III y III-II-I (A) cuando se exponen a una cepa 6BFinI12 que expresa en exceso pilo (inmunización i.p., exposición i.v. a 6BFinland12 que expresa en exceso pilo 7,0E+09 UFC/ratón) y (B) cuando se exponen a una cepa 6BFinl12 que expresa solo cantidades muy bajas de pilo (inmunización i.p., exposición i.v. a 6BFinland12 que expresa por defecto pilo 7,3E+09 UFC/ratón). Tanto (A) como (B) también muestran datos para: una combinación de spr0057, spr0096 y spr2021; un conjugado de 6BFinland-CRM197; y alumbre. Los datos en (A) son UFC/ml y en (B) son tiempo de supervivencia en días.

La Figura 36 es un análisis por ordenador de la base de datos MLST que muestra que, para un conjunto de 113 cepas aisladas de *S. pneumoniae* de otitis media aguda, el pilo-1 es más prevalente en cepas que son resistentes a antibióticos (resistencia a eritromicina, resistencia a penicilina y resistencia a múltiples fármacos) en comparación con cepas que son susceptibles a antibióticos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La subunidad del pilo de RrgB tiene al menos tres clados. Las secuencias de aminoácidos de referencia para los tres clados son SEC ID Nº: 1, 2 y 3 en el presente documento. Los clados están bien conservados en sus extremos N y C, pero se desvían entre sí. Las SEC ID Nº: 1 y 2 son el 46 % idénticas; las SEC ID Nº: 1 y 3 son el 51 % idénticas; las SEC ID Nº: 2 y 3 son el 65 % idénticas.

Se ha encontrado que suero producido contra un clado de RrgB dado es activo contra neumococos que expresan ese clado, pero no es activo contra cepas que expresan uno de los otros dos clados, es decir, hay protección cruzada intra-clados, pero no hay protección cruzada inter-clados. Según la invención, por tanto, una composición inmunogénica incluye al menos dos clados de RrgB diferentes. Éstos pueden estar presentes en la composición inmunogénica como polipéptidos separados o pueden fusionarse como una única cadena de polipéptidos. La inclusión de múltiples clados de RrgB como componentes de vacuna mejora la cobertura de la cepa de la composición inmunogénica contra neumococos que contienen pilos. Además, se ha observado que hay una asociación significativa entre la presencia del pilo-1 y la resistencia a antibióticos; esta observación sugiere que inmunizar contra el pilo-1 usando una composición inmunogénica que incluye múltiples clados de RrgB tendrá la ventaja adicional de proteger contra neumococos que son resistentes al tratamiento con antibióticos.

Así, la invención proporciona una composición inmunogénica que comprende al menos dos de:

(a) un primer polipéptido que comprende una primera secuencia de aminoácidos, en el que la primera secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos *a* % de identidad de secuencias con SEC ID Nº: 1 y/o (ii) que consiste en un fragmento de al menos *x* aminoácidos

contiguos de SEC ID Nº: 1, y que comprende un epítope de SEC ID Nº: 1;
(b) un segundo polipéptido, que comprende una segunda secuencia de aminoácidos, en el que la segunda secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos *b* % de identidad de secuencias con SEC ID Nº: 2 y/o (ii) que consiste en un fragmento de al menos *y* aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 2, y que comprende un epítope de SEC ID Nº: 2; y/o
(c) un tercer polipéptido, que comprende una tercera secuencia de aminoácidos, en el que la tercera secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos *c* % de identidad de secuencias con SEC ID Nº: 3 y/o (ii) que consiste en un fragmento de al menos *z* aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 3, y que comprende un epítope de SEC ID Nº: 3.

La invención también proporciona un polipéptido que comprende al menos dos de:

(a) una primera secuencia de aminoácidos que comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos *a* % de identidad de secuencias con SEC ID Nº: 1 y/o (ii) que consiste en un fragmento de al menos *x* aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 1;, y que comprende un epítope de SEC ID Nº: 1
(b) una segunda secuencia de aminoácidos que comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos *b* % de identidad de secuencias con SEC ID Nº: 2 y/o (ii) que consiste en un fragmento de al menos *y* aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 2, y que comprende un epítope de SEC ID Nº: 2; y/o
(c) una tercera secuencia de aminoácidos que comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos *c* % de identidad de secuencias con SEC ID Nº: 3 y/o (ii) que consiste en un fragmento de al menos *z* aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 3, y que comprende un epítope de SEC ID Nº: 3.

La invención también proporciona un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos:

$$-A-\{-X-L-\}_n-B-$$

en la que: X es una secuencia de aminoácidos del primer polipéptido, segundo polipéptido o tercer polipéptido como se ha definido anteriormente; L es una secuencia de aminoácidos de conector opcional; A es una secuencia de aminoácidos del extremo N opcional; B es una secuencia de aminoácidos del extremo C opcional; *n* es un número entero de 2 o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, etc.). Opcionalmente, el polipéptido comprende al menos dos de un primer, segundo y tercer polipéptido como se definen en la reivindicación 1. Normalmente, *n* es 2 ó 3, y se seleccionan X restos de los siguientes:

N	**X_1**	**X_2**	**X_3**
2	Primera secuencia de aminoácidos	Segunda secuencia de aminoácidos	-
2	Segunda secuencia de aminoácidos	Primera secuencia de aminoácidos	-
3	Primera secuencia de aminoácidos	Segunda secuencia de aminoácidos	Tercera secuencia de aminoácidos
3	Primera secuencia de aminoácidos	Tercera secuencia de aminoácidos	Segunda secuencia de aminoácidos
3	Segunda secuencia de aminoácidos	Tercera secuencia de aminoácidos	Primera secuencia de aminoácidos
3	Segunda secuencia de aminoácidos	Primera secuencia de aminoácidos	Tercera secuencia de aminoácidos
3	Tercera secuencia de aminoácidos	Segunda secuencia de aminoácidos	Primera secuencia de aminoácidos
3	Tercera secuencia de aminoácidos	Primera secuencia de aminoácidos	Segunda secuencia de aminoácidos

La invención también proporciona una célula (normalmente una bacteria, tal como un neumococo) que expresa al menos dos de:

(a) un primer polipéptido que comprende una primera secuencia de aminoácidos, en el que la primera secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos *a* % de identidad de secuencias con SEC ID Nº: 1 y/o (ii) que consiste en un fragmento de al menos *x* aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 1, y que comprende un epítope de SEC ID Nº: 1;
(b) un segundo polipéptido, que comprende una segunda secuencia de aminoácidos, en el que la segunda secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos *b* % de identidad de secuencias con SEC ID Nº: 2 y/o (ii) que consiste en un fragmento de al menos *y* aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 2, y que comprende un epítope de SEC ID Nº: 2; y/o
(c) un tercer polipéptido, que comprende una tercera secuencia de aminoácidos, en el que la tercera

secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos *c* % de identidad de secuencias con SEC ID Nº: 3 y/o (ii) que consiste en un fragmento de al menos *z* aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 3, y que comprende un epítope de SEC ID Nº: 3.

La primera, segunda y tercera secuencias de aminoácidos

El valor de *a* es al menos 90, por ejemplo, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o más. El valor de *b* es al menos 90, por ejemplo, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o más. El valor de *c* es al menos 90, por ejemplo, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o más. Los valores de *a, b* y *c* pueden ser iguales o diferentes. En algunas realizaciones, *a b* y *c* son idénticos. *a, b* y *c* son al menos 90, por ejemplo, al menos 95.

El valor de *x* es al menos 7, por ejemplo, 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, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 225, 250). El valor de *y* es al menos 7, por ejemplo, 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, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 225, 250). El valor de *z* es al menos 7, por ejemplo, 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, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 225, 250). Los valores de *x, y* y *z* pueden ser iguales o diferentes. En algunas realizaciones, *x, y* y *z* son idénticos.

Los fragmentos comprenden un epítope de secuencia SEC ID Nº: respectiva. Otros fragmentos útiles carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: respectiva, mientras que retienen al menos un epítope del mismo. La truncación de 20-25 aminoácidos en el extremo N es conveniente, por ejemplo, la eliminación de los aa 1-23 de cualquiera de SEC ID Nº: 1 a 3 (o de una cualquiera de SEC ID Nº: 85 a 96).

La proteína RrgB puede fraccionarse en cuatro dominios (D1 a D4) entre su péptido conductor y su anclaje LPXTG. Estos cuatro dominios son del siguiente modo en SEC ID Nº: 1 a 3, y las posiciones en otras secuencias de RrgB que se corresponden con estos residuos pueden identificarse fácilmente por alineamiento:

	D1	**D2**	**D3**	**D4**
1	31-184	185-326	327-446	447-627
2	31-185	186-318	319-434	435-606
3	31-184	185-319	320-445	446-616

Basándose en los estudios de protección pasiva, fragmentos de RrgB útiles pueden retener epítopes de al menos los dominios D1 y/o D4. Como se muestra en la Figura 20, se han producido anticuerpos que se unen al dominio D1, dominio D4 y un fragmento que contiene los dominios D2 a D4. Por consiguiente, fragmentos preferidos incluyen el dominio D1, dominio D4 y un fragmento que contiene los dominios D2 a D4.

Un fragmento adecuado de SEC ID Nº: 1 es SEC ID Nº: 4.

Un fragmento adecuado de SEC ID Nº: 2 es SEC ID Nº: 5.

Un fragmento adecuado de SEC ID Nº: 3 es SEC ID Nº: 6.

El fragmento de al menos *x* aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 1 tampoco debe estar presente dentro de SEC ID Nº: 2 o dentro de SEC ID Nº: 3. Similarmente, el fragmento de al menos *y* aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 2 tampoco debe estar presente dentro de SEC ID Nº: 1 o dentro de SEC ID Nº: 3. Similarmente, el fragmento de al menos z aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 3 tampoco debe estar presente dentro de SEC ID Nº: 1 o dentro de SEC ID Nº: 2. En algunas realizaciones, por tanto: un fragmento de SEC ID Nº: 1 es preferentemente de entre los aminoácidos 31-614 de SEC ID Nº: 1; un fragmento de SEC ID Nº: 2 es preferentemente de entre los aminoácidos 31-593 de SEC ID Nº: 2; y un fragmento de SEC ID Nº: 3 es preferentemente de entre los aminoácidos 31-603 de SEC ID Nº: 3. El fragmento de al menos *x* aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 1 también puede estar presente en una cualquiera de SEC ID Nº: 85, 88 y/o 89. Similarmente, el fragmento de al menos *y* aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 2 también puede estar presente en una cualquiera de SEC ID Nº: 86, 90, 91, 94 y/o 96. Similarmente, el fragmento de al menos *z* aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 3 también puede estar presente en una cualquiera de SEC ID Nº: 87, 92, 93 y/o 95. En algunas realizaciones, cuando un fragmento de una de SEC ID Nº: 1 a 3 está alineado como una secuencia contigua contra las otras dos SEC ID Nº, la identidad entre el fragmento y cada una de las otras dos SEC ID Nº es inferior al 75 %, por ejemplo, inferior al 60 %, inferior al 50 %, inferior al 40 %, inferior al 30 %.

Basándose en estudios de mapeo de epítopes, se ha identificado un epítope de SEC ID Nº: 1 entre los residuos 32 y 141 de SEC ID Nº: 1, más específicamente entre los residuos 55 y 89 de SEC ID Nº: 1. Por tanto, fragmentos útiles

de SEC ID Nº: 1 incluyen los residuos 32 a 141 de SEC ID Nº: 1 y los residuos 55 a 89 de SEC ID Nº: 1.

Un polipéptido que comprende la primera secuencia de aminoácidos provocará, cuando se administre a un sujeto, una respuesta de anticuerpos que comprende anticuerpos que se unen a la proteína de neumococo natural que tiene la secuencia de aminoácidos SEC ID Nº: 1 (cepa TIGR4). En algunas realizaciones, estos anticuerpos no se unen a la proteína de neumococo natural que tiene la secuencia de aminoácidos SEC ID Nº: 2 o a la proteína de neumococo natural que tiene la secuencia de aminoácidos SEC ID Nº: 3.

Un polipéptido que comprende la segunda secuencia de aminoácidos provocará, cuando se administre a un sujeto, una respuesta de anticuerpos que comprende anticuerpos que se unen a la proteína de neumococo natural que tiene la secuencia de aminoácidos SEC ID Nº: 2 (cepa Finland^{6B}-12). En algunas realizaciones, estos anticuerpos no se unen a la proteína de neumococo natural que tiene la secuencia de aminoácidos SEC ID Nº: 1 o a la proteína de neumococo natural que tiene la secuencia de aminoácidos SEC ID Nº: 3.

Un polipéptido que comprende la tercera secuencia de aminoácidos provocará, cuando se administre a un sujeto, una respuesta de anticuerpos que comprende anticuerpos que se unen a la proteína de neumococo natural que tiene la secuencia de aminoácidos SEC ID Nº: 3 (cepa Taiwan^{23F}-15). En algunas realizaciones, estos anticuerpos no se unen a la proteína de neumococo natural que tiene la secuencia de aminoácidos SEC ID Nº: 1 o a la proteína de neumococo natural que tiene la secuencia de aminoácidos SEC ID Nº: 2.

Aunque la primera, segunda y tercera secuencias de aminoácidos pueden compartir algunas secuencias en común, en general tienen diferentes secuencias de aminoácidos.

Si la invención usa solo dos clados de RrgB, una composición o polipéptido puede incluir tanto: (a) una primera secuencia de aminoácidos como se ha definido anteriormente; como (b) una segunda secuencia de aminoácidos como se ha definido anteriormente. En una realización alternativa, la composición incluye tanto: (a) una primera secuencia de aminoácidos como se ha definido anteriormente; como (b) una tercera secuencia de aminoácidos como se ha definido anteriormente. En una realización alternativa, la composición incluye tanto: (a) una segunda secuencia de aminoácidos como se ha definido anteriormente; como (b) una tercera secuencia de aminoácidos como se ha definido anteriormente.

Las secuencias de aminoácidos usadas con la invención pueden incluir, en comparación con SEC ID Nº: 1, 2 ó 3, una o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, etc.) sustituciones de aminoácidos conservativas, es decir, sustituciones de un aminoácido con otro que tiene una cadena lateral relacionada. Los aminoácidos genéticamente codificados se dividen generalmente en cuatro familias: (1) ácidos, es decir, aspartato, glutamato; (2) básicos, es decir, lisina, arginina, histidina; (3) no polares, es decir, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano; y (4) polares sin carga, es decir, glicina, asparagina, glutamina, cisteína, serina, treonina, tirosina. Fenilalanina, triptófano y tirosina se clasifican algunas veces conjuntamente como aminoácidos aromáticos. En general, la sustitución de aminoácidos individuales dentro de estas familias no tiene un gran efecto sobre la actividad biológica. Los polipéptidos pueden tener una o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, etc.) deleciones de un solo aminoácido con respecto a una secuencia de referencia. Los polipéptidos también pueden incluir una o más inserciones (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, etc.) (por ejemplo, cada uno de 1, 2, 3, 4 ó 5 aminoácidos) con respecto a una secuencia de referencia.

Un polipéptido usado con la invención puede comprender una secuencia de aminoácidos que:

(a) es idéntica (es decir, 100 % idéntica) a SEC ID Nº: 1, 2 ó 3;
(b) comparte identidad de secuencias con SEC ID Nº: 1, 2 ó 3;
(c) tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 (o más) alteraciones de un solo aminoácido (deleciones, inserciones, sustituciones), que pueden estar en localizaciones separadas o pueden ser contiguas, en comparación con las secuencias de (a) o (b); y
(d) cuando se alinean SEC ID 1, 2 ó 3 usando un algoritmo de alineamiento por parejas, cada ventana de movimiento de *x* aminoácidos del extremo N al extremo C (de forma que para un alineamiento que se extiende a *p* aminoácidos, si *p>x,* hay *p-x+1* de tales ventanas) tiene al menos *x·y* aminoácidos alineados idénticos, si: *x* se selecciona de 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200; *y* se selecciona de 0,50, 0,60, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,91, 0,92, 0,93, 0,94, 0,95, 0,96, 0,97, 0,98, 0,99; y si *x·y* no es un número entero, entonces se redondea hasta el número entero más próximo. El algoritmo de alineamiento por parejas preferido es el algoritmo de alineamiento global de Needleman-Wunsch [5], usando parámetros por defecto (por ejemplo, con penalización por abertura de hueco = 10,0 y con penalización por extensión de hueco = 0,5, usando la matriz de puntuación EBLOSUM62). Este algoritmo se implementa convenientemente en la herramienta *needle* en el paquete EMBOSS [6].

Dentro del grupo (c), deleciones o sustituciones pueden estar en el extremo N y/o extremo C, o pueden estar entre los dos extremos. Así, una truncación es un ejemplo de una deleción. Las truncaciones pueden implicar deleción de hasta 40 (o más) aminoácidos en el extremo N y/o extremo C.

En general, cuando un polipéptido de la invención comprende una secuencia que no es idéntica a una secuencia neumocócica completa de SEC ID Nº: 1 a 3 (por ejemplo, cuando comprende un listado de secuencias con <100 % de identidad de secuencias con las mismas, o cuando comprende un fragmento de las mismas), se prefiere en cada caso individual que el polipéptido pueda provocar un anticuerpo que reconoce la secuencia neumocócica completa.

Por referencia, SEC ID Nº: 1 a 3 y 85 a 96 son 15 secuencias de RrgB únicas que se han identificado en 45 cepas diferentes. Cualquiera de estas secuencias puede usarse para implementar la invención. Así, por ejemplo: un primer polipéptido para su uso con la invención podría comprender una cualquiera de las SEC ID Nº enumeradas en el grupo (1) a continuación; un segundo polipéptido para su uso con la invención podría comprender una cualquiera de las SEC ID Nº enumeradas en el grupo (2) a continuación; y un tercer polipéptido para su uso con la invención podría comprender una cualquiera de las SEC ID Nº enumeradas en el grupo (3) a continuación. Los grupos (1) a (3) son del siguiente modo:

(1) SEC ID Nº: 1, 85, 88, 89
(2) SEC ID Nº: 2, 86, 90, 91, 94, 96
(3) SEC ID Nº: 3, 87, 92, 93, 95

Polipéptidos híbridos

Diferentes clados de RrgB usados en la invención no tienen que estar presentes como polipéptidos separados, pero pueden en su lugar expresarse como una cadena de un único polipéptido (un polipéptido 'híbrido' o 'quimera'). Los polipéptidos híbridos ofrecen dos ventajas principales: primera, un polipéptido que puede ser inestable o poco expresado por sí mismo puede ayudarse añadiendo un componente híbrido adecuado que vence el problema; segundo, la fabricación comercial se simplifica ya que solo se necesita emplear una expresión y purificación con el fin de producir dos polipéptidos que son ambos antigénicamente útiles.

Los polipéptidos híbridos pueden incluir secuencias de solo antígenos de RrgB, pero en otras realizaciones pueden incluir antígenos no RrgB (normalmente antígenos no RrgB neumocócicos), tales como otras subunidades de pilo. Si están presentes antígenos no RrgB, éstos pueden estar con respecto al extremo N de dos secuencias de RrgB cualesquiera, con respecto al extremo C de dos secuencias de RrgB cualesquiera, o pueden estar entre dos secuencias de RrgB.

Pueden mezclarse diferentes polipéptidos híbridos juntos en una única formulación. Los híbridos pueden combinarse con antígenos de RrgB no híbridos u otros antígenos no RrgB.

Los polipéptidos híbridos pueden representarse por la fórmula NH_2-A-{-X-L-}$_n$-B-COOH.

Si un resto -X- tiene una secuencia de péptidos conductores en su forma natural, ésta puede incluirse u omitirse en la proteína híbrida. En algunas realizaciones, los péptidos conductores se delecionarán, excepto aquellos del resto -X- localizado en el extremo N de la proteína híbrida, es decir, el péptido conductor de X_1 se retendrá, pero los péptidos conductores de X_2 ... X_n se omitirán. Esto es equivalente a delecionar todos los péptidos conductores y usar el péptido conductor de X_1 como el resto -A-.

Para cada *n* casos de {-X-L-}, la secuencia de aminoácidos del conector -L- puede estar presente o ausente. Por ejemplo, si *n*=2, el híbrido puede ser NH_2-X_1-L_1-X_2-L_2-COOH, NH_2-X_1-X_2-COOH, NH_2-X_1-L_1-X_2-COOH, NH_2-X_1-X_2-L_2-COOH, etc. La(s) secuencia(s) de aminoácidos del conector -L- normalmente será(n) corta(s) (por ejemplo, 20 o menos aminoácidos, es decir, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1). Ejemplos comprenden secuencias de péptidos cortas que facilitan la clonación, conectores de poli-glicina (es decir, que comprende Gly_n en la que *n* = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) y marcas de histidina (es decir, His_n en la que *n* = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más). Otras secuencias de aminoácidos de conector adecuadas serán evidentes para aquellos expertos en la materia. Un conector útil es GSGGGG (SEC ID Nº: 7) o GSGSGGGG (SEC ID Nº: 8), formándose el dipéptido Gly-Ser a partir de un sitio de restricción *Bam*HI, ayudando así en la clonación y manipulación, y siendo el tetrapéptido $(Gly)_4$ un conector de poli-glicina típico. Otros conectores adecuados, particularmente para su uso como L_n final, son un dipéptido Leu-Glu o Gly-Ser. Los conectores contendrán normalmente al menos un residuo de glicina para facilitar la flexibilidad estructural, por ejemplo, un resto -L- puede contener 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más residuos de glicina. Tales glicinas pueden estar dispuestas para incluir al menos dos glicinas consecutivas en una secuencia de dipéptidos Gly-Gly , o una secuencia de oligo-Gly más larga, es decir, Gly_n en la que n = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más.

-A- es una secuencia de aminoácidos del extremo N opcional. Ésta será normalmente corta (por ejemplo, 40 aminoácidos o menos, es decir, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1). Ejemplos incluyen secuencias conductoras para dirigir el tráfico de proteínas, o secuencias de péptidos cortas que facilitan la clonación o purificación (por ejemplo, marcas de histidina, es decir, His_n en la que *n* = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más). Otras secuencias de aminoácidos del extremo N adecuadas serán evidentes para aquellos expertos en la materia. Si X_1 carece de su propia metionina del extremo N, -A- es preferentemente un oligopéptido (por ejemplo, con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 aminoácidos) que proporciona una

metionina del extremo N, por ejemplo, Met-Ala-Ser, o un único residuo de Met. En un polipéptido naciente, el resto -A- puede proporcionar la metionina del extremo N del polipéptido (formil-metionina, fMet, en bacterias). Sin embargo, pueden escindirse uno o más aminoácidos del extremo N de un resto -A- naciente, de forma que el resto -A- en un polipéptido maduro de la invención no incluye necesariamente una metionina del extremo N.

-B- es una secuencia de aminoácidos del extremo C opcional. Ésta será normalmente corta (por ejemplo, 40 aminoácidos o menos, es decir, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1). Ejemplos incluyen secuencias para dirigir el tráfico de proteínas, secuencias de péptidos cortas que facilitan la clonación o purificación (por ejemplo, que comprenden marcas de histidina, es decir, His_n en la que n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más, tales como SEC ID Nº: 9), o secuencias que potencian la estabilidad de proteínas. Otras secuencias de aminoácidos del extremo C adecuadas serán evidentes para aquellos expertos en la materia, tales como una glutatión-S-transferasa, tiorredoxina, fragmento de 14 kDa de proteína A de *S. aureus*, un péptido biotinilado, una proteína de unión a maltosa, una marca de enterocinasa, etc.

Se prefiere que las secuencias de -A-, -B- y -L- no incluyan una secuencia que comparte 10 o más aminoácidos contiguos en común con una secuencia de polipéptidos humana.

En algunas realizaciones, un resto -L- comprende un antígeno no RrgB. En algunas realizaciones, el resto -A- comprende un antígeno no RrgB, y en algunas el resto -B- comprende un antígeno no RrgB.

La invención también proporciona ácido nucleico que codifica un polipéptido híbrido de la invención.

De los diversos restos A, B, X y L, combinaciones útiles incluyen, pero no se limitan a:

SEQ ID	A	X1*	L1*	X2*	L2*	X3*	L3	B*
11	M-A-S-	4	8	5	10	6	-L-G-	9
13	M-A-S-	4	8	6	10	5	-L-G-	9
15	M-A-S-	6	8	5	10	4	-L-G-	9
17	M-A-S-	6	8	4	10	5	-L-G-	9
19	M-A-S-	5	8	6	10	4	-L-G-	9
21	M-A-S-	5	8	4	10	6	-L-G-	9
* Número que indica la SEQ ID NO:								

Así, ejemplos de híbridos de la invención incluyen polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEC ID Nº: 11 (codificada por SEC ID Nº: 12); SEC ID Nº: 13 (codificada por SEC ID Nº: 14); SEC ID Nº: 15 (codificada por SEC ID Nº: 16); SEC ID Nº: 17 (codificada por SEC ID Nº: 18); SEC ID Nº: 19 (codificada por SEC ID Nº: 20); SEC ID Nº: 21 (codificada por SEC ID Nº: 22).

La invención proporciona un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que tienen al menos *i* % de identidad de secuencias con una cualquiera de SEC ID Nº: 11, 13, 15, 17, 19 ó 21. El valor de *i* puede seleccionarse de 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o más.

Polipéptidos

Los polipéptidos usados con la invención pueden prepararse de muchas formas, por ejemplo, por síntesis química (por completo o en parte), digiriendo polipéptidos más largos usando proteasas, por traducción de ARN, por purificación de cultivo celular (por ejemplo, de expresión recombinante), del propio organismo (por ejemplo, después de cultivo bacteriano, o directo de pacientes), etc. Un procedimiento preferido para la producción de péptidos <40 aminoácidos de longitud implica síntesis química *in vitro* [7, 8]. La síntesis de péptidos en fase sólida es particularmente preferida, tal como procedimientos basados en química de tBoc o Fmoc [9]. También puede usarse síntesis enzimática [10] en parte o por completo. Como una alternativa a la síntesis química, puede usarse síntesis biológica, por ejemplo, los polipéptidos pueden producirse por traducción. Esto puede llevarse a cabo *in vitro* o *in vivo*. Los procedimientos biológicos se limitan, en general, a la producción de polipéptidos basados en L-aminoácidos, pero puede usarse la manipulación de la maquinaria de traducción (por ejemplo, de moléculas de aminoacil ARNt) para permitir la introducción de D-aminoácidos (o de otros aminoácidos no naturales, tales como yodotirosina o metilfenilalanina, azidohomoalanina, etc.) [11]. Sin embargo, si se incluyen D-aminoácidos, se prefiere usar síntesis química. Los polipéptidos pueden tener modificaciones covalentes en el extremo C y/o extremo N.

Los polipéptidos pueden tomar diversas formas (por ejemplo, nativas, fusiones, glucosiladas, no glucosiladas,

lipidadas, no lipidadas, fosforiladas, no fosforiladas, miristoiladas, no miristoiladas, monoméricas, multiméricas, en partículas, desnaturalizadas, etc.).

Los polipéptidos se proporcionan preferentemente en forma purificada o sustancialmente purificada, es decir, sustancialmente libre de otros polipéptidos (por ejemplo, libres de polipéptidos que se producen naturalmente), particularmente de otros polipéptidos neumocócicos o de células huésped, y son generalmente al menos aproximadamente el 50 % puros (en peso), y normalmente al menos aproximadamente el 90 % puros, es decir, menos de aproximadamente el 50 %, y más preferentemente menos de aproximadamente el 10 % (por ejemplo, 5 % o menos), de una composición está constituida de otros polipéptidos expresados.

Los polipéptidos pueden unirse a un soporte sólido. Los polipéptidos pueden comprender una marca detectable (por ejemplo, una marca radiactiva o fluorescente, o una marca de biotina).

El término “polipéptido” se refiere a polímeros de aminoácidos de cualquier longitud. El polímero puede ser lineal o ramificado, puede comprender aminoácidos modificados y puede interrumpirse por no aminoácidos. Los términos también engloban un polímero de aminoácido que se ha modificado naturalmente o por intervención; por ejemplo, formación de enlaces disulfuro, glucosilación, lipidación, acetilación, fosforilación, o cualquier otra manipulación o modificación, tal como conjugación con un componente de marca. También están incluidos dentro de la definición, por ejemplo, polipéptidos que contienen uno o más análogos de un aminoácido (incluyendo, por ejemplo, aminoácidos no naturales, etc.), además de otras modificaciones conocidas en la técnica. Los polipéptidos pueden producirse como cadenas individuales o cadenas asociadas. Los polipéptidos pueden estar naturalmente o no naturalmente glucosilados (es decir, el polipéptido tiene un patrón de glucosilación que se diferencia del patrón de glucosilación encontrado en el polipéptido que se produce naturalmente correspondiente).

La invención proporciona un procedimiento de producción de polipéptidos de la invención, que comprende cultivar una célula huésped de la invención en condiciones que inducen la expresión de polipéptidos. Aunque la expresión del polipéptido puede tener lugar en un *Streptococcus,* la invención usará normalmente un huésped heterólogo para la expresión. El huésped heterólogo puede ser procariota (por ejemplo, una bacteria) o eucariota. Normalmente será *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.

La invención también proporciona un procedimiento de producción de un polipéptido de la invención, en el que el polipéptido se sintetiza en parte o por completo usando medios químicos.

La invención también proporciona una composición que comprende dos o más polipéptidos de la invención.

Ácidos nucleicos

La invención también proporciona un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de la invención. La invención también proporciona ácido nucleico que comprende secuencias de nucleótidos que tienen identidad de secuencias con tales secuencias de nucleótidos. Tales ácidos nucleicos incluyen aquellos que usan codones alternativos para codificar el mismo aminoácido.

La invención también proporciona ácido nucleico que puede hibridarse con estos ácidos nucleicos. Pueden realizarse reacciones de hibridación en condiciones de diferente “rigurosidad”. Condiciones que aumentan la rigurosidad de una reacción de hibridación son ampliamente conocidas y publicadas en la materia. Ejemplos de condiciones relevantes incluyen (con el fin de de aumentar la rigurosidad): temperaturas de incubación de 25 ºC, 37 ºC, 50 ºC, 55 ºC y 68 ºC; concentraciones de tampón de 10 x SSC, 6 x SSC, 1 x SSC, 0,1 x SSC (en la que SSC es NaCl 0,15 M y tampón citrato 15 mM) y sus equivalentes usando otros sistemas de tampón; concentraciones de formamida del 0 %, 25 %, 50 % y 75 %; tiempos de incubación de 5 minutos a 24 horas; 1, 2 o más etapas de lavado; tiempos de lavado e incubación de 1, 2 ó 15 minutos; y disoluciones de lavado de 6 x SSC, 1 x SSC, 0,1 x SSC, o agua desionizada. Las técnicas de hibridación y su optimización son muy conocidas en la técnica [por ejemplo, véanse las ref. 12 y 239, etc.].

La invención incluye ácido nucleico que comprende secuencias complementarias a estas secuencias (por ejemplo, para antisentido o sondaje, o para su uso como cebadores).

El ácido nucleico según la invención puede tomar diversas formas (por ejemplo, monocatenaria, bicatenaria, vectores, cebadores, sondas, marcado, etc.). Los ácidos nucleicos de la invención pueden ser circulares o ramificados, pero generalmente serán lineares. A menos que se especifique o requiera de otro modo, cualquier realización de la invención que utiliza un ácido nucleico puede utilizar tanto la forma bicatenaria como cada una de las dos formas monocatenarias complementarias que constituyen la forma bicatenaria. Los cebadores y sondas son generalmente monocatenarios, ya que son ácidos nucleicos antisentido.

Los ácidos nucleicos de la invención se proporcionan preferentemente en forma purificada o sustancialmente purificada, es decir, sustancialmente libre de otros ácidos nucleicos (por ejemplo, libres de ácidos nucleicos que se

producen naturalmente), particularmente de otros ácidos nucleicos neumocócicos o de células huésped, siendo generalmente al menos aproximadamente el 50 % puros (en peso), y normalmente al menos aproximadamente el 90 % puros. Los ácidos nucleicos de la invención son ácidos nucleicos preferentemente neumocócicos.

Los ácidos nucleicos de la invención pueden prepararse de muchas formas, por ejemplo, por síntesis química (por ejemplo, síntesis por fosforamidito de ADN) por completo o en parte, digiriendo ácidos nucleicos más largos usando nucleasas (por ejemplo, enzimas de restricción), uniendo ácidos nucleicos o nucleótidos más cortos (por ejemplo, usando ligasas o polimerasas), de bibliotecas genómicas o de ADNc, etc.

El ácido nucleico de la invención puede unirse a un soporte sólido (por ejemplo, una perla, placa, filtro, película, portaobjetos, soporte de micromatriz, resina, etc.). El ácido nucleico de la invención puede marcarse, por ejemplo, con una marca radiactiva o fluorescente, o una marca de biotina. Ésta es particularmente útil si el ácido nucleico va a usarse en técnicas de detección, por ejemplo, si el ácido nucleico es un cebador o como una sonda.

El término “ácido nucleico” incluye en medios generales una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud, que contienen desoxirribonucleótidos, ribonucleótidos y/o sus análogos. Incluye ADN, ARN, híbridos de ADN/ARN. También incluye análogos de ADN o ARN, tales como aquellos que contienen esqueletos modificados (por ejemplo, ácidos nucleicos peptídicos (PNA) o fosforotioatos) o bases modificadas. Así, la invención incluye ARNm, ARNt, ARNr, ribozimas, ADN, ADNc, ácidos nucleicos recombinantes, ácidos nucleicos ramificados, plásmidos, vectores, sondas, cebadores, etc. Si el ácido nucleico de la invención toma la forma de ARN, puede o puede no tener una tapa en 5'.

Los ácidos nucleicos de la invención pueden ser parte de un vector, es decir, parte de una construcción de ácidos nucleicos diseñada para la transducción/transfección de uno o más tipos de células. Los vectores pueden ser, por ejemplo, “vectores de clonación” que se diseñan para el aislamiento, propagación y replicación de nucleótidos insertados, “vectores de expresión” que se diseñan para la expresión de una secuencia de nucleótidos en una célula huésped, “vectores virales” que se diseñan para producir la producción de un virus recombinante o partícula similar a virus o “vectores lanzadera”, que comprenden los atributos de más de un tipo de vector. Vectores preferidos son plásmidos. Una “célula huésped” incluye una célula o cultivo celular individual que puede ser o ha sido un receptor de ácido nucleico exógeno. Las células huésped incluyen progenie de una única célula huésped, y la progenie puede no necesariamente ser completamente idéntica (en morfología o en complemento de ADN total) a la célula parental original debido a mutación y/o cambio natural, accidental o deliberado. Las células huésped incluyen células transfectadas o infectadas *in vivo* o *in vitro* con ácido nucleico de la invención.

Si un ácido nucleico es ADN, se apreciará que “U” en una secuencia de ARN se sustituirá por “T” en el ADN. Similarmente, si un ácido nucleico es ARN, se apreciará que “T” en una secuencia de ADN se sustituirá por “U” en el ARN.

El término “complemento” o “complementario” cuando se usa en relación con ácidos nucleicos se refiere a apareamiento de bases de Watson-Crick. Así, el complemento de C es G, el complemento de G es C, el complemento de A es T (o U) y el complemento de T (o U) es A. También es posible usar bases tales como I (la purina inosina), por ejemplo, para complementar pirimidinas (C o T).

Pueden usarse ácidos nucleicos de la invención, por ejemplo: para producir polipéptidos *in vitro* o *in vivo*; como sondas de hibridación para la detección de ácido nucleico en muestras biológicas; para generar copias adicionales de los ácidos nucleicos; para generar ribozimas u oligonucleótidos antisentido; como cebadores de ADN monocatenario o sondas; o como oligonucleótidos que forman triples cadenas.

La invención proporciona un procedimiento de producción de ácido nucleico de la invención, en el que el ácido nucleico se sintetiza en parte o por completo usando medios químicos.

La invención proporciona vectores que comprenden secuencias de nucleótidos de la invención (por ejemplo, vectores de clonación o de expresión) y células huésped transformadas con tales vectores.

Composiciones inmunogénicas

Mezclas y polipéptidos híbridos de la invención son útiles como principios activos en composiciones inmunogénicas. Tales composiciones inmunogénicas pueden ser útiles como vacunas. Estas vacunas puede tanto ser profilácticas (es decir, para prevenir infección) como terapéuticas (es decir, para tratar infección), pero normalmente serán profilácticas.

Las composiciones pueden así ser farmacéuticamente aceptables. Normalmente incluirán componentes, además de los antígenos, por ejemplo, normalmente incluyen uno o más vehículos farmacéuticos y/o excipientes. Una discusión más exhaustiva de tales componentes está disponible en la referencia 234.

Las composiciones generalmente se administrarán a un mamífero en forma acuosa. Antes de la administración, sin

embargo, la composición puede haber estado en una forma no acuosa. Por ejemplo, aunque algunas vacunas se fabrican en forma acuosa, a continuación se envasan y distribuyen y administran también en forma acuosa, otras vacunas se liofilizan durante la fabricación y se reconstituyen en una forma acuosa en el momento de uso. Así, una composición de la invención puede secarse, tal como una formulación liofilizada.

La composición puede incluir conservantes tales como tiomersal o 2-fenoxietanol. Se prefiere, sin embargo, que la vacuna deba estar sustancialmente libre de material mercurial (es decir, menos de 5 µg/ml), por ejemplo, libre de tiomersal. Son más preferidas las vacunas que no contienen mercurio. Son particularmente preferidas las vacunas libres de conservante.

Para controlar la tonicidad, se prefiere incluir una sal fisiológica, tal como una sal de sodio. Se prefiere cloruro sódico (NaCl), que puede estar presente a entre 1 y 20 mg/ml, por ejemplo, aproximadamente 10 ± 2 mg/ml de NaCl. Otras sales que pueden estar presentes incluyen cloruro de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, difosfato de sodio deshidratado, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, etc.

Las composiciones tendrán generalmente una osmolalidad de entre 200 mOsm/kg y 400 mOsm/kg, preferentemente entre 240-360 mOsm/kg, y se encontrarán más preferentemente dentro del intervalo de 290-310 mOsm/kg.

Las composiciones pueden incluir uno o más tampones. Tampones típicos incluyen: un tampón fosfato; un tampón Tris; un tampón borato; un tampón succinato; un tampón histidina (particularmente con un adyuvante de hidróxido de aluminio); o un tampón citrato. Los tampones normalmente se incluirán en el intervalo de 5-20 mM.

El pH de una composición estará generalmente entre 5,0 y 8,1, y más normalmente entre 6,0 y 8,0, por ejemplo, 6,5 y 7,5, o entre 7,0 y 7,8.

La composición es preferentemente estéril. La composición es preferentemente no pirógena, por ejemplo, que contiene <1 UE (unidad de endotoxina, una medida estándar) por dosis, y preferentemente <0,1 UE por dosis. La composición es preferentemente sin gluten.

La composición puede incluir material para una única inmunización, o puede incluir material para múltiples inmunizaciones (es decir, un kit 'multidosis'). La inclusión de un conservante se prefiere en disposiciones multidosis. Como alternativa (o además) a incluir un conservante en composiciones multidosis, las composiciones pueden estar contenidas en un recipiente que tiene un adaptador aséptico para la extracción de material.

Las vacunas humanas normalmente se administran en un volumen de dosificación de aproximadamente 0,5 ml, aunque la mitad de la dosis (es decir, aproximadamente 0,25 ml) puede administrarse a niños.

Las composiciones inmunogénicas de la invención también pueden comprender uno o más agentes inmunorreguladores. Preferentemente, uno o más de los agentes inmunorreguladores incluyen uno o más adyuvantes, por ejemplo, dos, tres, cuatro o más adyuvantes. Los adyuvantes pueden incluir un adyuvante TH1 y/o un adyuvante TH2, adicionalmente tratado más adelante.

Adyuvantes que pueden usarse en las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a:

A. Composiciones que contienen minerales

Composiciones que contienen minerales adecuadas para su uso como adyuvantes en la invención incluyen sales minerales, tales como sales de aluminio y sales de calcio. La invención incluye sales minerales tales como hidróxidos (por ejemplo, oxihidróxidos), fosfatos (por ejemplo, hidroxifosfatos, ortofosfatos), sulfatos, etc. [por ejemplo, véanse los capítulos 8 y 9 de la ref. 13], o mezclas de diferentes compuestos minerales, tomando los compuestos cualquier forma adecuada (por ejemplo, gel, cristalina, amorfa, etc.), y prefiriéndose la adsorción. Las composiciones que contienen minerales también pueden formularse como partícula de sal metálica.

Los adyuvantes conocidos como “hidróxido de aluminio” son normalmente sales de oxihidróxido de aluminio, que son normalmente al menos parcialmente cristalinas. El oxihidróxido de aluminio, que puede representarse por la fórmula AlO(OH), puede distinguirse de otros compuestos de aluminio, tales como hidróxido de aluminio $Al(OH)_3$, por espectroscopía de infrarrojos (IR), en particular por la presencia de una banda de adsorción a 1070 cm^{-1} y un fuerte hombro a 3090-3100 cm^{-1} [capítulo 9 de la ref. 13]. El grado de cristalinidad de un adyuvante de hidróxido de aluminio se refleja por la anchura de la banda de difracción a la mitad de la altura (WHH), mostrando partículas escasamente cristalinas mayor ensanchamiento de la línea debido a tamaños de cristales más pequeños. El área superficial aumenta a medida que aumenta WHH, y se ha observado que adyuvantes con mayores valores de WHH tienen mayor capacidad para la adsorción de antígeno. Una morfología fibrosa (por ejemplo, como se observa en las micrografías electrónicas de transmisión) es típica para adyuvantes de hidróxido de aluminio. El pI de los adyuvantes de hidróxido de aluminio es normalmente aproximadamente 11, es decir, el propio adyuvante tiene una carga superficial positiva a pH fisiológico. Se ha informado de capacidades adsortivas de entre 1,8-2,6 mg de proteína por mg de Al^{+++} a pH 7,4 para adyuvantes de hidróxido de aluminio.

Los adyuvantes conocidos como “fosfato de aluminio” son normalmente hidroxifosfatos de aluminio, que frecuentemente también contienen una pequeña cantidad de sulfato (es decir, hidroxifosfato-sulfato de aluminio). Pueden obtenerse mediante precipitación, y las condiciones de reacción y concentraciones durante la precipitación influyen en el grado de sustitución de hidroxilo por fosfato en la sal. Los hidroxifosfatos generalmente tienen una relación molar de PO_4/Al entre 0,3 y 1,2. Los hidroxifosfatos pueden distinguirse del $AlPO_4$ estricto por la presencia de grupos hidroxilo. Por ejemplo, una banda del espectro de IR a 3164 cm^{-1} (por ejemplo, cuando se calienta a 200 ºC) indica la presencia de hidroxilos estructurales [Cap. 9 de la ref. 13].

La relación molar de PO_4/Al^{3+} de un adyuvante de fosfato de aluminio estará generalmente entre 0,3 y 1,2, preferentemente entre 0,8 y 1,2, y más preferentemente 0,95 ± 0,1. El fosfato de aluminio será generalmente amorfo, particularmente para sales de hidroxifosfato. Un adyuvante típico es hidroxifosfato de aluminio amorfo con relación molar de PO_4/Al entre 0,84 y 0,92, incluidos 0,6 mg de Al^{3+}/ml. El fosfato de aluminio estará generalmente particulado (por ejemplo, morfología similar a placas como se observa en micrografías electrónicas de transmisión). Diámetros típicos de las partículas están en el intervalo 0,5-20 µm (por ejemplo, aproximadamente 5-10 µm) después de cualquier adsorción de antígeno. Se ha informado de capacidades adsortivas de entre 0,7-1,5 mg de proteína por mg de Al^{+++} a pH 7,4 para adyuvantes de fosfato de aluminio.

El punto de carga cero (PZC) del fosfato de aluminio está inversamente relacionado con el grado de sustitución de hidroxilo por fosfato, y este grado de sustitución puede variar dependiendo de las condiciones de reacción y concentración de reactantes usados para preparar la sal mediante precipitación. El PZC también se altera cambiando la concentración de iones fosfato libre en disolución (más fosfato = PZC más ácido) o añadiendo un tampón tal como un tampón de histidina (hace el PZC más básico). Los fosfatos de aluminio usados según la invención tendrán generalmente un PZC de entre 4,0 y 7,0, más preferentemente entre 5,0 y 6,5, por ejemplo, aproximadamente 5,7.

Las suspensiones de sales de aluminio usadas para preparar composiciones de la invención pueden contener un tampón (por ejemplo, un tampón fosfato o histidina o Tris), pero esto no siempre es necesario. Las suspensiones son preferentemente estériles y libres de pirógenos Una suspensión puede incluir iones fosfato acuosos libres, por ejemplo, presentes a una concentración entre 1,0 y 20 mM, preferentemente entre 5 y 15 mM, y más preferentemente aproximadamente 10 mM. Las suspensiones también pueden comprender cloruro sódico.

En una realización, un componente de adyuvante incluye una mezcla de tanto un hidróxido de aluminio como un fosfato de aluminio. En este caso puede haber más fosfato de aluminio que hidróxido, por ejemplo, una relación de peso de al menos 2:1, por ejemplo, ≥5:1, ≥6:1, ≥7:1, ≥8:1, ≥9:1, etc.

La concentración de Al^{+++} en una composición para administración a un paciente es preferentemente inferior a 10 mg/ml, por ejemplo, ≤5 mg/ml, ≤4 mg/ml, ≤3 mg/ml, ≤2 mg/ml, ≤1 mg/ml, etc. Un intervalo preferido es entre 0,3 y 1 mg/ml. Se prefiere un máximo de <0,85 mg/dosis.

B. Emulsiones de aceite

Las composiciones de emulsión de aceite adecuadas para su uso como adyuvantes en la invención incluyen emulsiones de escualeno-agua tales como MF59 [Capítulo 10 de la ref. 13; véase también la ref. 14] (5 % de escualeno, 0,5 % de Tween 80 y 0,5 % de Span 85, formulado en partículas submicrométricas usando un microfluidizador). También pueden usarse adyuvante completo de Freund (CFA) y adyuvante incompleto de Freund (IFA).

Se conocen diversas emulsiones de aceite en agua adecuadas, y normalmente incluyen al menos un aceite y al menos un tensioactivo, siendo el (los) aceite(s) y tensioactivo(s) biodegradable(s) (metabolizable(s)) y biocompatible(s). Las gotitas de aceite en la emulsión tienen generalmente menos de 5 µm en diámetro, y ventajosamente la emulsión comprende gotitas de aceite con un diámetro submicrométrico, consiguiéndose estos pequeños tamaños con un microfluidizador para proporcionar emulsiones estables. Se prefieren gotitas con un tamaño inferior a 220 nm ya que pueden someterse a esterilización por filtración.

La invención puede usarse con aceites tales como aquellos de una fuente animal (tal como pescado) o vegetal. Fuentes para aceites vegetales incluyen frutos secos, semillas y granos. El aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de coco y aceite de oliva, los más comúnmente disponibles, ejemplifican los aceites de frutos secos. El aceite de jojoba puede usarse, por ejemplo, obtenido de la judía de la jojoba. Los aceites de semillas incluyen aceite de alazor, aceite de semilla de algodón, aceite de semilla de girasol, aceite de semilla de sésamo y similares. En el grupo de los granos, el aceite de maíz es el más fácilmente disponible, pero también puede usarse el aceite de otros granos de cereal tales como trigo, avena, centeno, arroz, teff, tritical y similares. Los ésteres de ácidos grasos de 6-10 carbonos de glicerol y 1,2-propanodiol, aunque no se producen naturalmente en aceites de semilla, pueden prepararse mediante hidrólisis, separación y esterificación de los materiales apropiados a partir de aceites de frutos secos y de semillas. Las grasas y aceites de la leche de mamífero son metabolizables y pueden, por tanto, usarse en la práctica de la presente invención. Los procedimientos para la separación, purificación, saponificación y otros medios necesarios para obtener aceites puros de fuente de animal son muy conocidos en la técnica. La mayoría de

los pescados contienen aceites metabolizables que pueden recuperarse fácilmente. Por ejemplo, aceite de hígado de bacalao, aceites de hígado de tiburón y aceite de ballena tal como espermaceti ejemplifican varios de los aceites de pescado que pueden usarse en el presente documento. Varios aceites de cadena ramificada se sintetizan bioquímicamente en unidades de isopreno de 5 carbonos y generalmente se denominan terpenoides. El aceite de hígado de tiburón contiene un terpenoide insaturado ramificado conocido como escualeno, 2,6,10,15,19,23-hexametil-2,6,10,14,18,22-tetracosahexaeno. Otros aceites preferidos son los tocoferoles (véase más adelante). Las emulsiones de aceite en agua que comprenden escualeno son particularmente preferidas. Pueden usarse mezclas de aceites.

Los tensioactivos pueden clasificarse por su 'HLB' (balance hidrófilo/lipófilo). Tensioactivos preferidos de la invención tienen un HLB de al menos 10, preferentemente al menos 15, y más preferentemente al menos 16. La invención puede usarse con tensioactivos que incluyen, pero no se limitan a: los tensioactivos de ésteres de polioxietilensorbitano (comúnmente denominados los Tweens), especialmente polisorbato 20 y polisorbato 80; copolímeros de óxido de etileno (OE), óxido de propileno (OP) y/o óxido de butileno (OB), comercializados bajo el nombre comercial DOWFAX™, tales como copolímeros de bloques de OE/OP lineales; octoxinoles, que pueden variar en el número de grupos etoxi (oxi-1,2-etanodiílo) de repetición, siendo el octoxinol-9 (Triton X-100, o t-octilfenoxipolietoxietanol) de particular interés; (octilfenoxi)polietoxietanol (IGEPAL CA-630/NP-40); fosfolípidos tales como fosfatidilcolina (lecitina); éteres grasos de polioxietileno derivados de alcoholes de laurilo, cetilo, estearilo y oleicos (conocidos como tensioactivos Brij), tales como monolauril éter de trietilenglicol (Brij 30); y ésteres de sorbitano (comúnmente conocidos como los SPAN), tales como trioleato de sorbitano (Span 85) y monolaurato de sorbitano. Tensioactivos preferidos para incluir en la emulsión son Tween 80 (monooleato de polioxietilensorbitano), Span 85 (trioleato de sorbitano), lecitina y Triton X-100. Como se ha mencionado anteriormente, detergentes tales como Tween 80 pueden contribuir a la estabilidad térmica observada en los ejemplos más adelante.

Pueden usarse mezclas de tensioactivos, por ejemplo, mezclas de Tween 80/Span 85. También es adecuada una combinación de un éster de polioxietilensorbitano tal como monooleato de polioxietilensorbitano (Tween 80) y un octoxinol tal como t-octilfenoxipolietoxietanol (Triton X-100). Otra combinación útil comprende lauril éter 9 más un éster de polioxietilensorbitano y/o un octoxinol.

Cantidades preferidas de tensioactivos (% en peso) son: ésteres de polioxietilensorbitano (tales como Tween 80) 0,01 al 1 %, en particular aproximadamente 0,1 %; octil- o nonilfenoxipolioxietanoles (tales como Triton X-100, u otros detergentes en la serie Triton) 0,001 al 0,1 %, en particular 0,005 al 0,02 %; éteres de polioxietileno (tales como lauril éter 9) 0,1 al 20 %, preferentemente 0,1 al 10 % y en particular 0,1 al 1 % o aproximadamente 0,5 %.

Adyuvantes de emulsión de aceite en agua específicos útiles con la invención incluyen, pero no se limitan a:

- Una emulsión submicrométrica de escualeno, Tween 80 y Span 85. La composición de la emulsión en volumen puede ser aproximadamente 5 % de escualeno, aproximadamente 0,5 % de polisorbato 80 y aproximadamente 0,5 % de Span 85. En términos de peso, estas relaciones se convierten en 4,3 % de escualeno, 0,5 % de polisorbato 80 y 0,48 % de Span 85. Este adyuvante se conoce como 'MF59' [15-17], como se describe en más detalle en el Capítulo 10 de la ref. 18 y el Capítulo 12 de la ref. 19. La emulsión MF59 incluye ventajosamente iones citrato, por ejemplo, tampón citrato de sodio 10 mM.

- Una emulsión que comprende escualeno, un α-tocoferol y polisorbato 80. Estas emulsiones puede tener del 2 al 10 % de escualeno, del 2 al 10 % de tocoferol y del 0,3 al 3 % de Tween 80, y la relación de peso de escualeno:tocoferol es preferentemente ≤1 (por ejemplo, 0,90), ya que esto proporciona una emulsión más estable. El escualeno y Tween 80 pueden estar presentes en una relación de volumen de aproximadamente 5:2, o a una relación de peso de aproximadamente 11:5. Una emulsión tal puede prepararse disolviendo Tween 80 en PBS para dar una disolución al 2 %, luego mezclando 90 ml de esta disolución con una mezcla de (5 g de DL-α-tocoferol y 5 ml de escualeno), luego microfluidizando la mezcla. La emulsión resultante puede tener gotitas de aceite submicrométricas, por ejemplo, con un diámetro promedio de entre 100 y 250 nm, preferentemente aproximadamente 180 nm.

- Una emulsión de escualeno, un tocoferol y un detergente Triton (por ejemplo, Triton X-100). La emulsión también puede incluir 3d-MPL (véase más adelante). La emulsión puede contener un tampón fosfato.

- Una emulsión que comprende un polisorbato (por ejemplo, polisorbato 80), un detergente Triton (por ejemplo, Triton X-100) y un tocoferol (por ejemplo, un succinato de α-tocoferol). La emulsión puede incluir estos tres componentes a una relación másica de aproximadamente 75:11:10 (por ejemplo, 750 µg/ml de polisorbato 80, 110 µg/ml de Triton X-100 y 100 µg/ml de succinato de α-tocoferol), y estas concentraciones deben incluir cualquier contribución de estos componentes de antígenos. La emulsión también puede incluir escualeno. La emulsión también puede incluir 3d-MPL (véase más adelante). La fase acuosa puede contener un tampón fosfato.

- Una emulsión de escualano, polisorbato 80 y poloxámero 401 (“Pluronic™ L121”). La emulsión puede

formularse en solución salina tamponada con fosfato, pH 7,4. Esta emulsión es un vehículo de administraciónútil para muramildipéptidos y se ha usado con treonil-MDP en el adyuvante “SAF-1” [20] (0,05-1 % de Thr-MDP, 5 % de escualano, 2,5 % de Pluronic L121 y 0,2 % de polisorbato 80). También puede usarse sin Thr-MDP, como en el adyuvante “AF” [21] (5 % de escualano, 1,25 % de Pluronic L121 y 0,2 % de polisorbato 80). Se prefiere la microfluidización.

- Una emulsión que comprende escualeno, un disolvente acuoso, un tensioactivo no iónico hidrófilo de éter alquílico de polioxietileno (por ejemplo, éter cetoestearílico de polioxietileno (12)) y un tensioactivo no iónico hidrófobo (por ejemplo, un éster de sorbitano o éster de manida, tal como monooleato de sorbitano o 'Span 80'). La emulsión es preferentemente termorreversible y/o tiene al menos el 90 % de las gotitas de aceite (en volumen) con un tamaño inferior a 200 nm [22]. La emulsión también puede incluir uno o más de: alditol; un agente crioprotector (por ejemplo, un azúcar, tal como dodecilmaltósido y/o sacarosa); y/o un alquilpoliglucósido. Tales emulsiones pueden liofilizarse.

- Una emulsión que tiene 0,5-50 % de un aceite, 0,1-10 % de un fosfolípido y 0,05-5 % de un tensioactivo no iónico. Como se describe en la referencia 23, componentes de fosfolípido preferidos son fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, esfingomielina y cardiolipina. Son ventajosos tamaños de gotita submicrométricos.

- Una emulsión de aceite en agua submicrométrica de un aceite no metabolizable (tal como aceite mineral ligero) y al menos un tensioactivo (tal como lecitina, Tween 80 o Span 80). Pueden incluirse aditivos tales como la saponina QuilA, colesterol, un conjugado de saponina-lipófilo (tal como GPI-0100, descrito en la referencia 24, producido mediante adición de amina alifática a desacilsaponina mediante el grupo carboxilo de ácido glucurónico), bromuro de dimetildioctadecilamonio y/o N,N-dioctadecil-N,N-bis(2-hidroxietil)propanodiamina.

- Una emulsión que comprende un aceite mineral, un alcohol graso etoxilado lipófilo no iónico y un tensioactivo hidrófilo no iónico (por ejemplo, un alcohol graso etoxilado y/o copolímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno) [25].

- Una emulsión que comprende un aceite mineral, un alcohol graso etoxilado hidrófilo no iónico y un tensioactivo lipófilo no iónico (por ejemplo, un alcohol graso etoxilado y/o copolímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno) [25].

- Una emulsión en la que una saponina (por ejemplo, QuilA o QS21) y un esterol (por ejemplo, un colesterol) están asociados como micelas helicoidales [26].

Los antígenos y adyuvantes en una composición normalmente estarán en mezcla en el momento de la administración a un paciente. Las emulsiones pueden mezclarse con antígeno durante la fabricación, o extemporáneamente, en el momento de la administración. Así, el adyuvante y el antígeno pueden mantenerse por separado en una vacuna envasada o distribuida, lista para formulación final en el momento de uso. El antígeno estará generalmente en una forma acuosa, de forma que la vacuna se prepare finalmente mezclando dos líquidos. La relación de volumen de los dos líquidos para la mezcla puede variar (por ejemplo, entre 5:1 y 1:5), pero es generalmente aproximadamente 1:1.

C. Formulaciones de saponina [Capítulo 22 de la ref. 13]

Las formulaciones de saponina también pueden usarse como adyuvantes en la invención. Las saponinas son un grupo heterólogo de glucósidos de esterol y glucósidos triterpenoides que se encuentran en la corteza, las hojas, los tallos, las raíces e incluso las flores de una amplia variedad de especies de plantas. Las saponinas aisladas de la corteza del árbol *Quillaja saponaria* Molina se han estudiado exhaustivamente como adyuvantes. La saponina también puede obtenerse comercialmente de *Smilax ornata* (zarzaparrilla), *Gypsophila paniculata* (velo de novia) y *Saponaria officinalis* (raíz de jabón). Las formulaciones de adyuvante de saponina incluyen formulaciones purificadas tales como QS21, además de formulaciones de lípidos tales como ISCOM. QS21 se comercializa como Stimulon™.

Las composiciones de saponina se han purificado usando HPLC y RP-HPLC. Se han identificado fracciones purificadas específicas usando estas técnicas que incluyen QS7, QS17, QS18, QS21, QH-A, QH-B y QH-C. Preferentemente, la saponina es QS21. Un procedimiento de producción de QS21 se desvela en la ref. 27. Las formulaciones de saponina también pueden comprender un esterol tal como colesterol [28].

Las combinaciones de saponinas y colesteroles pueden usarse para formar partículas únicas llamadas complejos inmunoestimulantes (ISCOM) [capítulo 23 de la ref. 13]. Los ISCOM normalmente también incluyen un fosfolípido tal como fosfatidiletanolamina o fosfatidilcolina. Puede usarse cualquier saponina conocida en los ISCOM. Preferentemente, el ISCOM incluye uno o más de QuilA, QHA y QHC. Los ISCOM se describen adicionalmente en las ref. 28-30. Opcionalmente, los ISCOM pueden carecer de detergente adicional [31].

Una revisión del desarrollo de adyuvantes basados en saponina puede encontrarse en las ref. 32 y 33.

D. Virosomas y partículas similares a virus (VLP)

Los virosomas y las partículas similares a virus (VLP) también pueden usarse como adyuvantes en la invención. Estas estructuras contienen generalmente una o más proteínas de un virus opcionalmente combinado o formulado con un fosfolípido. Son generalmente no patógenas, no replicantes y generalmente no contienen ninguno de los genomas virales nativos. Las proteínas virales pueden producirse recombinantemente o aislarse a partir de virus completos. Estas proteínas virales adecuadas para uso en virosomas o VLP incluyen proteínas derivadas del virus de la gripe (tales como HA o NA), virus de la hepatitis B (tales como proteínas de núcleo o de cápside), virus de la hepatitis E, virus del sarampión, virus de Sindbis, rotavirus, virus de la glosopeda, retrovirus, virus de Norwalk, virus del papiloma humano, VIH, fagos de ARN, fago Qβ (tal como proteínas de la cubierta), fago GA, fago fr, fago AP205 y Ty (tal como la proteína p1 del retrotransposón Ty). Los VLP se tratan adicionalmente en las ref. 34-39. Los virosomas se tratan adicionalmente en, por ejemplo, la ref. 40.

E. Derivados bacterianos o microbianos

Adyuvantes adecuados para su uso en la invención incluyen derivados bacterianos o microbianos tales como derivados no tóxicos de lipopolisacárido enterobacteriano (LPS), derivados del lípido A, oligonucleótidos inmunoestimulantes y toxinas ribosilantes de ADP y derivados desintoxicados de las mismas.

Los derivados no tóxicos de LPS incluyen monofosforil lípido A (MPL) y MPL 3-O-desacilado (3dMPL). 3dMPL es una mezcla de monofosforil lípido A 3-des-O-acilado con 4, 5 ó 6 cadenas aciladas. Una forma de "partícula pequeña" preferida de monofosforil lípido A 3-des-O-acilado se desvela en la ref. 41. Tales "partículas pequeñas" de 3dMPL son demasiado pequeñas para esterilizarse por filtración a través de una membrana de 0,22 micrómetros [41]. Otros derivados de LPS no tóxicos incluyen miméticos de monofosforil lípido A tales como derivados de fosfato de aminoalquilglucosaminida, por ejemplo, RC-529 [42, 43].

Los derivados del lípido A incluyen derivados del lípido A de *Escherichia coli* tales como OM-174. OM-174 se describe, por ejemplo, en las ref. 44 y 45.

Los oligonucleótidos inmunoestimulantes adecuados para uso como adyuvantes en la invención incluyen secuencias de nucleótidos que contienen un motivo CpG (una secuencia de dinucleótidos que contiene una citosina sin metilar ligada por un enlace fosfato a una guanosina). También se ha mostrado que los ARN bicatenarios u oligonucleótidos que contienen secuencias palindrómicas o de poli(dG) son inmunoestimulantes.

Los CpG pueden incluir modificaciones/análogos de nucleótidos tales como modificaciones de fosforotioato y pueden ser bicatenarios o monocatenarios. Las referencias 46, 47 y 48 desvelan posibles sustituciones análogas, por ejemplo, sustitución de guanosina con 2'-desoxi-7-deazaguanosina. El efecto adyuvante de los oligonucleótidos de CpG se trata adicionalmente en las ref. 49-54.

La secuencia de CpG puede dirigirse a TLR9, tal como el motivo GTCGTT o TTCGTT [55]. La secuencia de CpG puede ser específica para inducir una respuesta inmunitaria Th1 tal como un ODN CpG-A, o puede ser más específica para inducir una respuesta de linfocitos B tal como ODN CpG-B. Los ODN CpG-A y CpG-B se tratan en las ref. 56-58. Preferentemente, CpG es CpG-A ODN.

Preferentemente, el oligonucleótido de CpG se construye de manera que el extremo 5' esté accesible para el reconocimiento de receptores. Opcionalmente, dos secuencias de oligonucleótidos de CpG pueden unirse en sus extremos 3' para formar "inmunómeros". Véanse, por ejemplo, las ref. 55 y 59-61.

Un adyuvante particularmente útil basado en oligonucleótidos inmunoestimulantes se conoce como IC-31™ [62]. Así, un adyuvante usado con la invención puede comprender una mezcla de (i) un oligonucleótido (por ejemplo, entre 15-40 nucleótidos) que incluye al menos uno (y preferentemente múltiples) motivos CpI (es decir, una citosina ligada a una inosina para formar un dinucleótido), y (ii) un polímero policatiónico, tal como un oligopéptido (por ejemplo, entre 5-20 aminoácidos) que incluye al menos uno (y preferentemente múltiples) secuencia(s) de tripéptidos Lys-Arg-Lys. El oligonucleótido puede ser un desoxinucleótido que comprende la secuencia 26-mera 5'-$(IC)_{13}$-3' (SEC ID Nº: 80). El polímero policatiónico puede ser un péptido que comprende la secuencia 11-mera de aminoácidos KLKLLLLLKLK (SEC ID Nº: 81).

Las toxinas ribosilantes de ADP bacterianas y los derivados desintoxicados de las mismas pueden usarse como adyuvantes en la invención. Preferentemente, la proteína se deriva de *E. coli* (es decir, enterotoxina lábil al calor de *E. coli* "LT"), cólera ("CT") o pertussis ("PT"). El uso de toxinas ribosilantes de ADP desintoxicadas como adyuvantes de la mucosa se describe en la ref. 63 y como adyuvantes parenterales en la ref. 64. La toxina o toxoide está preferentemente en forma de una holotoxina, que comprende tanto las subunidades A como B. Preferentemente, la subunidad A contiene un mutación desintoxicante; preferentemente la subunidad B no está mutada. Preferentemente, el adyuvante es un mutante de LT desintoxicado tal como LT-K63, LT-R72 y LT-G192. El uso de

toxinas ribosilantes de ADP y derivados desintoxicados de las mismas, particularmente LT-K63 y LT-R72, como adyuvantes puede encontrarse en las ref. 65-72. Un mutante de CT útil es o CT-E29H [73]. La referencia numérica para sustituciones de aminoácidos se basa preferentemente en los alineamientos de las subunidades A y B de toxinas ribosilantes de ADP expuestas en la ref. 1.

F. Inmunomoduladores humanos

Los inmunomoduladores humanos adecuados para uso como adyuvantes en la invención incluyen citocinas tales como interleucinas (por ejemplo, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12 [2], etc.) [3], interferones (por ejemplo, interferón-γ), factor estimulante de colonias de macrófagos y factor de necrosis tumoral. Un inmunomodulador preferido es IL-12.

G. Bioadhesivos y mucoadhesivos

También pueden usarse bioadhesivos y mucoadhesivos como adyuvantes en la invención. Bioadhesivos adecuados incluyen microesferas de ácido hialurónico esterificadas [4] o mucoadhesivos tales como derivados reticulados de poli(ácido acrílico), poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, polisacáridos y carboximetilcelulosa. También pueden usarse quitosano y derivados del mismo como adyuvantes en la invención [5].

H. Micropartículas

Las micropartículas también pueden usarse como adyuvantes en la invención. Se prefieren micropartículas (es decir, una partícula de ~100 nm a ~150 µm de diámetro, más preferentemente ~200 nm a ~30 µm de diámetro, y lo más preferentemente ~500 nm a ~10 µm de diámetro) formadas a partir de materiales que son biodegradables y no tóxicos (por ejemplo, un poli(α-hidroxiácido), un ácido polihidroxibutírico, un poliortoéster, un polianhídrido, una policaprolactona, etc.), con poli(lactida-co-glicolida), opcionalmente tratadas para tener una superficie negativamente cargada (por ejemplo, con SDS) o una superficie positivamente cargada (por ejemplo, con un detergente catiónico tal como CTAB).

I. Liposomas (Capítulos 13 y 14 de la ref. 13)

Ejemplos de formulaciones de liposomas adecuadas para uso como adyuvantes se describen en las ref. 6-8.

J. Formulaciones de polioxietilenéteres y polioxietilenésteres

Los adyuvantes adecuados para uso en la invención incluyen polioxietilenéteres y polioxietilenésteres [9]. Tales formulaciones incluyen adicionalmente tensioactivos de éster de polioxietilensorbitano en combinación con un octoxinol [10], además de tensioactivos de polioxietilenalquiléter o éster en combinación con al menos un tensioactivo no iónico adicional tal como un octoxinol [11]. Los polioxietilenéteres preferidos se seleccionan del siguiente grupo: polioxietilen-9-lauriléter (laureth 9), polioxietilen-9-esteoriléter, polioxietilen-8-esteoriléter, polioxietilen-4-lauriléter, polioxietilen-35-lauriléter y polioxietilen-23-lauriléter.

K. Polifosfaceno (PCPP)

Las formulaciones de PCPP se describen, por ejemplo, en las ref. 12 y 13.

L. Muramilpéptidos

Ejemplos de muramilpéptidos adecuados para uso como adyuvantes en la invención incluyen N-acetil-muramil-L-treonil-D-isoglutamina (thr-MDP), N-acetil-normuramil-L-alanil-D-isoglutamina (nor-MDP) y N-acetilmuramil-L-alanil-D-isoglutaminil-L-alanina-2-(1'-2'-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-hidroxifosforiloxi)-etilamina (MTP-PE).

M. Compuestos de imidazoquinolona

Ejemplos de compuestos de imidazoquinolona adecuados para su uso como adyuvantes en la invención incluyen imiquamod y sus homólogos (por ejemplo, “Resiquimod 3M”), descritos adicionalmente en las ref. 87 y 88.

La invención también puede comprender combinaciones de aspectos de uno o más de los adyuvantes identificados anteriormente. Por ejemplo, las siguientes composiciones de adyuvantes pueden usarse en la invención: (1) una saponina y una emulsión de aceite en agua [89]; (2) una saponina (por ejemplo, QS21) + un derivado de LPS no tóxico (por ejemplo, 3dMPL) [90]; (3) una saponina (por ejemplo, QS21) + un derivado de LPS no tóxico (por ejemplo, 3dMPL) + un colesterol; (4) una saponina (por ejemplo, QS21) + 3dMPL + IL-12 (opcionalmente + un esterol) [91]; (5) combinaciones de 3dMPL con, por ejemplo, QS21 y/o emulsiones de aceite en agua [92]; (6) SAF, que contiene 10 % de escualano, 0,4 % de Tween 80™, 5 % de Pluronic-polímero de bloques L121, y thr-MDP, tanto microfluidizado en una emulsión submicrométrica como agitado con vórtex para generar una emulsión de

mayor tamaño de partícula. (7) El sistema de adyuvantes Ribi™ (RAS) (Ribi Immunochem) que contiene 2 % de escualeno, 0,2 % de Tween 80, y uno o más componentes de la pared celular bacteriana del grupo que consiste en monofosforil lípido A (MPL), trehalosa dimicolato (TDM) y esqueleto de la pared celular (CWS), preferentemente MPL + CWS (Detox™); y (8) una o más sales minerales (tales como una sal de aluminio) + un derivado no tóxico de LPS (tal como 3dMPL).

Otras sustancias que actúan de agentes inmunoestimulantes se desvelan en el capítulo 7 de la ref. 13.

El uso de un adyuvante de hidróxido de aluminio y/o fosfato de aluminio es útil, particularmente en niños, y los antígenos se adsorben generalmente a estas sales. También se prefieren emulsiones de escualeno en agua, particularmente en los ancianos. Combinaciones de adyuvantes útiles incluyen combinaciones de adyuvantes Th1 y Th2 tales como CpG y alumbre o resiquimod y alumbre. Puede usarse una combinación de fosfato de aluminio y 3dMPL.

Las composiciones de la invención pueden provocar tanto una respuesta inmunitaria mediada por célula, además de una respuesta inmunitaria humoral.

Se cree generalmente que son necesarios dos tipos de linfocitos T, células CD4 y CD8, para iniciar y/o potenciar la inmunidad mediada por células e inmunidad humoral. Los linfocitos T CD8 pueden expresar un co-receptor de CD8 y se denominan comúnmente linfocitos T citotóxicos (CTL). Los linfocitos T CD8 pueden reconocer o interaccionar con antígenos expresados sobre moléculas de MHC de clase I.

Los linfocitos T CD4 pueden expresar un co-receptor de CD4 y se denominan comúnmente linfocitos T cooperadores. Los linfocitos T CD4 pueden reconocer péptidos antigénicos unidos a moléculas de MHC clase II. Tras la interacción con una molécula de MHC clase II, las células CD4 pueden secretar factores tales como citocinas. Estas citocinas secretadas pueden activar linfocitos B, linfocitos T citotóxicos, macrófagos y otras células que participan en una respuesta inmunitaria. Los linfocitos T colaboradores o células CD4+ pueden dividirse adicionalmente en dos subconjuntos funcionalmente distintos: fenotipo TH1 y fenotipos TH2 que se diferencian en su función de citocina y efectora.

Las células TH1 afectadas potencian la inmunidad celular (incluyendo un aumento en la producción de CTL específicos de antígeno) y son, por tanto, de valor particular en responder a infecciones intracelulares. Las células TH1 activadas pueden secretar uno o más de IL-2, IFN-γ y TNF-β. Una respuesta inmunitaria TH1 puede producir reacciones inflamatorias locales activando macrófagos, células NK (citolíticas espontáneas) y linfocitos T citotóxicos CD8 (CTL). Una respuesta inmunitaria TH1 también puede actuar para expandir la respuesta inmunitaria, estimulando el crecimiento de linfocitos B y T con IL-12. Los linfocitos B estimulados con TH1 pueden secretar IgG2a.

Las células TH2 activadas potencian la producción de anticuerpos y son, por tanto, de valor en responder a infecciones extracelulares. Las células TH2 activadas pueden secretar uno o más de IL-4, IL-5, IL-6 y IL-10. Una respuesta inmunitaria TH2 puede producir la producción de IgG1, IgE, IgA y linfocitos B de memoria para la futura protección.

Una respuesta inmunitaria potenciada puede incluir una o más de una respuesta inmunitaria TH1 potenciada y una respuesta inmunitaria TH2.

Una respuesta inmunitaria TH1 puede incluir uno o más de un aumento en CTL, un aumento en una o más de las citocinas asociadas a una respuesta inmunitaria TH1 (tal como IL-2, IFN-γ y TNF-β), un aumento en macrófagos activados, un aumento en la actividad de NK, o un aumento en la producción de IgG2a. Preferentemente, la respuesta inmunitaria TH1 potenciada incluirá un aumento en la producción de IgG2a.

Puede provocarse una respuesta inmunitaria TH1 usando un adyuvante de TH1. Un adyuvante de TH1 generalmente provocará elevados niveles de producción de IgG2a con respecto a la inmunización del antígeno sin adyuvante. Adyuvantes de TH1 adecuados para su uso en la invención pueden incluir, por ejemplo, formulaciones de saponina, virosomas y partículas similares a virus, derivados no tóxicos de lipopolisacárido enterobacteriano (LPS), oligonucleótidos inmunoestimulantes. Los oligonucleótidos inmunoestimulantes, tales como oligonucleótidos que contienen un motivo CpG, son adyuvantes de TH1 preferidos para su uso en la invención.

Una respuesta inmunitaria TH2 puede incluir uno o más de un aumento en una o más de las citocinas asociadas a una respuesta inmunitaria TH2 (tal como IL-4, IL-5, IL-6 y IL-10), o un aumento en la producción de IgG1, IgE, IgA y linfocitos B de memoria. Preferentemente, la respuesta inmunitaria TH2 potenciada incluirá un aumento en la producción de IgG1.

Una respuesta inmunitaria TH2 puede provocarse usando un adyuvante de TH2. Un adyuvante de TH2 generalmente provocará elevados niveles de producción de IgG1 con respecto a la inmunización del antígeno sin

adyuvante. Adyuvantes de TH2 adecuados para su uso en la invención incluyen, por ejemplo, composiciones que contienen minerales, emulsiones de aceite y toxinas ribosilantes de ADP y derivados desintoxicados de las mismas. Las composiciones que contienen minerales, tales como sales de aluminio, son adyuvantes de TH2 preferidos para su uso en la invención.

Una composición puede incluir una combinación de un adyuvante de TH1 y un adyuvante de TH2. Preferentemente, una composición tal provoca una respuesta de TH1 potenciada y de TH2 potenciada, es decir, un aumento en la producción de tanto IgG1 como la producción de IgG2a con respecto a la inmunización sin un adyuvante. Todavía más preferentemente, la composición que comprende una combinación de un adyuvante de TH1 y de TH2 provoca una elevada respuesta inmunitaria TH1 y/o elevada respuesta inmunitaria TH2 con respecto a la inmunización con un único adyuvante (es decir, con respecto a la inmunización con un adyuvante de TH1 solo o inmunización con un adyuvante de TH2 solo).

La respuesta inmunitaria puede ser una o ambas de una respuesta inmunitaria TH1 y una respuesta TH2. Preferentemente, la respuesta inmunitaria proporciona una o ambas de un respuesta TH1 potenciada y una respuesta TH2 potenciada.

La respuesta inmunitaria potenciada puede ser una o ambas de una respuesta inmunitaria sistémica y de la mucosa. Preferentemente, la respuesta inmunitaria proporciona una o ambas de una respuesta inmunitaria sistémica potenciada y de la mucosa potenciada. Preferentemente, la respuesta inmunitaria de la mucosa es una respuesta inmunitaria TH2. Preferentemente, la respuesta inmunitaria de la mucosa incluye un aumento en la producción de IgA.

Las infecciones neumocócicas pueden afectar diversas áreas del cuerpo y así las composiciones de la invención pueden prepararse de diversas formas. Por ejemplo, las composiciones pueden prepararse como inyectables, tanto como disoluciones como suspensiones líquidas. También pueden prepararse formas sólidas adecuadas para disolución en, o suspensión en, vehículos líquidos antes de la inyección (por ejemplo, una composición liofilizada o una composición secada por pulverización por congelación). La composición puede prepararse para administración tópica, por ejemplo, como una pomada, crema o polvo. La composición puede prepararse para administración por vía oral, por ejemplo, como un comprimido o cápsula, como un espray, o como un jarabe (opcionalmente aromatizado). La composición puede prepararse para administración pulmonar, por ejemplo, como un inhalador, usando un polvo fino o un espray. La composición puede prepararse como un supositorio o pesario. La composición puede prepararse para administración nasal, aural u ocular, por ejemplo, como gotas. La composición puede estar en forma de kit, diseñado de forma que una composición combinada se reconstituya justo antes de la administración a un paciente. Tales kits pueden comprender uno o más antígenos en forma líquida y uno o más antígenos liofilizados.

Si una composición va a prepararse extemporáneamente antes de uso (por ejemplo, si un componente se presenta en forma liofilizada) y se presenta como un kit, el kit puede comprender dos viales, o puede comprender una jeringa precargada y un vial, siendo el contenido de la jeringa usado para reactivar el contenido del vial antes de la inyección.

Las composiciones inmunogénicas usadas como vacunas comprenden una cantidad inmunológicamente eficaz de antígeno(s), además de cualquier otro componente, según se necesite. Por 'cantidad inmunológicamente eficaz' se indica que la administración de esa cantidad a un individuo, 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 que va a tratarse, edad, el grupo taxonómico del individuo que va a tratarse (por ejemplo, primate no humano, primate, etc.), la capacidad del sistema inmunitario individual para sintetizar anticuerpos, el grado de protección deseado, la formulación de la vacuna, la evaluación del doctor que trata la situación médica, y otros factores relevantes. Se espera que la cantidad se encuentre en un intervalo relativamente ancho que puede determinarse mediante ensayos rutinarios.

Inmunización de ácidos nucleicos

Las composiciones inmunogénicas descritas anteriormente incluyen antígenos de polipéptido de *S. pneumoniae*. En todos los casos, sin embargo, los antígenos de polipéptido pueden sustituirse por ácidos nucleicos (normalmente ADN) que codifican aquellos polipéptidos, para dar composiciones, procedimientos y usos basados en la inmunización de ácidos nucleicos [93 a 100

El ácido nucleico que codifica el inmunogén se expresa *in vivo* después de la administración a un paciente y el inmunogén expresado estimula entonces el sistema inmunitario. El principio activo normalmente tomará la forma de un vector de ácido nucleico que comprende: (i) un promotor; (ii) una secuencia que codifica el inmunogén, operativamente ligado a un promotor; y opcionalmente (iii) un marcador de selección. Vectores preferidos pueden comprender además (iv) un origen de replicación; y (v) un terminador de la transcripción en la dirección 3' de y operativamente ligado a (ii). En general, (i) y (v) serán eucariotas y (iii) y (iv) serán procariotas.

Los promotores preferidos son promotores virales, por ejemplo, del citomegalovirus (CMV). El vector también puede

incluir secuencias reguladoras de la transcripción (por ejemplo, potenciadores), además de un promotor, y que interaccionan funcionalmente con un promotor. Vectores preferidos incluyen el potenciador/promotor inmediato-temprano del CMV, y vectores más preferidos también incluyen el intrón A del CMV. Un promotor está operativamente ligado a una secuencia en la dirección 3' que codifica un inmunogén, de forma que la expresión de la secuencia codificante del inmunogén está bajo el control de un promotor.

Si se usa un marcador, preferentemente funciona en un huésped microbiano (por ejemplo, en un procariota, en una bacteria, en una levadura). El marcador es preferentemente un marcador de selección procariota (por ejemplo, transcrito bajo el control de un promotor procariota). Por comodidad, marcadores típicos son genes de resistencia a antibióticos.

El vector es preferentemente un vector episómico o extracromosómico autónomamente replicante, tal como un plásmido.

El vector comprende preferentemente un origen de replicación. Se prefiere que el origen de replicación sea activo en procariotas, pero no en eucariotas.

Así, vectores preferidos incluyen un marcador procariota para la selección del vector, un origen de replicación procariota, pero un promotor eucariota para conducir la transcripción de la secuencia codificante del inmunogén. Por tanto, los vectores (a) se amplificarán y seleccionarán en huéspedes procariotas sin expresión de polipéptidos, pero (b) se expresarán en huéspedes eucariotas sin ser amplificados. Esta disposición es ideal para vectores de inmunización de ácido nucleico.

El vector puede comprender una secuencia terminadora de la transcripción eucariota en la dirección 3' de la secuencia codificante. Esto puede potenciar los niveles de transcripción. Si la secuencia codificante no tiene la suya propia, el vector comprende preferentemente una secuencia de poliadenilación. Una secuencia de poliadenilación preferida es de hormona de crecimiento bovina.

El vector puede comprender un sitio de clonación múltiple

Además de las secuencias que codifican el inmunogén y un marcador, el vector puede comprender una segunda secuencia codificante eucariota. El vector también puede comprender una IRES en la dirección 5' de dicha segunda secuencia con el fin de permitir la traducción de un segundo polipéptido eucariota a partir del mismo transcrito que el inmunogén. Alternativamente, la secuencia codificante del inmunogén puede estar en la dirección 3' de una IRES.

El vector puede comprender motivos de CpG no metilados, por ejemplo, secuencias de ADN no metiladas que tienen en común una citosina que precede a una guanosina, flanqueada por dos 5' purinas y dos 3' pirimidinas. En su forma no metilada, se ha demostrado que estos motivos de ADN son potentes estimulantes de varios tipos de célula inmune.

Pueden administrarse vectores en una forma dirigida. Se describen técnicas de administración de ADN mediada por receptor en, por ejemplo, las referencias 101 a 106. Las composiciones terapéuticas que contienen un ácido nucleico se administran en un intervalo de aproximadamente 100 ng a aproximadamente 200 mg de ADN para administración local en un protocolo de terapia génica. También pueden usarse intervalos de concentración de aproximadamente 500 ng a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 1 µg a aproximadamente 2 mg, aproximadamente 5 µg a aproximadamente 500 µg, y aproximadamente 20 µg a aproximadamente 100 µg de ADN durante un protocolo de terapia génica. Factores tales como el procedimiento de acción (por ejemplo, para potenciar o inhibir niveles del producto génico codificado) y la eficacia de transformación y expresión son consideraciones que afectarán la dosificación requerida para la eficacia definitiva. Si se desea mayor expresión sobre un área de tejido mayor, pueden requerirse mayores cantidades de vector o re-administrarse las mismas cantidades en un protocolo sucesivo de administraciones, o varias administraciones a diferentes porciones de tejido adyacentes o próximas para efectuar un resultado terapéutico positivo. En todos los casos, la experimentación rutinaria en ensayos clínicos determinará intervalos específicos para el efecto terapéutico óptimo.

Los vectores pueden administrarse usando vehículos de administración de genes. El vehículo de administración de genes puede ser de origen viral o no viral (véanse generalmente las referencias 107 a 110).

Los vectores basados en virus para la administración de un ácido nucleico deseado y expresión en una célula deseada son muy conocidos en la técnica. Vehículos basados en virus a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, retrovirus recombinantes (por ejemplo, referencias 111 a 121), vectores basados en alfavirus (por ejemplo, vectores del virus Sindbis, virus del bosque de Semliki (ATCC VR-67; ATCC VR-1247), virus del río Ross (ATCC VR-373; ATCC VR-1246) y virus de la encefalitis equina venezolana (ATCC VR-923; ATCC VR-1250; ATCC VR 1249; ATCC VR-532); también pueden usarse híbridos o quimeras de estos virus), vectores de poxvirus (por ejemplo, variolovacuna, viruela aviar, viruela del canario, variolovacuna de Ankara modificada, etc.), vectores de adenovirus y vectores de virus adeno-asociados (AAV) (por ejemplo, véanse las ref. 122 a 127). También puede emplearse administración de ADN ligada a adenovirus muerto [128].

También pueden emplearse vehículos y procedimientos de administración no viral, que incluyen, pero no se limitan a, ADN condensado policatiónico ligado o sin ligar a adenovirus muerto solo [por ejemplo, 128], ADN ligado a ligando [129], células de vehículos de administración de células eucariotas [por ejemplo, ref. 130 a 134] y neutralización o fusión de carga nucleica con membranas celulares. También puede emplearse ADN desnudo. Procedimientos de introducción de ADN desnudo a modo de ejemplo se describen en las ref. 135 y 136. Liposomas (por ejemplo, inmunoliposomas) que pueden actuar como vehículos de administración de genes se describen en las ref. 137 a 141. Se describen enfoques adicionales en las referencias 142 y 143.

Otra administración no viral adecuada para su uso incluye sistemas de administración mecánica tales como el enfoque descrito en la ref. 143. Además, la secuencia codificante y el producto de expresión de tal puede administrarse mediante deposición de materiales de hidrogel fotopolimerizado o uso de radiación ionizante [por ejemplo, ref. 144 y 145]. Otros procedimientos convencionales para la administración de genes que pueden usarse para la administración de la secuencia codificante incluyen, por ejemplo, uso de pistola de partículas de transferencia génica portátil [146] o uso de radiación ionizante para activar genes transferidos [144 y 145].

La administración de ADN usando micropartículas de PLG {poli(lactida-co-glicolida)} es un procedimiento particularmente preferido, por ejemplo, por adsorción a las micropartículas, que se tratan opcionalmente para tener una superficie negativamente cargada (por ejemplo, tratada con SDS) o una superficie positivamente cargada (por ejemplo, tratada con un detergente catiónico, tal como CTAB).

Procedimientos de tratamiento* y *administración de la vacuna

La invención también proporciona un procedimiento de producción de una respuesta inmunitaria en un mamífero que comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de una composición inmunogénica de la invención. La respuesta inmunitaria es preferentemente protectora y preferentemente implica anticuerpos y/o inmunidad mediada por células. El procedimiento puede producir una respuesta de refuerzo.

La invención también proporciona al menos dos clados de RrgB diferentes para el uso combinado como medicamento, por ejemplo, para su uso en producir una respuesta inmunitaria en un mamífero.

La invención también proporciona el uso de al menos dos clados de RrgB diferentes en la fabricación de un medicamento para producir una respuesta inmunitaria en un mamífero.

Produciendo una respuesta inmunitaria en el mamífero por estos usos y procedimientos, el mamífero puede protegerse contra la enfermedad y/o infección neumocócica, por ejemplo, contra meningitis neumocócica.

La invención también proporciona un dispositivo de administración precargado con una composición inmunogénica de la invención.

El mamífero es preferentemente un ser humano. Si la vacuna es para uso profiláctico, el ser humano es preferentemente un niño (por ejemplo, un bebé mayor o lactante) o un adolescente; en el que la vacuna es para uso terapéutico, el ser humano es preferentemente un adolescente o un adulto. Una vacuna prevista para niños también puede administrarse a adultos, por ejemplo, para evaluar la seguridad, dosificación, inmunogenicidad, etc.

Una forma de comprobar la eficacia de tratamiento terapéutico implica monitorizar la infección neumocócica después de la administración de las composiciones de la invención. Una forma de comprobar la eficacia del tratamiento profiláctico implica probar sueros post-inmunización en pruebas estándar; por ejemplo, pueden probarse sueros en un ensayo de muerte opsonofagocítica (OPKA), indicando la capacidad para opsonizar bacterias la eficacia protectora. Otra forma de comprobar la eficacia del tratamiento profiláctico implica exposición post-inmunización en un modelo animal de infección neumocócica, por ejemplo, cobayas o ratones. Un modelo tal se describe en la referencia 147. Otra forma de evaluar la inmunogenicidad de las composiciones de la presente invención es para expresar los polipéptidos recombinantemente para cribar sueros de pacientes o secreciones de la mucosa por inmunotransferencia y/o micromatrices. Una reacción positiva entre el polipéptido y la muestra de paciente indica que el paciente ha organizado una respuesta inmunitaria al polipéptido en cuestión. Este procedimiento también puede usarse para identificar antígenos inmunodominantes y/o epítopes dentro de los antígenos.

Las composiciones de la invención se administrarán generalmente directamente a un paciente. La administración directa puede llevarse a cabo mediante inyección parenteral (por ejemplo, subcutáneamente, intraperitonealmente, intravenosamente, intramuscularmente, o al espacio intersticial de un tejido), o mucosamente, tal como por administración rectal, oral (por ejemplo, comprimido, espray), vaginal, tópica, transdérmica o transcutánea, intranasal, ocular, aural, pulmonar u otra administración a la mucosa.

La invención puede usarse para provocar inmunidad sistémica y/o de la mucosa, preferentemente para provocar una potenciada inmunidad sistémica y/o de la mucosa.

Preferentemente, la inmunidad sistémica y/o de la mucosa potenciada se refleja en una respuesta inmunitaria TH1 y/o TH2 potenciada. Preferentemente, la respuesta inmunitaria potenciada incluye un aumento en la producción de IgG1 y/o IgG2a y/o IgA.

La dosificación puede ser por un programa de dosis única o un programa de dosis múltiples. Pueden usarse múltiples dosis en un programa de inmunización primaria y/o en una programa de inmunización de refuerzo. En un programa de dosis múltiples, las diversas dosis pueden administrarse por las mismas vías o diferentes, por ejemplo, una sensibilización parenteral y refuerzo de la mucosa, una sensibilización de la mucosa y refuerzo parenteral, etc. Normalmente se administrarán dosis múltiples al menos 1 semana separadas (por ejemplo, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 8 semanas, aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 16 semanas, etc.). En una realización, pueden administrarse dosis múltiples aproximadamente 6 semanas, 10 semanas y 14 semanas después del parto, por ejemplo, a la edad de 6 semanas, 10 semanas y 14 semanas, como se usa frecuentemente en el Programa Ampliado de Inmunización ("EPI") de la Organización Mundial de la Salud. En una realización alternativa, se administran dos dosis primarias aproximadamente dos meses separadas, por ejemplo, aproximadamente 7, 8 ó 9 semanas separadas, seguida de una o más dosis de refuerzo de aproximadamente 6 meses a 1 año después de la segunda dosis primaria, por ejemplo, aproximadamente 6, 8, 10 ó 12 meses después de la segunda dosis primaria. En otra realización, se administran tres dosis primarias aproximadamente dos meses separadas, por ejemplo, aproximadamente 7, 8 ó 9 semanas separadas, seguido de una o más dosis de refuerzo aproximadamente 6 meses a 1 año después de la tercera dosis primaria, por ejemplo, aproximadamente 6, 8, 10 ó 12 meses después de la tercera dosis primaria.

Las vacunas preparadas según la invención pueden usarse para tratar tanto niños como adultos. Así, un paciente humano puede tener menos de 1 año de edad, menos de 5 años de edad, 1-5 años de edad, 5-15 años de edad, 15-55 años de edad, o al menos 55 años de edad. Pacientes preferidos para recibir las vacunas son los ancianos (por ejemplo, ≥50 años de edad, ≥60 años de edad y preferentemente ≥65 años), los jóvenes (por ejemplo, ≤5 años de edad), pacientes hospitalizados, trabajadores sanitarios, personal de las fuerzas armadas y militar, mujeres embarazadas, pacientes crónicamente enfermos o inmunodeficientes. Sin embargo, las vacunas no son adecuadas únicamente para estos grupos, y pueden usarse más generalmente en una población.

Las vacunas producidas por la invención pueden administrarse a pacientes en sustancialmente el mismo momento que (por ejemplo, durante la misma consulta médica o visita a un profesional sanitario o centro de vacunación) otras vacunas, por ejemplo, en sustancialmente el mismo momento que la vacuna del sarampión, una vacuna de las paperas, una vacuna de la rubeola, una vacuna de MMR, una vacuna de la varicela, una vacuna de MMRV, una vacuna de la difteria, una vacuna del tétanos, una vacuna de pertussis, una vacuna de DTP, una vacuna de *H. influenzae* tipo b conjugada, una vacuna del virus de la poliomielitis inactivada, una vacuna del virus de la hepatitis B, una vacuna de conjugado meningocócica (tal como una vacuna tetravalente A-C-W135-Y), una vacuna del virus respiratorio sincitial, etc.

Combinaciones

Una composición útil para inmunización comprende al menos dos clados de RrgB, bien como un polipéptido híbrido o como polipéptidos separados. Además, una composición puede incluir: (i) uno o más polipéptidos adicionales que provocan respuestas de anticuerpos contra proteínas neumocócicas, particularmente contra proteínas neumocócicas distintas de RrgB; (ii) un sacárido capsular de neumococo; y/o (iii) uno o más inmunógenos adicionales que provocan respuestas de anticuerpos que reconocen epítopes sobre organismos no neumocócicos. Como se ha detallado anteriormente, las composiciones de la invención que comprenden combinaciones tales como éstas pueden comprender opcionalmente uno o más adyuvantes, por ejemplo, dos o más adyuvantes. Adyuvantes adecuados incluyen sales minerales tales como sales de aluminio y emulsiones de escualeno-agua tales como MF59.

Combinaciones con más antígenos de polipéptido [148]

Los polipéptidos de RrgB de uno o más clados pueden combinarse con uno o más (es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o los 13) antígenos de polipéptido seleccionados del grupo que consiste en: (1) un antígeno spr0057; (2) un antígeno spr0565; (3) un antígeno spr1098; (4) un antígeno spr1416; (5) un antígeno spr1418; (6) un antígeno spr0867; (7) un antígeno spr1431; (8) un antígeno spr1739; (9) un antígeno spr2021; (10) un antígeno spr0096; (11) un antígeno spr1707; (12) un antígeno spr1875; y/o (13) un antígeno spr0884.

Similarmente, los polipéptidos de RrgB de uno o más clados pueden combinarse con uno o más (es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o los 20) antígenos de polipéptido seleccionados del grupo que consiste en: (1) ClpP; (2) LytA; (3) PhtA; (4) PhtB; (5) PhtD; (6) PhtE; (7) ZmpB; (8) CbpD; (9) CbpG; (10) PvaA; (11) CPL1; (12) PspC; (13) PspA; (14) PsaA; (15) PrtA; (16) Sp133; (17) PiaA; (18) PiuA; (19) CbiO; y/o (20) proteína ribosómica de 30S S8.

Estos antígenos adicionales pueden añadirse como polipéptidos separados. Como alternativa, pueden añadirse

como híbridos, por ejemplo, un híbrido de spr0057-spr0096 o un híbrido de spr0096-spr2021, un híbrido de spr0565-PhtD, etc. Como otra alternativa, pueden fusionarse a una secuencia de polipéptidos de RrgB para proporcionar un polipéptido híbrido, por ejemplo, un híbrido de RrgB-spr0057.

Por ejemplo, un polipéptido de RrgB quimérico que incluye dos o tres clados de RrgB puede combinarse con: (a) una mezcla de spr0057, spr0096 y spr2021; (b) una mezcla de spr0057, spr0565 y spr2021; (c) una mezcla de spr0057, spr0096 y spr0565; (d) una mezcla de spr0057, spr0096, spr0565 y spr2021; (e) una mezcla de spr1418, spr0884 y spr0096; (f) una mezcla de spr1418, spr0884 y spr2021; (g) una mezcla de spr1418, spr0884, spr0096 y spr2021; (h) una mezcla de spr0884, spr1416 y spr0057; (h) una mezcla de spr0884, spr1416 y spr0096; (h) una mezcla de spr0884, spr1416, spr0057 y spr0096; o (i) una mezcla de spr1418, spr1431 y spr0565. Si estas mezclas incluyen tanto spr0057 como spr0096, puede usarse una proteína híbrida, por ejemplo, que comprende SEC ID Nº: 82 (véase SEC ID Nº: 200 de la ref. 148) o que comprende SEC ID Nº: 83. Si estas mezclas incluyen tanto spr0096 como spr2021, puede usarse una proteína híbrida, por ejemplo, que comprende SEC ID Nº: 84 (véase SEC ID Nº: 205 de la ref. 148).

En otro ejemplo, un polipéptido de RrgB quimérico que incluye dos o tres clados de RrgB puede combinarse con un inmunogén neumocócico que comprende un antígeno spr2021 (también denominado SP2216), un antígeno SP1732 y opcionalmente un antígeno PsaA. Un inmunogén neumocócico adecuado de este tipo es el inmunogén desvelado en la referencia 159 que comprende los antígenos “SP2216-1” (SEC ID Nº: 1 en la referencia 159; SEC ID Nº: 97 en el presente documento), “SP 1732-3” (SEC ID Nº: 2 en la referencia 159; SEC ID Nº: 98 en el presente documento) y, opcionalmente, PsaA (SEC ID Nº: 3 en la referencia 159; SEC ID Nº: 99 en el presente documento). Los polipéptidos que comprenden fragmentos inmunogénicos de estas SEC ID Nº pueden usarse en lugar de las SEC ID Nº desveladas actuales, por ejemplo, que comprenden al menos un fragmento inmunogénico de cada una de SEC ID Nº 97 y 98. Los polipéptidos que comprenden variantes de spr2021 (SP2216), SP1732 y opcionalmente PsaA también pueden usarse en lugar de las SEC ID Nº desveladas actuales, por ejemplo, que comprenden al menos una variante de cada una de SEC ID Nº 97 y 98. Ejemplos de esta combinación incluyen la combinación de un inmunogén neumocócico como se desvela en la referencia 159 con un polipéptido de RrgB quimérico que comprende la quimera II-I-III (por ejemplo, SEC ID Nº: 21) o la quimera III-II-I (por ejemplo, SEC ID Nº: 15) como se detalla más adelante. Pueden añadirse antígenos adicionales como polipéptidos separados Como alternativa, pueden añadirse como híbridos, por ejemplo, un híbrido de spr2021-SP1732 o un híbrido de spr2021-SP1732-PsaA. Como otra alternativa, pueden fusionarse con una secuencia de polipéptidos de RrgB, por ejemplo, un polipéptido de RrgB quimérico, para proporcionar un polipéptido híbrido, por ejemplo, un híbrido de RrgB-spr2021-SP1732. Como se ha detallado anteriormente, composiciones de la invención que comprenden combinaciones tales como estas pueden comprender opcionalmente uno o más adyuvantes. Adyuvantes adecuados incluyen sales minerales tales como sales de aluminio y emulsiones de escualeno-agua tales como MF59.

Cualquiera de estas combinaciones también puede incluir uno o más sacáridos capsulares neumocócicos, que normalmente se conjugarán con proteína(s) portadora(s). Más información sobre tales sacáridos y conjugación se proporciona más adelante.

La secuencia de 'spr0057' original se indicó en la referencia 149 como 'precursor de beta-N-acetil-hexosaminidasa' (véase GI:15902101). Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de spr0057 de longitud completa como se encuentra en la cepa R6 se facilita como SEC ID Nº: 23 en el presente documento. Polipéptidos de spr0057 preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 23; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 23, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas spr0057 incluyen variantes de SEC ID Nº: 23. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 23. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 23, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 23. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Un fragmento adecuado es SEC ID Nº: 38, que omite el péptido conductor natural y secuencias de reconocimiento de sortasa. Otro fragmento adecuado es SEC ID Nº: 24, que tiene truncaciones del extremo N y extremo C. SEC ID Nº: 27 es una variante de SEC ID Nº: 24 basada en una cepa natural diferente y es una secuencia de spr0057 útil para su uso con la invención.

La secuencia de 'spr0565' original se indicó en la referencia 149 como 'precursor de beta-galactosidasa' (véase GI:15902609). Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de spr0565 de longitud completa como se encuentra en la cepa R6 se facilita como SEC ID Nº: 25 en el presente documento. Polipéptidos de spr0565 preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 25; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 25, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas spr0565 incluyen variantes de SEC ID Nº: 25 (por ejemplo, SEC ID Nº: 45; véase más adelante). Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº:

25. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 25, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 25. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Un fragmento adecuado es SEC ID Nº: 42, que omite el péptido conductor natural y secuencias de reconocimiento de sortasa. Otros fragmentos adecuados son SEC ID Nº: 43 y 44. Estas versiones acortadas de spr0565 son particularmente útiles debido a que el polipéptido natural es muy largo (>2000 aa).

Una forma de variante de spr0565 es SEC ID Nº: 45 en el presente documento. El uso de esta forma de variante para inmunización se informa en la referencia 150 (SEC ID Nº: 178 en el presente documento). Polipéptidos de spr0565 útiles pueden así comprender una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 45; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 45, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estos polipéptidos incluyen variantes de SEC ID Nº: 45. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 45. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 45, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 45. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de SEC ID Nº: 45 se identifican en la Tabla 1 de la referencia 150.

La secuencia de 'spr1098' original se indicó en la referencia 149 como 'Sortasa' (véase GI:15903141). Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de spr1098 de longitud completa como se encuentra en la cepa R6 se facilita como SEC ID Nº: 26 en el presente documento. Polipéptidos de spr1098 preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 26; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 26, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas spr1098 incluyen variantes de SEC ID Nº: 26. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 26. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 26, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 26. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Un fragmento adecuado es SEC ID Nº: 46, que omite la secuencia de péptidos conductores naturales.

La secuencia de 'spr1416' original se indicó en la referencia 149 como 'proteína hipotética' (véase GI:15903459). Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de spr1416 de longitud completa como se encuentra en la cepa R6 se facilita como SEC ID Nº: 28 en el presente documento. Polipéptidos de spr1416 preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 28; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 28, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas spr1416 incluyen variantes de SEC ID Nº: 28. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 28. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 28, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 28. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

La secuencia de 'spr1418' original se indicó en la referencia 149 como 'proteína hipotética' (véase GI:15903461). Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de spr1418 de longitud completa como se encuentra en la cepa R6 se facilita como SEC ID Nº: 29 en el presente documento. Polipéptidos de spr1418 preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 29; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 29, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas spr1418 incluyen variantes de SEC ID Nº: 29. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 29. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 29, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 29. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

La secuencia de 'spr0867' original se indicó en la referencia 149 como 'endo-beta-N-acetilglucosaminidasa' (véase GI:15902911). Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de spr0867 de longitud completa como se encuentra en la cepa R6 se facilita como SEC ID Nº: 30 en el presente documento. Polipéptidos de spr0867 preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 30; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos

consecutivos de SEC ID Nº: 30, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas spr0867 incluyen variantes de SEC ID Nº: 30. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 30. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 30, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 30. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Un fragmento adecuado es SEC ID Nº: 48, que omite la secuencia de péptidos conductores naturales.

La secuencia de 'spr1431' original se indicó en la referencia 149 como '1,4-beta-N-acetilmuramidasa' (véase GI:15903474). También se conoce como 'LytC', y su uso para inmunización se informa en la referencia 171. Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de spr1431 de longitud completa como se encuentra en la cepa R6 se facilita como SEC ID Nº: 31 en el presente documento. Polipéptidos de spr1431 preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 31; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 31, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas spr1431 incluyen variantes de SEC ID Nº: 31. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 31. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 31, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 31. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Un fragmento adecuado es SEC ID Nº: 49, que omite la secuencia de péptidos conductores naturales.

El polipéptido 'spr1739' es neumolisina (por ejemplo, véase GI:15903781). Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de spr1739 de longitud completa como se encuentra en la cepa R6 se facilita como SEC ID Nº: 32 en el presente documento. Polipéptidos de spr1739 preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 32; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 32, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas spr1739 incluyen variantes de SEC ID Nº: 32. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 32. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 32, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 32. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Se conocen en la técnica formas mutantes de neumolisina para uso en vacunación [183, 151-156], y estas formas mutantes pueden usarse con la invención. Puede lograrse la desintoxicación por truncación del extremo C (por ejemplo, véase la ref. 157), por ejemplo, delecionando 34 aminoácidos, 45 aminoácidos, 7 aminoácidos [158], etc. Otras mutaciones, numeradas según SEC ID Nº: 32, incluyen Pro325→Leu (por ejemplo, SEC ID Nº: 50) y/o Trp433→Phe (por ejemplo, SEC ID Nº: 51). Estas mutaciones pueden combinarse con truncaciones del extremo C, por ejemplo, para combinar una mutación de Pro325→Leu con una truncación 7-mera (por ejemplo, SEC ID Nº: 52).

La secuencia de 'spr2021' original se indicó en la referencia 149 como 'proteína de tensión general GSP-781' (véase GI:15904062). Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de spr2021 de longitud completa como se encuentra en la cepa R6 se facilita como SEC ID Nº: 33 en el presente documento. Polipéptidos de spr2021 preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 33; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 33, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas spr2021 incluyen variantes de SEC ID Nº: 33. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 33. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 33, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 33. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Un fragmento adecuado es SEC ID Nº: 53, que omite la secuencia de péptidos conductores naturales. La referencia 150 indica spr2021 como una proteína de 45 kDa secretada con homología por GbpB y desvela su uso como un inmunogén (SEC ID Nº: 243 en el presente documento; SP2216). Fragmentos inmunogénicos de spr2021 se identifican en la Tabla 1 de la referencia 150 (página 73). Otro fragmento de spr2021 útil se desvela como SEC ID Nº: 1 de la referencia 159 (aminoácidos 28-278 de SEC ID Nº: 33 en el presente documento; este fragmento útil de spr2021 se proporciona como SEC ID Nº: 97 en el presente documento; SP2216-1).

La secuencia de 'spr0096' original se indicó en la referencia 149 como 'proteína hipotética' (véase GI:15902140). Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de spr0096 de longitud completa como se encuentra en la cepa R6 se facilita como SEC ID Nº: 34 en el presente documento. Polipéptidos de spr0096 preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más)

con SEC ID Nº: 34; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 34, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas spr0096 incluyen variantes de SEC ID Nº: 34 (por ejemplo, SEC ID Nº: 54; véase más adelante). Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 34. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 34, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 34. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

Una forma de variante de spr0096, con un inserto próximo a su extremo C con respecto a SEC ID Nº: 34, es SEC ID Nº: 54 en el presente documento. El uso de esta variante para la inmunización se informa en la referencia 150 (SEC ID Nº: 150 en el presente documento), en la que se indica como una proteína de dominio LysM. Así, una spr0096 para su uso con la invención puede comprender una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 54; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 54, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estos polipéptidos incluyen variantes de SEC ID Nº: 54. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 54. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 54, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 54. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de SEC ID Nº: 54 se identifican en la Tabla 1 de la referencia 150.

Un polipéptido de spr0096 puede usarse en forma de un dímero, por ejemplo, un homodímero.

La secuencia de 'spr1707' original se indicó en la referencia 149 como ' proteína de unión al sustrato transportador de ABC – transporte de oligopéptidos' (véase GI:15903749). Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de spr1707 de longitud completa como se encuentra en la cepa R6 se facilita como SEC ID Nº: 36 en el presente documento. Polipéptidos de spr1707 preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad *(e.g,6*0 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 36; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 36, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas spr1707 incluyen variantes de SEC ID Nº: 36 (por ejemplo, SEC ID Nº: 55; véase más adelante). Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 36. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 36, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 36. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

Una forma de variante de spr1707, que se diferencia de SEC ID Nº: 14 por 4 aminoácidos, es SEC ID Nº: 55 en el presente documento. El uso de SEC ID Nº: 55 para inmunización se informa en la referencia 150 (SEC ID Nº: 220 en el presente documento). Así, un polipéptido de spr1707 para su uso con la invención puede comprender una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 55; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 55, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estos polipéptidos incluyen variantes de SEC ID Nº: 55. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 55. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 55, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 55. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de SEC ID Nº: 55 se identifican en la Tabla 1 de la referencia 150.

La secuencia de 'spr1875' original se indicó en la referencia 149 como 'proteína hipotética' (véase GI:15903916). Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de spr1875 de longitud completa como se encuentra en la cepa R6 se facilita como SEC ID Nº: 35 en el presente documento. Polipéptidos de spr1875 preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 35; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 35, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas spr1875 incluyen variantes de SEC ID Nº: 35. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 35. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 35, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 35. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

La proteína 'spr0884' es una peptidilprolil isomerasa, también conocida como proteína de maduración de proteasa.

Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de spr0884 de longitud completa es SEC ID Nº: 37 en el presente documento. Polipéptidos de spr0884 preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 37; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 37, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas spr0884 incluyen variantes de SEC ID Nº: 37. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 37. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 37, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 37. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Un fragmento adecuado es SEC ID Nº: 56, que omite la secuencia de péptidos conductores naturales. El uso de spr0884 para inmunización se informa en la referencia 160.

ClpP es la subunidad proteolítica de la Clp proteasa dependiente de ATP. Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de ClpP de longitud completa es SEC ID Nº: 58 en el presente documento. En el genoma de R6, ClpP es spr0656 [149]. Polipéptidos de ClpP preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 58; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 58, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas ClpP incluyen variantes de SEC ID Nº: 58. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 58. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 58, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 58. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de ClpP para inmunización se informa en las referencias 161 y 162. Puede usarse ventajosamente en combinación con PspA y PsaA y/o PspC [161].

LytA es la N-acetilmuramoil-L-alanina amidasa (autolisina). Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de LytA de longitud completa es SEC ID Nº: 59 en el presente documento. En el genoma de R6, LytA es spr1754 [149]. Polipéptidos de LytA preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 59; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 59, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas LytA incluyen variantes de SEC ID Nº: 59 (por ejemplo, GI:18568354). Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 59. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 59, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 59. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de LytA para inmunización se informa en la referencia 163, particularmente en una forma que comprende el dominio de unión a colina de LytA fusionado con un epítope T cooperador promiscuo heterólogo.

PhtA es la proteína A de la tríada de histidina neumocócica. Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos del precursor de PhtA de longitud completa es SEC ID Nº: 60 en el presente documento. En el genoma de R6, PhtA es spr1061 [149]. Polipéptidos de PhtA preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 60; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 60, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas PhtA incluyen variantes de SEC ID Nº: 60. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 60. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 60, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 60. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de PhtA para inmunización se informa en las referencias 164 y 165.

PhtB es la proteína B de la tríada de histidina neumocócica. Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos del precursor de PhtB de longitud completa es SEC ID Nº: 61 en el presente documento. Xaa en el residuo 578 puede ser Lisina. Polipéptidos de PhtB preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 61; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 61, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas PhtB incluyen variantes de SEC ID Nº: 61. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 61. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 61, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 61. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de PhtB para inmunización se informa en las referencias 164, 165 y 166.

PhtD es la proteína D de la tríada de histidina neumocócica. Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos del precursor de PhtD de longitud completa es SEC ID Nº: 62 en el presente documento. En el genoma de R6, PhtD es spr0907 [149]. Polipéptidos de PhtD preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 62; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 62, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas PhtD incluyen variantes de SEC ID Nº: 62. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 62. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 62, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 62. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de PhtD para inmunización se informa en las referencias 164, 165 y 167.

PhtE es la proteína E de la tríada de histidina neumocócica. Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos del precursor de PhtE de longitud completa es SEC ID Nº: 63 en el presente documento. En el genoma de R6, PhtE es spr0908 [149]. Polipéptidos de PhtE preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 63; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 63, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas PhtE incluyen variantes de SEC ID Nº: 63. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 63. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 63, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 63. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de PhtE para inmunización se informa en las referencias 164 y 165.

ZmpB es la metaloproteasa de cinc. Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de ZmpB de longitud completa es SEC ID Nº: 64 en el presente documento. En el genoma de R6, ZmpB es spr0581 [149]. Polipéptidos de ZmpB preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 64; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 64, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas ZmpB incluyen variantes de SEC ID Nº: 64. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 64. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 64, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 64. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

CbpD es la proteína D de unión a colina. Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de CbpD de longitud completa es SEC ID Nº: 65 en el presente documento. En el genoma de R6, CbpD es spr2006 [149]. Polipéptidos de CbpD preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 65; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 65, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas CbpD incluyen variantes de SEC ID Nº: 65 (por ejemplo, SEC ID Nº: 66; véase más adelante). Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 65. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 65, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 65. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de CbpD para inmunización se informa en la referencia 171.

Una variante de SEC ID Nº: 65 es SEC ID Nº: 66 en el presente documento. El uso de SEC ID Nº: 66 para inmunización se informa en la referencia 150 (SEC ID Nº: 241 en el presente documento). Así, un polipéptido de CbpD para su uso con la invención puede comprender una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 66; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 66, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas CbpD incluyen variantes de SEC ID Nº: 66. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 66. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 66, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 66. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Fragmentos inmunogénicos de SEC ID Nº: 66 se identifican en la Tabla 1 de la ref. 150.

CbpG es la proteína G de unión a colina. Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de CbpG de longitud

completa es SEC ID Nº: 67 en el presente documento. En el genoma de R6, CbpG es spr0350 [149]. Polipéptidos de CbpG preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 67; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 67, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas CbpG incluyen variantes de SEC ID Nº: 67. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 67. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 67, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 67. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de CbpG para inmunización se informa en la referencia 171.

PvaA (antígeno A de la vacuna neumocócica de *Streptococcus pneumoniae*) también se conoce como sp101. Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de PvaA de longitud completa es SEC ID Nº: 68 en el presente documento. En el genoma de R6, PvaA es spr0930 [149]. Polipéptidos de PvaA preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 68; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 68, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas PvaA incluyen variantes de SEC ID Nº: 68. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 68. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 68, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 68. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de PvaA para inmunización se informa en las referencias 168 y 169.

CPL1 es la lisozima del fago neumocócico CP1. Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de CPL1 de longitud completa es SEC ID Nº: 69 en el presente documento. Polipéptidos CPL1 preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 69; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 69, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas CPL1 incluyen variantes de SEC ID Nº: 69. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 69. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 69, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 69. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de CPL1 para inmunización se informa en la referencia 163, particularmente en una forma que comprende el dominio de unión a colina de CPL1 fusionado con un epítope T cooperador promiscuo heterólogo.

PspC es la proteína C de la superficie neumocócica [170] y también se conoce como proteína A de unión a colina-(CbpA). Su uso para inmunización se informa en las referencias 168 y 171. En la cepa R6 es spr1995 y, por referencia, la secuencia de aminoácidos de spr1995 de longitud completa es SEC ID Nº: 57 en el presente documento. Polipéptidos de PspC preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 57; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 57, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas spr1995 incluyen variantes de SEC ID Nº: 57 (por ejemplo, SEC ID Nº: 71; véase más adelante). Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 57. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 57, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 57. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

Una variante de PspC se conoce como 'Hic'. Es similar a PspC, como se muestra en la Figura 1 de la referencia 172, en la que se informa que se une al factor H (fH). Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de Hic de longitud completa es SEC ID Nº: 71 en el presente documento. Una proteína Hic puede usarse con la invención, además de o en lugar de un polipéptido de PspC. Polipéptidos de Hic preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 71; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 71, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas Hic incluyen variantes de SEC ID Nº: 71. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 71. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 71, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 71. Otros fragmentos

omiten uno o más dominios de proteína. PspC y/o Hic pueden usarse ventajosamente en combinación con PspA y/o PsaA.

PspA es la proteína A de la superficie neumocócica. Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de PspA de longitud completa es SEC ID Nº: 72 en el presente documento. En el genoma de R6, PspA es spr0121 [149]. Polipéptidos de PspA preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 72; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 72, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas PspA incluyen variantes de SEC ID Nº: 72. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 72. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 72, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 72. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de PspA para inmunización se informa, entre otros, en la referencia 173. Puede administrarse ventajosamente en combinación con PspC.

PsaA es la adhesina de la superficie neumocócica. Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de PsaA de longitud completa es SEC ID Nº: 73 en el presente documento. Polipéptidos de PsaA preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 73; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 73, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas PsaA incluyen variantes de SEC ID Nº: 73. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 73. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 73, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 73. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Un fragmento de PsaA útil se desvela como SEC ID Nº: 3 en la referencia 159 (correspondiente a los aminoácidos 21-309 de SEC ID Nº: 73 en el presente documento; este fragmento útil de PsaA se proporciona como SEC ID Nº: 99 en el presente documento). El uso de PsaA para inmunización se informa en la referencia 174. Puede usarse en combinación con PspA y/o PspC.

PrtA es la serina proteinasa asociada a la pared celular. También se conoce como sp128 y sp130, y está en una serina proteasa similar a subtilisina. Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos del precursor de PrtA de longitud completa es SEC ID Nº: 74 en el presente documento. En el genoma de R6, PrtA es spr0561 [149]. Polipéptidos de PrtA preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (e.g,60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 74; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 74, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas PrtA incluyen variantes de SEC ID Nº: 74. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 74. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 74, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 74. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de PrtA para inmunización se informa en las referencias 175 y 176, y también en la referencia 168.

Sp133 es un antígeno neumocócico conservado. Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de Sp133 de longitud completa es SEC ID Nº: 75 en el presente documento. En el genoma de R6, Sp133 es spr0931 [149]. Polipéptidos de Sp133 preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 75; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 75, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas Sp133 incluyen variantes de SEC ID Nº: 75. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 75. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 75, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 75. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de Sp133 para inmunización se informa en la referencia 177.

PiaA es la permeasa de membrana que participa en la adquisición de hierro por neumococo. Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de PiaA de longitud completa es SEC ID Nº: 76 en el presente documento. En el genoma de R6, PiaA es spr0935 [149]. Polipéptidos de PiaA preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 76; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 76, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas

proteínas PiaA incluyen variantes de SEC ID Nº: 76. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 76. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 76, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 76. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de PiaA para inmunización se informa en las referencias 178, 179 y 180, particularmente en combinación con PiuA.

PiuA es la proteína de unión al sustrato transportador de ABC para el transporte de hierro férrico. También se conoce como FatB. Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de PiuA de longitud completa es SEC ID Nº: 77 en el presente documento. En el genoma de R6, PiuA es spr1687 [149]. Polipéptidos de PiuA preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 77; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 77, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas PiuA incluyen variantes de SEC ID Nº: 77. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 77. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 77, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 77. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de PiuA para inmunización se informa en las ref. 178 a 180, particularmente en combinación con PiaA.

CbiO se indica como una subunidad de unión al ATP transportador de cobalto. Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de CbiO de longitud completa es SEC ID Nº: 78 en el presente documento. En el genoma de R6, CbiO es spr2025 [149]. El uso de CbiO para inmunización se informa en la referencia 181 ('ID2' en el presente documento). Polipéptidos de CbiO preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 78; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 78, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas CbiO incluyen variantes de SEC ID Nº: 78. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 78. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 78, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 78. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de la proteína ribosómica de 30S S8 es SEC ID Nº: 79 en el presente documento. En el genoma de R6, la subunidad S8 es spr0203 [149]. Polipéptidos de S8 preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 79; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 79, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas S8 incluyen variantes de SEC ID Nº: 79. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 79. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 79, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 79. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

SP1732 es una serina/treonina cinasa asociada a membrana, StkP. La secuencia de SP1732, que comprende 659 aminoácidos, se identifica en la referencia 150 como SEC ID Nº: 214. Un fragmento a modo de ejemplo de esta secuencia, denominada “SP 1732-3”, se identifica en la referencia 159 como SEC ID Nº: 2. Para fines de referencia, la secuencia de aminoácidos de SP 1732-3 se proporciona como SEC ID Nº: 98 en el presente documento. Polipéptidos de SP1732 preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60 % o más identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con SEC ID Nº: 98; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID Nº: 98, en la que 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas SP1732 incluyen variantes de SEC ID Nº: 98. Fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítope de SEC ID Nº: 98. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo C y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del extremo N de SEC ID Nº: 98, mientras que retienen al menos un epítope de SEC ID Nº: 98. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

Combinaciones con sacáridos neumocócicos

Los polipéptidos de RrgB de uno o más clados pueden combinarse con uno o más sacáridos capsulares neumocócicos que normalmente se conjugarán con proteína(s) portadora(s). Así, la invención proporciona una composición inmunogénica que comprende una combinación de:

(1) una combinación de al menos dos clados de RrgB como se trata anteriormente, como una mezcla o híbrido; y
(2) uno o más sacáridos capsulares neumocócicos.

Un sacárido usado en el componente (2) de esta combinación se presenta idealmente como un conjugado que comprende un resto de sacárido y un resto de proteína portadora. El resto portador en el conjugado puede ser un único polipéptido de RrgB, un polipéptido de RrgB híbrido, un polipéptido neumocócico no RrgB o un polipéptido no neumocócico.

El sacárido es del sacárido capsular de un neumococo. El sacárido puede ser un polisacárido que tiene el tamaño que se produce durante la purificación del sacárido de la bacteria o puede ser un oligosacárido logrado por fragmentación de un polisacárido tal. En el producto PREVNAR™ 7-valente, por ejemplo, 6 de los sacáridos se presentan como polisacáridos intactos, mientras que uno (el serotipo 18C) se presenta como un oligosacárido.

Una composición puede incluir un sacárido capsular de uno o más de los siguientes serotipos neumocócicos: 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y/o 33F. Una composición puede incluir múltiples serotipos, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o más serotipos. Ya se conocen combinaciones de conjugados 7-valentes, 9-valentes, 10-valentes, 11-valentes y 13-valentes en la técnica, como es una combinación no conjugada 23-valente.

Por ejemplo, una combinación 10-valente puede incluir sacárido de los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. Una combinación 11-valente puede incluir además sacárido del serotipo 3. Una combinación 12-valente puede añadir a la mezcla 10-valente: serotipos 6A y 19A; 6A y 22F; 19A y 22F; 6A y 15B; 19A y 15B; r22F y 15B; una combinación 13-valente puede añadir a la mezcla 11-valente: serotipos 19A y 22F; 8 y 12F; 8 y 15B; 8 y 19A; 8 y 22F; 12F y 15B; 12F y 19A; 12F y 22F; 15B y 19A; 15B y 22F, etc. Una combinación 13-valente útil incluye sacárido capsular de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19, 19F y 23F. Si los sacáridos están encerrados, entonces se prefiere incluir 1, 2 ó 3 de serotipos 1, 5 y 14.

Una proteína portadora en un conjugado puede o puede no ser uno de los antígenos de RrgB de (1). Si no es un antígeno de RrgB, en su lugar puede ser un antígeno neumocócico diferente, tal como spr0057, spr0096 y spr2021,etc., o neumolisina [182] o sus derivados no tóxicos [183], o proteína de la superficie neumocócica PspA [184]. En algunas realizaciones, sin embargo, el vehículo no es un antígeno neumocócico, y puede ser, por ejemplo, una toxina bacteriana o toxoide. Proteínas portadoras típicas son toxoides diftéricos o tetánicos o mutantes de los mismos. El mutante de la toxina diftérica CRM_{197} [185] es útil, y es el vehículo en el producto PREVNAR™. Otras proteínas portadoras adecuadas incluyen el complejo de proteína de la membrana externa de *N. meningitidis* [186], péptidos sintéticos [187, 188], proteínas de choque térmico [189, 190], proteínas de pertussis [191, 192], citocinas [193], linfocinas [193], hormonas [193], factores de crecimiento [193], proteínas artificiales que comprenden múltiples epítopes de linfocitos T $CD4^+$ humanos de diversos antígenos derivados de patógeno [194] tales como N19 [195], proteína D de *H. influenzae* [196-198], proteínas de captación de hierro [199], toxina A o B de *C. difficile* [200], exoproteína A de *P. aeruginosa* recombinante (rEPA) [201], etc.

Si una composición incluye más de un conjugado, cada conjugado puede usar la misma proteína portadora o una proteína portadora diferente. La referencia 202 describe posibles ventajas si se usan diferentes proteínas portadoras en vacunas de conjugado neumocócico multivalentes.

En algunas realizaciones, un único conjugado puede llevar sacáridos de múltiples serotipos [203]. Normalmente, sin embargo, cada conjugado incluirá sacárido de un único serotipo.

Los conjugados pueden tener vehículo en exceso (peso/peso) o sacárido en exceso (peso/peso). En algunas realizaciones, un conjugado puede incluir pesos iguales de cada uno.

La molécula portadora puede estar covalentemente conjugada con vehículo directamente o mediante un conector. Pueden lograrse enlaces directos a la proteína, por ejemplo, por aminación reductora entre el sacárido y el vehículo, como se describe en, por ejemplo, las referencias 204 y 205. El sacárido puede primero necesitar activarse, por ejemplo, por oxidación. Pueden hacerse enlaces mediante un grupo conector usando cualquier procedimiento conocido, por ejemplo, los procedimientos descritos en las referencias 206 y 207. Un tipo preferido de enlace es un conector de ácido adípico, que puede formarse acoplando un grupo $-NH_2$ libre (por ejemplo, introducido en un glucano por aminación) con ácido adípico (usando, por ejemplo, activación de diimida), y luego acoplando una proteína al producto intermedio de sacárido-ácido adípico resultante [208, 209]. Otro tipo preferido de enlace es un conector de carbonilo, que puede formarse haciendo reaccionar un grupo hidroxilo libre de un sacárido CDI [210, 211] seguido de reacción con una proteína para formar un enlace carbamato. Otros conectores incluyen β-propionamido [212], nitrofenil-etilamina [213], haluros de haloacilo [214], enlaces glucosídicos [215], ácido 6-aminocaproico [216], ADH [217], restos C_4 a C_{12} [218], etc. También puede usarse condensación de carbodiimida [219].

Combinaciones con antígenos no neumocócicos

Pueden usarse combinaciones de clados de RrgB en combinación con antígenos no neumocócicos. Así, la invención proporciona una composición inmunogénica que comprende una combinación de:

(1) una combinación de al menos dos clados de RrgB como se trata anteriormente, como una mezcla o híbrido; y
(2) uno o más antígenos seleccionados del grupo que consiste en: toxoide diftérico; toxoide tetánico; uno o más antígenos de pertussis; antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; un antígeno del virus de la poliomielitis inactivado; un conjugado del antígeno del sacárido capsular de *Haemophilus influenzae* tipo B; un conjugado del antígeno de sacárido capsular del serogrupo C de *Neisseria meningitidis;* un conjugado del antígeno de sacárido capsular del serogrupo Y de *Neisseria meningitidis;* un conjugado del antígeno del sacárido capsular del serogrupo W135 de *Neisseria meningitidis;* y un conjugado del antígeno del sacárido capsular del serogrupo A de *Neisseria meningitidis.*

Puede obtenerse toxoide diftérico tratando (por ejemplo, usando formaldehído) toxina diftérica de *Corynebacterium diphtheriae*. Se desvelan toxoides diftéricos en más detalle en, por ejemplo, el Capítulo 13 de la referencia 220.

Puede obtenerse toxoide tetánico tratando (por ejemplo, usando formaldehído) toxina tetánica de *Clostridium tetani*. Se desvelan toxoides tetánicos en más detalle en el Capítulo 27 de la referencia 220.

Los antígenos de pertussis en vacunas son tanto celulares (célula completa, Pw) como acelulares (Pa). La invención pueden usar cualquier tipo de antígeno de pertussis. La preparación de antígenos de pertussis celulares está bien documentada (por ejemplo, véase el Capítulo 21 de la referencia 220), por ejemplo, puede obtenerse por inactivación térmica de cultivo de fase I de *B. pertussis*. El (Los) antígeno(s) de pertussis acelular(es) comprende(n) antígenos de *B. pertussis* purificados específicos, tanto purificados a partir de la bacteria nativa como purificados después de la expresión en un huésped recombinante. Es usual usar más de un antígeno acelular, y entonces una composición puede incluir uno, dos o tres de los siguientes antígenos de *B. pertussis* muy conocidos y bien caracterizados: (1) toxina de pertussis desintoxicada (toxoide de pertussis, o 'PT'); (2) hemaglutinina filamentosa ('FHA'); (3) pertactina (también conocida como la 'proteína de la membrana externa de 69 kiloDalton'). FHA y pertactina pueden tratarse con formaldehído antes de uso según la invención. PT puede desintoxicarse mediante tratamiento con formaldehído y/o glutaraldehído pero, como una alternativa a este procedimiento de desintoxicación química, puede ser una PT mutante en la que la actividad enzimática se ha reducido por mutagénesis [221]. Otros antígenos de pertussis acelulares que pueden usarse incluyen fimbrias (por ejemplo, aglutinógenos 2 y 3).

El antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) es el principal componente de la cápside del virus de la hepatitis B. Se produce convenientemente por expresión recombinante en una levadura, tal como *Saccharomyces cerevisiae.*

Se preparan antígenos del virus de la poliomielitis inactivados (IPV) a partir de virus cultivados en cultivo celular y a continuación se inactivan (por ejemplo, usando formaldehído). Debido a que la poliomielitis puede producirse por uno de los tres tipos de virus de la poliomielitis, como se explica en el Capítulo 24 de la referencia 220, una composición puede incluir tres antígenos del virus de la poliomielitis: virus de la poliomielitis tipo 1 (por ejemplo, cepa Mahoney), virus de la poliomielitis tipo 2 (por ejemplo, cepa MEF-1) y virus de la poliomielitis tipo 3 (por ejemplo, cepa Saukett).

Si una composición incluye uno de toxoide diftérico, toxoide tetánico o un antígeno de pertussis acelular en el componente (2), entonces normalmente incluirá los tres, es decir, el componente (2) incluirá una combinación de D-T-Pa.

Si una composición incluye uno de toxoide diftérico, toxoide tetánico o un antígeno de pertussis celular en el componente (2), entonces normalmente incluirá los tres, es decir, el componente (2) incluirá una combinación de D-T-Pw.

Composiciones inmunogénicas de particular interés comprenden: (i) una combinación de al menos dos clados de RrgB como se trata anteriormente como una mezcla o híbrido, toxoide diftérico, toxoide tetánico, antígenos de pertussis de células completas, un conjugado de sacárido capsular de *Haemophilus influenzae* tipo B y HBsAg; (ii) una combinación de al menos dos clados de RrgB como se trata anteriormente como una mezcla o híbrido, toxoide diftérico, toxoide tetánico, antígeno(s) de pertussis acelular(es), un conjugado de sacárido capsular de *Haemophilus influenzae* tipo B y HBsAg; (iii) una combinación de al menos dos clados de RrgB como se trata anteriormente como una mezcla o híbrido, y conjugado(s) de uno o más de serogrupos meningocócicos A, C, W135 y Y; (iv) una combinación de al menos dos clados de RrgB como se trata anteriormente como una mezcla o híbrido, y conjugados de todos los serogrupos meningocócicos A, C, W135 y Y; y (v) una combinación de al menos dos clados de RrgB como se trata anteriormente como una mezcla o híbrido, y un antígeno de serogrupo B meningocócico, tal como un antígeno de vesículas de la membrana externa y/o la combinación desvelada en la ref. 222.

Anticuerpos

Pueden usarse anticuerpos contra antígenos neumocócicos para inmunización pasiva [223]. Así, la invención proporciona una combinación de anticuerpos para administración simultánea, separada o secuencial, en la que la combinación incluye al menos dos de: (a) un anticuerpo que reconoce una primera secuencia de aminoácidos como se ha definido anteriormente; (b) un anticuerpo que reconoce una segunda secuencia de aminoácidos como se ha definido anteriormente; y/o (c) un anticuerpo que reconoce una tercera secuencia de aminoácidos como se ha definido anteriormente;

La invención también proporciona el uso de tales combinaciones de anticuerpos en terapia. La invención también proporciona el uso de tales combinaciones de anticuerpos en la fabricación de un medicamento. La invención también proporciona un procedimiento de tratamiento de un mamífero que comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad eficaz de una combinación tal. Como se ha descrito anteriormente para composiciones inmunogénicas, estos procedimientos y usos permiten proteger un mamífero contra infección neumocócica.

El término “anticuerpo” incluye moléculas de inmunoglobulina intactas, además de fragmentos de las mismas, que pueden unirse a un antígeno. Éstas incluyen moléculas híbridas (quiméricas) de anticuerpo [224, 225]; fragmentos F(ab')2 y F(ab) y moléculas de Fv; heterodímeros no covalentes [226, 227]; moléculas de Fv monocatenarias (sFv) [228]; construcciones de fragmentos de anticuerpos dímeras y trímeras; minicuerpos [229, 230]; moléculas de anticuerpo humanizado [231-233]; y cualquier fragmento funcional obtenido de tales moléculas, además de anticuerpos obtenidos mediante procedimientos no convencionales tales como expresión en fago. Preferentemente, los anticuerpos son anticuerpos monoclonales. Los procedimientos de obtención de anticuerpos monoclonales son muy conocidos en la técnica. Se prefieren anticuerpos humanizados o completamente humanos.

General

La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, procedimientos convencionales de química, bioquímica, biología molecular, inmunología y farmacología, dentro de la experiencia de la materia. Tales técnicas se explican completamente en la bibliografía. Véanse, por ejemplo, las referencias 234-241, etc.

La numeración “GI” se usa anteriormente. Un número GI, o “identificador de GenInfo”, es una serie de dígitos asignados consecutivamente a cada registro de secuencia procesada por NCBI cuando las secuencias se añaden a sus bases de datos. El número de GI no se parece al número de acceso del registro de secuencias. Cuando se actualiza una secuencia (por ejemplo, para la corrección, o para añadir más anotación o información), entonces recibe un nuevo número GI. Así nunca se cambia la secuencia asociada a un número GI dado.

Si la invención se refiere a un “epítope”, este epítope puede ser un epítope de linfocitos B y/o un epítope de linfocitos T. Tales epítopes pueden identificarse empíricamente (por ejemplo, usando PEPSCAN [242, 234] o procedimientos similares), o pueden predecirse (por ejemplo, usando el índice antigénico de Jameson-Wolf [244], enfoques basados en matriz [245], MAPITOPE [246], TEPITOPE [247, 248], redes neurales [249], OptiMer & EpiMer [250, 251], ADEPT [252], Tsites [253], hidrofilia [254], índice antigénico [255] o los procedimientos desvelados en las referencias 256-260, etc.). Los epítopes son las partes de un antígeno que son reconocidas por y se unen a los sitios de unión a antígeno de anticuerpos o receptores de linfocitos T, y también pueden denominarse “determinantes antigénicos”.

El término “que comprende” engloba “que incluye”, además de “que consiste”, por ejemplo, una composición “que comprende” X puede consistir exclusivamente en X o puede incluir algo adicional, por ejemplo, X + Y.

La palabra “sustancialmente” no excluye “completamente”, por ejemplo, una composición que está “sustancialmente libre” de Y puede estar completamente libre de Y. Si fuera necesario, la palabra “sustancialmente” puede omitirse de la definición de la invención.

El término “aproximadamente” en relación con un valor numérico *x* es opcional y significa, por ejemplo, *x* ± 10 %.

A menos que se establezca específicamente, un procedimiento que comprende una etapa de mezclar dos o más componentes no requiere ningún orden específico de mezcla. Así, los componentes pueden mezclarse en cualquier orden. Si hay tres componentes, entonces dos componentes pueden combinarse entre sí, y entonces la combinación puede combinarse con el tercer componente, etc.

Los anticuerpos serán generalmente específicos para su diana. Así, tendrán una mayor afinidad por la diana que por una proteína de control irrelevante, tal como albúmina de suero bovino.

Referencias a un porcentaje de identidad de secuencias entre dos secuencias de aminoácidos significa que, cuando se alinean, ese porcentaje de aminoácidos son los mismos en la comparación de las dos secuencias. Este alineamiento y el porcentaje de homología o identidad de secuencias puede determinarse usando programas de software conocidos en la técnica, por ejemplo, aquellos descritos en sección 7.7.18 de la referencia 261. Un alineamiento preferido se determina por el algoritmo de búsqueda de homología de Smith-Waterman usando una

búsqueda de huecos afín con una penalización por apertura de hueco de 12 y una penalización por extensión de hueco de 2, matriz BLOSUM de 62. El algoritmo de búsqueda de homología de Smith-Waterman se desvela en la ref. 262.

MODOS PARA LLEVAR A CABO LA INVENCIÓN

Construcción de quimeras de RrgB

Se han identificado dos pilos diferentes en neumococo [2]: PI-1 y PI-2. Estudios de inactivación mostraron que la pérdida de PI-2 tuvo poco efecto, pero la pérdida de PI-1 redujo la capacidad de una cepa para colonizar, y así condujo a menor bacteremia y títulos de lavado de pulmón. Así, el bloqueo de PI-1 tiene una mejor expectativa de protección contra enfermedad neumocócica que el bloqueo de PI-2.

La proteína RrgB de PI-1 tiene tres clados diferentes. Se encontraron quince secuencias de aminoácidos de RrgB diferentes en 45 cepas diferentes y la Figura 9 muestra su relación. Las secuencias naturales están ≥98 % conservadas dentro de cada clado. Se encontró que la proteína RrgB provocaba respuestas inmunitarias que son protectoras contra cepas homólogas (intra-clado), pero que dejaban de proteger contra cepas que tienen RrgB de un clado diferente (inter-clado). Así, se decidió combinar múltiples clados de RrgB en una única composición, aumentando así el espectro de cobertura de cepas.

Las SEC ID Nº: 1, 2 y 3 son las secuencias codificadas de longitud completa codificadas para RrgB de cepas TIGR4, Finland^{6B}-12 y Taiwan^{23F}-15. Para construir quimeras de estas tres proteínas, se truncaron sus extremos N y C dando SEC ID Nº: 4, 5 y 6. Se usaron las enzimas de restricción *NheI, BamHI* y *XhoI* en este procedimiento. Para unir estos fragmentos para hacer quimeras se usaron conectores de SEC ID Nº: 8 y 10, preparados a partir de tanto un dipéptido Gly-Ser como Leu-Gly seguido de SEC ID Nº: 7. Estos conectores proporcionan sitios de restricción convenientes para la ligación de fragmentos. El extremo N de las quimeras se proporcionó como Met-Ala-Ser y el extremo C fue un dipéptido Leu-Gly seguido de una marca de hexa-His (SEC ID Nº: 9) para facilitar la purificación.

Se construyeron seis quimeras, denominadas después del siguiente modo:

I-II-III de RrgB = SEC ID Nº: 11
I-III-II de RrgB = SEC ID Nº: 13
III-II-I de RrgB = SEC ID Nº: 15
III-I-II de RrgB = SEC ID Nº: 17
II-III-I de RrgB = SEC ID Nº: 19
II-I-III de RrgB = SEC ID Nº: 21

Excepto por la quimera I-III-II (SEC ID Nº: 13), las quimeras expresadas tuvieron un peso molecular de 205 kDa, podían expresarse en *E. coli* en forma soluble y se purificaron a partir de las proteínas solubles. Por ejemplo, la Figura 3 muestra un gel de la quimera I-II-III a 1,6 mg/ml con una pureza del 90 %.

Prueba de eficacia

Se usaron diversos sistemas modelo de enfermedad neumocócica para probar la eficacia de las quimeras.

En un modelo de ratón de infección intraperitoneal, se administraron antígenos intraperitonealmente y la exposición fue intraperitoneal. Se inmunizaron intraperitonealmente ratones hembra BALB/c o CD1 de seis semanas de edad, sin patógenos específicos, en los días 0, 14 y 28. Las inmunizaciones se hicieron usando proteínas recombinantes individuales (20 µg/ratón) o con una combinación de ellas (10 µg de cada una/ratón), junto con hidróxido de aluminio o adyuvante de Freund. Los controles recibieron ciclos idénticos de solución salina más adyuvante. A continuación se expusieron los ratones intraperitonealmente a una dosis letal de TIGR4 (dosis de exposición típica ~1x10^2 UFC/ratón), Finland^{6B}-12 (~2.x10^4 UFC/ratón) o 35B-SME15 (~1x10^4 UFC/ratón). Estas tres cepas expresan los clados I, II o III de RrgB, respectivamente, y la cepa TIGR4 es muy virulenta. La eficacia de inmunización se prueba evaluando el efecto de la vacunación sobre la bacteremia (5 y/o 24 horas después de la infección) y la mortalidad (monitorizada durante al menos 10 días tras la exposición bacteriana).

En un modelo de infección intravenosa, se administraron intraperitonealmente antígenos y la exposición fue intravenosa. Se inmunizaron intraperitonealmente ratones CD1 o BALB/c de cinco semanas de edad en los días 0, 14 y 28. Se hicieron inmunizaciones usando proteínas recombinantes individualmente (20 µg/ratón) o con una combinación de ellas (10 µg de cada una/ratón), junto con adyuvante de Freund. Los controles recibieron ciclos idénticos de solución salina más adyuvante. A continuación se expusieron los ratones intraperitonealmente a una dosis letal de TIGR4 (dosis de exposición típica ~5x10^6 UFC/ratón), Finland^{6B}-12 (~2.x10^7 UFC/ratón) o 35B-SME15 (~5x10^7 UFC/ratón). Se prueba la eficacia de candidatos a vacuna evaluando el efecto de la vacunación sobre bacteremia (48 horas después de la infección) y mortalidad (monitorizada durante 10 días tras la exposición bacteriana o más, dependiendo de la cepa infectante).

Por ejemplo, se inmunizaron ratones CD1 con las quimeras y a continuación se expusieron a TIGR4. La Figura 1 muestra bacteremia después de la exposición. Las UFC medias geométricas fueron las siguientes, junto con una comparación de la prueba de la U contra el grupo de control:

Quimera	I-II-III	II-III-I	II-I-III	III-I-II	III-II-I	Control
CFU/ml	170	66	780	88	59	74000
U-test	0.014	0.004	0.056	0.007	0.004	-

La Figura 2 muestra la mortalidad después de la exposición. Los tiempos de supervivencia medios en días fueron los siguientes:

Quimera	I-II-III	II-III-I	II-I-III	III-I-II	III-II-I	Control
Supervivencia	10.5	10.5	10.5	10.5	10.5	4
U-test	0.007	0.006	0.048	0.003	0.003	-

Las Figuras 30 a 33 muestran los resultados de ensayos de bacteremia y de mortalidad para ratones inmunizados intraperitonealmente con 20 µg de la quimera III-II-I. La Figura 30 muestra datos para la exposición i.v. a TIGR4, la Figura 31 muestra datos para la exposición i.p. a TIGR4, la Figura 32 muestra datos para la exposición i.v. a 35B-SME15 y la Figura 33 muestra datos para la exposición i.v. a 6B Finland 12.

La siguiente tabla resume los resultados obtenidos en dos modelos diferentes de exposición con tres cepas diferentes que expresan, respectivamente, RrgB en el clado I, II o III:

Desafío		I-II-III		III-I-II		II-III-I		III-II-I		II-I-III	
Tensión	Rt	B'emia	M'tality	B'emia	M'tality	B'emia	M'tality	B'emia	M'tality	B'emia	M'tality
TIGR4	IP	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
Fin$_{6B}$12	IP	-	-	-	-	++	-	-	-	+	-
35B-S	IP	++	+	++	++	-	+	++	+	-	+
TIGR4	IV	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+	+
Fin$_{6B}$12	IV	++	+	+++	-	+++	+	+++	+++	+++	+++
35B-S	IV	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+	++
+++ = P<0.01 contra el control; ++ = P<0.05; + = P<0.1											

Por tanto, la combinación de diferentes clados de RrgB permite una cobertura más ancha contra cepas neumocócicas que los antígenos de RrgB individuales.

En pruebas adicionales, se adyuvantaron quimeras de RrgB con alumbre y se probaron para la protección contra exposición intraperitoneal a TIGR4. Las quimeras I-II-III y III-II-I fueron altamente protectoras contra bacteremia, y la quimera III-II-I también fue protectora en términos de supervivencia (Figura 7).

Otras pruebas usaron exposición intranasal después de la inmunización intraperitoneal con una de cuatro quimeras diferentes (I-II-III, III-II-I, II-III-I, II-I-III). Todas las quimeras mostraron eficacia o una tendencia a reducir la bacteremia después de la exposición a TIGR4 intranasal. La quimera II-III-I dio buena disminución de la bacteremia y una tendencia no significativa de aumento de la supervivencia tras la exposición a T4. Un control de PsaA casi no mostró eficacia, medida tanto por bacteremia como mortalidad, mientras que la quimera II-III-I disminuyó la bacteremia y aumentó la supervivencia. La Figura 13 muestra los resultados para una quimera RrgB III-II-I en un ensayo de bacteremia de 24 horas (Figura 13A) y un ensayo de mortalidad (Figura 13B) en ratones BalB/c, inmunizados intraperitonealmente con 20 µg de quimera (0-14-28 días) y expuestos intranasalmente a TIGR4.

También se encontró que los anticuerpos contra las cinco quimeras de RrgB mediaban en la destrucción *in vitro* de neumococos en OPKA. Por ejemplo, la Figura 8 muestra los resultados contra la cepa TIGR4. La Figura 10 muestra los resultados contra *Pneumoniae* serotipo 6B en una ensayo de OPKA (conejos subcutáneamente inmunizados con 100 µg de cada quimera en los días 0, 21 y 35), que muestra que no se observa diferencia en el porcentaje de

destrucción entre las cinco quimeras y que las quimeras muestran destrucción que es comparable a la vacuna de conjugado PCV7. La Figura 11 muestra que la destrucción es específica y dependiente de la concentración de anticuerpo, que muestra que aumentando la dilución hasta 1/131220, disminuye el porcentaje de destrucción en las curvas de quimera probadas similarmente al control positivo.

La Figura 12 muestra que un ensayo de bacteremia de 48 horas (Figura 12A) y de mortalidad (Figura 12B) usando una quimera III-II-I (inmunizada i.p. y expuesta i.p. a 35B-SME15) es comparable si se usan diferentes dosis de quimera (2 µg y 20 µg).

La Figura 14 muestra que la quimera III-II-I de RrgB es protectora usando adyuvante MF59 en ratones BalB/c, inmunización intraperitoneal con 20 µg de quimera (0-14-28 días) y expuestos intranasalmente.

La Figura 15 muestra que la quimera III-II-I de RrgB es protectora tras la inmunización subcutánea en ratones BalB/c, inmunizados subcutáneamente y expuestos intraperitonealmente a TIGR4 (130 UFC/ratón).

La Figura 15A muestra un ensayo de bacteremia de 24 horas y la Figura 15B muestra un ensayo de mortalidad.

La Figura 16 muestra que la quimera III-II-I de RrgB provoca la producción de anticuerpos funcionales en un estudio de protección pasiva, en comparación con un control de suero de conejo normal (NRS), en un ensayo de bacteremia de 24 horas.

La Figura 17 muestra que los anticuerpos son funcionales en OPA contra cepas de los tres clados y la Figura 18 muestra que la actividad de OPA es específicamente debida a los anticuerpos contra la quimera III-II-I de RrgB.

La Figura 19 muestra que los dominios de RrgB individuales confieren protección *in vivo*. Específicamente, los datos muestran el % de supervivencia de ratones BalB/c inmunizados con el dominio D1 de RrgB o el dominio D4 de RrgB (inmunización i.p. 20 µg, 0-14-28 días; exposición i.p. a TIGR4 100 UFC).

La Figura 23 muestra un ensayo de bacteremia de 48 horas (Figura 23A) y de mortalidad (Figura 23B) usando una quimera III-II-I cuando se combina con diferentes combinaciones de más antígenos de polipéptido (20 µg de antígenos con alumbre; inmunizados i.p. y expuestos i.v. a 6B-Finland 1,2E+08 UFC/ratón). En tanto (A) como (B): la columna 1 muestra una combinación de spr0057, spr0096 y spr2021; la columna 2 muestra una combinación de SP2216-1, SP1732-3 y PsaA; la columna 3 muestra la quimera III-II-I de RrgB; la columna 4 muestra la quimera III-II-I de RrgB combinada con spr0057, spr0096 y spr2021; la columna 5 muestra la quimera III-II-I de RrgB combinada con SP2216-1, SP1732-3 y PsaA; y la columna 6 muestra un control de alumbre. Estos datos muestran que la eficacia de una combinación de SP2216-1, SP1732-3 y PsaA es significativamente elevada cuando se combina con la quimera de RrgB.

La Figura 24 muestra un ensayo de bacteremia de 48 horas (Figura 24A) y de mortalidad (Figura 24B) usando una quimera III-II-I cuando se combina con diferentes combinaciones de más antígenos de polipéptido (20 µg de antígenos con alumbre; inmunizados i.p. y expuestos i.v. a 35B-SME15 5,2E+07 UFC/ratón). En tanto (A) como (B): la columna 1 muestra una combinación de spr0057, spr0096 y spr2021; la columna 2 muestra una combinación de SP2216-1, SP1732-3 y PsaA; la columna 3 muestra la quimera III-II-I de RrgB; la columna 4 muestra la quimera III-II-I de RrgB combinada con spr0057, spr0096 y spr2021; la columna 5 muestra la quimera III-II-I de RrgB combinada con SP2216-1, SP1732-3 y PsaA; y la columna 6 muestra un control de alumbre. Estos datos muestran que la quimera III-II-I de RrgB, y las combinaciones de la quimera III-II-I de RrgB con otros antígenos, son todas protectoras.

La Figura 25 muestra (A) un ensayo de bacteremia de 24 horas y (B) datos de mortalidad en ratones BALB/c usando una quimera III-II-I que contiene una marca de polihistidina en comparación con una quimera III-II-I sin marca y un control de alumbre (inmunización i.p., exposición i.p. a TIGR4 2,1E+02 UFC/ratón). Estos datos muestran que tanto las quimeras marcadas con His como sin marca protegen significativamente contra TIGR4 tanto en términos de bacteremia como de supervivencia, mostrando la quimera sin marca la protección más significativa. La Figura 26 muestra datos similares, es decir, un ensayo de bacteremia de 24 horas en ratones BALB/c usando una quimera III-II-I que contiene una marca de polihistidina en comparación con una quimera III-II-I sin marca y un control de alumbre, adicionalmente en comparación con una combinación de antígenos spr0057, spr0096 y spr2021, y una combinación de los antígenos spr0057, spr0096 y spr2021 con la quimera III-II-I sin marca (inmunización i.p., exposición i.p. a TIGR4 1,6E+02 UFC/ratón). Las Figuras 27 y 28 muestran datos para la exposición i.v. a 35B-SME15 (Figura 27) y 6BFinland12 (Figura 28), que muestran que la quimera III-II-I sin marca mostró la misma eficacia protectora que la quimera III-II-I marcada con His contra la exposición i.v. a 35B-SME15 y 6BFinland12. Similarmente, la Figura 29 muestra que las quimeras III-II-I tanto sin marca como marcadas con His son protectoras contra la exposición a TIGR4 i.v.

La Figura 34 muestra los resultados de ensayos de bacteremia de 48 horas y de mortalidad para la quimera III-II-I comparando una cepa que se expone a TIGR4 que expresa en exceso pilo a una cepa que se expone que solo expresa cantidades muy bajas de pilo. Estos datos muestran que la protección es muy buena cuando el pilo se

expresa en exceso y también cuando el pilo está solo presente a niveles muy bajos. La Figura 35 muestra datos de bacteremia similares para tanto quimeras III-II-I como II-I-III comparando una cepa que se expone a 6BFinl12 que expresa en exceso el pilo (Figura 35A) con una cepa que se expone a 6BFinl12 que expresa por defecto el pilo (Figura 35B). Las quimeras muestran protección significativa contra tanto la cepa que expresa en exceso como la cepa que expresa por defecto pilo.

Resistencia antimicrobiana

La Figura 36 muestra que el pilo-1 es más prevalente en cepas neumocócicas que son resistentes a antibióticos (resistencia a eritromicina, resistencia a penicilina y resistencia a múltiples fármacos) en comparación con cepas que son susceptibles a antibióticos. Hay una asociación significativa entre la presencia del pilo-1 y la resistencia a antibióticos. También se ha observado un aumento en la presencia del pilo-1 en cepas resistentes a antibiótico en el conjunto de cepas PMEN multirresistentes (datos no mostrados). Estos datos sugieren que inmunizar contra el pilo-1 usando una composición inmunogénica que incluye múltiples clados de RrgB tendrá la ventaja adicional de proteger contra neumococos que son resistentes al tratamiento con antibiótico, por ejemplo, cepas resistentes a eritromicina, cepas resistentes a penicilina y cepas multirresistentes.

Anticuerpos monoclonales

Se produjeron anticuerpos monoclonales contra RrgB de TIGR4. Se estudiaron cuatro mAb en más detalle (llamados 23B8/B6, 23F8/10, 23E1/A9 y 30A8/A8). 23B8/B6 y 23F8/10 se unieron a RrgB de longitud completa de TIGR4, al fragmento del dominio D1 y también a un fragmento de D1-D2-D3, pero no a un fragmento de D4. En cambio, 23E1/A9 se unió a la proteína de longitud completa y entonces al fragmento del dominio D4, pero no a un fragmentos de D1-D2-D3, o un fragmento de D4. 30A8/A8 se unió a la proteína RrgB de longitud completa, pero no a cualquiera de los fragmentos de dominio. Los mAb no se unieron a la proteína RrgB de las cepas Finland^{6B}-12 o 23F, pero se unieron a las cinco quimeras que se expresaron. Los resultados de unión se muestran en la Figura 5 y confirman que RrgB retiene epítopes en su forma híbrida.

Como se muestra en la Figura 4A, cada uno de los cuatro mAb anti-TIGR4 probados fue capaz de reducir la bacteremia en una prueba de protección pasiva, procediendo los mejores resultados de 23F8/10. Cada uno de los cuatro mAb anti-TIGR4 probados también garantizó un aumento significativo en la supervivencia ($p<0,01$ para todos los mAb, excepto 23B8/B6, $P=0,021$) (Figura 4B).

Para determinar el epítope reconocido por cada uno de los cuatro mAb protectores, se clonaron los diferentes dominios de RrgB, como dominios individuales (D1, D2, D3, D4) o como fragmentos multi-dominio (D1-3, D2-4, D3-4), se expresaron en *E. coli* como polipéptidos marcados con His y se purificaron satisfactoriamente en una forma soluble por cromatografía de afinidad sobre columnas de alto rendimiento His-trap (GE Healthcare). A continuación se sondaron las proteínas recombinantes en análisis de transferencia Western contra los mAb usando el clado I de RrgB FL y BSA como controles positivos y negativos, respectivamente.

Los resultados, como se muestra en la Figura 20, mostraron que los anticuerpos monoclonales tienen una reactividad diferente y específica sobre las proteínas recombinantes. Tanto el mAb 23F8/10 como el mAb 23 B8/B6 fueron capaces de reconocer específicamente el dominio D1 del extremo N, el mAb 23 E1/A9 reconoció D4 del extremo C, mientras que 30A8/A8 solo pudo detectar D2-4, sugiriendo el reconocimiento de un epítope conformacional entre D2 y D4. A continuación se confirmaron estos datos por ELISA (datos no mostrados).

También se produjeron anticuerpos monoclonales contra RrgB de Finland^{6B}-12. Se unieron dos mAb particulares (2A5/29, 3A5/19) a RrgB de longitud completa de Finland^{6B}-12, pero no a la proteína RrgB de cepas TIGR4 o 23F. Los mAb también se unieron a las cinco quimeras que se expresaron. Los resultados de unión se muestran en la Figura 6.

<u>*Mapeo de epítopes de mAb protectores 23F8/10*</u>

Para mapear la región sobre el dominio D1 que contiene el epítope protector reconocido por el mAb 23F8/10 se usaron análisis de espectrometría de masas, detección por transferencia Western y proteólisis limitada de las proteínas recombinantes en combinación. Este enfoque puede resumirse en cuatro etapas principales: (i) escisión parcial enzimática o química de la proteína, (ii) definición de la cobertura de secuencias de los fragmentos generados por análisis de EM después de su separación por SDS-PAGE, (iii) análisis de transferencia Western de los fragmentos generados, (iv) comparación de bandas positivas y negativas en transferencia Western con el fin de localizar el epítope.

La primera etapa fue obtener de RrgB de longitud completa un número significativo de polipéptidos que mostrara un patrón bien resuelto después de la separación sobre SDS-PAGE. La proteasa seleccionada para estos experimentos fue tripsina, que escinde proteínas en el lado del extremo C de los residuos de arginina (R) y lisina (K). Se digirieron 20 µg de RrgB de longitud completa y los productos de la digestión se separaron con SDS-PAGE (5 µg de proteína de longitud completa y 12 µg del producto de digestión). Como se observa anteriormente, y como se muestra en la Figura 20, el anticuerpo monoclonal 23F8/10 reconoció tanto RrgB recombinante de longitud completa como D1 de

RrgB, además de un alto número de polipéptidos derivados de la escisión de la proteína de longitud completa con tripsina. La identificación de tanto las bandas positivas como negativas en los análisis de transferencia Western (con respecto a la misma muestra teñida con Coomassie) fue importante para la identificación de epítopes. La transferencia Western con el anticuerpo monoclonal 23F8/C10 se muestra como la Figura 21. Se escindieron aproximadamente 20 fragmentos proteolíticos teñidos con Coomassie, que comprenden tanto bandas positivas (flechas verdes) como negativas (flechas rojas) para transferencia Western (inmunotransferidas con el mAb 23F8/C10), del gel y se digirieron *in situ* con tripsina durante la noche y se analizaron por espectrometría de masas MALDI-TOF/TOF, con el fin de definir la cobertura de secuencias para cada una de ellas. La cobertura de secuencias obtenida para cada fragmento analizado se definió entre los péptidos trípticos del más "extremo N" y del más "extremo C" identificados en los espectros de PMF (*huella peptídica*). Se preparó una cobertura de secuencias esquemáticas del patrón electroforético de los productos de tripsina derivados de RrgB de longitud completa, en asociación con resultados de transferencia Western. Este análisis sugiere que el epítope 23F8/10 está entre el aminoácido 32 y el aminoácido 141 de RrgB de longitud completa.

A continuación se usó la misma estrategia sobre el dominio D1 del extremo N, con el fin de estrechar la región que contiene el epítope reconocido por el mAb 23F8/C10. Se digirieron 20 µg de D1 y los productos de la digestión se separaron con SDS-PAGE (5 µg de proteína de longitud completa y 12 µg del producto de digestión). A diferencia de RrgB digerido de longitud completa, en este experimento el anticuerpo monoclonal 23F8/10 reconoció solo D1 de longitud completa y algunos de los polipéptidos derivados de la digestión de tripsina D1. Después, se tuvieron en cuenta tanto bandas positivas como negativas para análisis adicionales. Se escindieron aproximadamente 10 fragmentos de péptido teñidos con Coomassie, que comprenden bandas tanto positivas como negativas, del gel y se digirieron *in situ* con tripsina durante la noche y se analizaron por espectrometría de masas MALDI-TOF/TOF, con el fin de definir la cobertura de secuencias para cada una ellas. La cobertura de secuencias obtenida para cada fragmento analizado se definió entre los péptidos trípticos del más "extremo N" y del más "extremo C" identificados en los espectros de PMF (*huella peptídica*). La cobertura de secuencias de la banda electroforética de los productos de tripsina derivados del dominio D1 de RrgB D1, como se ha establecido previamente en asociación con los resultados de la transferencia Western, sugirió que la región reconocida por el mAb 23F8/10 que contiene el epítope protector es del residuo de aminoácido 55 al residuo de aminoácido 89 de RrgB. Se modeló la secuencia de aminoácidos de D1 (para la que todavía no están disponibles datos estructurales) sobre la estructura cristalina del dominio 1 del esqueleto del pilo de *S. pyogenes* Spy0128 (homología global de aproximadamente el 27 %). Los residuos, que sugieren los datos que son el epítope (aa 55-89), se mapearon sobre el modelo (Figura 22A). En una reconstrucción 3D del mapa de densidad electrónica del pilo, obtenida realizando un ajuste de cuerpo rígido de la estructura D1-4 de RrgB, este epítope se muestra que está expuesto en la superficie (Figura 22 B y 22C).

Quimeras de RrgB como proteínas portadoras

Además de actuar como componentes de vacuna, las quimeras de RrgB son adecuados para su uso como proteínas portadoras en conjugados de sacárido-vehículo. Las quimeras I-II-III y III-II-I se conjugaron con un inmunogén de sacárido y a continuación se midieron las respuestas de IgG (GMT) contra el sacárido por ELISA. Los resultados se compararon con varias otras proteínas neumocócicas, y también con N19 y CRM197 como controles positivos. Los resultados del estudio VI/VII fueron los siguientes:

REFERENCIAS

[1] Barocchi et al. (2006) PNAS USA 103:2857-62.
[2] Bagnoli et al. (2008) J Bacteriol. 190(15):5480-92.
[3] WO2007/116322.
[4] LeMieux et al. (2006) Infect Immun 74:2453-6.
[5] Needleman & Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48, 443-453.
[6] Rice et al. (2000) Trends Genet 16:276-277.
[7] Bodanszky (1993) Principles of Peptide Synthesis (ISBN: 0387564314).
[8] Fields et al. (1997) Meth Enzymol 289: Solid-Phase Peptide Synthesis. ISBN: 0121821900.
[9] Chan & White (2000) Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis. ISBN: 0199637245.
[10] Kullmann (1987) Enzymatic Peptide Synthesis. ISBN: 0849368413.
[11] Ibba (1996) Biotechnol Genet Eng Rev 13:197-216.
[12] US patent 5,707,829
[13] Vaccine Design... (1995) eds. Powell & Newman. ISBN: 030644867X. Plenum.
[14] WO90/14837.
[15] WO90/14837.
[16] Podda & Del Giudice (2003) Expert Rev Vaccines 2:197-203.
[17] Podda (2001) Vaccine 19: 2673-2680.
[18] Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach (eds. Powell & Newman) Plenum Press 1995 (ISBN 0-306-44867-X).
[19] Vaccine Adjuvants: Preparation Methods and Research Protocols (Volume 42 of Methods in Molecular Medicine series). ISBN: 1-59259-083-7. Ed. O'Hagan.
[20] Allison & Byars (1992) Res Immunol 143:519-25.

[21] Hariharan et al. (1995) Cancer Res 55:3486-9.
[22] US-2007/014805.
[23] WO95/11700.
[24] US patent 6,080,725.
[25] WO2006/113373
[26] WO2005/097181.
[27] US 5,057,540.
[28] WO96/33739.
[29] EP-A-0109942.
[30] WO96/11711.
[31] WO00/07621.
[32] Barr et al. (1998) Advanced Drug Delivery Reviews 32:247-271.
[33] Sjolanderet et al. (1998) Advanced Drug Delivery Reviews 32:321-338.
[34] Niikura et al. (2002) Virology 293:273-280.
[35] Lenz et al. (2001) J Immunol 166:5346-5355.
[36] Pinto et al. (2003) J Infect Dis 188:327-338.
[37] Gerber et al. (2001) J Virol 75:4752-4760.
[38] WO03/024480.
[39] WO03/024481.
[40] Gluck et al. (2002) Vaccine 20:B10-B16.
[41] EP-A-0689454.
[42] Johnson et al. (1999) Bioorg Med Chem Lett 9:2273-2278.
[43] Evans et al. (2003) Expert Rev Vaccines 2:219-229.
[44] Meraldi et al. (2003) Vaccine 21:2485-2491.
[45] Pajak et al. (2003) Vaccine 21:836-842.
[46] Kandimalla et al. (2003) Nucleic Acids Research 31:2393-2400.
[47] WO02/26757.
[48] WO99/62923.
[49] Krieg (2003) Nature Medicine 9:831-835.
[50] McCluskie et al. (2002) FEMS Immunology and Medical Microbiology 32:179-185.
[51] WO98/40100.
[52] US 6,207,646.
[53] US 6,239,116.
[54] US 6,429,199.
[55] Kandimalla et al. (2003) Biochemical Society Transactions 31 (part 3):654-658.
[56] Blackwell et al. (2003) J Immunol 170:4061-4068.
[57] Krieg (2002) Trends Immunol 23:64-65.
[58] WO01/95935.
[59] Kandimalla et al. (2003) BBRC 306:948-953.
[60] Bhagat et al. (2003) BBRC 300:853-861.
[61] WO03/035836.
[62] Schellack et al. (2006) Vaccine 24:5461-72.
[63] WO95/17211.
[64] WO98/42375.
[65] Beignon et al. (2002) Infect Immun 70:3012-3019.
[66] Pizza et al. (2001) Vaccine 19:2534-2541.
[67] Pizza et al. (2000) Int J Med Microbiol 290:455-461.
[68] Scharton-Kersten et al. (2000) Infect Immun 68:5306-5313.
[69] Ryan et al. (1999) Infeca Immun 67:6270-6280.
[70] Partidos et al. (1999) Immunol Lett 67:209-216.
[71] Peppoloni et al. (2003) Expert Rev Vaccines 2:285-293.
[72] Pine et al. (2002) J Control Release 85:263-270.
[73] Tebbey et al. (2000) Vaccine 18:2723-34.
[74] Domenighini et al. (1995) Mol Microbiol 15:1165-1167.
[75] WO99/40936.
[76] WO99/44636.
[77] Singh et al] (2001) J Cont Release 70:267-276.
[78] WO99/27960.
[79] US 6,090,406.
[80] US 5,916,588.
[81] EP-A-0626169.
[82] WO99/52549.
[83] WO01/21207.
[84] WO01/21152.
[85] Andrianov et al. (1998) Biomaterials 19:109-115.
[86] Payne et al. (1998) Adv Drug Delivery Review 31:185-196.

[87] Stanley (2002) Clin Exp Dermatol 27:571-577.
[88] Jones (2003) Curr Opin Investig Drugs 4:214-218.
[89] WO99/11241.
[90] WO94/00153.
[91] WO98/57659.
[92] European patent applications 0835318, 0735898 and 0761231.
[93] Donnelly et al. (1997) Annu Rev Immunol 15:617-648.
[94] Strugnell et al. (1997) Immunol Cell Biol 75(4):364-369.
[95] Cui (2005) Adv Genet 54:257-89.
[96] Robinson & Torres (1997) Seminars in Immunol 9:271-283.
[97] Brunham et al. (2000) J Infect Dis 181 Suppl 3:S538-43.
[98] Svanholm et al. (2000) Scand J Immunol 51(4):345-53.
[99] DNA Vaccination - Genetic Vaccination (1998) eds. Koprowski et al. (ISBN 3540633928).
[100] Gene Vaccination : Theory and Practice (1998) ed. Raz (ISBN 3540644288).
[101] Findeis et al., Trends Biotechnol. (1993) 11:202
[102] Chiou et al. (1994) Gene Therapeutic: Methods And Applications Of Direct Gene Transfer. ed. Wolff
[103] Wu et al., J. Biol. Chem. (1988) 263:621
[104] Wu et al., J. Biol. Chem. (1994) 269:542
[105] Zenke et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) (1990) 87:3655
[106] Wu et al., J. Biol. Chem. (1991) 266:338
[107] Jolly, Cancer Gene Therapy (1994) 1:51
[108] Kimura, Human Gene Therapy (1994) 5:845
[109] Connelly, Human Gene Therapy (1995) 1:185
[110] Kaplitt, Nature Genetics (1994) 6:148
[111] WO 90/07936.
[112] WO 94/03622.
[113] WO 93/25698.
[114] WO 93/25234.
[115] US patent 5,219,740.
[116] WO 93/11230.
[117] WO 93/10218.
[118] US patent 4,777,127.
[119] GB Patent No. 2,200,651.
[120] EP-A-0345242.
[121] WO 91/02805.
[122] WO 94/12649.
[123] WO 93/03769.
[124] WO 93/19191.
[125] WO 94/28938.
[126] WO 95/11984.
[127] WO 95/00655.
[128] Curiel, Hum. Gene Ther. (1992) 3:147
[129] Wu, J. Biol. Chem. (1989) 264:16985
[130] US patent 5,814,482.
[131] WO 95/07994.
[132] WO 96/17072.
[133] WO 95/30763.
[134] WO 97/42338.
[135] WO 90/11092.
[136] US patent 5,580,859
[137] US patent 5,422,120
[138] WO 95/13796.
[139] WO 94/23697.
[140] WO 91/14445.
[141] EP-0524968.
[142] Philip, Mol. Cell Biol (1994) 14:2411
[143] Woffendin, Proc. Natl. Acad. Sci. (1994) 91:11581
[144] US patent 5,206,152.
[145] WO 92/11033.
[146] US patent 5,149,655.
[147] Zwijnenburg et al. (2001) J Infect Dis 183:1143-6.
[148] WO2009/016515.
[149] Hoskins et al. (2001) J.Bacteriol. 183:5709-5717.
[150] WO2004/092209.
[151] Kirkham et al. (2006) Infect Immun. 74(1):586-93.
[152] WO2005/108580.

[153] Berry et al. (1999) Infect Immun 67(2):981-5.
[154] US-6716432.
[155] WO90/06951.
[156] WO99/03884.
[157] Baba et al. (2002) Infect Immun 70: 107-113.
[158] US-7217791
[159] WO2008/061953.
[160] WO01/12219.
[161] Cao et al. (2007) Vaccine 25(27):4996-5005.
[162] WO2005/063283.
[163] WO2003/104272.
[164] WO00/37105.
[165] Adamou et al. (2001) Infect Immun. 69(2):949-58.
[166] Ogunniyi et al. (2007) Infect Immun. 75(1):350-7.
[167] WO98/18930.
[168] WO02/22168.
[169] Wizemann et al. (2001) Infect Immun 69:1593-8.
[170] WO99/53940.
[171] WO02/22167.
[172] WO02/08426.
[173] Briles et al. (2000) J Infect Dis 182:1694-1701.
[174] Talkington et al. (1996) Microb Pathog. 21(1):17-22.
[175] WO00/76540.
[176] Bethe et al. (2001) FEMS Microbiol Lett. 205(1):99-104.
[177] WO01/81380.
[178] Brown et al. (2001) Infect Immun 69:6702-6.
[179] Whalan et al. (2005) FEMS Immunol Med Microbiol 43:73-80.
[180] Jomaa et al. (2006) Vaccine. 24(24):5133-9.
[181] WO00/06738.
[182] Kuo et al. (1995) Infect Immun 63:2706-13.
[183] Michon et al. (1998) Vaccine. 16:1732-41.
[184] WO02/091998.
[185] Research Disclosure, 453077 (Jan 2002).
[186] EP-A-0372501.
[187] EP-A-0378881.
[188] EP-A-0427347.
[189] WO93/17712.
[190] WO94/03208.
[191] WO98/58668.
[192] EP-A-0471177.
[193] WO91/01146.
[194] Falugi et al. (2001) Eur J Immunol 31:3816-3824.
[195] Baraldo et al. (2004) Infect Immun 72(8):4884-7.
[196] EP-A-0594610.
[197] Ruan et al. (1990) J Immuno 145:3379-3384.
[198] WO00/56360.
[199] WO01/72337.
[200] WO00/61761.
[201] WO00/33882
[202] WO2007/071707
[203] WO99/42130.
[204] US patent 4,761,283.
[205] US patent 4,356,170.
[206] US patent 4,882,317.
[207] US patent 4,695,624.
[208] Mol. Immunol., 1985, 22, 907-919
[209] EP-A-0208375.
[210] Bethell G.S. et al., J. Biol. Chem., 1979, 254, 2572-4
[211] Hearn M.T.W., J. Chromatogr., 1981, 218, 509-18
[212] WO00/10599.
[213] Gever et al., Med. Microbiol. Immunol, 165 : 171-288 (1979).
[214] US patent 4,057,685.
[215] US patents 4,673,574; 4,761,283; 4,808,700.
[216] US patent 4,459,286.
[217] US patent 4,965,338.
[218] US patent 4,663,160.

[219] WO2007/000343.
[220] Vaccines. (eds. Plotkin & Orenstein). 4th edition, 2004, ISBN: 0-7216-9688-0.
[221] Rappuoli et al. (1991) TIBTECH 9:232-238.
[222] Giuliani et al. (2006) Proc Natl Acad Sci U S A 103(29):10834-9.
[223] Brandt et al. (2006) J Antimicrob Chemother. 58(6):1291-4. Epub 2006 Oct 26
[224] Winter et al., (1991) Nature 349:293-99
[225] US 4,816,567.
[226] Inbar et al., (1972) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 69:2659-62.
[227] Ehrlich et al., (1980) Biochem 19:4091-96.
[228] Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:5897-83.
[229] Pack et al., (1992) Biochem 31, 1579-84.
[230] Cumber et al., (1992) J. Immunology 149B, 120-26.
[231] Riechmann et al., (1988) Nature 332, 323-27.
[232] Verhoeyan et al., (1988) Science 239, 1534-36.
[233] GB 2,276,169.
[234] Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20th edition, ISBN: 0683306472.
[235] Methods In Enzymology (S. Colowick and N. Kaplan, eds., Academic Press, Inc.)
[236] Handbook of Experimental Immunology, Vols. I-IV (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds, 1986, Blackwell Scientific Publications)
[237] Sambrook et al. (2001) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd edition (Cold Spring Harbor Laboratory Press).
[238] Handbook of Surface and Colloidal Chemistry (Birdi, K.S. ed., CRC Press, 1997)
[239] Ausubel et al. (eds) (2002) Short protocols in molecular biology, 5th edition (Current Protocols).
[240] Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course, (Ream et al., eds., 1998, Academic Press)
[241] PCR (Introduction to Biotechniques Series), 2nd ed. (Newton & Graham eds., 1997, Springer Verlag)
[242] Geysen et al. (1984) PNAS USA 81:3998-4002.
[243] Carter (1994) Methods Mol Biol 36:207-23.
[244] Jameson, BA et al. 1988, CABIOS 4(1):181-186.
[245] Raddrizzani & Hammer (2000) Brief Bioinform 1(2):179-89.
[246] Bublil et al. (2007) Proteins 68(1):294-304.
[247] De Lalla et al. (1999) J. Immunol. 163:1725-29.
[248] Kwok et al. (2001) Trends Immunol 22:583-88.
[249] Brusic et al. (1998) Bioinformatics 14(2):121-30
[250] Meister et al. (1995) Vaccine 13(6):581-91.
[251] Roberts et al. (1996) AIDS Res Hum Retroviruses 12(7):593-610.
[252] Maksyutov & Zagrebelnaya (1993) Comput Appl Biosci 9(3):291-7.
[253] Feller & de la Cruz (1991) Nature 349(6311):720-1.
[254] Hopp (1993) Peptide Research 6: 183-190.
[255] Welling et al. (1985) FEBS Lett. 188:215-218.
[256] Davenport et al. (1995) Immunogenetics 42:392-297.
[257] Tsurui & Takahashi (2007) J Pharmacol Sci. 105(4):299-316.
[258] Tong et al. (2007) Brief Bioinform. 8(2):96-108.
[259] Schirle et al. (2001) J Immunol Methods. 257(1-2):1-16.
[260] Chen et al. (2007) Amino Acids 33(3):423-8.
[261] Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel et al., eds., 1987) Supplement 30
[262] Smith & Waterman (1981) Adv. Appl. Math. 2: 482-489.

LISTADO DE SECUENCIAS

[0286]

<110> Novartis AG MASIGNANI Vega BAROCCHI Michele Anne MOSCHIONI Monica RUGGIERO Paolo

<120> Combinaciones de clados de RrgB neumocócicos

<130> P054914WO

<150> US61/217,629
<151> 2009-06-01

<150> US61/254,426
<151> 2009-10-23

<150> US61/314,203
<151> 2010-03-16

<150> US61/318,926
<151> 2010-03-30

<160> 99

<170> SeqWin99, version 1.02

<210> 1
<211> 665
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<400> 1

```
Met Lys Ser Ile Asn Lys Phe Leu Thr Met Leu Ala Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

Thr Ala Ser Ser Leu Phe Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Gly Thr
            20                  25                  30

Thr Thr Thr Ser Val Thr Val His Lys Leu Leu Ala Thr Asp Gly Asp
        35                  40                  45

Met Asp Lys Ile Ala Asn Glu Leu Glu Thr Gly Asn Tyr Ala Gly Asn
    50                  55                  60

Lys Val Gly Val Leu Pro Ala Asn Ala Lys Glu Ile Ala Gly Val Met
65                  70                  75                  80

Phe Val Trp Thr Asn Thr Asn Asn Glu Ile Ile Asp Glu Asn Gly Gln
                85                  90                  95

Thr Leu Gly Val Asn Ile Asp Pro Gln Thr Phe Lys Leu Ser Gly Ala
            100                 105                 110

Met Pro Ala Thr Ala Met Lys Lys Leu Thr Glu Ala Glu Gly Ala Lys
        115                 120                 125

Phe Asn Thr Ala Asn Leu Pro Ala Ala Lys Tyr Lys Ile Tyr Glu Ile
    130                 135                 140

His Ser Leu Ser Thr Tyr Val Gly Glu Asp Gly Ala Thr Leu Thr Gly
145                 150                 155                 160
```

```
Ser Lys Ala Val Pro Ile Glu Ile Glu Leu Pro Leu Asn Asp Val Val
                165                 170                 175

Asp Ala His Val Tyr Pro Lys Asn Thr Glu Ala Lys Pro Lys Ile Asp
            180                 185                 190

Lys Asp Phe Lys Gly Lys Ala Asn Pro Asp Thr Pro Arg Val Asp Lys
        195                 200                 205

Asp Thr Pro Val Asn His Gln Val Gly Asp Val Val Glu Tyr Glu Ile
    210                 215                 220

Val Thr Lys Ile Pro Ala Leu Ala Asn Tyr Ala Thr Ala Asn Trp Ser
225                 230                 235                 240

Asp Arg Met Thr Glu Gly Leu Ala Phe Asn Lys Gly Thr Val Lys Val
                245                 250                 255

Thr Val Asp Asp Val Ala Leu Glu Ala Gly Asp Tyr Ala Leu Thr Glu
            260                 265                 270

Val Ala Thr Gly Phe Asp Leu Lys Leu Thr Asp Ala Gly Leu Ala Lys
        275                 280                 285

Val Asn Asp Gln Asn Ala Glu Lys Thr Val Lys Ile Thr Tyr Ser Ala
    290                 295                 300

Thr Leu Asn Asp Lys Ala Ile Val Glu Val Pro Glu Ser Asn Asp Val
305                 310                 315                 320

Thr Phe Asn Tyr Gly Asn Asn Pro Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro
                325                 330                 335

Asn Lys Pro Asn Glu Asn Gly Asp Leu Thr Leu Thr Lys Thr Trp Val
            340                 345                 350

Asp Ala Thr Gly Ala Pro Ile Pro Ala Gly Ala Glu Ala Thr Phe Asp
        355                 360                 365

Leu Val Asn Ala Gln Thr Gly Lys Val Val Gln Thr Val Thr Leu Thr
    370                 375                 380

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

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

Glu Ile Thr Thr Ala Gly Glu Ile Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu
            420                 425                 430

Asn Pro Lys Pro Leu Asp Pro Thr Glu Pro Lys Val Val Thr Tyr Gly
        435                 440                 445

Lys Lys Phe Val Lys Val Asn Asp Lys Asp Asn Arg Leu Ala Gly Ala
    450                 455                 460

Glu Phe Val Ile Ala Asn Ala Asp Asn Ala Gly Gln Tyr Leu Ala Arg
465                 470                 475                 480

Lys Ala Asp Lys Val Ser Gln Glu Glu Lys Gln Leu Val Val Thr Thr
                485                 490                 495

Lys Asp Ala Leu Asp Arg Ala Val Ala Ala Tyr Asn Ala Leu Thr Ala
            500                 505                 510
```

```
Gln Gln Gln Thr Gln Gln Glu Lys Glu Lys Val Asp Lys Ala Gln Ala
        515                 520                 525

Ala Tyr Asn Ala Ala Val Ile Ala Ala Asn Asn Ala Phe Glu Trp Val
    530                 535                 540

Ala Asp Lys Asp Asn Glu Asn Val Val Lys Leu Val Ser Asp Ala Gln
545                 550                 555                 560

Gly Arg Phe Glu Ile Thr Gly Leu Leu Ala Gly Thr Tyr Tyr Leu Glu
                565                 570                 575

Glu Thr Lys Gln Pro Ala Gly Tyr Ala Leu Leu Thr Ser Arg Gln Lys
            580                 585                 590

Phe Glu Val Thr Ala Thr Ser Tyr Ser Ala Thr Gly Gln Gly Ile Glu
        595                 600                 605

Tyr Thr Ala Gly Ser Gly Lys Asp Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys
    610                 615                 620

Lys Ile Thr Ile Pro Gln Thr Gly Gly Ile Gly Thr Ile Ile Phe Ala
625                 630                 635                 640

Val Ala Gly Ala Ala Ile Met Gly Ile Ala Val Tyr Ala Tyr Val Lys
                645                 650                 655

Asn Asn Lys Asp Glu Asp Gln Leu Ala
            660                 665
```

<210> 2
<211> 644
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<400> 2

```
Met Lys Ser Ile Asn Lys Phe Leu Thr Met Leu Ala Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

Thr Ala Ser Ser Leu Phe Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Asp Asn
            20                  25                  30

Val Ser Thr Ala Pro Asp Ala Val Thr Lys Thr Leu Thr Ile His Lys
        35                  40                  45

Leu Leu Leu Ser Glu Asp Asp Leu Lys Thr Trp Asp Thr Asn Gly Pro
    50                  55                  60

Lys Gly Tyr Asp Gly Thr Gln Ser Ser Leu Lys Asp Leu Thr Gly Val
65                  70                  75                  80

Val Ala Glu Glu Ile Pro Asn Val Tyr Phe Glu Leu Gln Lys Tyr Asn
                85                  90                  95

Leu Thr Asp Gly Lys Glu Lys Glu Asn Leu Lys Asp Asp Ser Lys Trp
            100                 105                 110

Thr Thr Val His Gly Gly Leu Thr Thr Lys Asp Gly Leu Lys Ile Glu
        115                 120                 125

Thr Ser Thr Leu Lys Gly Val Tyr Arg Ile Arg Glu Asp Arg Thr Lys
    130                 135                 140

Thr Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly Gln Val Leu Thr Gly Ser Lys Ala
```

```
145                 150                 155                 160

Val Pro Ala Leu Val Thr Leu Pro Leu Val Asn Asn Asn Gly Thr Val
                165                 170                 175

Ile Asp Ala His Val Phe Pro Lys Asn Ser Tyr Asn Lys Pro Val Val
            180                 185                 190

Asp Lys Arg Ile Ala Asp Thr Leu Asn Tyr Asn Asp Gln Asn Gly Leu
        195                 200                 205

Ser Ile Gly Thr Lys Ile Pro Tyr Val Val Asn Thr Thr Ile Pro Ser
    210                 215                 220

Asn Ala Thr Phe Ala Thr Ser Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly
225                 230                 235                 240

Leu Thr Tyr Asn Glu Asp Val Thr Ile Thr Leu Asn Asn Val Ala Met
                245                 250                 255

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

Lys Leu Thr Glu Ala Gly Leu Ala Lys Ile Asn Gly Lys Asp Ala Asp
        275                 280                 285

Gln Lys Ile Gln Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu Asn Ser Leu Ala Val
    290                 295                 300

Ala Asp Ile Pro Glu Ser Asn Asp Ile Thr Tyr His Tyr Gly Asn His
305                 310                 315                 320

Gln Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Thr Lys Pro Asn Asn Gly Gln
                325                 330                 335

Ile Thr Val Thr Lys Thr Trp Asp Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gly Val
            340                 345                 350

Lys Ala Thr Val Gln Leu Val Asn Ala Lys Thr Gly Glu Lys Val Gly
        355                 360                 365

Ala Pro Val Glu Leu Ser Glu Asn Asn Trp Thr Tyr Thr Trp Ser Gly
    370                 375                 380

Leu Asp Asn Ser Ile Glu Tyr Lys Val Glu Glu Glu Tyr Asn Gly Tyr
385                 390                 395                 400

Ser Ala Glu Tyr Thr Val Glu Ser Lys Gly Lys Leu Gly Val Lys Asn
                405                 410                 415

Trp Lys Asp Asn Asn Pro Ala Pro Ile Asn Pro Glu Glu Pro Arg Val
            420                 425                 430

Lys Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys Asp Thr Arg
        435                 440                 445

Leu Glu Asn Ala Gln Phe Val Val Lys Lys Ala Asp Ser Asn Lys Tyr
    450                 455                 460

Ile Ala Phe Lys Ser Thr Ala Gln Gln Ala Ala Asp Glu Lys Ala Ala
465                 470                 475                 480

Ala Thr Ala Lys Gln Lys Leu Asp Ala Ala Val Ala Ala Tyr Thr Asn
                485                 490                 495
```

Ala Ala Asp Lys Gln Ala Ala Gln Ala Leu Val Asp Gln Ala Gln Gln
500 505 510

Glu Tyr Asn Val Ala Tyr Lys Glu Ala Lys Phe Gly Tyr Val Glu Val
515 520 525

Ala Gly Lys Asp Glu Ala Met Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln
530 535 540

Phe Gln Ile Ser Gly Leu Ala Ala Gly Thr Tyr Lys Leu Glu Glu Ile
545 550 555 560

Lys Ala Pro Glu Gly Phe Ala Lys Ile Asp Asp Val Glu Phe Val Val
565 570 575

Gly Ala Gly Ser Trp Asn Gln Gly Glu Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val
580 585 590

Gln Lys Asn Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Ile Pro
595 600 605

Gln Thr Gly Gly Ile Gly Thr Ile Ile Phe Ala Val Ala Gly Ala Ala
610 615 620

Ile Met Gly Ile Ala Val Tyr Ala Tyr Val Lys Asn Asn Lys Asp Glu
625 630 635 640

Asp Gln Leu Ala

<210> 3
<211> 654
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<400> 3

```
Met Lys Ser Ile Asn Lys Phe Leu Thr Ile Leu Ala Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

Thr Val Ser Ser Leu Phe Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Glu Gln
            20                  25                  30

Lys Thr Lys Thr Leu Thr Val His Lys Leu Leu Met Thr Asp Gln Glu
        35                  40                  45

Leu Asp Ala Trp Asn Ser Asp Ala Ile Thr Thr Ala Gly Tyr Asp Gly
    50                  55                  60

Ser Gln Asn Phe Glu Gln Phe Lys Gln Leu Gln Gly Val Pro Gln Gly
65                  70                  75                  80

Val Thr Glu Ile Ser Gly Val Ala Phe Glu Leu Gln Ser Tyr Thr Gly
                85                  90                  95

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

Ala Val Asn Lys Gly Val Thr Thr Glu Thr Gly Val Lys Phe Asp Thr
        115                 120                 125

Glu Val Leu Gln Gly Thr Tyr Arg Leu Val Glu Val Arg Lys Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly Lys Val Leu Thr Gly Met Lys Ala Val
145                 150                 155                 160
```

Pro Ala Leu Ile Thr Leu Pro Leu Val Asn Gln Asn Gly Val Val Glu
165 170 175

Asn Ala His Val Tyr Pro Lys Asn Ser Glu Asp Lys Pro Thr Ala Thr
180 185 190

Lys Thr Phe Asp Thr Ala Ala Gly Phe Val Asp Pro Gly Glu Lys Gly
195 200 205

Leu Ala Ile Gly Thr Lys Val Pro Tyr Ile Val Thr Thr Thr Ile Pro
210 215 220

Lys Asn Ser Thr Leu Ala Thr Ala Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu
225 230 235 240

Gly Leu Asp Tyr Asn Gly Asp Val Val Val Asn Tyr Asn Gly Gln Pro
245 250 255

Leu Asp Asn Ser His Tyr Thr Leu Glu Ala Gly His Asn Gly Phe Ile
260 265 270

Leu Lys Leu Asn Glu Lys Gly Leu Glu Ala Ile Asn Gly Lys Asp Ala
275 280 285

Glu Ala Thr Ile Thr Leu Lys Tyr Thr Ala Thr Leu Asn Ala Leu Ala
290 295 300

Val Ala Asp Val Pro Glu Ala Asn Asp Val Thr Phe His Tyr Gly Asn
305 310 315 320

Asn Pro Gly His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Asn Lys Pro Lys Asn Gly
325 330 335

Glu Leu Thr Ile Thr Lys Thr Trp Ala Asp Ala Lys Asp Ala Pro Ile
340 345 350

Ala Gly Val Glu Val Thr Phe Asp Leu Val Asn Ala Gln Thr Gly Glu
355 360 365

Val Val Lys Val Pro Gly His Glu Thr Gly Ile Val Leu Asn Gln Thr
370 375 380

Asn Asn Trp Thr Phe Thr Ala Thr Gly Leu Asp Asn Asn Thr Glu Tyr
385 390 395 400

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

Ile Thr Glu Thr Gly Lys Ile Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu Asn
420 425 430

Pro Glu Pro Ile Asn Pro Glu Glu Pro Arg Val Lys Thr Tyr Gly Lys
435 440 445

Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys Asp Glu Arg Leu Lys Glu Ala Gln
450 455 460

Phe Val Val Lys Asn Glu Gln Gly Lys Tyr Leu Ala Leu Lys Ser Ala
465 470 475 480

Ala Gln Gln Ala Val Asn Glu Lys Ala Ala Ala Glu Ala Lys Gln Ala
485 490 495

Leu Asp Ala Ala Ile Ala Ala Tyr Thr Asn Ala Ala Asp Lys Asn Ala

```
                500                 505                 510

Ala Gln Ala Val Val Asp Ala Ala Gln Lys Thr Tyr Asn Asp Asn Tyr
        515                 520                 525

Arg Ala Ala Arg Phe Gly Tyr Val Glu Val Glu Arg Lys Glu Asp Ala
    530                 535                 540

Leu Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln Phe Gln Ile Ser Gly Leu
545                 550                 555                 560

Ala Ala Gly Ser Tyr Thr Leu Glu Glu Thr Lys Ala Pro Glu Gly Phe
                565                 570                 575

Ala Lys Leu Gly Asp Val Lys Phe Glu Val Gly Ala Gly Ser Trp Asn
            580                 585                 590

Gln Gly Asp Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val Gln Lys Asn Asp Ala Thr
        595                 600                 605

Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Ile Pro Gln Thr Gly Gly Ile Gly
    610                 615                 620

Thr Ile Ile Phe Ala Val Ala Gly Ala Val Ile Met Gly Ile Ala Val
625                 630                 635                 640

Tyr Ala Tyr Val Lys Asn Asn Lys Asp Glu Asp Gln Leu Ala
                645                 650
```

<210> 4
<211> 604
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> Fragmento de SEQ ID NO: 1

<400> 4

```
Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Gly Thr Thr Thr Thr Ser Val Thr Val
1               5                  10                  15

His Lys Leu Leu Ala Thr Asp Gly Asp Met Asp Lys Ile Ala Asn Glu
            20                  25                  30

Leu Glu Thr Gly Asn Tyr Ala Gly Asn Lys Val Gly Val Leu Pro Ala
        35                  40                  45

Asn Ala Lys Glu Ile Ala Gly Val Met Phe Val Trp Thr Asn Thr Asn
    50                  55                  60

Asn Glu Ile Ile Asp Glu Asn Gly Gln Thr Leu Gly Val Asn Ile Asp
65                  70                  75                  80

Pro Gln Thr Phe Lys Leu Ser Gly Ala Met Pro Ala Thr Ala Met Lys
                85                  90                  95

Lys Leu Thr Glu Ala Glu Gly Ala Lys Phe Asn Thr Ala Asn Leu Pro
            100                 105                 110

Ala Ala Lys Tyr Lys Ile Tyr Glu Ile His Ser Leu Ser Thr Tyr Val
        115                 120                 125

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

```
Ile Glu Leu Pro Leu Asn Asp Val Val Asp Ala His Val Tyr Pro Lys
145                 150                 155                 160

Asn Thr Glu Ala Lys Pro Lys Ile Asp Lys Asp Phe Lys Gly Lys Ala
                165                 170                 175

Asn Pro Asp Thr Pro Arg Val Asp Lys Asp Thr Pro Val Asn His Gln
            180                 185                 190

Val Gly Asp Val Val Glu Tyr Glu Ile Val Thr Lys Ile Pro Ala Leu
        195                 200                 205

Ala Asn Tyr Ala Thr Ala Asn Trp Ser Asp Arg Met Thr Glu Gly Leu
    210                 215                 220

Ala Phe Asn Lys Gly Thr Val Lys Val Thr Val Asp Asp Val Ala Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ala Gly Asp Tyr Ala Leu Thr Glu Val Ala Thr Gly Phe Asp Leu
                245                 250                 255

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

Lys Thr Val Lys Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu Asn Asp Lys Ala Ile
        275                 280                 285

Val Glu Val Pro Glu Ser Asn Asp Val Thr Phe Asn Tyr Gly Asn Asn
    290                 295                 300

Pro Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Asn Lys Pro Asn Glu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Asp Leu Thr Leu Thr Lys Thr Trp Val Asp Ala Thr Gly Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Pro Ala Gly Ala Glu Ala Thr Phe Asp Leu Val Asn Ala Gln Thr Gly
            340                 345                 350

Lys Val Val Gln Thr Val Thr Leu Thr Thr Asp Lys Asn Thr Val Thr
        355                 360                 365

Val Asn Gly Leu Asp Lys Asn Thr Glu Tyr Lys Phe Val Glu Arg Ser
    370                 375                 380

Ile Lys Gly Tyr Ser Ala Asp Tyr Gln Glu Ile Thr Thr Ala Gly Glu
385                 390                 395                 400

Ile Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu Asn Pro Lys Pro Leu Asp Pro
                405                 410                 415

Thr Glu Pro Lys Val Val Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys Val Asn
            420                 425                 430

Asp Lys Asp Asn Arg Leu Ala Gly Ala Glu Phe Val Ile Ala Asn Ala
        435                 440                 445

Asp Asn Ala Gly Gln Tyr Leu Ala Arg Lys Ala Asp Lys Val Ser Gln
    450                 455                 460

Glu Glu Lys Gln Leu Val Val Thr Thr Lys Asp Ala Leu Asp Arg Ala
465                 470                 475                 480

Val Ala Ala Tyr Asn Ala Leu Thr Ala Gln Gln Gln Thr Gln Gln Glu
                485                 490                 495
```

```
Lys Glu Lys Val Asp Lys Ala Gln Ala Ala Tyr Asn Ala Ala Val Ile
            500                 505                 510

Ala Ala Asn Asn Ala Phe Glu Trp Val Ala Asp Lys Asp Asn Glu Asn
        515                 520                 525

Val Val Lys Leu Val Ser Asp Ala Gln Gly Arg Phe Glu Ile Thr Gly
    530                 535                 540

Leu Leu Ala Gly Thr Tyr Tyr Leu Glu Glu Thr Lys Gln Pro Ala Gly
545                 550                 555                 560

Tyr Ala Leu Leu Thr Ser Arg Gln Lys Phe Glu Val Thr Ala Thr Ser
                565                 570                 575

Tyr Ser Ala Thr Gly Gln Gly Ile Glu Tyr Thr Ala Gly Ser Gly Lys
            580                 585                 590

Asp Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr
        595                 600
```

<210> 5
<211> 583
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> Fragmento de SEQ ID NO: 2

<400> 5

```
Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Asp Asn Val Ser Thr Ala Pro Asp Ala
1               5                  10                  15

Val Thr Lys Thr Leu Thr Ile His Lys Leu Leu Leu Ser Glu Asp Asp
            20                  25                  30

Leu Lys Thr Trp Asp Thr Asn Gly Pro Lys Gly Tyr Asp Gly Thr Gln
        35                  40                  45

Ser Ser Leu Lys Asp Leu Thr Gly Val Val Ala Glu Glu Ile Pro Asn
    50                  55                  60

Val Tyr Phe Glu Leu Gln Lys Tyr Asn Leu Thr Asp Gly Lys Glu Lys
65                  70                  75                  80

Glu Asn Leu Lys Asp Asp Ser Lys Trp Thr Thr Val His Gly Gly Leu
                85                  90                  95

Thr Thr Lys Asp Gly Leu Lys Ile Glu Thr Ser Thr Leu Lys Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Arg Ile Arg Glu Asp Arg Thr Lys Thr Thr Tyr Val Gly Pro Asn
        115                 120                 125

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

Pro Leu Val Asn Asn Asn Gly Thr Val Ile Asp Ala His Val Phe Pro
145                 150                 155                 160

Lys Asn Ser Tyr Asn Lys Pro Val Val Asp Lys Arg Ile Ala Asp Thr
                165                 170                 175

Leu Asn Tyr Asn Asp Gln Asn Gly Leu Ser Ile Gly Thr Lys Ile Pro
```

```
                180                 185                 190

Tyr Val Val Asn Thr Thr Ile Pro Ser Asn Ala Thr Phe Ala Thr Ser
        195                 200                 205

Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly Leu Thr Tyr Asn Glu Asp Val
    210                 215                 220

Thr Ile Thr Leu Asn Asn Val Ala Met Asp Gln Ala Asp Tyr Glu Val
225                 230                 235                 240

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

Ala Lys Ile Asn Gly Lys Asp Ala Asp Gln Lys Ile Gln Ile Thr Tyr
            260                 265                 270

Ser Ala Thr Leu Asn Ser Leu Ala Val Ala Asp Ile Pro Glu Ser Asn
        275                 280                 285

Asp Ile Thr Tyr His Tyr Gly Asn His Gln Asp His Gly Asn Thr Pro
    290                 295                 300

Lys Pro Thr Lys Pro Asn Asn Gly Gln Ile Thr Val Thr Lys Thr Trp
305                 310                 315                 320

Asp Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gly Val Lys Ala Thr Val Gln Leu Val
                325                 330                 335

Asn Ala Lys Thr Gly Glu Lys Val Gly Ala Pro Val Glu Leu Ser Glu
            340                 345                 350

Asn Asn Trp Thr Tyr Thr Trp Ser Gly Leu Asp Asn Ser Ile Glu Tyr
        355                 360                 365

Lys Val Glu Glu Glu Tyr Asn Gly Tyr Ser Ala Glu Tyr Thr Val Glu
    370                 375                 380

Ser Lys Gly Lys Leu Gly Val Lys Asn Trp Lys Asp Asn Asn Pro Ala
385                 390                 395                 400

Pro Ile Asn Pro Glu Glu Pro Arg Val Lys Thr Tyr Gly Lys Lys Phe
                405                 410                 415

Val Lys Val Asp Gln Lys Asp Thr Arg Leu Glu Asn Ala Gln Phe Val
            420                 425                 430

Val Lys Lys Ala Asp Ser Asn Lys Tyr Ile Ala Phe Lys Ser Thr Ala
        435                 440                 445

Gln Gln Ala Ala Asp Glu Lys Ala Ala Ala Thr Ala Lys Gln Lys Leu
    450                 455                 460

Asp Ala Ala Val Ala Ala Tyr Thr Asn Ala Ala Asp Lys Gln Ala Ala
465                 470                 475                 480

Gln Ala Leu Val Asp Gln Ala Gln Gln Glu Tyr Asn Val Ala Tyr Lys
                485                 490                 495

Glu Ala Lys Phe Gly Tyr Val Glu Val Ala Gly Lys Asp Glu Ala Met
            500                 505                 510

Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln Phe Gln Ile Ser Gly Leu Ala
        515                 520                 525
```

Ala Gly Thr Tyr Lys Leu Glu Glu Ile Lys Ala Pro Glu Gly Phe Ala
530 535 540

Lys Ile Asp Asp Val Glu Phe Val Val Gly Ala Gly Ser Trp Asn Gln
545 550 555 560

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

Val Val Asn Lys Lys Ile Thr
580

<210> 6
<211> 587
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> Fragmento de SEQ ID NO: 3

<400> 6

```
Ala Glu Gln Lys Thr Lys Thr Leu Thr Val His Lys Leu Leu Met Thr
1               5                  10                  15

Asp Gln Glu Leu Asp Ala Trp Asn Ser Asp Ala Ile Thr Thr Ala Gly
            20                  25                  30

Tyr Asp Gly Ser Gln Asn Phe Glu Gln Phe Lys Gln Leu Gln Gly Val
        35                  40                  45

Pro Gln Gly Val Thr Glu Ile Ser Gly Val Ala Phe Glu Leu Gln Ser
    50                  55                  60

Tyr Thr Gly Pro Gln Gly Lys Glu Gln Glu Asn Leu Thr Asn Asp Ala
65                  70                  75                  80

Val Trp Thr Ala Val Asn Lys Gly Val Thr Thr Glu Thr Gly Val Lys
                85                  90                  95

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

Lys Glu Ser Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly Lys Val Leu Thr Gly Met
        115                 120                 125

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

Val Val Glu Asn Ala His Val Tyr Pro Lys Asn Ser Glu Asp Lys Pro
145                 150                 155                 160

Thr Ala Thr Lys Thr Phe Asp Thr Ala Ala Gly Phe Val Asp Pro Gly
                165                 170                 175

Glu Lys Gly Leu Ala Ile Gly Thr Lys Val Pro Tyr Ile Val Thr Thr
            180                 185                 190

Thr Ile Pro Lys Asn Ser Thr Leu Ala Thr Ala Phe Trp Ser Asp Glu
        195                 200                 205

Met Thr Glu Gly Leu Asp Tyr Asn Gly Asp Val Val Val Asn Tyr Asn
    210                 215                 220

Gly Gln Pro Leu Asp Asn Ser His Tyr Thr Leu Glu Ala Gly His Asn
225                 230                 235                 240
```

```
Gly Phe Ile Leu Lys Leu Asn Glu Lys Gly Leu Glu Ala Ile Asn Gly
                245                 250                 255

Lys Asp Ala Glu Ala Thr Ile Thr Leu Lys Tyr Thr Ala Thr Leu Asn
            260                 265                 270

Ala Leu Ala Val Ala Asp Val Pro Glu Ala Asn Asp Val Thr Phe His
        275                 280                 285

Tyr Gly Asn Asn Pro Gly His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Asn Lys Pro
    290                 295                 300

Lys Asn Gly Glu Leu Thr Ile Thr Lys Thr Trp Ala Asp Ala Lys Asp
305                 310                 315                 320

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

Thr Gly Glu Val Val Lys Val Pro Gly His Glu Thr Gly Ile Val Leu
            340                 345                 350

Asn Gln Thr Asn Asn Trp Thr Phe Thr Ala Thr Gly Leu Asp Asn Asn
        355                 360                 365

Thr Glu Tyr Lys Phe Val Glu Arg Thr Ile Lys Gly Tyr Ser Ala Asp
    370                 375                 380

Tyr Gln Thr Ile Thr Glu Thr Gly Lys Ile Ala Val Lys Asn Trp Lys
385                 390                 395                 400

Asp Glu Asn Pro Glu Pro Ile Asn Pro Glu Glu Pro Arg Val Lys Thr
                405                 410                 415

Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys Asp Glu Arg Leu Lys
            420                 425                 430

Glu Ala Gln Phe Val Val Lys Asn Glu Gln Gly Lys Tyr Leu Ala Leu
        435                 440                 445

Lys Ser Ala Ala Gln Gln Ala Val Asn Glu Lys Ala Ala Ala Glu Ala
    450                 455                 460

Lys Gln Ala Leu Asp Ala Ala Ile Ala Ala Tyr Thr Asn Ala Ala Asp
465                 470                 475                 480

Lys Asn Ala Ala Gln Ala Val Val Asp Ala Ala Gln Lys Thr Tyr Asn
                485                 490                 495

Asp Asn Tyr Arg Ala Ala Arg Phe Gly Tyr Val Glu Val Glu Arg Lys
            500                 505                 510

Glu Asp Ala Leu Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln Phe Gln Ile
        515                 520                 525

Ser Gly Leu Ala Ala Gly Ser Tyr Thr Leu Glu Glu Thr Lys Ala Pro
    530                 535                 540

Glu Gly Phe Ala Lys Leu Gly Asp Val Lys Phe Glu Val Gly Ala Gly
545                 550                 555                 560

Ser Trp Asn Gln Gly Asp Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val Gln Lys Asn
                565                 570                 575

Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr
```

580 585

<210> 7
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Conector de secuencia de aminoacidos

<400> 7

Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 8
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Conector de secuencia de aminoacidos

<400> 8

Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 9
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> hexa-His tag

<400> 9

His His His His His His
1 5

<210> 10
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> conector

<400> 10

Leu Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 11
<211> 1801

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> RrgB I-II-III

<400> 11

```
Met Ala Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Gly Thr Thr Thr Thr Ser
1               5                   10                  15

Val Thr Val His Lys Leu Leu Ala Thr Asp Gly Asp Met Asp Lys Ile
            20                  25                  30
```

```
Ala Asn Glu Leu Glu Thr Gly Asn Tyr Ala Gly Asn Lys Val Gly Val
        35                  40                  45

Leu Pro Ala Asn Ala Lys Glu Ile Ala Gly Val Met Phe Val Trp Thr
    50                  55                  60

Asn Thr Asn Asn Glu Ile Ile Asp Glu Asn Gly Gln Thr Leu Gly Val
65                  70                  75                  80

Asn Ile Asp Pro Gln Thr Phe Lys Leu Ser Gly Ala Met Pro Ala Thr
                85                  90                  95

Ala Met Lys Lys Leu Thr Glu Ala Glu Gly Ala Lys Phe Asn Thr Ala
            100                 105                 110

Asn Leu Pro Ala Ala Lys Tyr Lys Ile Tyr Glu Ile His Ser Leu Ser
        115                 120                 125

Thr Tyr Val Gly Glu Asp Gly Ala Thr Leu Thr Gly Ser Lys Ala Val
    130                 135                 140

Pro Ile Glu Ile Glu Leu Pro Leu Asn Asp Val Val Asp Ala His Val
145                 150                 155                 160

Tyr Pro Lys Asn Thr Glu Ala Lys Pro Lys Ile Asp Lys Asp Phe Lys
                165                 170                 175

Gly Lys Ala Asn Pro Asp Thr Pro Arg Val Asp Lys Asp Thr Pro Val
            180                 185                 190

Asn His Gln Val Gly Asp Val Val Glu Tyr Glu Ile Val Thr Lys Ile
        195                 200                 205

Pro Ala Leu Ala Asn Tyr Ala Thr Ala Asn Trp Ser Asp Arg Met Thr
    210                 215                 220

Glu Gly Leu Ala Phe Asn Lys Gly Thr Val Lys Val Thr Val Asp Asp
225                 230                 235                 240

Val Ala Leu Glu Ala Gly Asp Tyr Ala Leu Thr Glu Val Ala Thr Gly
                245                 250                 255

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

Asn Ala Glu Lys Thr Val Lys Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu Asn Asp
        275                 280                 285

Lys Ala Ile Val Glu Val Pro Glu Ser Asn Asp Val Thr Phe Asn Tyr
    290                 295                 300

Gly Asn Asn Pro Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Asn Lys Pro Asn
305                 310                 315                 320

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

Ala Pro Ile Pro Ala Gly Ala Glu Ala Thr Phe Asp Leu Val Asn Ala
            340                 345                 350

Gln Thr Gly Lys Val Val Gln Thr Val Thr Leu Thr Thr Asp Lys Asn
        355                 360                 365

Thr Val Thr Val Asn Gly Leu Asp Lys Asn Thr Glu Tyr Lys Phe Val
    370                 375                 380
```

```
Glu Arg Ser Ile Lys Gly Tyr Ser Ala Asp Tyr Gln Glu Ile Thr Thr
385                 390                 395                 400

Ala Gly Glu Ile Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu Asn Pro Lys Pro
                405                 410                 415

Leu Asp Pro Thr Glu Pro Lys Val Val Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val
            420                 425                 430

Lys Val Asn Asp Lys Asp Asn Arg Leu Ala Gly Ala Glu Phe Val Ile
        435                 440                 445

Ala Asn Ala Asp Asn Ala Gly Gln Tyr Leu Ala Arg Lys Ala Asp Lys
    450                 455                 460

Val Ser Gln Glu Glu Lys Gln Leu Val Val Thr Thr Lys Asp Ala Leu
465                 470                 475                 480

Asp Arg Ala Val Ala Ala Tyr Asn Ala Leu Thr Ala Gln Gln Gln Thr
                485                 490                 495

Gln Gln Glu Lys Glu Lys Val Asp Lys Ala Gln Ala Ala Tyr Asn Ala
            500                 505                 510

Ala Val Ile Ala Ala Asn Asn Ala Phe Glu Trp Val Ala Asp Lys Asp
        515                 520                 525

Asn Glu Asn Val Val Lys Leu Val Ser Asp Ala Gln Gly Arg Phe Glu
    530                 535                 540

Ile Thr Gly Leu Leu Ala Gly Thr Tyr Tyr Leu Glu Glu Thr Lys Gln
545                 550                 555                 560

Pro Ala Gly Tyr Ala Leu Leu Thr Ser Arg Gln Lys Phe Glu Val Thr
                565                 570                 575

Ala Thr Ser Tyr Ser Ala Thr Gly Gln Gly Ile Glu Tyr Thr Ala Gly
            580                 585                 590

Ser Gly Lys Asp Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Gly
        595                 600                 605

Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Asp Asn
    610                 615                 620

Val Ser Thr Ala Pro Asp Ala Val Thr Lys Thr Leu Thr Ile His Lys
625                 630                 635                 640

Leu Leu Leu Ser Glu Asp Asp Leu Lys Thr Trp Asp Thr Asn Gly Pro
                645                 650                 655

Lys Gly Tyr Asp Gly Thr Gln Ser Ser Leu Lys Asp Leu Thr Gly Val
            660                 665                 670

Val Ala Glu Glu Ile Pro Asn Val Tyr Phe Glu Leu Gln Lys Tyr Asn
        675                 680                 685

Leu Thr Asp Gly Lys Glu Lys Glu Asn Leu Lys Asp Asp Ser Lys Trp
    690                 695                 700

Thr Thr Val His Gly Gly Leu Thr Thr Lys Asp Gly Leu Lys Ile Glu
705                 710                 715                 720

Thr Ser Thr Leu Lys Gly Val Tyr Arg Ile Arg Glu Asp Arg Thr Lys
```

```
                    725                 730                 735

Thr Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly Gln Val Leu Thr Gly Ser Lys Ala
            740                 745                 750

Val Pro Ala Leu Val Thr Leu Pro Leu Val Asn Asn Asn Gly Thr Val
        755                 760                 765

Ile Asp Ala His Val Phe Pro Lys Asn Ser Tyr Asn Lys Pro Val Val
    770                 775                 780

Asp Lys Arg Ile Ala Asp Thr Leu Asn Tyr Asn Asp Gln Asn Gly Leu
785                 790                 795                 800

Ser Ile Gly Thr Lys Ile Pro Tyr Val Val Asn Thr Thr Ile Pro Ser
                805                 810                 815

Asn Ala Thr Phe Ala Thr Ser Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly
            820                 825                 830

Leu Thr Tyr Asn Glu Asp Val Thr Ile Thr Leu Asn Asn Val Ala Met
        835                 840                 845

Asp Gln Ala Asp Tyr Glu Val Thr Lys Gly Asn Asn Gly Phe Asn Leu
    850                 855                 860

Lys Leu Thr Glu Ala Gly Leu Ala Lys Ile Asn Gly Lys Asp Ala Asp
865                 870                 875                 880

Gln Lys Ile Gln Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu Asn Ser Leu Ala Val
                885                 890                 895

Ala Asp Ile Pro Glu Ser Asn Asp Ile Thr Tyr His Tyr Gly Asn His
            900                 905                 910

Gln Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Thr Lys Pro Asn Asn Gly Gln
        915                 920                 925

Ile Thr Val Thr Lys Thr Trp Asp Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gly Val
    930                 935                 940

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

Ala Pro Val Glu Leu Ser Glu Asn Asn Trp Thr Tyr Thr Trp Ser Gly
                965                 970                 975

Leu Asp Asn Ser Ile Glu Tyr Lys Val Glu Glu Glu Tyr Asn Gly Tyr
            980                 985                 990

Ser Ala Glu Tyr Thr Val Glu Ser Lys Gly Lys Leu Gly Val Lys Asn
        995                 1000                1005

Trp Lys Asp Asn Asn Pro Ala Pro Ile Asn Pro Glu Glu Pro Arg Val
    1010                1015                1020

Lys Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys Asp Thr Arg
1025                1030                1035                1040

Leu Glu Asn Ala Gln Phe Val Val Lys Lys Ala Asp Ser Asn Lys Tyr
                1045                1050                1055

Ile Ala Phe Lys Ser Thr Ala Gln Gln Ala Ala Asp Glu Lys Ala Ala
            1060                1065                1070
```

```
Ala Thr Ala Lys Gln Lys Leu Asp Ala Ala Val Ala Ala Tyr Thr Asn
        1075                1080                1085

Ala Ala Asp Lys Gln Ala Ala Gln Ala Leu Val Asp Gln Ala Gln Gln
    1090                1095                1100

Glu Tyr Asn Val Ala Tyr Lys Glu Ala Lys Phe Gly Tyr Val Glu Val
1105                1110                1115                1120

Ala Gly Lys Asp Glu Ala Met Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln
                1125                1130                1135

Phe Gln Ile Ser Gly Leu Ala Ala Gly Thr Tyr Lys Leu Glu Glu Ile
            1140                1145                1150

Lys Ala Pro Glu Gly Phe Ala Lys Ile Asp Asp Val Glu Phe Val Val
        1155                1160                1165

Gly Ala Gly Ser Trp Asn Gln Gly Glu Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val
    1170                1175                1180

Gln Lys Asn Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Leu Gly
1185                1190                1195                1200

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Glu Gln Lys Thr Lys Thr Leu Thr Val
                1205                1210                1215

His Lys Leu Leu Met Thr Asp Gln Glu Leu Asp Ala Trp Asn Ser Asp
            1220                1225                1230

Ala Ile Thr Thr Ala Gly Tyr Asp Gly Ser Gln Asn Phe Glu Gln Phe
        1235                1240                1245

Lys Gln Leu Gln Gly Val Pro Gln Gly Val Thr Glu Ile Ser Gly Val
    1250                1255                1260

Ala Phe Glu Leu Gln Ser Tyr Thr Gly Pro Gln Gly Lys Glu Gln Glu
1265                1270                1275                1280

Asn Leu Thr Asn Asp Ala Val Trp Thr Ala Val Asn Lys Gly Val Thr
                1285                1290                1295

Thr Glu Thr Gly Val Lys Phe Asp Thr Glu Val Leu Gln Gly Thr Tyr
            1300                1305                1310

Arg Leu Val Glu Val Arg Lys Glu Ser Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly
        1315                1320                1325

Lys Val Leu Thr Gly Met Lys Ala Val Pro Ala Leu Ile Ile Leu Pro
    1330                1335                1340

Leu Val Asn Gln Asn Gly Val Val Glu Asn Ala His Val Tyr Pro Lys
1345                1350                1355                1360

Asn Ser Glu Asp Lys Pro Thr Ala Thr Lys Thr Phe Asp Thr Ala Ala
                1365                1370                1375

Gly Phe Val Asp Pro Gly Glu Lys Gly Leu Ala Ile Gly Thr Lys Val
            1380                1385                1390

Pro Tyr Ile Val Thr Thr Thr Ile Pro Lys Asn Ser Thr Leu Ala Thr
        1395                1400                1405

Ala Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly Leu Asp Tyr Asn Gly Asp
    1410                1415                1420
```

```
Val Val Val Asn Tyr Asn Gly Gln Pro Leu Asp Asn Ser His Tyr Thr
1425                1430                1435                1440

Leu Glu Ala Gly His Asn Gly Phe Ile Leu Lys Leu Asn Glu Lys Gly
                1445                1450                1455

Leu Glu Ala Ile Asn Gly Lys Asp Ala Glu Ala Thr Ile Thr Leu Lys
            1460                1465                1470

Tyr Thr Ala Thr Leu Asn Ala Leu Ala Val Ala Asp Val Pro Glu Ala
        1475                1480                1485

Asn Asp Val Thr Phe His Tyr Gly Asn Asn Pro Gly His Gly Asn Thr
    1490                1495                1500

Pro Lys Pro Asn Lys Pro Lys Asn Gly Glu Leu Thr Ile Thr Lys Thr
1505                1510                1515                1520

Trp Ala Asp Ala Lys Asp Ala Pro Ile Ala Gly Val Glu Val Thr Phe
                1525                1530                1535

Asp Leu Val Asn Ala Gln Thr Gly Glu Val Val Lys Val Pro Gly His
            1540                1545                1550

Glu Thr Gly Ile Val Leu Asn Gln Thr Asn Asn Trp Thr Phe Thr Ala
        1555                1560                1565

Thr Gly Leu Asp Asn Asn Thr Glu Tyr Lys Phe Val Glu Arg Thr Ile
    1570                1575                1580

Lys Gly Tyr Ser Ala Asp Tyr Gln Thr Ile Thr Glu Thr Gly Lys Ile
1585                1590                1595                1600

Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu Asn Pro Glu Pro Ile Asn Pro Glu
                1605                1610                1615

Glu Pro Arg Val Lys Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys Val Asp Gln
            1620                1625                1630

Lys Asp Glu Arg Leu Lys Glu Ala Gln Phe Val Val Lys Asn Glu Gln
        1635                1640                1645

Gly Lys Tyr Leu Ala Leu Lys Ser Ala Ala Gln Gln Ala Val Asn Glu
    1650                1655                1660

Lys Ala Ala Ala Glu Ala Lys Gln Ala Leu Asp Ala Ala Ile Ala Ala
1665                1670                1675                1680

Tyr Thr Asn Ala Ala Asp Lys Asn Ala Ala Gln Ala Val Val Asp Ala
                1685                1690                1695

Ala Gln Lys Thr Tyr Asn Asp Asn Tyr Arg Ala Ala Arg Phe Gly Tyr
            1700                1705                1710

Val Glu Val Glu Arg Lys Glu Asp Ala Leu Val Leu Thr Ser Asn Thr
        1715                1720                1725

Asp Gly Gln Phe Gln Ile Ser Gly Leu Ala Ala Gly Ser Tyr Thr Leu
    1730                1735                1740

Glu Glu Thr Lys Ala Pro Glu Gly Phe Ala Lys Leu Gly Asp Val Lys
1745                1750                1755                1760

Phe Glu Val Gly Ala Gly Ser Trp Asn Gln Gly Asp Phe Asn Tyr Leu
```

1765 1770 1775

Lys Asp Val Gln Lys Asn Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile
1780 1785 1790

Thr Leu Gly His His His His His His
1795 1800

<210> 12
<211> 5403
<212> DNA
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Codificación secuencia SEQ ID NO: 11

<400> 12

```
atggctagcg ctgcaacagt ttttgcggct gggacgacaa caacatctgt taccgttcat   60
aaactattgg caacagatgg ggatatggat aaaattgcaa atgagttaga aacaggtaac  120
tatgctggta ataaagtggg tgttctacct gcaaatgcaa aagaaattgc cggtgttatg  180
ttcgtttgga caaatactaa taatgaaatt attgatgaaa atggccaaac tctaggagtg  240
aatattgatc cacaaacatt taaactctca ggggcaatgc cggcaactgc aatgaaaaaa  300
ttaacagaag ctgaaggagc taaatttaac acggcaaatt taccagctgc taagtataaa  360
atttatgaaa ttcacagttt atcaacttat gtcggtgaag atggagcaac cttaacaggt  420
tctaaagcag ttccaattga aattgaatta ccattgaacg atgttgtgga tgcgcatgtg  480
tatccaaaaa atacagaagc aaagccaaaa attgataaag atttcaaagg taaagcaaat  540
ccagatacac cacgtgtaga taaagataca cctgtgaacc accaagttgg agatgttgta  600
gagtacgaaa ttgttacaaa aattccagca cttgctaatt atgcaacagc aaactggagc  660
gatagaatga ctgaaggttt ggcattcaac aaaggtacag tgaaagtaac tgttgatgat  720
gttgcacttg aagcaggtga ttatgctcta acagaagtag caactggttt tgatttgaaa  780
ttaacagatg ctggtttagc taaagtgaat gaccaaaacg ctgaaaaaac tgtgaaaatc  840
acttattcgg caacattgaa tgacaaagca attgtagaag taccagaatc taatgatgta  900
acatttaact atggtaataa tccagatcac gggaatactc caaagccgaa taagccaaat  960
gaaaacggcg atttgacatt gaccaagaca tgggttgatg ctacaggtgc accaattccg 1020
gctggagctg aagcaacgtt cgatttggtt aatgctcaga ctggtaaagt tgtacaaact 1080
gtaactttga caacagacaa aaatacagtt actgttaacg gattggataa aaatacagaa 1140
tataaattcg ttgaacgtag tataaaaggg tattcagcag attatcaaga aatcactaca 1200
gctggagaaa ttgctgtcaa gaactggaaa gacgaaaatc caaaaccact tgatccaaca 1260
gagccaaaag ttgttacata tggtaaaaag tttgtcaaag ttaatgataa agataatcgt 1320
ttagctgggg cagaatttgt aattgcaaat gctgataatg ctggtcaata tttagcacgt 1380
aaagcagata aagtgagtca agaagagaag cagttggttg ttacaacaaa ggatgcttta 1440
gatagagcag ttgctgctta taacgctctt actgcacaac aacaaactca gcaagaaaaa 1500
gagaaagttg acaaagctca agctgcttat aatgctgctg tgattgctgc caacaatgca 1560
tttgaatggg tggcagataa ggacaatgaa aatgttgtga aattagtttc tgatgcacaa 1620
ggtcgctttg aaattacagg ccttcttgca ggtacatatt acttagaaga aacaaaacag 1680
cctgctggtt atgcattact aactagccgt cagaaatttg aagtcactgc aacttcttat 1740
tcagcgactg gacaaggcat tgagtatact gctggttcag gtaaagatga cgctacaaaa 1800
gtagtcaaca aaaaaatcac tggatccggc agcggtggcg gtggcgctgc aacagttttt 1860
gcggcggaca atgttagtac agcaccagat gctgttacta aaactttaac aatccataag 1920
ttactgctct cagaagatga tttaaagact tgggatacaa acggtcctaa aggatatgat 1980
ggaactcaat ctagtttaaa agatttaact ggagttgtag ctgaggaaat tccaaatgta 2040
tactttgaat tacaaaagta taatttgact gatggtaagg aaaaagaaaa tcttaaagat 2100
gatagtaaat ggacaacagt tcatggtggt ttgacaacta aagatggact taaaattgaa 2160
accagtactc ttaaaggtgt gtatcgtatt cgtgaggata gaacaaagac tacctatgtt 2220
ggtcctaatg ggcaagtatt aacaggttca aaagccgtac ctgctcttgt aactcttcca 2280
cttgttaaca ataatggtac agtaattgat gcacatgttt tccctaaaaa ttcatataat 2340
aaaccagttg tagataaaag aattgctgat actttgaatt ataacgatca aaatggtctg 2400
tctatcggta ctaaaatccc atatgttgtt aatacaacaa ttccaagtaa tgcaacattt 2460
gcaacttcat tttggtcaga tgaaatgaca gaaggtctaa cttataatga agatgtaaca 2520
attactttga ataatgtagc tatggatcaa gctgattatg aagtcactaa aggaaataat 2580
ggctttaact taaaattaac agaagcaggt ttagctaaaa ttaatggtaa ggatgcagac 2640
caaaaaatcc aaattactta ctcagctact ttgaactcac ttgctgttgc agacattcct 2700
gaaagtaacg atattacata tcattacgga aatcatcaag atcatgggaa tactccaaaa 2760
ccaactaaac ctaataatgg tcaaattaca gtaactaaga catgggacag tcaacctgct 2820
cctgaggggg tgaaagcgac tgttcaactt gtaaatgcca agactggtga gaaagtcggt 2880
```

gctcctgtag aactttcaga aaataattgg acatatactt ggagtggtct agataattct 2940
attgaataca aagttgaaga agaatataat ggatactcag ctgaatacac agtagagagc 3000
aaagggaagt tgggggtaaa aaactggaaa gataataacc cagctccaat caatcctgaa 3060
gaaccacgtg taaaaacata cggtaaaaag tttgtcaaag tagaccaaaa agatactcgt 3120
ctagaaaatg cgcagttcgt tgttaaaaaa gcagatagca ataaatatat tgcctttaag 3180
tcaactgcac aacaagctgc agatgaaaaa gcagcagcaa ctgcaaaaca aaaattggat 3240
gcagcggtag cagcttacac aaatgctgca gataagcaag ccgctcaagc tctagtagat 3300
caagcacagc aagaatacaa tgtagcttac aaagaagcca aatttggtta tgttgaagta 3360
gctggaaaag atgaagcaat ggttcttact tctaatacgg atggtcaatt ccaaatttca 3420
ggtcttgctg ctggtactta taaattagaa gaaattaaag ctccagaagg ttttgcgaaa 3480
attgatgatg tagaatttgt tgttggagca ggttcttgga atcaaggtga gtttaattac 3540
ttaaaagatg ttcaaaagaa tgacgctaca aaagtagtca acaaaaaaat cactctcgag 3600
ggcagcggtg gcggtggcgc ggaacaaaaa actaagacac ttacagttca taaattattg 3660
atgacagatc aagagcttga cgcttggaat tctgatgcga ttactactgc aggttatgac 3720
ggttcgcaaa attttgaaca gttcaaacaa cttcaaggtg ttccacaagg agtaaccgaa 3780
atctctggtg ttgcattcga gttacagagt tatacgggtc ctcaaggaaa agaacaagaa 3840
aatttaacga atgatgcggt ttggactgcg gttaataaag gtgtgacgac tgaaacgggt 3900
gttaaatttg atactgaagt tttacaaggg acatatcgtc ttgtcgaagt acgtaaagaa 3960
tcgacttatg tcggtccaaa tggtaaagtt ttaacaggta tgaaagctgt tcctgcttta 4020
attattctgc cgcttgtaaa ccaaaatggt gttgtagaaa atgcacatgt ctatccaaag 4080
aattctgaag acaaacctac agcaacgaaa acatttgata ctgcagcagg tttcgtagat 4140
ccaggtgaaa aaggtttagc aattggcact aaggtaccgt atattgttac aacaactatt 4200
ccgaaaaact caactcttgc aacagctttc tggtcagatg aaatgacaga aggtctagat 4260
tataatggtg atgtagttgt taattataat ggtcaaccgc ttgataattc tcattacaca 4320
ttagaagcag gtcataatgg ctttatcttg aagttaaatg aaaaaggtct ggaagcaatc 4380
aacggtaaag atgcagaagc aacaattacg ttgaagtata ctgcaacttt aaatgctctt 4440
gctgttgctg atgtgccaga agcgaatgat gtaacattcc attatggaaa caacccaggt 4500
catggtaaca ctccaaaacc aaacaaacct aaaaacggtg aacttacaat tactaaaaca 4560
tgggctgatg ctaaagatgc tcctatagca ggtgtagaag taacttttga tttggtaaat 4620
gctcagacag gtgaggtcgt taaagtacct ggacatgaaa caggtattgt attgaatcaa 4680
acaaataatt ggacatttac tgctacaggt cttgataata atacagaata taaatttgtt 4740
gaacggacaa ttaagggata ttctgcagat taccaaacaa ttactgaaac aggaaaaatt 4800
gctgttaaaa actggaaaga tgaaaatcca gaaccaataa atcctgaaga gccacgtgta 4860
aaaacatatg gtaaaaaatt cgttaaggtt gaccaaaaag acgaacgctt aaaagaagca 4920
caattcgttg tgaagaatga gcaagggaaa tatcttgcac tcaaatctgc agcacaacaa 4980
gctgtaaatg agaaagctgc cgcagaagcg aaacaagcgc tagatgcagc gatagcagcc 5040
tatacaaatg ctgcagataa aaatgcagca caagctgtag tagatgctgc gcaaaaaaca 5100
tataatgaca attacagagc agctagattt ggctatgtag aagtagagag aaaagaagat 5160
gcgttagttc ttacttctaa cactgatggt caattccaaa tttcaggtct tgctgctgga 5220
agctacacgt tggaagaaac aaaagctcca gaaggctttg caaaacttgg agatgtgaag 5280
tttgaggttg gagcaggttc ttggaatcaa ggtgatttca attatttaaa agatgttcag 5340
aagaacgacg ctacaaaagt agtcaacaaa aaaatcacgc tcgagcacca ccaccaccac 5400
cac 5403

<210> 13
<211> 1801
<212> PRT
<213>Secuencia Artificial

<220>
<223> RrgB I-III-II

<400> 13

```
Met Ala Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Gly Thr Thr Thr Thr Ser
1               5                  10                  15

Val Thr Val His Lys Leu Leu Ala Thr Asp Gly Asp Met Asp Lys Ile
            20                  25                  30

Ala Asn Glu Leu Glu Thr Gly Asn Tyr Ala Gly Asn Lys Val Gly Val
        35                  40                  45

Leu Pro Ala Asn Ala Lys Glu Ile Ala Gly Val Met Phe Val Trp Thr
    50                  55                  60
```

```
Asn Thr Asn Asn Glu Ile Ile Asp Glu Asn Gly Gln Thr Leu Gly Val
65                  70                  75                  80

Asn Ile Asp Pro Gln Thr Phe Lys Leu Ser Gly Ala Met Pro Ala Thr
                85                  90                  95

Ala Met Lys Lys Leu Thr Glu Ala Glu Gly Ala Lys Phe Asn Thr Ala
            100                 105                 110

Asn Leu Pro Ala Ala Lys Tyr Lys Ile Tyr Glu Ile His Ser Leu Ser
        115                 120                 125

Thr Tyr Val Gly Glu Asp Gly Ala Thr Leu Thr Gly Ser Lys Ala Val
    130                 135                 140

Pro Ile Glu Ile Glu Leu Pro Leu Asn Asp Val Val Asp Ala His Val
145                 150                 155                 160

Tyr Pro Lys Asn Thr Glu Ala Lys Pro Lys Ile Asp Lys Asp Phe Lys
                165                 170                 175

Gly Lys Ala Asn Pro Asp Thr Pro Arg Val Asp Lys Asp Thr Pro Val
            180                 185                 190

Asn His Gln Val Gly Asp Val Val Glu Tyr Glu Ile Val Thr Lys Ile
        195                 200                 205

Pro Ala Leu Ala Asn Tyr Ala Thr Ala Asn Trp Ser Asp Arg Met Thr
    210                 215                 220

Glu Gly Leu Ala Phe Asn Lys Gly Thr Val Lys Val Thr Val Asp Asp
225                 230                 235                 240

Val Ala Leu Glu Ala Gly Asp Tyr Ala Leu Thr Glu Val Ala Thr Gly
                245                 250                 255

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

Asn Ala Glu Lys Thr Val Lys Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu Asn Asp
        275                 280                 285

Lys Ala Ile Val Glu Val Pro Glu Ser Asn Asp Val Thr Phe Asn Tyr
    290                 295                 300

Gly Asn Asn Pro Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Asn Lys Pro Asn
305                 310                 315                 320

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

Ala Pro Ile Pro Ala Gly Ala Glu Ala Thr Phe Asp Leu Val Asn Ala
            340                 345                 350

Gln Thr Gly Lys Val Val Gln Thr Val Thr Leu Thr Thr Asp Lys Asn
        355                 360                 365

Thr Val Thr Val Asn Gly Leu Asp Lys Asn Thr Glu Tyr Lys Phe Val
    370                 375                 380

Glu Arg Ser Ile Lys Gly Tyr Ser Ala Asp Tyr Gln Glu Ile Thr Thr
385                 390                 395                 400

Ala Gly Glu Ile Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu Asn Pro Lys Pro
                405                 410                 415
```

Leu Asp Pro Thr Glu Pro Lys Val Val Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val
420 425 430

Lys Val Asn Asp Lys Asp Asn Arg Leu Ala Gly Ala Glu Phe Val Ile
435 440 445

Ala Asn Ala Asp Asn Ala Gly Gln Tyr Leu Ala Arg Lys Ala Asp Lys
450 455 460

Val Ser Gln Glu Glu Lys Gln Leu Val Val Thr Thr Lys Asp Ala Leu
465 470 475 480

Asp Arg Ala Val Ala Ala Tyr Asn Ala Leu Thr Ala Gln Gln Gln Thr
485 490 495

Gln Gln Glu Lys Glu Lys Val Asp Lys Ala Gln Ala Ala Tyr Asn Ala
500 505 510

Ala Val Ile Ala Ala Asn Asn Ala Phe Glu Trp Val Ala Asp Lys Asp
515 520 525

Asn Glu Asn Val Val Lys Leu Val Ser Asp Ala Gln Gly Arg Phe Glu
530 535 540

Ile Thr Gly Leu Leu Ala Gly Thr Tyr Tyr Leu Glu Glu Thr Lys Gln
545 550 555 560

Pro Ala Gly Tyr Ala Leu Leu Thr Ser Arg Gln Lys Phe Glu Val Thr
565 570 575

Ala Thr Ser Tyr Ser Ala Thr Gly Gln Gly Ile Glu Tyr Thr Ala Gly
580 585 590

Ser Gly Lys Asp Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Gly
595 600 605

Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Glu Gln Lys Thr Lys Thr Leu Thr
610 615 620

Val His Lys Leu Leu Met Thr Asp Gln Glu Leu Asp Ala Trp Asn Ser
625 630 635 640

Asp Ala Ile Thr Thr Ala Gly Tyr Asp Gly Ser Gln Asn Phe Glu Gln
645 650 655

Phe Lys Gln Leu Gln Gly Val Pro Gln Gly Val Thr Glu Ile Ser Gly
660 665 670

Val Ala Phe Glu Leu Gln Ser Tyr Thr Gly Pro Gln Gly Lys Glu Gln
675 680 685

Glu Asn Leu Thr Asn Asp Ala Val Trp Thr Ala Val Asn Lys Gly Val
690 695 700

Thr Thr Glu Thr Gly Val Lys Phe Asp Thr Glu Val Leu Gln Gly Thr
705 710 715 720

Tyr Arg Leu Val Glu Val Arg Lys Glu Ser Thr Tyr Val Gly Pro Asn
725 730 735

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

Pro Leu Val Asn Gln Asn Gly Val Val Glu Asn Ala His Val Tyr Pro

```
        755                 760                 765

Lys Asn Ser Glu Asp Lys Pro Thr Ala Thr Lys Thr Phe Asp Thr Ala
    770                 775                 780

Ala Gly Phe Val Asp Pro Gly Glu Lys Gly Leu Ala Ile Gly Thr Lys
785                 790                 795                 800

Val Pro Tyr Ile Val Thr Thr Thr Ile Pro Lys Asn Ser Thr Leu Ala
                805                 810                 815

Thr Ala Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly Leu Asp Tyr Asn Gly
            820                 825                 830

Asp Val Val Val Asn Tyr Asn Gly Gln Pro Leu Asp Asn Ser His Tyr
        835                 840                 845

Thr Leu Glu Ala Gly His Asn Gly Phe Ile Leu Lys Leu Asn Glu Lys
    850                 855                 860

Gly Leu Glu Ala Ile Asn Gly Lys Asp Ala Glu Ala Thr Ile Thr Leu
865                 870                 875                 880

Lys Tyr Thr Ala Thr Leu Asn Ala Leu Ala Val Ala Asp Val Pro Glu
                885                 890                 895

Ala Asn Asp Val Thr Phe His Tyr Gly Asn Asn Pro Gly His Gly Asn
            900                 905                 910

Thr Pro Lys Pro Asn Lys Pro Lys Asn Gly Glu Leu Thr Ile Thr Lys
        915                 920                 925

Thr Trp Ala Asp Ala Lys Asp Ala Pro Ile Ala Gly Val Glu Val Thr
    930                 935                 940

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

His Glu Thr Gly Ile Val Leu Asn Gln Thr Asn Asn Trp Thr Phe Thr
                965                 970                 975

Ala Thr Gly Leu Asp Asn Asn Thr Glu Tyr Lys Phe Val Glu Arg Thr
            980                 985                 990

Ile Lys Gly Tyr Ser Ala Asp Tyr Gln Thr Ile Thr Glu Thr Gly Lys
        995                 1000                1005

Ile Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu Asn Pro Glu Pro Ile Asn Pro
    1010                1015                1020

Glu Glu Pro Arg Val Lys Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys Val Asp
1025                1030                1035                1040

Gln Lys Asp Glu Arg Leu Lys Glu Ala Gln Phe Val Val Lys Asn Glu
                1045                1050                1055

Gln Gly Lys Tyr Leu Ala Leu Lys Ser Ala Ala Gln Gln Ala Val Asn
            1060                1065                1070

Glu Lys Ala Ala Ala Glu Ala Lys Gln Ala Leu Asp Ala Ala Ile Ala
        1075                1080                1085

Ala Tyr Thr Asn Ala Ala Asp Lys Asn Ala Ala Gln Ala Val Val Asp
    1090                1095                1100
```

```
Ala Ala Gln Lys Thr Tyr Asn Asp Asn Tyr Arg Ala Ala Arg Phe Gly
1105                1110                1115                1120

Tyr Val Glu Val Glu Arg Lys Glu Asp Ala Leu Val Leu Thr Ser Asn
                1125                1130                1135

Thr Asp Gly Gln Phe Gln Ile Ser Gly Leu Ala Ala Gly Ser Tyr Thr
            1140                1145                1150

Leu Glu Glu Thr Lys Ala Pro Glu Gly Phe Ala Lys Leu Gly Asp Val
        1155                1160                1165

Lys Phe Glu Val Gly Ala Gly Ser Trp Asn Gln Gly Asp Phe Asn Tyr
    1170                1175                1180

Leu Lys Asp Val Gln Lys Asn Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys
1185                1190                1195                1200

Ile Thr Leu Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ala Thr Val Phe Ala
                1205                1210                1215

Ala Asp Asn Val Ser Thr Ala Pro Asp Ala Val Thr Lys Thr Leu Thr
            1220                1225                1230

Ile His Lys Leu Leu Leu Ser Glu Asp Asp Leu Lys Thr Trp Asp Thr
        1235                1240                1245

Asn Gly Pro Lys Gly Tyr Asp Gly Thr Gln Ser Ser Leu Lys Asp Leu
    1250                1255                1260

Thr Gly Val Val Ala Glu Glu Ile Pro Asn Val Tyr Phe Glu Leu Gln
1265                1270                1275                1280

Lys Tyr Asn Leu Thr Asp Gly Lys Glu Lys Glu Asn Leu Lys Asp Asp
                1285                1290                1295

Ser Lys Trp Thr Thr Val His Gly Gly Leu Thr Thr Lys Asp Gly Leu
            1300                1305                1310

Lys Ile Glu Thr Ser Thr Leu Lys Gly Val Tyr Arg Ile Arg Glu Asp
        1315                1320                1325

Arg Thr Lys Thr Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly Gln Val Leu Thr Gly
    1330                1335                1340

Ser Lys Ala Val Pro Ala Leu Val Thr Leu Pro Leu Val Asn Asn Asn
1345                1350                1355                1360

Gly Thr Val Ile Asp Ala His Val Phe Pro Lys Asn Ser Tyr Asn Lys
                1365                1370                1375

Pro Val Val Asp Lys Arg Ile Ala Asp Thr Leu Asn Tyr Asn Asp Gln
            1380                1385                1390

Asn Gly Leu Ser Ile Gly Thr Lys Ile Pro Tyr Val Val Asn Thr Thr
        1395                1400                1405

Ile Pro Ser Asn Ala Thr Phe Ala Thr Ser Phe Trp Ser Asp Glu Met
    1410                1415                1420

Thr Glu Gly Leu Thr Tyr Asn Glu Asp Val Thr Ile Thr Leu Asn Asn
1425                1430                1435                1440

Val Ala Met Asp Gln Ala Asp Tyr Glu Val Thr Lys Gly Asn Asn Gly
                1445                1450                1455
```

```
Phe Asn Leu Lys Leu Thr Glu Ala Gly Leu Ala Lys Ile Asn Gly Lys
            1460                1465                1470

Asp Ala Asp Gln Lys Ile Gln Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu Asn Ser
        1475                1480                1485

Leu Ala Val Ala Asp Ile Pro Glu Ser Asn Asp Ile Thr Tyr His Tyr
    1490                1495                1500

Gly Asn His Gln Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Thr Lys Pro Asn
1505                1510                1515                1520

Asn Gly Gln Ile Thr Val Thr Lys Thr Trp Asp Ser Gln Pro Ala Pro
                1525                1530                1535

Glu Gly Val Lys Ala Thr Val Gln Leu Val Asn Ala Lys Thr Gly Glu
            1540                1545                1550

Lys Val Gly Ala Pro Val Glu Leu Ser Glu Asn Asn Trp Thr Tyr Thr
        1555                1560                1565

Trp Ser Gly Leu Asp Asn Ser Ile Glu Tyr Lys Val Glu Glu Glu Tyr
    1570                1575                1580

Asn Gly Tyr Ser Ala Glu Tyr Thr Val Glu Ser Lys Gly Lys Leu Gly
1585                1590                1595                1600

Val Lys Asn Trp Lys Asp Asn Asn Pro Ala Pro Ile Asn Pro Glu Glu
                1605                1610                1615

Pro Arg Val Lys Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys
            1620                1625                1630

Asp Thr Arg Leu Glu Asn Ala Gln Phe Val Val Lys Lys Ala Asp Ser
        1635                1640                1645

Asn Lys Tyr Ile Ala Phe Lys Ser Thr Ala Gln Gln Ala Ala Asp Glu
    1650                1655                1660

Lys Ala Ala Ala Thr Ala Lys Gln Lys Leu Asp Ala Ala Val Ala Ala
1665                1670                1675                1680

Tyr Thr Asn Ala Ala Asp Lys Gln Ala Ala Gln Ala Leu Val Asp Gln
                1685                1690                1695

Ala Gln Gln Glu Tyr Asn Val Ala Tyr Lys Glu Ala Lys Phe Gly Tyr
            1700                1705                1710

Val Glu Val Ala Gly Lys Asp Glu Ala Met Val Leu Thr Ser Asn Thr
        1715                1720                1725

Asp Gly Gln Phe Gln Ile Ser Gly Leu Ala Ala Gly Thr Tyr Lys Leu
    1730                1735                1740

Glu Glu Ile Lys Ala Pro Glu Gly Phe Ala Lys Ile Asp Asp Val Glu
1745                1750                1755                1760

Phe Val Val Gly Ala Gly Ser Trp Asn Gln Gly Glu Phe Asn Tyr Leu
                1765                1770                1775

Lys Asp Val Gln Lys Asn Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile
            1780                1785                1790

Thr Leu Gly His His His His His His
```

1795 1800

<210> 14
<211> 5403
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Codificación Secuencia SEQ ID NO: 13

<400> 14

```
atggctagcg ctgcaacagt ttttgcggct gggacgacaa caacatctgt taccgttcat   60
aaactattgg caacagatgg ggatatggat aaaattgcaa atgagttaga aacaggtaac  120
tatgctggta ataaagtggg tgttctacct gcaaatgcaa aagaaattgc cggtgttatg  180
ttcgtttgga caaatactaa taatgaaatt attgatgaaa atggccaaac tctaggagtg  240
aatattgatc cacaaacatt taaactctca ggggcaatgc cggcaactgc aatgaaaaaa  300
ttaacagaag ctgaaggagc taaatttaac acggcaaatt taccagctgc taagtataaa  360
atttatgaaa ttcacagttt atcaacttat gtcggtgaag atggagcaac cttaacaggt  420
tctaaagcag ttccaattga aattgaatta ccattgaacg atgttgtgga tgcgcatgtg  480
tatccaaaaa atacagaagc aaagccaaaa attgataaag atttcaaagg taaagcaaat  540
ccagatacac cacgtgtaga taaagataca cctgtgaacc accaagttgg agatgttgta  600
gagtacgaaa ttgttacaaa aattccagca cttgctaatt atgcaacagc aaactggagc  660
gatagaatga ctgaaggttt ggcattcaac aaaggtacag tgaaagtaac tgttgatgat  720
gttgcacttg aagcaggtga ttatgctcta acagaagtag caactggttt tgatttgaaa  780
ttaacagatg ctggtttagc taaagtgaat gaccaaaacg ctgaaaaaac tgtgaaaatc  840
acttattcgg caacattgaa tgacaaagca attgtagaag taccagaatc taatgatgta  900
acatttaact atggtaataa tccagatcac gggaatactc caaagccgaa taagccaaat  960
gaaaacggcg atttgacatt gaccaagaca tgggttgatg ctacaggtgc accaattccg 1020
gctggagctg aagcaacgtt cgatttggtt aatgctcaga ctggtaaagt tgtacaaact 1080
gtaactttga caacagacaa aaatacagtt actgttaacg gattggataa aaatacagaa 1140
tataaattcg ttgaacgtag tataaaaggg tattcagcag attatcaaga aatcactaca 1200
gctggagaaa ttgctgtcaa gaactggaaa gacgaaaatc caaaaccact tgatccaaca 1260
gagccaaaag ttgttacata tggtaaaaag tttgtcaaag ttaatgataa agataatcgt 1320
ttagctgggg cagaatttgt aattgcaaat gctgataatg ctggtcaata tttagcacgt 1380
aaagcagata aagtgagtca agaagagaag cagttggttg ttacaacaaa ggatgcttta 1440
gatagagcag ttgctgctta taacgctctt actgcacaac aacaaactca gcaagaaaaa 1500
gagaaagttg acaaagctca agctgcttat aatgctgctg tgattgctgc caacaatgca 1560
tttgaatggg tggcagataa ggacaatgaa aatgttgtga aattagtttc tgatgcacaa 1620
ggtcgctttg aaattacagg ccttcttgca ggtacatatt acttagaaga aacaaaacag 1680
cctgctggtt atgcattact aactagccgt cagaaatttg aagtcactgc aacttcttat 1740
tcagcgactg gacaaggcat tgagtatact gctggttcag gtaaagatga cgctacaaaa 1800
gtagtcaaca aaaaaatcac tggatccggc agcggtggcg gtggcgcgga acaaaaaact 1860
aagacactta cagttcataa attattgatg acagatcaag agcttgacgc ttggaattct 1920
gatgcgatta ctactgcagg ttatgacggt tcgcaaaatt ttgaacagtt caaacaactt 1980
caaggtgttc cacaaggagt aaccgaaatc tctggtgttg cattcgagtt acagagttat 2040
acgggtcctc aaggaaaaga acaagaaaat ttaacgaatg atgcggtttg gactgcggtt 2100
aataaaggtg tgacgactga aacgggtgtt aaatttgata ctgaagtttt acaagggaca 2160
tatcgtcttg tcgaagtacg taaagaatcg acttatgtcg gtccaaatgg taaagtttta 2220
acaggtatga aagctgttcc tgctttaatt attctgccgc ttgtaaacca aaatggtgtt 2280
gtagaaaatg cacatgtcta tccaaagaat tctgaagaca aacctacagc aacgaaaaca 2340
tttgatactg cagcaggttt cgtagatcca ggtgaaaaag gtttagcaat tggcactaag 2400
gtaccgtata ttgttacaac aactattccg aaaaactcaa ctcttgcaac agctttctgg 2460
tcagatgaaa tgacagaagg tctagattat aatggtgatg tagttgttaa ttataatggt 2520
caaccgcttg ataattctca ttacacatta gaagcaggtc ataatggctt tatcttgaag 2580
ttaaatgaaa aaggtctgga agcaatcaac ggtaaagatg cagaagcaac aattacgttg 2640
aagtatactg caactttaaa tgctcttgct gttgctgatg tgccagaagc gaatgatgta 2700
acattccatt atggaaacaa cccaggtcat ggtaacactc caaaaccaaa caaacctaaa 2760
aacggtgaac ttacaattac taaaacatgg gctgatgcta aagatgctcc tatagcaggt 2820
gtagaagtaa cttttgattt ggtaaatgct cagacaggtg aggtcgttaa agtacctgga 2880
catgaaacag gtattgtatt gaatcaaaca aataattgga catttactgc tacaggtctt 2940
gataataata cagaatataa atttgttgaa cggacaatta agggatattc tgcagattac 3000
caaacaatta ctgaaacagg aaaaattgct gttaaaaact ggaaagatga aaatccagaa 3060
ccaataaatc ctgaagagcc acgtgtaaaa acatatggta aaaaattcgt taaggttgac 3120
caaaaagacg aacgcttaaa agaagcacaa ttcgttgtga agaatgagca agggaaatat 3180
cttgcactca aatctgcagc acaacaagct gtaaatgaga aagctgccgc agaagcgaaa 3240
```

caagcgctag atgcagcgat agcagcctat acaaatgctg cagataaaaa tgcagcacaa 3300
gctgtagtag atgctgcgca aaaaacatat aatgacaatt acagagcagc tagatttggc 3360
tatgtagaag tagagagaaa agaagatgcg ttagttctta cttctaacac tgatggtcaa 3420
ttccaaattt caggtcttgc tgctggaagc tacacgttgg aagaaacaaa agctccagaa 3480
ggctttgcaa aacttggaga tgtgaagttt gaggttggag caggttcttg gaatcaaggt 3540
gatttcaatt atttaaaaga tgttcagaag aacgacgcta caaaagtagt caacaaaaaa 3600
atcacgctcg agggcagcgg tggcggtggc gctgcaacag tttttgcggc ggacaatgtt 3660
agtacagcac cagatgctgt tactaaaact ttaacaatcc ataagttact gctctcagaa 3720
gatgatttaa agacttggga tacaaacggt cctaaaggat atgatggaac tcaatctagt 3780
ttaaaagatt taactggagt tgtagctgag gaaattccaa atgtatactt tgaattacaa 3840
aagtataatt tgactgatgg taaggaaaaa gaaaatctta aagatgatag taaatggaca 3900
acagttcatg gtggtttgac aactaaagat ggacttaaaa ttgaaaccag tactcttaaa 3960
ggtgtgtatc gtattcgtga ggatagaaca aagactacct atgttggtcc taatgggcaa 4020
gtattaacag gttcaaaagc cgtacctgct cttgtaactc ttccacttgt taacaataat 4080
ggtacagtaa ttgatgcaca tgttttccct aaaaattcat ataataaacc agttgtagat 4140
aaaagaattg ctgatacttt gaattataac gatcaaaatg gtctgtctat cggtactaaa 4200
atcccatatg ttgttaatac aacaattcca agtaatgcaa catttgcaac ttcattttgg 4260
tcagatgaaa tgacagaagg tctaacttat aatgaagatg taacaattac tttgaataat 4320
gtagctatgg atcaagctga ttatgaagtc actaaaggaa ataatggctt taacttaaaa 4380
ttaacagaag caggtttagc taaaattaat ggtaaggatg cagaccaaaa aatccaaatt 4440
acttactcag ctactttgaa ctcacttgct gttgcagaca ttcctgaaag taacgatatt 4500
acatatcatt acggaaatca tcaagatcat gggaatactc caaaaccaac taaacctaat 4560
aatggtcaaa ttacagtaac taagacatgg gacagtcaac ctgctcctga gggggtgaaa 4620
gcgactgttc aacttgtaaa tgccaagact ggtgagaaag tcggtgctcc tgtagaactt 4680
tcagaaaata attggacata tacttggagt ggtctagata attctattga atacaaagtt 4740
gaagaagaat ataatggata ctcagctgaa tacacagtag agagcaaagg gaagttgggg 4800
gtaaaaaact ggaaagataa taacccagct ccaatcaatc ctgaagaacc acgtgtaaaa 4860
acatacggta aaaagtttgt caaagtagac caaaaagata ctcgtctaga aaatgcgcag 4920
ttcgttgtta aaaaagcaga tagcaataaa tatattgcct ttaagtcaac tgcacaacaa 4980
gctgcagatg aaaaagcagc agcaactgca aaacaaaaat tggatgcagc ggtagcagct 5040
tacacaaatg ctgcagataa gcaagccgct caagctctag tagatcaagc acagcaagaa 5100
tacaatgtag cttacaaaga agccaaattt ggttatgttg aagtagctgg aaaagatgaa 5160
gcaatggttc ttacttctaa tacggatggt caattccaaa tttcaggtct tgctgctggt 5220
acttataaat tagaagaaat taaagctcca gaaggttttg cgaaaattga tgatgtagaa 5280
tttgttgttg gagcaggttc ttggaatcaa ggtgagttta attacttaaa agatgttcaa 5340
aagaatgacg ctacaaaagt agtcaacaaa aaaatcactc tcgagcacca ccaccaccac 5400
cac 5403

<210> 15
<211> 1801
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> RrgB III-II-I

<400> 15

```
Met Ala Ser Ala Glu Gln Lys Thr Lys Thr Leu Thr Val His Lys Leu
1               5                  10                  15

Leu Met Thr Asp Gln Glu Leu Asp Ala Trp Asn Ser Asp Ala Ile Thr
            20                  25                  30

Thr Ala Gly Tyr Asp Gly Ser Gln Asn Phe Glu Gln Phe Lys Gln Leu
        35                  40                  45

Gln Gly Val Pro Gln Gly Val Thr Glu Ile Ser Gly Val Ala Phe Glu
    50                  55                  60

Leu Gln Ser Tyr Thr Gly Pro Gln Gly Lys Glu Gln Glu Asn Leu Thr
65                  70                  75                  80

Asn Asp Ala Val Trp Thr Ala Val Asn Lys Gly Val Thr Thr Glu Thr
                85                  90                  95
```

```
Gly Val Lys Phe Asp Thr Glu Val Leu Gln Gly Thr Tyr Arg Leu Val
            100                 105                 110

Glu Val Arg Lys Glu Ser Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly Lys Val Leu
        115                 120                 125

Thr Gly Met Lys Ala Val Pro Ala Leu Ile Ile Leu Pro Leu Val Asn
    130                 135                 140

Gln Asn Gly Val Val Glu Asn Ala His Val Tyr Pro Lys Asn Ser Glu
145                 150                 155                 160

Asp Lys Pro Thr Ala Thr Lys Thr Phe Asp Thr Ala Ala Gly Phe Val
                165                 170                 175

Asp Pro Gly Glu Lys Gly Leu Ala Ile Gly Thr Lys Val Pro Tyr Ile
            180                 185                 190

Val Thr Thr Thr Ile Pro Lys Asn Ser Thr Leu Ala Thr Ala Phe Trp
        195                 200                 205

Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly Leu Asp Tyr Asn Gly Asp Val Val Val
    210                 215                 220

Asn Tyr Asn Gly Gln Pro Leu Asp Asn Ser His Tyr Thr Leu Glu Ala
225                 230                 235                 240

Gly His Asn Gly Phe Ile Leu Lys Leu Asn Glu Lys Gly Leu Glu Ala
                245                 250                 255

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

Thr Leu Asn Ala Leu Ala Val Ala Asp Val Pro Glu Ala Asn Asp Val
        275                 280                 285

Thr Phe His Tyr Gly Asn Asn Pro Gly His Gly Asn Thr Pro Lys Pro
    290                 295                 300

Asn Lys Pro Lys Asn Gly Glu Leu Thr Ile Thr Lys Thr Trp Ala Asp
305                 310                 315                 320

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

Asn Ala Gln Thr Gly Glu Val Val Lys Val Pro Gly His Glu Thr Gly
            340                 345                 350

Ile Val Leu Asn Gln Thr Asn Asn Trp Thr Phe Thr Ala Thr Gly Leu
        355                 360                 365

Asp Asn Asn Thr Glu Tyr Lys Phe Val Glu Arg Thr Ile Lys Gly Tyr
    370                 375                 380

Ser Ala Asp Tyr Gln Thr Ile Thr Glu Thr Gly Lys Ile Ala Val Lys
385                 390                 395                 400

Asn Trp Lys Asp Glu Asn Pro Glu Pro Ile Asn Pro Glu Glu Pro Arg
                405                 410                 415

Val Lys Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys Asp Glu
            420                 425                 430

Arg Leu Lys Glu Ala Gln Phe Val Val Lys Asn Glu Gln Gly Lys Tyr
        435                 440                 445
```

Leu Ala Leu Lys Ser Ala Ala Gln Gln Ala Val Asn Glu Lys Ala Ala
450 455 460

Ala Glu Ala Lys Gln Ala Leu Asp Ala Ala Ile Ala Ala Tyr Thr Asn
465 470 475 480

Ala Ala Asp Lys Asn Ala Ala Gln Ala Val Val Asp Ala Ala Gln Lys
485 490 495

Thr Tyr Asn Asp Asn Tyr Arg Ala Ala Arg Phe Gly Tyr Val Glu Val
500 505 510

Glu Arg Lys Glu Asp Ala Leu Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln
515 520 525

Phe Gln Ile Ser Gly Leu Ala Ala Gly Ser Tyr Thr Leu Glu Glu Thr
530 535 540

Lys Ala Pro Glu Gly Phe Ala Lys Leu Gly Asp Val Lys Phe Glu Val
545 550 555 560

Gly Ala Gly Ser Trp Asn Gln Gly Asp Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val
565 570 575

Gln Lys Asn Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Gly Ser
580 585 590

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Asp Asn Val
595 600 605

Ser Thr Ala Pro Asp Ala Val Thr Lys Thr Leu Thr Ile His Lys Leu
610 615 620

Leu Leu Ser Glu Asp Asp Leu Lys Thr Trp Asp Thr Asn Gly Pro Lys
625 630 635 640

Gly Tyr Asp Gly Thr Gln Ser Ser Leu Lys Asp Leu Thr Gly Val Val
645 650 655

Ala Glu Glu Ile Pro Asn Val Tyr Phe Glu Leu Gln Lys Tyr Asn Leu
660 665 670

Thr Asp Gly Lys Glu Lys Glu Asn Leu Lys Asp Asp Ser Lys Trp Thr
675 680 685

Thr Val His Gly Gly Leu Thr Thr Lys Asp Gly Leu Lys Ile Glu Thr
690 695 700

Ser Thr Leu Lys Gly Val Tyr Arg Ile Arg Glu Asp Arg Thr Lys Thr
705 710 715 720

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

Pro Ala Leu Val Thr Leu Pro Leu Val Asn Asn Asn Gly Thr Val Ile
740 745 750

Asp Ala His Val Phe Pro Lys Asn Ser Tyr Asn Lys Pro Val Val Asp
755 760 765

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

Ile Gly Thr Lys Ile Pro Tyr Val Val Asn Thr Thr Ile Pro Ser Asn

785 790 795 800

Ala Thr Phe Ala Thr Ser Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly Leu
805 810 815

Thr Tyr Asn Glu Asp Val Thr Ile Thr Leu Asn Asn Val Ala Met Asp
820 825 830

Gln Ala Asp Tyr Glu Val Thr Lys Gly Asn Asn Gly Phe Asn Leu Lys
835 840 845

Leu Thr Glu Ala Gly Leu Ala Lys Ile Asn Gly Lys Asp Ala Asp Gln
850 855 860

Lys Ile Gln Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu Asn Ser Leu Ala Val Ala
865 870 875 880

Asp Ile Pro Glu Ser Asn Asp Ile Thr Tyr His Tyr Gly Asn His Gln
885 890 895

Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Thr Lys Pro Asn Asn Gly Gln Ile
900 905 910

Thr Val Thr Lys Thr Trp Asp Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gly Val Lys
915 920 925

Ala Thr Val Gln Leu Val Asn Ala Lys Thr Gly Glu Lys Val Gly Ala
930 935 940

Pro Val Glu Leu Ser Glu Asn Asn Trp Thr Tyr Thr Trp Ser Gly Leu
945 950 955 960

Asp Asn Ser Ile Glu Tyr Lys Val Glu Glu Glu Tyr Asn Gly Tyr Ser
965 970 975

Ala Glu Tyr Thr Val Glu Ser Lys Gly Lys Leu Gly Val Lys Asn Trp
980 985 990

Lys Asp Asn Asn Pro Ala Pro Ile Asn Pro Glu Glu Pro Arg Val Lys
995 1000 1005

Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys Asp Thr Arg Leu
1010 1015 1020

Glu Asn Ala Gln Phe Val Val Lys Lys Ala Asp Ser Asn Lys Tyr Ile
1025 1030 1035 1040

Ala Phe Lys Ser Thr Ala Gln Gln Ala Ala Asp Glu Lys Ala Ala Ala
1045 1050 1055

Thr Ala Lys Gln Lys Leu Asp Ala Ala Val Ala Ala Tyr Thr Asn Ala
1060 1065 1070

Ala Asp Lys Gln Ala Ala Gln Ala Leu Val Asp Gln Ala Gln Gln Glu
1075 1080 1085

Tyr Asn Val Ala Tyr Lys Glu Ala Lys Phe Gly Tyr Val Glu Val Ala
1090 1095 1100

Gly Lys Asp Glu Ala Met Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln Phe
1105 1110 1115 1120

Gln Ile Ser Gly Leu Ala Ala Gly Thr Tyr Lys Leu Glu Glu Ile Lys
1125 1130 1135

Ala Pro Glu Gly Phe Ala Lys Ile Asp Asp Val Glu Phe Val Val Gly
1140 1145 1150

Ala Gly Ser Trp Asn Gln Gly Glu Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val Gln
1155 1160 1165

Lys Asn Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Leu Gly Gly
1170 1175 1180

Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Gly Thr Thr Thr
1185 1190 1195 1200

Thr Ser Val Thr Val His Lys Leu Leu Ala Thr Asp Gly Asp Met Asp
1205 1210 1215

Lys Ile Ala Asn Glu Leu Glu Thr Gly Asn Tyr Ala Gly Asn Lys Val
1220 1225 1230

Gly Val Leu Pro Ala Asn Ala Lys Glu Ile Ala Gly Val Met Phe Val
1235 1240 1245

Trp Thr Asn Thr Asn Asn Glu Ile Ile Asp Glu Asn Gly Gln Thr Leu
1250 1255 1260

Gly Val Asn Ile Asp Pro Gln Thr Phe Lys Leu Ser Gly Ala Met Pro
1265 1270 1275 1280

Ala Thr Ala Met Lys Lys Leu Thr Glu Ala Glu Gly Ala Lys Phe Asn
1285 1290 1295

Thr Ala Asn Leu Pro Ala Ala Lys Tyr Lys Ile Tyr Glu Ile His Ser
1300 1305 1310

Leu Ser Thr Tyr Val Gly Glu Asp Gly Ala Thr Leu Thr Gly Ser Lys
1315 1320 1325

Ala Val Pro Ile Glu Ile Glu Leu Pro Leu Asn Asp Val Val Asp Ala
1330 1335 1340

His Val Tyr Pro Lys Asn Thr Glu Ala Lys Pro Lys Ile Asp Lys Asp
1345 1350 1355 1360

Phe Lys Gly Lys Ala Asn Pro Asp Thr Pro Arg Val Asp Lys Asp Thr
1365 1370 1375

Pro Val Asn His Gln Val Gly Asp Val Val Glu Tyr Glu Ile Val Thr
1380 1385 1390

Lys Ile Pro Ala Leu Ala Asn Tyr Ala Thr Ala Asn Trp Ser Asp Arg
1395 1400 1405

Met Thr Glu Gly Leu Ala Phe Asn Lys Gly Thr Val Lys Val Thr Val
1410 1415 1420

Asp Asp Val Ala Leu Glu Ala Gly Asp Tyr Ala Leu Thr Glu Val Ala
1425 1430 1435 1440

Thr Gly Phe Asp Leu Lys Leu Thr Asp Ala Gly Leu Ala Lys Val Asn
1445 1450 1455

Asp Gln Asn Ala Glu Lys Thr Val Lys Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu
1460 1465 1470

Asn Asp Lys Ala Ile Val Glu Val Pro Glu Ser Asn Asp Val Thr Phe
1475 1480 1485

Asn Tyr Gly Asn Asn Pro Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Asn Lys
1490 1495 1500

Pro Asn Glu Asn Gly Asp Leu Thr Leu Thr Lys Thr Trp Val Asp Ala
1505 1510 1515 1520

Thr Gly Ala Pro Ile Pro Ala Gly Ala Glu Ala Thr Phe Asp Leu Val
1525 1530 1535

Asn Ala Gln Thr Gly Lys Val Val Gln Thr Val Thr Leu Thr Thr Asp
1540 1545 1550

Lys Asn Thr Val Thr Val Asn Gly Leu Asp Lys Asn Thr Glu Tyr Lys
1555 1560 1565

Phe Val Glu Arg Ser Ile Lys Gly Tyr Ser Ala Asp Tyr Gln Glu Ile
1570 1575 1580

Thr Thr Ala Gly Glu Ile Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu Asn Pro
1585 1590 1595 1600

Lys Pro Leu Asp Pro Thr Glu Pro Lys Val Val Thr Tyr Gly Lys Lys
1605 1610 1615

Phe Val Lys Val Asn Asp Lys Asp Asn Arg Leu Ala Gly Ala Glu Phe
1620 1625 1630

Val Ile Ala Asn Ala Asp Asn Ala Gly Gln Tyr Leu Ala Arg Lys Ala
1635 1640 1645

Asp Lys Val Ser Gln Glu Glu Lys Gln Leu Val Val Thr Thr Lys Asp
1650 1655 1660

Ala Leu Asp Arg Ala Val Ala Ala Tyr Asn Ala Leu Thr Ala Gln Gln
1665 1670 1675 1680

Gln Thr Gln Gln Glu Lys Glu Lys Val Asp Lys Ala Gln Ala Ala Tyr
1685 1690 1695

Asn Ala Ala Val Ile Ala Ala Asn Asn Ala Phe Glu Trp Val Ala Asp
1700 1705 1710

Lys Asp Asn Glu Asn Val Val Lys Leu Val Ser Asp Ala Gln Gly Arg
1715 1720 1725

Phe Glu Ile Thr Gly Leu Leu Ala Gly Thr Tyr Tyr Leu Glu Glu Thr
1730 1735 1740

Lys Gln Pro Ala Gly Tyr Ala Leu Leu Thr Ser Arg Gln Lys Phe Glu
1745 1750 1755 1760

Val Thr Ala Thr Ser Tyr Ser Ala Thr Gly Gln Gly Ile Glu Tyr Thr
1765 1770 1775

Ala Gly Ser Gly Lys Asp Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile
1780 1785 1790

Thr Leu Gly His His His His His His
1795 1800

<210> 16

<211> 5403
<212> ADN
<213>Secuencia Artificial

<220>
<223> codificación secuencia SEQ ID NO: 15

<400> 16

```
atggctagcg cggaacaaaa aactaagaca cttacagttc ataaattatt gatgacagat   60
caagagcttg acgcttggaa ttctgatgcg attactactg caggttatga cggttcgcaa  120
aattttgaac agttcaaaca acttcaaggt gttccacaag gagtaaccga aatctctggt  180
gttgcattcg agttacagag ttatacgggt cctcaaggaa aagaacaaga aaatttaacg  240
aatgatgcgg tttggactgc ggttaataaa ggtgtgacga ctgaaacggg tgttaaattt  300
gatactgaag ttttacaagg gacatatcgt cttgtcgaag tacgtaaaga atcgacttat  360
gtcggtccaa atggtaaagt tttaacaggt atgaaagctg ttcctgcttt aattattctg  420
ccgcttgtaa accaaaatgg tgttgtagaa aatgcacatg tctatccaaa gaattctgaa  480
gacaaaccta cagcaacgaa aacatttgat actgcagcag gtttcgtaga tccaggtgaa  540
aaaggtttag caattggcac taaggtaccg tatattgtta caacaactat tccgaaaaac  600
tcaactcttg caacagcttt ctggtcagat gaaatgacag aaggtctaga ttataatggt  660
gatgtagttg ttaattataa tggtcaaccg cttgataatt ctcattacac attagaagca  720
ggtcataatg gctttatctt gaagttaaat gaaaaaggtc tggaagcaat caacggtaaa  780
gatgcagaag caacaattac gttgaagtat actgcaactt taaatgctct tgctgttgct  840
gatgtgccag aagcgaatga tgtaacattc cattatggaa acaacccagg tcatggtaac  900
actccaaaac caaacaaacc taaaaacggt gaacttacaa ttactaaaac atgggctgat  960
gctaaagatg ctcctatagc aggtgtagaa gtaacttttg atttggtaaa tgctcagaca 1020
ggtgaggtcg ttaaagtacc tggacatgaa acaggtattg tattgaatca aacaaataat 1080
tggacattta ctgctacagg tcttgataat aatacagaat ataaatttgt tgaacggaca 1140
attaagggat attctgcaga ttaccaaaca attactgaaa caggaaaaat tgctgttaaa 1200
aactggaaag atgaaaatcc agaaccaata aatcctgaag agccacgtgt aaaaacatat 1260
ggtaaaaaat tcgttaaggt tgaccaaaaa gacgaacgct taaaagaagc acaattcgtt 1320
gtgaagaatg agcaagggaa atatcttgca ctcaaatctg cagcacaaca agctgtaaat 1380
gagaaagctg ccgcagaagc gaaacaagcg ctagatgcag cgatagcagc ctatacaaat 1440
gctgcagata aaaatgcagc acaagctgta gtagatgctg cgcaaaaaac atataatgac 1500
aattacagag cagctagatt tggctatgta gaagtagaga gaaaagaaga tgcgttagtt 1560
cttacttcta acactgatgg tcaattccaa atttcaggtc ttgctgctgg aagctacacg 1620
ttggaagaaa caaaagctcc agaaggcttt gcaaaacttg gagatgtgaa gtttgaggtt 1680
ggagcaggtt cttggaatca aggtgatttc aattatttaa aagatgttca gaagaacgac 1740
gctacaaaag tagtcaacaa aaaaatcacg ggatccggca gcggtggcgg tggcgctgca 1800
acagtttttg cggcggacaa tgttagtaca gcaccagatg ctgttactaa aactttaaca 1860
atccataagt tactgctctc agaagatgat ttaaagactt gggatacaaa cggtcctaaa 1920
ggatatgatg gaactcaatc tagtttaaaa gatttaactg gagttgtagc tgaggaaatt 1980
ccaaatgtat actttgaatt acaaaagtat aatttgactg atggtaagga aaaagaaaat 2040
cttaaagatg atagtaaatg gacaacagtt catggtggtt tgacaactaa agatggactt 2100
aaaattgaaa ccagtactct taaaggtgtg tatcgtattc gtgaggatag aacaaagact 2160
acctatgttg gtcctaatgg gcaagtatta acaggttcaa aagccgtacc tgctcttgta 2220
actcttccac ttgttaacaa taatggtaca gtaattgatg cacatgtttt ccctaaaaat 2280
tcatataata aaccagttgt agataaaaga attgctgata ctttgaatta taacgatcaa 2340
aatggtctgt ctatcggtac taaaatccca tatgttgtta atacaacaat tccaagtaat 2400
gcaacatttg caacttcatt ttggtcagat gaaatgacag aaggtctaac ttataatgaa 2460
gatgtaacaa ttactttgaa taatgtagct atggatcaag ctgattatga agtcactaaa 2520
ggaaataatg gctttaactt aaaattaaca gaagcaggtt tagctaaaat taatggtaag 2580
gatgcagacc aaaaaatcca aattacttac tcagctactt tgaactcact tgctgttgca 2640
gacattcctg aaagtaacga tattacatat cattacggaa atcatcaaga tcatgggaat 2700
actccaaaac caactaaacc taataatggt caaattacag taactaagac atgggacagt 2760
caacctgctc ctgagggggt gaaagcgact gttcaacttg taaatgccaa gactggtgag 2820
aaagtcggtg ctcctgtaga actttcagaa aataattgga catatacttg gagtggtcta 2880
gataattcta ttgaatacaa agttgaagaa gaatataatg gatactcagc tgaatacaca 2940
gtagagagca aagggaagtt gggggtaaaa aactggaaag ataataaccc agctccaatc 3000
aatcctgaag aaccacgtgt aaaaacatac ggtaaaaagt ttgtcaaagt agaccaaaaa 3060
gatactcgtc tagaaaatgc gcagttcgtt gttaaaaaag cagatagcaa taaatatatt 3120
gcctttaagt caactgcaca acaagctgca gatgaaaaag cagcagcaac tgcaaaacaa 3180
aaattggatg cagcggtagc agcttacaca aatgctgcag ataagcaagc cgctcaagct 3240
ctagtagatc aagcacagca agaatacaat gtagcttaca aagaagccaa atttggttat 3300
gttgaagtag ctggaaaaga tgaagcaatg gttcttactt ctaatacgga tggtcaattc 3360
caaatttcag gtcttgctgc tggtacttat aaattagaag aaattaaagc tccagaaggt 3420
tttgcgaaaa ttgatgatgt agaatttgtt gttggagcag gttcttggaa tcaaggtgag 3480
tttaattact taaaagatgt tcaaaagaat gacgctacaa aagtagtcaa caaaaaaatc 3540
actctcgagg gcagcggtgg cggtggcgct gcaacagttt ttgcggctgg gacgacaaca 3600
```

```
acatctgtta ccgttcataa actattggca acagatgggg atatggataa aattgcaaat   3660
gagttagaaa caggtaacta tgctggtaat aaagtgggtg ttctacctgc aaatgcaaaa   3720
gaaattgccg gtgttatgtt cgtttggaca aatactaata atgaaattat tgatgaaaat   3780
ggccaaactc taggagtgaa tattgatcca caaacattta aactctcagg ggcaatgccg   3840
gcaactgcaa tgaaaaaatt aacagaagct gaaggagcta aatttaacac ggcaaattta   3900
ccagctgcta agtataaaat ttatgaaatt cacagtttat caacttatgt cggtgaagat   3960
ggagcaacct taacaggttc taaagcagtt ccaattgaaa ttgaattacc attgaacgat   4020
gttgtggatg cgcatgtgta tccaaaaaat acagaagcaa agccaaaaat tgataaagat   4080
ttcaaaggta aagcaaatcc agatacacca cgtgtagata aagatacacc tgtgaaccac   4140
caagttggag atgttgtaga gtacgaaatt gttacaaaaa ttccagcact tgctaattat   4200
gcaacagcaa actggagcga tagaatgact gaaggtttgg cattcaacaa aggtacagtg   4260
aaagtaactg ttgatgatgt tgcacttgaa gcaggtgatt atgctctaac agaagtagca   4320
actggttttg atttgaaatt aacagatgct ggtttagcta aagtgaatga ccaaaacgct   4380
gaaaaaactg tgaaaatcac ttattcggca acattgaatg acaaagcaat tgtagaagta   4440
ccagaatcta atgatgtaac atttaactat ggtaataatc cagatcacgg gaatactcca   4500
aagccgaata agccaaatga aaacggcgat ttgacattga ccaagacatg ggttgatgct   4560
acaggtgcac caattccggc tggagctgaa gcaacgttcg atttggttaa tgctcagact   4620
ggtaaagttg tacaaactgt aactttgaca acagacaaaa atacagttac tgttaacgga   4680
ttggataaaa atacagaata taaattcgtt gaacgtagta taaaagggta ttcagcagat   4740
tatcaagaaa tcactacagc tggagaaatt gctgtcaaga actggaaaga cgaaaatcca   4800
aaaccacttg atccaacaga gccaaaagtt gttacatatg gtaaaaagtt tgtcaaagtt   4860
aatgataaag ataatcgttt agctggggca gaatttgtaa ttgcaaatgc tgataatgct   4920
ggtcaatatt tagcacgtaa agcagataaa gtgagtcaag aagagaagca gttggttgtt   4980
acaacaaagg atgctttaga tagagcagtt gctgcttata acgctcttac tgcacaacaa   5040
caaactcagc aagaaaaaga gaaagttgac aaagctcaag ctgcttataa tgctgctgtg   5100
attgctgcca acaatgcatt tgaatgggtg gcagataagg acaatgaaaa tgttgtgaaa   5160
ttagtttctg atgcacaagg tcgctttgaa attacaggcc ttcttgcagg tacatattac   5220
ttagaagaaa caaaacagcc tgctggttat gcattactaa ctagccgtca gaaatttgaa   5280
gtcactgcaa cttcttattc agcgactgga caaggcattg agtatactgc tggttcaggt   5340
aaagatgacg ctacaaaagt agtcaacaaa aaaatcactc tcgagcacca ccaccaccac   5400
cac                                                                5403
```

<210> 17
<211> 1801
<212> PRT
<213>Secuencia Artificial

<220>
<223> RrgB III-I-II

<400> 17

```
Met Ala Ser Ala Glu Gln Lys Thr Lys Thr Leu Thr Val His Lys Leu
1               5                  10                  15

Leu Met Thr Asp Gln Glu Leu Asp Ala Trp Asn Ser Asp Ala Ile Thr
            20                  25                  30

Thr Ala Gly Tyr Asp Gly Ser Gln Asn Phe Glu Gln Phe Lys Gln Leu
        35                  40                  45

Gln Gly Val Pro Gln Gly Val Thr Glu Ile Ser Gly Val Ala Phe Glu
    50                  55                  60

Leu Gln Ser Tyr Thr Gly Pro Gln Gly Lys Glu Gln Glu Asn Leu Thr
65                  70                  75                  80

Asn Asp Ala Val Trp Thr Ala Val Asn Lys Gly Val Thr Thr Glu Thr
                85                  90                  95

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

Glu Val Arg Lys Glu Ser Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly Lys Val Leu
        115                 120                 125
```

```
Thr Gly Met Lys Ala Val Pro Ala Leu Ile Ile Leu Pro Leu Val Asn
    130                 135                 140

Gln Asn Gly Val Val Glu Asn Ala His Val Tyr Pro Lys Asn Ser Glu
145                 150                 155                 160

Asp Lys Pro Thr Ala Thr Lys Thr Phe Asp Thr Ala Ala Gly Phe Val
                165                 170                 175

Asp Pro Gly Glu Lys Gly Leu Ala Ile Gly Thr Lys Val Pro Tyr Ile
            180                 185                 190

Val Thr Thr Thr Ile Pro Lys Asn Ser Thr Leu Ala Thr Ala Phe Trp
        195                 200                 205

Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly Leu Asp Tyr Asn Gly Asp Val Val Val
    210                 215                 220

Asn Tyr Asn Gly Gln Pro Leu Asp Asn Ser His Tyr Thr Leu Glu Ala
225                 230                 235                 240

Gly His Asn Gly Phe Ile Leu Lys Leu Asn Glu Lys Gly Leu Glu Ala
                245                 250                 255

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

Thr Leu Asn Ala Leu Ala Val Ala Asp Val Pro Glu Ala Asn Asp Val
        275                 280                 285

Thr Phe His Tyr Gly Asn Asn Pro Gly His Gly Asn Thr Pro Lys Pro
    290                 295                 300

Asn Lys Pro Lys Asn Gly Glu Leu Thr Ile Thr Lys Thr Trp Ala Asp
305                 310                 315                 320

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

Asn Ala Gln Thr Gly Glu Val Val Lys Val Pro Gly His Glu Thr Gly
            340                 345                 350

Ile Val Leu Asn Gln Thr Asn Asn Trp Thr Phe Thr Ala Thr Gly Leu
        355                 360                 365

Asp Asn Asn Thr Glu Tyr Lys Phe Val Glu Arg Thr Ile Lys Gly Tyr
    370                 375                 380

Ser Ala Asp Tyr Gln Thr Ile Thr Glu Thr Gly Lys Ile Ala Val Lys
385                 390                 395                 400

Asn Trp Lys Asp Glu Asn Pro Glu Pro Ile Asn Pro Glu Glu Pro Arg
                405                 410                 415

Val Lys Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys Asp Glu
            420                 425                 430

Arg Leu Lys Glu Ala Gln Phe Val Val Lys Asn Glu Gln Gly Lys Tyr
        435                 440                 445

Leu Ala Leu Lys Ser Ala Ala Gln Gln Ala Val Asn Glu Lys Ala Ala
    450                 455                 460

Ala Glu Ala Lys Gln Ala Leu Asp Ala Ala Ile Ala Ala Tyr Thr Asn
465                 470                 475                 480
```

```
Ala Ala Asp Lys Asn Ala Ala Gln Ala Val Val Asp Ala Ala Gln Lys
                485                 490                 495

Thr Tyr Asn Asp Asn Tyr Arg Ala Ala Arg Phe Gly Tyr Val Glu Val
            500                 505                 510

Glu Arg Lys Glu Asp Ala Leu Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln
        515                 520                 525

Phe Gln Ile Ser Gly Leu Ala Ala Gly Ser Tyr Thr Leu Glu Glu Thr
    530                 535                 540

Lys Ala Pro Glu Gly Phe Ala Lys Leu Gly Asp Val Lys Phe Glu Val
545                 550                 555                 560

Gly Ala Gly Ser Trp Asn Gln Gly Asp Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val
                565                 570                 575

Gln Lys Asn Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Gly Ser
            580                 585                 590

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Gly Thr Thr
        595                 600                 605

Thr Thr Ser Val Thr Val His Lys Leu Leu Ala Thr Asp Gly Asp Met
    610                 615                 620

Asp Lys Ile Ala Asn Glu Leu Glu Thr Gly Asn Tyr Ala Gly Asn Lys
625                 630                 635                 640

Val Gly Val Leu Pro Ala Asn Ala Lys Glu Ile Ala Gly Val Met Phe
                645                 650                 655

Val Trp Thr Asn Thr Asn Asn Glu Ile Ile Asp Glu Asn Gly Gln Thr
            660                 665                 670

Leu Gly Val Asn Ile Asp Pro Gln Thr Phe Lys Leu Ser Gly Ala Met
        675                 680                 685

Pro Ala Thr Ala Met Lys Lys Leu Thr Glu Ala Glu Gly Ala Lys Phe
    690                 695                 700

Asn Thr Ala Asn Leu Pro Ala Ala Lys Tyr Lys Ile Tyr Glu Ile His
705                 710                 715                 720

Ser Leu Ser Thr Tyr Val Gly Glu Asp Gly Ala Thr Leu Thr Gly Ser
                725                 730                 735

Lys Ala Val Pro Ile Glu Ile Glu Leu Pro Leu Asn Asp Val Val Asp
            740                 745                 750

Ala His Val Tyr Pro Lys Asn Thr Glu Ala Lys Pro Lys Ile Asp Lys
        755                 760                 765

Asp Phe Lys Gly Lys Ala Asn Pro Asp Thr Pro Arg Val Asp Lys Asp
    770                 775                 780

Thr Pro Val Asn His Gln Val Gly Asp Val Val Glu Tyr Glu Ile Val
785                 790                 795                 800

Thr Lys Ile Pro Ala Leu Ala Asn Tyr Ala Thr Ala Asn Trp Ser Asp
                805                 810                 815

Arg Met Thr Glu Gly Leu Ala Phe Asn Lys Gly Thr Val Lys Val Thr
```

820 825 830

Val Asp Asp Val Ala Leu Glu Ala Gly Asp Tyr Ala Leu Thr Glu Val
835 840 845

Ala Thr Gly Phe Asp Leu Lys Leu Thr Asp Ala Gly Leu Ala Lys Val
850 855 860

Asn Asp Gln Asn Ala Glu Lys Thr Val Lys Ile Thr Tyr Ser Ala Thr
865 870 875 880

Leu Asn Asp Lys Ala Ile Val Glu Val Pro Glu Ser Asn Asp Val Thr
885 890 895

Phe Asn Tyr Gly Asn Asn Pro Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Asn
900 905 910

Lys Pro Asn Glu Asn Gly Asp Leu Thr Leu Thr Lys Thr Trp Val Asp
915 920 925

Ala Thr Gly Ala Pro Ile Pro Ala Gly Ala Glu Ala Thr Phe Asp Leu
930 935 940

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

Asp Lys Asn Thr Val Thr Val Asn Gly Leu Asp Lys Asn Thr Glu Tyr
965 970 975

Lys Phe Val Glu Arg Ser Ile Lys Gly Tyr Ser Ala Asp Tyr Gln Glu
980 985 990

Ile Thr Thr Ala Gly Glu Ile Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu Asn
995 1000 1005

Pro Lys Pro Leu Asp Pro Thr Glu Pro Lys Val Val Thr Tyr Gly Lys
1010 1015 1020

Lys Phe Val Lys Val Asn Asp Lys Asp Asn Arg Leu Ala Gly Ala Glu
1025 1030 1035 1040

Phe Val Ile Ala Asn Ala Asp Asn Ala Gly Gln Tyr Leu Ala Arg Lys
1045 1050 1055

Ala Asp Lys Val Ser Gln Glu Glu Lys Gln Leu Val Val Thr Thr Lys
1060 1065 1070

Asp Ala Leu Asp Arg Ala Val Ala Ala Tyr Asn Ala Leu Thr Ala Gln
1075 1080 1085

Gln Gln Thr Gln Gln Glu Lys Glu Lys Val Asp Lys Ala Gln Ala Ala
1090 1095 1100

Tyr Asn Ala Ala Val Ile Ala Ala Asn Asn Ala Phe Glu Trp Val Ala
1105 1110 1115 1120

Asp Lys Asp Asn Glu Asn Val Val Lys Leu Val Ser Asp Ala Gln Gly
1125 1130 1135

Arg Phe Glu Ile Thr Gly Leu Leu Ala Gly Thr Tyr Tyr Leu Glu Glu
1140 1145 1150

Thr Lys Gln Pro Ala Gly Tyr Ala Leu Leu Thr Ser Arg Gln Lys Phe
1155 1160 1165

Glu Val Thr Ala Thr Ser Tyr Ser Ala Thr Gly Gln Gly Ile Glu Tyr
1170 1175 1180

Thr Ala Gly Ser Gly Lys Asp Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys
1185 1190 1195 1200

Ile Thr Leu Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ala Thr Val Phe Ala
1205 1210 1215

Ala Asp Asn Val Ser Thr Ala Pro Asp Ala Val Thr Lys Thr Leu Thr
1220 1225 1230

Ile His Lys Leu Leu Leu Ser Glu Asp Asp Leu Lys Thr Trp Asp Thr
1235 1240 1245

Asn Gly Pro Lys Gly Tyr Asp Gly Thr Gln Ser Ser Leu Lys Asp Leu
1250 1255 1260

Thr Gly Val Val Ala Glu Glu Ile Pro Asn Val Tyr Phe Glu Leu Gln
1265 1270 1275 1280

Lys Tyr Asn Leu Thr Asp Gly Lys Glu Lys Glu Asn Leu Lys Asp Asp
1285 1290 1295

Ser Lys Trp Thr Thr Val His Gly Gly Leu Thr Thr Lys Asp Gly Leu
1300 1305 1310

Lys Ile Glu Thr Ser Thr Leu Lys Gly Val Tyr Arg Ile Arg Glu Asp
1315 1320 1325

Arg Thr Lys Thr Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly Gln Val Leu Thr Gly
1330 1335 1340

Ser Lys Ala Val Pro Ala Leu Val Thr Leu Pro Leu Val Asn Asn Asn
1345 1350 1355 1360

Gly Thr Val Ile Asp Ala His Val Phe Pro Lys Asn Ser Tyr Asn Lys
1365 1370 1375

Pro Val Val Asp Lys Arg Ile Ala Asp Thr Leu Asn Tyr Asn Asp Gln
1380 1385 1390

Asn Gly Leu Ser Ile Gly Thr Lys Ile Pro Tyr Val Val Asn Thr Thr
1395 1400 1405

Ile Pro Ser Asn Ala Thr Phe Ala Thr Ser Phe Trp Ser Asp Glu Met
1410 1415 1420

Thr Glu Gly Leu Thr Tyr Asn Glu Asp Val Thr Ile Thr Leu Asn Asn
1425 1430 1435 1440

Val Ala Met Asp Gln Ala Asp Tyr Glu Val Thr Lys Gly Asn Asn Gly
1445 1450 1455

Phe Asn Leu Lys Leu Thr Glu Ala Gly Leu Ala Lys Ile Asn Gly Lys
1460 1465 1470

Asp Ala Asp Gln Lys Ile Gln Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu Asn Ser
1475 1480 1485

Leu Ala Val Ala Asp Ile Pro Glu Ser Asn Asp Ile Thr Tyr His Tyr
1490 1495 1500

Gly Asn His Gln Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Thr Lys Pro Asn
1505 1510 1515 1520

Asn Gly Gln Ile Thr Val Thr Lys Thr Trp Asp Ser Gln Pro Ala Pro
1525 1530 1535

Glu Gly Val Lys Ala Thr Val Gln Leu Val Asn Ala Lys Thr Gly Glu
1540 1545 1550

Lys Val Gly Ala Pro Val Glu Leu Ser Glu Asn Asn Trp Thr Tyr Thr
1555 1560 1565

Trp Ser Gly Leu Asp Asn Ser Ile Glu Tyr Lys Val Glu Glu Glu Tyr
1570 1575 1580

Asn Gly Tyr Ser Ala Glu Tyr Thr Val Glu Ser Lys Gly Lys Leu Gly
1585 1590 1595 1600

Val Lys Asn Trp Lys Asp Asn Asn Pro Ala Pro Ile Asn Pro Glu Glu
1605 1610 1615

Pro Arg Val Lys Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys
1620 1625 1630

Asp Thr Arg Leu Glu Asn Ala Gln Phe Val Val Lys Lys Ala Asp Ser
1635 1640 1645

Asn Lys Tyr Ile Ala Phe Lys Ser Thr Ala Gln Gln Ala Ala Asp Glu
1650 1655 1660

Lys Ala Ala Ala Thr Ala Lys Gln Lys Leu Asp Ala Ala Val Ala Ala
1665 1670 1675 1680

Tyr Thr Asn Ala Ala Asp Lys Gln Ala Ala Gln Ala Leu Val Asp Gln
1685 1690 1695

Ala Gln Gln Glu Tyr Asn Val Ala Tyr Lys Glu Ala Lys Phe Gly Tyr
1700 1705 1710

Val Glu Val Ala Gly Lys Asp Glu Ala Met Val Leu Thr Ser Asn Thr
1715 1720 1725

Asp Gly Gln Phe Gln Ile Ser Gly Leu Ala Ala Gly Thr Tyr Lys Leu
1730 1735 1740

Glu Glu Ile Lys Ala Pro Glu Gly Phe Ala Lys Ile Asp Asp Val Glu
1745 1750 1755 1760

Phe Val Val Gly Ala Gly Ser Trp Asn Gln Gly Glu Phe Asn Tyr Leu
1765 1770 1775

Lys Asp Val Gln Lys Asn Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile
1780 1785 1790

Thr Leu Gly His His His His His His
1795 1800

<210> 18
<211> 5403
<212> AND
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Codificación secuencia SEQ ID NO: 17
<400> 18

atggctagcg cggaacaaaa aactaagaca cttacagttc ataaattatt gatgacagat 60

caagagcttg acgcttggaa ttctgatgcg attactactg caggttatga cggttcgcaa 120
aattttgaac agttcaaaca acttcaaggt gttccacaag gagtaaccga aatctctggt 180
gttgcattcg agttacagag ttatacgggt cctcaaggaa aagaacaaga aaatttaacg 240
aatgatgcgg tttggactgc ggttaataaa ggtgtgacga ctgaaacggg tgttaaattt 300
gatactgaag ttttacaagg gacatatcgt cttgtcgaag tacgtaaaga atcgacttat 360
gtcggtccaa atggtaaagt tttaacaggt atgaaagctg ttcctgcttt aattattctg 420
ccgcttgtaa accaaaatgg tgttgtagaa aatgcacatg tctatccaaa gaattctgaa 480
gacaaaccta cagcaacgaa aacatttgat actgcagcag gtttcgtaga tccaggtgaa 540
aaaggtttag caattggcac taaggtaccg tatattgtta caacaactat tccgaaaaac 600
tcaactcttg caacagcttt ctggtcagat gaaatgacag aaggtctaga ttataatggt 660
gatgtagttg ttaattataa tggtcaaccg cttgataatt ctcattacac attagaagca 720
ggtcataatg gctttatctt gaagttaaat gaaaaaggtc tggaagcaat caacggtaaa 780
gatgcagaag caacaattac gttgaagtat actgcaactt taaatgctct tgctgttgct 840
gatgtgccag aagcgaatga tgtaacattc cattatggaa acaacccagg tcatggtaac 900
actccaaaac caaacaaacc taaaaacggt gaacttacaa ttactaaaac atgggctgat 960
gctaaagatg ctcctatagc aggtgtagaa gtaacttttg atttggtaaa tgctcagaca 1020
ggtgaggtcg ttaaagtacc tggacatgaa acaggtattg tattgaatca aacaaataat 1080
tggacattta ctgctacagg tcttgataat aatacagaat ataaatttgt tgaacggaca 1140
attaagggat attctgcaga ttaccaaaca attactgaaa caggaaaaat tgctgttaaa 1200
aactggaaag atgaaaatcc agaaccaata aatcctgaag agccacgtgt aaaaacatat 1260
ggtaaaaaat tcgttaaggt tgaccaaaaa gacgaacgct taaaagaagc acaattcgtt 1320
gtgaagaatg agcaagggaa atatcttgca ctcaaatctg cagcacaaca agctgtaaat 1380
gagaaagctg ccgcagaagc gaaacaagcg ctagatgcag cgatagcagc ctatacaaat 1440
gctgcagata aaaatgcagc acaagctgta gtagatgctg cgcaaaaaac atataatgac 1500
aattacagag cagctagatt tggctatgta gaagtagaga gaaaagaaga tgcgttagtt 1560
cttacttcta acactgatgg tcaattccaa atttcaggtc ttgctgctgg aagctacacg 1620
ttggaagaaa caaaagctcc agaaggcttt gcaaaacttg gagatgtgaa gtttgaggtt 1680
ggagcaggtt cttggaatca aggtgatttc aattatttaa aagatgttca gaagaacgac 1740
gctacaaaag tagtcaacaa aaaaatcacg ggatccggca gcggtggcgg tggcgctgca 1800
acagtttttg cggctgggac gacaacaaca tctgttaccg ttcataaact attggcaaca 1860
gatggggata tggataaaat tgcaaatgag ttagaaacag gtaactatgc tggtaataaa 1920
gtgggtgttc tacctgcaaa tgcaaaagaa attgccggtg ttatgttcgt ttggacaaat 1980
actaataatg aaattattga tgaaaatggc caaactctag gagtgaatat tgatccacaa 2040
acatttaaac tctcaggggc aatgccggca actgcaatga aaaaattaac agaagctgaa 2100
ggagctaaat ttaacacggc aaatttacca gctgctaagt ataaaattta tgaaattcac 2160
agtttatcaa cttatgtcgg tgaagatgga gcaaccttaa caggttctaa agcagttcca 2220
attgaaattg aattaccatt gaacgatgtt gtggatgcgc atgtgtatcc aaaaaataca 2280
gaagcaaagc caaaaattga taaagatttc aaaggtaaag caaatccaga tacaccacgt 2340
gtagataaag atacacctgt gaaccaccaa gttggagatg ttgtagagta cgaaattgtt 2400
acaaaaattc cagcacttgc taattatgca acagcaaact ggagcgatag aatgactgaa 2460
ggtttggcat tcaacaaagg tacagtgaaa gtaactgttg atgatgttgc acttgaagca 2520
ggtgattatg ctctaacaga agtagcaact ggttttgatt tgaaattaac agatgctggt 2580
ttagctaaag tgaatgacca aaacgctgaa aaaactgtga aaatcactta ttcggcaaca 2640
ttgaatgaca aagcaattgt agaagtacca gaatctaatg atgtaacatt taactatggt 2700
aataatccag atcacgggaa tactccaaag ccgaataagc caaatgaaaa cggcgatttg 2760
acattgacca agacatgggt tgatgctaca ggtgcaccaa ttccggctgg agctgaagca 2820
acgttcgatt tggttaatgc tcagactggt aaagttgtac aaactgtaac tttgacaaca 2880
gacaaaaata cagttactgt taacggattg gataaaaata cagaatataa attcgttgaa 2940
cgtagtataa aagggtattc agcagattat caagaaatca ctacagctgg agaaattgct 3000
gtcaagaact ggaaagacga aaatccaaaa ccacttgatc caacagagcc aaaagttgtt 3060
acatatggta aaaagtttgt caaagttaat gataaagata atcgtttagc tggggcagaa 3120
tttgtaattg caaatgctga taatgctggt caatatttag cacgtaaagc agataaagtg 3180
agtcaagaag agaagcagtt ggttgttaca acaaaggatg ctttagatag agcagttgct 3240
gcttataacg ctcttactgc acaacaacaa actcagcaag aaaaagagaa agttgacaaa 3300
gctcaagctg cttataatgc tgctgtgatt gctgccaaca atgcatttga atgggtggca 3360
gataaggaca atgaaaatgt tgtgaaatta gtttctgatg cacaaggtcg ctttgaaatt 3420
acaggccttc ttgcaggtac atattactta gaagaaacaa aacagcctgc tggttatgca 3480
ttactaacta gccgtcagaa atttgaagtc actgcaactt cttattcagc gactggacaa 3540
ggcattgagt atactgctgg ttcaggtaaa gatgacgcta caaaagtagt caacaaaaaa 3600
atcactctcg agggcagcgg tggcggtggc gctgcaacag tttttgcggc ggacaatgtt 3660
agtacagcac cagatgctgt tactaaaact ttaacaatcc ataagttact gctctcagaa 3720
gatgatttaa agacttggga tacaaacggt cctaaaggat atgatggaac tcaatctagt 3780
ttaaaagatt taactggagt tgtagctgag gaaattccaa atgtatactt tgaattacaa 3840
aagtataatt tgactgatgg taaggaaaaa gaaaatctta aagatgatag taaatggaca 3900
acagttcatg gtggtttgac aactaaagat ggacttaaaa ttgaaaccag tactcttaaa 3960

ggtgtgtatc gtattcgtga ggatagaaca aagactacct atgttggtcc taatgggcaa 4020
gtattaacag gttcaaaagc cgtacctgct cttgtaactc ttccacttgt taacaataat 4080
ggtacagtaa ttgatgcaca tgttttccct aaaaattcat ataataaacc agttgtagat 4140
aaaagaattg ctgatacttt gaattataac gatcaaaatg gtctgtctat cggtactaaa 4200
atcccatatg ttgttaatac aacaattcca agtaatgcaa catttgcaac ttcattttgg 4260
tcagatgaaa tgacagaagg tctaacttat aatgaagatg taacaattac tttgaataat 4320
gtagctatgg atcaagctga ttatgaagtc actaaaggaa ataatggctt taacttaaaa 4380
ttaacagaag caggtttagc taaaattaat ggtaaggatg cagaccaaaa aatccaaatt 4440
acttactcag ctactttgaa ctcacttgct gttgcagaca ttcctgaaag taacgatatt 4500
acatatcatt acggaaatca tcaagatcat gggaatactc caaaaccaac taaacctaat 4560
aatggtcaaa ttacagtaac taagacatgg gacagtcaac ctgctcctga gggggtgaaa 4620
gcgactgttc aacttgtaaa tgccaagact ggtgagaaag tcggtgctcc tgtagaactt 4680
tcagaaaata attggacata tacttggagt ggtctagata attctattga atacaaagtt 4740
gaagaagaat ataatggata ctcagctgaa tacacagtag agagcaaagg gaagttgggg 4800
gtaaaaaact ggaaagataa taacccagct ccaatcaatc ctgaagaacc acgtgtaaaa 4860
acatacggta aaaagtttgt caaagtagac caaaaagata ctcgtctaga aaatgcgcag 4920
ttcgttgtta aaaaagcaga tagcaataaa tatattgcct ttaagtcaac tgcacaacaa 4980
gctgcagatg aaaaagcagc agcaactgca aaacaaaaat tggatgcagc ggtagcagct 5040
tacacaaatg ctgcagataa gcaagccgct caagctctag tagatcaagc acagcaagaa 5100
tacaatgtag cttacaaaga agccaaattt ggttatgttg aagtagctgg aaaagatgaa 5160
gcaatggttc ttacttctaa tacggatggt caattccaaa tttcaggtct tgctgctggt 5220
acttataaat tagaagaaat taaagctcca gaaggttttg cgaaaattga tgatgtagaa 5280
tttgttgttg gagcaggttc ttggaatcaa ggtgagttta attacttaaa agatgttcaa 5340
aagaatgacg ctacaaaagt agtcaacaaa aaaatcactc tcgagcacca ccaccaccac 5400
cac 5403

<210> 19
<211> 1801
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> RrgB II-III-I

<400> 19

```
Met Ala Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Asp Asn Val Ser Thr Ala
1               5                  10                  15

Pro Asp Ala Val Thr Lys Thr Leu Thr Ile His Lys Leu Leu Leu Ser
            20                  25                  30

Glu Asp Asp Leu Lys Thr Trp Asp Thr Asn Gly Pro Lys Gly Tyr Asp
        35                  40                  45

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

Ile Pro Asn Val Tyr Phe Glu Leu Gln Lys Tyr Asn Leu Thr Asp Gly
65                  70                  75                  80

Lys Glu Lys Glu Asn Leu Lys Asp Asp Ser Lys Trp Thr Thr Val His
                85                  90                  95

Gly Gly Leu Thr Thr Lys Asp Gly Leu Lys Ile Glu Thr Ser Thr Leu
            100                 105                 110

Lys Gly Val Tyr Arg Ile Arg Glu Asp Arg Thr Lys Thr Thr Tyr Val
        115                 120                 125

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

Val Thr Leu Pro Leu Val Asn Asn Asn Gly Thr Val Ile Asp Ala His
145                 150                 155                 160
```

```
Val Phe Pro Lys Asn Ser Tyr Asn Lys Pro Val Val Asp Lys Arg Ile
                165                 170                 175

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

Lys Ile Pro Tyr Val Val Asn Thr Thr Ile Pro Ser Asn Ala Thr Phe
        195                 200                 205

Ala Thr Ser Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly Leu Thr Tyr Asn
    210                 215                 220

Glu Asp Val Thr Ile Thr Leu Asn Asn Val Ala Met Asp Gln Ala Asp
225                 230                 235                 240

Tyr Glu Val Thr Lys Gly Asn Asn Gly Phe Asn Leu Lys Leu Thr Glu
                245                 250                 255

Ala Gly Leu Ala Lys Ile Asn Gly Lys Asp Ala Asp Gln Lys Ile Gln
            260                 265                 270

Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu Asn Ser Leu Ala Val Ala Asp Ile Pro
        275                 280                 285

Glu Ser Asn Asp Ile Thr Tyr His Tyr Gly Asn His Gln Asp His Gly
    290                 295                 300

Asn Thr Pro Lys Pro Thr Lys Pro Asn Asn Gly Gln Ile Thr Val Thr
305                 310                 315                 320

Lys Thr Trp Asp Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gly Val Lys Ala Thr Val
                325                 330                 335

Gln Leu Val Asn Ala Lys Thr Gly Glu Lys Val Gly Ala Pro Val Glu
            340                 345                 350

Leu Ser Glu Asn Asn Trp Thr Tyr Thr Trp Ser Gly Leu Asp Asn Ser
        355                 360                 365

Ile Glu Tyr Lys Val Glu Glu Glu Tyr Asn Gly Tyr Ser Ala Glu Tyr
    370                 375                 380

Thr Val Glu Ser Lys Gly Lys Leu Gly Val Lys Asn Trp Lys Asp Asn
385                 390                 395                 400

Asn Pro Ala Pro Ile Asn Pro Glu Glu Pro Arg Val Lys Thr Tyr Gly
                405                 410                 415

Lys Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys Asp Thr Arg Leu Glu Asn Ala
            420                 425                 430

Gln Phe Val Val Lys Lys Ala Asp Ser Asn Lys Tyr Ile Ala Phe Lys
        435                 440                 445

Ser Thr Ala Gln Gln Ala Ala Asp Glu Lys Ala Ala Ala Thr Ala Lys
    450                 455                 460

Gln Lys Leu Asp Ala Ala Val Ala Ala Tyr Thr Asn Ala Ala Asp Lys
465                 470                 475                 480

Gln Ala Ala Gln Ala Leu Val Asp Gln Ala Gln Gln Glu Tyr Asn Val
                485                 490                 495

Ala Tyr Lys Glu Ala Lys Phe Gly Tyr Val Glu Val Ala Gly Lys Asp
            500                 505                 510
```

Glu Ala Met Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln Phe Gln Ile Ser
515 520 525

Gly Leu Ala Ala Gly Thr Tyr Lys Leu Glu Glu Ile Lys Ala Pro Glu
530 535 540

Gly Phe Ala Lys Ile Asp Asp Val Glu Phe Val Val Gly Ala Gly Ser
545 550 555 560

Trp Asn Gln Gly Glu Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val Gln Lys Asn Asp
565 570 575

Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Gly Ser Gly Ser Gly Gly
580 585 590

Gly Gly Ala Glu Gln Lys Thr Lys Thr Leu Thr Val His Lys Leu Leu
595 600 605

Met Thr Asp Gln Glu Leu Asp Ala Trp Asn Ser Asp Ala Ile Thr Thr
610 615 620

Ala Gly Tyr Asp Gly Ser Gln Asn Phe Glu Gln Phe Lys Gln Leu Gln
625 630 635 640

Gly Val Pro Gln Gly Val Thr Glu Ile Ser Gly Val Ala Phe Glu Leu
645 650 655

Gln Ser Tyr Thr Gly Pro Gln Gly Lys Glu Gln Glu Asn Leu Thr Asn
660 665 670

Asp Ala Val Trp Thr Ala Val Asn Lys Gly Val Thr Thr Glu Thr Gly
675 680 685

Val Lys Phe Asp Thr Glu Val Leu Gln Gly Thr Tyr Arg Leu Val Glu
690 695 700

Val Arg Lys Glu Ser Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly Lys Val Leu Thr
705 710 715 720

Gly Met Lys Ala Val Pro Ala Leu Ile Ile Leu Pro Leu Val Asn Gln
725 730 735

Asn Gly Val Val Glu Asn Ala His Val Tyr Pro Lys Asn Ser Glu Asp
740 745 750

Lys Pro Thr Ala Thr Lys Thr Phe Asp Thr Ala Ala Gly Phe Val Asp
755 760 765

Pro Gly Glu Lys Gly Leu Ala Ile Gly Thr Lys Val Pro Tyr Ile Val
770 775 780

Thr Thr Thr Ile Pro Lys Asn Ser Thr Leu Ala Thr Ala Phe Trp Ser
785 790 795 800

Asp Glu Met Thr Glu Gly Leu Asp Tyr Asn Gly Asp Val Val Val Asn
805 810 815

Tyr Asn Gly Gln Pro Leu Asp Asn Ser His Tyr Thr Leu Glu Ala Gly
820 825 830

His Asn Gly Phe Ile Leu Lys Leu Asn Glu Lys Gly Leu Glu Ala Ile
835 840 845

Asn Gly Lys Asp Ala Glu Ala Thr Ile Thr Leu Lys Tyr Thr Ala Thr

```
    850                 855                 860

Leu Asn Ala Leu Ala Val Ala Asp Val Pro Glu Ala Asn Asp Val Thr
865                 870                 875                 880

Phe His Tyr Gly Asn Asn Pro Gly His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Asn
                885                 890                 895

Lys Pro Lys Asn Gly Glu Leu Thr Ile Thr Lys Thr Trp Ala Asp Ala
            900                 905                 910

Lys Asp Ala Pro Ile Ala Gly Val Glu Val Thr Phe Asp Leu Val Asn
        915                 920                 925

Ala Gln Thr Gly Glu Val Val Lys Val Pro Gly His Glu Thr Gly Ile
    930                 935                 940

Val Leu Asn Gln Thr Asn Asn Trp Thr Phe Thr Ala Thr Gly Leu Asp
945                 950                 955                 960

Asn Asn Thr Glu Tyr Lys Phe Val Glu Arg Thr Ile Lys Gly Tyr Ser
                965                 970                 975

Ala Asp Tyr Gln Thr Ile Thr Glu Thr Gly Lys Ile Ala Val Lys Asn
            980                 985                 990

Trp Lys Asp Glu Asn Pro Glu Pro Ile Asn Pro Glu Glu Pro Arg Val
        995                 1000                1005

Lys Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys Asp Glu Arg
    1010                1015                1020

Leu Lys Glu Ala Gln Phe Val Val Lys Asn Glu Gln Gly Lys Tyr Leu
1025                1030                1035                1040

Ala Leu Lys Ser Ala Ala Gln Gln Ala Val Asn Glu Lys Ala Ala Ala
                1045                1050                1055

Glu Ala Lys Gln Ala Leu Asp Ala Ala Ile Ala Ala Tyr Thr Asn Ala
            1060                1065                1070

Ala Asp Lys Asn Ala Ala Gln Ala Val Val Asp Ala Ala Gln Lys Thr
        1075                1080                1085

Tyr Asn Asp Asn Tyr Arg Ala Ala Arg Phe Gly Tyr Val Glu Val Glu
    1090                1095                1100

Arg Lys Glu Asp Ala Leu Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln Phe
1105                1110                1115                1120

Gln Ile Ser Gly Leu Ala Ala Gly Ser Tyr Thr Leu Glu Glu Thr Lys
                1125                1130                1135

Ala Pro Glu Gly Phe Ala Lys Leu Gly Asp Val Lys Phe Glu Val Gly
            1140                1145                1150

Ala Gly Ser Trp Asn Gln Gly Asp Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val Gln
        1155                1160                1165

Lys Asn Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Leu Gly Gly
    1170                1175                1180

Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Gly Thr Thr Thr
1185                1190                1195                1200
```

Thr Ser Val Thr Val His Lys Leu Leu Ala Thr Asp Gly Asp Met Asp
1205 1210 1215

Lys Ile Ala Asn Glu Leu Glu Thr Gly Asn Tyr Ala Gly Asn Lys Val
1220 1225 1230

Gly Val Leu Pro Ala Asn Ala Lys Glu Ile Ala Gly Val Met Phe Val
1235 1240 1245

Trp Thr Asn Thr Asn Asn Glu Ile Ile Asp Glu Asn Gly Gln Thr Leu
1250 1255 1260

Gly Val Asn Ile Asp Pro Gln Thr Phe Lys Leu Ser Gly Ala Met Pro
1265 1270 1275 1280

Ala Thr Ala Met Lys Lys Leu Thr Glu Ala Glu Gly Ala Lys Phe Asn
1285 1290 1295

Thr Ala Asn Leu Pro Ala Ala Lys Tyr Lys Ile Tyr Glu Ile His Ser
1300 1305 1310

Leu Ser Thr Tyr Val Gly Glu Asp Gly Ala Thr Leu Thr Gly Ser Lys
1315 1320 1325

Ala Val Pro Ile Glu Ile Glu Leu Pro Leu Asn Asp Val Val Asp Ala
1330 1335 1340

His Val Tyr Pro Lys Asn Thr Glu Ala Lys Pro Lys Ile Asp Lys Asp
1345 1350 1355 1360

Phe Lys Gly Lys Ala Asn Pro Asp Thr Pro Arg Val Asp Lys Asp Thr
1365 1370 1375

Pro Val Asn His Gln Val Gly Asp Val Val Glu Tyr Glu Ile Val Thr
1380 1385 1390

Lys Ile Pro Ala Leu Ala Asn Tyr Ala Thr Ala Asn Trp Ser Asp Arg
1395 1400 1405

Met Thr Glu Gly Leu Ala Phe Asn Lys Gly Thr Val Lys Val Thr Val
1410 1415 1420

Asp Asp Val Ala Leu Glu Ala Gly Asp Tyr Ala Leu Thr Glu Val Ala
1425 1430 1435 1440

Thr Gly Phe Asp Leu Lys Leu Thr Asp Ala Gly Leu Ala Lys Val Asn
1445 1450 1455

Asp Gln Asn Ala Glu Lys Thr Val Lys Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu
1460 1465 1470

Asn Asp Lys Ala Ile Val Glu Val Pro Glu Ser Asn Asp Val Thr Phe
1475 1480 1485

Asn Tyr Gly Asn Asn Pro Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Asn Lys
1490 1495 1500

Pro Asn Glu Asn Gly Asp Leu Thr Leu Thr Lys Thr Trp Val Asp Ala
1505 1510 1515 1520

Thr Gly Ala Pro Ile Pro Ala Gly Ala Glu Ala Thr Phe Asp Leu Val
1525 1530 1535

Asn Ala Gln Thr Gly Lys Val Val Gln Thr Val Thr Leu Thr Thr Asp
1540 1545 1550

```
Lys Asn Thr Val Thr Val Asn Gly Leu Asp Lys Asn Thr Glu Tyr Lys
        1555                1560                1565

Phe Val Glu Arg Ser Ile Lys Gly Tyr Ser Ala Asp Tyr Gln Glu Ile
    1570                1575                1580

Thr Thr Ala Gly Glu Ile Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu Asn Pro
1585                1590                1595                1600

Lys Pro Leu Asp Pro Thr Glu Pro Lys Val Val Thr Tyr Gly Lys Lys
                1605                1610                1615

Phe Val Lys Val Asn Asp Lys Asp Asn Arg Leu Ala Gly Ala Glu Phe
            1620                1625                1630

Val Ile Ala Asn Ala Asp Asn Ala Gly Gln Tyr Leu Ala Arg Lys Ala
        1635                1640                1645

Asp Lys Val Ser Gln Glu Glu Lys Gln Leu Val Val Thr Thr Lys Asp
    1650                1655                1660

Ala Leu Asp Arg Ala Val Ala Ala Tyr Asn Ala Leu Thr Ala Gln Gln
1665                1670                1675                1680

Gln Thr Gln Gln Glu Lys Glu Lys Val Asp Lys Ala Gln Ala Ala Tyr
                1685                1690                1695

Asn Ala Ala Val Ile Ala Ala Asn Asn Ala Phe Glu Trp Val Ala Asp
            1700                1705                1710

Lys Asp Asn Glu Asn Val Val Lys Leu Val Ser Asp Ala Gln Gly Arg
        1715                1720                1725

Phe Glu Ile Thr Gly Leu Leu Ala Gly Thr Tyr Tyr Leu Glu Glu Thr
    1730                1735                1740

Lys Gln Pro Ala Gly Tyr Ala Leu Leu Thr Ser Arg Gln Lys Phe Glu
1745                1750                1755                1760

Val Thr Ala Thr Ser Tyr Ser Ala Thr Gly Gln Gly Ile Glu Tyr Thr
                1765                1770                1775

Ala Gly Ser Gly Lys Asp Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile
            1780                1785                1790

Thr Leu Gly His His His His His His
        1795                1800
```

<210> 20
<211> 5403
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Codificación secuencia SEQ ID NO: 19

<400> 20

```
atggctagcg ctgcaacagt ttttgcggcg gacaatgtta gtacagcacc agatgctgtt   60
actaaaactt taacaatcca taagttactg ctctcagaag atgatttaaa gacttgggat   120
acaaacggtc ctaaaggata tgatggaact caatctagtt taaaagattt aactggagtt   180
gtagctgagg aaattccaaa tgtatacttt gaattacaaa agtataattt gactgatggt   240
aaggaaaaag aaaatcttaa agatgatagt aaatggacaa cagttcatgg tggtttgaca   300
actaaagatg gacttaaaat tgaaaccagt actcttaaag gtgtgtatcg tattcgtgag   360
gatagaacaa agactaccta tgttggtcct aatgggcaag tattaacagg ttcaaaagcc   420
```

gtacctgctc ttgtaactct tccacttgtt aacaataatg gtacagtaat tgatgcacat 480
gttttcccta aaaattcata taataaacca gttgtagata aaagaattgc tgatactttg 540
aattataacg atcaaaatgg tctgtctatc ggtactaaaa tcccatatgt tgttaataca 600
acaattccaa gtaatgcaac atttgcaact tcattttggt cagatgaaat gacagaaggt 660
ctaacttata atgaagatgt aacaattact ttgaataatg tagctatgga tcaagctgat 720
tatgaagtca ctaaaggaaa taatggcttt aacttaaaat taacagaagc aggtttagct 780
aaaattaatg gtaaggatgc agaccaaaaa atccaaatta cttactcagc tactttgaac 840
tcacttgctg ttgcagacat tcctgaaagt aacgatatta catatcatta cggaaatcat 900
caagatcatg ggaatactcc aaaaccaact aaacctaata atggtcaaat tacagtaact 960
aagacatggg acagtcaacc tgctcctgag ggggtgaaag cgactgttca acttgtaaat 1020
gccaagactg gtgagaaagt cggtgctcct gtagaacttt cagaaaataa ttggacatat 1080
acttggagtg gtctagataa ttctattgaa tacaaagttg aagaagaata taatggatac 1140
tcagctgaat acacagtaga gagcaaaggg aagttggggg taaaaaactg gaaagataat 1200
aacccagctc caatcaatcc tgaagaacca cgtgtaaaaa catacggtaa aaagtttgtc 1260
aaagtagacc aaaaagatac tcgtctagaa aatgcgcagt tcgttgttaa aaaagcagat 1320
agcaataaat atattgcctt taagtcaact gcacaacaag ctgcagatga aaaagcagca 1380
gcaactgcaa aacaaaaatt ggatgcagcg gtagcagctt acacaaatgc tgcagataag 1440
caagccgctc aagctctagt agatcaagca cagcaagaat acaatgtagc ttacaaagaa 1500
gccaaatttg gttatgttga agtagctgga aaagatgaag caatggttct tacttctaat 1560
acggatggtc aattccaaat ttcaggtctt gctgctggta cttataaatt agaagaaatt 1620
aaagctccag aaggttttgc gaaaattgat gatgtagaat ttgttgttgg agcaggttct 1680
tggaatcaag gtgagtttaa ttacttaaaa gatgttcaaa agaatgacgc tacaaaagta 1740
gtcaacaaaa aaatcactgg atccggcagc ggtggcggtg gcgcggaaca aaaaactaag 1800
acacttacag ttcataaatt attgatgaca gatcaagagc ttgacgcttg gaattctgat 1860
gcgattacta ctgcaggtta tgacggttcg caaaattttg aacagttcaa acaacttcaa 1920
ggtgttccac aaggagtaac cgaaatctct ggtgttgcat tcgagttaca gagttatacg 1980
ggtcctcaag gaaaagaaca agaaaattta acgaatgatg cggtttggac tgcggttaat 2040
aaaggtgtga cgactgaaac gggtgttaaa tttgatactg aagttttaca agggacatat 2100
cgtcttgtcg aagtacgtaa agaatcgact tatgtcggtc caaatggtaa agttttaaca 2160
ggtatgaaag ctgttcctgc tttaattatt ctgccgcttg taaaccaaaa tggtgttgta 2220
gaaaatgcac atgtctatcc aaagaattct gaagacaaac ctacagcaac gaaaacattt 2280
gatactgcag caggtttcgt agatccaggt gaaaaaggtt tagcaattgg cactaaggta 2340
ccgtatattg ttacaacaac tattccgaaa aactcaactc ttgcaacagc tttctggtca 2400
gatgaaatga cagaaggtct agattataat ggtgatgtag ttgttaatta taatggtcaa 2460
ccgcttgata attctcatta cacattagaa gcaggtcata atggctttat cttgaagtta 2520
aatgaaaaag gtctggaagc aatcaacggt aaagatgcag aagcaacaat tacgttgaag 2580
tatactgcaa ctttaaatgc tcttgctgtt gctgatgtgc cagaagcgaa tgatgtaaca 2640
ttccattatg gaaacaaccc aggtcatggt aacactccaa aaccaaacaa acctaaaaac 2700
ggtgaactta caattactaa aacatgggct gatgctaaag atgctcctat agcaggtgta 2760
gaagtaactt ttgatttggt aaatgctcag acaggtgagg tcgttaaagt acctggacat 2820
gaaacaggta ttgtattgaa tcaaacaaat aattggacat ttactgctac aggtcttgat 2880
aataatacag aatataaatt tgttgaacgg acaattaagg gatattctgc agattaccaa 2940
acaattactg aaacaggaaa aattgctgtt aaaaactgga aagatgaaaa tccagaacca 3000
ataaatcctg aagagccacg tgtaaaaaca tatggtaaaa aattcgttaa ggttgaccaa 3060
aaagacgaac gcttaaaaga agcacaattc gttgtgaaga atgagcaagg gaaatatctt 3120
gcactcaaat ctgcagcaca acaagctgta aatgagaaag ctgccgcaga agcgaaacaa 3180
gcgctagatg cagcgatagc agcctataca aatgctgcag ataaaaatgc agcacaagct 3240
gtagtagatg ctgcgcaaaa aacatataat gacaattaca gagcagctag atttggctat 3300
gtagaagtag agagaaaaga agatgcgtta gttcttactt ctaacactga tggtcaattc 3360
caaatttcag gtcttgctgc tggaagctac acgttggaag aaacaaaagc tccagaaggc 3420
tttgcaaaac ttggagatgt gaagtttgag gttggagcag gttcttggaa tcaaggtgat 3480
ttcaattatt taaaagatgt tcagaagaac gacgctacaa aagtagtcaa caaaaaatc 3540
acgctcgagg gcagcggtgg cggtggcgct gcaacagttt ttgcggctgg gacgacaaca 3600
acatctgtta ccgttcataa actattggca acagatgggg atatggataa aattgcaaat 3660
gagttagaaa caggtaacta tgctggtaat aaagtgggtg ttctacctgc aaatgcaaaa 3720
gaaattgccg gtgttatgtt cgtttggaca aatactaata atgaaattat tgatgaaaat 3780
ggccaaactc taggagtgaa tattgatcca caaacattta aactctcagg ggcaatgccg 3840
gcaactgcaa tgaaaaaatt aacagaagct gaaggagcta aatttaacac ggcaaattta 3900
ccagctgcta agtataaaat ttatgaaatt cacagtttat caacttatgt cggtgaagat 3960
ggagcaacct taacaggttc taaagcagtt ccaattgaaa ttgaattacc attgaacgat 4020
gttgtggatg cgcatgtgta tccaaaaaat acagaagcaa agccaaaaat tgataaagat 4080
ttcaaaggta aagcaaatcc agatacacca cgtgtagata aagatacacc tgtgaaccac 4140
caagttggag atgttgtaga gtacgaaatt gttacaaaaa ttccagcact tgctaattat 4200
gcaacagcaa actggagcga tagaatgact gaaggtttgg cattcaacaa aggtacagtg 4260
aaagtaactg ttgatgatgt tgcacttgaa gcaggtgatt atgctctaac agaagtagca 4320

```
actggttttg atttgaaatt aacagatgct ggtttagcta aagtgaatga ccaaaacgct   4380
gaaaaaactg tgaaaatcac ttattcggca acattgaatg acaaagcaat tgtagaagta   4440
ccagaatcta atgatgtaac atttaactat ggtaataatc cagatcacgg gaatactcca   4500
aagccgaata agccaaatga aaacggcgat ttgacattga ccaagacatg ggttgatgct   4560
acaggtgcac caattccggc tggagctgaa gcaacgttcg atttggttaa tgctcagact   4620
ggtaaagttg tacaaactgt aactttgaca acagacaaaa atacagttac tgttaacgga   4680
ttggataaaa atacagaata taaattcgtt gaacgtagta taaaagggta ttcagcagat   4740
tatcaagaaa tcactacagc tggagaaatt gctgtcaaga actggaaaga cgaaaatcca   4800
aaaccacttg atccaacaga gccaaaagtt gttacatatg gtaaaaagtt tgtcaaagtt   4860
aatgataaag ataatcgttt agctggggca gaatttgtaa ttgcaaatgc tgataatgct   4920
ggtcaatatt tagcacgtaa agcagataaa gtgagtcaag aagagaagca gttggttgtt   4980
acaacaaagg atgctttaga tagagcagtt gctgcttata acgctcttac tgcacaacaa   5040
caaactcagc aagaaaaaga gaaagttgac aaagctcaag ctgcttataa tgctgctgtg   5100
attgctgcca acaatgcatt tgaatgggtg gcagataagg acaatgaaaa tgttgtgaaa   5160
ttagtttctg atgcacaagg tcgctttgaa attacaggcc ttcttgcagg tacatattac   5220
ttagaagaaa caaaacagcc tgctggttat gcattactaa ctagccgtca gaaatttgaa   5280
gtcactgcaa cttcttattc agcgactgga caaggcattg agtatactgc tggttcaggt   5340
aaagatgacg ctacaaaagt agtcaacaaa aaaatcactc tcgagcacca ccaccaccac   5400
cac                                                                5403
```

<210> 21
<211> 1801
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> RrgB II-I-III

<400> 21

```
Met Ala Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Asp Asn Val Ser Thr Ala
1               5                  10                  15

Pro Asp Ala Val Thr Lys Thr Leu Thr Ile His Lys Leu Leu Leu Ser
            20                  25                  30

Glu Asp Asp Leu Lys Thr Trp Asp Thr Asn Gly Pro Lys Gly Tyr Asp
        35                  40                  45

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

Ile Pro Asn Val Tyr Phe Glu Leu Gln Lys Tyr Asn Leu Thr Asp Gly
65                  70                  75                  80

Lys Glu Lys Glu Asn Leu Lys Asp Asp Ser Lys Trp Thr Thr Val His
                85                  90                  95

Gly Gly Leu Thr Thr Lys Asp Gly Leu Lys Ile Glu Thr Ser Thr Leu
            100                 105                 110

Lys Gly Val Tyr Arg Ile Arg Glu Asp Arg Thr Lys Thr Thr Tyr Val
        115                 120                 125

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

Val Thr Leu Pro Leu Val Asn Asn Asn Gly Thr Val Ile Asp Ala His
145                 150                 155                 160

Val Phe Pro Lys Asn Ser Tyr Asn Lys Pro Val Val Asp Lys Arg Ile
                165                 170                 175

Ala Asp Thr Leu Asn Tyr Asn Asp Gln Asn Gly Leu Ser Ile Gly Thr
            180                 185                 190
```

```
Lys Ile Pro Tyr Val Val Asn Thr Thr Ile Pro Ser Asn Ala Thr Phe
        195                 200                 205

Ala Thr Ser Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly Leu Thr Tyr Asn
    210                 215                 220

Glu Asp Val Thr Ile Thr Leu Asn Asn Val Ala Met Asp Gln Ala Asp
225                 230                 235                 240

Tyr Glu Val Thr Lys Gly Asn Asn Gly Phe Asn Leu Lys Leu Thr Glu
                245                 250                 255

Ala Gly Leu Ala Lys Ile Asn Gly Lys Asp Ala Asp Gln Lys Ile Gln
            260                 265                 270

Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu Asn Ser Leu Ala Val Ala Asp Ile Pro
        275                 280                 285

Glu Ser Asn Asp Ile Thr Tyr His Tyr Gly Asn His Gln Asp His Gly
    290                 295                 300

Asn Thr Pro Lys Pro Thr Lys Pro Asn Asn Gly Gln Ile Thr Val Thr
305                 310                 315                 320

Lys Thr Trp Asp Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gly Val Lys Ala Thr Val
                325                 330                 335

Gln Leu Val Asn Ala Lys Thr Gly Glu Lys Val Gly Ala Pro Val Glu
            340                 345                 350

Leu Ser Glu Asn Asn Trp Thr Tyr Thr Trp Ser Gly Leu Asp Asn Ser
        355                 360                 365

Ile Glu Tyr Lys Val Glu Glu Glu Tyr Asn Gly Tyr Ser Ala Glu Tyr
    370                 375                 380

Thr Val Glu Ser Lys Gly Lys Leu Gly Val Lys Asn Trp Lys Asp Asn
385                 390                 395                 400

Asn Pro Ala Pro Ile Asn Pro Glu Glu Pro Arg Val Lys Thr Tyr Gly
                405                 410                 415

Lys Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys Asp Thr Arg Leu Glu Asn Ala
            420                 425                 430

Gln Phe Val Val Lys Lys Ala Asp Ser Asn Lys Tyr Ile Ala Phe Lys
        435                 440                 445

Ser Thr Ala Gln Gln Ala Ala Asp Glu Lys Ala Ala Ala Thr Ala Lys
    450                 455                 460

Gln Lys Leu Asp Ala Ala Val Ala Ala Tyr Thr Asn Ala Ala Asp Lys
465                 470                 475                 480

Gln Ala Ala Gln Ala Leu Val Asp Gln Ala Gln Gln Glu Tyr Asn Val
                485                 490                 495

Ala Tyr Lys Glu Ala Lys Phe Gly Tyr Val Glu Val Ala Gly Lys Asp
            500                 505                 510

Glu Ala Met Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln Phe Gln Ile Ser
        515                 520                 525

Gly Leu Ala Ala Gly Thr Tyr Lys Leu Glu Glu Ile Lys Ala Pro Glu
    530                 535                 540
```

```
Gly Phe Ala Lys Ile Asp Asp Val Glu Phe Val Val Gly Ala Gly Ser
545                 550                 555                 560

Trp Asn Gln Gly Glu Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val Gln Lys Asn Asp
                565                 570                 575

Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Gly Ser Gly Ser Gly Gly
            580                 585                 590

Gly Gly Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Gly Thr Thr Thr Thr Ser Val
        595                 600                 605

Thr Val His Lys Leu Leu Ala Thr Asp Gly Asp Met Asp Lys Ile Ala
    610                 615                 620

Asn Glu Leu Glu Thr Gly Asn Tyr Ala Gly Asn Lys Val Gly Val Leu
625                 630                 635                 640

Pro Ala Asn Ala Lys Glu Ile Ala Gly Val Met Phe Val Trp Thr Asn
                645                 650                 655

Thr Asn Asn Glu Ile Ile Asp Glu Asn Gly Gln Thr Leu Gly Val Asn
            660                 665                 670

Ile Asp Pro Gln Thr Phe Lys Leu Ser Gly Ala Met Pro Ala Thr Ala
        675                 680                 685

Met Lys Lys Leu Thr Glu Ala Glu Gly Ala Lys Phe Asn Thr Ala Asn
    690                 695                 700

Leu Pro Ala Ala Lys Tyr Lys Ile Tyr Glu Ile His Ser Leu Ser Thr
705                 710                 715                 720

Tyr Val Gly Glu Asp Gly Ala Thr Leu Thr Gly Ser Lys Ala Val Pro
                725                 730                 735

Ile Glu Ile Glu Leu Pro Leu Asn Asp Val Val Asp Ala His Val Tyr
            740                 745                 750

Pro Lys Asn Thr Glu Ala Lys Pro Lys Ile Asp Lys Asp Phe Lys Gly
        755                 760                 765

Lys Ala Asn Pro Asp Thr Pro Arg Val Asp Lys Asp Thr Pro Val Asn
    770                 775                 780

His Gln Val Gly Asp Val Val Glu Tyr Glu Ile Val Thr Lys Ile Pro
785                 790                 795                 800

Ala Leu Ala Asn Tyr Ala Thr Ala Asn Trp Ser Asp Arg Met Thr Glu
                805                 810                 815

Gly Leu Ala Phe Asn Lys Gly Thr Val Lys Val Thr Val Asp Asp Val
            820                 825                 830

Ala Leu Glu Ala Gly Asp Tyr Ala Leu Thr Glu Val Ala Thr Gly Phe
        835                 840                 845

Asp Leu Lys Leu Thr Asp Ala Gly Leu Ala Lys Val Asn Asp Gln Asn
    850                 855                 860

Ala Glu Lys Thr Val Lys Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu Asn Asp Lys
865                 870                 875                 880

Ala Ile Val Glu Val Pro Glu Ser Asn Asp Val Thr Phe Asn Tyr Gly
```

885 890 895

Asn Asn Pro Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Asn Lys Pro Asn Glu
900 905 910

Asn Gly Asp Leu Thr Leu Thr Lys Thr Trp Val Asp Ala Thr Gly Ala
915 920 925

Pro Ile Pro Ala Gly Ala Glu Ala Thr Phe Asp Leu Val Asn Ala Gln
930 935 940

Thr Gly Lys Val Val Gln Thr Val Thr Leu Thr Thr Asp Lys Asn Thr
945 950 955 960

Val Thr Val Asn Gly Leu Asp Lys Asn Thr Glu Tyr Lys Phe Val Glu
965 970 975

Arg Ser Ile Lys Gly Tyr Ser Ala Asp Tyr Gln Glu Ile Thr Thr Ala
980 985 990

Gly Glu Ile Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu Asn Pro Lys Pro Leu
995 1000 1005

Asp Pro Thr Glu Pro Lys Val Val Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys
1010 1015 1020

Val Asn Asp Lys Asp Asn Arg Leu Ala Gly Ala Glu Phe Val Ile Ala
1025 1030 1035 1040

Asn Ala Asp Asn Ala Gly Gln Tyr Leu Ala Arg Lys Ala Asp Lys Val
1045 1050 1055

Ser Gln Glu Glu Lys Gln Leu Val Val Thr Thr Lys Asp Ala Leu Asp
1060 1065 1070

Arg Ala Val Ala Ala Tyr Asn Ala Leu Thr Ala Gln Gln Gln Thr Gln
1075 1080 1085

Gln Glu Lys Glu Lys Val Asp Lys Ala Gln Ala Ala Tyr Asn Ala Ala
1090 1095 1100

Val Ile Ala Ala Asn Asn Ala Phe Glu Trp Val Ala Asp Lys Asp Asn
1105 1110 1115 1120

Glu Asn Val Val Lys Leu Val Ser Asp Ala Gln Gly Arg Phe Glu Ile
1125 1130 1135

Thr Gly Leu Leu Ala Gly Thr Tyr Tyr Leu Glu Glu Thr Lys Gln Pro
1140 1145 1150

Ala Gly Tyr Ala Leu Leu Thr Ser Arg Gln Lys Phe Glu Val Thr Ala
1155 1160 1165

Thr Ser Tyr Ser Ala Thr Gly Gln Gly Ile Glu Tyr Thr Ala Gly Ser
1170 1175 1180

Gly Lys Asp Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Leu Gly
1185 1190 1195 1200

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Glu Gln Lys Thr Lys Thr Leu Thr Val
1205 1210 1215

His Lys Leu Leu Met Thr Asp Gln Glu Leu Asp Ala Trp Asn Ser Asp
1220 1225 1230

Ala Ile Thr Thr Ala Gly Tyr Asp Gly Ser Gln Asn Phe Glu Gln Phe
1235 1240 1245

Lys Gln Leu Gln Gly Val Pro Gln Gly Val Thr Glu Ile Ser Gly Val
1250 1255 1260

Ala Phe Glu Leu Gln Ser Tyr Thr Gly Pro Gln Gly Lys Glu Gln Glu
1265 1270 1275 1280

Asn Leu Thr Asn Asp Ala Val Trp Thr Ala Val Asn Lys Gly Val Thr
1285 1290 1295

Thr Glu Thr Gly Val Lys Phe Asp Thr Glu Val Leu Gln Gly Thr Tyr
1300 1305 1310

Arg Leu Val Glu Val Arg Lys Glu Ser Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly
1315 1320 1325

Lys Val Leu Thr Gly Met Lys Ala Val Pro Ala Leu Ile Ile Leu Pro
1330 1335 1340

Leu Val Asn Gln Asn Gly Val Val Glu Asn Ala His Val Tyr Pro Lys
1345 1350 1355 1360

Asn Ser Glu Asp Lys Pro Thr Ala Thr Lys Thr Phe Asp Thr Ala Ala
1365 1370 1375

Gly Phe Val Asp Pro Gly Glu Lys Gly Leu Ala Ile Gly Thr Lys Val
1380 1385 1390

Pro Tyr Ile Val Thr Thr Thr Ile Pro Lys Asn Ser Thr Leu Ala Thr
1395 1400 1405

Ala Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly Leu Asp Tyr Asn Gly Asp
1410 1415 1420

Val Val Val Asn Tyr Asn Gly Gln Pro Leu Asp Asn Ser His Tyr Thr
1425 1430 1435 1440

Leu Glu Ala Gly His Asn Gly Phe Ile Leu Lys Leu Asn Glu Lys Gly
1445 1450 1455

Leu Glu Ala Ile Asn Gly Lys Asp Ala Glu Ala Thr Ile Thr Leu Lys
1460 1465 1470

Tyr Thr Ala Thr Leu Asn Ala Leu Ala Val Ala Asp Val Pro Glu Ala
1475 1480 1485

Asn Asp Val Thr Phe His Tyr Gly Asn Asn Pro Gly His Gly Asn Thr
1490 1495 1500

Pro Lys Pro Asn Lys Pro Lys Asn Gly Glu Leu Thr Ile Thr Lys Thr
1505 1510 1515 1520

Trp Ala Asp Ala Lys Asp Ala Pro Ile Ala Gly Val Glu Val Thr Phe
1525 1530 1535

Asp Leu Val Asn Ala Gln Thr Gly Glu Val Val Lys Val Pro Gly His
1540 1545 1550

Glu Thr Gly Ile Val Leu Asn Gln Thr Asn Asn Trp Thr Phe Thr Ala
1555 1560 1565

Thr Gly Leu Asp Asn Asn Thr Glu Tyr Lys Phe Val Glu Arg Thr Ile
1570 1575 1580

```
Lys Gly Tyr Ser Ala Asp Tyr Gln Thr Ile Thr Glu Thr Gly Lys Ile
1585                1590                1595                1600

Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu Asn Pro Glu Pro Ile Asn Pro Glu
                    1605                1610                1615

Glu Pro Arg Val Lys Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys Val Asp Gln
            1620                1625                1630

Lys Asp Glu Arg Leu Lys Glu Ala Gln Phe Val Val Lys Asn Glu Gln
        1635                1640                1645

Gly Lys Tyr Leu Ala Leu Lys Ser Ala Ala Gln Gln Ala Val Asn Glu
    1650                1655                1660

Lys Ala Ala Ala Glu Ala Lys Gln Ala Leu Asp Ala Ala Ile Ala Ala
1665                1670                1675                1680

Tyr Thr Asn Ala Ala Asp Lys Asn Ala Ala Gln Ala Val Val Asp Ala
                    1685                1690                1695

Ala Gln Lys Thr Tyr Asn Asp Asn Tyr Arg Ala Ala Arg Phe Gly Tyr
            1700                1705                1710

Val Glu Val Glu Arg Lys Glu Asp Ala Leu Val Leu Thr Ser Asn Thr
        1715                1720                1725

Asp Gly Gln Phe Gln Ile Ser Gly Leu Ala Ala Gly Ser Tyr Thr Leu
    1730                1735                1740

Glu Glu Thr Lys Ala Pro Glu Gly Phe Ala Lys Leu Gly Asp Val Lys
1745                1750                1755                1760

Phe Glu Val Gly Ala Gly Ser Trp Asn Gln Gly Asp Phe Asn Tyr Leu
                    1765                1770                1775

Lys Asp Val Gln Lys Asn Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile
            1780                1785                1790

Thr Leu Gly His His His His His His
        1795                1800
```

<210> 22
<211> 5403
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Codificación secuencia SEQ ID NO: 21

<400> 22

```
atggctagcg ctgcaacagt ttttgcggcg gacaatgtta gtacagcacc agatgctgtt   60
actaaaactt taacaatcca taagttactg ctctcagaag atgatttaaa gacttgggat   120
acaaacggtc ctaaaggata tgatggaact caatctagtt taaaagattt aactggagtt   180
gtagctgagg aaattccaaa tgtatacttt gaattacaaa agtataattt gactgatggt   240
aaggaaaaag aaaatcttaa agatgatagt aaatggacaa cagttcatgg tggtttgaca   300
actaaagatg gacttaaaat tgaaaccagt actcttaaag gtgtgtatcg tattcgtgag   360
gatagaacaa agactaccta tgttggtcct aatgggcaag tattaacagg ttcaaaagcc   420
gtacctgctc ttgtaactct tccacttgtt aacaataatg gtacagtaat tgatgcacat   480
gttttcccta aaaattcata taataaacca gttgtagata aaagaattgc tgatactttg   540
aattataacg atcaaaatgg tctgtctatc ggtactaaaa tcccatatgt tgttaataca   600
acaattccaa gtaatgcaac atttgcaact tcattttggt cagatgaaat gacagaaggt   660
ctaacttata atgaagatgt aacaattact ttgaataatg tagctatgga tcaagctgat   720
tatgaagtca ctaaaggaaa taatggcttt aacttaaaat taacagaagc aggtttagct   780
```

aaaattaatg gtaaggatgc agaccaaaaa atccaaatta cttactcagc tactttgaac 840
tcacttgctg ttgcagacat tcctgaaagt aacgatatta catatcatta cggaaatcat 900
caagatcatg ggaatactcc aaaaccaact aaacctaata atggtcaaat tacagtaact 960
aagacatggg acagtcaacc tgctcctgag ggggtgaaag cgactgttca acttgtaaat 1020
gccaagactg gtgagaaagt cggtgctcct gtagaacttt cagaaaataa ttggacatat 1080
acttggagtg gtctagataa ttctattgaa tacaaagttg aagaagaata taatggatac 1140
tcagctgaat acacagtaga gagcaaaggg aagttggggg taaaaaactg gaaagataat 1200
aacccagctc caatcaatcc tgaagaacca cgtgtaaaaa catacggtaa aaagtttgtc 1260
aaagtagacc aaaaagatac tcgtctagaa aatgcgcagt tcgttgttaa aaaagcagat 1320
agcaataaat atattgcctt taagtcaact gcacaacaag ctgcagatga aaaagcagca 1380
gcaactgcaa aacaaaaatt ggatgcagcg gtagcagctt acacaaatgc tgcagataag 1440
caagccgctc aagctctagt agatcaagca cagcaagaat acaatgtagc ttacaaagaa 1500
gccaaatttg gttatgttga agtagctgga aaagatgaag caatggttct tacttctaat 1560
acggatggtc aattccaaat ttcaggtctt gctgctggta cttataaatt agaagaaatt 1620
aaagctccag aaggttttgc gaaaattgat gatgtagaat ttgttgttgg agcaggttct 1680
tggaatcaag gtgagtttaa ttacttaaaa gatgttcaaa agaatgacgc tacaaaagta 1740
gtcaacaaaa aaatcactgg atccggcagc ggtggcggtg gcgctgcaac agtttttgcg 1800
gctgggacga caacaacatc tgttaccgtt cataaactat tggcaacaga tggggatatg 1860
gataaaattg caaatgagtt agaaacaggt aactatgctg gtaataaagt gggtgttcta 1920
cctgcaaatg caaaagaaat tgccggtgtt atgttcgttt ggacaaatac taataatgaa 1980
attattgatg aaaatggcca aactctagga gtgaatattg atccacaaac atttaaactc 2040
tcaggggcaa tgccggcaac tgcaatgaaa aaattaacag aagctgaagg agctaaattt 2100
aacacggcaa atttaccagc tgctaagtat aaaatttatg aaattcacag tttatcaact 2160
tatgtcggtg aagatggagc aaccttaaca ggttctaaag cagttccaat tgaaattgaa 2220
ttaccattga acgatgttgt ggatgcgcat gtgtatccaa aaaatacaga agcaaagcca 2280
aaaattgata aagatttcaa aggtaaagca aatccagata caccacgtgt agataaagat 2340
acacctgtga accaccaagt tggagatgtt gtagagtacg aaattgttac aaaaattcca 2400
gcacttgcta attatgcaac agcaaactgg agcgatagaa tgactgaagg tttggcattc 2460
aacaaaggta cagtgaaagt aactgttgat gatgttgcac ttgaagcagg tgattatgct 2520
ctaacagaag tagcaactgg ttttgatttg aaattaacag atgctggttt agctaaagtg 2580
aatgaccaaa acgctgaaaa aactgtgaaa atcacttatt cggcaacatt gaatgacaaa 2640
gcaattgtag aagtaccaga atctaatgat gtaacattta actatggtaa taatccagat 2700
cacgggaata ctccaaagcc gaataagcca aatgaaaacg gcgatttgac attgaccaag 2760
acatgggttg atgctacagg tgcaccaatt ccggctggag ctgaagcaac gttcgatttg 2820
gttaatgctc agactggtaa agttgtacaa actgtaactt tgacaacaga caaaaataca 2880
gttactgtta acggattgga taaaaataca gaatataaat tcgttgaacg tagtataaaa 2940
gggtattcag cagattatca agaaatcact acagctggag aaattgctgt caagaactgg 3000
aaagacgaaa atccaaaacc acttgatcca acagagccaa aagttgttac atatggtaaa 3060
aagtttgtca aagttaatga taaagataat cgtttagctg gggcagaatt tgtaattgca 3120
aatgctgata atgctggtca atatttagca cgtaaagcag ataaagtgag tcaagaagag 3180
aagcagttgg ttgttacaac aaaggatgct ttagatagag cagttgctgc ttataacgct 3240
cttactgcac aacaacaaac tcagcaagaa aaagagaaag ttgacaaagc tcaagctgct 3300
tataatgctg ctgtgattgc tgccaacaat gcatttgaat gggtggcaga taaggacaat 3360
gaaaatgttg tgaaattagt ttctgatgca caaggtcgct ttgaaattac aggccttctt 3420
gcaggtacat attacttaga agaaacaaaa cagcctgctg gttatgcatt actaactagc 3480
cgtcagaaat ttgaagtcac tgcaacttct tattcagcga ctggacaagg cattgagtat 3540
actgctggtt caggtaaaga tgacgctaca aaagtagtca acaaaaaaat cactctcgag 3600
ggcagcggtg gcggtggcgc ggaacaaaaa actaagacac ttacagttca taaattattg 3660
atgacagatc aagagcttga cgcttggaat tctgatgcga ttactactgc aggttatgac 3720
ggttcgcaaa attttgaaca gttcaaacaa cttcaaggtg ttccacaagg agtaaccgaa 3780
atctctggtg ttgcattcga gttacagagt tatacgggtc ctcaaggaaa agaacaagaa 3840
aatttaacga atgatgcggt ttggactgcg gttaataaag gtgtgacgac tgaaacgggt 3900
gttaaatttg atactgaagt tttacaaggg acatatcgtc ttgtcgaagt acgtaaagaa 3960
tcgacttatg tcggtccaaa tggtaaagtt ttaacaggta tgaaagctgt tcctgcttta 4020
attattctgc cgcttgtaaa ccaaaatggt gttgtagaaa atgcacatgt ctatccaaag 4080
aattctgaag acaaacctac agcaacgaaa acatttgata ctgcagcagg tttcgtagat 4140
ccaggtgaaa aaggtttagc aattggcact aaggtaccgt atattgttac aacaactatt 4200
ccgaaaaact caactcttgc aacagctttc tggtcagatg aaatgacaga aggtctagat 4260
tataatggtg atgtagttgt taattataat ggtcaaccgc ttgataattc tcattacaca 4320
ttagaagcag gtcataatgg ctttatcttg aagttaaatg aaaaaggtct ggaagcaatc 4380
aacggtaaag atgcagaagc aacaattacg ttgaagtata ctgcaacttt aaatgctctt 4440
gctgttgctg atgtgccaga agcgaatgat gtaacattcc attatggaaa caacccaggt 4500
catggtaaca ctccaaaacc aaacaaacct aaaaacggtg aacttacaat tactaaaaca 4560
tgggctgatg ctaaagatgc tcctatagca ggtgtagaag taacttttga tttggtaaat 4620
gctcagacag gtgaggtcgt taaagtacct ggacatgaaa caggtattgt attgaatcaa 4680

```
acaaataatt ggacatttac tgctacaggt cttgataata atacagaata taaatttgtt   4740
gaacggacaa ttaagggata ttctgcagat taccaaacaa ttactgaaac aggaaaaatt   4800
gctgttaaaa actggaaaga tgaaaatcca gaaccaataa atcctgaaga gccacgtgta   4860
aaaacatatg gtaaaaaatt cgttaaggtt gaccaaaaag acgaacgctt aaaagaagca   4920
caattcgttg tgaagaatga gcaagggaaa tatcttgcac tcaaatctgc agcacaacaa   4980
gctgtaaatg agaaagctgc cgcagaagcg aaacaagcgc tagatgcagc gatagcagcc   5040
tatacaaatg ctgcagataa aaatgcagca caagctgtag tagatgctgc gcaaaaaaca   5100
tataatgaca attacagagc agctagattt ggctatgtag aagtagagag aaaagaagat   5160
gcgttagttc ttacttctaa cactgatggt caattccaaa tttcaggtct tgctgctgga   5220
agctacacgt tggaagaaac aaaagctcca gaaggctttg caaaacttgg agatgtgaag   5280
tttgaggttg gagcaggttc ttggaatcaa ggtgatttca attatttaaa agatgttcag   5340
aagaacgacg ctacaaaagt agtcaacaaa aaaatcacgc tcgagcacca ccaccaccac   5400
cac                                                                5403
```

<210> 23
<211> 1312
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitude completa spr0057 como se encontrón en cepa R6

<400> 23

```
Met Lys His Glu Lys Gln Gln Arg Phe Ser Ile Arg Lys Tyr Ala Val
1               5                  10                  15

Gly Ala Ala Ser Val Leu Ile Gly Phe Ala Phe Gln Ala Gln Thr Val
            20                  25                  30

Ala Ala Asp Gly Val Thr Pro Thr Thr Thr Glu Asn Gln Pro Thr Ile
        35                  40                  45

His Thr Val Ser Asp Ser Pro Gln Ser Ser Glu Asn Arg Thr Glu Glu
    50                  55                  60

Thr Pro Lys Ala Glu Leu Gln Pro Glu Ala Pro Lys Thr Val Glu Thr
65                  70                  75                  80

Glu Thr Pro Ala Thr Asp Lys Val Ala Ser Leu Pro Lys Thr Glu Glu
                85                  90                  95

Lys Pro Gln Glu Glu Val Ser Ser Thr Pro Ser Asp Lys Ala Glu Val
            100                 105                 110

Val Thr Pro Thr Ser Ala Glu Lys Glu Thr Ala Asn Lys Lys Glu Glu
        115                 120                 125

Glu Ala Ser Pro Lys Lys Glu Glu Ala Lys Glu Val Asp Ser Lys Glu
    130                 135                 140

Ser Asn Thr Asp Lys Thr Asp Lys Asp Lys Pro Ala Lys Lys Asp Glu
145                 150                 155                 160

Ala Lys Ala Glu Ala Asp Lys Pro Glu Thr Glu Thr Gly Lys Glu Arg
                165                 170                 175

Ala Ala Thr Val Asn Glu Lys Leu Ala Lys Lys Lys Ile Val Ser Ile
            180                 185                 190

Asp Ala Gly Arg Lys Tyr Phe Ser Pro Glu Gln Leu Lys Glu Ile Ile
        195                 200                 205

Asp Lys Ala Lys His Tyr Gly Tyr Thr Asp Leu His Leu Leu Val Gly
    210                 215                 220
```

```
Asn Asp Gly Leu Arg Phe Met Leu Asp Asp Met Ser Ile Thr Ala Asn
225                 230                 235                 240

Gly Lys Thr Tyr Ala Ser Asp Asp Val Lys Arg Ala Ile Glu Lys Gly
                245                 250                 255

Thr Asn Asp Tyr Tyr Asn Asp Pro Asn Gly Asn His Leu Thr Glu Ser
            260                 265                 270

Gln Met Thr Asp Leu Ile Asn Tyr Ala Lys Asp Lys Gly Ile Gly Leu
        275                 280                 285

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

Met Lys Glu Leu Gly Ile Gln Asn Pro Asn Phe Ser Tyr Phe Gly Lys
305                 310                 315                 320

Lys Ser Ala Arg Thr Val Asp Leu Asp Asn Glu Gln Ala Val Ala Phe
                325                 330                 335

Thr Lys Ala Leu Ile Asp Lys Tyr Ala Ala Tyr Phe Ala Lys Lys Thr
            340                 345                 350

Glu Ile Phe Asn Ile Gly Leu Asp Glu Tyr Ala Asn Asp Ala Thr Asp
        355                 360                 365

Ala Lys Gly Trp Ser Val Leu Gln Ala Asp Lys Tyr Tyr Pro Asn Glu
    370                 375                 380

Gly Tyr Pro Val Lys Gly Tyr Glu Lys Phe Ile Ala Tyr Ala Asn Asp
385                 390                 395                 400

Leu Ala Arg Ile Val Lys Ser His Gly Leu Lys Pro Met Ala Phe Asn
                405                 410                 415

Asp Gly Ile Tyr Tyr Asn Ser Asp Thr Ser Phe Gly Ser Phe Asp Lys
            420                 425                 430

Asp Ile Ile Val Ser Met Trp Thr Gly Gly Trp Gly Gly Tyr Asp Val
        435                 440                 445

Ala Ser Ser Lys Leu Leu Ala Glu Lys Gly His Gln Ile Leu Asn Thr
    450                 455                 460

Asn Asp Ala Trp Cys Tyr Val Leu Gly Arg Asn Ala Asp Gly Gln Gly
465                 470                 475                 480

Trp Tyr Asn Leu Asp Gln Gly Leu Asn Gly Ile Lys Asn Thr Pro Ile
                485                 490                 495

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

Met Val Ala Ala Trp Ala Asp Thr Pro Ser Ala Arg Tyr Ser Pro Ser
        515                 520                 525

His Leu Phe Lys Leu Met Arg His Phe Ala Asn Ala Asn Ala Glu Tyr
    530                 535                 540

Phe Ala Ala Asp Tyr Glu Ser Ala Glu Gln Ala Leu Asn Glu Val Pro
545                 550                 555                 560

Lys Asp Leu Asn Arg Tyr Thr Ala Glu Ser Val Ala Ala Val Lys Glu
                565                 570                 575
```

Ala Glu Lys Ala Ile Arg Ser Leu Asp Ser Asn Leu Ser Arg Ala Gln
580 585 590

Gln Asp Thr Ile Asp Gln Ala Ile Ala Lys Leu Gln Glu Thr Val Asn
595 600 605

Asn Leu Thr Leu Thr Pro Glu Ala Gln Lys Glu Glu Glu Ala Lys Arg
610 615 620

Glu Val Glu Lys Leu Ala Lys Asn Lys Val Ile Ser Ile Asp Ala Gly
625 630 635 640

Arg Lys Tyr Phe Thr Leu Asp Gln Leu Lys Arg Ile Val Asp Lys Ala
645 650 655

Ser Glu Leu Gly Tyr Ser Asp Val His Leu Leu Leu Gly Asn Asp Gly
660 665 670

Leu Arg Phe Leu Leu Asn Asp Met Thr Ile Thr Ala Asn Gly Lys Thr
675 680 685

Tyr Ala Ser Asp Asp Val Lys Lys Ala Ile Ile Glu Gly Thr Lys Ala
690 695 700

Tyr Tyr Asp Asp Pro Asn Gly Thr Ala Leu Thr Gln Ala Glu Val Thr
705 710 715 720

Glu Leu Ile Glu Tyr Ala Lys Ser Lys Asp Ile Gly Leu Ile Pro Ala
725 730 735

Ile Asn Ser Pro Gly His Met Asp Ala Met Leu Val Ala Met Glu Lys
740 745 750

Leu Gly Ile Lys Asn Pro Gln Ala His Phe Asp Lys Val Ser Lys Thr
755 760 765

Thr Met Asp Leu Lys Asn Glu Glu Ala Met Asn Phe Val Lys Ala Leu
770 775 780

Ile Gly Lys Tyr Met Asp Phe Phe Ala Gly Lys Thr Lys Ile Phe Asn
785 790 795 800

Phe Gly Thr Asp Glu Tyr Ala Asn Asp Ala Thr Ser Ala Gln Gly Trp
805 810 815

Tyr Tyr Leu Lys Trp Tyr Gln Leu Tyr Gly Lys Phe Ala Glu Tyr Ala
820 825 830

Asn Thr Leu Ala Ala Met Ala Lys Glu Arg Gly Leu Gln Pro Met Ala
835 840 845

Phe Asn Asp Gly Phe Tyr Tyr Glu Asp Lys Asp Asp Val Gln Phe Asp
850 855 860

Lys Asp Val Leu Ile Ser Tyr Trp Ser Lys Gly Trp Trp Gly Tyr Asn
865 870 875 880

Leu Ala Ser Pro Gln Tyr Leu Ala Ser Lys Gly Tyr Lys Phe Leu Asn
885 890 895

Thr Asn Gly Asp Trp Tyr Tyr Val Ile Gly Asn His Lys Gln Asp Glu
900 905 910

Ala Tyr Pro Leu Ser Lys Ala Val Glu Asn Ser Gly Lys Val Pro Phe

915 920 925

Asn Gln Leu Ala Ser Thr Lys Tyr Pro Glu Val Asp Leu Pro Thr Val
930 935 940

Gly Ser Met Leu Ser Ile Trp Ala Asp Arg Pro Ser Ala Glu Tyr Lys
945 950 955 960

Glu Glu Glu Ile Phe Glu Leu Met Thr Ala Phe Ala Asp His Asn Lys
965 970 975

Asp Tyr Phe Arg Ala Asn Tyr Asn Ala Leu Arg Glu Glu Leu Ala Lys
980 985 990

Ile Pro Thr Asn Leu Glu Gly Tyr Ser Lys Glu Ser Leu Glu Ala Leu
995 1000 1005

Asp Ala Ala Lys Thr Ala Leu Asn Tyr Asn Leu Asn Arg Asn Lys Gln
1010 1015 1020

Ala Glu Leu Asp Thr Leu Val Ala Asn Leu Lys Ala Ala Leu Gln Gly
1025 1030 1035 1040

Leu Lys Pro Ala Ala Thr His Ser Gly Ser Leu Asp Glu Asn Glu Val
1045 1050 1055

Ala Ala Asn Val Glu Thr Arg Pro Glu Leu Ile Thr Arg Thr Glu Glu
1060 1065 1070

Ile Pro Phe Glu Val Ile Lys Lys Glu Asn Pro Asn Leu Pro Ala Gly
1075 1080 1085

Gln Glu Asn Ile Ile Thr Ala Gly Val Lys Gly Glu Arg Thr His Tyr
1090 1095 1100

Ile Ser Val Leu Thr Glu Asn Gly Lys Thr Thr Glu Thr Val Leu Asp
1105 1110 1115 1120

Ser Gln Val Thr Lys Glu Val Ile Asn Gln Val Val Glu Val Gly Ser
1125 1130 1135

Pro Val Thr His Lys Gly Asp Glu Ser Gly Leu Ala Pro Thr Thr Glu
1140 1145 1150

Val Lys Pro Arg Leu Asp Ile Gln Glu Glu Glu Ile Pro Phe Thr Thr
1155 1160 1165

Val Thr Arg Glu Asn Pro Leu Leu Leu Lys Gly Lys Thr Gln Val Ile
1170 1175 1180

Thr Lys Gly Val Asn Gly His Arg Ser Asn Phe Tyr Ser Val Ser Thr
1185 1190 1195 1200

Ser Ala Asp Gly Lys Glu Val Lys Thr Leu Val Asn Ser Val Val Ala
1205 1210 1215

Gln Glu Ala Val Thr Gln Ile Val Glu Val Gly Thr Met Val Thr His
1220 1225 1230

Val Gly Asp Glu Asn Gly Gln Ala Ala Ile Ala Glu Glu Lys Pro Lys
1235 1240 1245

Leu Glu Ile Pro Ser Gln Pro Ala Pro Ser Thr Ala Pro Ala Glu Glu
1250 1255 1260

Ser Lys Ala Leu Pro Gln Asp Pro Ala Pro Val Val Thr Glu Lys Lys
1265 1270 1275 1280

Leu Pro Glu Thr Gly Thr His Asp Ser Ala Glu Leu Val Val Ala Gly
1285 1290 1295

Leu Met Ser Thr Leu Ala Ala Tyr Gly Leu Thr Lys Arg Lys Glu Asp
1300 1305 1310

<210> 24
<211> 1062
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> spr0057 con y truncamientos en N-terminal C-terminal

<400> 24

```
Leu His Leu Leu Val Gly Asn Asp Gly Leu Arg Phe Met Leu Asp Asp
1               5                  10                  15

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

Arg Ala Ile Glu Lys Gly Thr Asn Asp Tyr Tyr Asn Asp Pro Asn Gly
        35                  40                  45

Asn His Leu Thr Glu Ser Gln Met Thr Asp Leu Ile Asn Tyr Ala Lys
    50                  55                  60

Asp Lys Gly Ile Gly Leu Ile Pro Thr Val Asn Ser Pro Gly His Met
65                  70                  75                  80

Asp Ala Ile Leu Asn Ala Met Lys Glu Leu Gly Ile Gln Asn Pro Asn
                85                  90                  95

Phe Ser Tyr Phe Gly Lys Lys Ser Ala Arg Thr Val Asp Leu Asp Asn
            100                 105                 110

Glu Gln Ala Val Ala Phe Thr Lys Ala Leu Ile Asp Lys Tyr Ala Ala
        115                 120                 125

Tyr Phe Ala Lys Lys Thr Glu Ile Phe Asn Ile Gly Leu Asp Glu Tyr
    130                 135                 140

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

Lys Tyr Tyr Pro Asn Glu Gly Tyr Pro Val Lys Gly Tyr Glu Lys Phe
                165                 170                 175

Ile Ala Tyr Ala Asn Asp Leu Ala Arg Ile Val Lys Ser His Gly Leu
            180                 185                 190

Lys Pro Met Ala Phe Asn Asp Gly Ile Tyr Tyr Asn Ser Asp Thr Ser
        195                 200                 205

Phe Gly Ser Phe Asp Lys Asp Ile Ile Val Ser Met Trp Thr Gly Gly
    210                 215                 220

Trp Gly Gly Tyr Asp Val Ala Ser Ser Lys Leu Leu Ala Glu Lys Gly
225                 230                 235                 240

His Gln Ile Leu Asn Thr Asn Asp Ala Trp Cys Tyr Val Leu Gly Arg
```

245 250 255

Asn Ala Asp Gly Gln Gly Trp Tyr Asn Leu Asp Gln Gly Leu Asn Gly
260 265 270

Ile Lys Asn Thr Pro Ile Thr Ser Val Pro Lys Thr Glu Gly Ala Asp
275 280 285

Ile Pro Ile Ile Gly Gly Met Val Ala Ala Trp Ala Asp Thr Pro Ser
290 295 300

Ala Arg Tyr Ser Pro Ser His Leu Phe Lys Leu Met Arg His Phe Ala
305 310 315 320

Asn Ala Asn Ala Glu Tyr Phe Ala Ala Asp Tyr Glu Ser Ala Glu Gln
325 330 335

Ala Leu Asn Glu Val Pro Lys Asp Leu Asn Arg Tyr Thr Ala Glu Ser
340 345 350

Val Ala Ala Val Lys Glu Ala Glu Lys Ala Ile Arg Ser Leu Asp Ser
355 360 365

Asn Leu Ser Arg Ala Gln Gln Asp Thr Ile Asp Gln Ala Ile Ala Lys
370 375 380

Leu Gln Glu Thr Val Asn Asn Leu Thr Leu Thr Pro Glu Ala Gln Lys
385 390 395 400

Glu Glu Glu Ala Lys Arg Glu Val Glu Lys Leu Ala Lys Asn Lys Val
405 410 415

Ile Ser Ile Asp Ala Gly Arg Lys Tyr Phe Thr Leu Asp Gln Leu Lys
420 425 430

Arg Ile Val Asp Lys Ala Ser Glu Leu Gly Tyr Ser Asp Val His Leu
435 440 445

Leu Leu Gly Asn Asp Gly Leu Arg Phe Leu Leu Asn Asp Met Thr Ile
450 455 460

Thr Ala Asn Gly Lys Thr Tyr Ala Ser Asp Asp Val Lys Lys Ala Ile
465 470 475 480

Ile Glu Gly Thr Lys Ala Tyr Tyr Asp Asp Pro Asn Gly Thr Ala Leu
485 490 495

Thr Gln Ala Glu Val Thr Glu Leu Ile Glu Tyr Ala Lys Ser Lys Asp
500 505 510

Ile Gly Leu Ile Pro Ala Ile Asn Ser Pro Gly His Met Asp Ala Met
515 520 525

Leu Val Ala Met Glu Lys Leu Gly Ile Lys Asn Pro Gln Ala His Phe
530 535 540

Asp Lys Val Ser Lys Thr Thr Met Asp Leu Lys Asn Glu Glu Ala Met
545 550 555 560

Asn Phe Val Lys Ala Leu Ile Gly Lys Tyr Met Asp Phe Phe Ala Gly
565 570 575

Lys Thr Lys Ile Phe Asn Phe Gly Thr Asp Glu Tyr Ala Asn Asp Ala
580 585 590

Thr Ser Ala Gln Gly Trp Tyr Tyr Leu Lys Trp Tyr Gln Leu Tyr Gly
595 600 605

Lys Phe Ala Glu Tyr Ala Asn Thr Leu Ala Ala Met Ala Lys Glu Arg
610 615 620

Gly Leu Gln Pro Met Ala Phe Asn Asp Gly Phe Tyr Tyr Glu Asp Lys
625 630 635 640

Asp Asp Val Gln Phe Asp Lys Asp Val Leu Ile Ser Tyr Trp Ser Lys
645 650 655

Gly Trp Trp Gly Tyr Asn Leu Ala Ser Pro Gln Tyr Leu Ala Ser Lys
660 665 670

Gly Tyr Lys Phe Leu Asn Thr Asn Gly Asp Trp Tyr Tyr Val Ile Gly
675 680 685

Asn His Lys Gln Asp Glu Ala Tyr Pro Leu Ser Lys Ala Val Glu Asn
690 695 700

Ser Gly Lys Val Pro Phe Asn Gln Leu Ala Ser Thr Lys Tyr Pro Glu
705 710 715 720

Val Asp Leu Pro Thr Val Gly Ser Met Leu Ser Ile Trp Ala Asp Arg
725 730 735

Pro Ser Ala Glu Tyr Lys Glu Glu Glu Ile Phe Glu Leu Met Thr Ala
740 745 750

Phe Ala Asp His Asn Lys Asp Tyr Phe Arg Ala Asn Tyr Asn Ala Leu
755 760 765

Arg Glu Glu Leu Ala Lys Ile Pro Thr Asn Leu Glu Gly Tyr Ser Lys
770 775 780

Glu Ser Leu Glu Ala Leu Asp Ala Ala Lys Thr Ala Leu Asn Tyr Asn
785 790 795 800

Leu Asn Arg Asn Lys Gln Ala Glu Leu Asp Thr Leu Val Ala Asn Leu
805 810 815

Lys Ala Ala Leu Gln Gly Leu Lys Pro Ala Ala Thr His Ser Gly Ser
820 825 830

Leu Asp Glu Asn Glu Val Ala Ala Asn Val Glu Thr Arg Pro Glu Leu
835 840 845

Ile Thr Arg Thr Glu Glu Ile Pro Phe Glu Val Ile Lys Lys Glu Asn
850 855 860

Pro Asn Leu Pro Ala Gly Gln Glu Asn Ile Ile Thr Ala Gly Val Lys
865 870 875 880

Gly Glu Arg Thr His Tyr Ile Ser Val Leu Thr Glu Asn Gly Lys Thr
885 890 895

Thr Glu Thr Val Leu Asp Ser Gln Val Thr Lys Glu Val Ile Asn Gln
900 905 910

Val Val Glu Val Gly Ser Pro Val Thr His Lys Gly Asp Glu Ser Gly
915 920 925

Leu Ala Pro Thr Thr Glu Val Lys Pro Arg Leu Asp Ile Gln Glu Glu
930 935 940

```
Glu Ile Pro Phe Thr Thr Val Thr Arg Glu Asn Pro Leu Leu Leu Lys
945                 950                 955                 960

Gly Lys Thr Gln Val Ile Thr Lys Gly Val Asn Gly His Arg Ser Asn
                965                 970                 975

Phe Tyr Ser Val Ser Thr Ser Ala Asp Gly Lys Glu Val Lys Thr Leu
            980                 985                 990

Val Asn Ser Val Val Ala Gln Glu Ala Val Thr Gln Ile Val Glu Val
        995                 1000                1005

Gly Thr Met Val Thr His Val Gly Asp Glu Asn Gly Gln Ala Ala Ile
    1010                1015                1020

Ala Glu Glu Lys Pro Lys Leu Glu Ile Pro Ser Gln Pro Ala Pro Ser
1025                1030                1035                1040

Thr Ala Pro Ala Glu Glu Ser Lys Ala Leu Pro Gln Asp Pro Ala Pro
                1045                1050                1055

Val Val Thr Glu Lys Lys
            1060
```

<210> 25
<211> 2228
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitude completa spr0565 como fué encotrada en la cepa R6

<400> 25

```
Met Gly Lys Gly His Trp Asn Arg Lys Arg Val Tyr Ser Ile Arg Lys
1               5                  10                  15

Phe Ala Val Gly Ala Cys Ser Val Met Ile Gly Thr Cys Ala Val Leu
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Asn Ile Ala Gly Glu Ser Val Val Tyr Ala Asp Glu Thr
        35                  40                  45

Leu Ile Thr His Thr Ala Glu Lys Pro Lys Glu Glu Lys Met Ile Val
    50                  55                  60

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

Thr Glu Gln Ser Glu Pro Ser Ser Thr Glu Ala Ile Ala Ser Glu Lys
                85                  90                  95

Lys Glu Asp Glu Ala Val Thr Pro Lys Glu Glu Lys Val Ser Ala Lys
            100                 105                 110

Pro Glu Glu Lys Ala Pro Arg Ile Glu Ser Gln Ala Ser Ser Gln Glu
        115                 120                 125

Lys Pro Leu Lys Glu Asp Ala Lys Ala Val Thr Asn Glu Glu Val Asn
    130                 135                 140

Gln Met Ile Glu Asn Arg Lys Val Asp Phe Asn Gln Asn Trp Tyr Phe
145                 150                 155                 160

Lys Leu Asn Ala Asn Ser Lys Glu Ala Ile Lys Pro Asp Ala Asp Val
```

165 170 175

Ser Thr Trp Lys Lys Leu Asp Leu Pro Tyr Asp Trp Ser Ile Phe Asn
180 185 190

Asp Phe Asp His Glu Ser Pro Ala Gln Asn Glu Gly Gly Gln Leu Asn
195 200 205

Gly Gly Glu Ala Trp Tyr Arg Lys Thr Phe Lys Leu Asp Glu Lys Asp
210 215 220

Leu Lys Lys Asn Val Arg Leu Thr Phe Asp Gly Val Tyr Met Asp Ser
225 230 235 240

Gln Val Tyr Val Asn Gly Gln Leu Val Gly His Tyr Pro Asn Gly Tyr
245 250 255

Asn Gln Phe Ser Tyr Asp Ile Thr Lys Tyr Leu Tyr Lys Asp Gly Arg
260 265 270

Glu Asn Val Ile Ala Val His Ala Val Asn Lys Gln Pro Ser Ser Arg
275 280 285

Trp Tyr Ser Gly Ser Gly Ile Tyr Arg Asp Val Thr Leu Gln Val Thr
290 295 300

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

Leu Glu Glu Gln Gln His Gly Lys Val Glu Thr His Val Thr Ser Lys
325 330 335

Ile Val Asn Thr Asp Asp Lys Asp His Glu Leu Val Ala Glu Tyr Gln
340 345 350

Ile Val Glu Arg Gly Gly His Ala Val Thr Gly Leu Val Arg Thr Ala
355 360 365

Ser Arg Thr Leu Lys Ala His Glu Ser Thr Ser Leu Asp Ala Ile Leu
370 375 380

Glu Val Glu Arg Pro Lys Leu Trp Thr Val Leu Asn Asp Lys Pro Ala
385 390 395 400

Leu Tyr Glu Leu Ile Thr Arg Val Tyr Arg Asp Gly Gln Leu Val Asp
405 410 415

Ala Lys Lys Asp Leu Phe Gly Tyr Arg Tyr Tyr His Trp Thr Pro Asn
420 425 430

Glu Gly Phe Ser Leu Asn Gly Glu Arg Ile Lys Phe His Gly Val Ser
435 440 445

Leu His His Asp His Gly Ala Leu Gly Ala Glu Glu Asn Tyr Lys Ala
450 455 460

Glu Tyr Arg Arg Leu Lys Gln Met Lys Glu Met Gly Val Asn Ser Ile
465 470 475 480

Arg Thr Thr His Asn Pro Ala Ser Glu Gln Thr Leu Gln Ile Ala Ala
485 490 495

Glu Leu Gly Leu Leu Val Gln Glu Glu Ala Phe Asp Thr Trp Tyr Gly
500 505 510

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

His Pro Glu Ala Arg Lys Gly Glu Lys Trp Ser Asp Phe Asp Leu Arg
530 535 540

Thr Met Val Glu Arg Gly Lys Asn Asn Pro Ala Ile Phe Met Trp Ser
545 550 555 560

Ile Gly Asn Glu Ile Gly Glu Ala Asn Gly Asp Ala His Ser Leu Ala
565 570 575

Thr Val Lys Arg Leu Val Lys Val Ile Lys Asp Val Asp Lys Thr Arg
580 585 590

Tyr Val Thr Met Gly Ala Asp Lys Phe Arg Phe Gly Asn Gly Ser Gly
595 600 605

Gly His Glu Lys Ile Ala Asp Glu Leu Asp Ala Val Gly Phe Asn Tyr
610 615 620

Ser Glu Asp Asn Tyr Lys Ala Leu Arg Ala Lys His Pro Lys Trp Leu
625 630 635 640

Ile Tyr Gly Ser Glu Thr Ser Ser Ala Thr Arg Thr Arg Gly Ser Tyr
645 650 655

Tyr Arg Pro Glu Arg Glu Leu Lys His Ser Asn Gly Pro Glu Arg Asn
660 665 670

Tyr Glu Gln Ser Asp Tyr Gly Asn Asp Arg Val Gly Trp Gly Lys Thr
675 680 685

Ala Thr Ala Ser Trp Thr Phe Asp Arg Asp Asn Ala Gly Tyr Ala Gly
690 695 700

Gln Phe Ile Trp Thr Gly Thr Asp Tyr Ile Gly Glu Pro Thr Pro Trp
705 710 715 720

His Asn Gln Asn Gln Thr Pro Val Lys Ser Ser Tyr Phe Gly Ile Val
725 730 735

Asp Thr Ala Gly Ile Pro Lys His Asp Phe Tyr Leu Tyr Gln Ser Gln
740 745 750

Trp Val Ser Val Lys Lys Lys Pro Met Val His Leu Leu Pro His Trp
755 760 765

Asn Trp Glu Asn Lys Glu Leu Ala Ser Lys Val Ala Asp Ser Glu Gly
770 775 780

Lys Ile Pro Val Arg Ala Tyr Ser Asn Ala Ser Ser Val Glu Leu Phe
785 790 795 800

Leu Asn Gly Lys Ser Leu Gly Leu Lys Thr Phe Asn Lys Lys Gln Thr
805 810 815

Ser Asp Gly Arg Thr Tyr Gln Glu Gly Ala Asn Ala Asn Glu Leu Tyr
820 825 830

Leu Glu Trp Lys Val Ala Tyr Gln Pro Gly Thr Leu Glu Ala Ile Ala
835 840 845

Arg Asp Glu Ser Gly Lys Glu Ile Ala Arg Asp Lys Ile Thr Thr Ala
850 855 860

```
Gly Lys Pro Ala Ala Val Arg Leu Ile Lys Glu Asp His Ala Ile Ala
865                 870                 875                 880

Ala Asp Gly Lys Asp Leu Thr Tyr Ile Tyr Tyr Glu Ile Val Asp Ser
                885                 890                 895

Gln Gly Asn Val Val Pro Thr Ala Asn Asn Leu Val Arg Phe Gln Leu
            900                 905                 910

His Gly Gln Gly Gln Leu Val Gly Val Asp Asn Gly Glu Gln Ala Ser
        915                 920                 925

Arg Glu Arg Tyr Lys Ala Gln Ala Asp Gly Ser Trp Ile Arg Lys Ala
    930                 935                 940

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

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

Thr Val Phe Thr Gly Lys Lys Glu Gly Gln Glu Lys Thr Val Leu Gly
            980                 985                 990

Thr Glu Val Pro Lys Val Gln Thr Ile Ile Gly Glu Ala Pro Glu Met
        995                 1000                1005

Pro Thr Thr Val Pro Phe Val Tyr Ser Asp Gly Ser Arg Ala Glu Arg
    1010                1015                1020

Pro Val Thr Trp Ser Leu Val Asp Val Ser Lys Pro Gly Ile Val Thr
1025                1030                1035                1040

Val Lys Gly Met Ala Asp Gly Arg Glu Val Glu Ala Arg Val Glu Val
                1045                1050                1055

Ile Ala Leu Lys Ser Glu Leu Pro Val Val Lys Arg Ile Ala Pro Asn
            1060                1065                1070

Thr Asn Leu Asn Ser Val Asp Lys Ser Val Ser Tyr Val Leu Thr Asp
        1075                1080                1085

Gly Ser Val Gln Glu Tyr Glu Val Asp Lys Trp Glu Ile Ala Glu Glu
    1090                1095                1100

Asp Lys Ala Lys Leu Ala Ile Pro Gly Ser Arg Ile Gln Ala Thr Gly
1105                1110                1115                1120

Tyr Leu Glu Gly Gln Pro Ile His Ala Thr Leu Val Val Glu Glu Gly
                1125                1130                1135

Asn Pro Ala Ala Pro Val Val Pro Thr Val Thr Val Gly Gly Glu Ala
            1140                1145                1150

Val Thr Gly Leu Thr Ser Arg Gln Pro Met Gln Tyr Arg Thr Leu Ser
        1155                1160                1165

Tyr Gly Ala Gln Leu Pro Glu Val Thr Ala Ser Ala Glu Asn Ala Asp
    1170                1175                1180

Val Thr Val Leu Gln Ala Ser Ala Ala Asn Gly Met Arg Ala Ser Ile
1185                1190                1195                1200

Phe Ile Gln Pro Lys Asp Gly Gly Pro Leu Gln Thr Tyr Ala Ile Gln
```

1205 1210 1215

Phe Leu Glu Glu Ala Pro Lys Ile Ala His Leu Ser Leu Gln Val Glu
1220 1225 1230

Lys Ala Asp Ser Leu Lys Glu Asp Gln Thr Val Lys Leu Ser Val Arg
1235 1240 1245

Ala His Tyr Gln Asp Gly Thr Gln Ala Val Leu Pro Ala Asp Lys Val
1250 1255 1260

Thr Phe Ser Thr Ser Gly Glu Gly Glu Val Ala Ile Arg Lys Gly Met
1265 1270 1275 1280

Leu Glu Leu His Lys Pro Gly Ala Val Thr Leu Asn Ala Glu Tyr Glu
1285 1290 1295

Gly Ala Lys Gly Gln Val Glu Leu Thr Ile Gln Ala Asn Thr Glu Lys
1300 1305 1310

Lys Ile Ala Gln Ser Ile Arg Pro Val Asn Val Val Thr Asp Leu His
1315 1320 1325

Gln Glu Pro Ser Leu Pro Ala Thr Val Thr Val Glu Tyr Asp Lys Gly
1330 1335 1340

Phe Pro Lys Thr His Lys Val Thr Trp Gln Ala Ile Pro Lys Glu Lys
1345 1350 1355 1360

Leu Asp Ser Tyr Gln Ile Phe Glu Val Leu Gly Lys Val Glu Gly Ile
1365 1370 1375

Asp Leu Glu Ala Arg Ala Lys Val Ser Val Glu Gly Ile Val Ser Val
1380 1385 1390

Glu Glu Val Ser Val Thr Thr Pro Ile Ala Glu Ala Pro Gln Leu Pro
1395 1400 1405

Glu Ser Val Arg Thr Tyr Asp Ser Asn Gly His Val Ser Ser Ala Lys
1410 1415 1420

Val Ala Trp Asp Ala Ile Arg Pro Glu Gln Tyr Ala Lys Glu Gly Val
1425 1430 1435 1440

Phe Thr Val Asn Gly Arg Leu Glu Gly Thr Gln Leu Thr Thr Lys Leu
1445 1450 1455

His Val Arg Val Ser Ala Gln Thr Glu Gln Gly Ala Asn Ile Ser Asp
1460 1465 1470

Gln Trp Thr Gly Ser Glu Leu Pro Leu Ala Phe Ala Ser Asp Ser Asn
1475 1480 1485

Pro Ser Asp Pro Val Ser Asn Val Asn Asp Lys Leu Ile Ser Tyr Asn
1490 1495 1500

Asn Gln Pro Ala Asn Arg Trp Thr Asn Trp Asn Arg Ser Asn Pro Glu
1505 1510 1515 1520

Ala Ser Val Gly Val Leu Phe Gly Asp Ser Gly Ile Leu Ser Lys Arg
1525 1530 1535

Ser Val Asp Asn Leu Ser Val Gly Phe His Glu Asp His Gly Val Gly
1540 1545 1550

Ala Pro Lys Ser Tyr Val Ile Glu Tyr Tyr Val Gly Lys Thr Val Pro
1555 1560 1565

Thr Ala Pro Lys Asn Pro Ser Phe Val Gly Asn Glu Asp His Val Phe
1570 1575 1580

Asn Asp Ser Ala Asn Trp Lys Pro Val Thr Asn Leu Lys Ala Pro Ala
1585 1590 1595 1600

Gln Leu Lys Ala Gly Glu Met Asn His Phe Ser Phe Asp Lys Val Glu
1605 1610 1615

Thr Tyr Ala Ile Arg Ile Arg Met Val Lys Ala Asp Asn Lys Arg Gly
1620 1625 1630

Thr Ser Ile Thr Glu Val Gln Ile Phe Ala Lys Gln Val Ala Ala Ala
1635 1640 1645

Lys Gln Gly Gln Thr Arg Ile Gln Val Asp Gly Lys Asp Leu Ala Asn
1650 1655 1660

Phe Asn Pro Asp Leu Thr Asp Tyr Tyr Leu Glu Ser Val Asp Gly Lys
1665 1670 1675 1680

Val Pro Ala Val Thr Ala Asn Val Ser Asn Asn Gly Leu Ala Thr Val
1685 1690 1695

Val Pro Ser Val Arg Glu Gly Glu Pro Val Arg Val Ile Ala Lys Ala
1700 1705 1710

Glu Asn Gly Asp Ile Leu Gly Glu Tyr Arg Leu His Phe Thr Lys Asp
1715 1720 1725

Lys Asn Leu Leu Ser His Lys Pro Val Ala Ala Val Lys Gln Ala Arg
1730 1735 1740

Leu Leu Gln Val Gly Gln Ala Leu Glu Leu Pro Thr Lys Val Pro Val
1745 1750 1755 1760

Tyr Phe Thr Gly Lys Asp Gly Tyr Glu Thr Lys Asp Leu Thr Val Glu
1765 1770 1775

Trp Glu Glu Val Pro Ala Glu Asn Leu Thr Lys Ala Gly Gln Phe Thr
1780 1785 1790

Val Arg Gly Arg Val Leu Gly Ser Asn Leu Val Ala Glu Val Thr Val
1795 1800 1805

Arg Val Thr Asp Lys Leu Gly Glu Thr Leu Ser Asp Asn Pro Asn Tyr
1810 1815 1820

Asp Glu Asn Ser Asn Gln Ala Phe Ala Ser Ala Thr Asn Asp Ile Asp
1825 1830 1835 1840

Lys Asn Ser His Asp Arg Val Asp Tyr Leu Asn Asp Gly Asp His Ser
1845 1850 1855

Glu Asn Arg Arg Trp Thr Asn Trp Ser Pro Thr Pro Ser Ser Asn Pro
1860 1865 1870

Glu Val Ser Ala Gly Val Ile Phe Arg Glu Asn Gly Lys Ile Val Glu
1875 1880 1885

Arg Thr Val Ala Gln Ala Lys Leu His Phe Phe Ala Asp Ser Gly Thr
1890 1895 1900

```
Asp Ala Pro Ser Lys Leu Val Leu Glu Arg Tyr Val Gly Pro Gly Phe
1905                1910                1915                1920

Glu Val Pro Thr Tyr Tyr Ser Asn Tyr Gln Ala Tyr Glu Ser Gly His
                1925                1930                1935

Pro Phe Asn Asn Pro Glu Asn Trp Glu Ala Val Pro Tyr Arg Ala Asp
            1940                1945                1950

Lys Asp Ile Ala Ala Gly Asp Glu Ile Asn Val Thr Phe Lys Ala Val
        1955                1960                1965

Lys Ala Lys Val Met Arg Trp Arg Met Glu Arg Lys Ala Asp Lys Ser
    1970                1975                1980

Gly Val Ala Met Ile Glu Met Thr Phe Leu Ala Pro Ser Glu Leu Pro
1985                1990                1995                2000

Gln Glu Ser Thr Gln Ser Lys Ile Leu Val Asp Gly Lys Glu Leu Ala
                2005                2010                2015

Asp Phe Ala Glu Asn Arg Gln Asp Tyr Gln Ile Thr Tyr Lys Gly Gln
            2020                2025                2030

Arg Pro Lys Val Ser Val Glu Glu Asn Asn Gln Val Ala Ser Thr Val
        2035                2040                2045

Val Asp Ser Gly Glu Asp Ser Leu Pro Val Leu Val Arg Leu Val Ser
    2050                2055                2060

Glu Ser Gly Lys Gln Val Lys Glu Tyr Arg Ile Gln Leu Thr Lys Glu
2065                2070                2075                2080

Lys Pro Val Ser Ala Val Gln Glu Asp Leu Pro Lys Leu Glu Phe Val
                2085                2090                2095

Glu Lys Asp Leu Ala Tyr Lys Thr Val Glu Lys Lys Asp Ser Thr Leu
            2100                2105                2110

Tyr Leu Gly Glu Thr Arg Val Glu Gln Glu Gly Lys Val Gly Lys Glu
        2115                2120                2125

Arg Ile Phe Thr Val Ile Asn Pro Asp Gly Ser Lys Glu Glu Lys Leu
    2130                2135                2140

Arg Glu Val Val Glu Val Pro Thr Asp Arg Ile Val Leu Val Gly Thr
2145                2150                2155                2160

Lys Pro Val Ala Gln Glu Ala Lys Lys Pro Gln Val Ser Glu Lys Ala
                2165                2170                2175

Asp Thr Lys Pro Ile Asp Ser Ser Glu Ala Asp Gln Thr Asn Lys Ala
            2180                2185                2190

Gln Leu Pro Asn Thr Gly Ser Ala Ala Ser Gln Ala Ala Val Ala Ala
        2195                2200                2205

Gly Leu Ala Leu Leu Gly Leu Ser Ala Gly Leu Val Val Thr Lys Gly
    2210                2215                2220

Lys Lys Glu Asp
2225
```

<210> 26
<211> 247
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitud completa spr1098 como fue encontrada en la cepa R6

<400> 26

```
Met Ser Gln Lys Asn Asn Lys Lys Lys Asn Lys Arg Lys Asn Leu Leu
1               5                  10                  15

Thr Asn Ile Leu Ala Gly Phe Leu Ile Leu Leu Ser Leu Ala Leu Ile
            20                  25                  30

Phe Asn Thr Gln Ile Arg Asn Ile Phe Ile Val Trp Asn Thr Asn Lys
        35                  40                  45

Tyr Gln Val Ser Gln Val Ser Lys Glu Lys Leu Glu Glu Asn Gln Asp
    50                  55                  60

Thr Glu Gly Asn Phe Asp Phe Asp Ser Val Lys Ala Ile Ser Ser Glu
65                  70                  75                  80

Ala Val Leu Thr Ser Gln Trp Asp Ala Gln Lys Leu Pro Val Ile Gly
                85                  90                  95

Gly Ile Ala Ile Pro Glu Leu Glu Met Asn Leu Pro Ile Phe Lys Gly
            100                 105                 110

Leu Asp Asn Val Asn Leu Phe Tyr Gly Ala Gly Thr Met Lys Arg Glu
        115                 120                 125

Gln Val Met Gly Glu Gly Asn Tyr Ser Leu Ala Ser His His Ile Phe
    130                 135                 140

Gly Val Asp Asn Ala Asn Lys Met Leu Phe Ser Pro Leu Asp Asn Ala
145                 150                 155                 160

Lys Asn Gly Met Lys Ile Tyr Leu Thr Asp Lys Asn Lys Val Tyr Thr
                165                 170                 175

Tyr Glu Ile Arg Glu Val Lys Arg Val Thr Pro Asp Arg Val Asp Glu
            180                 185                 190

Val Asp Asp Arg Asp Gly Val Asn Glu Ile Thr Leu Val Thr Cys Glu
        195                 200                 205

Asp Leu Ala Ala Thr Glu Arg Ile Ile Val Lys Gly Asp Leu Lys Glu
    210                 215                 220

Thr Lys Asp Tyr Ser Gln Thr Ser Asp Glu Ile Leu Thr Ala Phe Asn
225                 230                 235                 240

Gln Pro Tyr Lys Gln Phe Tyr
                245
```

<210> 27
<211> 1062
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> una variante de SEQ ID NO: 24 basada en una cepa tipo-salvaje diferente

<400> 27

```
Leu His Leu Leu Val Gly Asn Asp Gly Leu Arg Phe Met Leu Asp Asp
1               5                  10                  15

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

Arg Ala Ile Glu Lys Gly Thr Asn Asp Tyr Tyr Asn Asp Pro Asn Gly
        35                  40                  45

Asn His Leu Thr Glu Ser Gln Met Thr Asp Leu Ile Asn Tyr Ala Lys
    50                  55                  60

Asp Lys Gly Ile Gly Leu Ile Pro Thr Val Asn Ser Pro Gly His Met
65                  70                  75                  80

Asp Ala Ile Leu Asn Ala Met Lys Glu Leu Gly Ile Gln Asn Pro Asn
                85                  90                  95

Phe Ser Tyr Phe Gly Lys Lys Ser Ala Arg Thr Val Asp Leu Asp Asn
            100                 105                 110

Glu Gln Ala Val Ala Phe Thr Lys Ala Leu Ile Asp Lys Tyr Ala Ala
        115                 120                 125

Tyr Phe Ala Lys Lys Thr Glu Ile Phe Asn Ile Gly Leu Asp Glu Tyr
    130                 135                 140

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

Lys Tyr Tyr Pro Asn Glu Gly Tyr Pro Val Lys Gly Tyr Glu Lys Phe
                165                 170                 175

Ile Ala Tyr Ala Asn Asp Leu Ala Arg Ile Val Lys Ser His Gly Leu
            180                 185                 190

Lys Pro Met Ala Phe Asn Asp Gly Ile Tyr Tyr Asn Ser Asp Thr Ser
        195                 200                 205

Phe Gly Ser Phe Asp Lys Asp Ile Ile Val Ser Met Trp Thr Gly Gly
    210                 215                 220

Trp Gly Gly Tyr Asp Val Ala Ser Ser Lys Leu Leu Ala Glu Lys Gly
225                 230                 235                 240

His Gln Ile Leu Asn Thr Asn Asp Ala Trp Tyr Tyr Val Leu Gly Arg
                245                 250                 255

Asn Ala Asp Gly Gln Gly Trp Tyr Asn Leu Asp Gln Gly Leu Asn Gly
            260                 265                 270

Ile Lys Asn Thr Pro Ile Thr Ser Val Pro Lys Thr Glu Gly Ala Asp
        275                 280                 285

Ile Pro Ile Ile Gly Gly Met Val Ala Ala Trp Ala Asp Thr Pro Ser
    290                 295                 300

Ala Arg Tyr Ser Pro Ser Arg Leu Phe Lys Leu Met Arg His Phe Ala
305                 310                 315                 320

Asn Ala Asn Ala Glu Tyr Phe Ala Ala Asp Tyr Glu Ser Ala Glu Gln
                325                 330                 335

Ala Leu Asn Glu Val Pro Lys Asp Leu Asn Arg Tyr Thr Ala Glu Ser
            340                 345                 350
```

```
Val Thr Ala Val Lys Glu Ala Glu Lys Ala Ile Arg Ser Leu Asp Ser
        355                 360                 365

Asn Leu Ser Arg Ala Gln Gln Asp Thr Ile Asp Gln Ala Ile Ala Lys
    370                 375                 380

Leu Gln Glu Thr Val Asn Asn Leu Thr Leu Thr Pro Glu Ala Gln Lys
385                 390                 395                 400

Glu Glu Glu Ala Lys Arg Glu Val Glu Lys Leu Ala Lys Asn Lys Val
                405                 410                 415

Ile Ser Ile Asp Ala Gly Arg Lys Tyr Phe Thr Leu Asn Gln Leu Lys
            420                 425                 430

Arg Ile Val Asp Lys Ala Ser Glu Leu Gly Tyr Ser Asp Val His Leu
        435                 440                 445

Leu Leu Gly Asn Asp Gly Leu Arg Phe Leu Leu Asp Asp Met Thr Ile
    450                 455                 460

Thr Ala Asn Gly Lys Thr Tyr Ala Ser Asp Asp Val Lys Lys Ala Ile
465                 470                 475                 480

Ile Glu Gly Thr Lys Ala Tyr Tyr Asp Asp Pro Asn Gly Thr Ala Leu
                485                 490                 495

Thr Gln Ala Glu Val Thr Glu Leu Ile Glu Tyr Ala Lys Ser Lys Asp
            500                 505                 510

Ile Gly Leu Ile Pro Ala Ile Asn Ser Pro Gly His Met Asp Ala Met
        515                 520                 525

Leu Val Ala Met Glu Lys Leu Gly Ile Lys Asn Pro Gln Ala His Phe
    530                 535                 540

Asp Lys Val Ser Lys Thr Thr Met Asp Leu Lys Asn Glu Glu Ala Met
545                 550                 555                 560

Asn Phe Val Lys Ala Leu Ile Gly Lys Tyr Met Asp Phe Phe Ala Gly
                565                 570                 575

Lys Thr Lys Ile Phe Asn Phe Gly Thr Asp Glu Tyr Ala Asn Asp Ala
            580                 585                 590

Thr Ser Ala Gln Gly Trp Tyr Tyr Leu Lys Trp Tyr Gln Leu Tyr Gly
        595                 600                 605

Lys Phe Ala Glu Tyr Ala Asn Thr Leu Ala Ala Met Ala Lys Glu Arg
    610                 615                 620

Gly Leu Gln Pro Met Ala Phe Asn Asp Gly Phe Tyr Tyr Glu Asp Lys
625                 630                 635                 640

Asp Asp Val Gln Phe Asp Lys Asp Val Leu Ile Ser Tyr Trp Ser Lys
                645                 650                 655

Gly Trp Trp Gly Tyr Asn Leu Ala Ser Pro Gln Tyr Leu Ala Ser Lys
            660                 665                 670

Gly Tyr Lys Phe Leu Asn Thr Asn Gly Asp Trp Tyr Tyr Ile Leu Gly
        675                 680                 685

Gln Lys Pro Glu Asp Gly Gly Gly Phe Leu Lys Lys Ala Ile Glu Asn
```

690 695 700

Thr Gly Lys Thr Pro Phe Asn Gln Leu Ala Ser Thr Lys Tyr Pro Glu
705 710 715 720

Val Asp Leu Pro Thr Val Gly Ser Met Leu Ser Ile Trp Ala Asp Arg
725 730 735

Pro Ser Ala Glu Tyr Lys Glu Glu Glu Ile Phe Glu Leu Met Thr Ala
740 745 750

Phe Ala Asp His Asn Lys Asp Tyr Phe Arg Ala Asn Tyr Asn Ala Leu
755 760 765

Arg Glu Glu Leu Ala Lys Ile Pro Thr Asn Leu Glu Gly Tyr Ser Lys
770 775 780

Glu Ser Leu Glu Ala Leu Asp Ala Ala Lys Thr Ala Leu Asn Tyr Asn
785 790 795 800

Leu Asn Arg Asn Lys Gln Ala Glu Leu Asp Thr Leu Val Ala Asn Leu
805 810 815

Lys Ala Ala Leu Gln Gly Leu Lys Pro Ala Val Thr His Ser Gly Ser
820 825 830

Leu Asp Glu Asn Glu Val Ala Ala Asn Val Glu Thr Arg Pro Glu Leu
835 840 845

Ile Thr Arg Thr Glu Glu Ile Pro Phe Glu Val Ile Lys Lys Glu Asn
850 855 860

Pro Asn Leu Pro Ala Gly Gln Glu Asn Ile Ile Thr Ala Gly Val Lys
865 870 875 880

Gly Glu Arg Thr His Tyr Ile Ser Val Leu Thr Glu Asn Gly Lys Thr
885 890 895

Thr Glu Thr Val Leu Asp Ser Gln Val Thr Lys Glu Val Ile Asn Gln
900 905 910

Val Val Glu Val Gly Ala Pro Val Thr His Lys Gly Asp Glu Ser Gly
915 920 925

Leu Ala Pro Thr Thr Glu Val Lys Pro Arg Leu Asp Ile Gln Glu Glu
930 935 940

Glu Ile Pro Phe Thr Thr Val Thr Cys Glu Asn Pro Leu Leu Leu Lys
945 950 955 960

Gly Lys Thr Gln Val Ile Thr Lys Gly Val Asn Gly His Arg Ser Asn
965 970 975

Phe Tyr Ser Val Ser Thr Ser Ala Asp Gly Lys Glu Val Lys Thr Leu
980 985 990

Val Asn Ser Val Val Ala Gln Glu Ala Val Thr Gln Ile Val Glu Val
995 1000 1005

Gly Thr Met Val Thr His Val Gly Asp Glu Asn Gly Gln Ala Ala Ile
1010 1015 1020

Ala Glu Glu Lys Pro Lys Leu Glu Ile Pro Ser Gln Pro Ala Pro Ser
1025 1030 1035 1040

Thr Ala Pro Ala Glu Glu Ser Lys Val Leu Pro Gln Asp Pro Ala Pro
1045 1050 1055

Val Val Thr Glu Lys Lys
1060

<210> 28
<211> 128
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitud completa spr1416 como fue encontrada en la cepa R6

<400> 28

Met Glu Lys Asp Met Asn Leu Lys Arg Glu Gln Glu Phe Val Ser Gln
1 5 10 15

Tyr His Phe Asp Ala Arg Asn Phe Glu Trp Glu Asn Glu Asn Gly Ala
20 25 30

Pro Glu Thr Lys Val Asp Val Asn Phe Gln Leu Leu Gln His Asp Gln
35 40 45

Glu Asn Gln Val Thr Ser Leu Ile Val Ile Leu Ser Phe Met Ile Val
50 55 60

Phe Asp Lys Phe Val Ile Ser Gly Thr Ile Ser Gln Val Asn His Ile
65 70 75 80

Asp Gly Arg Ile Val Asn Glu Pro Asn Glu Leu Asn Gln Glu Glu Val
85 90 95

Glu Thr Leu Ala Arg Pro Cys Leu Asn Met Leu Asn Arg Leu Thr Tyr
100 105 110

Glu Val Thr Glu Ile Ala Leu Asp Leu Pro Gly Ile Asn Leu Glu Phe
115 120 125

<210> 29
<211> 259
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitud completa spr1418 como fue encontrada en la cepa R6

<400> 29

```
Met Lys Lys Asn Ser Leu Tyr Ile Ile Ser Ser Leu Phe Phe Ala Cys
1               5                  10                  15

Val Leu Phe Val Tyr Ala Thr Ala Thr Asn Phe Gln Asn Ser Thr Ser
            20                  25                  30

Ala Arg Gln Val Lys Thr Glu Thr Tyr Thr Asn Thr Val Thr Asn Val
        35                  40                  45

Pro Ile Asp Ile Arg Tyr Asn Ser Asp Lys Tyr Phe Ile Ser Gly Phe
    50                  55                  60

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

Ala Ser Glu Met Gln Glu Ser Thr Arg Lys Phe Lys Val Thr Ala Asp
                85                  90                  95

Leu Thr Asp Ala Gly Val Gly Thr Ile Glu Val Pro Leu Ser Ile Glu
            100                 105                 110

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

Val Lys Ile Gly Lys Lys Ala Gln Lys Asp Lys Val Lys Ile Val Pro
    130                 135                 140

Glu Ile Asp Pro Ser Gln Ile Asp Ser Arg Val Gln Ile Glu Asn Val
145                 150                 155                 160

Met Val Ser Asp Lys Glu Val Ser Ile Thr Ser Asp Gln Glu Thr Leu
                165                 170                 175

Asp Arg Ile Asp Lys Ile Ile Ala Val Leu Pro Thr Ser Glu Arg Ile
            180                 185                 190

Thr Gly Asn Tyr Ser Gly Ser Val Pro Leu Gln Ala Ile Asp Arg Asn
        195                 200                 205

Gly Val Val Leu Pro Ala Val Ile Thr Pro Phe Asp Thr Ile Met Lys
    210                 215                 220

Val Thr Thr Lys Pro Val Ala Pro Ser Ser Ser Thr Ser Asn Ser Ser
225                 230                 235                 240

Thr Ser Ser Ser Ser Glu Thr Ser Ser Ser Thr Lys Ala Thr Ser Ser
                245                 250                 255

Lys Thr Asn
```

<210> 30
<211> 721
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitud completa spr0867 como fue encontrada en la cepa R6

<400> 30

```
Met Asn Leu Gly Glu Phe Trp Tyr Asn Lys Ile Asn Lys Asn Arg Gly
1               5                  10                  15

Arg Arg Leu Met Lys Lys Val Arg Phe Ile Phe Leu Ala Leu Leu Phe
            20                  25                  30

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

Gly Lys Gln Tyr Leu Lys Glu Asp Gly Ser Gln Ala Ala Asn Glu Trp
    50                  55                  60

Val Phe Asp Thr His Tyr Gln Ser Trp Phe Tyr Ile Lys Ala Asp Ala
65                  70                  75                  80

Asn Tyr Ala Glu Asn Glu Trp Leu Lys Gln Gly Asp Asp Tyr Phe Tyr
                85                  90                  95

Leu Lys Ser Gly Gly Tyr Met Ala Lys Ser Glu Trp Val Glu Asp Lys
            100                 105                 110
```

```
Gly Ala Phe Tyr Tyr Leu Asp Gln Asp Gly Lys Met Lys Arg Asn Ala
        115                 120                 125

Trp Val Gly Thr Ser Tyr Val Gly Ala Thr Gly Ala Lys Val Ile Glu
    130                 135                 140

Asp Trp Val Tyr Asp Ser Gln Tyr Asp Ala Trp Phe Tyr Ile Lys Ala
145                 150                 155                 160

Asp Gly Gln His Ala Glu Lys Glu Trp Leu Gln Ile Lys Gly Lys Asp
                165                 170                 175

Tyr Tyr Phe Lys Ser Gly Gly Tyr Leu Leu Thr Ser Gln Trp Ile Asn
            180                 185                 190

Gln Ala Tyr Val Asn Ala Ser Gly Ala Lys Val Gln Gln Gly Trp Leu
        195                 200                 205

Phe Asp Lys Gln Tyr Gln Ser Trp Phe Tyr Ile Lys Glu Asn Gly Asn
    210                 215                 220

Tyr Ala Asp Lys Glu Trp Ile Phe Glu Asn Gly His Tyr Tyr Tyr Leu
225                 230                 235                 240

Lys Ser Gly Gly Tyr Met Ala Ala Asn Glu Trp Ile Trp Asp Lys Glu
                245                 250                 255

Ser Trp Phe Tyr Leu Lys Phe Asp Gly Lys Ile Ala Glu Lys Glu Trp
            260                 265                 270

Val Tyr Asp Ser His Ser Gln Ala Trp Tyr Tyr Phe Lys Ser Gly Gly
        275                 280                 285

Tyr Met Ala Ala Asn Glu Trp Ile Trp Asp Lys Glu Ser Trp Phe Tyr
    290                 295                 300

Leu Lys Phe Asp Gly Lys Met Ala Glu Lys Glu Trp Val Tyr Asp Ser
305                 310                 315                 320

His Ser Gln Ala Trp Tyr Tyr Phe Lys Ser Gly Gly Tyr Met Thr Ala
                325                 330                 335

Asn Glu Trp Ile Trp Asp Lys Glu Ser Trp Phe Tyr Leu Lys Ser Asp
            340                 345                 350

Gly Lys Ile Ala Glu Lys Glu Trp Val Tyr Asp Ser His Ser Gln Ala
        355                 360                 365

Trp Tyr Tyr Phe Lys Ser Gly Gly Tyr Met Thr Ala Asn Glu Trp Ile
    370                 375                 380

Trp Asp Lys Glu Ser Trp Phe Tyr Leu Lys Ser Asp Gly Lys Met Ala
385                 390                 395                 400

Glu Lys Glu Trp Val Tyr Asp Ser His Ser Gln Ala Trp Tyr Tyr Phe
                405                 410                 415

Lys Ser Gly Gly Tyr Met Ala Lys Asn Glu Thr Val Asp Gly Tyr Gln
            420                 425                 430

Leu Gly Ser Asp Gly Lys Trp Leu Gly Gly Lys Ala Thr Asn Lys Asn
        435                 440                 445

Ala Ala Tyr Tyr Gln Val Val Pro Val Thr Ala Asn Val Tyr Asp Ser
    450                 455                 460
```

```
Asp Gly Glu Lys Leu Ser Tyr Ile Ser Gln Gly Ser Val Val Trp Leu
465                 470                 475                 480

Asp Lys Asp Arg Lys Ser Asp Asp Lys Arg Leu Ala Ile Thr Ile Ser
                485                 490                 495

Gly Leu Ser Gly Tyr Met Lys Thr Glu Asp Leu Gln Ala Leu Asp Ala
            500                 505                 510

Ser Lys Asp Phe Ile Pro Tyr Tyr Glu Ser Asp Gly His Arg Phe Tyr
        515                 520                 525

His Tyr Val Ala Gln Asn Ala Ser Ile Pro Val Ala Ser His Leu Ser
    530                 535                 540

Asp Met Glu Val Gly Lys Lys Tyr Tyr Ser Ala Asp Gly Leu His Phe
545                 550                 555                 560

Asp Gly Phe Lys Leu Glu Asn Pro Phe Leu Phe Lys Asp Leu Thr Glu
                565                 570                 575

Ala Thr Asn Tyr Ser Ala Glu Glu Leu Asp Lys Val Phe Ser Leu Leu
            580                 585                 590

Asn Ile Asn Asn Ser Leu Leu Glu Asn Lys Gly Ala Thr Phe Lys Glu
        595                 600                 605

Ala Glu Glu His Tyr His Ile Asn Ala Leu Tyr Leu Leu Ala His Ser
    610                 615                 620

Ala Leu Glu Ser Asn Trp Gly Arg Ser Lys Ile Ala Lys Asp Lys Asn
625                 630                 635                 640

Asn Phe Phe Gly Ile Thr Ala Tyr Asp Thr Thr Pro Tyr Leu Ser Ala
                645                 650                 655

Lys Thr Phe Asp Asp Val Asp Lys Gly Ile Leu Gly Ala Thr Lys Trp
            660                 665                 670

Ile Lys Glu Asn Tyr Ile Asp Arg Gly Arg Thr Phe Leu Gly Asn Lys
        675                 680                 685

Ala Ser Gly Met Asn Val Glu Tyr Ala Ser Asp Pro Tyr Trp Gly Glu
    690                 695                 700

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

Asp
```

<210> 31
<211> 501
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitud completa spr1431 como fue encontrada en la cepa R6

<400> 31

```
Met Ser Val Thr Phe Phe Ile Gly Glu Glu Arg Leu Lys Ile Lys Ile
1               5                   10                  15

Gly Leu Ala Ser Ile Cys Leu Leu Gly Leu Ala Thr Ser His Val Ala
```

20 25 30

Ala Asn Glu Thr Glu Val Ala Lys Thr Ser Gln Asp Thr Thr Thr Ala
35 40 45

Ser Ser Ser Ser Glu Gln Asn Gln Ser Ser Asn Lys Thr Gln Thr Ser
50 55 60

Ala Glu Val Gln Thr Asn Ala Ala Ala Tyr Trp Asp Gly Asp Tyr Tyr
65 70 75 80

Val Lys Asp Asp Gly Ser Lys Ala Gln Ser Glu Trp Ile Phe Asp Asn
85 90 95

Tyr Tyr Lys Ala Trp Phe Tyr Ile Asn Ser Asp Gly Arg Tyr Ser Gln
100 105 110

Asn Glu Trp His Gly Asn Tyr Tyr Leu Lys Ser Gly Gly Tyr Met Ala
115 120 125

Gln Asn Glu Trp Ile Tyr Asp Ser Asn Tyr Lys Ser Trp Phe Tyr Leu
130 135 140

Lys Ser Asp Gly Ala Tyr Ala His Gln Glu Trp Gln Leu Ile Gly Asn
145 150 155 160

Lys Trp Tyr Tyr Phe Lys Lys Trp Gly Tyr Met Ala Lys Ser Gln Trp
165 170 175

Gln Gly Ser Tyr Phe Leu Asn Gly Gln Gly Ala Met Ile Gln Asn Glu
180 185 190

Trp Leu Tyr Asp Pro Ala Tyr Ser Ala Tyr Phe Tyr Leu Lys Ser Asp
195 200 205

Gly Thr Tyr Ala Asn Gln Glu Trp Gln Lys Val Gly Gly Lys Trp Tyr
210 215 220

Tyr Phe Lys Lys Trp Gly Tyr Met Ala Arg Asn Glu Trp Gln Gly Asn
225 230 235 240

Tyr Tyr Leu Thr Gly Ser Gly Ala Met Ala Thr Asp Glu Val Ile Met
245 250 255

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

Lys Asp Leu Asn Val Gly Trp Val His Arg Asp Gly Lys Arg Tyr Phe
275 280 285

Phe Asn Asn Arg Glu Glu Gln Val Gly Thr Glu His Ala Lys Lys Ile
290 295 300

Ile Asp Ile Ser Glu His Asn Gly Arg Ile Asn Asp Trp Lys Lys Val
305 310 315 320

Ile Asp Glu Asn Lys Val Asp Gly Val Ile Val Arg Leu Gly Tyr Ser
325 330 335

Gly Lys Glu Asp Lys Glu Leu Ala His Asn Ile Lys Glu Leu Asn Arg
340 345 350

Leu Gly Ile Pro Tyr Gly Val Tyr Leu Tyr Thr Tyr Ala Glu Asn Glu
355 360 365

```
Thr Asp Ala Glu Asn Asp Ala Lys Gln Thr Ile Glu Leu Ile Lys Lys
370                 375                 380

Tyr Asn Met Asn Leu Ser Tyr Pro Ile Tyr Tyr Asp Val Glu Asn Trp
385                 390                 395                 400

Glu Tyr Val Asn Lys Ser Lys Arg Ala Pro Ser Asp Thr Asp Thr Trp
                405                 410                 415

Val Lys Ile Ile Asn Lys Tyr Met Asp Thr Met Lys Gln Ala Gly Tyr
            420                 425                 430

Gln Asn Val Tyr Val Tyr Ser Tyr Arg Ser Leu Leu Gln Thr Arg Leu
        435                 440                 445

Lys His Pro Asp Ile Leu Lys His Val Asn Trp Val Ala Ala Tyr Thr
    450                 455                 460

Asn Ala Leu Glu Trp Glu Asn Pro Tyr Tyr Ser Gly Glu Lys Gly Trp
465                 470                 475                 480

Gln Tyr Thr Ser Ser Glu Tyr Met Lys Gly Ile Gln Gly Arg Val Asp
                485                 490                 495

Val Ser Val Trp Tyr
            500
```

<210> 32
<211> 471
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitud completa spr1739 como fue encontrada en la cepa R6

<400> 32

```
Met Ala Asn Lys Ala Val Asn Asp Phe Ile Leu Ala Met Asn Tyr Asp
1               5                  10                  15

Lys Lys Lys Leu Leu Thr His Gln Gly Glu Ser Ile Glu Asn Arg Phe
            20                  25                  30

Ile Lys Glu Gly Asn Gln Leu Pro Asp Glu Phe Val Val Ile Glu Arg
        35                  40                  45

Lys Lys Arg Ser Leu Ser Thr Asn Thr Ser Asp Ile Ser Val Thr Ala
    50                  55                  60

Thr Asn Asp Ser Arg Leu Tyr Pro Gly Ala Leu Leu Val Val Asp Glu
65                  70                  75                  80

Thr Leu Leu Glu Asn Asn Pro Thr Leu Leu Ala Val Asp Arg Ala Pro
                85                  90                  95

Met Thr Tyr Ser Ile Asp Leu Pro Gly Leu Ala Ser Ser Asp Ser Phe
            100                 105                 110

Leu Gln Val Glu Asp Pro Ser Asn Ser Ser Val Arg Gly Ala Val Asn
        115                 120                 125

Asp Leu Leu Ala Lys Trp His Gln Asp Tyr Gly Gln Val Asn Asn Val
    130                 135                 140

Pro Ala Arg Met Gln Tyr Glu Lys Ile Thr Ala His Ser Met Glu Gln
145                 150                 155                 160
```

Leu Lys Val Lys Phe Gly Ser Asp Phe Glu Lys Thr Gly Asn Ser Leu
165 170 175

Asp Ile Asp Phe Asn Ser Val His Ser Gly Glu Lys Gln Ile Gln Ile
180 185 190

Val Asn Phe Lys Gln Ile Tyr Tyr Thr Val Ser Val Asp Ala Val Lys
195 200 205

Asn Pro Gly Asp Val Phe Gln Asp Thr Val Thr Val Glu Asp Leu Lys
210 215 220

Gln Arg Gly Ile Ser Ala Glu Arg Pro Leu Val Tyr Ile Ser Ser Val
225 230 235 240

Ala Tyr Gly Arg Gln Val Tyr Leu Lys Leu Glu Thr Thr Ser Lys Ser
245 250 255

Asp Glu Val Glu Ala Ala Phe Glu Ala Leu Ile Lys Gly Val Lys Val
260 265 270

Ala Pro Gln Thr Glu Trp Lys Gln Ile Leu Asp Asn Thr Glu Val Lys
275 280 285

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

Gly Lys Val Asp Met Val Glu Asp Leu Ile Gln Glu Gly Ser Arg Phe
305 310 315 320

Thr Ala Asp His Pro Gly Leu Pro Ile Ser Tyr Thr Thr Ser Phe Leu
325 330 335

Arg Asp Asn Val Val Ala Thr Phe Gln Asn Ser Thr Asp Tyr Val Glu
340 345 350

Thr Lys Val Thr Ala Tyr Arg Asn Gly Asp Leu Leu Leu Asp His Ser
355 360 365

Gly Ala Tyr Val Ala Gln Tyr Tyr Ile Thr Trp Asp Glu Leu Ser Tyr
370 375 380

Asp His Gln Gly Lys Glu Val Leu Thr Pro Lys Ala Trp Asp Arg Asn
385 390 395 400

Gly Gln Asp Leu Thr Ala His Phe Thr Thr Ser Ile Pro Leu Lys Gly
405 410 415

Asn Val Arg Asn Leu Ser Val Lys Ile Arg Glu Cys Thr Gly Leu Ala
420 425 430

Trp Glu Trp Trp Arg Thr Val Tyr Glu Lys Thr Asp Leu Pro Leu Val
435 440 445

Arg Lys Arg Thr Ile Ser Ile Trp Gly Thr Thr Leu Tyr Pro Gln Val
450 455 460

Glu Asp Lys Val Glu Asn Asp
465 470

<210> 33
<211> 392

<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> spr2021 como fue encontrada en la cepa R6

<400> 33

```
Met Lys Lys Lys Ile Leu Ala Ser Leu Leu Leu Ser Thr Val Met Val
1               5                  10                  15

Ser Gln Val Ala Val Leu Thr Thr Ala His Ala Glu Thr Thr Asp Asp
            20                  25                  30

Lys Ile Ala Ala Gln Asp Asn Lys Ile Ser Asn Leu Thr Ala Gln Gln
        35                  40                  45

Gln Glu Ala Gln Lys Gln Val Asp Gln Ile Gln Glu Gln Val Ser Ala
    50                  55                  60

Ile Gln Ala Glu Gln Ser Asn Leu Gln Ala Glu Asn Asp Arg Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ala Glu Ser Lys Lys Leu Glu Gly Glu Ile Thr Glu Leu Ser Lys Asn
                85                  90                  95

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

Thr Asn Gly Ala Val Thr Ser Tyr Ile Asn Thr Ile Val Asn Ser Lys
        115                 120                 125

Ser Ile Thr Glu Ala Ile Ser Arg Val Ala Ala Met Ser Glu Ile Val
    130                 135                 140

Ser Ala Asn Asn Lys Met Leu Glu Gln Gln Lys Ala Asp Lys Lys Ala
145                 150                 155                 160

Ile Ser Glu Lys Gln Val Ala Asn Asn Asp Ala Ile Asn Thr Val Ile
                165                 170                 175

Ala Asn Gln Gln Lys Leu Ala Asp Asp Ala Gln Ala Leu Thr Thr Lys
            180                 185                 190

Gln Ala Glu Leu Lys Ala Ala Glu Leu Ser Leu Ala Ala Glu Lys Ala
        195                 200                 205

Thr Ala Glu Gly Glu Lys Ala Ser Leu Leu Glu Gln Lys Ala Ala Ala
    210                 215                 220

Glu Ala Glu Ala Arg Ala Ala Ala Val Ala Glu Ala Ala Tyr Lys Glu
225                 230                 235                 240

Lys Arg Ala Ser Gln Gln Gln Ser Val Leu Ala Ser Ala Asn Thr Asn
                245                 250                 255

Leu Thr Ala Gln Val Gln Ala Val Ser Glu Ser Ala Ala Ala Pro Val
            260                 265                 270

Arg Ala Lys Val Arg Pro Thr Tyr Ser Thr Asn Ala Ser Ser Tyr Pro
        275                 280                 285

Ile Gly Glu Cys Thr Trp Gly Val Lys Thr Leu Ala Pro Trp Ala Gly
    290                 295                 300

Asp Tyr Trp Gly Asn Gly Ala Gln Trp Ala Thr Ser Ala Ala Ala Ala
305                 310                 315                 320
```

Gly Phe Arg Thr Gly Ser Thr Pro Gln Val Gly Ala Ile Ala Cys Trp
325 330 335

Asn Asp Gly Gly Tyr Gly His Val Ala Val Val Thr Ala Val Glu Ser
340 345 350

Thr Thr Arg Ile Gln Val Ser Glu Ser Asn Tyr Ala Gly Asn Arg Thr
355 360 365

Ile Gly Asn His Arg Gly Trp Phe Asn Pro Thr Thr Thr Ser Glu Gly
370 375 380

Phe Val Thr Tyr Ile Tyr Ala Asp
385 390

<210> 34
<211> 167
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitud completa spr0096 como fue encontrada en la cepa R6

<400> 34

Met Lys Ser Ile Thr Lys Lys Ile Lys Ala Thr Leu Ala Gly Val Ala
1 5 10 15

Ala Leu Phe Ala Val Phe Ala Pro Ser Phe Val Ser Ala Gln Glu Ser
20 25 30

Ser Thr Tyr Thr Val Lys Glu Gly Asp Thr Leu Ser Glu Ile Ala Glu
35 40 45

Thr His Asn Thr Thr Val Glu Lys Leu Ala Glu Asn Asn His Ile Asp
50 55 60

Asn Ile His Leu Ile Tyr Val Asp Gln Glu Leu Val Ile Asp Gly Pro
65 70 75 80

Val Ala Pro Val Ala Thr Pro Ala Pro Ala Thr Tyr Ala Ala Pro Ala
85 90 95

Ala Gln Asp Glu Thr Val Ser Ala Pro Val Ala Glu Thr Pro Val Val
100 105 110

Ser Glu Thr Val Val Ser Thr Val Ser Gly Ser Glu Ala Glu Ala Lys
115 120 125

Glu Trp Ile Ala Gln Lys Glu Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Ala Thr Asn
130 135 140

Gly Arg Tyr Ile Gly Arg Tyr Gly Ser Trp Thr Ala Ala Lys Asn Phe
145 150 155 160

Trp Leu Asn Asn Gly Trp Tyr
165

<210> 35
<211> 380

<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitude completa spr1875 como fue encontrada en la cepa R6

<400> 35

```
Met Lys Lys Arg Met Leu Leu Ala Ser Thr Val Ala Leu Ser Phe Ala
1               5                  10                  15

Pro Val Leu Ala Thr Gln Ala Glu Glu Val Leu Trp Thr Ala Arg Ser
            20                  25                  30

Val Glu Gln Ile Gln Asn Asp Leu Thr Lys Thr Asp Asn Lys Thr Ser
        35                  40                  45

Tyr Thr Val Gln Tyr Gly Asp Thr Leu Ser Thr Ile Ala Glu Ala Leu
    50                  55                  60

Gly Val Asp Val Thr Val Leu Ala Asn Leu Asn Lys Ile Thr Asn Met
65                  70                  75                  80

Asp Leu Ile Phe Pro Glu Thr Val Leu Thr Thr Thr Val Asn Glu Ala
                85                  90                  95

Glu Glu Val Thr Glu Val Glu Ile Gln Thr Pro Gln Ala Asp Ser Ser
            100                 105                 110

Glu Glu Val Thr Thr Ala Thr Ala Asp Leu Thr Thr Asn Gln Val Thr
        115                 120                 125

Val Asp Asp Gln Thr Val Gln Val Ala Asp Leu Ser Gln Pro Ile Ala
    130                 135                 140

Glu Ala Pro Lys Glu Val Ala Ser Ser Ser Glu Val Thr Lys Thr Val
145                 150                 155                 160

Ile Ala Ser Glu Glu Val Ala Pro Ser Thr Gly Thr Ser Val Pro Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Thr Ala Glu Thr Ser Ser Ala Val Ala Glu Glu Ala Pro Gln
            180                 185                 190

Glu Thr Thr Pro Ala Glu Lys Gln Glu Thr Gln Thr Ser Pro Gln Ala
        195                 200                 205

Ala Ser Ala Val Glu Ala Thr Thr Thr Ser Ser Glu Ala Lys Glu Val
    210                 215                 220

Ala Ser Ser Asn Gly Ala Thr Ala Ala Val Ser Thr Tyr Gln Pro Glu
225                 230                 235                 240

Glu Thr Lys Ile Ile Ser Thr Thr Tyr Glu Ala Pro Ala Ala Pro Asp
                245                 250                 255

Tyr Ala Gly Leu Ala Val Ala Lys Ser Glu Asn Ala Gly Leu Gln Pro
            260                 265                 270

Gln Thr Ala Ala Phe Lys Glu Glu Ile Ala Asn Leu Phe Gly Ile Thr
        275                 280                 285

Ser Phe Ser Gly Tyr Arg Pro Gly Asp Ser Gly Asp His Gly Lys Gly
    290                 295                 300

Leu Ala Ile Asp Phe Met Val Pro Glu Arg Ser Glu Leu Gly Asp Lys
305                 310                 315                 320

Ile Ala Glu Tyr Ala Ile Gln Asn Met Ala Ser Arg Gly Ile Ser Tyr
                325                 330                 335

Ile Ile Trp Lys Gln Arg Phe Tyr Ala Pro Phe Asp Ser Lys Tyr Gly
```

340 345 350

Pro Ala Asn Thr Trp Asn Pro Met Pro Asp Arg Gly Ser Val Thr Glu
355 360 365

Asn His Tyr Asp His Val His Val Ser Met Asn Gly
370 375 380

<210> 36
<211> 659
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitude completa spr1707 como fue encontrada en la cepa R6

<400> 36

```
Met Lys Lys Asn Arg Val Phe Ala Thr Ala Gly Leu Val Leu Leu Ala
1               5                  10                  15

Ala Gly Val Leu Ala Ala Cys Ser Ser Ser Lys Ser Ser Asp Ser Ser
            20                  25                  30

Ala Pro Lys Ala Tyr Gly Tyr Val Tyr Thr Ala Asp Pro Glu Thr Leu
        35                  40                  45

Asp Tyr Leu Ile Ser Arg Lys Asn Ser Thr Thr Val Val Thr Ser Asn
    50                  55                  60

Gly Ile Asp Gly Leu Phe Thr Asn Asp Asn Tyr Gly Asn Leu Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ala Val Ala Glu Asp Trp Glu Val Ser Lys Asp Gly Leu Thr Tyr Thr
                85                  90                  95

Tyr Lys Ile Arg Lys Gly Val Lys Trp Phe Thr Ser Asp Gly Glu Glu
            100                 105                 110

Tyr Ala Glu Val Thr Ala Lys Asp Phe Val Asn Gly Leu Lys His Ala
        115                 120                 125

Ala Asp Lys Lys Ser Glu Ala Met Tyr Leu Ala Glu Asn Ser Val Lys
    130                 135                 140

Gly Leu Ala Asp Tyr Leu Ser Gly Thr Ser Thr Asp Phe Ser Thr Val
145                 150                 155                 160

Gly Val Lys Ala Val Asp Asp Tyr Thr Leu Gln Tyr Thr Leu Asn Gln
                165                 170                 175

Pro Glu Pro Phe Trp Asn Ser Lys Leu Thr Tyr Ser Ile Phe Trp Pro
            180                 185                 190

Leu Asn Glu Glu Phe Glu Thr Ser Lys Gly Ser Asp Phe Ala Lys Pro
        195                 200                 205

Thr Asp Pro Thr Ser Leu Leu Tyr Asn Gly Pro Phe Leu Leu Lys Gly
    210                 215                 220

Leu Thr Ala Lys Ser Ser Val Glu Phe Val Lys Asn Glu Gln Tyr Trp
225                 230                 235                 240

Asp Lys Glu Asn Val His Leu Asp Thr Ile Asn Leu Ala Tyr Tyr Asp
                245                 250                 255
```

Gly Ser Asp Gln Glu Ser Leu Glu Arg Asn Phe Thr Ser Gly Ala Tyr
260 265 270

Ser Tyr Ala Arg Leu Tyr Pro Thr Ser Ser Asn Tyr Ser Lys Val Ala
275 280 285

Glu Glu Tyr Lys Asp Asn Ile Tyr Tyr Thr Gln Ser Gly Ser Gly Ile
290 295 300

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

Lys Thr Thr Asp Ser Glu Lys Val Ala Thr Lys Lys Ala Leu Leu Asn
325 330 335

Lys Asp Phe Arg Gln Ala Leu Asn Phe Ala Leu Asp Arg Ser Ala Tyr
340 345 350

Ser Ala Gln Ile Asn Gly Lys Asp Gly Ala Ala Leu Ala Val Arg Asn
355 360 365

Leu Phe Val Lys Pro Asp Phe Val Ser Ala Gly Glu Lys Thr Phe Gly
370 375 380

Asp Leu Val Ala Ala Gln Leu Pro Ala Tyr Gly Asp Glu Trp Lys Gly
385 390 395 400

Val Asn Leu Ala Asp Gly Gln Asp Gly Leu Phe Asn Ala Asp Lys Ala
405 410 415

Lys Ala Glu Phe Ala Lys Ala Lys Lys Ala Leu Glu Ala Asp Gly Val
420 425 430

Gln Phe Pro Ile His Leu Asp Val Pro Val Asp Gln Ala Ser Lys Asn
435 440 445

Tyr Ile Ser Arg Ile Gln Ser Phe Lys Gln Ser Val Glu Thr Val Leu
450 455 460

Gly Val Glu Asn Val Val Val Asp Ile Gln Gln Met Thr Ser Asp Glu
465 470 475 480

Phe Leu Asn Ile Thr Tyr Tyr Ala Ala Asn Ala Ser Ser Glu Asp Trp
485 490 495

Asp Val Ser Gly Gly Val Ser Trp Gly Pro Asp Tyr Gln Asp Pro Ser
500 505 510

Thr Tyr Leu Asp Ile Leu Lys Thr Thr Ser Ser Glu Thr Thr Lys Thr
515 520 525

Tyr Leu Gly Phe Asp Asn Pro Asn Ser Pro Ser Val Val Gln Val Gly
530 535 540

Leu Lys Glu Tyr Asp Lys Leu Val Asp Glu Ala Ala Lys Glu Thr Ser
545 550 555 560

Asp Leu Asn Val Arg Tyr Glu Lys Tyr Ala Ala Ala Gln Ala Trp Leu
565 570 575

Thr Asp Ser Ser Leu Phe Ile Pro Ala Met Ala Ser Ser Gly Ala Ala
580 585 590

Pro Val Leu Ser Arg Ile Val Pro Phe Thr Gly Ala Ser Ala Gln Thr
595 600 605

Gly Ser Lys Gly Ser Asp Val Tyr Phe Lys Tyr Leu Lys Leu Gln Asp
610 615 620

Lys Ala Val Thr Lys Glu Glu Tyr Glu Lys Ala Arg Glu Lys Trp Leu
625 630 635 640

Lys Glu Lys Ala Glu Ser Asn Glu Lys Ala Gln Lys Glu Leu Ala Ser
645 650 655

His Val Lys

<210> 37
<211> 313
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de longitud completa spr0884

<400> 37

```
Met Lys Lys Lys Leu Leu Ala Gly Ala Ile Thr Leu Leu Ser Val Ala
1               5                  10                  15

Thr Leu Ala Ala Cys Ser Lys Gly Ser Glu Gly Ala Asp Leu Ile Ser
            20                  25                  30

Met Lys Gly Asp Val Ile Thr Glu His Gln Phe Tyr Glu Gln Val Lys
        35                  40                  45

Asn Asn Pro Ser Ala Gln Gln Val Leu Leu Asn Met Thr Ile Gln Lys
    50                  55                  60

Val Phe Glu Lys Gln Tyr Gly Ser Glu Leu Asp Asp Lys Glu Val Asp
65                  70                  75                  80

Asp Thr Ile Ala Glu Glu Lys Lys Gln Tyr Gly Glu Asn Tyr Gln Arg
                85                  90                  95

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

Arg Thr Ser Lys Leu Val Glu Leu Ala Val Lys Lys Val Ala Glu Ala
        115                 120                 125

Glu Leu Thr Asp Glu Ala Tyr Lys Lys Ala Phe Asp Glu Tyr Thr Pro
    130                 135                 140

Asp Val Thr Ala Gln Ile Ile Arg Leu Asn Asn Glu Asp Lys Ala Lys
145                 150                 155                 160

Glu Val Leu Glu Lys Ala Lys Ala Glu Gly Ala Asp Phe Ala Gln Leu
                165                 170                 175

Ala Lys Asp Asn Ser Thr Asp Glu Lys Thr Lys Glu Asn Gly Gly Glu
            180                 185                 190

Ile Thr Phe Asp Ser Ala Ser Thr Glu Val Pro Glu Gln Val Lys Lys
        195                 200                 205

Ala Ala Phe Ala Leu Asp Val Asp Gly Val Ser Asp Val Ile Thr Ala
    210                 215                 220

Thr Gly Thr Gln Ala Tyr Ser Ser Gln Tyr Tyr Ile Val Lys Leu Thr
225                 230                 235                 240

Lys Lys Thr Glu Lys Ser Ser Asn Ile Asp Asp Tyr Lys Glu Lys Leu
                245                 250                 255

Lys Thr Val Ile Leu Thr Gln Lys Gln Asn Asp Ser Thr Phe Val Gln
            260                 265                 270

Ser Ile Ile Gly Lys Glu Leu Gln Ala Ala Asn Ile Lys Val Lys Asp
        275                 280                 285

Gln Ala Phe Gln Asn Ile Phe Thr Gln Tyr Ile Gly Gly Gly Asp Ser
    290                 295                 300

Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ser Asn Glu
305                 310
```

<210> 38
<211> 1247
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> spr0057 proteína que omite el péptido líder natural y secuencias de reconocimiento sortasa

<400> 38

```
Ala Asp Gly Val Thr Pro Thr Thr Thr Glu Asn Gln Pro Thr Ile His
1               5                  10                  15

Thr Val Ser Asp Ser Pro Gln Ser Ser Glu Asn Arg Thr Glu Glu Thr
            20                  25                  30

Pro Lys Ala Glu Leu Gln Pro Glu Ala Pro Lys Thr Val Glu Thr Glu
        35                  40                  45

Thr Pro Ala Thr Asp Lys Val Ala Ser Leu Pro Lys Thr Glu Glu Lys
    50                  55                  60

Pro Gln Glu Glu Val Ser Ser Thr Pro Ser Asp Lys Ala Glu Val Val
65                  70                  75                  80

Thr Pro Thr Ser Ala Glu Lys Glu Thr Ala Asn Lys Lys Glu Glu Glu
                85                  90                  95

Ala Ser Pro Lys Lys Glu Glu Ala Lys Glu Val Asp Ser Lys Glu Ser
            100                 105                 110

Asn Thr Asp Lys Thr Asp Lys Asp Lys Pro Ala Lys Lys Asp Glu Ala
        115                 120                 125

Lys Ala Glu Ala Asp Lys Pro Glu Thr Glu Thr Gly Lys Glu Arg Ala
    130                 135                 140

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

Ala Gly Arg Lys Tyr Phe Ser Pro Glu Gln Leu Lys Glu Ile Ile Asp
                165                 170                 175

Lys Ala Lys His Tyr Gly Tyr Thr Asp Leu His Leu Leu Val Gly Asn
            180                 185                 190

Asp Gly Leu Arg Phe Met Leu Asp Asp Met Ser Ile Thr Ala Asn Gly
        195                 200                 205
```

Lys Thr Tyr Ala Ser Asp Asp Val Lys Arg Ala Ile Glu Lys Gly Thr
210 215 220

Asn Asp Tyr Tyr Asn Asp Pro Asn Gly Asn His Leu Thr Glu Ser Gln
225 230 235 240

Met Thr Asp Leu Ile Asn Tyr Ala Lys Asp Lys Gly Ile Gly Leu Ile
245 250 255

Pro Thr Val Asn Ser Pro Gly His Met Asp Ala Ile Leu Asn Ala Met
260 265 270

Lys Glu Leu Gly Ile Gln Asn Pro Asn Phe Ser Tyr Phe Gly Lys Lys
275 280 285

Ser Ala Arg Thr Val Asp Leu Asp Asn Glu Gln Ala Val Ala Phe Thr
290 295 300

Lys Ala Leu Ile Asp Lys Tyr Ala Ala Tyr Phe Ala Lys Lys Thr Glu
305 310 315 320

Ile Phe Asn Ile Gly Leu Asp Glu Tyr Ala Asn Asp Ala Thr Asp Ala
325 330 335

Lys Gly Trp Ser Val Leu Gln Ala Asp Lys Tyr Tyr Pro Asn Glu Gly
340 345 350

Tyr Pro Val Lys Gly Tyr Glu Lys Phe Ile Ala Tyr Ala Asn Asp Leu
355 360 365

Ala Arg Ile Val Lys Ser His Gly Leu Lys Pro Met Ala Phe Asn Asp
370 375 380

Gly Ile Tyr Tyr Asn Ser Asp Thr Ser Phe Gly Ser Phe Asp Lys Asp
385 390 395 400

Ile Ile Val Ser Met Trp Thr Gly Gly Trp Gly Gly Tyr Asp Val Ala
405 410 415

Ser Ser Lys Leu Leu Ala Glu Lys Gly His Gln Ile Leu Asn Thr Asn
420 425 430

Asp Ala Trp Cys Tyr Val Leu Gly Arg Asn Ala Asp Gly Gln Gly Trp
435 440 445

Tyr Asn Leu Asp Gln Gly Leu Asn Gly Ile Lys Asn Thr Pro Ile Thr
450 455 460

Ser Val Pro Lys Thr Glu Gly Ala Asp Ile Pro Ile Ile Gly Gly Met
465 470 475 480

Val Ala Ala Trp Ala Asp Thr Pro Ser Ala Arg Tyr Ser Pro Ser His
485 490 495

Leu Phe Lys Leu Met Arg His Phe Ala Asn Ala Asn Ala Glu Tyr Phe
500 505 510

Ala Ala Asp Tyr Glu Ser Ala Glu Gln Ala Leu Asn Glu Val Pro Lys
515 520 525

Asp Leu Asn Arg Tyr Thr Ala Glu Ser Val Ala Ala Val Lys Glu Ala
530 535 540

Glu Lys Ala Ile Arg Ser Leu Asp Ser Asn Leu Ser Arg Ala Gln Gln

545 550 555 560

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

Leu Thr Leu Thr Pro Glu Ala Gln Lys Glu Glu Glu Ala Lys Arg Glu
580 585 590

Val Glu Lys Leu Ala Lys Asn Lys Val Ile Ser Ile Asp Ala Gly Arg
595 600 605

Lys Tyr Phe Thr Leu Asp Gln Leu Lys Arg Ile Val Asp Lys Ala Ser
610 615 620

Glu Leu Gly Tyr Ser Asp Val His Leu Leu Leu Gly Asn Asp Gly Leu
625 630 635 640

Arg Phe Leu Leu Asn Asp Met Thr Ile Thr Ala Asn Gly Lys Thr Tyr
645 650 655

Ala Ser Asp Asp Val Lys Lys Ala Ile Ile Glu Gly Thr Lys Ala Tyr
660 665 670

Tyr Asp Asp Pro Asn Gly Thr Ala Leu Thr Gln Ala Glu Val Thr Glu
675 680 685

Leu Ile Glu Tyr Ala Lys Ser Lys Asp Ile Gly Leu Ile Pro Ala Ile
690 695 700

Asn Ser Pro Gly His Met Asp Ala Met Leu Val Ala Met Glu Lys Leu
705 710 715 720

Gly Ile Lys Asn Pro Gln Ala His Phe Asp Lys Val Ser Lys Thr Thr
725 730 735

Met Asp Leu Lys Asn Glu Glu Ala Met Asn Phe Val Lys Ala Leu Ile
740 745 750

Gly Lys Tyr Met Asp Phe Phe Ala Gly Lys Thr Lys Ile Phe Asn Phe
755 760 765

Gly Thr Asp Glu Tyr Ala Asn Asp Ala Thr Ser Ala Gln Gly Trp Tyr
770 775 780

Tyr Leu Lys Trp Tyr Gln Leu Tyr Gly Lys Phe Ala Glu Tyr Ala Asn
785 790 795 800

Thr Leu Ala Ala Met Ala Lys Glu Arg Gly Leu Gln Pro Met Ala Phe
805 810 815

Asn Asp Gly Phe Tyr Tyr Glu Asp Lys Asp Asp Val Gln Phe Asp Lys
820 825 830

Asp Val Leu Ile Ser Tyr Trp Ser Lys Gly Trp Trp Gly Tyr Asn Leu
835 840 845

Ala Ser Pro Gln Tyr Leu Ala Ser Lys Gly Tyr Lys Phe Leu Asn Thr
850 855 860

Asn Gly Asp Trp Tyr Tyr Val Ile Gly Asn His Lys Gln Asp Glu Ala
865 870 875 880

Tyr Pro Leu Ser Lys Ala Val Glu Asn Ser Gly Lys Val Pro Phe Asn
885 890 895

Gln Leu Ala Ser Thr Lys Tyr Pro Glu Val Asp Leu Pro Thr Val Gly
900 905 910

Ser Met Leu Ser Ile Trp Ala Asp Arg Pro Ser Ala Glu Tyr Lys Glu
915 920 925

Glu Glu Ile Phe Glu Leu Met Thr Ala Phe Ala Asp His Asn Lys Asp
930 935 940

Tyr Phe Arg Ala Asn Tyr Asn Ala Leu Arg Glu Glu Leu Ala Lys Ile
945 950 955 960

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

Ala Ala Lys Thr Ala Leu Asn Tyr Asn Leu Asn Arg Asn Lys Gln Ala
980 985 990

Glu Leu Asp Thr Leu Val Ala Asn Leu Lys Ala Ala Leu Gln Gly Leu
995 1000 1005

Lys Pro Ala Ala Thr His Ser Gly Ser Leu Asp Glu Asn Glu Val Ala
1010 1015 1020

Ala Asn Val Glu Thr Arg Pro Glu Leu Ile Thr Arg Thr Glu Glu Ile
1025 1030 1035 1040

Pro Phe Glu Val Ile Lys Lys Glu Asn Pro Asn Leu Pro Ala Gly Gln
1045 1050 1055

Glu Asn Ile Ile Thr Ala Gly Val Lys Gly Glu Arg Thr His Tyr Ile
1060 1065 1070

Ser Val Leu Thr Glu Asn Gly Lys Thr Thr Glu Thr Val Leu Asp Ser
1075 1080 1085

Gln Val Thr Lys Glu Val Ile Asn Gln Val Val Glu Val Gly Ser Pro
1090 1095 1100

Val Thr His Lys Gly Asp Glu Ser Gly Leu Ala Pro Thr Thr Glu Val
1105 1110 1115 1120

Lys Pro Arg Leu Asp Ile Gln Glu Glu Glu Ile Pro Phe Thr Thr Val
1125 1130 1135

Thr Arg Glu Asn Pro Leu Leu Leu Lys Gly Lys Thr Gln Val Ile Thr
1140 1145 1150

Lys Gly Val Asn Gly His Arg Ser Asn Phe Tyr Ser Val Ser Thr Ser
1155 1160 1165

Ala Asp Gly Lys Glu Val Lys Thr Leu Val Asn Ser Val Val Ala Gln
1170 1175 1180

Glu Ala Val Thr Gln Ile Val Glu Val Gly Thr Met Val Thr His Val
1185 1190 1195 1200

Gly Asp Glu Asn Gly Gln Ala Ala Ile Ala Glu Glu Lys Pro Lys Leu
1205 1210 1215

Glu Ile Pro Ser Gln Pro Ala Pro Ser Thr Ala Pro Ala Glu Glu Ser
1220 1225 1230

Lys Ala Leu Pro Gln Asp Pro Ala Pro Val Val Thr Glu Lys Lys
1235 1240 1245

<210> 39
<211> 1008
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> spr0286

<400> 39

Gly Ala Glu Glu Thr Thr Thr Asn Thr Ile Gln Gln Ser Gln Lys Glu
1 5 10 15

Val Gln Tyr Gln Gln Arg Asp Thr Lys Asn Leu Val Glu Asn Gly Asp
20 25 30

Phe Gly Gln Thr Glu Asp Gly Ser Ser Pro Trp Thr Gly Ser Lys Ala
35 40 45

Gln Gly Trp Ser Ala Trp Val Asp Gln Lys Asn Ser Ser Ala Asp Ala
50 55 60

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

Pro Glu Lys Leu Arg Ala Ala Val His Arg Met Val Pro Ile Glu Ala
85 90 95

Lys Lys Lys Tyr Lys Leu Arg Phe Lys Ile Lys Thr Asp Asn Lys Val
100 105 110

Gly Ile Ala Lys Val Arg Ile Ile Glu Glu Ser Gly Lys Asp Lys Arg
115 120 125

Leu Trp Asn Ser Ala Thr Thr Ser Gly Thr Lys Asp Trp Gln Thr Ile
130 135 140

Glu Ala Asp Tyr Ser Pro Thr Leu Asp Val Asp Lys Ile Lys Leu Glu
145 150 155 160

Leu Phe Tyr Glu Thr Gly Thr Gly Thr Val Ser Phe Lys Asp Ile Glu
165 170 175

Leu Val Glu Val Ala Asp Gln Pro Ser Glu Asp Ser Gln Thr Asp Lys
180 185 190

Gln Leu Glu Glu Lys Ile Asp Leu Pro Ile Gly Lys Lys His Val Phe
195 200 205

Ser Leu Ala Asp Tyr Thr Tyr Lys Val Glu Asn Pro Asp Val Ala Ser
210 215 220

Val Lys Asn Gly Ile Leu Glu Pro Leu Lys Glu Gly Thr Thr Asn Val
225 230 235 240

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

Leu Ala Ser Val Lys Asp Thr Tyr Thr Asp Arg Leu Asp Asp Trp Asn
260 265 270

Gly Ile Ile Ala Gly Asn Gln Tyr Tyr Asp Ser Lys Asn Glu Gln Met
275 280 285

Ala Lys Leu Asn Gln Glu Leu Glu Gly Lys Val Ala Asp Ser Leu Ser

290 295 300

Ser Ile Ser Ser Gln Ala Asp Arg Ile Tyr Leu Trp Glu Lys Phe Ser
305 310 315 320

Asn Tyr Lys Thr Ser Ala Asn Leu Thr Ala Thr Tyr Arg Lys Leu Glu
325 330 335

Glu Met Ala Lys Gln Val Thr Asn Pro Ser Ser Arg Tyr Tyr Gln Asp
340 345 350

Glu Thr Val Val Arg Thr Val Arg Asp Ser Met Glu Trp Met His Lys
355 360 365

His Val Tyr Asn Ser Glu Lys Ser Ile Val Gly Asn Trp Trp Asp Tyr
370 375 380

Glu Ile Gly Thr Pro Arg Ala Ile Asn Asn Thr Leu Ser Leu Met Lys
385 390 395 400

Glu Tyr Phe Ser Asp Glu Glu Ile Lys Lys Tyr Thr Asp Val Ile Glu
405 410 415

Lys Phe Val Pro Asp Pro Glu His Phe Arg Lys Thr Thr Asp Asn Pro
420 425 430

Phe Lys Ala Leu Gly Gly Asn Leu Val Asp Met Gly Arg Val Lys Val
435 440 445

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

Arg Ser Ile Glu Gln Val Phe Lys Leu Val Asp Gln Gly Glu Gly Phe
465 470 475 480

Tyr Gln Asp Gly Ser Tyr Ile Asp His Thr Asn Val Ala Tyr Thr Gly
485 490 495

Ala Tyr Gly Asn Val Leu Ile Asp Gly Leu Ser Gln Leu Leu Pro Val
500 505 510

Ile Gln Lys Thr Lys Asn Pro Ile Asp Lys Asp Lys Met Gln Thr Met
515 520 525

Tyr His Trp Ile Asp Lys Ser Phe Ala Pro Leu Leu Val Asn Gly Glu
530 535 540

Leu Met Asp Met Ser Arg Gly Arg Ser Ile Ser Arg Ala Asn Ser Glu
545 550 555 560

Gly His Val Ala Ala Val Glu Val Leu Arg Gly Ile His Arg Ile Ala
565 570 575

Asp Met Ser Glu Gly Glu Thr Lys Gln Arg Leu Gln Ser Leu Val Lys
580 585 590

Thr Ile Val Gln Ser Asp Ser Tyr Tyr Asp Val Phe Lys Asn Leu Lys
595 600 605

Thr Tyr Lys Asp Ile Ser Leu Met Gln Ser Leu Leu Ser Asp Ala Gly
610 615 620

Val Ala Ser Val Pro Arg Thr Ser Tyr Leu Ser Ala Phe Asn Lys Met
625 630 635 640

Asp Lys Thr Ala Met Tyr Asn Ala Glu Lys Gly Phe Gly Phe Gly Leu
645 650 655

Ser Leu Phe Ser Ser Arg Thr Leu Asn Tyr Glu His Met Asn Lys Glu
660 665 670

Asn Lys Arg Gly Trp Tyr Thr Ser Asp Gly Met Phe Tyr Leu Tyr Asn
675 680 685

Gly Asp Leu Ser His Tyr Ser Asp Gly Tyr Trp Pro Thr Val Asn Pro
690 695 700

Tyr Lys Met Pro Gly Thr Thr Glu Thr Asp Ala Lys Arg Ala Asp Ser
705 710 715 720

Asp Thr Gly Lys Val Leu Pro Ser Ala Phe Val Gly Thr Ser Lys Leu
725 730 735

Asp Asp Ala Asn Ala Thr Ala Thr Met Asp Phe Thr Asn Trp Asn Gln
740 745 750

Thr Leu Thr Ala His Lys Ser Trp Phe Met Leu Lys Asp Lys Ile Ala
755 760 765

Phe Leu Gly Ser Asn Ile Gln Asn Thr Ser Thr Asp Thr Ala Ala Thr
770 775 780

Thr Ile Asp Gln Arg Lys Leu Glu Ser Ser Asn Pro Tyr Lys Val Tyr
785 790 795 800

Val Asn Asp Lys Glu Ala Ser Leu Thr Glu Gln Glu Lys Asp Tyr Pro
805 810 815

Glu Thr Gln Ser Val Phe Leu Glu Ser Ser Asp Ser Lys Lys Asn Ile
820 825 830

Gly Tyr Phe Phe Phe Lys Lys Ser Ser Ile Ser Met Ser Lys Ala Leu
835 840 845

Gln Lys Gly Ala Trp Lys Asp Ile Asn Glu Gly Gln Ser Asp Lys Glu
850 855 860

Val Glu Asn Glu Phe Leu Thr Ile Ser Gln Ala His Lys Gln Asn Gly
865 870 875 880

Asp Ser Tyr Gly Tyr Met Leu Ile Pro Asn Val Asp Arg Ala Thr Phe
885 890 895

Asn Gln Met Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ser Leu Ile Glu Asn Asn Glu
900 905 910

Thr Leu Gln Ser Val Tyr Asp Ala Lys Gln Gly Val Trp Gly Ile Val
915 920 925

Lys Tyr Asp Asp Ser Val Ser Thr Ile Ser Asn Gln Phe Gln Val Leu
930 935 940

Lys Arg Gly Val Tyr Thr Ile Arg Lys Glu Gly Asp Glu Tyr Lys Ile
945 950 955 960

Ala Tyr Tyr Asn Pro Glu Thr Gln Glu Ser Ala Pro Asp Gln Glu Val
965 970 975

Phe Lys Lys Leu Glu Gln Ala Ala Gln Pro Gln Val Gln Asn Ser Lys
980 985 990

Glu Lys Glu Lys Ser Glu Glu Glu Lys Asn His Ser Asp Gln Lys Asn
995 1000 1005

<210> 40
<211> 628
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> fragmento de spr0286

<400> 40

Gly Ala Glu Glu Thr Thr Thr Asn Thr Ile Gln Gln Ser Gln Lys Glu
1 5 10 15

Val Gln Tyr Gln Gln Arg Asp Thr Lys Asn Leu Val Glu Asn Gly Asp
20 25 30

Phe Gly Gln Thr Glu Asp Gly Ser Ser Pro Trp Thr Gly Ser Lys Ala
35 40 45

Gln Gly Trp Ser Ala Trp Val Asp Gln Lys Asn Ser Ser Ala Asp Ala
50 55 60

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

Pro Glu Lys Leu Arg Ala Ala Val His Arg Met Val Pro Ile Glu Ala
85 90 95

Lys Lys Lys Tyr Lys Leu Arg Phe Lys Ile Lys Thr Asp Asn Lys Val
100 105 110

Gly Ile Ala Lys Val Arg Ile Ile Glu Glu Ser Gly Lys Asp Lys Arg
115 120 125

Leu Trp Asn Ser Ala Thr Thr Ser Gly Thr Lys Asp Trp Gln Thr Ile
130 135 140

Glu Ala Asp Tyr Ser Pro Thr Leu Asp Val Asp Lys Ile Lys Leu Glu
145 150 155 160

Leu Phe Tyr Glu Thr Gly Thr Gly Thr Val Ser Phe Lys Asp Ile Glu
165 170 175

Leu Val Glu Val Ala Asp Gln Pro Ser Glu Asp Ser Gln Thr Asp Lys
180 185 190

Gln Leu Glu Glu Lys Ile Asp Leu Pro Ile Gly Lys Lys His Val Phe
195 200 205

Ser Leu Ala Asp Tyr Thr Tyr Lys Val Glu Asn Pro Asp Val Ala Ser
210 215 220

Val Lys Asn Gly Ile Leu Glu Pro Leu Lys Glu Gly Thr Thr Asn Val
225 230 235 240

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

Leu Ala Ser Val Lys Asp Thr Tyr Thr Asp Arg Leu Asp Asp Trp Asn
260 265 270

Gly Ile Ile Ala Gly Asn Gln Tyr Tyr Asp Ser Lys Asn Glu Gln Met
275 280 285

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

Ser Ile Ser Ser Gln Ala Asp Arg Ile Tyr Leu Trp Glu Lys Phe Ser
305 310 315 320

Asn Tyr Lys Thr Ser Ala Asn Leu Thr Ala Thr Tyr Arg Lys Leu Glu
325 330 335

Glu Met Ala Lys Gln Val Thr Asn Pro Ser Ser Arg Tyr Tyr Gln Asp
340 345 350

Glu Thr Val Val Arg Thr Val Arg Asp Ser Met Glu Trp Met His Lys
355 360 365

His Val Tyr Asn Ser Glu Lys Ser Ile Val Gly Asn Trp Trp Asp Tyr
370 375 380

Glu Ile Gly Thr Pro Arg Ala Ile Asn Asn Thr Leu Ser Leu Met Lys
385 390 395 400

Glu Tyr Phe Ser Asp Glu Glu Ile Lys Lys Tyr Thr Asp Val Ile Glu
405 410 415

Lys Phe Val Pro Asp Pro Glu His Phe Arg Lys Thr Thr Asp Asn Pro
420 425 430

Phe Lys Ala Leu Gly Gly Asn Leu Val Asp Met Gly Arg Val Lys Val
435 440 445

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

Arg Ser Ile Glu Gln Val Phe Lys Leu Val Asp Gln Gly Glu Gly Phe
465 470 475 480

Tyr Gln Asp Gly Ser Tyr Ile Asp His Thr Asn Val Ala Tyr Thr Gly
485 490 495

Ala Tyr Gly Asn Val Leu Ile Asp Gly Leu Ser Gln Leu Leu Pro Val
500 505 510

Ile Gln Lys Thr Lys Asn Pro Ile Asp Lys Asp Lys Met Gln Thr Met
515 520 525

Tyr His Trp Ile Asp Lys Ser Phe Ala Pro Leu Leu Val Asn Gly Glu
530 535 540

Leu Met Asp Met Ser Arg Gly Arg Ser Ile Ser Arg Ala Asn Ser Glu
545 550 555 560

Gly His Val Ala Ala Val Glu Val Leu Arg Gly Ile His Arg Ile Ala
565 570 575

Asp Met Ser Glu Gly Glu Thr Lys Gln Arg Leu Gln Ser Leu Val Lys
580 585 590

Thr Ile Val Gln Ser Asp Ser Tyr Tyr Asp Val Phe Lys Asn Leu Lys
595 600 605

Thr Tyr Lys Asp Ile Ser Leu Met Gln Ser Leu Leu Ser Asp Ala Gly
610 615 620

Val Ala Ser Val
625

<210> 41
<211> 452
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> fragmento de spr0286

<400> 41

```
Ala Asn Ser Glu Gly His Val Ala Ala Val Glu Val Leu Arg Gly Ile
1               5                  10                  15

His Arg Ile Ala Asp Met Ser Glu Gly Glu Thr Lys Gln Arg Leu Gln
            20                  25                  30

Ser Leu Val Lys Thr Ile Val Gln Ser Asp Ser Tyr Tyr Asp Val Phe
        35                  40                  45

Lys Asn Leu Lys Thr Tyr Lys Asp Ile Ser Leu Met Gln Ser Leu Leu
    50                  55                  60

Ser Asp Ala Gly Val Ala Ser Val Pro Arg Thr Ser Tyr Leu Ser Ala
65                  70                  75                  80

Phe Asn Lys Met Asp Lys Thr Ala Met Tyr Asn Ala Glu Lys Gly Phe
                85                  90                  95

Gly Phe Gly Leu Ser Leu Phe Ser Ser Arg Thr Leu Asn Tyr Glu His
            100                 105                 110

Met Asn Lys Glu Asn Lys Arg Gly Trp Tyr Thr Ser Asp Gly Met Phe
        115                 120                 125

Tyr Leu Tyr Asn Gly Asp Leu Ser His Tyr Ser Asp Gly Tyr Trp Pro
    130                 135                 140

Thr Val Asn Pro Tyr Lys Met Pro Gly Thr Thr Glu Thr Asp Ala Lys
145                 150                 155                 160

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

Thr Ser Lys Leu Asp Asp Ala Asn Ala Thr Ala Thr Met Asp Phe Thr
            180                 185                 190

Asn Trp Asn Gln Thr Leu Thr Ala His Lys Ser Trp Phe Met Leu Lys
        195                 200                 205

Asp Lys Ile Ala Phe Leu Gly Ser Asn Ile Gln Asn Thr Ser Thr Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Ala Thr Thr Ile Asp Gln Arg Lys Leu Glu Ser Ser Asn Pro
225                 230                 235                 240

Tyr Lys Val Tyr Val Asn Asp Lys Glu Ala Ser Leu Thr Glu Gln Glu
                245                 250                 255

Lys Asp Tyr Pro Glu Thr Gln Ser Val Phe Leu Glu Ser Ser Asp Ser
            260                 265                 270

Lys Lys Asn Ile Gly Tyr Phe Phe Phe Lys Lys Ser Ser Ile Ser Met
```

```
                275                 280                 285

Ser Lys Ala Leu Gln Lys Gly Ala Trp Lys Asp Ile Asn Glu Gly Gln
    290                 295                 300

Ser Asp Lys Glu Val Glu Asn Glu Phe Leu Thr Ile Ser Gln Ala His
305                 310                 315                 320

Lys Gln Asn Gly Asp Ser Tyr Gly Tyr Met Leu Ile Pro Asn Val Asp
                325                 330                 335

Arg Ala Thr Phe Asn Gln Met Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ser Leu Ile
            340                 345                 350

Glu Asn Asn Glu Thr Leu Gln Ser Val Tyr Asp Ala Lys Gln Gly Val
        355                 360                 365

Trp Gly Ile Val Lys Tyr Asp Asp Ser Val Ser Thr Ile Ser Asn Gln
    370                 375                 380

Phe Gln Val Leu Lys Arg Gly Val Tyr Thr Ile Arg Lys Glu Gly Asp
385                 390                 395                 400

Glu Tyr Lys Ile Ala Tyr Tyr Asn Pro Glu Thr Gln Glu Ser Ala Pro
                405                 410                 415

Asp Gln Glu Val Phe Lys Lys Leu Glu Gln Ala Ala Gln Pro Gln Val
            420                 425                 430

Gln Asn Ser Lys Glu Lys Glu Lys Ser Glu Glu Glu Lys Asn His Ser
        435                 440                 445

Asp Gln Lys Asn
    450
```

<210> 42
<211> 2148
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> spr0565 proteína que omite el péptido líder natural y sortase secuencias de reconocimiento

<400> 42

```
Asp Glu Thr Leu Ile Thr His Thr Ala Glu Lys Pro Lys Glu Glu Lys
1               5                   10                  15

Met Ile Val Glu Glu Lys Ala Asp Lys Ala Leu Glu Thr Lys Asn Val
            20                  25                  30

Val Glu Arg Thr Glu Gln Ser Glu Pro Ser Ser Thr Glu Ala Ile Ala
        35                  40                  45

Ser Glu Lys Lys Glu Asp Glu Ala Val Thr Pro Lys Glu Glu Lys Val
    50                  55                  60

Ser Ala Lys Pro Glu Glu Lys Ala Pro Arg Ile Glu Ser Gln Ala Ser
65                  70                  75                  80

Ser Gln Glu Lys Pro Leu Lys Glu Asp Ala Lys Ala Val Thr Asn Glu
                85                  90                  95

Glu Val Asn Gln Met Ile Glu Asn Arg Lys Val Asp Phe Asn Gln Asn
            100                 105                 110
```

Trp Tyr Phe Lys Leu Asn Ala Asn Ser Lys Glu Ala Ile Lys Pro Asp
115 120 125

Ala Asp Val Ser Thr Trp Lys Lys Leu Asp Leu Pro Tyr Asp Trp Ser
130 135 140

Ile Phe Asn Asp Phe Asp His Glu Ser Pro Ala Gln Asn Glu Gly Gly
145 150 155 160

Gln Leu Asn Gly Gly Glu Ala Trp Tyr Arg Lys Thr Phe Lys Leu Asp
165 170 175

Glu Lys Asp Leu Lys Lys Asn Val Arg Leu Thr Phe Asp Gly Val Tyr
180 185 190

Met Asp Ser Gln Val Tyr Val Asn Gly Gln Leu Val Gly His Tyr Pro
195 200 205

Asn Gly Tyr Asn Gln Phe Ser Tyr Asp Ile Thr Lys Tyr Leu Tyr Lys
210 215 220

Asp Gly Arg Glu Asn Val Ile Ala Val His Ala Val Asn Lys Gln Pro
225 230 235 240

Ser Ser Arg Trp Tyr Ser Gly Ser Gly Ile Tyr Arg Asp Val Thr Leu
245 250 255

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

Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gln Gln His Gly Lys Val Glu Thr His Val
275 280 285

Thr Ser Lys Ile Val Asn Thr Asp Asp Lys Asp His Glu Leu Val Ala
290 295 300

Glu Tyr Gln Ile Val Glu Arg Gly Gly His Ala Val Thr Gly Leu Val
305 310 315 320

Arg Thr Ala Ser Arg Thr Leu Lys Ala His Glu Ser Thr Ser Leu Asp
325 330 335

Ala Ile Leu Glu Val Glu Arg Pro Lys Leu Trp Thr Val Leu Asn Asp
340 345 350

Lys Pro Ala Leu Tyr Glu Leu Ile Thr Arg Val Tyr Arg Asp Gly Gln
355 360 365

Leu Val Asp Ala Lys Lys Asp Leu Phe Gly Tyr Arg Tyr Tyr His Trp
370 375 380

Thr Pro Asn Glu Gly Phe Ser Leu Asn Gly Glu Arg Ile Lys Phe His
385 390 395 400

Gly Val Ser Leu His His Asp His Gly Ala Leu Gly Ala Glu Glu Asn
405 410 415

Tyr Lys Ala Glu Tyr Arg Arg Leu Lys Gln Met Lys Glu Met Gly Val
420 425 430

Asn Ser Ile Arg Thr Thr His Asn Pro Ala Ser Glu Gln Thr Leu Gln
435 440 445

Ile Ala Ala Glu Leu Gly Leu Leu Val Gln Glu Glu Ala Phe Asp Thr

```
    450                 455                 460

Trp Tyr Gly Gly Lys Lys Pro Tyr Asp Tyr Gly Arg Phe Phe Glu Lys
465                 470                 475                 480

Asp Ala Thr His Pro Glu Ala Arg Lys Gly Glu Lys Trp Ser Asp Phe
                485                 490                 495

Asp Leu Arg Thr Met Val Glu Arg Gly Lys Asn Asn Pro Ala Ile Phe
            500                 505                 510

Met Trp Ser Ile Gly Asn Glu Ile Gly Glu Ala Asn Gly Asp Ala His
        515                 520                 525

Ser Leu Ala Thr Val Lys Arg Leu Val Lys Val Ile Lys Asp Val Asp
    530                 535                 540

Lys Thr Arg Tyr Val Thr Met Gly Ala Asp Lys Phe Arg Phe Gly Asn
545                 550                 555                 560

Gly Ser Gly Gly His Glu Lys Ile Ala Asp Glu Leu Asp Ala Val Gly
                565                 570                 575

Phe Asn Tyr Ser Glu Asp Asn Tyr Lys Ala Leu Arg Ala Lys His Pro
            580                 585                 590

Lys Trp Leu Ile Tyr Gly Ser Glu Thr Ser Ser Ala Thr Arg Thr Arg
        595                 600                 605

Gly Ser Tyr Tyr Arg Pro Glu Arg Glu Leu Lys His Ser Asn Gly Pro
    610                 615                 620

Glu Arg Asn Tyr Glu Gln Ser Asp Tyr Gly Asn Asp Arg Val Gly Trp
625                 630                 635                 640

Gly Lys Thr Ala Thr Ala Ser Trp Thr Phe Asp Arg Asp Asn Ala Gly
                645                 650                 655

Tyr Ala Gly Gln Phe Ile Trp Thr Gly Thr Asp Tyr Ile Gly Glu Pro
            660                 665                 670

Thr Pro Trp His Asn Gln Asn Gln Thr Pro Val Lys Ser Ser Tyr Phe
        675                 680                 685

Gly Ile Val Asp Thr Ala Gly Ile Pro Lys His Asp Phe Tyr Leu Tyr
    690                 695                 700

Gln Ser Gln Trp Val Ser Val Lys Lys Lys Pro Met Val His Leu Leu
705                 710                 715                 720

Pro His Trp Asn Trp Glu Asn Lys Glu Leu Ala Ser Lys Val Ala Asp
                725                 730                 735

Ser Glu Gly Lys Ile Pro Val Arg Ala Tyr Ser Asn Ala Ser Ser Val
            740                 745                 750

Glu Leu Phe Leu Asn Gly Lys Ser Leu Gly Leu Lys Thr Phe Asn Lys
        755                 760                 765

Lys Gln Thr Ser Asp Gly Arg Thr Tyr Gln Glu Gly Ala Asn Ala Asn
    770                 775                 780

Glu Leu Tyr Leu Glu Trp Lys Val Ala Tyr Gln Pro Gly Thr Leu Glu
785                 790                 795                 800
```

Ala Ile Ala Arg Asp Glu Ser Gly Lys Glu Ile Ala Arg Asp Lys Ile
805 810 815

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

Ala Ile Ala Ala Asp Gly Lys Asp Leu Thr Tyr Ile Tyr Tyr Glu Ile
835 840 845

Val Asp Ser Gln Gly Asn Val Val Pro Thr Ala Asn Asn Leu Val Arg
850 855 860

Phe Gln Leu His Gly Gln Gly Gln Leu Val Gly Val Asp Asn Gly Glu
865 870 875 880

Gln Ala Ser Arg Glu Arg Tyr Lys Ala Gln Ala Asp Gly Ser Trp Ile
885 890 895

Arg Lys Ala Phe Asn Gly Lys Gly Val Ala Ile Val Lys Ser Thr Glu
900 905 910

Gln Ala Gly Lys Phe Thr Leu Thr Ala His Ser Asp Leu Leu Lys Ser
915 920 925

Asn Gln Val Thr Val Phe Thr Gly Lys Lys Glu Gly Gln Glu Lys Thr
930 935 940

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

Pro Glu Met Pro Thr Thr Val Pro Phe Val Tyr Ser Asp Gly Ser Arg
965 970 975

Ala Glu Arg Pro Val Thr Trp Ser Leu Val Asp Val Ser Lys Pro Gly
980 985 990

Ile Val Thr Val Lys Gly Met Ala Asp Gly Arg Glu Val Glu Ala Arg
995 1000 1005

Val Glu Val Ile Ala Leu Lys Ser Glu Leu Pro Val Val Lys Arg Ile
1010 1015 1020

Ala Pro Asn Thr Asn Leu Asn Ser Val Asp Lys Ser Val Ser Tyr Val
1025 1030 1035 1040

Leu Thr Asp Gly Ser Val Gln Glu Tyr Glu Val Asp Lys Trp Glu Ile
1045 1050 1055

Ala Glu Glu Asp Lys Ala Lys Leu Ala Ile Pro Gly Ser Arg Ile Gln
1060 1065 1070

Ala Thr Gly Tyr Leu Glu Gly Gln Pro Ile His Ala Thr Leu Val Val
1075 1080 1085

Glu Glu Gly Asn Pro Ala Ala Pro Val Val Pro Thr Val Thr Val Gly
1090 1095 1100

Gly Glu Ala Val Thr Gly Leu Thr Ser Arg Gln Pro Met Gln Tyr Arg
1105 1110 1115 1120

Thr Leu Ser Tyr Gly Ala Gln Leu Pro Glu Val Thr Ala Ser Ala Glu
1125 1130 1135

Asn Ala Asp Val Thr Val Leu Gln Ala Ser Ala Ala Asn Gly Met Arg
1140 1145 1150

Ala Ser Ile Phe Ile Gln Pro Lys Asp Gly Gly Pro Leu Gln Thr Tyr
1155 1160 1165

Ala Ile Gln Phe Leu Glu Glu Ala Pro Lys Ile Ala His Leu Ser Leu
1170 1175 1180

Gln Val Glu Lys Ala Asp Ser Leu Lys Glu Asp Gln Thr Val Lys Leu
1185 1190 1195 1200

Ser Val Arg Ala His Tyr Gln Asp Gly Thr Gln Ala Val Leu Pro Ala
1205 1210 1215

Asp Lys Val Thr Phe Ser Thr Ser Gly Glu Gly Glu Val Ala Ile Arg
1220 1225 1230

Lys Gly Met Leu Glu Leu His Lys Pro Gly Ala Val Thr Leu Asn Ala
1235 1240 1245

Glu Tyr Glu Gly Ala Lys Gly Gln Val Glu Leu Thr Ile Gln Ala Asn
1250 1255 1260

Thr Glu Lys Lys Ile Ala Gln Ser Ile Arg Pro Val Asn Val Val Thr
1265 1270 1275 1280

Asp Leu His Gln Glu Pro Ser Leu Pro Ala Thr Val Thr Val Glu Tyr
1285 1290 1295

Asp Lys Gly Phe Pro Lys Thr His Lys Val Thr Trp Gln Ala Ile Pro
1300 1305 1310

Lys Glu Lys Leu Asp Ser Tyr Gln Ile Phe Glu Val Leu Gly Lys Val
1315 1320 1325

Glu Gly Ile Asp Leu Glu Ala Arg Ala Lys Val Ser Val Glu Gly Ile
1330 1335 1340

Val Ser Val Glu Glu Val Ser Val Thr Thr Pro Ile Ala Glu Ala Pro
1345 1350 1355 1360

Gln Leu Pro Glu Ser Val Arg Thr Tyr Asp Ser Asn Gly His Val Ser
1365 1370 1375

Ser Ala Lys Val Ala Trp Asp Ala Ile Arg Pro Glu Gln Tyr Ala Lys
1380 1385 1390

Glu Gly Val Phe Thr Val Asn Gly Arg Leu Glu Gly Thr Gln Leu Thr
1395 1400 1405

Thr Lys Leu His Val Arg Val Ser Ala Gln Thr Glu Gln Gly Ala Asn
1410 1415 1420

Ile Ser Asp Gln Trp Thr Gly Ser Glu Leu Pro Leu Ala Phe Ala Ser
1425 1430 1435 1440

Asp Ser Asn Pro Ser Asp Pro Val Ser Asn Val Asn Asp Lys Leu Ile
1445 1450 1455

Ser Tyr Asn Asn Gln Pro Ala Asn Arg Trp Thr Asn Trp Asn Arg Ser
1460 1465 1470

Asn Pro Glu Ala Ser Val Gly Val Leu Phe Gly Asp Ser Gly Ile Leu
1475 1480 1485

Ser Lys Arg Ser Val Asp Asn Leu Ser Val Gly Phe His Glu Asp His

```
    1490                1495                1500

Gly Val Gly Ala Pro Lys Ser Tyr Val Ile Glu Tyr Tyr Val Gly Lys
1505                1510                1515                1520

Thr Val Pro Thr Ala Pro Lys Asn Pro Ser Phe Val Gly Asn Glu Asp
                1525                1530                1535

His Val Phe Asn Asp Ser Ala Asn Trp Lys Pro Val Thr Asn Leu Lys
            1540                1545                1550

Ala Pro Ala Gln Leu Lys Ala Gly Glu Met Asn His Phe Ser Phe Asp
        1555                1560                1565

Lys Val Glu Thr Tyr Ala Ile Arg Ile Arg Met Val Lys Ala Asp Asn
    1570                1575                1580

Lys Arg Gly Thr Ser Ile Thr Glu Val Gln Ile Phe Ala Lys Gln Val
1585                1590                1595                1600

Ala Ala Ala Lys Gln Gly Gln Thr Arg Ile Gln Val Asp Gly Lys Asp
                1605                1610                1615

Leu Ala Asn Phe Asn Pro Asp Leu Thr Asp Tyr Tyr Leu Glu Ser Val
            1620                1625                1630

Asp Gly Lys Val Pro Ala Val Thr Ala Asn Val Ser Asn Asn Gly Leu
        1635                1640                1645

Ala Thr Val Val Pro Ser Val Arg Glu Gly Glu Pro Val Arg Val Ile
    1650                1655                1660

Ala Lys Ala Glu Asn Gly Asp Ile Leu Gly Glu Tyr Arg Leu His Phe
1665                1670                1675                1680

Thr Lys Asp Lys Asn Leu Leu Ser His Lys Pro Val Ala Ala Val Lys
                1685                1690                1695

Gln Ala Arg Leu Leu Gln Val Gly Gln Ala Leu Glu Leu Pro Thr Lys
            1700                1705                1710

Val Pro Val Tyr Phe Thr Gly Lys Asp Gly Tyr Glu Thr Lys Asp Leu
        1715                1720                1725

Thr Val Glu Trp Glu Glu Val Pro Ala Glu Asn Leu Thr Lys Ala Gly
    1730                1735                1740

Gln Phe Thr Val Arg Gly Arg Val Leu Gly Ser Asn Leu Val Ala Glu
1745                1750                1755                1760

Val Thr Val Arg Val Thr Asp Lys Leu Gly Glu Thr Leu Ser Asp Asn
                1765                1770                1775

Pro Asn Tyr Asp Glu Asn Ser Asn Gln Ala Phe Ala Ser Ala Thr Asn
            1780                1785                1790

Asp Ile Asp Lys Asn Ser His Asp Arg Val Asp Tyr Leu Asn Asp Gly
        1795                1800                1805

Asp His Ser Glu Asn Arg Arg Trp Thr Asn Trp Ser Pro Thr Pro Ser
    1810                1815                1820

Ser Asn Pro Glu Val Ser Ala Gly Val Ile Phe Arg Glu Asn Gly Lys
1825                1830                1835                1840
```

Ile Val Glu Arg Thr Val Ala Gln Ala Lys Leu His Phe Phe Ala Asp
1845 1850 1855

Ser Gly Thr Asp Ala Pro Ser Lys Leu Val Leu Glu Arg Tyr Val Gly
1860 1865 1870

Pro Gly Phe Glu Val Pro Thr Tyr Tyr Ser Asn Tyr Gln Ala Tyr Glu
1875 1880 1885

Ser Gly His Pro Phe Asn Asn Pro Glu Asn Trp Glu Ala Val Pro Tyr
1890 1895 1900

Arg Ala Asp Lys Asp Ile Ala Ala Gly Asp Glu Ile Asn Val Thr Phe
1905 1910 1915 1920

Lys Ala Val Lys Ala Lys Val Met Arg Trp Arg Met Glu Arg Lys Ala
1925 1930 1935

Asp Lys Ser Gly Val Ala Met Ile Glu Met Thr Phe Leu Ala Pro Ser
1940 1945 1950

Glu Leu Pro Gln Glu Ser Thr Gln Ser Lys Ile Leu Val Asp Gly Lys
1955 1960 1965

Glu Leu Ala Asp Phe Ala Glu Asn Arg Gln Asp Tyr Gln Ile Thr Tyr
1970 1975 1980

Lys Gly Gln Arg Pro Lys Val Ser Val Glu Glu Asn Asn Gln Val Ala
1985 1990 1995 2000

Ser Thr Val Val Asp Ser Gly Glu Asp Ser Leu Pro Val Leu Val Arg
2005 2010 2015

Leu Val Ser Glu Ser Gly Lys Gln Val Lys Glu Tyr Arg Ile Gln Leu
2020 2025 2030

Thr Lys Glu Lys Pro Val Ser Ala Val Gln Glu Asp Leu Pro Lys Leu
2035 2040 2045

Glu Phe Val Glu Lys Asp Leu Ala Tyr Lys Thr Val Glu Lys Lys Asp
2050 2055 2060

Ser Thr Leu Tyr Leu Gly Glu Thr Arg Val Glu Gln Glu Gly Lys Val
2065 2070 2075 2080

Gly Lys Glu Arg Ile Phe Thr Val Ile Asn Pro Asp Gly Ser Lys Glu
2085 2090 2095

Glu Lys Leu Arg Glu Val Val Glu Val Pro Thr Asp Arg Ile Val Leu
2100 2105 2110

Val Gly Thr Lys Pro Val Ala Gln Glu Ala Lys Lys Pro Gln Val Ser
2115 2120 2125

Glu Lys Ala Asp Thr Lys Pro Ile Asp Ser Ser Glu Ala Asp Gln Thr
2130 2135 2140

Asn Lys Ala Gln
2145

<210> 43
<211> 1063

<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> version reducida de spr0565

<400> 43

```
Asp Glu Thr Leu Ile Thr His Thr Ala Glu Lys Pro Lys Glu Glu Lys
1               5                  10                  15

Met Ile Val Glu Glu Lys Ala Asp Lys Ala Leu Glu Thr Lys Asn Val
            20                  25                  30

Val Glu Arg Thr Glu Gln Ser Glu Pro Ser Ser Thr Glu Ala Ile Ala
        35                  40                  45

Ser Glu Lys Lys Glu Asp Glu Ala Val Thr Pro Lys Glu Glu Lys Val
    50                  55                  60

Ser Ala Lys Pro Glu Glu Lys Ala Pro Arg Ile Glu Ser Gln Ala Ser
65                  70                  75                  80

Ser Gln Glu Lys Pro Leu Lys Glu Asp Ala Lys Ala Val Thr Asn Glu
                85                  90                  95

Glu Val Asn Gln Met Ile Glu Asn Arg Lys Val Asp Phe Asn Gln Asn
            100                 105                 110

Trp Tyr Phe Lys Leu Asn Ala Asn Ser Lys Glu Ala Ile Lys Pro Asp
        115                 120                 125

Ala Asp Val Ser Thr Trp Lys Lys Leu Asp Leu Pro Tyr Asp Trp Ser
    130                 135                 140

Ile Phe Asn Asp Phe Asp His Glu Ser Pro Ala Gln Asn Glu Gly Gly
145                 150                 155                 160

Gln Leu Asn Gly Gly Glu Ala Trp Tyr Arg Lys Thr Phe Lys Leu Asp
                165                 170                 175

Glu Lys Asp Leu Lys Lys Asn Val Arg Leu Thr Phe Asp Gly Val Tyr
            180                 185                 190

Met Asp Ser Gln Val Tyr Val Asn Gly Gln Leu Val Gly His Tyr Pro
        195                 200                 205

Asn Gly Tyr Asn Gln Phe Ser Tyr Asp Ile Thr Lys Tyr Leu Tyr Lys
    210                 215                 220

Asp Gly Arg Glu Asn Val Ile Ala Val His Ala Val Asn Lys Gln Pro
225                 230                 235                 240

Ser Ser Arg Trp Tyr Ser Gly Ser Gly Ile Tyr Arg Asp Val Thr Leu
                245                 250                 255

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

Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gln Gln His Gly Lys Val Glu Thr His Val
        275                 280                 285

Thr Ser Lys Ile Val Asn Thr Asp Asp Lys Asp His Glu Leu Val Ala
    290                 295                 300

Glu Tyr Gln Ile Val Glu Arg Gly Gly His Ala Val Thr Gly Leu Val
305                 310                 315                 320

Arg Thr Ala Ser Arg Thr Leu Lys Ala His Glu Ser Thr Ser Leu Asp
```

325 330 335

Ala Ile Leu Glu Val Glu Arg Pro Lys Leu Trp Thr Val Leu Asn Asp
340 345 350

Lys Pro Ala Leu Tyr Glu Leu Ile Thr Arg Val Tyr Arg Asp Gly Gln
355 360 365

Leu Val Asp Ala Lys Lys Asp Leu Phe Gly Tyr Arg Tyr Tyr His Trp
370 375 380

Thr Pro Asn Glu Gly Phe Ser Leu Asn Gly Glu Arg Ile Lys Phe His
385 390 395 400

Gly Val Ser Leu His His Asp His Gly Ala Leu Gly Ala Glu Glu Asn
405 410 415

Tyr Lys Ala Glu Tyr Arg Arg Leu Lys Gln Met Lys Glu Met Gly Val
420 425 430

Asn Ser Ile Arg Thr Thr His Asn Pro Ala Ser Glu Gln Thr Leu Gln
435 440 445

Ile Ala Ala Glu Leu Gly Leu Leu Val Gln Glu Glu Ala Phe Asp Thr
450 455 460

Trp Tyr Gly Gly Lys Lys Pro Tyr Asp Tyr Gly Arg Phe Phe Glu Lys
465 470 475 480

Asp Ala Thr His Pro Glu Ala Arg Lys Gly Glu Lys Trp Ser Asp Phe
485 490 495

Asp Leu Arg Thr Met Val Glu Arg Gly Lys Asn Asn Pro Ala Ile Phe
500 505 510

Met Trp Ser Ile Gly Asn Glu Ile Gly Glu Ala Asn Gly Asp Ala His
515 520 525

Ser Leu Ala Thr Val Lys Arg Leu Val Lys Val Ile Lys Asp Val Asp
530 535 540

Lys Thr Arg Tyr Val Thr Met Gly Ala Asp Lys Phe Arg Phe Gly Asn
545 550 555 560

Gly Ser Gly Gly His Glu Lys Ile Ala Asp Glu Leu Asp Ala Val Gly
565 570 575

Phe Asn Tyr Ser Glu Asp Asn Tyr Lys Ala Leu Arg Ala Lys His Pro
580 585 590

Lys Trp Leu Ile Tyr Gly Ser Glu Thr Ser Ser Ala Thr Arg Thr Arg
595 600 605

Gly Ser Tyr Tyr Arg Pro Glu Arg Glu Leu Lys His Ser Asn Gly Pro
610 615 620

Glu Arg Asn Tyr Glu Gln Ser Asp Tyr Gly Asn Asp Arg Val Gly Trp
625 630 635 640

Gly Lys Thr Ala Thr Ala Ser Trp Thr Phe Asp Arg Asp Asn Ala Gly
645 650 655

Tyr Ala Gly Gln Phe Ile Trp Thr Gly Thr Asp Tyr Ile Gly Glu Pro
660 665 670

```
Thr Pro Trp His Asn Gln Asn Gln Thr Pro Val Lys Ser Ser Tyr Phe
        675                 680                 685

Gly Ile Val Asp Thr Ala Gly Ile Pro Lys His Asp Phe Tyr Leu Tyr
    690                 695                 700

Gln Ser Gln Trp Val Ser Val Lys Lys Lys Pro Met Val His Leu Leu
705                 710                 715                 720

Pro His Trp Asn Trp Glu Asn Lys Glu Leu Ala Ser Lys Val Ala Asp
                725                 730                 735

Ser Glu Gly Lys Ile Pro Val Arg Ala Tyr Ser Asn Ala Ser Ser Val
            740                 745                 750

Glu Leu Phe Leu Asn Gly Lys Ser Leu Gly Leu Lys Thr Phe Asn Lys
        755                 760                 765

Lys Gln Thr Ser Asp Gly Arg Thr Tyr Gln Glu Gly Ala Asn Ala Asn
    770                 775                 780

Glu Leu Tyr Leu Glu Trp Lys Val Ala Tyr Gln Pro Gly Thr Leu Glu
785                 790                 795                 800

Ala Ile Ala Arg Asp Glu Ser Gly Lys Glu Ile Ala Arg Asp Lys Ile
                805                 810                 815

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

Ala Ile Ala Ala Asp Gly Lys Asp Leu Thr Tyr Ile Tyr Tyr Glu Ile
        835                 840                 845

Val Asp Ser Gln Gly Asn Val Val Pro Thr Ala Asn Asn Leu Val Arg
    850                 855                 860

Phe Gln Leu His Gly Gln Gly Gln Leu Val Gly Val Asp Asn Gly Glu
865                 870                 875                 880

Gln Ala Ser Arg Glu Arg Tyr Lys Ala Gln Ala Asp Gly Ser Trp Ile
                885                 890                 895

Arg Lys Ala Phe Asn Gly Lys Gly Val Ala Ile Val Lys Ser Thr Glu
            900                 905                 910

Gln Ala Gly Lys Phe Thr Leu Thr Ala His Ser Asp Leu Leu Lys Ser
        915                 920                 925

Asn Gln Val Thr Val Phe Thr Gly Lys Lys Glu Gly Gln Glu Lys Thr
    930                 935                 940

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

Pro Glu Met Pro Thr Thr Val Pro Phe Val Tyr Ser Asp Gly Ser Arg
                965                 970                 975

Ala Glu Arg Pro Val Thr Trp Ser Leu Val Asp Val Ser Lys Pro Gly
            980                 985                 990

Ile Val Thr Val Lys Gly Met Ala Asp Gly Arg Glu Val Glu Ala Arg
        995                 1000                1005

Val Glu Val Ile Ala Leu Lys Ser Glu Leu Pro Val Val Lys Arg Ile
    1010                1015                1020
```

Ala Pro Asn Thr Asn Leu Asn Ser Val Asp Lys Ser Val Ser Tyr Val
1025 1030 1035 1040

Leu Thr Asp Gly Ser Val Gln Glu Tyr Glu Val Asp Lys Trp Glu Ile
1045 1050 1055

Ala Glu Glu Asp Lys Ala Lys
1060

<210> 44
<211> 1093
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> versión reducida de spr0565

<400> 44

Ile Ala Glu Glu Asp Lys Ala Lys Leu Ala Ile Pro Gly Ser Arg Ile
1 5 10 15

Gln Ala Thr Gly Tyr Leu Glu Gly Gln Pro Ile His Ala Thr Leu Val
20 25 30

Val Glu Glu Gly Asn Pro Ala Ala Pro Val Val Pro Thr Val Thr Val
35 40 45

Gly Gly Glu Ala Val Thr Gly Leu Thr Ser Arg Gln Pro Met Gln Tyr
50 55 60

Arg Thr Leu Ser Tyr Gly Ala Gln Leu Pro Glu Val Thr Ala Ser Ala
65 70 75 80

Glu Asn Ala Asp Val Thr Val Leu Gln Ala Ser Ala Ala Asn Gly Met
85 90 95

Arg Ala Ser Ile Phe Ile Gln Pro Lys Asp Gly Gly Pro Leu Gln Thr
100 105 110

Tyr Ala Ile Gln Phe Leu Glu Glu Ala Pro Lys Ile Ala His Leu Ser
115 120 125

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

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

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

Arg Lys Gly Met Leu Glu Leu His Lys Pro Gly Ala Val Thr Leu Asn
180 185 190

Ala Glu Tyr Glu Gly Ala Lys Gly Gln Val Glu Leu Thr Ile Gln Ala
195 200 205

Asn Thr Glu Lys Lys Ile Ala Gln Ser Ile Arg Pro Val Asn Val Val
210 215 220

Thr Asp Leu His Gln Glu Pro Ser Leu Pro Ala Thr Val Thr Val Glu
225 230 235 240

Tyr Asp Lys Gly Phe Pro Lys Thr His Lys Val Thr Trp Gln Ala Ile

245 250 255

Pro Lys Glu Lys Leu Asp Ser Tyr Gln Ile Phe Glu Val Leu Gly Lys
260 265 270

Val Glu Gly Ile Asp Leu Glu Ala Arg Ala Lys Val Ser Val Glu Gly
275 280 285

Ile Val Ser Val Glu Glu Val Ser Val Thr Thr Pro Ile Ala Glu Ala
290 295 300

Pro Gln Leu Pro Glu Ser Val Arg Thr Tyr Asp Ser Asn Gly His Val
305 310 315 320

Ser Ser Ala Lys Val Ala Trp Asp Ala Ile Arg Pro Glu Gln Tyr Ala
325 330 335

Lys Glu Gly Val Phe Thr Val Asn Gly Arg Leu Glu Gly Thr Gln Leu
340 345 350

Thr Thr Lys Leu His Val Arg Val Ser Ala Gln Thr Glu Gln Gly Ala
355 360 365

Asn Ile Ser Asp Gln Trp Thr Gly Ser Glu Leu Pro Leu Ala Phe Ala
370 375 380

Ser Asp Ser Asn Pro Ser Asp Pro Val Ser Asn Val Asn Asp Lys Leu
385 390 395 400

Ile Ser Tyr Asn Asn Gln Pro Ala Asn Arg Trp Thr Asn Trp Asn Arg
405 410 415

Ser Asn Pro Glu Ala Ser Val Gly Val Leu Phe Gly Asp Ser Gly Ile
420 425 430

Leu Ser Lys Arg Ser Val Asp Asn Leu Ser Val Gly Phe His Glu Asp
435 440 445

His Gly Val Gly Ala Pro Lys Ser Tyr Val Ile Glu Tyr Tyr Val Gly
450 455 460

Lys Thr Val Pro Thr Ala Pro Lys Asn Pro Ser Phe Val Gly Asn Glu
465 470 475 480

Asp His Val Phe Asn Asp Ser Ala Asn Trp Lys Pro Val Thr Asn Leu
485 490 495

Lys Ala Pro Ala Gln Leu Lys Ala Gly Glu Met Asn His Phe Ser Phe
500 505 510

Asp Lys Val Glu Thr Tyr Ala Ile Arg Ile Arg Met Val Lys Ala Asp
515 520 525

Asn Lys Arg Gly Thr Ser Ile Thr Glu Val Gln Ile Phe Ala Lys Gln
530 535 540

Val Ala Ala Ala Lys Gln Gly Gln Thr Arg Ile Gln Val Asp Gly Lys
545 550 555 560

Asp Leu Ala Asn Phe Asn Pro Asp Leu Thr Asp Tyr Tyr Leu Glu Ser
565 570 575

Val Asp Gly Lys Val Pro Ala Val Thr Ala Asn Val Ser Asn Asn Gly
580 585 590

```
Leu Ala Thr Val Val Pro Ser Val Arg Glu Gly Glu Pro Val Arg Val
        595                 600                 605

Ile Ala Lys Ala Glu Asn Gly Asp Ile Leu Gly Glu Tyr Arg Leu His
    610                 615                 620

Phe Thr Lys Asp Lys Asn Leu Leu Ser His Lys Pro Val Ala Ala Val
625                 630                 635                 640

Lys Gln Ala Arg Leu Leu Gln Val Gly Gln Ala Leu Glu Leu Pro Thr
                645                 650                 655

Lys Val Pro Val Tyr Phe Thr Gly Lys Asp Gly Tyr Glu Thr Lys Asp
            660                 665                 670

Leu Thr Val Glu Trp Glu Glu Val Pro Ala Glu Asn Leu Thr Lys Ala
        675                 680                 685

Gly Gln Phe Thr Val Arg Gly Arg Val Leu Gly Ser Asn Leu Val Ala
    690                 695                 700

Glu Val Thr Val Arg Val Thr Asp Lys Leu Gly Glu Thr Leu Ser Asp
705                 710                 715                 720

Asn Pro Asn Tyr Asp Glu Asn Ser Asn Gln Ala Phe Ala Ser Ala Thr
                725                 730                 735

Asn Asp Ile Asp Lys Asn Ser His Asp Arg Val Asp Tyr Leu Asn Asp
            740                 745                 750

Gly Asp His Ser Glu Asn Arg Arg Trp Thr Asn Trp Ser Pro Thr Pro
        755                 760                 765

Ser Ser Asn Pro Glu Val Ser Ala Gly Val Ile Phe Arg Glu Asn Gly
    770                 775                 780

Lys Ile Val Glu Arg Thr Val Ala Gln Ala Lys Leu His Phe Phe Ala
785                 790                 795                 800

Asp Ser Gly Thr Asp Ala Pro Ser Lys Leu Val Leu Glu Arg Tyr Val
                805                 810                 815

Gly Pro Gly Phe Glu Val Pro Thr Tyr Tyr Ser Asn Tyr Gln Ala Tyr
            820                 825                 830

Glu Ser Gly His Pro Phe Asn Asn Pro Glu Asn Trp Glu Ala Val Pro
        835                 840                 845

Tyr Arg Ala Asp Lys Asp Ile Ala Ala Gly Asp Glu Ile Asn Val Thr
    850                 855                 860

Phe Lys Ala Val Lys Ala Lys Val Met Arg Trp Arg Met Glu Arg Lys
865                 870                 875                 880

Ala Asp Lys Ser Gly Val Ala Met Ile Glu Met Thr Phe Leu Ala Pro
                885                 890                 895

Ser Glu Leu Pro Gln Glu Ser Thr Gln Ser Lys Ile Leu Val Asp Gly
            900                 905                 910

Lys Glu Leu Ala Asp Phe Ala Glu Asn Arg Gln Asp Tyr Gln Ile Thr
        915                 920                 925

Tyr Lys Gly Gln Arg Pro Lys Val Ser Val Glu Glu Asn Asn Gln Val
    930                 935                 940
```

```
Ala Ser Thr Val Val Asp Ser Gly Glu Asp Ser Leu Pro Val Leu Val
945                 950                 955                 960

Arg Leu Val Ser Glu Ser Gly Lys Gln Val Lys Glu Tyr Arg Ile Gln
                965                 970                 975

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

Leu Glu Phe Val Glu Lys Asp Leu Ala Tyr Lys Thr Val Glu Lys Lys
        995                 1000                1005

Asp Ser Thr Leu Tyr Leu Gly Glu Thr Arg Val Glu Gln Glu Gly Lys
    1010                1015                1020

Val Gly Lys Glu Arg Ile Phe Thr Val Ile Asn Pro Asp Gly Ser Lys
1025                1030                1035                1040

Glu Glu Lys Leu Arg Glu Val Val Glu Val Pro Thr Asp Arg Ile Val
                1045                1050                1055

Leu Val Gly Thr Lys Pro Val Ala Gln Glu Ala Lys Lys Pro Gln Val
            1060                1065                1070

Ser Glu Lys Ala Asp Thr Lys Pro Ile Asp Ser Ser Glu Ala Asp Gln
        1075                1080                1085

Thr Asn Lys Ala Gln
    1090
```

<210> 45
<211> 2233
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> forma variante de of spr0565

<400> 45

```
Met Gly Lys Gly His Trp Asn Arg Lys Arg Val Tyr Ser Ile Arg Lys
1               5                  10                  15

Phe Ala Val Gly Ala Cys Ser Val Met Ile Gly Thr Cys Ala Val Leu
            20                  25                  30

Leu Gly Gly Asn Ile Ala Gly Glu Ser Val Val Tyr Ala Asp Glu Thr
        35                  40                  45

Leu Ile Thr His Thr Ala Glu Lys Pro Lys Glu Glu Lys Met Ile Val
    50                  55                  60

Glu Glu Lys Ala Asp Lys Ala Leu Glu Thr Lys Asn Ile Val Glu Arg
65                  70                  75                  80

Thr Glu Gln Ser Glu Pro Ser Ser Thr Glu Ala Ile Ala Ser Glu Lys
                85                  90                  95

Lys Glu Asp Glu Ala Val Thr Pro Lys Glu Glu Lys Val Ser Ala Lys
            100                 105                 110

Pro Glu Glu Lys Ala Pro Arg Ile Glu Ser Gln Ala Ser Asn Gln Glu
        115                 120                 125

Lys Pro Leu Lys Glu Asp Ala Lys Ala Val Thr Asn Glu Glu Val Asn
```

```
    130                 135                 140

Gln Met Ile Glu Asp Arg Lys Val Asp Phe Asn Gln Asn Trp Tyr Phe
145                 150                 155                 160

Lys Leu Asn Ala Asn Ser Lys Glu Ala Ile Lys Pro Asp Ala Asp Val
                165                 170                 175

Ser Thr Trp Lys Lys Leu Asp Leu Pro Tyr Asp Trp Ser Ile Phe Asn
            180                 185                 190

Asp Phe Asp His Glu Ser Pro Ala Gln Asn Glu Gly Gly Gln Leu Asn
        195                 200                 205

Gly Gly Glu Ala Trp Tyr Arg Lys Thr Phe Lys Leu Asp Glu Lys Asp
    210                 215                 220

Leu Lys Lys Asn Val Arg Leu Thr Phe Asp Gly Val Tyr Met Asp Ser
225                 230                 235                 240

Gln Val Tyr Val Asn Gly Gln Leu Val Gly His Tyr Pro Asn Gly Tyr
                245                 250                 255

Asn Gln Phe Ser Tyr Asp Ile Thr Lys Tyr Leu Gln Lys Asp Gly Arg
            260                 265                 270

Glu Asn Val Ile Ala Val His Ala Val Asn Lys Gln Pro Ser Ser Arg
        275                 280                 285

Trp Tyr Ser Gly Ser Gly Ile Tyr Arg Asp Val Thr Leu Gln Val Thr
    290                 295                 300

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

Leu Glu Glu Gln Gln His Gly Lys Val Glu Thr His Val Thr Ser Lys
                325                 330                 335

Ile Val Asn Thr Asp Asp Lys Asp His Glu Leu Val Ala Glu Tyr Gln
            340                 345                 350

Ile Val Glu Arg Gly Gly His Ala Val Thr Gly Leu Val Arg Thr Ala
        355                 360                 365

Ser Arg Thr Leu Lys Ala His Glu Ser Thr Ser Leu Asp Ala Ile Leu
    370                 375                 380

Glu Val Glu Arg Pro Lys Leu Trp Thr Val Leu Asn Asp Lys Pro Ala
385                 390                 395                 400

Leu Tyr Glu Leu Ile Thr Arg Val Tyr Arg Asp Gly Gln Leu Val Asp
                405                 410                 415

Ala Lys Lys Asp Leu Phe Gly Tyr Arg Tyr Tyr His Trp Thr Pro Asn
            420                 425                 430

Glu Gly Phe Ser Leu Asn Gly Glu Arg Ile Lys Phe His Gly Val Ser
        435                 440                 445

Leu His His Asp His Gly Ala Leu Gly Ala Glu Glu Asn Tyr Lys Ala
    450                 455                 460

Glu Tyr Arg Arg Leu Lys Gln Met Lys Glu Met Gly Val Asn Ser Ile
465                 470                 475                 480
```

Arg Thr Thr His Asn Pro Ala Ser Glu Gln Thr Leu Gln Ile Ala Ala
485 490 495

Glu Leu Gly Leu Leu Val Gln Glu Glu Ala Phe Asp Thr Trp Tyr Gly
500 505 510

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

His Pro Glu Ala Arg Lys Gly Glu Lys Trp Ser Asp Phe Asp Leu Arg
530 535 540

Thr Met Val Glu Arg Gly Lys Asn Asn Pro Ala Ile Phe Met Trp Ser
545 550 555 560

Ile Gly Asn Glu Ile Gly Glu Ala Asn Gly Asp Ala His Ser Leu Ala
565 570 575

Thr Val Lys Arg Leu Val Lys Val Ile Lys Asp Val Asp Lys Thr Arg
580 585 590

Tyr Val Thr Met Gly Ala Asp Lys Phe Arg Phe Gly Asn Gly Ser Gly
595 600 605

Gly His Glu Lys Ile Ala Asp Glu Leu Asp Ala Val Gly Phe Asn Tyr
610 615 620

Ser Glu Asp Asn Tyr Lys Ala Leu Arg Ala Lys His Pro Lys Trp Leu
625 630 635 640

Ile Tyr Gly Ser Glu Thr Ser Ser Ala Thr Arg Thr Arg Gly Ser Tyr
645 650 655

Tyr Arg Pro Glu Arg Glu Leu Lys His Ser Asn Gly Pro Glu Arg Asn
660 665 670

Tyr Glu Gln Ser Asp Tyr Gly Asn Asp Arg Val Gly Trp Gly Lys Thr
675 680 685

Ala Thr Ala Ser Trp Thr Phe Asp Arg Asp Asn Ala Gly Tyr Ala Gly
690 695 700

Gln Phe Ile Trp Thr Gly Thr Asp Tyr Ile Gly Glu Pro Thr Pro Trp
705 710 715 720

His Asn Gln Asn Gln Thr Pro Val Lys Ser Ser Tyr Phe Gly Ile Val
725 730 735

Asp Thr Ala Gly Ile Pro Lys His Asp Phe Tyr Leu Tyr Gln Ser Gln
740 745 750

Trp Val Ser Val Lys Lys Lys Pro Met Val His Leu Leu Pro His Trp
755 760 765

Asn Trp Glu Asn Lys Glu Leu Ala Ser Lys Val Ala Asp Ser Glu Gly
770 775 780

Lys Ile Pro Val Arg Ala Tyr Ser Asn Ala Ser Ser Val Glu Leu Phe
785 790 795 800

Leu Asn Gly Lys Ser Leu Gly Leu Lys Thr Phe Asn Lys Lys Gln Thr
805 810 815

Ser Asp Gly Arg Thr Tyr Gln Glu Gly Ala Asn Ala Asn Glu Leu Tyr
820 825 830

Leu Glu Trp Lys Val Ala Tyr Gln Pro Gly Thr Leu Glu Ala Ile Ala
835 840 845

Arg Asp Glu Ser Gly Lys Glu Ile Ala Arg Asp Lys Ile Thr Thr Ala
850 855 860

Gly Lys Pro Ala Ala Val Arg Leu Ile Lys Glu Asp His Ala Ile Ala
865 870 875 880

Ala Asp Gly Lys Asp Leu Thr Tyr Ile Tyr Tyr Glu Ile Val Asp Ser
885 890 895

Gln Gly Asn Val Val Pro Thr Ala Asn Asn Leu Val Arg Phe Gln Leu
900 905 910

His Gly Gln Gly Gln Leu Val Gly Val Asp Asn Gly Glu Gln Ala Ser
915 920 925

Arg Glu Arg Tyr Lys Ala Gln Ala Asp Gly Ser Trp Ile Arg Lys Ala
930 935 940

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

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

Thr Val Phe Thr Gly Lys Lys Glu Gly Gln Glu Lys Thr Val Leu Gly
980 985 990

Thr Glu Val Pro Lys Val Gln Thr Ile Ile Gly Glu Ala Pro Glu Met
995 1000 1005

Pro Thr Thr Val Pro Phe Val Tyr Ser Asp Gly Ser Arg Ala Glu Arg
1010 1015 1020

Pro Val Thr Trp Ser Ser Val Asp Val Ser Lys Pro Gly Ile Val Thr
1025 1030 1035 1040

Val Lys Gly Met Ala Asp Gly Arg Glu Val Glu Ala Arg Val Glu Val
1045 1050 1055

Ile Ala Leu Lys Ser Glu Leu Pro Val Val Lys Arg Ile Ala Pro Asn
1060 1065 1070

Thr Asp Leu Asn Ser Val Asp Lys Ser Val Ser Tyr Val Leu Ile Asp
1075 1080 1085

Gly Ser Val Glu Glu Tyr Glu Val Asp Lys Trp Glu Ile Ala Glu Glu
1090 1095 1100

Asp Lys Ala Lys Leu Ala Ile Pro Gly Ser Arg Ile Gln Ala Thr Gly
1105 1110 1115 1120

Tyr Leu Glu Gly Gln Pro Ile His Ala Thr Leu Val Val Glu Glu Gly
1125 1130 1135

Asn Pro Ala Ala Pro Ala Val Pro Thr Val Thr Val Gly Gly Glu Ala
1140 1145 1150

Val Thr Gly Leu Thr Ser Gln Lys Pro Met Gln Tyr Arg Thr Leu Ala
1155 1160 1165

Tyr Gly Ala Lys Leu Pro Glu Val Thr Ala Ser Ala Lys Asn Ala Ala

```
    1170                1175                1180

Val Thr Val Leu Gln Ala Ser Ala Ala Asn Gly Met Arg Ala Ser Ile
1185                1190                1195                1200

Phe Ile Gln Pro Lys Asp Gly Gly Pro Leu Gln Thr Tyr Ala Ile Gln
                1205                1210                1215

Phe Leu Glu Glu Ala Pro Lys Ile Ala His Leu Ser Leu Gln Val Glu
            1220                1225                1230

Lys Ala Asp Ser Leu Lys Glu Asp Gln Thr Val Lys Leu Ser Val Arg
        1235                1240                1245

Ala His Tyr Gln Asp Gly Thr Gln Ala Val Leu Pro Ala Asp Lys Val
    1250                1255                1260

Thr Phe Ser Thr Ser Gly Glu Gly Glu Val Ala Ile Arg Lys Gly Met
1265                1270                1275                1280

Leu Glu Leu His Lys Pro Gly Ala Val Thr Leu Asn Ala Glu Tyr Glu
                1285                1290                1295

Gly Ala Lys Asp Gln Val Glu Leu Thr Ile Gln Ala Asn Thr Glu Lys
            1300                1305                1310

Lys Ile Ala Gln Ser Ile Arg Pro Val Asn Val Val Thr Asp Leu His
        1315                1320                1325

Gln Glu Pro Ser Leu Pro Ala Thr Val Thr Val Glu Tyr Asp Lys Gly
    1330                1335                1340

Phe Pro Lys Thr His Lys Val Thr Trp Gln Ala Ile Pro Lys Glu Lys
1345                1350                1355                1360

Leu Asp Ser Tyr Gln Thr Phe Glu Val Leu Gly Lys Val Glu Gly Ile
                1365                1370                1375

Asp Leu Glu Ala Arg Ala Lys Val Ser Val Glu Gly Ile Val Ser Val
            1380                1385                1390

Glu Glu Val Ser Val Thr Thr Pro Ile Ala Glu Ala Pro Gln Leu Pro
        1395                1400                1405

Glu Ser Val Arg Thr Tyr Asp Ser Asn Gly His Val Ser Ser Ala Lys
    1410                1415                1420

Val Ala Trp Asp Ala Ile Arg Pro Glu Gln Tyr Ala Lys Glu Gly Val
1425                1430                1435                1440

Phe Thr Val Asn Gly Arg Leu Glu Gly Thr Gln Leu Thr Thr Lys Leu
                1445                1450                1455

His Val Arg Val Ser Ala Gln Thr Glu Gln Gly Ala Asn Ile Ser Asp
            1460                1465                1470

Gln Trp Thr Gly Ser Glu Leu Pro Leu Ala Phe Ala Ser Asp Ser Asn
        1475                1480                1485

Pro Ser Asp Pro Val Ser Asn Val Asn Asp Lys Leu Ile Ser Tyr Asn
    1490                1495                1500

Asn Gln Pro Ala Asn Arg Trp Thr Asn Trp Asn Arg Thr Asn Pro Glu
1505                1510                1515                1520
```

Ala Ser Val Gly Val Leu Phe Gly Asp Ser Gly Ile Leu Ser Lys Arg
1525 1530 1535

Ser Val Asp Asn Leu Ser Val Gly Phe His Glu Asp His Gly Val Gly
1540 1545 1550

Val Pro Lys Ser Tyr Val Ile Glu Tyr Tyr Val Gly Lys Thr Val Pro
1555 1560 1565

Thr Ala Pro Lys Asn Pro Ser Phe Val Gly Asn Glu Asp His Val Phe
1570 1575 1580

Asn Asp Ser Ala Asn Trp Lys Pro Val Thr Asn Leu Lys Ala Pro Ala
1585 1590 1595 1600

Gln Leu Lys Ala Gly Glu Met Asn His Phe Ser Phe Asp Lys Val Glu
1605 1610 1615

Thr Tyr Ala Val Arg Ile Arg Met Val Lys Ala Asp Asn Lys Arg Gly
1620 1625 1630

Thr Ser Ile Thr Glu Val Gln Ile Phe Ala Lys Gln Val Ala Ala Ala
1635 1640 1645

Lys Gln Gly Gln Thr Arg Ile Gln Val Asp Gly Lys Asp Leu Ala Asn
1650 1655 1660

Phe Asn Pro Asp Leu Thr Asp Tyr Tyr Leu Glu Ser Val Asp Gly Lys
1665 1670 1675 1680

Val Pro Ala Val Thr Ala Ser Val Ser Asn Asn Gly Leu Ala Thr Val
1685 1690 1695

Val Pro Ser Val Arg Glu Gly Glu Pro Val Arg Val Ile Ala Lys Ala
1700 1705 1710

Glu Asn Gly Asp Ile Leu Gly Glu Tyr Arg Leu His Phe Thr Lys Asp
1715 1720 1725

Lys Ser Leu Leu Ser His Lys Pro Val Ala Ala Val Lys Gln Ala Arg
1730 1735 1740

Leu Leu Gln Val Gly Gln Ala Leu Glu Leu Pro Thr Lys Val Pro Val
1745 1750 1755 1760

Tyr Phe Thr Gly Lys Asp Gly Tyr Glu Thr Lys Asp Leu Thr Val Glu
1765 1770 1775

Trp Glu Glu Val Pro Ala Glu Asn Leu Thr Lys Ala Gly Gln Phe Thr
1780 1785 1790

Val Arg Gly Arg Val Leu Gly Ser Asn Leu Val Ala Glu Ile Thr Val
1795 1800 1805

Arg Val Thr Asp Lys Leu Gly Glu Thr Leu Ser Asp Asn Pro Asn Tyr
1810 1815 1820

Asp Glu Asn Ser Asn Gln Ala Phe Ala Ser Ala Thr Asn Asp Ile Asp
1825 1830 1835 1840

Lys Asn Ser His Asp Arg Val Asp Tyr Leu Asn Asp Gly Asp His Ser
1845 1850 1855

Glu Asn Arg Arg Trp Thr Asn Trp Ser Pro Thr Pro Ser Ser Asn Pro
1860 1865 1870

Glu Val Ser Ala Gly Val Ile Phe Arg Glu Asn Gly Lys Ile Val Glu
1875 1880 1885

Arg Thr Val Thr Gln Gly Lys Val Gln Phe Phe Ala Asp Ser Gly Thr
1890 1895 1900

Asp Ala Pro Ser Lys Leu Val Leu Glu Arg Tyr Val Gly Pro Glu Phe
1905 1910 1915 1920

Glu Val Pro Thr Tyr Tyr Ser Asn Tyr Gln Ala Tyr Asp Ala Asp His
1925 1930 1935

Pro Phe Asn Asn Pro Glu Asn Trp Glu Ala Val Pro Tyr Arg Ala Asp
1940 1945 1950

Lys Asp Ile Ala Ala Gly Asp Glu Ile Asn Val Thr Phe Lys Ala Ile
1955 1960 1965

Lys Ala Lys Ala Met Arg Trp Arg Met Glu Arg Lys Ala Asp Lys Ser
1970 1975 1980

Gly Val Ala Met Ile Glu Met Thr Phe Leu Ala Pro Ser Glu Leu Pro
1985 1990 1995 2000

Gln Glu Ser Thr Gln Ser Lys Ile Leu Val Asp Gly Lys Glu Leu Ala
2005 2010 2015

Asp Phe Ala Glu Asn Arg Gln Asp Tyr Gln Ile Thr Tyr Lys Gly Gln
2020 2025 2030

Arg Pro Lys Val Ser Val Glu Glu Asn Asn Gln Val Ala Ser Thr Val
2035 2040 2045

Val Asp Ser Gly Glu Asp Ser Phe Pro Val Leu Val Arg Leu Val Ser
2050 2055 2060

Glu Ser Gly Lys Gln Val Lys Glu Tyr Arg Ile His Leu Thr Lys Glu
2065 2070 2075 2080

Lys Pro Val Ser Glu Lys Thr Val Ala Ala Val Gln Glu Asp Leu Pro
2085 2090 2095

Lys Ile Glu Phe Val Glu Lys Asp Leu Ala Tyr Lys Thr Val Glu Lys
2100 2105 2110

Lys Asp Ser Thr Leu Tyr Leu Gly Glu Thr Arg Val Glu Gln Glu Gly
2115 2120 2125

Lys Val Gly Lys Glu Arg Ile Phe Thr Ala Ile Asn Pro Asp Gly Ser
2130 2135 2140

Lys Glu Glu Lys Leu Arg Glu Val Val Glu Val Pro Thr Asp Arg Ile
2145 2150 2155 2160

Val Leu Val Gly Thr Lys Pro Val Ala Gln Glu Ala Lys Lys Pro Gln
2165 2170 2175

Val Ser Glu Lys Ala Asp Thr Lys Pro Ile Asp Ser Ser Glu Ala Ser
2180 2185 2190

Gln Thr Asn Lys Ala Gln Leu Pro Ser Thr Gly Ser Ala Ala Ser Gln
2195 2200 2205

Ala Ala Val Ala Ala Gly Leu Thr Leu Leu Gly Leu Ser Ala Gly Leu

2210 2215 2220

Val Val Thr Lys Gly Lys Lys Glu Asp
2225 2230

<210> 46
<211> 218
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> fragmento de SEQ ID NO: 26 proteína que omite el péptido líder natural secuencia

<400> 46

Ala Leu Ile Phe Asn Thr Gln Ile Arg Asn Ile Phe Ile Val Trp Asn
1 5 10 15

Thr Asn Lys Tyr Gln Val Ser Gln Val Ser Lys Glu Lys Leu Glu Glu
20 25 30

Asn Gln Asp Thr Glu Gly Asn Phe Asp Phe Asp Ser Val Lys Ala Ile
35 40 45

Ser Ser Glu Ala Val Leu Thr Ser Gln Trp Asp Ala Gln Lys Leu Pro
50 55 60

Val Ile Gly Gly Ile Ala Ile Pro Glu Leu Glu Met Asn Leu Pro Ile
65 70 75 80

Phe Lys Gly Leu Asp Asn Val Asn Leu Phe Tyr Gly Ala Gly Thr Met
85 90 95

Lys Arg Glu Gln Val Met Gly Glu Gly Asn Tyr Ser Leu Ala Ser His
100 105 110

His Ile Phe Gly Val Asp Asn Ala Asn Lys Met Leu Phe Ser Pro Leu
115 120 125

Asp Asn Ala Lys Asn Gly Met Lys Ile Tyr Leu Thr Asp Lys Asn Lys
130 135 140

Val Tyr Thr Tyr Glu Ile Arg Glu Val Lys Arg Val Thr Pro Asp Arg
145 150 155 160

Val Asp Glu Val Asp Asp Arg Asp Gly Val Asn Glu Ile Thr Leu Val
165 170 175

Thr Cys Glu Asp Leu Ala Ala Thr Glu Arg Ile Ile Val Lys Gly Asp
180 185 190

Leu Lys Glu Thr Lys Asp Tyr Ser Gln Thr Ser Asp Glu Ile Leu Thr
195 200 205

Ala Phe Asn Gln Pro Tyr Lys Gln Phe Tyr
210 215

<210> 47
<211> 165

<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> spr1345

<400> 47

```
Val Pro Lys Thr Ala Thr Ser Thr Glu Thr Lys Thr Ile Thr Arg Ile
1               5                  10                  15

Ile His Tyr Val Asp Lys Val Thr Asn Gln Asn Val Lys Glu Asp Val
            20                  25                  30

Val Gln Pro Val Thr Leu Ser Arg Thr Lys Thr Glu Asn Lys Val Thr
        35                  40                  45

Gly Val Val Thr Tyr Gly Glu Trp Thr Thr Gly Asn Trp Asp Glu Val
    50                  55                  60

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

Glu Ser Gln Glu Val Thr Ser Asp Ser Ser Asp Lys Glu Ile Thr Val
                85                  90                  95

Arg Tyr Asp Arg Leu Ser Thr Pro Glu Lys Pro Ile Pro Gln Pro Asn
            100                 105                 110

Pro Glu His Pro Ser Val Pro Thr Pro Asn Pro Glu Leu Pro Asn Gln
        115                 120                 125

Glu Thr Pro Thr Pro Asp Lys Pro Thr Pro Glu Pro Gly Thr Pro Lys
    130                 135                 140

Thr Glu Thr Pro Val Asn Pro Asp Pro Glu Val Pro Thr Tyr Glu Thr
145                 150                 155                 160

Gly Lys Arg Glu Glu
                165
```

<210> 48
<211> 680
<212> PRT.
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> Fragmento de SEQ ID NO: proteína que omite el péptido líder natural secuencia

<400> 48

```
Ala Ser Asp Gly Thr Trp Gln Gly Lys Gln Tyr Leu Lys Glu Asp Gly
1               5                  10                  15

Ser Gln Ala Ala Asn Glu Trp Val Phe Asp Thr His Tyr Gln Ser Trp
            20                  25                  30

Phe Tyr Ile Lys Ala Asp Ala Asn Tyr Ala Glu Asn Glu Trp Leu Lys
        35                  40                  45

Gln Gly Asp Asp Tyr Phe Tyr Leu Lys Ser Gly Gly Tyr Met Ala Lys
    50                  55                  60

Ser Glu Trp Val Glu Asp Lys Gly Ala Phe Tyr Tyr Leu Asp Gln Asp
65                  70                  75                  80

Gly Lys Met Lys Arg Asn Ala Trp Val Gly Thr Ser Tyr Val Gly Ala
                85                  90                  95

Thr Gly Ala Lys Val Ile Glu Asp Trp Val Tyr Asp Ser Gln Tyr Asp
            100                 105                 110
```

```
Ala Trp Phe Tyr Ile Lys Ala Asp Gly Gln His Ala Glu Lys Glu Trp
        115                 120                 125

Leu Gln Ile Lys Gly Lys Asp Tyr Tyr Phe Lys Ser Gly Gly Tyr Leu
    130                 135                 140

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

Lys Val Gln Gln Gly Trp Leu Phe Asp Lys Gln Tyr Gln Ser Trp Phe
                165                 170                 175

Tyr Ile Lys Glu Asn Gly Asn Tyr Ala Asp Lys Glu Trp Ile Phe Glu
            180                 185                 190

Asn Gly His Tyr Tyr Tyr Leu Lys Ser Gly Gly Tyr Met Ala Ala Asn
        195                 200                 205

Glu Trp Ile Trp Asp Lys Glu Ser Trp Phe Tyr Leu Lys Phe Asp Gly
    210                 215                 220

Lys Ile Ala Glu Lys Glu Trp Val Tyr Asp Ser His Ser Gln Ala Trp
225                 230                 235                 240

Tyr Tyr Phe Lys Ser Gly Gly Tyr Met Ala Ala Asn Glu Trp Ile Trp
                245                 250                 255

Asp Lys Glu Ser Trp Phe Tyr Leu Lys Phe Asp Gly Lys Met Ala Glu
            260                 265                 270

Lys Glu Trp Val Tyr Asp Ser His Ser Gln Ala Trp Tyr Tyr Phe Lys
        275                 280                 285

Ser Gly Gly Tyr Met Thr Ala Asn Glu Trp Ile Trp Asp Lys Glu Ser
    290                 295                 300

Trp Phe Tyr Leu Lys Ser Asp Gly Lys Ile Ala Glu Lys Glu Trp Val
305                 310                 315                 320

Tyr Asp Ser His Ser Gln Ala Trp Tyr Tyr Phe Lys Ser Gly Gly Tyr
                325                 330                 335

Met Thr Ala Asn Glu Trp Ile Trp Asp Lys Glu Ser Trp Phe Tyr Leu
            340                 345                 350

Lys Ser Asp Gly Lys Met Ala Glu Lys Glu Trp Val Tyr Asp Ser His
        355                 360                 365

Ser Gln Ala Trp Tyr Tyr Phe Lys Ser Gly Gly Tyr Met Ala Lys Asn
    370                 375                 380

Glu Thr Val Asp Gly Tyr Gln Leu Gly Ser Asp Gly Lys Trp Leu Gly
385                 390                 395                 400

Gly Lys Ala Thr Asn Lys Asn Ala Ala Tyr Tyr Gln Val Val Pro Val
                405                 410                 415

Thr Ala Asn Val Tyr Asp Ser Asp Gly Glu Lys Leu Ser Tyr Ile Ser
            420                 425                 430

Gln Gly Ser Val Val Trp Leu Asp Lys Asp Arg Lys Ser Asp Asp Lys
        435                 440                 445

Arg Leu Ala Ile Thr Ile Ser Gly Leu Ser Gly Tyr Met Lys Thr Glu
    450                 455                 460
```

```
Asp Leu Gln Ala Leu Asp Ala Ser Lys Asp Phe Ile Pro Tyr Tyr Glu
465                 470                 475                 480

Ser Asp Gly His Arg Phe Tyr His Tyr Val Ala Gln Asn Ala Ser Ile
                485                 490                 495

Pro Val Ala Ser His Leu Ser Asp Met Glu Val Gly Lys Lys Tyr Tyr
            500                 505                 510

Ser Ala Asp Gly Leu His Phe Asp Gly Phe Lys Leu Glu Asn Pro Phe
        515                 520                 525

Leu Phe Lys Asp Leu Thr Glu Ala Thr Asn Tyr Ser Ala Glu Glu Leu
    530                 535                 540

Asp Lys Val Phe Ser Leu Leu Asn Ile Asn Asn Ser Leu Leu Glu Asn
545                 550                 555                 560

Lys Gly Ala Thr Phe Lys Glu Ala Glu Glu His Tyr His Ile Asn Ala
                565                 570                 575

Leu Tyr Leu Leu Ala His Ser Ala Leu Glu Ser Asn Trp Gly Arg Ser
            580                 585                 590

Lys Ile Ala Lys Asp Lys Asn Asn Phe Phe Gly Ile Thr Ala Tyr Asp
        595                 600                 605

Thr Thr Pro Tyr Leu Ser Ala Lys Thr Phe Asp Asp Val Asp Lys Gly
    610                 615                 620

Ile Leu Gly Ala Thr Lys Trp Ile Lys Glu Asn Tyr Ile Asp Arg Gly
625                 630                 635                 640

Arg Thr Phe Leu Gly Asn Lys Ala Ser Gly Met Asn Val Glu Tyr Ala
                645                 650                 655

Ser Asp Pro Tyr Trp Gly Glu Lys Ile Ala Ser Val Met Met Lys Ile
            660                 665                 670

Asn Glu Lys Leu Gly Gly Lys Asp
        675                 680
```

<210> 49
<211> 469
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> Fragmento de SEQ ID NO: 31, proteína que omite el péptido líder natural secuencia

<400> 49

```
Ala Asn Glu Thr Glu Val Ala Lys Thr Ser Gln Asp Thr Thr Thr Ala
1               5                  10                  15

Ser Ser Ser Ser Glu Gln Asn Gln Ser Ser Asn Lys Thr Gln Thr Ser
            20                  25                  30

Ala Glu Val Gln Thr Asn Ala Ala Ala Tyr Trp Asp Gly Asp Tyr Tyr
        35                  40                  45

Val Lys Asp Asp Gly Ser Lys Ala Gln Ser Glu Trp Ile Phe Asp Asn
    50                  55                  60
```

```
Tyr Tyr Lys Ala Trp Phe Tyr Ile Asn Ser Asp Gly Arg Tyr Ser Gln
65                  70                  75                  80

Asn Glu Trp His Gly Asn Tyr Tyr Leu Lys Ser Gly Gly Tyr Met Ala
                85                  90                  95

Gln Asn Glu Trp Ile Tyr Asp Ser Asn Tyr Lys Ser Trp Phe Tyr Leu
            100                 105                 110

Lys Ser Asp Gly Ala Tyr Ala His Gln Glu Trp Gln Leu Ile Gly Asn
        115                 120                 125

Lys Trp Tyr Tyr Phe Lys Lys Trp Gly Tyr Met Ala Lys Ser Gln Trp
    130                 135                 140

Gln Gly Ser Tyr Phe Leu Asn Gly Gln Gly Ala Met Ile Gln Asn Glu
145                 150                 155                 160

Trp Leu Tyr Asp Pro Ala Tyr Ser Ala Tyr Phe Tyr Leu Lys Ser Asp
                165                 170                 175

Gly Thr Tyr Ala Asn Gln Glu Trp Gln Lys Val Gly Gly Lys Trp Tyr
            180                 185                 190

Tyr Phe Lys Lys Trp Gly Tyr Met Ala Arg Asn Glu Trp Gln Gly Asn
        195                 200                 205

Tyr Tyr Leu Thr Gly Ser Gly Ala Met Ala Thr Asp Glu Val Ile Met
    210                 215                 220

Asp Gly Ala Arg Tyr Ile Phe Ala Ala Ser Gly Glu Leu Lys Glu Lys
225                 230                 235                 240

Lys Asp Leu Asn Val Gly Trp Val His Arg Asp Gly Lys Arg Tyr Phe
                245                 250                 255

Phe Asn Asn Arg Glu Glu Gln Val Gly Thr Glu His Ala Lys Lys Ile
            260                 265                 270

Ile Asp Ile Ser Glu His Asn Gly Arg Ile Asn Asp Trp Lys Lys Val
        275                 280                 285

Ile Asp Glu Asn Lys Val Asp Gly Val Ile Val Arg Leu Gly Tyr Ser
    290                 295                 300

Gly Lys Glu Asp Lys Glu Leu Ala His Asn Ile Lys Glu Leu Asn Arg
305                 310                 315                 320

Leu Gly Ile Pro Tyr Gly Val Tyr Leu Tyr Thr Tyr Ala Glu Asn Glu
                325                 330                 335

Thr Asp Ala Glu Asn Asp Ala Lys Gln Thr Ile Glu Leu Ile Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Asn Met Asn Leu Ser Tyr Pro Ile Tyr Tyr Asp Val Glu Asn Trp
        355                 360                 365

Glu Tyr Val Asn Lys Ser Lys Arg Ala Pro Ser Asp Thr Asp Thr Trp
    370                 375                 380

Val Lys Ile Ile Asn Lys Tyr Met Asp Thr Met Lys Gln Ala Gly Tyr
385                 390                 395                 400

Gln Asn Val Tyr Val Tyr Ser Tyr Arg Ser Leu Leu Gln Thr Arg Leu
                405                 410                 415
```

Lys His Pro Asp Ile Leu Lys His Val Asn Trp Val Ala Ala Tyr Thr
420 425 430

Asn Ala Leu Glu Trp Glu Asn Pro Tyr Tyr Ser Gly Glu Lys Gly Trp
435 440 445

Gln Tyr Thr Ser Ser Glu Tyr Met Lys Gly Ile Gln Gly Arg Val Asp
450 455 460

Val Ser Val Trp Tyr
465

<210> 50
<211> 471
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> SEQ ID NO: 32, incluyendo Pro325 a Leu mutación

<400> 50

```
Met Ala Asn Lys Ala Val Asn Asp Phe Ile Leu Ala Met Asn Tyr Asp
1               5                  10                  15

Lys Lys Lys Leu Leu Thr His Gln Gly Glu Ser Ile Glu Asn Arg Phe
            20                  25                  30

Ile Lys Glu Gly Asn Gln Leu Pro Asp Glu Phe Val Val Ile Glu Arg
        35                  40                  45

Lys Lys Arg Ser Leu Ser Thr Asn Thr Ser Asp Ile Ser Val Thr Ala
    50                  55                  60

Thr Asn Asp Ser Arg Leu Tyr Pro Gly Ala Leu Leu Val Val Asp Glu
65                  70                  75                  80

Thr Leu Leu Glu Asn Asn Pro Thr Leu Leu Ala Val Asp Arg Ala Pro
                85                  90                  95

Met Thr Tyr Ser Ile Asp Leu Pro Gly Leu Ala Ser Ser Asp Ser Phe
            100                 105                 110

Leu Gln Val Glu Asp Pro Ser Asn Ser Ser Val Arg Gly Ala Val Asn
        115                 120                 125

Asp Leu Leu Ala Lys Trp His Gln Asp Tyr Gly Gln Val Asn Asn Val
    130                 135                 140

Pro Ala Arg Met Gln Tyr Glu Lys Ile Thr Ala His Ser Met Glu Gln
145                 150                 155                 160

Leu Lys Val Lys Phe Gly Ser Asp Phe Glu Lys Thr Gly Asn Ser Leu
                165                 170                 175

Asp Ile Asp Phe Asn Ser Val His Ser Gly Glu Lys Gln Ile Gln Ile
            180                 185                 190

Val Asn Phe Lys Gln Ile Tyr Tyr Thr Val Ser Val Asp Ala Val Lys
        195                 200                 205

Asn Pro Gly Asp Val Phe Gln Asp Thr Val Thr Val Glu Asp Leu Lys
    210                 215                 220

Gln Arg Gly Ile Ser Ala Glu Arg Pro Leu Val Tyr Ile Ser Ser Val
```

```
225                 230                 235                 240

Ala Tyr Gly Arg Gln Val Tyr Leu Lys Leu Glu Thr Thr Ser Lys Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Val Glu Ala Ala Phe Glu Ala Leu Ile Lys Gly Val Lys Val
            260                 265                 270

Ala Pro Gln Thr Glu Trp Lys Gln Ile Leu Asp Asn Thr Glu Val Lys
        275                 280                 285

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

Gly Lys Val Asp Met Val Glu Asp Leu Ile Gln Glu Gly Ser Arg Phe
305                 310                 315                 320

Thr Ala Asp His Leu Gly Leu Pro Ile Ser Tyr Thr Thr Ser Phe Leu
                325                 330                 335

Arg Asp Asn Val Val Ala Thr Phe Gln Asn Ser Thr Asp Tyr Val Glu
            340                 345                 350

Thr Lys Val Thr Ala Tyr Arg Asn Gly Asp Leu Leu Leu Asp His Ser
        355                 360                 365

Gly Ala Tyr Val Ala Gln Tyr Tyr Ile Thr Trp Asn Glu Leu Ser Tyr
    370                 375                 380

Asp His Gln Gly Lys Glu Val Leu Thr Pro Lys Ala Trp Asp Arg Asn
385                 390                 395                 400

Gly Gln Asp Leu Thr Ala His Phe Thr Thr Ser Ile Pro Leu Lys Gly
                405                 410                 415

Asn Val Arg Asn Leu Ser Val Lys Ile Arg Glu Cys Thr Gly Leu Ala
            420                 425                 430

Trp Glu Trp Trp Arg Thr Val Tyr Glu Lys Thr Asp Leu Pro Leu Val
        435                 440                 445

Arg Lys Arg Thr Ile Ser Ile Trp Gly Thr Thr Leu Tyr Pro Gln Val
    450                 455                 460

Glu Asp Lys Val Glu Asn Asp
465                 470
```

<210> 51
<211> 471
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> SEQ ID NO: 32, que inluye Pro325 a Leu y Trp433 a Phe mutaciones

<400> 51

```
Met Ala Asn Lys Ala Val Asn Asp Phe Ile Leu Ala Met Asn Tyr Asp
1               5                  10                  15

Lys Lys Lys Leu Leu Thr His Gln Gly Glu Ser Ile Glu Asn Arg Phe
            20                  25                  30

Ile Lys Glu Gly Asn Gln Leu Pro Asp Glu Phe Val Val Ile Glu Arg
        35                  40                  45
```

```
Lys Lys Arg Ser Leu Ser Thr Asn Thr Ser Asp Ile Ser Val Thr Ala
    50                  55                  60

Thr Asn Asp Ser Arg Leu Tyr Pro Gly Ala Leu Leu Val Val Asp Glu
65                  70                  75                  80

Thr Leu Leu Glu Asn Asn Pro Thr Leu Leu Ala Val Asp Arg Ala Pro
                85                  90                  95

Met Thr Tyr Ser Ile Asp Leu Pro Gly Leu Ala Ser Ser Asp Ser Phe
            100                 105                 110

Leu Gln Val Glu Asp Pro Ser Asn Ser Ser Val Arg Gly Ala Val Asn
        115                 120                 125

Asp Leu Leu Ala Lys Trp His Gln Asp Tyr Gly Gln Val Asn Asn Val
    130                 135                 140

Pro Ala Arg Met Gln Tyr Glu Lys Ile Thr Ala His Ser Met Glu Gln
145                 150                 155                 160

Leu Lys Val Lys Phe Gly Ser Asp Phe Glu Lys Thr Gly Asn Ser Leu
                165                 170                 175

Asp Ile Asp Phe Asn Ser Val His Ser Gly Glu Lys Gln Ile Gln Ile
            180                 185                 190

Val Asn Phe Lys Gln Ile Tyr Tyr Thr Val Ser Val Asp Ala Val Lys
        195                 200                 205

Asn Pro Gly Asp Val Phe Gln Asp Thr Val Thr Val Glu Asp Leu Lys
    210                 215                 220

Gln Arg Gly Ile Ser Ala Glu Arg Pro Leu Val Tyr Ile Ser Ser Val
225                 230                 235                 240

Ala Tyr Gly Arg Gln Val Tyr Leu Lys Leu Glu Thr Thr Ser Lys Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Val Glu Ala Ala Phe Glu Ala Leu Ile Lys Gly Val Lys Val
            260                 265                 270

Ala Pro Gln Thr Glu Trp Lys Gln Ile Leu Asp Asn Thr Glu Val Lys
        275                 280                 285

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

Gly Lys Val Asp Met Val Glu Asp Leu Ile Gln Glu Gly Ser Arg Phe
305                 310                 315                 320

Thr Ala Asp His Leu Gly Leu Pro Ile Ser Tyr Thr Thr Ser Phe Leu
                325                 330                 335

Arg Asp Asn Val Val Ala Thr Phe Gln Asn Ser Thr Asp Tyr Val Glu
            340                 345                 350

Thr Lys Val Thr Ala Tyr Arg Asn Gly Asp Leu Leu Leu Asp His Ser
        355                 360                 365

Gly Ala Tyr Val Ala Gln Tyr Tyr Ile Thr Trp Asn Glu Leu Ser Tyr
    370                 375                 380

Asp His Gln Gly Lys Glu Val Leu Thr Pro Lys Ala Trp Asp Arg Asn
```

385 390 395 400

Gly Gln Asp Leu Thr Ala His Phe Thr Thr Ser Ile Pro Leu Lys Gly
405 410 415

Asn Val Arg Asn Leu Ser Val Lys Ile Arg Glu Cys Thr Gly Leu Ala
420 425 430

Phe Glu Trp Trp Arg Thr Val Tyr Glu Lys Thr Asp Leu Pro Leu Val
435 440 445

Arg Lys Arg Thr Ile Ser Ile Trp Gly Thr Thr Leu Tyr Pro Gln Val
450 455 460

Glu Asp Lys Val Glu Asn Asp
465 470

<210> 52
<211> 464
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>

<223> SEQ ID NO: 32 con Pro325 a mutación Leu con un truncamineto 7-mer

<400> 52

```
Met Ala Asn Lys Ala Val Asn Asp Phe Ile Leu Ala Met Asn Tyr Asp
1               5                  10                  15

Lys Lys Lys Leu Leu Thr His Gln Gly Glu Ser Ile Glu Asn Arg Phe
            20                  25                  30

Ile Lys Glu Gly Asn Gln Leu Pro Asp Glu Phe Val Val Ile Glu Arg
        35                  40                  45

Lys Lys Arg Ser Leu Ser Thr Asn Thr Ser Asp Ile Ser Val Thr Ala
    50                  55                  60

Thr Asn Asp Ser Arg Leu Tyr Pro Gly Ala Leu Leu Val Val Asp Glu
65                  70                  75                  80

Thr Leu Leu Glu Asn Asn Pro Thr Leu Leu Ala Val Asp Arg Ala Pro
                85                  90                  95

Met Thr Tyr Ser Ile Asp Leu Pro Gly Leu Ala Ser Ser Asp Ser Phe
            100                 105                 110

Leu Gln Val Glu Asp Pro Ser Asn Ser Ser Val Arg Gly Ala Val Asn
        115                 120                 125

Asp Leu Leu Ala Lys Trp His Gln Asp Tyr Gly Gln Val Asn Asn Val
    130                 135                 140

Pro Ala Arg Met Gln Tyr Glu Lys Ile Thr Ala His Ser Met Glu Gln
145                 150                 155                 160

Leu Lys Val Lys Phe Gly Ser Asp Phe Glu Lys Thr Gly Asn Ser Leu
                165                 170                 175

Asp Ile Asp Phe Asn Ser Val His Ser Gly Glu Lys Gln Ile Gln Ile
            180                 185                 190

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

```
Asn Pro Gly Asp Val Phe Gln Asp Thr Val Thr Val Glu Asp Leu Lys
    210                 215                 220

Gln Arg Gly Ile Ser Ala Glu Arg Pro Leu Val Tyr Ile Ser Ser Val
225                 230                 235                 240

Ala Tyr Gly Arg Gln Val Tyr Leu Lys Leu Glu Thr Thr Ser Lys Ser
                245                 250                 255

Asp Glu Val Glu Ala Ala Phe Glu Ala Leu Ile Lys Gly Val Lys Val
            260                 265                 270

Ala Pro Gln Thr Glu Trp Lys Gln Ile Leu Asp Asn Thr Glu Val Lys
        275                 280                 285

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

Gly Lys Val Asp Met Val Glu Asp Leu Ile Gln Glu Gly Ser Arg Phe
305                 310                 315                 320

Thr Ala Asp His Leu Gly Leu Pro Ile Ser Tyr Thr Thr Ser Phe Leu
                325                 330                 335

Arg Asp Asn Val Val Ala Thr Phe Gln Asn Ser Thr Asp Tyr Val Glu
            340                 345                 350

Thr Lys Val Thr Ala Tyr Arg Asn Gly Asp Leu Leu Leu Asp His Ser
        355                 360                 365

Gly Ala Tyr Val Ala Gln Tyr Tyr Ile Thr Trp Asn Glu Leu Ser Tyr
    370                 375                 380

Asp His Gln Gly Lys Glu Val Leu Thr Pro Lys Ala Trp Asp Arg Asn
385                 390                 395                 400

Gly Gln Asp Leu Thr Ala His Phe Thr Thr Ser Ile Pro Leu Lys Gly
                405                 410                 415

Asn Val Arg Asn Leu Ser Val Lys Ile Arg Glu Cys Thr Gly Leu Ala
            420                 425                 430

Trp Glu Trp Trp Arg Thr Val Tyr Glu Lys Thr Asp Leu Pro Leu Val
        435                 440                 445

Arg Lys Arg Thr Ile Ser Ile Trp Gly Thr Thr Leu Tyr Pro Gln Val
    450                 455                 460
```

<210> 53
<211> 366
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> SEQ ID NO: 33 , proteína que omite la secuencia del péptido líder natural

<400> 53

```
Ala Glu Thr Thr Asp Asp Lys Ile Ala Ala Gln Asp Asn Lys Ile Ser
1               5                  10                  15

Asn Leu Thr Ala Gln Gln Gln Glu Ala Gln Lys Gln Val Asp Gln Ile
            20                  25                  30

Gln Glu Gln Val Ser Ala Ile Gln Ala Glu Gln Ser Asn Leu Gln Ala
```

```
                35                  40                  45

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

Thr Glu Leu Ser Lys Asn Ile Val Ser Arg Asn Gln Ser Leu Glu Lys
65                  70                  75                  80

Gln Ala Arg Ser Ala Gln Thr Asn Gly Ala Val Thr Ser Tyr Ile Asn
                85                  90                  95

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

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

Lys Ala Asp Lys Lys Ala Ile Ser Glu Lys Gln Val Ala Asn Asn Asp
    130                 135                 140

Ala Ile Asn Thr Val Ile Ala Asn Gln Gln Lys Leu Ala Asp Asp Ala
145                 150                 155                 160

Gln Ala Leu Thr Thr Lys Gln Ala Glu Leu Lys Ala Ala Glu Leu Ser
                165                 170                 175

Leu Ala Ala Glu Lys Ala Thr Ala Glu Gly Glu Lys Ala Ser Leu Leu
            180                 185                 190

Glu Gln Lys Ala Ala Ala Glu Ala Glu Ala Arg Ala Ala Ala Val Ala
        195                 200                 205

Glu Ala Ala Tyr Lys Glu Lys Arg Ala Ser Gln Gln Gln Ser Val Leu
    210                 215                 220

Ala Ser Ala Asn Thr Asn Leu Thr Ala Gln Val Gln Ala Val Ser Glu
225                 230                 235                 240

Ser Ala Ala Ala Pro Val Arg Ala Lys Val Arg Pro Thr Tyr Ser Thr
                245                 250                 255

Asn Ala Ser Ser Tyr Pro Ile Gly Glu Cys Thr Trp Gly Val Lys Thr
            260                 265                 270

Leu Ala Pro Trp Ala Gly Asp Tyr Trp Gly Asn Gly Ala Gln Trp Ala
        275                 280                 285

Thr Ser Ala Ala Ala Ala Gly Phe Arg Thr Gly Ser Thr Pro Gln Val
    290                 295                 300

Gly Ala Ile Ala Cys Trp Asn Asp Gly Gly Tyr Gly His Val Ala Val
305                 310                 315                 320

Val Thr Ala Val Glu Ser Thr Thr Arg Ile Gln Val Ser Glu Ser Asn
                325                 330                 335

Tyr Ala Gly Asn Arg Thr Ile Gly Asn His Arg Gly Trp Phe Asn Pro
            340                 345                 350

Thr Thr Thr Ser Glu Gly Phe Val Thr Tyr Ile Tyr Ala Asp
        355                 360                 365
```

<210> 54
<211> 195
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> forma variante de spr0096, con una inserción cerca de su término-C-t relativo a SEQ ID NO: 34

<400> 54

```
Met Lys Ser Ile Thr Lys Lys Ile Lys Ala Thr Leu Ala Gly Val Ala
1               5                  10                  15

Ala Leu Phe Ala Val Phe Ala Pro Ser Phe Val Ser Ala Gln Glu Ser
            20                  25                  30

Ser Thr Tyr Thr Val Lys Glu Gly Asp Thr Leu Ser Glu Ile Ala Glu
        35                  40                  45

Thr His Asn Thr Thr Val Glu Lys Leu Ala Glu Asn Asn His Ile Asp
    50                  55                  60

Asn Ile His Leu Ile Tyr Val Asp Gln Glu Leu Val Ile Asp Gly Pro
65                  70                  75                  80

Val Ala Pro Val Ala Thr Pro Ala Pro Ala Thr Tyr Ala Ala Pro Ala
                85                  90                  95

Ala Gln Asp Glu Thr Val Ser Ala Pro Val Ala Glu Thr Pro Val Val
            100                 105                 110

Ser Glu Thr Val Val Ser Thr Val Ser Gly Ser Glu Ala Glu Ala Lys
        115                 120                 125

Glu Trp Ile Ala Gln Lys Glu Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Ala Thr Asn
    130                 135                 140

Gly Arg Tyr Ile Gly Arg Tyr Gln Leu Thr Asp Ser Tyr Leu Asn Gly
145                 150                 155                 160

Asp Tyr Ser Ala Glu Asn Gln Glu Arg Val Ala Asp Ala Tyr Val Ala
                165                 170                 175

Gly Arg Tyr Gly Ser Trp Thr Ala Ala Lys Asn Phe Trp Leu Asn Asn
            180                 185                 190

Gly Trp Tyr
        195
```

<210> 55
<211> 659
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> forma variante de spr1707

<400> 55

```
Met Lys Lys Asn Arg Val Phe Ala Thr Ala Gly Leu Val Leu Leu Ala
1               5                  10                  15

Ala Gly Val Leu Ala Ala Cys Ser Ser Ser Lys Ser Ser Asp Ser Ser
            20                  25                  30

Ala Pro Lys Ala Tyr Gly Tyr Val Tyr Thr Ala Asp Pro Glu Thr Leu
        35                  40                  45

Asp Tyr Leu Ile Ser Ser Lys Asn Ser Thr Thr Val Val Thr Ser Asn
```

```
     50                  55                  60

Gly Ile Asp Gly Leu Phe Thr Asn Asp Asn Tyr Gly Asn Leu Ala Pro
65                  70                  75                  80

Ala Val Ala Glu Asp Trp Glu Val Ser Lys Asp Gly Leu Thr Tyr Thr
                85                  90                  95

Tyr Lys Ile Arg Lys Gly Val Lys Trp Phe Thr Ser Asp Gly Glu Glu
            100                 105                 110

Tyr Ala Glu Val Thr Ala Lys Asp Phe Val Asn Gly Leu Lys His Ala
        115                 120                 125

Ala Asp Lys Lys Ser Glu Ala Met Tyr Leu Ala Glu Asn Ser Val Lys
    130                 135                 140

Gly Leu Ala Asp Tyr Leu Ser Gly Thr Ser Thr Asp Phe Ser Thr Val
145                 150                 155                 160

Gly Val Lys Ala Val Asp Asp Tyr Thr Leu Gln Tyr Thr Leu Asn Gln
                165                 170                 175

Pro Glu Pro Phe Trp Asn Ser Lys Leu Thr Tyr Ser Ile Phe Trp Pro
            180                 185                 190

Leu Asn Glu Glu Phe Glu Thr Ser Lys Gly Ser Asp Phe Ala Lys Pro
        195                 200                 205

Thr Asp Pro Thr Ser Leu Leu Tyr Asn Gly Pro Phe Leu Leu Lys Gly
    210                 215                 220

Leu Thr Ala Lys Ser Ser Val Glu Phe Val Lys Asn Glu Gln Tyr Trp
225                 230                 235                 240

Asp Lys Glu Asn Val His Leu Asp Thr Ile Asn Leu Ala Tyr Tyr Asp
                245                 250                 255

Gly Ser Asp Gln Glu Ser Leu Glu Arg Asn Phe Thr Ser Gly Ala Tyr
            260                 265                 270

Ser Tyr Ala Arg Leu Tyr Pro Thr Ser Ser Asn Tyr Ser Lys Val Ala
        275                 280                 285

Glu Glu Tyr Lys Asp Asn Ile Tyr Tyr Thr Gln Ser Gly Ser Gly Ile
    290                 295                 300

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

Lys Thr Thr Asp Ser Glu Lys Val Ala Thr Lys Lys Ala Leu Leu Asn
                325                 330                 335

Lys Asp Phe Arg Gln Ala Leu Asn Phe Ala Leu Asp Arg Ser Ala Tyr
            340                 345                 350

Ser Ala Gln Ile Asn Gly Lys Asp Gly Ala Ala Leu Ala Val Arg Asn
        355                 360                 365

Leu Phe Val Lys Pro Asp Phe Val Ser Ala Gly Glu Lys Thr Phe Gly
    370                 375                 380

Asp Leu Val Ala Ala Gln Leu Pro Ala Tyr Gly Asp Glu Trp Lys Gly
385                 390                 395                 400
```

Val Asn Leu Ala Asp Gly Gln Asp Gly Leu Phe Asn Ala Asp Lys Ala
405 410 415

Lys Ala Glu Phe Ala Lys Ala Lys Lys Ala Leu Glu Ala Asp Gly Val
420 425 430

Gln Phe Pro Ile His Leu Asp Val Pro Val Asp Gln Ala Ser Lys Asn
435 440 445

Tyr Ile Ser Arg Ile Gln Ser Phe Lys Gln Ser Val Glu Thr Val Leu
450 455 460

Gly Val Glu Asn Val Val Val Asp Ile Gln Gln Met Thr Ser Asp Glu
465 470 475 480

Phe Leu Asn Ile Thr Tyr Tyr Ala Ala Asn Ala Ser Ser Glu Asp Trp
485 490 495

Asp Val Ser Gly Gly Val Ser Trp Gly Pro Asp Tyr Gln Asp Pro Ser
500 505 510

Thr Tyr Leu Asp Ile Leu Lys Thr Thr Ser Ser Glu Thr Thr Lys Thr
515 520 525

Tyr Leu Gly Phe Asp Asn Pro Asn Ser Pro Ser Val Val Gln Val Gly
530 535 540

Leu Lys Glu Tyr Asp Lys Leu Val Asp Glu Ala Ala Arg Glu Thr Ser
545 550 555 560

Asp Leu Asn Val Arg Tyr Glu Lys Tyr Ala Ala Ala Gln Ala Trp Leu
565 570 575

Thr Asp Ser Ser Leu Phe Ile Pro Ala Met Ala Ser Ser Gly Ala Ala
580 585 590

Pro Val Leu Ser Arg Ile Val Pro Phe Thr Gly Ala Ser Ala Gln Thr
595 600 605

Gly Ser Lys Gly Ser Asp Val Tyr Phe Lys Tyr Leu Lys Ser Gln Asp
610 615 620

Lys Val Val Thr Lys Glu Glu Tyr Glu Lys Ala Arg Glu Lys Trp Leu
625 630 635 640

Lys Glu Lys Ala Glu Ser Asn Glu Lys Ala Gln Lys Glu Leu Ala Ser
645 650 655

His Val Lys

<210> 56
<211> 294
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> Fragmento de SEQ ID NO: 37, proteína que omite la secuencia del péptido líder natural

<400> 56

```
Ala Cys Ser Lys Gly Ser Glu Gly Ala Asp Leu Ile Ser Met Lys Gly
1               5                  10                  15

Asp Val Ile Thr Glu His Gln Phe Tyr Glu Gln Val Lys Asn Asn Pro
            20                  25                  30

Ser Ala Gln Gln Val Leu Leu Asn Met Thr Ile Gln Lys Val Phe Glu
        35                  40                  45

Lys Gln Tyr Gly Ser Glu Leu Asp Asp Lys Glu Val Asp Asp Thr Ile
    50                  55                  60

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

Gln Ala Gly Met Thr Leu Glu Thr Arg Lys Ala Gln Ile Arg Thr Ser
                85                  90                  95

Lys Leu Val Glu Leu Ala Val Lys Lys Val Ala Glu Ala Glu Leu Thr
            100                 105                 110

Asp Glu Ala Tyr Lys Lys Ala Phe Asp Glu Tyr Thr Pro Asp Val Thr
        115                 120                 125

Ala Gln Ile Ile Arg Leu Asn Asn Glu Asp Lys Ala Lys Glu Val Leu
    130                 135                 140

Glu Lys Ala Lys Ala Glu Gly Ala Asp Phe Ala Gln Leu Ala Lys Asp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Thr Asp Glu Lys Thr Lys Glu Asn Gly Gly Glu Ile Thr Phe
                165                 170                 175

Asp Ser Ala Ser Thr Glu Val Pro Glu Gln Val Lys Lys Ala Ala Phe
            180                 185                 190

Ala Leu Asp Val Asp Gly Val Ser Asp Val Ile Thr Ala Thr Gly Thr
        195                 200                 205

Gln Ala Tyr Ser Ser Gln Tyr Tyr Ile Val Lys Leu Thr Lys Lys Thr
    210                 215                 220

Glu Lys Ser Ser Asn Ile Asp Asp Tyr Lys Glu Lys Leu Lys Thr Val
225                 230                 235                 240

Ile Leu Thr Gln Lys Gln Asn Asp Ser Thr Phe Val Gln Ser Ile Ile
                245                 250                 255

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

Gln Asn Ile Phe Thr Gln Tyr Ile Gly Gly Gly Asp Ser Ser Ser Ser
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Ser Asn Glu
    290
```

<210> 57
<211> 701
<212> PRT

<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> spr1995

<400> 57

Met Phe Ala Ser Lys Ser Glu Arg Lys Val His Tyr Ser Ile Arg Lys
1 5 10 15

```
Phe Ser Ile Gly Val Ala Ser Val Ala Val Ala Ser Leu Val Met Gly
            20                  25                  30

Ser Val Val His Ala Thr Glu Asn Glu Gly Ser Thr Gln Ala Ala Thr
        35                  40                  45

Ser Ser Asn Met Ala Lys Thr Glu His Arg Lys Ala Ala Lys Gln Val
    50                  55                  60

Val Asp Glu Tyr Ile Glu Lys Met Leu Arg Glu Ile Gln Leu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Arg Lys His Thr Gln Asn Val Ala Leu Asn Ile Lys Leu Ser Ala Ile
                85                  90                  95

Lys Thr Lys Tyr Leu Arg Glu Leu Asn Val Leu Glu Glu Lys Ser Lys
            100                 105                 110

Asp Glu Leu Pro Ser Glu Ile Lys Ala Lys Leu Asp Ala Ala Phe Glu
        115                 120                 125

Lys Phe Lys Lys Asp Thr Leu Lys Pro Gly Glu Lys Val Ala Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Lys Lys Val Glu Glu Ala Lys Lys Lys Ala Glu Asp Gln Lys Glu
145                 150                 155                 160

Glu Asp Arg Arg Asn Tyr Pro Thr Asn Thr Tyr Lys Thr Leu Glu Leu
                165                 170                 175

Glu Ile Ala Glu Phe Asp Val Lys Val Lys Glu Ala Glu Leu Glu Leu
            180                 185                 190

Val Lys Glu Glu Ala Lys Glu Ser Arg Asn Glu Gly Thr Ile Lys Gln
        195                 200                 205

Ala Lys Glu Lys Val Glu Ser Lys Lys Ala Glu Ala Thr Arg Leu Glu
    210                 215                 220

Asn Ile Lys Thr Asp Arg Lys Lys Ala Glu Glu Glu Ala Lys Arg Lys
225                 230                 235                 240

Ala Asp Ala Lys Leu Lys Glu Ala Asn Val Ala Thr Ser Asp Gln Gly
                245                 250                 255

Lys Pro Lys Gly Arg Ala Lys Arg Gly Val Pro Gly Glu Leu Ala Thr
            260                 265                 270

Pro Asp Lys Lys Glu Asn Asp Ala Lys Ser Ser Asp Ser Ser Val Gly
        275                 280                 285

Glu Glu Thr Leu Pro Ser Ser Ser Leu Lys Ser Gly Lys Lys Val Ala
    290                 295                 300

Glu Ala Glu Lys Lys Val Glu Glu Ala Glu Lys Lys Ala Lys Asp Gln
305                 310                 315                 320

Lys Glu Glu Asp Arg Arg Asn Tyr Pro Thr Asn Thr Tyr Lys Thr Leu
                325                 330                 335

Asp Leu Glu Ile Ala Glu Ser Asp Val Lys Val Lys Glu Ala Glu Leu
            340                 345                 350

Glu Leu Val Lys Glu Glu Ala Lys Glu Pro Arg Asp Glu Glu Lys Ile
        355                 360                 365
```

Lys Gln Ala Lys Ala Lys Val Glu Ser Lys Lys Ala Glu Ala Thr Arg
370 375 380

Leu Glu Asn Ile Lys Thr Asp Arg Lys Lys Ala Glu Glu Glu Ala Lys
385 390 395 400

Arg Lys Ala Ala Glu Glu Asp Lys Val Lys Glu Lys Pro Ala Glu Gln
405 410 415

Pro Gln Pro Ala Pro Ala Thr Gln Pro Glu Lys Pro Ala Pro Lys Pro
420 425 430

Glu Lys Pro Ala Glu Gln Pro Lys Ala Glu Lys Thr Asp Asp Gln Gln
435 440 445

Ala Glu Glu Asp Tyr Ala Arg Arg Ser Glu Glu Glu Tyr Asn Arg Leu
450 455 460

Thr Gln Gln Gln Pro Pro Lys Thr Glu Lys Pro Ala Gln Pro Ser Thr
465 470 475 480

Pro Lys Thr Gly Trp Lys Gln Glu Asn Gly Met Trp Tyr Phe Tyr Asn
485 490 495

Thr Asp Gly Ser Met Ala Thr Gly Trp Leu Gln Asn Asn Gly Ser Trp
500 505 510

Tyr Tyr Leu Asn Ala Asn Gly Ala Met Ala Thr Gly Trp Leu Gln Asn
515 520 525

Asn Gly Ser Trp Tyr Tyr Leu Asn Ala Asn Gly Ser Met Ala Thr Gly
530 535 540

Trp Leu Gln Asn Asn Gly Ser Trp Tyr Tyr Leu Asn Ala Asn Gly Ala
545 550 555 560

Met Ala Thr Gly Trp Leu Gln Tyr Asn Gly Ser Trp Tyr Tyr Leu Asn
565 570 575

Ser Asn Gly Ala Met Ala Thr Gly Trp Leu Gln Tyr Asn Gly Ser Trp
580 585 590

Tyr Tyr Leu Asn Ala Asn Gly Asp Met Ala Thr Gly Trp Leu Gln Asn
595 600 605

Asn Gly Ser Trp Tyr Tyr Leu Asn Ala Asn Gly Asp Met Ala Thr Gly
610 615 620

Trp Leu Gln Tyr Asn Gly Ser Trp Tyr Tyr Leu Asn Ala Asn Gly Asp
625 630 635 640

Met Ala Thr Gly Trp Val Lys Asp Gly Asp Thr Trp Tyr Tyr Leu Glu
645 650 655

Ala Ser Gly Ala Met Lys Ala Ser Gln Trp Phe Lys Val Ser Asp Lys
660 665 670

Trp Tyr Tyr Val Asn Gly Ser Gly Ala Leu Ala Val Asn Thr Thr Val
675 680 685

Asp Gly Tyr Gly Val Asn Ala Asn Gly Glu Trp Val Asn
690 695 700

<210> 58
<211> 196
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitud completa ClpP

<400> 58

Met Ile Pro Val Val Ile Glu Gln Thr Ser Arg Gly Glu Arg Ser Tyr
1 5 10 15

Asp Ile Tyr Ser Arg Leu Leu Lys Asp Arg Ile Ile Met Leu Thr Gly
20 25 30

Pro Val Glu Asp Asn Met Ala Asn Ser Val Ile Ala Gln Leu Leu Phe
35 40 45

Leu Asp Ala Gln Asp Ser Thr Lys Asp Ile Tyr Leu Tyr Val Asn Thr
50 55 60

Pro Gly Gly Ser Val Ser Ala Gly Leu Ala Ile Val Asp Thr Met Asn
65 70 75 80

Phe Ile Lys Ala Asp Val Gln Thr Ile Val Met Gly Met Ala Ala Ser
85 90 95

Met Gly Thr Val Ile Ala Ser Ser Gly Ala Lys Gly Lys Arg Phe Met
100 105 110

Leu Pro Asn Ala Glu Tyr Met Ile His Gln Pro Met Gly Gly Thr Gly
115 120 125

Gly Gly Thr Gln Gln Thr Asp Met Ala Ile Ala Ala Glu His Leu Leu
130 135 140

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

Ser Met Glu Lys Val His Ala Asp Ala Glu Arg Asp Asn Trp Met Ser
165 170 175

Ala Gln Glu Thr Leu Glu Tyr Gly Phe Ile Asp Glu Ile Met Ala Asn
180 185 190

Asn Ser Leu Asn
195

<210> 59
<211> 318
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitud completa LytA

<400> 59

```
Met Glu Ile Asn Val Ser Lys Leu Arg Thr Asp Leu Pro Gln Val Gly
1               5                  10                  15

Val Gln Pro Tyr Arg Gln Val His Ala His Ser Thr Gly Asn Pro His
            20                  25                  30

Ser Thr Val Gln Asn Glu Ala Asp Tyr His Trp Arg Lys Asp Pro Glu
        35                  40                  45

Leu Gly Phe Phe Ser His Ile Val Gly Asn Gly Cys Ile Met Gln Val
    50                  55                  60

Gly Pro Val Asp Asn Gly Ala Trp Asp Val Gly Gly Gly Trp Asn Ala
65                  70                  75                  80

Glu Thr Tyr Ala Ala Val Glu Leu Ile Glu Ser His Ser Thr Lys Glu
                85                  90                  95

Glu Phe Met Thr Asp Tyr Arg Leu Tyr Ile Glu Leu Leu Arg Asn Leu
            100                 105                 110

Ala Asp Glu Ala Gly Leu Pro Lys Thr Leu Asp Thr Gly Ser Leu Ala
        115                 120                 125

Gly Ile Lys Thr His Glu Tyr Cys Thr Asn Asn Gln Pro Asn Asn His
    130                 135                 140

Ser Asp His Val Asp Pro Tyr Pro Tyr Leu Ala Lys Trp Gly Ile Ser
145                 150                 155                 160

Arg Glu Gln Phe Lys His Asp Ile Glu Asn Gly Leu Thr Ile Glu Thr
                165                 170                 175

Gly Trp Gln Lys Asn Asp Thr Gly Tyr Trp Tyr Val His Ser Asp Gly
            180                 185                 190

Ser Tyr Pro Lys Asp Lys Phe Glu Lys Ile Asn Gly Thr Trp Tyr Tyr
        195                 200                 205

Phe Asp Ser Ser Gly Tyr Met Leu Ala Asp Arg Trp Arg Lys His Thr
    210                 215                 220

Asp Gly Asn Trp Tyr Trp Phe Asp Asn Ser Gly Glu Met Ala Thr Gly
225                 230                 235                 240

Trp Lys Lys Ile Ala Asp Lys Trp Tyr Tyr Phe Asn Glu Glu Gly Ala
                245                 250                 255

Met Lys Thr Gly Trp Val Lys Tyr Lys Asp Thr Trp Tyr Tyr Leu Asp
            260                 265                 270

Ala Lys Glu Gly Ala Met Val Ser Asn Ala Phe Ile Gln Ser Ala Asp
        275                 280                 285

Gly Thr Gly Trp Tyr Tyr Leu Lys Pro Asp Gly Thr Leu Ala Asp Arg
    290                 295                 300

Pro Glu Phe Thr Val Glu Pro Asp Gly Leu Ile Thr Val Lys
305                 310                 315
```

<210> 60

<211> 828
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitud completa PhtA precursor

<400> 60

Met Gln Leu Glu Ile Ser Asn Arg Lys Arg Val Ser Met Lys Ile Asn
1 5 10 15

Lys Lys Tyr Leu Val Gly Ser Ala Ala Ala Leu Ile Leu Ser Val Cys
20 25 30

```
Ser Tyr Glu Leu Gly Leu Tyr Gln Ala Arg Thr Val Lys Glu Asn Asn
        35                  40                  45

Arg Val Ser Tyr Ile Asp Gly Lys Gln Ala Thr Gln Lys Thr Glu Asn
    50                  55                  60

Leu Thr Pro Asp Glu Val Ser Lys Arg Glu Gly Ile Asn Ala Glu Gln
65                  70                  75                  80

Ile Val Ile Lys Ile Thr Asp Gln Gly Tyr Val Thr Ser His Gly Asp
                85                  90                  95

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

Glu Glu Leu Leu Met Lys Asp Pro Asn Tyr Lys Leu Lys Asp Glu Asp
        115                 120                 125

Ile Val Asn Glu Val Lys Gly Gly Tyr Val Ile Lys Val Asp Gly Lys
    130                 135                 140

Tyr Tyr Val Tyr Leu Lys Asp Ala Ala His Ala Asp Asn Val Arg Thr
145                 150                 155                 160

Lys Glu Glu Ile Asn Arg Gln Lys Gln Glu His Ser Gln His Arg Glu
                165                 170                 175

Gly Gly Thr Pro Arg Asn Asp Gly Ala Val Ala Leu Ala Arg Ser Gln
            180                 185                 190

Gly Arg Tyr Thr Thr Asp Asp Gly Tyr Ile Phe Asn Ala Ser Asp Ile
        195                 200                 205

Ile Glu Asp Thr Gly Asp Ala Tyr Ile Val Pro His Gly Asp His Tyr
    210                 215                 220

His Tyr Ile Pro Lys Asn Glu Leu Ser Ala Ser Glu Leu Ala Ala Ala
225                 230                 235                 240

Glu Ala Phe Leu Ser Gly Arg Gly Asn Leu Ser Asn Ser Arg Thr Tyr
                245                 250                 255

Arg Arg Gln Asn Ser Asp Asn Thr Ser Arg Thr Asn Trp Val Pro Ser
            260                 265                 270

Val Ser Asn Pro Gly Thr Thr Asn Thr Asn Thr Ser Asn Asn Ser Asn
        275                 280                 285

Thr Asn Ser Gln Ala Ser Gln Ser Asn Asp Ile Asp Ser Leu Leu Lys
    290                 295                 300

Gln Leu Tyr Lys Leu Pro Leu Ser Gln Arg His Val Glu Ser Asp Gly
305                 310                 315                 320

Leu Val Phe Asp Pro Ala Gln Ile Thr Ser Arg Thr Ala Arg Gly Val
                325                 330                 335

Ala Val Pro His Gly Asp His Tyr His Phe Ile Pro Tyr Ser Gln Met
            340                 345                 350

Ser Glu Leu Glu Glu Arg Ile Ala Arg Ile Ile Pro Leu Arg Tyr Arg
        355                 360                 365

Ser Asn His Trp Val Pro Asp Ser Arg Pro Glu Gln Pro Ser Pro Gln
```

370 375 380

Pro Thr Pro Glu Pro Ser Pro Gly Pro Gln Pro Ala Pro Asn Leu Lys
385 390 395 400

Ile Asp Ser Asn Ser Ser Leu Val Ser Gln Leu Val Arg Lys Val Gly
405 410 415

Glu Gly Tyr Val Phe Glu Glu Lys Gly Ile Ser Arg Tyr Val Phe Ala
420 425 430

Lys Asp Leu Pro Ser Glu Thr Val Lys Asn Leu Glu Ser Lys Leu Ser
435 440 445

Lys Gln Glu Ser Val Ser His Thr Leu Thr Ala Lys Lys Glu Asn Val
450 455 460

Ala Pro Arg Asp Gln Glu Phe Tyr Asp Lys Ala Tyr Asn Leu Leu Thr
465 470 475 480

Glu Ala His Lys Ala Leu Phe Glu Asn Lys Gly Arg Asn Ser Asp Phe
485 490 495

Gln Ala Leu Asp Lys Leu Leu Glu Arg Leu Asn Asp Glu Ser Thr Asn
500 505 510

Lys Glu Lys Leu Val Asp Asp Leu Leu Ala Phe Leu Ala Pro Ile Thr
515 520 525

His Pro Glu Arg Leu Gly Lys Pro Asn Ser Gln Ile Glu Tyr Thr Glu
530 535 540

Asp Glu Val Arg Ile Ala Gln Leu Ala Asp Lys Tyr Thr Thr Ser Asp
545 550 555 560

Gly Tyr Ile Phe Asp Glu His Asp Ile Ile Ser Asp Glu Gly Asp Ala
565 570 575

Tyr Val Thr Pro His Met Gly His Ser His Trp Ile Gly Lys Asp Ser
580 585 590

Leu Ser Asp Lys Glu Lys Val Ala Ala Gln Ala Tyr Thr Lys Glu Lys
595 600 605

Gly Ile Leu Pro Pro Ser Pro Asp Ala Asp Val Lys Ala Asn Pro Thr
610 615 620

Gly Asp Ser Ala Ala Ala Ile Tyr Asn Arg Val Lys Gly Glu Lys Arg
625 630 635 640

Ile Pro Leu Val Arg Leu Pro Tyr Met Val Glu His Thr Val Glu Val
645 650 655

Lys Asn Gly Asn Leu Ile Ile Pro His Lys Asp His Tyr His Asn Ile
660 665 670

Lys Phe Ala Trp Phe Asp Asp His Thr Tyr Lys Ala Pro Asn Gly Tyr
675 680 685

Thr Leu Glu Asp Leu Phe Ala Thr Ile Lys Tyr Tyr Val Glu His Pro
690 695 700

Asp Glu Arg Pro His Ser Asn Asp Gly Trp Gly Asn Ala Ser Glu His
705 710 715 720

```
Val Leu Gly Lys Lys Asp His Ser Glu Asp Pro Asn Lys Asn Phe Lys
                725                 730                 735

Ala Asp Glu Glu Pro Val Glu Glu Thr Pro Ala Glu Pro Glu Val Pro
            740                 745                 750

Gln Val Glu Thr Glu Lys Val Glu Ala Gln Leu Lys Glu Ala Glu Val
        755                 760                 765

Leu Leu Ala Lys Val Thr Asp Ser Ser Leu Lys Ala Asn Ala Thr Glu
    770                 775                 780

Thr Leu Ala Gly Leu Arg Asn Asn Leu Thr Leu Gln Ile Met Asp Asn
785                 790                 795                 800

Asn Ser Ile Met Ala Glu Ala Glu Lys Leu Leu Ala Leu Leu Lys Gly
                805                 810                 815

Ser Asn Pro Ser Ser Val Ser Lys Glu Lys Ile Asn
            820                 825
```

<210> 61
<211> 819
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitud completa PhtB precursor

<220>
<221> misc_característica
<222> (578) ... (578)
<223> cualquier aminoácido residual; opcionalmente lisina

<400> 61

Met Lys Ile Asn Lys Lys Tyr Leu Ala Gly Ser Val Ala Val Leu Ala
1 5 10 15

Leu Ser Val Cys Ser Tyr Glu Leu Gly Arg Tyr Gln Ala Gly Gln Asp
20 25 30

Lys Lys Glu Ser Asn Arg Val Ala Tyr Ile Asp Gly Asp Gln Ala Gly
35 40 45

Gln Lys Ala Glu Asn Leu Thr Pro Asp Glu Val Ser Lys Arg Glu Gly
50 55 60

Ile Asn Ala Glu Gln Ile Val Ile Lys Ile Thr Asp Gln Gly Tyr Val
65 70 75 80

Thr Ser His Gly Asp His Tyr His Tyr Tyr Asn Gly Lys Val Pro Tyr
85 90 95

Asp Ala Ile Ile Ser Glu Glu Leu Leu Met Lys Asp Pro Asn Tyr Gln
100 105 110

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

Lys Val Asn Gly Lys Tyr Tyr Val Tyr Leu Lys Asp Ala Ala His Ala
130 135 140

Asp Asn Ile Arg Thr Lys Glu Glu Ile Lys Arg Gln Lys Gln Glu Arg
145 150 155 160

```
Ser His Asn His Asn Ser Arg Ala Asp Asn Ala Val Ala Ala Ala Arg
                165                 170                 175

Ala Gln Gly Arg Tyr Thr Thr Asp Asp Gly Tyr Ile Phe Asn Ala Ser
            180                 185                 190

Asp Ile Ile Glu Asp Thr Gly Asp Ala Tyr Ile Val Pro His Gly Asp
        195                 200                 205

His Tyr His Tyr Ile Pro Lys Asn Glu Leu Ser Ala Ser Glu Leu Ala
    210                 215                 220

Ala Ala Glu Ala Tyr Trp Asn Gly Lys Gln Gly Ser Arg Pro Ser Ser
225                 230                 235                 240

Ser Ser Ser Tyr Asn Ala Asn Pro Ala Gln Pro Arg Leu Ser Glu Asn
                245                 250                 255

His Asn Leu Thr Val Thr Pro Thr Tyr His Gln Asn Gln Gly Glu Asn
            260                 265                 270

Ile Ser Ser Leu Leu Arg Glu Leu Tyr Ala Lys Pro Leu Ser Glu Arg
        275                 280                 285

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

Arg Thr Ala Arg Gly Val Ala Val Pro His Gly Asn His Tyr His Phe
305                 310                 315                 320

Ile Pro Tyr Glu Gln Met Ser Glu Leu Glu Lys Arg Ile Ala Arg Ile
                325                 330                 335

Ile Pro Leu Arg Tyr Arg Ser Asn His Trp Val Pro Asp Ser Arg Pro
            340                 345                 350

Glu Glu Pro Ser Pro Gln Pro Thr Pro Glu Pro Ser Pro Ser Pro Gln
        355                 360                 365

Pro Ala Pro Ser Asn Pro Ile Asp Gly Lys Leu Val Lys Glu Ala Val
    370                 375                 380

Arg Lys Val Gly Asp Gly Tyr Val Phe Glu Glu Asn Gly Val Ser Arg
385                 390                 395                 400

Tyr Ile Pro Ala Lys Asp Leu Ser Ala Glu Thr Ala Ala Gly Ile Asp
                405                 410                 415

Ser Lys Leu Ala Lys Gln Glu Ser Leu Ser His Lys Leu Gly Thr Lys
            420                 425                 430

Lys Thr Asp Leu Pro Ser Ser Asp Arg Glu Phe Tyr Asn Lys Ala Tyr
        435                 440                 445

Asp Leu Leu Ala Arg Ile His Gln Asp Leu Leu Asp Asn Lys Gly Arg
    450                 455                 460

Gln Val Asp Phe Glu Ala Leu Asp Asn Leu Leu Glu Arg Leu Lys Asp
465                 470                 475                 480

Val Ser Ser Asp Lys Val Lys Leu Val Glu Asp Ile Leu Ala Phe Leu
                485                 490                 495

Ala Pro Ile Arg His Pro Glu Arg Leu Gly Lys Pro Asn Ala Gln Ile
            500                 505                 510
```

Thr Tyr Thr Asp Asp Glu Ile Gln Val Ala Lys Leu Ala Gly Lys Tyr
515 520 525

Thr Ala Glu Asp Gly Tyr Ile Phe Asp Pro Arg Asp Ile Thr Ser Asp
530 535 540

Glu Gly Asp Ala Tyr Val Thr Pro His Met Thr His Ser His Trp Ile
545 550 555 560

Lys Lys Asp Ser Leu Ser Glu Ala Glu Arg Ala Ala Ala Gln Ala Tyr
565 570 575

Ala Xaa Glu Lys Gly Leu Thr Pro Pro Ser Thr Asp His Gln Asp Ser
580 585 590

Gly Asn Thr Glu Ala Lys Gly Ala Glu Ala Ile Tyr Asn Arg Val Lys
595 600 605

Ala Ala Lys Lys Val Pro Leu Asp Arg Met Pro Tyr Asn Leu Gln Tyr
610 615 620

Thr Val Glu Val Lys Asn Gly Ser Leu Ile Ile Pro His Tyr Asp His
625 630 635 640

Tyr His Asn Ile Lys Phe Glu Trp Phe Asp Glu Gly Leu Tyr Glu Ala
645 650 655

Pro Lys Gly Tyr Thr Leu Glu Asp Leu Leu Ala Thr Val Lys Tyr Tyr
660 665 670

Val Glu His Pro Asn Glu Arg Pro His Ser Asp Asn Gly Phe Gly Asn
675 680 685

Ala Ser Asp His Val Gln Arg Asn Lys Asn Gly Gln Ala Asp Thr Asn
690 695 700

Gln Thr Glu Lys Pro Ser Glu Glu Lys Pro Gln Thr Glu Lys Pro Glu
705 710 715 720

Glu Glu Thr Pro Arg Glu Glu Lys Pro Gln Ser Glu Lys Pro Glu Ser
725 730 735

Pro Lys Pro Thr Glu Glu Pro Glu Glu Ser Pro Glu Glu Ser Glu Glu
740 745 750

Pro Gln Val Glu Thr Glu Lys Val Glu Glu Lys Leu Arg Glu Ala Glu
755 760 765

Asp Leu Leu Gly Lys Ile Gln Asp Pro Ile Ile Lys Ser Asn Ala Lys
770 775 780

Glu Thr Leu Thr Gly Leu Lys Asn Asn Leu Leu Phe Gly Thr Gln Asp
785 790 795 800

Asn Asn Thr Ile Met Ala Glu Ala Glu Lys Leu Leu Ala Leu Leu Lys
805 810 815

Glu Ser Lys

<210> 62
<211> 853

<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitud completa PhtD precursor

<400> 62

```
Met Lys Ile Asn Lys Lys Tyr Leu Ala Gly Ser Val Ala Val Leu Ala
1               5                  10                  15

Leu Ser Val Cys Ser Tyr Glu Leu Gly Arg His Gln Ala Gly Gln Val
            20                  25                  30

Lys Lys Glu Ser Asn Arg Val Ser Tyr Ile Asp Gly Asp Gln Ala Gly
        35                  40                  45

Gln Lys Ala Glu Asn Leu Thr Pro Asp Glu Val Ser Lys Arg Glu Gly
    50                  55                  60

Ile Asn Ala Glu Gln Ile Val Ile Lys Ile Thr Asp Gln Gly Tyr Val
65                  70                  75                  80

Thr Ser His Gly Asp His Tyr His Tyr Tyr Asn Gly Lys Val Pro Tyr
                85                  90                  95

Asp Ala Ile Ile Ser Glu Glu Leu Leu Met Lys Asp Pro Asn Tyr Gln
            100                 105                 110

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

Lys Val Asp Gly Lys Tyr Tyr Val Tyr Leu Lys Asp Ala Ala His Ala
    130                 135                 140

Asp Asn Ile Arg Thr Lys Glu Glu Ile Lys Arg Gln Lys Gln Glu Arg
145                 150                 155                 160

Ser His Asn His Asn Ser Arg Ala Asp Asn Ala Val Ala Ala Ala Arg
                165                 170                 175

Ala Gln Gly Arg Tyr Thr Thr Asp Asp Gly Tyr Ile Phe Asn Ala Ser
            180                 185                 190

Asp Ile Ile Glu Asp Thr Gly Asp Ala Tyr Ile Val Pro His Gly Asp
        195                 200                 205

His Tyr His Tyr Ile Pro Lys Ser Asp Leu Ser Ala Ser Glu Leu Ala
    210                 215                 220

Ala Ala Gln Ala Tyr Trp Asn Gly Lys Gln Gly Ser Arg Pro Ser Ser
225                 230                 235                 240

Ser Ser Ser His Asn Ala Asn Pro Ala Gln Pro Arg Leu Ser Glu Asn
                245                 250                 255

His Asn Leu Thr Val Thr Pro Thr Tyr His Gln Asn Gln Gly Glu Asn
            260                 265                 270

Ile Ser Ser Leu Leu Arg Glu Leu Tyr Ala Lys Pro Leu Ser Glu Arg
        275                 280                 285

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

Arg Thr Ala Asn Gly Val Ala Val Pro His Gly Asp His Tyr His Phe
305                 310                 315                 320
```

```
Ile Pro Tyr Ser Gln Leu Ser Pro Leu Glu Glu Lys Leu Ala Arg Ile
                325                 330                 335

Ile Pro Leu Arg Tyr Arg Ser Asn His Trp Val Pro Asp Ser Arg Pro
            340                 345                 350

Glu Gln Pro Ser Pro Gln Ser Thr Pro Glu Pro Ser Pro Ser Pro Gln
        355                 360                 365

Pro Ala Pro Asn Pro Gln Pro Ala Pro Ser Asn Pro Ile Asp Glu Lys
    370                 375                 380

Leu Val Lys Glu Ala Val Arg Lys Val Gly Asp Gly Tyr Val Phe Glu
385                 390                 395                 400

Glu Asn Gly Val Pro Arg Tyr Ile Pro Ala Lys Asp Leu Ser Ala Glu
                405                 410                 415

Thr Ala Ala Gly Ile Asp Ser Lys Leu Ala Lys Gln Glu Ser Leu Ser
            420                 425                 430

His Lys Leu Gly Ala Lys Lys Thr Asp Leu Pro Ser Ser Asp Arg Glu
        435                 440                 445

Phe Tyr Asn Lys Ala Tyr Asp Leu Leu Ala Arg Ile His Gln Asp Leu
    450                 455                 460

Leu Asp Asn Lys Gly Arg Gln Val Asp Phe Glu Ala Leu Asp Asn Leu
465                 470                 475                 480

Leu Glu Arg Leu Lys Asp Val Ser Ser Asp Lys Val Lys Leu Val Asp
                485                 490                 495

Asp Ile Leu Ala Phe Leu Ala Pro Ile Arg His Pro Glu Arg Leu Gly
            500                 505                 510

Lys Pro Asn Ala Gln Ile Thr Tyr Thr Asp Asp Glu Ile Gln Val Ala
        515                 520                 525

Lys Leu Ala Gly Lys Tyr Thr Thr Glu Asp Gly Tyr Ile Phe Asp Pro
    530                 535                 540

Arg Asp Ile Thr Ser Asp Glu Gly Asp Ala Tyr Val Thr Pro His Met
545                 550                 555                 560

Thr His Ser His Trp Ile Lys Lys Asp Ser Leu Ser Glu Ala Glu Arg
                565                 570                 575

Ala Ala Ala Gln Ala Tyr Ala Lys Glu Lys Gly Leu Thr Pro Pro Ser
            580                 585                 590

Thr Asp His Gln Asp Ser Gly Asn Thr Glu Ala Lys Gly Ala Glu Ala
        595                 600                 605

Ile Tyr Asn Arg Val Lys Ala Ala Lys Lys Val Pro Leu Asp Arg Met
    610                 615                 620

Pro Tyr Asn Leu Gln Tyr Thr Val Glu Val Lys Asn Gly Ser Leu Ile
625                 630                 635                 640

Ile Pro His Tyr Asp His Tyr His Asn Ile Lys Phe Glu Trp Phe Asp
                645                 650                 655

Glu Gly Leu Tyr Glu Ala Pro Lys Gly Tyr Ser Leu Glu Asp Leu Leu
            660                 665                 670
```

```
Ala Thr Val Lys Tyr Tyr Val Glu His Pro Asn Glu Arg Pro His Ser
        675                 680                 685

Asp Asn Gly Phe Gly Asn Ala Ser Asp His Val Gln Arg Asn Lys Asn
    690                 695                 700

Gly Gln Ala Asp Thr Asn Gln Thr Glu Lys Pro Asn Glu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720

Gln Thr Glu Lys Pro Glu Glu Asp Lys Glu His Asp Glu Val Ser Glu
                725                 730                 735

Pro Thr His Pro Glu Ser Asp Glu Lys Glu Asn His Val Gly Leu Asn
            740                 745                 750

Pro Ser Ala Asp Asn Leu Tyr Lys Pro Ser Thr Asp Thr Glu Glu Thr
        755                 760                 765

Glu Glu Glu Ala Glu Asp Thr Thr Asp Glu Ala Glu Ile Pro Gln Val
    770                 775                 780

Glu His Ser Val Ile Asn Ala Lys Ile Ala Glu Ala Glu Ala Leu Leu
785                 790                 795                 800

Glu Lys Val Thr Asp Ser Ser Ile Arg Gln Asn Ala Val Glu Thr Leu
                805                 810                 815

Thr Gly Leu Lys Ser Ser Leu Leu Leu Gly Thr Lys Asp Asn Asn Thr
            820                 825                 830

Ile Ser Ala Glu Val Asp Ser Leu Leu Ala Leu Leu Lys Glu Ser Gln
        835                 840                 845

Pro Thr Pro Ile Gln
    850
```

<210> 63
<211> 1039
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitud completa PhtE precursor

<400> 63

```
Met Lys Phe Ser Lys Lys Tyr Ile Ala Ala Gly Ser Ala Val Ile Val
1               5                  10                  15

Ser Leu Ser Leu Cys Ala Tyr Ala Leu Asn Gln His Arg Ser Gln Glu
            20                  25                  30

Asn Lys Asp Asn Asn Arg Val Ser Tyr Val Asp Gly Ser Gln Ser Ser
        35                  40                  45

Gln Lys Ser Glu Asn Leu Thr Pro Asp Gln Val Ser Gln Lys Glu Gly
    50                  55                  60

Ile Gln Ala Glu Gln Ile Val Ile Lys Ile Thr Asp Gln Gly Tyr Val
65                  70                  75                  80

Thr Ser His Gly Asp His Tyr His Tyr Tyr Asn Gly Lys Val Pro Tyr
                85                  90                  95

Asp Ala Leu Phe Ser Glu Glu Leu Leu Met Lys Asp Pro Asn Tyr Gln
```

```
                100                 105                 110

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

Lys Val Asp Gly Lys Tyr Tyr Val Tyr Leu Lys Asp Ala Ala His Ala
    130                 135                 140

Asp Asn Val Arg Thr Lys Asp Glu Ile Asn Arg Gln Lys Gln Glu His
145                 150                 155                 160

Val Lys Asp Asn Glu Lys Val Asn Ser Asn Val Ala Val Ala Arg Ser
                165                 170                 175

Gln Gly Arg Tyr Thr Thr Asn Asp Gly Tyr Val Phe Asn Pro Ala Asp
            180                 185                 190

Ile Ile Glu Asp Thr Gly Asn Ala Tyr Ile Val Pro His Gly Gly His
        195                 200                 205

Tyr His Tyr Ile Pro Lys Ser Asp Leu Ser Ala Ser Glu Leu Ala Ala
    210                 215                 220

Ala Lys Ala His Leu Ala Gly Lys Asn Met Gln Pro Ser Gln Leu Ser
225                 230                 235                 240

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

Ser Thr Ser Lys Pro Ala Asn Lys Ser Glu Asn Leu Gln Ser Leu Leu
            260                 265                 270

Lys Glu Leu Tyr Asp Ser Pro Ser Ala Gln Arg Tyr Ser Glu Ser Asp
        275                 280                 285

Gly Leu Val Phe Asp Pro Ala Lys Ile Ile Ser Arg Thr Pro Asn Gly
    290                 295                 300

Val Ala Ile Pro His Gly Asp His Tyr His Phe Ile Pro Tyr Ser Lys
305                 310                 315                 320

Leu Ser Ala Leu Glu Glu Lys Ile Ala Arg Arg Val Pro Ile Ser Gly
                325                 330                 335

Thr Gly Ser Thr Val Ser Thr Asn Ala Lys Pro Asn Glu Val Val Ser
            340                 345                 350

Ser Leu Gly Ser Leu Ser Ser Asn Pro Ser Ser Leu Thr Thr Ser Lys
        355                 360                 365

Glu Leu Ser Ser Ala Ser Asp Gly Tyr Ile Phe Asn Pro Lys Asp Ile
    370                 375                 380

Val Glu Glu Thr Ala Thr Ala Tyr Ile Val Arg His Gly Asp His Phe
385                 390                 395                 400

His Tyr Ile Pro Lys Ser Asn Gln Ile Gly Gln Pro Thr Leu Pro Asn
                405                 410                 415

Asn Ser Leu Ala Thr Pro Ser Pro Ser Leu Pro Ile Asn Pro Gly Ile
            420                 425                 430

Ser His Glu Lys His Glu Glu Asp Gly Tyr Gly Phe Asp Ala Asn Arg
        435                 440                 445
```

Ile Ile Ala Glu Asp Glu Ser Gly Phe Ile Met Ser His Gly Asn His
450 455 460

Asn His Tyr Phe Phe Lys Lys Asp Leu Thr Glu Glu Gln Ile Lys Ala
465 470 475 480

Ala Gln Lys His Leu Glu Glu Val Lys Thr Ser His Asn Gly Leu Asp
485 490 495

Ser Leu Ser Ser His Glu Gln Asp Tyr Pro Gly Asn Ala Lys Glu Met
500 505 510

Lys Asp Leu Asp Lys Lys Ile Glu Glu Lys Ile Ala Gly Ile Met Lys
515 520 525

Gln Tyr Gly Val Lys Arg Glu Ser Ile Val Val Asn Lys Glu Lys Asn
530 535 540

Ala Ile Ile Tyr Pro His Gly Asp His His His Ala Asp Pro Ile Asp
545 550 555 560

Glu His Lys Pro Val Gly Ile Gly His Ser His Ser Asn Tyr Glu Leu
565 570 575

Phe Lys Pro Glu Glu Gly Val Ala Lys Lys Glu Gly Asn Lys Val Tyr
580 585 590

Thr Gly Glu Glu Leu Thr Asn Val Val Asn Leu Leu Lys Asn Ser Thr
595 600 605

Phe Asn Asn Gln Asn Phe Thr Leu Ala Asn Gly Gln Lys Arg Val Ser
610 615 620

Phe Ser Phe Pro Pro Glu Leu Glu Lys Lys Leu Gly Ile Asn Met Leu
625 630 635 640

Val Lys Leu Ile Thr Pro Asp Gly Lys Val Leu Glu Lys Val Ser Gly
645 650 655

Lys Val Phe Gly Glu Gly Val Gly Asn Ile Ala Asn Phe Glu Leu Asp
660 665 670

Gln Pro Tyr Leu Pro Gly Gln Thr Phe Lys Tyr Thr Ile Ala Ser Lys
675 680 685

Asp Tyr Pro Glu Val Ser Tyr Asp Gly Thr Phe Thr Val Pro Thr Ser
690 695 700

Leu Ala Tyr Lys Met Ala Ser Gln Thr Ile Phe Tyr Pro Phe His Ala
705 710 715 720

Gly Asp Thr Tyr Leu Arg Val Asn Pro Gln Phe Ala Val Pro Lys Gly
725 730 735

Thr Asp Ala Leu Val Arg Val Phe Asp Glu Phe His Gly Asn Ala Tyr
740 745 750

Leu Glu Asn Asn Tyr Lys Val Gly Glu Ile Lys Leu Pro Ile Pro Lys
755 760 765

Leu Asn Gln Gly Thr Thr Arg Thr Ala Gly Asn Lys Ile Pro Val Thr
770 775 780

Phe Met Ala Asn Ala Tyr Leu Asp Asn Gln Ser Thr Tyr Ile Val Glu
785 790 795 800

```
Val Pro Ile Leu Glu Lys Glu Asn Gln Thr Asp Lys Pro Ser Ile Leu
                805                 810                 815

Pro Gln Phe Lys Arg Asn Lys Ala Gln Glu Asn Ser Lys Leu Asp Glu
            820                 825                 830

Lys Val Glu Glu Pro Lys Thr Ser Glu Lys Val Glu Lys Glu Lys Leu
        835                 840                 845

Ser Glu Thr Gly Asn Ser Thr Ser Asn Ser Thr Leu Glu Glu Val Pro
    850                 855                 860

Thr Val Asp Pro Val Gln Glu Lys Val Ala Lys Phe Ala Glu Ser Tyr
865                 870                 875                 880

Gly Met Lys Leu Glu Asn Val Leu Phe Asn Met Asp Gly Thr Ile Glu
                885                 890                 895

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

Thr Gly Glu Ala Pro Gln Gly Asn Gly Glu Asn Lys Pro Ser Glu Asn
        915                 920                 925

Gly Lys Val Ser Thr Gly Thr Val Glu Asn Gln Pro Thr Glu Asn Lys
    930                 935                 940

Pro Ala Asp Ser Leu Pro Glu Ala Pro Asn Glu Lys Pro Val Lys Pro
945                 950                 955                 960

Glu Asn Ser Thr Asp Asn Gly Met Leu Asn Pro Glu Gly Asn Val Gly
                965                 970                 975

Ser Asp Pro Met Leu Asp Pro Ala Leu Glu Glu Ala Pro Ala Val Asp
            980                 985                 990

Pro Val Gln Glu Lys Leu Glu Lys Phe Thr Ala Ser Tyr Gly Leu Gly
        995                 1000                1005

Leu Asp Ser Val Ile Phe Asn Met Asp Gly Thr Ile Glu Leu Arg Leu
    1010                1015                1020

Pro Ser Gly Glu Val Ile Lys Lys Asn Leu Ser Asp Leu Ile Ala
1025                1030                1035
```

<210> 64
<211> 1876
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitud completa ZmpB

<400> 64

```
Met Phe Lys Lys Asp Arg Phe Ser Ile Arg Lys Ile Lys Gly Val Val
1               5                  10                  15

Gly Ser Val Phe Leu Gly Ser Leu Leu Met Ala Pro Ser Val Val Asp
            20                  25                  30

Ala Ala Thr Tyr His Tyr Val Asn Lys Glu Ile Ile Ser Gln Glu Ala
        35                  40                  45

Lys Asp Leu Ile Gln Thr Gly Lys Pro Asp Arg Asn Glu Val Val Tyr
```

```
    50                  55                  60

Gly Leu Val Tyr Gln Lys Asp Gln Leu Pro Gln Thr Gly Thr Glu Ala
65                  70                  75                  80

Ser Val Leu Thr Ala Phe Gly Leu Leu Thr Val Gly Ser Leu Leu Leu
                85                  90                  95

Ile Tyr Lys Arg Lys Lys Ile Ala Ser Val Phe Leu Val Gly Thr Met
            100                 105                 110

Gly Leu Val Val Leu Pro Ser Ala Gly Ala Val Asp Pro Val Ala Thr
        115                 120                 125

Leu Ala Leu Ala Ser Arg Glu Gly Val Val Glu Met Glu Gly Tyr Arg
    130                 135                 140

Tyr Val Gly Tyr Leu Ser Gly Asp Ile Leu Lys Thr Leu Gly Leu Asp
145                 150                 155                 160

Thr Val Leu Glu Glu Thr Ser Ala Lys Pro Gly Glu Val Thr Val Val
                165                 170                 175

Glu Val Glu Thr Pro Gln Ser Thr Thr Asn Gln Glu Gln Ala Arg Thr
            180                 185                 190

Glu Asn Gln Val Val Glu Thr Glu Glu Ala Pro Lys Glu Glu Ala Pro
        195                 200                 205

Lys Thr Glu Glu Ser Pro Lys Glu Glu Pro Lys Ser Glu Val Lys Pro
    210                 215                 220

Thr Asp Asp Thr Leu Pro Lys Val Glu Glu Gly Lys Glu Asp Ser Ala
225                 230                 235                 240

Glu Pro Ala Pro Val Glu Glu Val Gly Gly Glu Val Glu Ser Lys Pro
                245                 250                 255

Glu Glu Lys Val Ala Val Lys Pro Glu Ser Gln Pro Ser Asp Lys Pro
            260                 265                 270

Ala Glu Glu Ser Lys Val Glu Gln Ala Gly Glu Pro Val Ala Pro Arg
        275                 280                 285

Lys Asp Glu Gln Ala Pro Val Glu Pro Glu Asn Gln Pro Glu Ala Pro
    290                 295                 300

Glu Glu Glu Lys Ala Val Glu Glu Thr Pro Lys Gln Glu Glu Ser Thr
305                 310                 315                 320

Pro Asp Thr Lys Ala Glu Glu Thr Val Glu Pro Lys Glu Glu Thr Lys
                325                 330                 335

Thr Ala Lys Gly Thr Gln Glu Glu Gly Lys Glu Gly Gln Ala Pro Val
            340                 345                 350

Gln Glu Val Asn Pro Glu Tyr Lys Val Thr Thr Gly Thr Val Glu Lys
        355                 360                 365

Ser Thr Glu Ser Glu Leu Asp Phe Thr Thr Glu Val Val Pro Asp Asp
    370                 375                 380

Thr Lys Tyr Val Asp Glu Glu Val Val Glu Arg Gln Gly Ser Lys Gly
385                 390                 395                 400
```

Val Gln Val Thr Lys Thr Thr Tyr Glu Thr Val Glu Val Val Glu Thr
405 410 415

Asp Lys Val Leu Ser Thr Thr Thr Glu Val Lys Thr Pro Val Val Pro
420 425 430

Lys Val Val Lys Lys Gly Thr Lys Pro Val Glu Thr Arg Glu Glu Val
435 440 445

Ile Pro Phe Ala Thr Lys Glu Gln Glu Asp Asp Thr Leu Lys Arg Gly
450 455 460

Thr Arg Gln Val Ala Gln Glu Gly Val Asn Gly Lys Lys Gln Ile Thr
465 470 475 480

Glu Thr Tyr Lys Thr Ile Arg Gly Glu Lys Thr Asn Glu Ala Pro Thr
485 490 495

Val Glu Glu Thr Val Leu Gln Ala Pro Gln Asp Glu Ile Ile Lys Lys
500 505 510

Gly Thr Lys Gly Leu Glu Lys Pro Thr Leu Gln Trp Ala Asn Thr Glu
515 520 525

Lys Asp Val Leu Lys Lys Ser Ala Thr Ala Ser Tyr Thr Leu Thr Lys
530 535 540

Pro Ala Gly Val Glu Ile Lys Ser Ile Lys Leu Ala Leu Lys Asp Lys
545 550 555 560

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

Ala Thr Leu Asp Lys Leu Lys Tyr Tyr Gln Gly Tyr Thr Leu Ser Thr
580 585 590

Thr Met Val Tyr Asp Arg Gly Glu Gly Glu Glu Thr Glu Lys Leu Glu
595 600 605

Asp Lys Gln Ile Gln Leu Asp Leu Lys Lys Val Glu Ile Lys Asn Ile
610 615 620

Lys Glu Thr Ser Leu Met Asn Val Asp Ala Glu Gly Asn Glu Thr Asp
625 630 635 640

Lys Ser Leu Leu Ser Glu Lys Pro Thr Asp Val Ser Gln Leu Tyr Leu
645 650 655

Arg Val Thr Thr His Asp Asn Lys Val Thr Arg Leu Ala Val Ser Ser
660 665 670

Val Glu Glu Val Val Val Asp Gly Lys Thr Leu Tyr Lys Val Val Ala
675 680 685

Lys Ala Pro Asp Leu Val Gln Arg Arg Ala Asp Asp Thr Leu Ser Glu
690 695 700

Glu Tyr Val His Tyr Phe Glu Lys Gln Leu Pro Lys Val Asn Asn Val
705 710 715 720

Tyr Tyr Asn Phe Asn Glu Leu Val Lys Asp Met Gln Ala Asn Pro Met
725 730 735

Gly Glu Phe Lys Leu Gly Ala Asp Leu Asn Ala Val Asn Val Lys Pro
740 745 750

Ala Gly Lys Ala Tyr Val Met Ala Lys Phe Arg Gly Thr Leu Ser Ser
755 760 765

Val Glu Asn His Gln Tyr Thr Ile His Asn Leu Glu Arg Pro Leu Phe
770 775 780

Asn Glu Ala Glu Gly Ala Thr Leu Lys Asn Phe Asn Leu Gly Asn Val
785 790 795 800

Asn Ile Asn Met Pro Trp Ala Asp Lys Val Ala Pro Ile Gly Asn Met
805 810 815

Phe Lys Lys Ser Thr Leu Glu Asn Ile Lys Val Val Gly Ser Val Thr
820 825 830

Gly Asn Asn Asp Val Thr Gly Ala Val Asn Lys Leu Asp Glu Ala Asn
835 840 845

Met Arg Asn Val Ala Phe Ile Gly Lys Ile Asn Ser Leu Gly Asp Lys
850 855 860

Gly Trp Trp Ser Gly Gly Leu Val Ser Glu Ser Trp Arg Ser Asn Thr
865 870 875 880

Asp Ser Val Tyr Phe Asp Gly Asp Ile Val Gly Asn Asn Ser Lys Phe
885 890 895

Gly Gly Leu Val Ala Lys Val Asn His Gly Ser Asn Gln Trp Asp Val
900 905 910

Lys Gln Lys Gly Arg Leu Thr Asn Ser Val Val Lys Gly Thr Met Thr
915 920 925

Leu Lys Asn His Gly Gln Ser Gly Gly Leu Val His Glu Asn Tyr Asp
930 935 940

Trp Gly Trp Val Glu Asn Asn Ile Ser Met Met Lys Val Asn Asn Gly
945 950 955 960

Glu Ile Met Tyr Gly Ser Gly Ser Ile Asp Gly Asp Pro Tyr Phe Gly
965 970 975

Phe Asp Tyr Phe Lys Asn Asn Tyr Tyr Val Lys Asp Val Ala Thr Gly
980 985 990

Glu Ser Thr Tyr Lys Arg Ser Lys Gln Ile Gln Ser Ile Ser Gln Ala
995 1000 1005

Glu Ala Asp Ala Lys Ile Ala Asn Met Gly Ile Thr Ala Asn Thr Phe
1010 1015 1020

Ala Ile Gln Asp Pro Val Val Asn Lys Leu Asn Arg Ile Ile Asp Arg
1025 1030 1035 1040

Asp Ser Glu Tyr Lys Ala Ile Gln Asp Tyr Gln Glu Thr Arg Asn Leu
1045 1050 1055

Ala Tyr Arg Asn Leu Glu Lys Leu Gln Pro Phe Tyr Asn Lys Glu Trp
1060 1065 1070

Ile Val Asn Gln Gly Asn Lys Leu Thr Asp Glu Ser Asn Leu Val Lys
1075 1080 1085

Lys Thr Val Leu Ser Val Thr Gly Met Lys Ser Gly Gln Phe Val Thr

1090 1095 1100

Asp Leu Ser Ser Val Asp Lys Ile Met Ile His Tyr Ala Asp Gly Thr
1105 1110 1115 1120

Lys Glu Glu Phe Gly Val Ser Ala Ile Ser Asp Ser Arg Val Lys Gln
1125 1130 1135

Val Lys Glu Tyr Asn Val Asp Asp Leu Gly Val Val Tyr Thr Pro Asn
1140 1145 1150

Met Val Asp Lys Asn Arg Asp Ser Leu Ile Thr Lys Val Lys Glu Lys
1155 1160 1165

Leu Ser Ser Val Ala Leu Asp Ser Ala Glu Val Lys Ser Ile Thr Asn
1170 1175 1180

Asn Pro Ala Ser Leu Tyr Leu Glu Glu Ser Phe Ala Glu Val Arg Glu
1185 1190 1195 1200

Thr Leu Asp Lys Leu Val Lys Ser Leu Leu Glu Asn Glu Asp His Gln
1205 1210 1215

Leu Asn Ser Asp Glu Val Ala Glu Lys Ala Leu Leu Lys Lys Val Glu
1220 1225 1230

Asp Asn Lys Ala Lys Ile Ile Leu Ala Leu Thr Tyr Leu Asn Arg Tyr
1235 1240 1245

Tyr Gly Ile Asp Tyr Asp Gly Leu Asn Phe Lys His Leu Met Met Phe
1250 1255 1260

Lys Pro Asp Phe Tyr Gly Lys Thr Pro Ser Ile Leu Asp Phe Leu Ile
1265 1270 1275 1280

Arg Ile Gly Ser Ala Glu Lys Asn Leu Lys Gly Asp Arg Ser Leu Glu
1285 1290 1295

Ala Tyr Arg Glu Val Ile Gly Gly Thr Ile Gly Lys Gly Glu Leu Asn
1300 1305 1310

Gly Leu Leu Gly Tyr Asn Met Arg Leu Phe Thr Lys Tyr Thr Asp Leu
1315 1320 1325

Asn Asp Trp Phe Ile His Ala Ala Lys Asn Val Tyr Val Ser Glu Pro
1330 1335 1340

Glu Thr Thr Thr Glu Asp Phe Lys Asp Lys Arg His Arg Ile Tyr Asp
1345 1350 1355 1360

Gly Leu Asn Asn Asp Val His Gly Arg Met Ile Leu Pro Leu Leu Asn
1365 1370 1375

Leu Lys Lys Ala His Ile Phe Val Ile Ser Thr Tyr Asn Thr Ile Ala
1380 1385 1390

Phe Ser Ser Phe Glu Lys Tyr Gly Lys Asn Thr Glu Glu Glu Arg Asn
1395 1400 1405

Ala Tyr Lys Ala Glu Ile Asp Arg Val Ala Lys Ala Gln Gln Arg Tyr
1410 1415 1420

Leu Asp Phe Trp Ser Arg Leu Ala Leu Pro Lys Val Arg Asn Gln Leu
1425 1430 1435 1440

```
Leu Lys Ser Gln Asn Ser Val Pro Thr Pro Val Trp Asp Asn Gln Val
                1445                1450                1455

Tyr Val Gly Leu Gly Gly Ala Asn Arg Met Gly Tyr Gly Asp Gly Gly
            1460                1465                1470

Arg Val Val Thr Pro Val Arg Glu Leu Phe Gly Pro Thr Asp Arg Trp
        1475                1480                1485

His Gln Ile Asn Trp Asn Met Gly Ala Met Ala Lys Ile Tyr Glu Arg
    1490                1495                1500

Pro Trp Lys Asp Asp Gln Val Tyr Phe Met Val Thr Asn Met Met Glu
1505                1510                1515                1520

Pro Phe Gly Ile Ser Ala Phe Thr His Glu Thr Thr His Val Asn Asp
                1525                1530                1535

Arg Met Ala Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp His Arg Glu Gly Thr Asp Leu
            1540                1545                1550

Glu Ala Phe Ala Gln Gly Met Leu Gln Thr Pro Asp Lys Ser Thr Thr
        1555                1560                1565

Asn Gly Glu Tyr Gly Ala Leu Gly Ile Asn Met Ala Tyr Glu Arg Lys
    1570                1575                1580

Asn Asp Gly Glu Gln Leu Tyr Asn Tyr Asp Pro Glu Lys Leu Asp Ser
1585                1590                1595                1600

Arg Glu Lys Ile Asp Ser Tyr Met Lys Asn Tyr Asn Glu Ser Met Met
                1605                1610                1615

Met Leu Asp Tyr Leu Glu Ala Ser Ala Val Ile Arg Gln Asn Leu Ser
            1620                1625                1630

Asp Asn Ser Lys Trp Phe Lys Lys Met Asp Lys Glu Trp Arg Thr Asn
        1635                1640                1645

Ala Asp Arg Asn Arg Leu Ile Gly Glu Pro His Gln Trp Asp Lys Leu
    1650                1655                1660

Arg Asp Leu Thr Glu Glu Glu Lys Lys Leu Pro Ile Asp Ser Ile Asp
1665                1670                1675                1680

Lys Leu Val Glu Asn Asn Phe Val Thr Leu His Gly Met Pro Lys Asn
                1685                1690                1695

Gly Arg Tyr Arg Thr Glu Gly Phe Asp Ser Ser Tyr Gln Pro Val Asn
            1700                1705                1710

Met Met Ala Gly Val Phe Gly Gly Asn Thr Ser Lys Ser Thr Val Gly
        1715                1720                1725

Ser Ile Ser Phe Lys His Asn Ala Phe Arg Met Trp Gly Tyr Tyr Gly
    1730                1735                1740

Tyr Glu Asn Gly Phe Ile Pro Tyr Val Ser Asn Lys Leu Lys Gly Ala
1745                1750                1755                1760

Ala Asn Lys Glu Asn Lys Gly Leu Leu Gly Asp Asp Phe Ile Ile Lys
                1765                1770                1775

Lys Val Ser Lys Asn Gln Phe Gln Asn Leu Glu Glu Trp Lys Lys His
            1780                1785                1790
```

Trp Tyr His Glu Val Tyr Asp Lys Ala Gln Lys Gly Phe Val Glu Ile
1795 1800 1805

Glu Val Asp Gly Val Lys Ile Ser Thr Tyr Ala Gln Leu Gln Ser Leu
1810 1815 1820

Phe Glu Glu Ala Val Ser Lys Asp Leu Ala Gly Met Asp Asp Lys Asn
1825 1830 1835 1840

Ile Lys Asn His Tyr Gln Tyr Thr Glu Asn Leu Lys Trp Lys Ile Tyr
1845 1850 1855

Lys Gln Leu Leu Lys Asn Thr Asp Gly Phe Ser Ser Asp Leu Phe Thr
1860 1865 1870

Ala Pro Gln Ala
1875

<210> 65
<211> 448
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitud completa CbpD

<400> 65

```
Met Lys Ile Leu Pro Phe Ile Ala Arg Gly Thr Ser Tyr Tyr Leu Lys
1               5                  10                  15

Met Ser Val Lys Lys Leu Val Pro Phe Leu Val Val Gly Leu Met Leu
            20                  25                  30

Ala Ala Gly Asp Ser Val Tyr Ala Tyr Ser Arg Gly Asn Gly Ser Ile
        35                  40                  45

Ala Arg Gly Asp Asp Tyr Pro Ala Tyr Tyr Lys Asn Gly Ser Gln Glu
    50                  55                  60

Ile Asp Gln Trp Arg Met Tyr Ser Arg Gln Cys Thr Ser Phe Val Ala
65                  70                  75                  80

Phe Arg Leu Ser Asn Val Asn Gly Phe Glu Ile Pro Ala Ala Tyr Gly
                85                  90                  95

Asn Ala Asn Glu Trp Gly His Arg Ala Arg Arg Glu Gly Tyr Arg Val
            100                 105                 110

Asp Asn Thr Pro Thr Ile Gly Ser Ile Thr Trp Ser Thr Ala Gly Thr
        115                 120                 125

Tyr Gly His Val Ala Trp Val Ser Asn Val Met Gly Asp Gln Ile Glu
    130                 135                 140

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

Ile Lys Ala Asn Thr Met Thr Gly Phe Ile His Phe Lys Asp Leu Asp
                165                 170                 175

Ser Gly Ser Val Gly Asn Ser Gln Ser Ser Ala Ser Thr Gly Gly Thr
            180                 185                 190

His Tyr Phe Lys Thr Lys Ser Ala Ile Lys Thr Glu Pro Leu Val Ser
```

```
                195                 200                 205

Ala Thr Val Ile Asp Tyr Tyr Tyr Pro Gly Glu Lys Val His Tyr Asp
    210                 215                 220

Gln Ile Leu Glu Lys Asp Gly Tyr Lys Trp Leu Ser Tyr Thr Ala Tyr
225                 230                 235                 240

Asn Gly Ser Tyr Arg Tyr Val Gln Leu Glu Ala Val Asn Lys Asn Pro
                245                 250                 255

Leu Gly Asn Ser Val Leu Ser Ser Thr Gly Gly Thr His Tyr Phe Lys
            260                 265                 270

Ile Lys Ser Ala Ile Lys Thr Glu Pro Leu Val Ser Ala Thr Val Ile
        275                 280                 285

Asp Tyr Tyr Tyr Pro Gly Glu Lys Val His Tyr Asp Gln Ile Leu Glu
    290                 295                 300

Lys Asp Gly Tyr Lys Trp Leu Ser Tyr Thr Ala Tyr Asn Gly Ser Arg
305                 310                 315                 320

Arg Tyr Ile Gln Leu Glu Gly Val Thr Ser Ser Gln Asn Tyr Gln Asn
                325                 330                 335

Gln Ser Gly Asn Ile Ser Ser Tyr Gly Ser Asn Asn Ser Ser Thr Val
            340                 345                 350

Gly Trp Lys Lys Ile Asn Gly Ser Trp Tyr His Phe Lys Ser Asn Gly
        355                 360                 365

Ser Lys Ser Thr Gly Trp Leu Lys Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Tyr Leu
    370                 375                 380

Lys Leu Ser Gly Glu Met Gln Thr Gly Trp Leu Lys Glu Asn Gly Ser
385                 390                 395                 400

Trp Tyr Tyr Leu Gly Ser Ser Gly Ala Met Lys Thr Gly Trp Tyr Gln
                405                 410                 415

Val Ser Gly Glu Trp Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Gly Ala Leu Ala Ile
            420                 425                 430

Asn Thr Thr Val Asp Gly Tyr Arg Val Asn Ser Asp Gly Glu Arg Val
        435                 440                 445
```

<210> 66
<211> 448
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> variante de SEQ ID NO: 65

<400> 66

```
Met Lys Ile Leu Pro Phe Ile Ala Arg Gly Thr Ser Tyr Tyr Leu Lys
1               5                   10                  15

Met Ser Val Lys Lys Leu Val Pro Phe Leu Val Val Gly Leu Met Leu
            20                  25                  30

Ala Ala Gly Asp Ser Val Tyr Ala Tyr Ser Arg Gly Asn Gly Ser Ile
        35                  40                  45
```

```
Ala Arg Gly Asp Asp Tyr Pro Ala Tyr Tyr Lys Asn Gly Ser Gln Glu
    50                  55                  60

Ile Asp Gln Trp Arg Met Tyr Ser Arg Gln Cys Thr Ser Phe Val Ala
65                  70                  75                  80

Phe Arg Leu Ser Asn Val Asn Gly Phe Glu Ile Pro Ala Ala Tyr Gly
                85                  90                  95

Asn Ala Asn Glu Trp Gly His Arg Ala Arg Arg Glu Gly Tyr Arg Val
            100                 105                 110

Asp Asn Thr Pro Thr Ile Gly Ser Ile Thr Trp Ser Thr Ala Gly Thr
        115                 120                 125

Tyr Gly His Val Ala Trp Val Ser Asn Val Met Gly Asp Gln Ile Glu
    130                 135                 140

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

Ile Lys Ala Asn Thr Met Thr Gly Phe Ile His Phe Lys Asp Leu Asp
                165                 170                 175

Gly Gly Ser Val Gly Asn Ser Gln Ser Ser Thr Ser Thr Gly Gly Thr
            180                 185                 190

His Tyr Phe Lys Thr Lys Ser Ala Ile Lys Thr Glu Pro Leu Ala Ser
        195                 200                 205

Gly Thr Val Ile Asp Tyr Tyr Tyr Pro Gly Glu Lys Val His Tyr Asp
    210                 215                 220

Gln Ile Leu Glu Lys Asp Gly Tyr Lys Trp Leu Ser Tyr Thr Ala Tyr
225                 230                 235                 240

Asn Gly Ser Tyr Arg Tyr Val Gln Leu Glu Ala Val Asn Lys Asn Pro
                245                 250                 255

Leu Gly Asn Ser Val Leu Ser Ser Thr Gly Gly Thr His Tyr Phe Lys
            260                 265                 270

Thr Lys Ser Ala Ile Lys Thr Glu Pro Leu Val Ser Ala Thr Val Ile
        275                 280                 285

Asp Tyr Tyr Tyr Pro Gly Glu Lys Val His Tyr Asp Gln Ile Leu Glu
    290                 295                 300

Lys Asp Gly Tyr Lys Trp Leu Ser Tyr Thr Ala Tyr Asn Gly Ser Arg
305                 310                 315                 320

Arg Tyr Ile Gln Leu Glu Gly Val Thr Ser Ser Gln Asn Tyr Gln Asn
                325                 330                 335

Gln Ser Gly Asn Ile Ser Ser Tyr Gly Ser His Ser Ser Ser Thr Val
            340                 345                 350

Gly Trp Lys Lys Ile Asn Gly Ser Trp Tyr His Phe Lys Ser Asn Gly
        355                 360                 365

Ser Lys Ser Thr Gly Trp Leu Lys Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Tyr Leu
    370                 375                 380

Lys Leu Ser Gly Glu Met Gln Thr Gly Trp Leu Lys Glu Asn Gly Leu
```

385 390 395 400

Trp Tyr Tyr Leu Gly Ser Ser Gly Ala Met Lys Thr Gly Trp Tyr Gln
405 410 415

Val Ser Gly Lys Trp Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Gly Ala Leu Ala Val
420 425 430

Asn Thr Thr Val Asp Gly Tyr Arg Val Asn Ser Asp Gly Glu Arg Val
435 440 445

<210> 67
<211> 42
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitud completa CbpG

<400> 67

Met Leu Thr Asp Trp Gln Lys Val Asn Gly Asn Trp Tyr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

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

Tyr Asn Phe Ala Ser Ser Gly Glu Trp Ile
35 40

<210> 68
<211> 204
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitud completa PvaA

<400> 68

```
Met Phe Lys Arg Ile Arg Arg Val Leu Val Leu Ala Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Ala Gly Tyr Lys Ala Tyr Arg Val His Gln Asp Val Lys Gln Val Met
            20                  25                  30

Thr Tyr Gln Pro Met Val Arg Glu Ile Leu Ser Glu Gln Asp Thr Pro
        35                  40                  45

Ala Asn Glu Glu Leu Val Leu Ala Met Ile Tyr Thr Glu Thr Lys Gly
    50                  55                  60

Lys Glu Gly Asp Val Met Gln Ser Ser Glu Ser Ala Ser Gly Ser Thr
65                  70                  75                  80

Asn Thr Ile Asn Asp Asn Ala Ser Ser Ile Arg Gln Gly Ile Gln Thr
                85                  90                  95

Leu Thr Gly Asn Leu Tyr Leu Ala Gln Lys Lys Gly Val Asp Ile Trp
            100                 105                 110

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

Ala Gln Asn Gly Lys Glu Asn Thr Leu Ala Leu Ala Lys Gln Tyr Ser
    130                 135                 140

Arg Glu Thr Val Ala Pro Leu Leu Gly Asn Arg Thr Gly Lys Thr Tyr
145                 150                 155                 160

Ser Tyr Ile His Pro Ile Ser Ile Phe His Gly Ala Glu Leu Tyr Val
                165                 170                 175

Asn Gly Gly Asn Tyr Tyr Tyr Ser Arg Gln Val Arg Leu Asn Leu Tyr
            180                 185                 190

Ile Ile Lys Cys Phe Thr Leu Phe Ser Thr Ser Gly
        195                 200
```

<210> 69
<211> 339
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae phage CP1

<220>
<223> longitud completa CPL1

<400> 69

```
Met Val Lys Lys Asn Asp Leu Phe Val Asp Val Ser Ser His Asn Gly
1               5                  10                  15

Tyr Asp Ile Thr Gly Ile Leu Glu Gln Met Gly Thr Thr Asn Thr Ile
            20                  25                  30

Ile Lys Ile Ser Glu Ser Thr Thr Tyr Leu Asn Pro Cys Leu Ser Ala
        35                  40                  45

Gln Val Glu Gln Ser Asn Pro Ile Gly Phe Tyr His Phe Ala Arg Phe
    50                  55                  60

Gly Gly Asp Val Ala Glu Ala Glu Arg Glu Ala Gln Phe Phe Leu Asp
65                  70                  75                  80

Asn Val Pro Met Gln Val Lys Tyr Leu Val Leu Asp Tyr Glu Asp Asp
                85                  90                  95

Pro Ser Gly Asp Ala Gln Ala Asn Thr Asn Ala Cys Leu Arg Phe Met
            100                 105                 110

Gln Met Ile Ala Asp Ala Gly Tyr Lys Pro Ile Tyr Tyr Ser Tyr Lys
        115                 120                 125

Pro Phe Thr His Asp Asn Val Asp Tyr Gln Gln Ile Leu Ala Gln Phe
    130                 135                 140

Pro Asn Ser Leu Trp Ile Ala Gly Tyr Gly Leu Asn Asp Gly Thr Ala
145                 150                 155                 160

Asn Phe Glu Tyr Phe Pro Ser Met Asp Gly Ile Arg Trp Trp Gln Tyr
                165                 170                 175

Ser Ser Asn Pro Phe Asp Lys Asn Ile Val Leu Leu Asp Asp Glu Glu
            180                 185                 190

Asp Asp Lys Pro Lys Thr Ala Gly Thr Trp Lys Gln Asp Ser Lys Gly
        195                 200                 205

Trp Trp Phe Arg Arg Asn Asn Gly Ser Phe Pro Tyr Asn Lys Trp Glu
    210                 215                 220

Lys Ile Gly Gly Val Trp Tyr Tyr Phe Asp Ser Lys Gly Tyr Cys Leu
```

```
225                 230                 235                 240

Thr Ser Glu Trp Leu Lys Asp Asn Glu Lys Trp Tyr Tyr Leu Lys Asp
                245                 250                 255

Asn Gly Ala Met Ala Thr Gly Trp Val Leu Val Gly Ser Glu Trp Tyr
            260                 265                 270

Tyr Met Asp Asp Ser Gly Ala Met Val Thr Gly Trp Val Lys Tyr Lys
        275                 280                 285

Asn Asn Trp Tyr Tyr Met Thr Asn Glu Arg Gly Asn Met Val Ser Asn
    290                 295                 300

Glu Phe Ile Lys Ser Gly Lys Gly Trp Tyr Phe Met Asn Thr Asn Gly
305                 310                 315                 320

Glu Leu Ala Asp Asn Pro Ser Phe Thr Lys Glu Pro Asp Gly Leu Ile
                325                 330                 335

Thr Val Ala
```

<210> 70
<211> 279
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> IC23

<400> 70

```
Met Ala Val Met Ala Tyr Pro Leu Val Ser Arg Leu Tyr Tyr Arg Val
1               5                  10                  15

Glu Ser Asn Gln Gln Ile Ala Asp Phe Asp Lys Glu Lys Ala Thr Leu
            20                  25                  30

Asp Glu Ala Asp Ile Asp Glu Arg Met Lys Leu Ala Gln Ala Phe Asn
        35                  40                  45

Asp Ser Leu Asn Asn Val Val Ser Gly Asp Pro Trp Ser Glu Glu Met
    50                  55                  60

Lys Lys Lys Gly Arg Ala Glu Tyr Ala Arg Met Leu Glu Ile His Glu
65                  70                  75                  80

Arg Met Gly His Val Glu Ile Pro Val Ile Asp Val Asp Leu Pro Val
                85                  90                  95

Tyr Ala Gly Thr Ala Glu Glu Val Leu Gln Gln Gly Ala Gly His Leu
            100                 105                 110

Glu Gly Thr Ser Leu Pro Ile Gly Gly Asn Ser Thr His Ala Val Ile
        115                 120                 125

Thr Ala His Thr Gly Leu Pro Thr Ala Lys Met Phe Thr Asp Leu Thr
    130                 135                 140

Lys Leu Lys Val Gly Asp Lys Phe Tyr Val His Asn Ile Lys Glu Val
145                 150                 155                 160

Met Ala Tyr Gln Val Asp Gln Val Lys Val Ile Glu Pro Thr Asn Phe
                165                 170                 175

Asp Asp Leu Leu Ile Val Pro Gly His Asp Tyr Val Thr Leu Leu Thr
            180                 185                 190

Cys Thr Pro Tyr Met Ile Asn Thr His Arg Leu Leu Val Arg Gly His
        195                 200                 205

Arg Ile Pro Tyr Val Ala Glu Val Glu Glu Glu Phe Ile Ala Ala Asn
    210                 215                 220

Lys Leu Ser His Leu Tyr Arg Tyr Leu Phe Tyr Val Ala Val Gly Leu
225                 230                 235                 240

Ile Val Ile Leu Leu Trp Ile Ile Arg Arg Leu Arg Lys Lys Lys Lys
                245                 250                 255

Gln Pro Glu Lys Ala Leu Lys Ala Leu Lys Ala Ala Arg Lys Glu Val
            260                 265                 270

Lys Val Glu Asp Gly Gln Gln
        275
```

<210> 71
<211> 612
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitud completa Hic

<400> 71

```
Met Phe Ala Phe Lys Lys Arg Arg Lys Val His Tyr Ser Ile Arg Lys
1               5                  10                  15

Phe Ser Ile Gly Val Ala Ser Val Ala Val Ala Ser Leu Phe Met Gly
            20                  25                  30

Ser Val Val His Ala Thr Glu Lys Glu Val Thr Thr Gln Val Ala Thr
        35                  40                  45

Ser Ser Asn Lys Ala Asn Lys Ser Gln Thr Glu His Met Lys Ala Ala
    50                  55                  60

Lys Gln Val Asp Glu Tyr Ile Glu Lys Met Leu Ser Glu Ile Gln Leu
65                  70                  75                  80

Asp Arg Arg Lys His Thr Gln Asn Val Gly Leu Leu Thr Lys Leu Gly
                85                  90                  95

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

Ser Thr Ala Glu Leu Pro Ser Glu Ile Lys Glu Lys Leu Thr Ala Ala
        115                 120                 125

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

Glu Ala Gln Lys Lys Ala Lys Asp Gln Lys Glu Ala Lys Gln Glu Ile
145                 150                 155                 160

Glu Ala Leu Ile Val Lys His Lys Gly Arg Glu Ile Asp Leu Asp Arg
                165                 170                 175

Lys Lys Ala Lys Ala Ala Val Thr Glu His Leu Lys Lys Leu Leu Asn
            180                 185                 190
```

Asp Ile Glu Lys Asn Leu Lys Lys Glu Gln His Thr His Thr Val Glu
195 200 205

Leu Ile Lys Asn Leu Lys Asp Ile Glu Lys Thr Tyr Leu His Lys Leu
210 215 220

Asp Glu Ser Thr Gln Lys Ala Gln Leu Gln Lys Leu Ile Ala Glu Ser
225 230 235 240

Gln Ser Lys Leu Asp Glu Ala Phe Ser Lys Phe Lys Asn Gly Leu Ser
245 250 255

Ser Ser Ser Asn Ser Gly Ser Ser Thr Lys Pro Glu Thr Pro Gln Pro
260 265 270

Glu Thr Pro Lys Pro Glu Val Lys Pro Glu Leu Glu Thr Pro Lys Pro
275 280 285

Glu Val Lys Pro Glu Pro Glu Thr Pro Lys Pro Glu Val Lys Pro Glu
290 295 300

Pro Glu Thr Pro Lys Pro Glu Val Lys Pro Glu Leu Glu Thr Pro Lys
305 310 315 320

Pro Glu Val Lys Pro Glu Pro Glu Thr Pro Lys Pro Glu Val Lys Pro
325 330 335

Glu Pro Glu Thr Pro Lys Pro Glu Val Lys Pro Glu Pro Glu Thr Pro
340 345 350

Lys Pro Glu Val Lys Pro Glu Leu Glu Thr Pro Lys Pro Glu Val Lys
355 360 365

Pro Glu Leu Glu Thr Pro Lys Pro Glu Val Lys Pro Glu Pro Glu Thr
370 375 380

Pro Lys Pro Glu Val Lys Pro Glu Leu Glu Thr Pro Lys Pro Glu Val
385 390 395 400

Lys Pro Glu Pro Glu Thr Pro Lys Pro Glu Val Lys Pro Glu Leu Glu
405 410 415

Thr Pro Lys Pro Glu Val Lys Pro Glu Pro Glu Thr Pro Lys Pro Glu
420 425 430

Val Lys Pro Glu Leu Glu Thr Pro Lys Pro Glu Val Lys Pro Glu Pro
435 440 445

Glu Thr Pro Lys Pro Glu Val Lys Pro Glu Pro Glu Thr Pro Lys Pro
450 455 460

Glu Val Lys Pro Glu Pro Glu Thr Pro Lys Pro Glu Val Lys Pro Glu
465 470 475 480

Leu Glu Thr Pro Lys Gln Lys Val Lys Pro Glu Pro Glu Thr Pro Lys
485 490 495

Pro Glu Val Lys Pro Glu Pro Glu Thr Pro Lys Pro Glu Val Lys Pro
500 505 510

Glu Leu Glu Thr Pro Lys Pro Glu Val Lys Pro Glu Leu Glu Ile Pro
515 520 525

Lys Pro Glu Val Lys Pro Asp Asn Ser Lys Pro Gln Ala Asp Asp Lys

```
                530                 535                 540

Lys Pro Ser Thr Pro Asn Asn Leu Ser Lys Asp Lys Gln Ser Ser Asn
545                 550                 555                 560

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

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

Glu Ile Ala Gly Leu Leu Thr Leu Ala Gly Ala Thr Ile Leu Ala Lys
        595                 600                 605

Lys Arg Met Lys
    610
```

<210> 72
<211> 619
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitud completa PspA

<400> 72

```
Met Asn Lys Lys Lys Met Ile Leu Thr Ser Leu Ala Ser Val Ala Ile
1               5                  10                  15

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

Glu Ser Pro Val Ala Ser Gln Ser Lys Ala Glu Lys Asp Tyr Asp Ala
        35                  40                  45

Ala Lys Lys Asp Ala Lys Asn Ala Lys Lys Ala Val Glu Asp Ala Gln
    50                  55                  60

Lys Ala Leu Asp Asp Ala Lys Ala Ala Gln Lys Lys Tyr Asp Glu Asp
65                  70                  75                  80

Gln Lys Lys Thr Glu Glu Lys Ala Ala Leu Glu Lys Ala Ala Ser Glu
                85                  90                  95

Glu Met Asp Lys Ala Val Ala Ala Val Gln Gln Ala Tyr Leu Ala Tyr
            100                 105                 110

Gln Gln Ala Thr Asp Lys Ala Ala Lys Asp Ala Ala Asp Lys Met Ile
        115                 120                 125

Asp Glu Ala Lys Lys Arg Glu Glu Glu Ala Lys Thr Lys Phe Asn Thr
    130                 135                 140

Val Arg Ala Met Val Val Pro Glu Pro Glu Gln Leu Ala Glu Thr Lys
145                 150                 155                 160

Lys Lys Ser Glu Glu Ala Lys Gln Lys Ala Pro Glu Leu Thr Lys Lys
                165                 170                 175

Leu Glu Glu Ala Lys Ala Lys Leu Glu Glu Ala Glu Lys Lys Ala Thr
            180                 185                 190

Glu Ala Lys Gln Lys Val Asp Ala Glu Glu Val Ala Pro Gln Ala Lys
        195                 200                 205
```

```
Ile Ala Glu Leu Glu Asn Gln Val His Arg Leu Glu Gln Glu Leu Lys
    210                 215                 220

Glu Ile Asp Glu Ser Glu Ser Glu Asp Tyr Ala Lys Glu Gly Phe Arg
225                 230                 235                 240

Ala Pro Leu Gln Ser Lys Leu Asp Ala Lys Lys Ala Lys Leu Ser Lys
                245                 250                 255

Leu Glu Glu Leu Ser Asp Lys Ile Asp Glu Leu Asp Ala Glu Ile Ala
            260                 265                 270

Lys Leu Glu Asp Gln Leu Lys Ala Ala Glu Glu Asn Asn Asn Val Glu
        275                 280                 285

Asp Tyr Phe Lys Glu Gly Leu Glu Lys Thr Ile Ala Ala Lys Lys Ala
    290                 295                 300

Glu Leu Glu Lys Thr Glu Ala Asp Leu Lys Lys Ala Val Asn Glu Pro
305                 310                 315                 320

Glu Lys Pro Ala Pro Ala Pro Glu Thr Pro Ala Pro Glu Ala Pro Ala
                325                 330                 335

Glu Gln Pro Lys Pro Ala Pro Ala Pro Gln Pro Ala Pro Ala Pro Lys
            340                 345                 350

Pro Glu Lys Pro Ala Glu Gln Pro Lys Pro Glu Lys Thr Asp Asp Gln
        355                 360                 365

Gln Ala Glu Glu Asp Tyr Ala Arg Arg Ser Glu Glu Glu Tyr Asn Arg
    370                 375                 380

Leu Thr Gln Gln Gln Pro Pro Lys Ala Glu Lys Pro Ala Pro Ala Pro
385                 390                 395                 400

Lys Thr Gly Trp Lys Gln Glu Asn Gly Met Trp Tyr Phe Tyr Asn Thr
                405                 410                 415

Asp Gly Ser Met Ala Thr Gly Trp Leu Gln Asn Asn Gly Ser Trp Tyr
            420                 425                 430

Tyr Leu Asn Ser Asn Gly Ala Met Ala Thr Gly Trp Leu Gln Tyr Asn
        435                 440                 445

Gly Ser Trp Tyr Tyr Leu Asn Ala Asn Gly Ala Met Ala Thr Gly Trp
    450                 455                 460

Ala Lys Val Asn Gly Ser Trp Tyr Tyr Leu Asn Ala Asn Gly Ala Met
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Trp Leu Gln Tyr Asn Gly Ser Trp Tyr Tyr Leu Asn Ala
                485                 490                 495

Asn Gly Ala Met Ala Thr Gly Trp Ala Lys Val Asn Gly Ser Trp Tyr
            500                 505                 510

Tyr Leu Asn Ala Asn Gly Ala Met Ala Thr Gly Trp Leu Gln Tyr Asn
        515                 520                 525

Gly Ser Trp Tyr Tyr Leu Asn Ala Asn Gly Ala Met Ala Thr Gly Trp
    530                 535                 540

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

Ala Thr Gly Trp Val Lys Asp Gly Asp Thr Trp Tyr Tyr Leu Glu Ala
565 570 575

Ser Gly Ala Met Lys Ala Ser Gln Trp Phe Lys Val Ser Asp Lys Trp
580 585 590

Tyr Tyr Val Asn Gly Leu Gly Ala Leu Ala Val Asn Thr Thr Val Asp
595 600 605

Gly Tyr Lys Val Asn Ala Asn Gly Glu Trp Val
610 615

<210> 73
<211> 309
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitud completa PsaA

<400> 73

```
Met Lys Lys Leu Gly Thr Leu Leu Val Leu Phe Leu Ser Ala Ile Ile
1               5                  10                  15

Leu Val Ala Cys Ala Ser Gly Lys Lys Asp Thr Thr Ser Gly Gln Lys
            20                  25                  30

Leu Lys Val Val Ala Thr Asn Ser Ile Ile Ala Asp Ile Thr Lys Asn
        35                  40                  45

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

Asp Pro His Glu Tyr Glu Pro Leu Pro Glu Asp Val Lys Lys Thr Ser
65                  70                  75                  80

Glu Ala Asp Leu Ile Phe Tyr Asn Gly Ile Asn Leu Glu Thr Gly Gly
                85                  90                  95

Asn Ala Trp Phe Thr Lys Leu Val Glu Asn Ala Lys Lys Thr Glu Asn
            100                 105                 110

Lys Asp Tyr Phe Ala Val Ser Asp Gly Val Asp Val Ile Tyr Leu Glu
        115                 120                 125

Gly Gln Asn Glu Lys Gly Lys Glu Asp Pro His Ala Trp Leu Asn Leu
    130                 135                 140

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

Lys Asp Pro Asn Asn Lys Glu Phe Tyr Glu Lys Asn Leu Lys Glu Tyr
                165                 170                 175

Thr Asp Lys Leu Asp Lys Leu Asp Lys Glu Ser Lys Asp Lys Phe Asn
            180                 185                 190

Lys Ile Pro Ala Glu Lys Lys Leu Ile Val Thr Ser Glu Gly Ala Phe
        195                 200                 205

Lys Tyr Phe Ser Lys Ala Tyr Gly Val Pro Ser Ala Tyr Ile Trp Glu
    210                 215                 220

Ile Asn Thr Glu Glu Glu Gly Thr Pro Glu Gln Ile Lys Thr Leu Val
225                 230                 235                 240

Glu Lys Leu Arg Gln Thr Lys Val Pro Ser Leu Phe Val Glu Ser Ser
                245                 250                 255

Val Asp Asp Arg Pro Met Lys Thr Val Ser Gln Asp Thr Asn Ile Pro
            260                 265                 270

Ile Tyr Ala Gln Ile Phe Thr Asp Ser Ile Ala Glu Gln Gly Lys Glu
        275                 280                 285

Gly Asp Ser Tyr Tyr Ser Met Met Lys Tyr Asn Leu Asp Lys Ile Ala
    290                 295                 300

Glu Gly Leu Ala Lys
305
```

<210> 74
<211> 2144
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitud completa PrtA

<400> 74

Met Lys Lys Ser Thr Val Leu Ser Leu Thr Thr Ala Ala Val Ile Leu
1 5 10 15

Ala Ala Tyr Ala Pro Asn Glu Val Val Leu Ala Asp Thr Ser Ser Ser
20 25 30

Glu Asp Ala Leu Ser Ile Ser Asp Lys Glu Lys Val Val Val Asp Lys
35 40 45

Glu Thr Glu Asn Lys Glu Lys His Lys Asp Ile His Asn Ala Ile Glu
50 55 60

Thr Ser Lys Asp Thr Glu Glu Lys Lys Thr Thr Ile Ile Glu Glu Lys
65 70 75 80

Glu Val Val Ser Lys Asn Pro Val Ile Asp Thr Lys Thr Ser Asn Glu
85 90 95

Glu Ala Lys Ile Lys Glu Glu Asn Ser Asn Gln Ser Gln Gly Asp His
100 105 110

Thr Asp Ser Phe Val Asn Lys Asn Thr Glu Asn Pro Lys Lys Glu Asp
115 120 125

Lys Val Val Tyr Ile Ala Glu Phe Lys Asp Lys Glu Ser Gly Glu Lys
130 135 140

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

Tyr Asp Arg Ile Phe Asn Gly Ser Ala Ile Glu Thr Thr Pro Asp Asn
165 170 175

Leu Asp Lys Ile Lys Gln Ile Glu Gly Ile Ser Ser Ile Glu Arg Ala
180 185 190

Gln Lys Val Gln Pro Met Met Asn His Ala Arg Lys Glu Ile Gly Val
195 200 205

```
Glu Glu Ala Ile Asp Tyr Leu Lys Ser Ile Asn Ala Pro Phe Gly Lys
    210                 215                 220

Asn Phe Asp Gly Arg Gly Met Val Ile Ser Asn Ile Asp Thr Gly Thr
225                 230                 235                 240

Asp Tyr Arg His Lys Ala Met Arg Ile Asp Asp Asp Ala Lys Ala Ser
                245                 250                 255

Met Arg Phe Lys Lys Glu Asp Leu Lys Gly Thr Asp Lys Asn Tyr Trp
            260                 265                 270

Leu Ser Asp Lys Ile Pro His Ala Phe Asn Tyr Tyr Asn Gly Gly Lys
        275                 280                 285

Ile Thr Val Glu Lys Tyr Asp Asp Gly Arg Asp Tyr Phe Asp Pro His
    290                 295                 300

Gly Met His Ile Ala Gly Ile Leu Ala Gly Asn Asp Thr Glu Gln Asp
305                 310                 315                 320

Ile Lys Asn Phe Asn Gly Ile Asp Gly Ile Ala Pro Asn Ala Gln Ile
                325                 330                 335

Phe Ser Tyr Lys Met Tyr Ser Asp Ala Gly Ser Gly Phe Ala Gly Asp
            340                 345                 350

Glu Thr Met Phe His Ala Ile Glu Asp Ser Ile Lys His Asn Val Asp
        355                 360                 365

Val Val Ser Val Ser Ser Gly Phe Thr Gly Thr Gly Leu Val Gly Glu
    370                 375                 380

Lys Tyr Trp Gln Ala Ile Arg Ala Leu Arg Lys Ala Gly Ile Pro Met
385                 390                 395                 400

Val Val Ala Thr Gly Asn Tyr Ala Thr Ser Ala Ser Ser Ser Ser Trp
                405                 410                 415

Asp Leu Val Ala Asn Asn His Leu Lys Met Thr Asp Thr Gly Asn Val
            420                 425                 430

Thr Arg Thr Ala Ala His Glu Asp Ala Ile Ala Val Ala Ser Ala Lys
        435                 440                 445

Asn Gln Thr Val Glu Phe Asp Lys Val Asn Ile Gly Gly Glu Ser Phe
    450                 455                 460

Lys Tyr Arg Asn Ile Gly Ala Phe Phe Asp Lys Asn Lys Ile Thr Thr
465                 470                 475                 480

Asn Glu Asp Gly Thr Lys Ala Pro Ser Lys Leu Lys Phe Val Tyr Ile
                485                 490                 495

Gly Lys Gly Gln Asp Gln Asp Leu Ile Gly Leu Asp Leu Arg Gly Lys
            500                 505                 510

Ile Ala Val Met Asp Arg Ile Tyr Thr Lys Asp Leu Lys Asn Ala Phe
        515                 520                 525

Lys Lys Ala Met Asp Lys Gly Ala Arg Ala Ile Met Val Val Asn Thr
    530                 535                 540

Val Asn Tyr Tyr Asn Arg Asp Asn Trp Thr Glu Leu Pro Ala Met Gly
545                 550                 555                 560
```

```
Tyr Glu Ala Asp Glu Gly Thr Lys Ser Gln Val Phe Ser Ile Ser Gly
                565                 570                 575

Asp Asp Gly Val Lys Leu Trp Asn Met Ile Asn Pro Asp Lys Lys Thr
            580                 585                 590

Glu Val Lys Arg Asn Asn Lys Glu Asp Phe Lys Asp Lys Leu Glu Gln
        595                 600                 605

Tyr Tyr Pro Ile Asp Met Glu Ser Phe Asn Ser Asn Lys Pro Asn Val
    610                 615                 620

Gly Asp Glu Lys Glu Ile Asp Phe Lys Phe Ala Pro Asp Thr Asp Lys
625                 630                 635                 640

Glu Leu Tyr Lys Glu Asp Ile Ile Val Pro Ala Gly Ser Thr Ser Trp
                645                 650                 655

Gly Pro Arg Ile Asp Leu Leu Leu Lys Pro Asp Val Ser Ala Pro Gly
            660                 665                 670

Lys Asn Ile Lys Ser Thr Leu Asn Val Ile Asn Gly Lys Ser Thr Tyr
        675                 680                 685

Gly Tyr Met Ser Gly Thr Ser Met Ala Thr Pro Ile Val Ala Ala Ser
    690                 695                 700

Thr Val Leu Ile Arg Pro Lys Leu Lys Glu Met Leu Glu Arg Pro Val
705                 710                 715                 720

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

Lys Ile Ala Leu Gln Asn Thr Ala Arg Pro Met Met Asp Ala Thr Ser
            740                 745                 750

Trp Lys Glu Lys Ser Gln Tyr Phe Ala Ser Pro Arg Gln Gln Gly Ala
        755                 760                 765

Gly Leu Ile Asn Val Ala Asn Ala Leu Arg Asn Glu Val Val Ala Thr
    770                 775                 780

Phe Lys Asn Thr Asp Ser Lys Gly Leu Val Asn Ser Tyr Gly Ser Ile
785                 790                 795                 800

Ser Leu Lys Glu Ile Lys Gly Asp Lys Lys Tyr Phe Thr Ile Lys Leu
                805                 810                 815

His Asn Thr Ser Asn Arg Pro Leu Thr Phe Lys Val Ser Ala Ser Ala
            820                 825                 830

Ile Thr Thr Asp Ser Leu Thr Asp Arg Leu Lys Leu Asp Glu Thr Tyr
        835                 840                 845

Lys Asp Glu Lys Ser Pro Asp Gly Lys Gln Ile Val Pro Glu Ile His
    850                 855                 860

Pro Glu Lys Val Lys Gly Ala Asn Ile Thr Phe Glu His Gly Thr Phe
865                 870                 875                 880

Thr Ile Gly Ala Asn Ser Ser Phe Asp Leu Asn Ala Val Ile Asn Val
                885                 890                 895

Gly Glu Ala Lys Asn Lys Asn Lys Phe Val Glu Ser Phe Ile His Phe
```

900 905 910

Glu Ser Val Glu Glu Met Glu Ala Leu Asn Ser Asn Gly Lys Lys Ile
915 920 925

Asn Phe Gln Pro Ser Leu Ser Met Pro Leu Met Gly Phe Ala Gly Asn
930 935 940

Trp Asn His Glu Pro Ile Leu Asp Lys Trp Ala Trp Glu Glu Gly Ser
945 950 955 960

Arg Ser Lys Thr Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Asp Gly Lys Pro Lys Ile
965 970 975

Pro Gly Thr Leu Asn Lys Gly Ile Gly Gly Glu His Gly Ile Asp Lys
980 985 990

Phe Asn Pro Ala Gly Val Ile Gln Asn Arg Lys Asp Lys Asn Thr Thr
995 1000 1005

Ser Leu Asp Gln Asn Pro Glu Leu Phe Ala Phe Asn Asn Gln Gly Ile
1010 1015 1020

Asn Ala Pro Ser Ser Ser Gly Ser Lys Ile Ala Asn Ile Tyr Pro Leu
1025 1030 1035 1040

Asp Ser Asn Gly Asn Pro Gln Asp Ala Gln Leu Glu Arg Gly Leu Thr
1045 1050 1055

Pro Ser Pro Leu Val Leu Arg Ser Ala Glu Glu Gly Leu Ile Ser Ile
1060 1065 1070

Val Asn Thr Asn Lys Glu Gly Glu Asn Gln Arg Asp Leu Lys Val Ile
1075 1080 1085

Ser Arg Glu His Phe Ile Arg Gly Ile Leu Asn Ser Lys Ser Asn Asp
1090 1095 1100

Ala Lys Gly Ile Lys Ser Ser Lys Leu Lys Val Trp Gly Asp Leu Lys
1105 1110 1115 1120

Trp Asp Gly Leu Ile Tyr Asn Pro Arg Gly Arg Glu Glu Asn Ala Pro
1125 1130 1135

Glu Ser Lys Asp Asn Gln Asp Pro Ala Thr Lys Ile Arg Gly Gln Phe
1140 1145 1150

Glu Pro Ile Ala Glu Gly Gln Tyr Phe Tyr Lys Phe Lys Tyr Arg Leu
1155 1160 1165

Thr Lys Asp Tyr Pro Trp Gln Val Ser Tyr Ile Pro Val Lys Ile Asp
1170 1175 1180

Asn Thr Ala Pro Lys Ile Val Ser Val Asp Phe Ser Asn Pro Glu Lys
1185 1190 1195 1200

Ile Lys Leu Ile Thr Lys Asp Thr Tyr His Lys Val Lys Asp Gln Tyr
1205 1210 1215

Lys Asn Glu Thr Leu Phe Ala Arg Asp Gln Lys Glu His Pro Glu Lys
1220 1225 1230

Phe Asp Glu Ile Ala Asn Glu Val Trp Tyr Ala Gly Ala Ala Leu Val
1235 1240 1245

Asn Glu Asp Gly Glu Val Glu Lys Asn Leu Glu Val Thr Tyr Ala Gly
1250 1255 1260

Glu Gly Gln Gly Arg Asn Arg Lys Leu Asp Lys Asp Gly Asn Thr Ile
1265 1270 1275 1280

Tyr Glu Ile Lys Gly Ala Gly Asp Leu Arg Gly Lys Ile Ile Glu Val
1285 1290 1295

Ile Ala Leu Asp Gly Ser Ser Asn Phe Thr Lys Ile His Arg Ile Lys
1300 1305 1310

Phe Ala Asp Gln Ala Asp Glu Lys Gly Met Ile Ser Tyr Tyr Leu Val
1315 1320 1325

Asp Pro Asp Lys Asp Ala Ser Lys Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Ile Ser
1330 1335 1340

Glu Asp Lys Leu Lys Asn Ala Lys Ser Pro Glu Glu Asn Thr Asn Asn
1345 1350 1355 1360

Asn Gln Ala Lys Asp Glu Asp Ser Lys Pro Asp Glu Lys Ser Ser Val
1365 1370 1375

Glu Gly Glu Ala Ser Leu Glu Ile Asn Lys Thr Ile Ser Thr Ile Arg
1380 1385 1390

Glu Phe Glu Asn Lys Asp Leu Lys Lys Leu Ile Lys Lys Lys Phe Arg
1395 1400 1405

Glu Val Asn Asp Phe Thr Ser Glu Thr Gly Lys Arg Ile Glu Glu Tyr
1410 1415 1420

Asp Tyr Lys Tyr Asp Asp Lys Gly Asn Ile Ile Ala Tyr Asp Asp Gly
1425 1430 1435 1440

Ser Ala Leu Gln Tyr Glu Thr Glu Lys Phe Asp Glu Ile Lys Ser Lys
1445 1450 1455

Ile Tyr Gly Val Leu Ser Pro Ser Lys Asp Gly His Phe Glu Ile Leu
1460 1465 1470

Gly Lys Ile Ser Asn Val Ser Lys Asn Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Asn
1475 1480 1485

Ser Tyr Lys Ser Ile Glu Ile Lys Ala Thr Lys Tyr Asp Ser His Ser
1490 1495 1500

Lys Thr Met Ile Phe Asp Leu Tyr Ala Asn Ile Asn Asp Ile Val Asp
1505 1510 1515 1520

Gly Leu Ala Phe Ala Gly Asp Met Arg Leu Phe Val Lys Asp Asp Asn
1525 1530 1535

Gln Ile Lys Ala Glu Thr Lys Ile Arg Met Pro Glu Lys Asn Lys Glu
1540 1545 1550

Thr Lys Ala Glu Tyr Pro Tyr Val Ser Ser Tyr Gly Asn Val Ile Glu
1555 1560 1565

Leu Gly Glu Gly Asp Leu Ser Lys Asn Lys Pro Asp Asn Leu Thr Lys
1570 1575 1580

Met Glu Ser Gly Lys Ile Tyr Ser Asp Ser Glu Lys Gln Gln Tyr Leu
1585 1590 1595 1600

Leu Lys Asp Asn Ile Ile Leu Arg Lys Gly Tyr Ala Leu Lys Val Thr
1605 1610 1615

Thr Tyr Asn Pro Gly Lys Thr Asp Met Leu Glu Gly Asn Gly Val Tyr
1620 1625 1630

Ser Lys Glu Asp Ile Ala Lys Ile Gln Lys Ala Asn Pro Asn Leu Arg
1635 1640 1645

Val Leu Ser Glu Thr Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Arg Asn Val Glu Asp
1650 1655 1660

Gly Arg Ser Thr Gln Ala Val Leu Met Ser Ala Leu Asp Gly Phe Asn
1665 1670 1675 1680

Ile Ile Arg Tyr Gln Val Phe Thr Phe Lys Met Asn Asp Lys Gly Glu
1685 1690 1695

Ala Ile Asp Lys Asp Gly Asn Leu Val Thr Asp Ser Ser Lys Leu Val
1700 1705 1710

Leu Phe Gly Lys Asp Asp Lys Glu Tyr Thr Gly Glu Asp Lys Ser Asn
1715 1720 1725

Val Glu Ala Ile Lys Glu Asp Gly Ser Met Leu Phe Ile Asp Thr Lys
1730 1735 1740

Pro Val Asn Leu Ser Met Asp Lys Asn Tyr Phe Asn Pro Ser Lys Ser
1745 1750 1755 1760

Asn Lys Ile Tyr Val Arg Asn Pro Glu Phe Tyr Leu Arg Gly Lys Ile
1765 1770 1775

Ser Asp Lys Gly Gly Phe Asn Trp Glu Leu Arg Val Asn Glu Ser Val
1780 1785 1790

Val Asp Asn Tyr Leu Ile Tyr Gly Asp Leu His Ile Asp Asn Thr Arg
1795 1800 1805

Asp Phe Asn Ile Lys Leu Asn Val Lys Asp Gly Asp Ile Met Asp Trp
1810 1815 1820

Gly Met Lys Asp Tyr Lys Ala Asn Gly Phe Pro Asp Lys Val Thr Asp
1825 1830 1835 1840

Met Asp Gly Asn Val Tyr Leu Gln Thr Gly Tyr Ser Asp Leu Asn Ala
1845 1850 1855

Lys Ala Val Gly Val His Tyr Gln Phe Leu Tyr Asp Asn Val Lys Pro
1860 1865 1870

Glu Val Asn Ile Asp Pro Lys Gly Asn Thr Ser Ile Glu Tyr Ala Asp
1875 1880 1885

Gly Lys Ser Val Val Phe Asn Ile Asn Asp Lys Arg Asn Asn Gly Phe
1890 1895 1900

Asp Gly Glu Ile Gln Glu Gln His Ile Tyr Val Asn Gly Lys Glu Tyr
1905 1910 1915 1920

Thr Ser Phe Asp Asp Ile Lys Gln Ile Thr Asp Lys Thr Leu Asn Ile
1925 1930 1935

Lys Ile Val Val Lys Asp Phe Ala Arg Asn Thr Thr Val Lys Glu Phe

1940 1945 1950

Ile Leu Asn Lys Asp Thr Gly Glu Val Ser Glu Leu Lys Pro His Arg
1955 1960 1965

Val Thr Val Thr Ile Gln Asn Gly Lys Glu Met Ser Ser Thr Ile Val
1970 1975 1980

Ser Glu Glu Asp Phe Ile Leu Pro Val Tyr Lys Gly Glu Leu Glu Lys
1985 1990 1995 2000

Gly Tyr Gln Phe Asp Gly Trp Glu Ile Ser Gly Phe Glu Gly Lys Lys
2005 2010 2015

Asp Ala Gly Tyr Val Ile Asn Leu Ser Lys Asp Thr Phe Ile Lys Pro
2020 2025 2030

Val Phe Lys Lys Ile Glu Glu Lys Lys Glu Glu Glu Asn Lys Pro Thr
2035 2040 2045

Phe Asp Val Ser Lys Lys Lys Asp Asn Pro Gln Val Asn His Ser Gln
2050 2055 2060

Leu Asn Glu Ser His Arg Lys Glu Asp Leu Gln Arg Glu Asp His Ser
2065 2070 2075 2080

Gln Lys Ser Asp Ser Thr Lys Asp Val Thr Ala Thr Val Leu Asp Lys
2085 2090 2095

Asn Asn Ile Ser Ser Lys Ser Thr Thr Asn Asn Pro Asn Lys Leu Pro
2100 2105 2110

Lys Thr Gly Thr Ala Ser Gly Ala Gln Thr Leu Leu Ala Ala Gly Ile
2115 2120 2125

Met Phe Ile Val Gly Ile Phe Leu Gly Leu Lys Lys Lys Asn Gln Asp
2130 2135 2140

<210> 75
<211> 324
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitud completa Sp133

<400> 75

```
Met Arg Lys Lys Leu Phe Leu Thr Ser Ala Ala Ile Leu Trp Ala Val
1               5                  10                  15

Thr Ala Met Asn Ser Val His Ala Ala Thr Asp Val Gln Lys Val Ile
            20                  25                  30

Asp Glu Thr Tyr Val Gln Pro Glu Tyr Val Leu Gly Ser Ser Leu Ser
        35                  40                  45

Glu Asp Gln Lys Asn Gln Thr Leu Lys Lys Leu Gly Tyr Asn Ala Ser
    50                  55                  60

Thr Asp Thr Lys Glu Leu Lys Thr Met Thr Pro Asp Val Tyr Ser Lys
65                  70                  75                  80

Ile Met Asn Val Ala Asn Asp Ser Ser Leu Gln Leu Tyr Ser Ser Ala
                85                  90                  95

Lys Ile Gln Lys Leu Gly Asp Lys Ser Pro Leu Glu Val Lys Ile Glu
            100                 105                 110

Thr Pro Glu Asn Ile Thr Lys Val Thr Gln Asp Met Tyr Arg Asn Ala
        115                 120                 125

Ala Val Thr Leu Gly Val Glu His Ala Lys Ile Thr Val Ala Ala Pro
    130                 135                 140

Ile Pro Val Thr Gly Glu Ser Ala Leu Ala Gly Ile Tyr Tyr Ser Leu
145                 150                 155                 160

Glu Ala Asn Gly Ala Lys Val Pro Gln Ala Asn Lys Asp Leu Ala Gln
                165                 170                 175

Glu Glu Leu Lys Ala Leu Ser Asp Ile Asn Ala Glu Asn Lys Asp Lys
            180                 185                 190

Ser Gly Tyr Asp Ala Asn Lys Leu Asn Val Ala Leu Ala Asp Ile Lys
        195                 200                 205

Ser Gly Leu Ala Lys Ala Lys Glu Ser Lys Gly Asn Leu Thr Glu Glu
    210                 215                 220

Asp Ile Arg Lys Ile Val Glu Asp Thr Leu Lys Asn Tyr Lys Leu Asp
225                 230                 235                 240

Gln Val Ile Thr Gly Asn Gln Ile Asn Ile Ile Ile Asn Phe Ala Leu
                245                 250                 255

Asn Leu Ser Lys Ser Asp Ile Leu Ser Asn Ala Asp Phe Thr Lys Thr
            260                 265                 270

Leu Asn Asp Leu Lys Gln Ser Ile Val Ser Gln Ala Gly Asp Ser Phe
        275                 280                 285

Lys Asn Ile Asn Leu Asn Phe Asp Ser Asp Lys Ala Leu Glu Asp Gly
    290                 295                 300

Gly Asn Phe Leu Ser Ser Leu Trp Gln Ala Leu Val Asn Phe Phe Lys
305                 310                 315                 320

Ser Phe Gly Ser
```

<210> 76
<211> 339
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitud completa PiaA

<400> 76

```
Met His Ala Lys Met Arg Asn Lys Lys Gln Ile Asn Leu Gly Ile Ile
1               5                  10                  15

Phe Val Ile Cys Leu Gly Leu Leu Ile Thr Ile Phe Leu Ser Leu Lys
            20                  25                  30

Leu Gly Thr Lys Glu Ile Asn Ile Arg Asp Phe Leu Ala Ala Phe Gly
        35                  40                  45

Met Gly Asn Thr Asn Asp Asp Phe Ile Lys Ser Ile Ile Tyr Lys Arg
```

```
     50                  55                  60

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

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

Gly Ile Leu Gly Ile Asn Thr Gly Ala Ser Leu Ser Val Val Ile Gly
            100                 105                 110

Leu Ser Phe Leu Gly Ile Ser Ser Ser Ile Ser His Ile Ser Phe Ala
        115                 120                 125

Ile Ile Gly Gly Leu Val Ser Ala Ile Phe Val Tyr Ala Ile Ala Val
    130                 135                 140

Ser Gly Lys Ala Gly Leu Thr Pro Ile Lys Leu Ala Leu Ser Gly Thr
145                 150                 155                 160

Cys Val Ser Met Ala Leu Ser Ser Phe Val Ser Phe Leu Ile Leu Pro
                165                 170                 175

Asn Asn Asn Val Leu Asp Lys Phe Arg Phe Trp Gln Ile Gly Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ser Ile Ser Thr Leu Leu Pro Phe Ile Ile
        195                 200                 205

Leu Gly His Leu Ile Ala Ile Phe Ile Ser Ser Asp Leu Asn Ala Leu
    210                 215                 220

Ala Met Gly Asp Glu Met Ala Val Gly Leu Gly Val Asn Val Asn Arg
225                 230                 235                 240

Ile Arg Ser Leu Ala Ile Ile Ala Ser Val Leu Leu Cys Ser Ser Ile
                245                 250                 255

Thr Ala Ile Gly Gly Pro Ile Gly Phe Val Gly Leu Ile Val Pro His
            260                 265                 270

Phe Cys Gly Leu Phe Ile Ser Lys Asp Ile Arg Thr Met Thr Ile Ser
        275                 280                 285

Ser Ala Phe Ile Gly Ala Glu Leu Leu Leu Ile Cys Asp Ile Ile Gly
    290                 295                 300

Arg Met Leu Gly Lys Pro Gly Glu Ile Glu Val Gly Ile Ile Thr Ala
305                 310                 315                 320

Ile Ile Gly Gly Pro Val Leu Ile Tyr Val Thr Met Lys Asn Arg Gly
                325                 330                 335

Val Asn Thr
```

<210> 77
<211> 321
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>

<223> longitud completa PiuA

<400> 77

```
Met Lys Thr Ser Leu Lys Leu Tyr Phe Thr Ala Leu Val Ala Ser Phe
1               5                  10                  15

Leu Leu Leu Leu Gly Ala Cys Ser Thr Asn Ser Ser Thr Ser Gln Thr
            20                  25                  30

Glu Thr Ser Ser Ser Ala Pro Thr Glu Ile Thr Ile Lys Ser Ser Leu
        35                  40                  45

Asp Glu Val Lys Leu Ser Lys Val Pro Glu Lys Ile Val Thr Phe Asp
    50                  55                  60

Leu Gly Ala Ala Asp Thr Ile Arg Ala Leu Gly Phe Glu Lys Asn Ile
65                  70                  75                  80

Val Gly Met Pro Thr Lys Thr Val Pro Thr Tyr Leu Lys Asp Leu Val
                85                  90                  95

Gly Thr Val Lys Asn Val Gly Ser Met Lys Glu Pro Asp Leu Glu Ala
            100                 105                 110

Ile Ala Ala Leu Glu Pro Asp Leu Ile Ile Ala Ser Pro Arg Thr Gln
        115                 120                 125

Lys Phe Val Asp Lys Phe Lys Glu Ile Ala Pro Thr Val Leu Phe Gln
    130                 135                 140

Ala Ser Lys Asp Asp Tyr Trp Thr Ser Thr Lys Ala Asn Ile Glu Ser
145                 150                 155                 160

Leu Ala Ser Ala Phe Gly Glu Thr Ser Thr Gln Lys Ala Lys Glu Glu
                165                 170                 175

Leu Ala Lys Leu Asp Lys Ser Ile Gln Glu Val Ala Thr Lys Asn Glu
            180                 185                 190

Ser Ser Asp Lys Lys Ala Leu Ala Ile Leu Leu Asn Glu Gly Lys Met
        195                 200                 205

Ala Ala Phe Gly Ala Lys Ser Arg Phe Ser Phe Leu Tyr Gln Thr Leu
    210                 215                 220

Lys Phe Lys Pro Thr Asp Thr Lys Phe Glu Asp Ser Arg His Gly Gln
225                 230                 235                 240

Glu Val Ser Phe Glu Ser Val Lys Glu Ile Asn Pro Asp Ile Leu Phe
                245                 250                 255

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

Gly Val Leu Glu Asn Ala Leu Ile Ala Glu Thr Pro Ala Ala Lys Asn
        275                 280                 285

Gly Lys Ile Ile Gln Leu Thr Pro Asp Leu Trp Tyr Leu Ser Gly Gly
    290                 295                 300

Gly Leu Glu Ser Thr Lys Leu Met Ile Glu Asp Ile Gln Lys Ala Leu
305                 310                 315                 320

Lys
```

<210> 78
<211> 279
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitud completa CbiO

<400> 78

```
Met Gly Ile Ala Leu Glu Asn Val Asn Phe Ile Tyr Gln Glu Gly Thr
1               5                  10                  15

Pro Leu Ala Ser Ala Ala Leu Ser Asp Val Ser Leu Thr Ile Glu Asp
            20                  25                  30

Gly Ser Tyr Thr Ala Leu Ile Gly His Thr Gly Ser Gly Lys Ser Thr
        35                  40                  45

Ile Leu Gln Leu Leu Asn Gly Leu Leu Val Pro Ser Gln Gly Ser Val
    50                  55                  60

Arg Val Phe Asp Thr Leu Ile Thr Ser Thr Ser Lys Asn Lys Asp Ile
65                  70                  75                  80

Arg Gln Ile Arg Lys Gln Val Gly Leu Val Phe Gln Phe Ala Glu Asn
                85                  90                  95

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

Asn Phe Gly Val Ser Glu Glu Asp Ala Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys
        115                 120                 125

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

Glu Leu Ser Gly Gly Gln Met Arg Arg Val Ala Ile Ala Gly Ile Leu
145                 150                 155                 160

Ala Met Glu Pro Ser Ile Leu Val Leu Asp Glu Pro Thr Ala Gly Leu
                165                 170                 175

Asp Pro Leu Gly Arg Lys Glu Leu Met Thr Leu Phe Lys Lys Leu His
            180                 185                 190

Gln Ser Gly Met Thr Ile Val Leu Val Thr His Leu Met Asp Asp Val
        195                 200                 205

Ala Glu Tyr Ala Asn Gln Val Tyr Val Met Glu Lys Gly Arg Leu Val
    210                 215                 220

Lys Gly Gly Lys Pro Ser Asp Val Phe Gln Asp Val Val Phe Met Glu
225                 230                 235                 240

Glu Val Gln Leu Gly Val Pro Lys Ile Thr Ala Phe Cys Lys Arg Leu
                245                 250                 255

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

Phe Lys Glu Ser Leu Asn Gly
        275
```

<210> 79
<211> 132
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> 30S proteína ribosomal S8

<400> 79

Met Val Met Thr Asp Pro Ile Ala Asp Phe Leu Thr Arg Ile Arg Asn
1 5 10 15

Ala Asn Gln Ala Lys His Glu Val Leu Glu Val Pro Ala Ser Asn Ile
20 25 30

Lys Lys Gly Ile Ala Glu Ile Leu Lys Arg Glu Gly Phe Val Lys Asn
35 40 45

Val Glu Ile Ile Glu Asp Asp Lys Gln Gly Val Ile Arg Val Phe Leu
50 55 60

Lys Tyr Gly Pro Asn Gly Glu Lys Val Ile Thr Asn Leu Lys Arg Val
65 70 75 80

Ser Lys Pro Gly Leu Arg Val Tyr Lys Lys Arg Glu Asp Leu Pro Lys
85 90 95

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

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

Ala Tyr Val Trp
130

<210> 80
<211> 26
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> deoxInucleotido compriminedo 26-mer secuencia 5'-(IC)13-3'

<220>
<221> misc_características
<222> (1), (3), (5), (7), (9), (11), (13), (15), (17), (19), (21), (23), (25)

<223> n = inosina

<400> 80
ncncncncnc ncncncncnc ncncnc 26

<210> 81
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> péptido policatiónico que comprende la secuencia de aminoácidos 11-mer

<400> 81

Lys Leu Lys Leu Leu Leu Leu Leu Lys Leu Lys
1 5 10

<210> 82
<211> 1427
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> proteína híbrida; spr0057 y spr0096

<400> 82

Met Ala Asp Gly Val Thr Pro Thr Thr Thr Glu Asn Gln Pro Thr Ile
1 5 10 15

His Thr Val Ser Asp Ser Pro Gln Ser Ser Glu Asn Arg Thr Glu Glu
20 25 30

Thr Pro Lys Ala Val Leu Gln Pro Glu Ala Pro Lys Thr Val Glu Thr
35 40 45

Glu Thr Pro Ala Thr Asp Lys Val Ala Ser Leu Pro Lys Thr Glu Glu
50 55 60

Lys Pro Gln Glu Glu Val Ser Ser Thr Pro Ser Asp Lys Ala Glu Val
65 70 75 80

Val Thr Pro Thr Ser Ala Glu Lys Glu Thr Ala Asn Lys Lys Ala Glu
85 90 95

Glu Ala Ser Pro Lys Lys Glu Glu Ala Lys Glu Val Asp Ser Lys Glu
100 105 110

Ser Asn Thr Asp Lys Thr Asp Lys Asp Lys Pro Ala Lys Lys Asp Glu
115 120 125

Ala Lys Ala Glu Ala Asp Lys Pro Ala Thr Glu Ala Gly Lys Glu Arg
130 135 140

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

Asp Ala Gly Arg Lys Tyr Phe Ser Pro Glu Gln Leu Lys Glu Ile Ile
165 170 175

Asp Lys Ala Lys His Tyr Gly Tyr Thr Asp Leu His Leu Leu Val Gly
180 185 190

Asn Asp Gly Leu Arg Phe Met Leu Asp Asp Met Ser Ile Thr Ala Asn
195 200 205

Gly Lys Thr Tyr Ala Ser Asp Asp Val Lys Arg Ala Ile Glu Lys Gly
210 215 220

Thr Asn Asp Tyr Tyr Asn Asp Pro Asn Gly Asn His Leu Thr Glu Ser
225 230 235 240

Gln Met Thr Asp Leu Ile Asn Tyr Ala Lys Asp Lys Gly Ile Gly Leu
245 250 255

Ile Pro Thr Val Asn Ser Pro Gly His Met Asp Ala Ile Leu Asn Ala
260 265 270

Met Lys Glu Leu Gly Ile Gln Asn Pro Asn Phe Ser Tyr Phe Gly Lys
275 280 285

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

Thr Lys Ala Leu Ile Asp Lys Tyr Ala Ala Tyr Phe Ala Lys Lys Thr
305 310 315 320

Glu Ile Phe Asn Ile Gly Leu Asp Glu Tyr Ala Asn Asp Ala Thr Asp
325 330 335

Ala Lys Gly Trp Ser Val Leu Gln Ala Asp Lys Tyr Tyr Pro Asn Glu
340 345 350

Gly Tyr Pro Val Lys Gly Tyr Glu Lys Phe Ile Ala Tyr Ala Asn Asp
355 360 365

Leu Ala Arg Ile Val Lys Ser His Gly Leu Lys Pro Met Ala Phe Asn
370 375 380

Asp Gly Ile Tyr Tyr Asn Ser Asp Thr Ser Phe Gly Ser Phe Asp Lys
385 390 395 400

Asp Ile Ile Val Ser Met Trp Thr Gly Gly Trp Gly Gly Tyr Asp Val
405 410 415

Ala Ser Ser Lys Leu Leu Ala Glu Lys Gly His Gln Ile Leu Asn Thr
420 425 430

Asn Asp Ala Trp Tyr Tyr Val Leu Gly Arg Asn Ala Asp Gly Gln Gly
435 440 445

Trp Tyr Asn Leu Asp Gln Gly Leu Asn Gly Ile Lys Asn Thr Pro Ile
450 455 460

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

Met Val Ala Ala Trp Ala Asp Thr Pro Ser Ala Arg Tyr Ser Pro Ser
485 490 495

Arg Leu Phe Lys Leu Met Arg His Phe Ala Asn Ala Asn Ala Glu Tyr
500 505 510

Phe Ala Ala Asp Tyr Glu Ser Ala Glu Gln Ala Leu Asn Glu Val Pro
515 520 525

Lys Asp Leu Asn Arg Tyr Thr Ala Glu Ser Val Thr Ala Val Lys Glu
530 535 540

Ala Glu Lys Ala Ile Arg Ser Leu Asp Ser Asn Leu Ser Arg Ala Gln
545 550 555 560

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

Asn Leu Thr Leu Thr Pro Glu Ala Gln Lys Glu Glu Glu Ala Lys Arg
580 585 590

Glu Val Glu Lys Leu Ala Lys Asn Lys Val Ile Ser Ile Asp Ala Gly
595 600 605

Arg Lys Tyr Phe Thr Leu Asn Gln Leu Lys Arg Ile Val Asp Lys Ala
610 615 620

Ser Glu Leu Gly Tyr Ser Asp Val His Leu Leu Leu Gly Asn Asp Gly
625 630 635 640

Leu Arg Phe Leu Leu Asp Asp Met Thr Ile Thr Ala Asn Gly Lys Thr
645 650 655

Tyr Ala Ser Asp Asp Val Lys Lys Ala Ile Ile Glu Gly Thr Lys Ala
660 665 670

Tyr Tyr Asp Asp Pro Asn Gly Thr Ala Leu Thr Gln Ala Glu Val Thr
675 680 685

Glu Leu Ile Glu Tyr Ala Lys Ser Lys Asp Ile Gly Leu Ile Pro Ala
690 695 700

Ile Asn Ser Pro Gly His Met Asp Ala Met Leu Val Ala Met Glu Lys
705 710 715 720

Leu Gly Ile Lys Asn Pro Gln Ala His Phe Asp Lys Val Ser Lys Thr
725 730 735

Thr Met Asp Leu Lys Asn Glu Glu Ala Met Asn Phe Val Lys Ala Leu
740 745 750

Ile Gly Lys Tyr Met Asp Phe Phe Ala Gly Lys Thr Lys Ile Phe Asn
755 760 765

Phe Gly Thr Asp Glu Tyr Ala Asn Asp Ala Thr Ser Ala Gln Gly Trp
770 775 780

Tyr Tyr Leu Lys Trp Tyr Gln Leu Tyr Gly Lys Phe Ala Glu Tyr Ala
785 790 795 800

Asn Thr Leu Ala Ala Met Ala Lys Glu Arg Gly Leu Gln Pro Met Ala
805 810 815

Phe Asn Asp Gly Phe Tyr Tyr Glu Asp Lys Asp Asp Val Gln Phe Asp
820 825 830

Lys Asp Val Leu Ile Ser Tyr Trp Ser Lys Gly Trp Trp Gly Tyr Asn
835 840 845

Leu Ala Ser Pro Gln Tyr Leu Ala Ser Lys Gly Tyr Lys Phe Leu Asn
850 855 860

Thr Asn Gly Asp Trp Tyr Tyr Ile Leu Gly Gln Lys Pro Glu Asp Gly
865 870 875 880

Gly Gly Phe Leu Lys Lys Ala Ile Glu Asn Thr Gly Lys Thr Pro Phe
885 890 895

Asn Gln Leu Ala Ser Thr Lys Tyr Pro Glu Val Asp Leu Pro Thr Val
900 905 910

Gly Ser Met Leu Ser Ile Trp Ala Asp Arg Pro Ser Ala Glu Tyr Lys
915 920 925

Glu Glu Glu Ile Phe Glu Leu Met Thr Ala Phe Ala Asp His Asn Lys
930 935 940

Asp Tyr Phe Arg Ala Asn Tyr Asn Ala Leu Arg Glu Glu Leu Ala Lys
945 950 955 960

Ile Pro Thr Asn Leu Glu Gly Tyr Ser Lys Glu Ser Leu Glu Ala Leu
965 970 975

Asp Ala Ala Lys Thr Ala Leu Asn Tyr Asn Leu Asn Arg Asn Lys Gln
980 985 990

Ala Glu Leu Asp Thr Leu Val Ala Asn Leu Lys Ala Ala Leu Gln Gly
995 1000 1005

Leu Lys Pro Ala Val Thr His Ser Gly Ser Leu Asp Glu Asn Glu Val

```
    1010                1015                1020

Ala Ala Asn Val Glu Thr Arg Pro Glu Leu Ile Thr Arg Thr Glu Glu
1025                1030                1035                1040

Ile Pro Phe Glu Val Ile Lys Lys Glu Asn Pro Asn Leu Pro Ala Gly
                1045                1050                1055

Gln Glu Asn Ile Ile Thr Ala Gly Val Lys Gly Glu Arg Thr His Tyr
            1060                1065                1070

Ile Ser Val Leu Thr Glu Asn Gly Lys Thr Thr Glu Thr Val Leu Asp
        1075                1080                1085

Ser Gln Val Thr Lys Glu Val Ile Asn Gln Val Val Glu Val Gly Ala
    1090                1095                1100

Pro Val Thr His Lys Gly Asp Glu Ser Gly Leu Ala Pro Thr Thr Glu
1105                1110                1115                1120

Val Lys Pro Arg Leu Asp Ile Gln Glu Glu Glu Ile Pro Phe Thr Thr
                1125                1130                1135

Val Thr Cys Glu Asn Pro Leu Leu Leu Lys Gly Lys Thr Gln Val Ile
            1140                1145                1150

Thr Lys Gly Val Asn Gly His Arg Ser Asn Phe Tyr Ser Val Ser Thr
        1155                1160                1165

Ser Ala Asp Gly Lys Glu Val Lys Thr Leu Val Asn Ser Val Val Ala
    1170                1175                1180

Gln Glu Ala Val Thr Gln Ile Val Glu Val Gly Thr Met Val Thr His
1185                1190                1195                1200

Val Gly Asp Glu Asn Gly Gln Ala Ala Ile Ala Glu Glu Lys Pro Lys
                1205                1210                1215

Leu Glu Ile Pro Ser Gln Pro Ala Pro Ser Thr Ala Pro Ala Glu Glu
            1220                1225                1230

Ser Lys Val Leu Pro Gln Asp Pro Ala Pro Val Val Thr Glu Lys Lys
        1235                1240                1245

Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ser Ala Gln Glu Ser Ser Thr
    1250                1255                1260

Tyr Thr Val Lys Glu Gly Asp Thr Leu Ser Glu Ile Ala Glu Thr His
1265                1270                1275                1280

Asn Thr Thr Val Glu Lys Leu Ala Glu Asn Asn His Ile Asp Asn Ile
                1285                1290                1295

His Leu Ile Tyr Val Asp Gln Glu Leu Val Ile Asp Gly Pro Val Ala
            1300                1305                1310

Pro Val Ala Thr Pro Ala Pro Ala Thr Tyr Ala Ala Pro Ala Ala Gln
        1315                1320                1325

Asp Glu Thr Val Ser Ala Pro Val Ala Glu Thr Pro Val Val Ser Glu
    1330                1335                1340

Thr Val Val Ser Thr Val Ser Gly Ser Glu Ala Glu Ala Lys Glu Trp
1345                1350                1355                1360
```

Ile Ala Gln Lys Glu Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Ala Thr Asn Gly Arg
1365 1370 1375

Tyr Ile Gly Arg Tyr Gln Leu Thr Asp Ser Tyr Leu Asn Gly Asp Tyr
1380 1385 1390

Ser Ala Glu Asn Gln Glu Arg Val Ala Asp Ala Tyr Val Ala Gly Arg
1395 1400 1405

Tyr Gly Ser Trp Thr Ala Ala Lys Asn Phe Trp Leu Asn Asn Gly Trp
1410 1415 1420

Tyr Leu Glu
1425

<210> 83
<211> 1242
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> proteína híbrida; spr0057 y spr0096

<400> 83

```
Met Leu His Leu Leu Val Gly Asn Asp Gly Leu Arg Phe Met Leu Asp
1               5                  10                  15

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

Lys Arg Ala Ile Glu Lys Gly Thr Asn Asp Tyr Tyr Asn Asp Pro Asn
        35                  40                  45

Gly Asn His Leu Thr Glu Ser Gln Met Thr Asp Leu Ile Asn Tyr Ala
    50                  55                  60

Lys Asp Lys Gly Ile Gly Leu Ile Pro Thr Val Asn Ser Pro Gly His
65                  70                  75                  80

Met Asp Ala Ile Leu Asn Ala Met Lys Glu Leu Gly Ile Gln Asn Pro
                85                  90                  95

Asn Phe Ser Tyr Phe Gly Lys Lys Ser Ala Arg Thr Val Asp Leu Asp
            100                 105                 110

Asn Glu Gln Ala Val Ala Phe Thr Lys Ala Leu Ile Asp Lys Tyr Ala
        115                 120                 125

Ala Tyr Phe Ala Lys Lys Thr Glu Ile Phe Asn Ile Gly Leu Asp Glu
    130                 135                 140

Tyr Ala Asn Asp Ala Thr Asp Ala Lys Gly Trp Ser Val Leu Gln Ala
145                 150                 155                 160

Asp Lys Tyr Tyr Pro Asn Glu Gly Tyr Pro Val Lys Gly Tyr Glu Lys
                165                 170                 175

Phe Ile Ala Tyr Ala Asn Asp Leu Ala Arg Ile Val Lys Ser His Gly
            180                 185                 190

Leu Lys Pro Met Ala Phe Asn Asp Gly Ile Tyr Tyr Asn Ser Asp Thr
        195                 200                 205

Ser Phe Gly Ser Phe Asp Lys Asp Ile Ile Val Ser Met Trp Thr Gly
    210                 215                 220
```

```
Gly Trp Gly Gly Tyr Asp Val Ala Ser Ser Lys Leu Leu Ala Glu Lys
225                 230                 235                 240

Gly His Gln Ile Leu Asn Thr Asn Asp Ala Trp Tyr Tyr Val Leu Gly
                245                 250                 255

Arg Asn Ala Asp Gly Gln Gly Trp Tyr Asn Leu Asp Gln Gly Leu Asn
            260                 265                 270

Gly Ile Lys Asn Thr Pro Ile Thr Ser Val Pro Lys Thr Glu Gly Ala
        275                 280                 285

Asp Ile Pro Ile Ile Gly Gly Met Val Ala Ala Trp Ala Asp Thr Pro
    290                 295                 300

Ser Ala Arg Tyr Ser Pro Ser Arg Leu Phe Lys Leu Met Arg His Phe
305                 310                 315                 320

Ala Asn Ala Asn Ala Glu Tyr Phe Ala Ala Asp Tyr Glu Ser Ala Glu
                325                 330                 335

Gln Ala Leu Asn Glu Val Pro Lys Asp Leu Asn Arg Tyr Thr Ala Glu
            340                 345                 350

Ser Val Thr Ala Val Lys Glu Ala Glu Lys Ala Ile Arg Ser Leu Asp
        355                 360                 365

Ser Asn Leu Ser Arg Ala Gln Gln Asp Thr Ile Asp Gln Ala Ile Ala
    370                 375                 380

Lys Leu Gln Glu Thr Val Asn Asn Leu Thr Leu Thr Pro Glu Ala Gln
385                 390                 395                 400

Lys Glu Glu Glu Ala Lys Arg Glu Val Glu Lys Leu Ala Lys Asn Lys
                405                 410                 415

Val Ile Ser Ile Asp Ala Gly Arg Lys Tyr Phe Thr Leu Asn Gln Leu
            420                 425                 430

Lys Arg Ile Val Asp Lys Ala Ser Glu Leu Gly Tyr Ser Asp Val His
        435                 440                 445

Leu Leu Leu Gly Asn Asp Gly Leu Arg Phe Leu Leu Asp Asp Met Thr
    450                 455                 460

Ile Thr Ala Asn Gly Lys Thr Tyr Ala Ser Asp Asp Val Lys Lys Ala
465                 470                 475                 480

Ile Ile Glu Gly Thr Lys Ala Tyr Tyr Asp Asp Pro Asn Gly Thr Ala
                485                 490                 495

Leu Thr Gln Ala Glu Val Thr Glu Leu Ile Glu Tyr Ala Lys Ser Lys
            500                 505                 510

Asp Ile Gly Leu Ile Pro Ala Ile Asn Ser Pro Gly His Met Asp Ala
        515                 520                 525

Met Leu Val Ala Met Glu Lys Leu Gly Ile Lys Asn Pro Gln Ala His
    530                 535                 540

Phe Asp Lys Val Ser Lys Thr Thr Met Asp Leu Lys Asn Glu Glu Ala
545                 550                 555                 560

Met Asn Phe Val Lys Ala Leu Ile Gly Lys Tyr Met Asp Phe Phe Ala
```

565 570 575

Gly Lys Thr Lys Ile Phe Asn Phe Gly Thr Asp Glu Tyr Ala Asn Asp
580 585 590

Ala Thr Ser Ala Gln Gly Trp Tyr Tyr Leu Lys Trp Tyr Gln Leu Tyr
595 600 605

Gly Lys Phe Ala Glu Tyr Ala Asn Thr Leu Ala Ala Met Ala Lys Glu
610 615 620

Arg Gly Leu Gln Pro Met Ala Phe Asn Asp Gly Phe Tyr Tyr Glu Asp
625 630 635 640

Lys Asp Asp Val Gln Phe Asp Lys Asp Val Leu Ile Ser Tyr Trp Ser
645 650 655

Lys Gly Trp Trp Gly Tyr Asn Leu Ala Ser Pro Gln Tyr Leu Ala Ser
660 665 670

Lys Gly Tyr Lys Phe Leu Asn Thr Asn Gly Asp Trp Tyr Tyr Ile Leu
675 680 685

Gly Gln Lys Pro Glu Asp Gly Gly Gly Phe Leu Lys Lys Ala Ile Glu
690 695 700

Asn Thr Gly Lys Thr Pro Phe Asn Gln Leu Ala Ser Thr Lys Tyr Pro
705 710 715 720

Glu Val Asp Leu Pro Thr Val Gly Ser Met Leu Ser Ile Trp Ala Asp
725 730 735

Arg Pro Ser Ala Glu Tyr Lys Glu Glu Glu Ile Phe Glu Leu Met Thr
740 745 750

Ala Phe Ala Asp His Asn Lys Asp Tyr Phe Arg Ala Asn Tyr Asn Ala
755 760 765

Leu Arg Glu Glu Leu Ala Lys Ile Pro Thr Asn Leu Glu Gly Tyr Ser
770 775 780

Lys Glu Ser Leu Glu Ala Leu Asp Ala Ala Lys Thr Ala Leu Asn Tyr
785 790 795 800

Asn Leu Asn Arg Asn Lys Gln Ala Glu Leu Asp Thr Leu Val Ala Asn
805 810 815

Leu Lys Ala Ala Leu Gln Gly Leu Lys Pro Ala Val Thr His Ser Gly
820 825 830

Ser Leu Asp Glu Asn Glu Val Ala Ala Asn Val Glu Thr Arg Pro Glu
835 840 845

Leu Ile Thr Arg Thr Glu Glu Ile Pro Phe Glu Val Ile Lys Lys Glu
850 855 860

Asn Pro Asn Leu Pro Ala Gly Gln Glu Asn Ile Ile Thr Ala Gly Val
865 870 875 880

Lys Gly Glu Arg Thr His Tyr Ile Ser Val Leu Thr Glu Asn Gly Lys
885 890 895

Thr Thr Glu Thr Val Leu Asp Ser Gln Val Thr Lys Glu Val Ile Asn
900 905 910

Gln Val Val Glu Val Gly Ala Pro Val Thr His Lys Gly Asp Glu Ser
915 920 925

Gly Leu Ala Pro Thr Thr Glu Val Lys Pro Arg Leu Asp Ile Gln Glu
930 935 940

Glu Glu Ile Pro Phe Thr Thr Val Thr Cys Glu Asn Pro Leu Leu Leu
945 950 955 960

Lys Gly Lys Thr Gln Val Ile Thr Lys Gly Val Asn Gly His Arg Ser
965 970 975

Asn Phe Tyr Ser Val Ser Thr Ser Ala Asp Gly Lys Glu Val Lys Thr
980 985 990

Leu Val Asn Ser Val Val Ala Gln Glu Ala Val Thr Gln Ile Val Glu
995 1000 1005

Val Gly Thr Met Val Thr His Val Gly Asp Glu Asn Gly Gln Ala Ala
1010 1015 1020

Ile Ala Glu Glu Lys Pro Lys Leu Glu Ile Pro Ser Gln Pro Ala Pro
1025 1030 1035 1040

Ser Thr Ala Pro Ala Glu Glu Ser Lys Val Leu Pro Gln Asp Pro Ala
1045 1050 1055

Pro Val Val Thr Glu Lys Lys Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val
1060 1065 1070

Ser Ala Gln Glu Ser Ser Thr Tyr Thr Val Lys Glu Gly Asp Thr Leu
1075 1080 1085

Ser Glu Ile Ala Glu Thr His Asn Thr Thr Val Glu Lys Leu Ala Glu
1090 1095 1100

Asn Asn His Ile Asp Asn Ile His Leu Ile Tyr Val Asp Gln Glu Leu
1105 1110 1115 1120

Val Ile Asp Gly Pro Val Ala Pro Val Ala Thr Pro Ala Pro Ala Thr
1125 1130 1135

Tyr Ala Ala Pro Ala Ala Gln Asp Glu Thr Val Ser Ala Pro Val Ala
1140 1145 1150

Glu Thr Pro Val Val Ser Glu Thr Val Val Ser Thr Val Ser Gly Ser
1155 1160 1165

Glu Ala Glu Ala Lys Glu Trp Ile Ala Gln Lys Glu Ser Gly Gly Ser
1170 1175 1180

Tyr Thr Ala Thr Asn Gly Arg Tyr Ile Gly Arg Tyr Gln Leu Thr Asp
1185 1190 1195 1200

Ser Tyr Leu Asn Gly Asp Tyr Ser Ala Glu Asn Gln Glu Arg Val Ala
1205 1210 1215

Asp Ala Tyr Val Ala Gly Arg Tyr Gly Ser Trp Thr Ala Ala Lys Asn
1220 1225 1230

Phe Trp Leu Asn Asn Gly Trp Tyr Leu Glu
1235 1240

<210> 84
<211> 549
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> proteína híbrida; spr0096 y spr2021

<400> 84

```
Met Val Ser Ala Gln Glu Ser Ser Thr Tyr Thr Val Lys Glu Gly Asp
1               5                  10                  15

Thr Leu Ser Glu Ile Ala Glu Thr His Asn Thr Thr Val Glu Lys Leu
            20                  25                  30

Ala Glu Asn Asn His Ile Asp Asn Ile His Leu Ile Tyr Val Asp Gln
        35                  40                  45

Glu Leu Val Ile Asp Gly Pro Val Ala Pro Val Ala Thr Pro Ala Pro
    50                  55                  60

Ala Thr Tyr Ala Ala Pro Ala Ala Gln Asp Glu Thr Val Ser Ala Pro
65                  70                  75                  80

Val Ala Glu Thr Pro Val Val Ser Glu Thr Val Val Ser Thr Val Ser
                85                  90                  95

Gly Ser Glu Ala Glu Ala Lys Glu Trp Ile Ala Gln Lys Glu Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Ser Tyr Thr Ala Thr Asn Gly Arg Tyr Ile Gly Arg Tyr Gln Leu
        115                 120                 125

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

Val Ala Asp Ala Tyr Val Ala Gly Arg Tyr Gly Ser Trp Thr Ala Ala
145                 150                 155                 160

Lys Asn Phe Trp Leu Asn Asn Gly Trp Tyr Gly Ser Gly Ser Gly Gly
                165                 170                 175

Gly Gly Ala Glu Thr Thr Asp Asp Lys Ile Ala Ala Gln Asp Asn Lys
            180                 185                 190

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

Gln Ile Gln Glu Gln Val Ser Ala Ile Gln Ala Glu Gln Ser Asn Leu
    210                 215                 220

Gln Ala Glu Asn Asp Arg Leu Gln Ala Glu Ser Lys Lys Leu Glu Gly
225                 230                 235                 240

Glu Ile Thr Glu Leu Ser Lys Asn Ile Val Ser Arg Asn Gln Ser Leu
                245                 250                 255

Glu Lys Gln Ala Arg Ser Ala Gln Thr Asn Gly Ala Val Thr Ser Tyr
            260                 265                 270

Ile Asn Thr Ile Val Asn Ser Lys Ser Ile Thr Glu Ala Ile Ser Arg
        275                 280                 285

Val Ala Ala Met Ser Glu Ile Val Ser Ala Asn Asn Lys Met Leu Glu
    290                 295                 300

Gln Gln Lys Ala Asp Lys Lys Ala Ile Ser Glu Lys Gln Val Ala Asn
```

305 310 315 320

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

Asp Ala Gln Ala Leu Thr Thr Lys Gln Ala Glu Leu Lys Ala Ala Glu
340 345 350

Leu Ser Leu Ala Ala Glu Lys Ala Thr Ala Glu Gly Glu Lys Ala Ser
355 360 365

Leu Leu Glu Gln Lys Ala Ala Ala Glu Ala Glu Ala Arg Ala Ala Ala
370 375 380

Val Ala Glu Ala Ala Tyr Lys Glu Lys Arg Ala Ser Gln Gln Gln Ser
385 390 395 400

Val Leu Ala Ser Ala Asn Thr Asn Leu Thr Ala Gln Val Gln Ala Val
405 410 415

Ser Glu Ser Ala Ala Ala Pro Val Arg Ala Lys Val Arg Pro Thr Tyr
420 425 430

Ser Thr Asn Ala Ser Ser Tyr Pro Ile Gly Glu Cys Thr Trp Gly Val
435 440 445

Lys Thr Leu Ala Pro Trp Ala Gly Asp Tyr Trp Gly Asn Gly Ala Gln
450 455 460

Trp Ala Thr Ser Ala Ala Ala Ala Gly Phe Arg Thr Gly Ser Thr Pro
465 470 475 480

Gln Val Gly Ala Ile Ala Cys Trp Asn Asp Gly Gly Tyr Gly His Val
485 490 495

Ala Val Val Thr Ala Val Glu Ser Thr Thr Arg Ile Gln Val Ser Glu
500 505 510

Ser Asn Tyr Ala Gly Asn Arg Thr Ile Gly Asn His Arg Gly Trp Phe
515 520 525

Asn Pro Thr Thr Thr Ser Glu Gly Phe Val Thr Tyr Ile Tyr Ala Asp
530 535 540

Ala Ala Ala Leu Glu
545

<210> 85
<211> 665
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> RrgB secuencia

<400> 85

```
Met Lys Ser Ile Asn Lys Phe Leu Thr Met Leu Ala Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

Thr Ala Ser Ser Leu Phe Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Gly Thr
            20                  25                  30

Thr Thr Thr Ser Val Thr Val His Lys Leu Leu Ala Thr Asp Gly Asp
        35                  40                  45
```

```
Met Asp Lys Ile Ala Asn Glu Leu Glu Thr Gly Asn Tyr Ala Gly Asn
    50                  55                  60

Lys Val Gly Val Leu Pro Ala Asn Ala Lys Glu Ile Ala Gly Val Met
65                  70                  75                  80

Phe Val Trp Thr Asn Thr Asn Asn Glu Ile Ile Asp Glu Asn Gly Gln
                85                  90                  95

Thr Leu Gly Val Asn Ile Asp Pro Gln Thr Phe Lys Leu Ser Gly Ala
            100                 105                 110

Met Pro Ala Thr Ala Met Lys Lys Leu Thr Glu Ala Glu Gly Ala Lys
        115                 120                 125

Phe Asn Thr Ala Asn Leu Pro Ala Ala Lys Tyr Lys Ile Tyr Glu Ile
    130                 135                 140

His Ser Leu Ser Thr Tyr Val Gly Glu Asp Gly Ala Thr Leu Thr Gly
145                 150                 155                 160

Ser Lys Ala Val Pro Ile Glu Ile Glu Leu Pro Leu Asn Asp Val Val
                165                 170                 175

Asp Ala His Val Tyr Pro Lys Asn Thr Glu Ala Lys Pro Lys Ile Asp
            180                 185                 190

Lys Asp Phe Lys Gly Lys Ala Asn Pro Asp Thr Pro Arg Val Asp Lys
        195                 200                 205

Asp Thr Pro Val Asn His Gln Val Gly Asp Val Val Glu Tyr Glu Ile
    210                 215                 220

Val Thr Lys Ile Pro Ala Leu Ala Asn Tyr Ala Thr Ala Asn Trp Ser
225                 230                 235                 240

Asp Arg Met Thr Glu Gly Leu Ala Phe Asn Lys Gly Thr Val Lys Val
                245                 250                 255

Thr Val Asp Asp Val Ala Leu Glu Ala Gly Asp Tyr Ala Leu Thr Glu
            260                 265                 270

Val Ala Thr Gly Phe Asp Leu Lys Leu Thr Asp Ala Gly Leu Ala Lys
        275                 280                 285

Val Asn Asp Gln Asn Ala Glu Lys Thr Val Lys Ile Thr Tyr Ser Ala
    290                 295                 300

Thr Leu Asn Asp Lys Ala Ile Val Glu Val Pro Glu Ser Asn Asp Val
305                 310                 315                 320

Thr Phe Asn Tyr Gly Asn Asn Pro Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro
                325                 330                 335

Asn Lys Pro Asn Glu Asn Gly Asp Leu Thr Leu Thr Lys Thr Trp Val
            340                 345                 350

Asp Ala Thr Gly Ala Pro Ile Pro Ala Gly Ala Glu Ala Thr Phe Asp
        355                 360                 365

Leu Val Asn Ala Gln Thr Gly Lys Val Val Gln Thr Val Thr Leu Thr
    370                 375                 380

Thr Asp Lys Asn Thr Val Thr Val Asn Gly Leu Asp Lys Asn Thr Glu
385                 390                 395                 400
```

```
Tyr Lys Phe Val Glu Arg Ser Ile Lys Gly Tyr Ser Ala Asp Tyr Gln
405                 410                 415

Glu Ile Thr Thr Ala Gly Glu Ile Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu
            420                 425                 430

Asn Pro Lys Pro Leu Asp Pro Thr Glu Pro Lys Val Val Thr Tyr Gly
        435                 440                 445

Lys Lys Phe Val Lys Val Asn Asp Lys Asp Asn Arg Leu Ala Gly Ala
    450                 455                 460

Glu Phe Val Ile Ala Asn Ala Asp Asn Ala Gly Gln Tyr Leu Ala Arg
465                 470                 475                 480

Lys Ala Asp Lys Val Ser Gln Glu Glu Lys Gln Leu Val Val Thr Thr
                485                 490                 495

Lys Asp Ala Leu Asp Arg Ala Val Ala Ala Tyr Asn Ala Leu Thr Ala
            500                 505                 510

Gln Gln Gln Thr Gln Gln Glu Lys Glu Lys Val Asp Lys Ala Gln Ala
        515                 520                 525

Ala Tyr Asn Ala Ala Val Ile Ala Ala Asn Asn Ala Phe Glu Trp Val
    530                 535                 540

Ala Asp Lys Asp Asn Glu Asn Val Val Lys Leu Val Ser Asp Ala Gln
545                 550                 555                 560

Gly Arg Phe Glu Ile Thr Gly Leu Leu Ala Gly Thr Tyr Tyr Leu Glu
                565                 570                 575

Glu Thr Lys Gln Pro Ala Gly Tyr Ala Leu Leu Thr Ser Arg Gln Lys
            580                 585                 590

Phe Glu Val Thr Ala Thr Ser Tyr Ser Ala Thr Gly Gln Gly Ile Glu
        595                 600                 605

Tyr Thr Ala Gly Ser Gly Lys Asp Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys
    610                 615                 620

Lys Ile Thr Ile Pro Gln Thr Gly Gly Ile Gly Thr Ile Ile Phe Ala
625                 630                 635                 640

Val Ala Gly Ala Val Ile Met Gly Ile Ala Val Tyr Ala Tyr Val Lys
                645                 650                 655

Asn Asn Lys Asp Glu Asp Gln Leu Ala
            660                 665
```

<210> 86
<211> 644
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> RrgB secuencia

<400> 86

Met Lys Ser Ile Asn Lys Phe Leu Thr Met Leu Ala Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ser Leu Phe Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Asp Asn

```
                20                  25                  30

Val Ser Thr Ala Pro Asp Ala Val Thr Lys Thr Leu Thr Ile His Lys
        35                  40                  45

Leu Leu Leu Ser Glu Asp Asp Leu Lys Thr Trp Asp Thr Asn Gly Pro
    50                  55                  60

Lys Gly Tyr Asp Gly Thr Gln Ser Ser Leu Lys Asp Leu Thr Gly Val
65                  70                  75                  80

Val Ala Glu Glu Ile Pro Asn Val Tyr Phe Glu Leu Gln Lys Tyr Asn
                85                  90                  95

Leu Thr Asp Gly Lys Glu Lys Glu Asn Leu Lys Asp Asp Ser Lys Trp
            100                 105                 110

Thr Thr Val His Gly Gly Leu Thr Thr Lys Asp Gly Leu Lys Ile Glu
        115                 120                 125

Thr Ser Thr Leu Lys Gly Val Tyr Arg Ile Arg Glu Asp Arg Thr Lys
    130                 135                 140

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

Val Pro Ala Leu Val Thr Leu Pro Leu Val Asn Asn Asn Gly Thr Val
                165                 170                 175

Ile Asp Ala His Val Phe Pro Lys Asn Ser Tyr Asn Lys Pro Val Val
            180                 185                 190

Asp Lys Arg Ile Ala Asp Thr Leu Asn Tyr Asn Asp Gln Asn Gly Leu
        195                 200                 205

Ser Ile Gly Thr Lys Ile Pro Tyr Val Val Asn Thr Thr Ile Pro Ser
    210                 215                 220

Asn Ala Thr Phe Ala Thr Ser Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly
225                 230                 235                 240

Leu Thr Tyr Asn Glu Asp Val Thr Ile Thr Leu Asn Asn Val Ala Met
                245                 250                 255

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

Lys Leu Thr Glu Ala Gly Leu Ala Lys Ile Asn Gly Lys Asp Ala Asp
        275                 280                 285

Gln Lys Ile Gln Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu Asn Ser Leu Ala Val
    290                 295                 300

Ala Asp Ile Pro Glu Ser Asn Asp Ile Thr Tyr His Tyr Gly Asn His
305                 310                 315                 320

Gln Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Thr Lys Pro Asn Asn Gly Gln
                325                 330                 335

Ile Thr Val Thr Lys Thr Trp Asp Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gly Val
            340                 345                 350

Lys Ala Thr Val Gln Leu Val Asn Ala Lys Thr Gly Glu Lys Val Gly
        355                 360                 365
```

```
Ala Pro Val Glu Leu Ser Glu Asn Asn Trp Thr Tyr Thr Trp Ser Gly
370                 375                 380

Leu Asp Asn Ser Ile Glu Tyr Lys Val Glu Glu Glu Tyr Asn Gly Tyr
385                 390                 395                 400

Ser Ala Glu Tyr Thr Val Glu Ser Lys Gly Lys Leu Gly Val Lys Asn
                405                 410                 415

Trp Lys Asp Asn Asn Pro Ala Pro Ile Asn Pro Glu Glu Pro Arg Val
            420                 425                 430

Lys Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys Asp Thr Arg
        435                 440                 445

Leu Glu Asn Ala Gln Phe Val Val Lys Lys Ala Asp Ser Asn Lys Tyr
    450                 455                 460

Ile Ala Phe Lys Ser Thr Ala Gln Gln Ala Ala Asp Glu Lys Ala Ala
465                 470                 475                 480

Ala Thr Ala Lys Gln Lys Leu Asp Ala Ala Val Ala Ala Tyr Thr Asn
                485                 490                 495

Ala Ala Asp Lys Gln Ala Ala Gln Ala Leu Val Asp Gln Ala Gln Gln
            500                 505                 510

Glu Tyr Asn Val Ala Tyr Lys Glu Ala Lys Phe Gly Tyr Val Glu Val
        515                 520                 525

Ala Gly Lys Asp Glu Ala Met Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln
    530                 535                 540

Phe Gln Ile Ser Gly Leu Ala Ala Gly Thr Tyr Lys Leu Glu Glu Ile
545                 550                 555                 560

Lys Ala Pro Glu Gly Phe Ala Lys Ile Asp Asp Val Glu Phe Val Val
                565                 570                 575

Gly Ala Gly Ser Trp Asn Gln Gly Glu Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val
            580                 585                 590

Gln Lys Asn Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Ile Pro
        595                 600                 605

Gln Thr Gly Gly Ile Gly Thr Ile Ile Phe Ala Val Ala Gly Ala Ala
    610                 615                 620

Ile Met Gly Ile Ala Val Tyr Ala Tyr Val Lys Asn Asn Lys Asp Glu
625                 630                 635                 640

Asp Gln Leu Ala
```

<210> 87
<211> 654
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> RrgB secuencia

<400> 87

Met Lys Ser Ile Asn Lys Phe Leu Thr Met Leu Ala Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ser Leu Phe Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Glu Gln
20 25 30

Lys Thr Lys Thr Leu Thr Val His Lys Leu Leu Met Thr Asp Gln Glu
35 40 45

Leu Asp Ala Trp Asn Ser Asp Ala Ile Thr Thr Ala Gly Tyr Asp Gly
50 55 60

Ser Gln Asn Phe Glu Gln Phe Lys Gln Leu Gln Gly Val Pro Gln Gly
65 70 75 80

Val Thr Glu Ile Ser Gly Val Ala Phe Glu Leu Gln Ser Tyr Thr Gly
85 90 95

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

Ala Val Asn Lys Gly Val Thr Thr Glu Thr Gly Val Lys Phe Asp Thr
115 120 125

Glu Val Leu Gln Gly Thr Tyr Arg Leu Val Glu Val Arg Lys Glu Ser
130 135 140

Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly Lys Val Leu Thr Gly Met Lys Ala Val
145 150 155 160

Pro Ala Leu Ile Ile Leu Pro Leu Val Asn Gln Asn Gly Val Val Glu
165 170 175

Asn Ala His Val Tyr Pro Lys Asn Ser Glu Asp Lys Pro Thr Ala Thr
180 185 190

Lys Thr Phe Asp Thr Ala Ala Gly Phe Val Asp Pro Gly Glu Lys Gly
195 200 205

Leu Ala Ile Gly Thr Lys Val Pro Tyr Ile Val Thr Thr Thr Ile Pro
210 215 220

Lys Asn Ser Thr Leu Ala Thr Ala Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu
225 230 235 240

Gly Leu Asp Tyr Asn Gly Asp Val Val Val Asn Tyr Asn Gly Gln Pro
245 250 255

Leu Asp Asn Ser His Tyr Thr Leu Glu Ala Gly His Asn Gly Phe Ile
260 265 270

Leu Lys Leu Asn Glu Lys Gly Leu Glu Ala Ile Asn Gly Lys Asp Ala
275 280 285

Glu Ala Thr Ile Thr Leu Lys Tyr Thr Ala Thr Leu Asn Ala Leu Ala
290 295 300

Val Ala Asp Val Pro Glu Ala Asn Asp Val Thr Phe His Tyr Gly Asn
305 310 315 320

Asn Pro Gly His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Asn Lys Pro Lys Asn Gly
325 330 335

Glu Leu Thr Ile Thr Lys Thr Trp Ala Asp Ala Lys Asp Ala Pro Ile
340 345 350

Ala Gly Val Glu Val Thr Phe Asp Leu Val Asn Ala Gln Thr Gly Glu

355 360 365

Val Val Lys Val Pro Gly His Glu Thr Gly Ile Val Leu Asn Gln Thr
370 375 380

Asn Asn Trp Thr Phe Thr Ala Thr Gly Leu Asp Asn Asn Thr Glu Tyr
385 390 395 400

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

Ile Thr Glu Thr Gly Lys Ile Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu Asn
420 425 430

Pro Glu Pro Ile Asn Pro Glu Glu Pro Arg Val Lys Thr Tyr Gly Lys
435 440 445

Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys Asp Glu Arg Leu Lys Glu Ala Gln
450 455 460

Phe Val Val Lys Asn Glu Gln Gly Lys Tyr Leu Ala Leu Lys Ser Ala
465 470 475 480

Ala Gln Gln Ala Val Asn Glu Lys Ala Ala Ala Glu Ala Lys Gln Ala
485 490 495

Leu Asp Ala Ala Ile Ala Ala Tyr Thr Asn Ala Ala Asp Lys Asn Ala
500 505 510

Ala Gln Ala Val Val Asp Ala Ala Gln Lys Thr Tyr Asn Asp Asn Tyr
515 520 525

Arg Ala Ala Arg Phe Gly Tyr Val Glu Val Glu Arg Lys Glu Asp Ala
530 535 540

Leu Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln Phe Gln Ile Ser Gly Leu
545 550 555 560

Ala Ala Gly Ser Tyr Thr Leu Glu Glu Thr Lys Ala Pro Glu Gly Phe
565 570 575

Ala Lys Leu Gly Asp Val Lys Phe Glu Val Gly Ala Gly Ser Trp Asn
580 585 590

Gln Gly Asp Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val Gln Lys Asn Asp Ala Thr
595 600 605

Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Ile Pro Gln Thr Gly Gly Ile Gly
610 615 620

Thr Ile Ile Phe Ala Val Ala Gly Ala Val Ile Met Gly Ile Ala Val
625 630 635 640

Tyr Ala Tyr Val Lys Asn Asn Lys Asp Glu Asp Gln Leu Ala
645 650

<210> 88
<211> 665
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> RrgB sequence

<400> 88

```
Met Lys Ser Ile Asn Lys Phe Leu Thr Met Leu Ala Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

Thr Ala Ser Ser Leu Phe Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Gly Thr
            20                  25                  30

Thr Thr Thr Ser Val Thr Val His Lys Leu Leu Ala Thr Asp Gly Asp
        35                  40                  45

Met Asp Lys Ile Ala Asn Glu Leu Glu Thr Gly Asn Tyr Ala Gly Asn
    50                  55                  60

Lys Val Gly Val Leu Pro Ala Asn Ala Lys Glu Ile Ala Gly Val Met
65                  70                  75                  80

Phe Val Trp Thr Asn Thr Asn Asn Glu Ile Ile Asp Glu Asn Gly Gln
                85                  90                  95

Thr Leu Gly Val Asn Ile Asp Pro Gln Thr Phe Lys Leu Ser Gly Ala
            100                 105                 110

Met Pro Ala Thr Ala Met Lys Lys Leu Thr Glu Ala Glu Gly Ala Lys
        115                 120                 125

Phe Asn Thr Ala Asn Leu Pro Ala Ala Lys Tyr Lys Ile Tyr Glu Ile
    130                 135                 140

His Ser Leu Ser Thr Tyr Val Gly Glu Asp Gly Ala Thr Leu Thr Gly
145                 150                 155                 160

Ser Lys Ala Val Pro Ile Glu Ile Glu Leu Pro Leu Asn Asp Val Val
                165                 170                 175

Asp Ala His Val Tyr Pro Lys Asn Thr Glu Ala Lys Pro Lys Ile Asp
            180                 185                 190

Lys Asp Phe Lys Gly Lys Ala Asn Pro Asp Thr Pro Arg Val Asp Lys
        195                 200                 205

Asp Thr Pro Val Asn His Gln Val Gly Asp Val Val Glu Tyr Glu Ile
    210                 215                 220

Val Thr Lys Ile Pro Ala Leu Ala Asn Tyr Ala Thr Ala Asn Trp Ser
225                 230                 235                 240

Asp Arg Met Thr Glu Gly Leu Ala Phe Asn Lys Gly Thr Val Lys Val
                245                 250                 255

Thr Val Asp Asp Val Ala Leu Glu Ala Gly Asp Tyr Ala Leu Thr Glu
            260                 265                 270

Val Ala Thr Gly Phe Asp Leu Lys Leu Thr Asp Ala Gly Leu Ala Lys
        275                 280                 285

Val Asn Asp Gln Asn Ala Glu Lys Thr Val Lys Ile Thr Tyr Ser Ala
    290                 295                 300

Thr Leu Asn Asp Lys Ala Ile Val Glu Val Pro Glu Ser Asn Asp Val
305                 310                 315                 320

Thr Phe Asn Tyr Gly Asn Asn Pro Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro
                325                 330                 335

Asn Lys Pro Asn Glu Asn Gly Asp Leu Thr Leu Thr Lys Thr Trp Val
            340                 345                 350
```

```
Asp Ala Thr Gly Ala Pro Ile Pro Ala Gly Ala Glu Ala Thr Phe Asp
        355                 360                 365

Leu Val Asn Ala Gln Thr Gly Lys Val Val Gln Thr Val Thr Leu Thr
    370                 375                 380

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

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

Glu Ile Thr Thr Ala Gly Glu Ile Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu
            420                 425                 430

Asn Pro Lys Pro Leu Asp Pro Thr Glu Pro Lys Val Val Thr Tyr Gly
        435                 440                 445

Lys Lys Phe Val Lys Val Asn Asp Lys Asp Asn Arg Leu Ala Gly Ala
    450                 455                 460

Glu Phe Val Ile Ala Asn Ala Asp Asn Ala Gly Gln Tyr Leu Ala Arg
465                 470                 475                 480

Lys Ala Asp Lys Val Ser Gln Glu Glu Lys Gln Leu Val Val Thr Thr
                485                 490                 495

Lys Asp Ala Leu Asp Arg Ala Val Ala Ala Tyr Asn Ala Leu Thr Ala
            500                 505                 510

Gln Gln Gln Thr Gln Gln Glu Lys Glu Lys Val Asp Lys Ala Gln Ala
        515                 520                 525

Ala Tyr Asn Ala Ala Val Ile Ala Ala Asn Asn Ala Phe Glu Trp Val
    530                 535                 540

Ala Asp Lys Asp Asn Glu Asn Val Val Lys Leu Val Ser Asp Ala Gln
545                 550                 555                 560

Gly Arg Phe Glu Ile Thr Gly Leu Leu Ala Gly Thr Tyr Tyr Leu Glu
                565                 570                 575

Glu Thr Lys Gln Pro Ala Gly Tyr Ala Leu Leu Thr Ser Arg Gln Lys
            580                 585                 590

Phe Glu Val Thr Ala Thr Ser Tyr Ser Ala Thr Gly Gln Gly Ile Glu
        595                 600                 605

Tyr Thr Ala Gly Ser Gly Lys Asp Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys
    610                 615                 620

Lys Ile Met Ile Pro Gln Pro Gly Gly Ile Gly Thr Ile Ile Phe Ala
625                 630                 635                 640

Val Ala Gly Ala Val Ile Met Gly Ile Ala Val Tyr Ala Tyr Val Lys
                645                 650                 655

Asn Asn Lys Asp Glu Asp Gln Leu Ala
            660                 665
```

<210> 89
<211> 665
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> RrgB secuencia

<400> 89

```
Met Lys Ser Ile Asn Lys Phe Leu Thr Met Leu Ala Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

Thr Ala Ser Ser Leu Phe Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Gly Thr
            20                  25                  30

Thr Thr Thr Ser Val Thr Val His Lys Leu Leu Ala Thr Asp Gly Asp
        35                  40                  45

Met Asp Lys Ile Ala Asn Glu Leu Glu Thr Gly Asn Tyr Ala Gly Asn
    50                  55                  60

Lys Val Gly Val Leu Pro Ala Asn Ala Lys Glu Ile Ala Gly Val Met
65                  70                  75                  80

Phe Val Trp Thr Asn Thr Asn Asn Glu Ile Ile Asp Glu Asn Gly Gln
                85                  90                  95

Thr Leu Gly Val Asn Ile Asp Pro Gln Thr Phe Lys Leu Ser Gly Ala
            100                 105                 110

Met Pro Ala Thr Ala Met Lys Lys Leu Thr Glu Ala Glu Gly Ala Lys
        115                 120                 125

Phe Asn Thr Ala Asn Leu Pro Ala Ala Lys Tyr Lys Ile Tyr Glu Ile
    130                 135                 140

His Ser Leu Ser Thr Tyr Val Gly Glu Asp Gly Ala Thr Leu Thr Gly
145                 150                 155                 160

Ser Lys Ala Val Pro Ile Glu Ile Glu Leu Pro Leu Asn Asp Val Val
                165                 170                 175

Asp Ala His Val Tyr Pro Lys Asn Thr Glu Ala Lys Pro Lys Ile Asp
            180                 185                 190

Lys Asp Phe Lys Gly Lys Ala Asn Pro Asp Thr Pro Arg Val Asp Lys
        195                 200                 205

Asp Thr Pro Val Asn His Gln Val Gly Asp Val Val Glu Tyr Glu Ile
    210                 215                 220

Val Thr Lys Ile Pro Ala Leu Ala Asn Tyr Ala Thr Ala Asn Trp Ser
225                 230                 235                 240

Asp Arg Met Thr Glu Gly Leu Ala Phe Asn Lys Gly Thr Val Lys Val
                245                 250                 255

Thr Val Asp Asp Val Ala Leu Glu Ala Gly Asp Tyr Ala Leu Thr Glu
            260                 265                 270

Val Ala Thr Gly Phe Asp Leu Lys Leu Thr Asp Ala Gly Leu Ala Lys
        275                 280                 285

Val Asn Asp Gln Asn Ala Glu Lys Thr Val Lys Ile Thr Tyr Ser Ala
    290                 295                 300

Thr Leu Asn Asp Lys Ala Ile Val Glu Val Pro Glu Ser Asn Asp Val
305                 310                 315                 320
```

```
Thr Phe Asn Tyr Gly Asn Asn Pro Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro
                325                 330                 335

Asn Lys Pro Asn Glu Asn Gly Asp Leu Thr Leu Thr Lys Thr Trp Val
            340                 345                 350

Asp Asp Thr Gly Ala Ala Ile Pro Ala Gly Asp Glu Ala Thr Phe Asp
        355                 360                 365

Leu Val Asn Ala Gln Thr Gly Lys Val Val Gln Leu Val Thr Ser Ser
    370                 375                 380

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

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

Glu Ile Thr Thr Ala Gly Glu Ile Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu
            420                 425                 430

Asn Pro Lys Pro Leu Asp Pro Thr Glu Pro Lys Val Val Thr Tyr Gly
        435                 440                 445

Lys Lys Phe Val Lys Val Asn Asp Lys Asp Asn Arg Leu Ala Gly Ala
    450                 455                 460

Glu Phe Val Ile Ala Asn Ala Asp Asn Ala Gly Gln Tyr Leu Ala Arg
465                 470                 475                 480

Lys Ala Asp Lys Val Ser Gln Glu Glu Lys Gln Leu Val Val Thr Thr
                485                 490                 495

Lys Asp Ala Leu Asp Arg Ala Val Ala Ala Tyr Asn Ala Leu Thr Ala
            500                 505                 510

Gln Gln Gln Thr Gln Gln Glu Lys Glu Lys Val Asp Lys Ala Gln Ala
        515                 520                 525

Ala Tyr Asn Ala Ala Val Ile Ala Ala Asn Asn Ala Phe Glu Trp Val
    530                 535                 540

Ala Asp Lys Asp Asn Glu Asn Val Val Lys Leu Val Ser Asp Ala Gln
545                 550                 555                 560

Gly Arg Phe Glu Ile Thr Gly Leu Leu Ala Gly Thr Tyr Tyr Leu Glu
                565                 570                 575

Glu Thr Lys Gln Pro Ala Gly Tyr Ala Leu Leu Thr Ser Arg Gln Lys
            580                 585                 590

Phe Glu Val Thr Ala Thr Ser Tyr Ser Ala Thr Gly Gln Gly Ile Glu
        595                 600                 605

Tyr Thr Ala Gly Ser Gly Lys Asp Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys
    610                 615                 620

Lys Ile Thr Ile Pro Gln Thr Gly Gly Ile Gly Thr Ile Ile Phe Ala
625                 630                 635                 640

Val Ala Gly Ala Val Ile Met Gly Ile Ala Val Tyr Ala Tyr Val Lys
                645                 650                 655

Asn Asn Lys Asp Glu Asp His Leu Ala
            660                 665
```

<210> 90
<211> 644
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> RrgB secuencia

<400> 90

```
Met Lys Ser Ile Asn Lys Phe Leu Thr Met Leu Ala Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

Thr Ala Ser Ser Leu Phe Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Asp Asn
            20                  25                  30

Val Ser Thr Ala Pro Asp Ala Val Thr Lys Thr Leu Thr Ile His Lys
        35                  40                  45

Leu Leu Leu Ser Glu Asp Asp Leu Lys Thr Trp Asp Thr Asn Gly Pro
    50                  55                  60

Lys Gly Tyr Asp Gly Thr Gln Ser Ser Leu Lys Asp Leu Thr Gly Val
65                  70                  75                  80

Val Ala Glu Glu Ile Pro Asn Val Tyr Phe Glu Leu Gln Lys Tyr Asn
                85                  90                  95

Leu Thr Asp Gly Lys Glu Lys Glu Asn Leu Lys Asp Asp Ser Lys Trp
            100                 105                 110

Thr Thr Val His Gly Gly Leu Thr Thr Lys Asp Gly Leu Lys Ile Glu
        115                 120                 125

Thr Ser Thr Leu Lys Gly Val Tyr Arg Ile Arg Glu Asp Arg Thr Lys
    130                 135                 140

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

Val Pro Ala Leu Val Thr Leu Pro Leu Val Asn Asn Asn Gly Thr Val
                165                 170                 175

Ile Asp Ala His Val Phe Pro Lys Asn Ser Tyr Asn Lys Pro Val Val
            180                 185                 190

Asp Lys Arg Ile Ala Asp Thr Leu Asn Tyr Asn Asp Gln Asn Gly Leu
        195                 200                 205

Ser Ile Gly Thr Lys Ile Pro Tyr Val Val Asn Thr Thr Ile Pro Ser
    210                 215                 220

Asn Ala Thr Phe Ala Thr Ser Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly
225                 230                 235                 240

Leu Thr Tyr Asn Glu Asp Val Thr Ile Thr Leu Asn Asn Val Ala Met
                245                 250                 255

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

Lys Leu Thr Glu Ala Gly Leu Ala Lys Ile Asn Gly Lys Asp Ala Asp
        275                 280                 285

Gln Lys Ile Gln Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu Asn Ser Leu Ala Val
```

```
    290                 295                 300

Ala Asp Ile Pro Glu Ser Asn Asp Ile Thr Tyr His Tyr Gly Asn His
305                 310                 315                 320

Gln Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Thr Lys Pro Asn Asn Gly Gln
                325                 330                 335

Ile Thr Val Thr Lys Thr Trp Asp Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gly Val
            340                 345                 350

Lys Ala Thr Val Gln Leu Val Asn Ala Lys Thr Gly Glu Lys Val Gly
        355                 360                 365

Ala Pro Val Glu Leu Ser Glu Asn Asn Trp Thr Tyr Thr Trp Ser Gly
    370                 375                 380

Leu Asp Asn Ser Ile Glu Tyr Lys Val Glu Glu Glu Tyr Asn Gly Tyr
385                 390                 395                 400

Ser Ala Glu Tyr Thr Val Glu Ser Lys Gly Lys Leu Gly Val Lys Asn
                405                 410                 415

Trp Lys Asp Asn Asn Pro Ala Pro Ile Asn Leu Glu Glu Pro Arg Val
            420                 425                 430

Lys Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys Asp Thr Arg
        435                 440                 445

Leu Glu Asn Ala Gln Phe Val Val Lys Lys Ala Asp Ser Asn Lys Tyr
    450                 455                 460

Ile Ala Phe Lys Ser Thr Ala Gln Gln Ala Ala Asp Glu Lys Ala Ala
465                 470                 475                 480

Ala Thr Ala Lys Gln Lys Leu Asp Ala Ala Val Ala Ala Tyr Thr Asn
                485                 490                 495

Ala Ala Asp Lys Gln Ala Ala Gln Ala Leu Val Asp Gln Ala Gln Gln
            500                 505                 510

Glu Tyr Asn Val Ala Tyr Lys Glu Ala Lys Phe Gly Tyr Val Glu Val
        515                 520                 525

Ala Gly Lys Asp Glu Ala Met Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln
    530                 535                 540

Phe Gln Ile Ser Gly Leu Ala Ala Gly Thr Tyr Lys Leu Glu Glu Ile
545                 550                 555                 560

Lys Ala Pro Glu Gly Phe Ala Lys Ile Asp Asp Val Glu Phe Val Val
                565                 570                 575

Gly Ala Gly Ser Trp Asn Gln Gly Glu Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val
            580                 585                 590

Gln Lys Asn Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Ile Pro
        595                 600                 605

Gln Thr Gly Gly Ile Gly Thr Ile Ile Phe Ala Val Ala Gly Ala Val
    610                 615                 620

Ile Met Gly Ile Ala Val Tyr Ala Tyr Val Lys Asn Asn Lys Asp Glu
625                 630                 635                 640
```

Asp Gln Leu Ala

<210> 91
<211> 644
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> RrgB secuencia

<400> 91

```
Met Lys Ser Ile Asn Lys Phe Leu Thr Met Leu Ala Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

Thr Ala Ser Ser Leu Phe Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Asp Asn
            20                  25                  30

Val Ser Thr Ala Pro Asp Ala Val Thr Lys Thr Leu Thr Ile His Lys
        35                  40                  45

Leu Leu Leu Ser Glu Asp Asp Leu Lys Thr Trp Asp Thr Asn Gly Pro
    50                  55                  60

Lys Gly Tyr Asp Gly Thr Gln Ser Ser Leu Lys Asp Leu Thr Gly Val
65                  70                  75                  80

Val Ala Glu Glu Ile Pro Asn Val Tyr Phe Glu Leu Gln Lys Tyr Asn
                85                  90                  95

Leu Thr Asp Gly Lys Glu Lys Glu Asn Leu Lys Asp Asp Ser Lys Trp
            100                 105                 110

Thr Thr Val His Gly Gly Leu Thr Thr Lys Asp Gly Leu Lys Ile Glu
        115                 120                 125

Thr Ser Thr Leu Lys Gly Val Tyr Arg Ile Arg Glu Asp Arg Thr Lys
    130                 135                 140

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

Val Pro Ala Leu Val Thr Leu Pro Leu Val Asn Asn Asn Gly Thr Val
                165                 170                 175

Ile Asp Ala His Val Phe Pro Lys Asn Ser Tyr Asn Lys Pro Val Val
            180                 185                 190

Asp Lys Arg Ile Ala Asp Thr Leu Asn Tyr Asn Asp Gln Asn Gly Leu
        195                 200                 205

Ser Ile Gly Thr Lys Ile Pro Tyr Val Val Asn Thr Thr Ile Pro Ser
    210                 215                 220

Asn Ala Thr Phe Ala Thr Ser Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly
225                 230                 235                 240

Leu Thr Tyr Asn Glu Asp Val Thr Ile Thr Leu Asn Asn Val Ala Met
                245                 250                 255

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

Lys Leu Thr Glu Ala Gly Leu Ala Lys Ile Asn Gly Lys Asp Ala Asp
        275                 280                 285
```

```
Gln Lys Ile Gln Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu Asn Ser Leu Ala Val
    290                 295                 300

Ala Asp Ile Pro Glu Ser Asn Asp Ile Thr Tyr His Tyr Gly Asn His
305                 310                 315                 320

Gln Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Thr Lys Pro Asn Asn Gly Gln
                325                 330                 335

Ile Thr Val Thr Lys Thr Trp Asp Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gly Val
            340                 345                 350

Lys Ala Thr Val Gln Leu Val Asn Ala Lys Thr Gly Glu Lys Val Gly
        355                 360                 365

Ala Pro Val Glu Leu Ser Glu Asn Asn Trp Thr Tyr Thr Trp Ser Gly
    370                 375                 380

Leu Asp Asn Ser Ile Glu Tyr Lys Val Glu Glu Glu Tyr Asn Gly Tyr
385                 390                 395                 400

Ser Ala Glu Tyr Thr Val Glu Ser Lys Gly Lys Leu Gly Val Lys Asn
                405                 410                 415

Trp Lys Asp Asn Asn Pro Ala Pro Ile Asn Pro Glu Glu Pro Arg Val
            420                 425                 430

Lys Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys Asp Thr Arg
        435                 440                 445

Leu Glu Asn Ala Gln Phe Val Val Lys Lys Ala Asp Ser Asn Lys Tyr
    450                 455                 460

Ile Ala Phe Lys Ser Thr Ala Gln Gln Ala Ala Asp Glu Lys Ala Ala
465                 470                 475                 480

Ala Thr Ala Lys Gln Lys Leu Asp Ala Ala Val Ala Ala Tyr Thr Asn
                485                 490                 495

Ala Ala Asp Lys Gln Asp Ala Gln Ala Leu Val Asp Gln Ala Gln Gln
            500                 505                 510

Glu Tyr Asn Val Ala Tyr Lys Glu Ala Lys Phe Gly Tyr Val Glu Val
        515                 520                 525

Ala Gly Lys Asp Glu Ala Met Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln
    530                 535                 540

Phe Gln Ile Ser Gly Leu Ala Ala Gly Thr Tyr Lys Leu Glu Glu Ile
545                 550                 555                 560

Lys Ala Pro Glu Gly Phe Ala Lys Ile Asp Asp Val Glu Phe Val Val
                565                 570                 575

Gly Ala Gly Ser Trp Asn Gln Gly Glu Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val
            580                 585                 590

Gln Lys Asn Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Ile Pro
        595                 600                 605

Gln Thr Gly Gly Ile Gly Thr Ile Ile Phe Ala Val Ala Gly Ala Ala
    610                 615                 620

Ile Met Gly Ile Ala Val Tyr Ala Tyr Val Lys Asn Asn Lys Asp Glu
```

625 630 635 640

Asp Gln Leu Ala

<210> 92
<211> 654
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> RrgB secuencia

<400> 92

```
Met Lys Ser Ile Asn Lys Phe Leu Thr Ile Leu Ala Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

Thr Val Ser Ser Leu Phe Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Glu Gln
            20                  25                  30

Lys Thr Lys Thr Leu Thr Val His Lys Leu Leu Met Thr Asp Gln Glu
        35                  40                  45

Leu Asp Ala Trp Asn Ser Asp Ala Ile Thr Thr Ala Gly Tyr Asp Gly
    50                  55                  60

Ser Gln Asn Phe Glu Gln Phe Lys Gln Leu Gln Gly Val Pro Gln Gly
65                  70                  75                  80

Val Thr Glu Ile Ser Gly Val Ala Phe Glu Leu Gln Ser Tyr Thr Gly
                85                  90                  95

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

Ala Val Asn Lys Gly Val Thr Thr Glu Thr Gly Val Lys Phe Asp Thr
        115                 120                 125

Glu Val Leu Gln Gly Thr Tyr Arg Leu Val Glu Val Arg Lys Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly Lys Val Leu Thr Gly Met Lys Ala Val
145                 150                 155                 160

Pro Ala Leu Ile Ile Leu Pro Leu Val Asn Gln Asn Gly Val Val Glu
                165                 170                 175

Asn Ala His Val Tyr Pro Lys Asn Ser Glu Asp Lys Pro Thr Ala Thr
            180                 185                 190

Lys Thr Phe Asp Thr Ala Ala Gly Phe Val Asp Pro Gly Glu Lys Gly
        195                 200                 205

Leu Ala Ile Gly Thr Lys Val Pro Tyr Ile Val Thr Thr Thr Ile Pro
    210                 215                 220

Lys Asn Ser Thr Leu Ala Thr Ala Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu
225                 230                 235                 240

Gly Leu Asp Tyr Asn Gly Asp Val Val Val Asn Tyr Asn Gly Gln Pro
                245                 250                 255

Leu Asp Asn Ser His Tyr Thr Leu Glu Ala Gly His Asn Gly Phe Ile
            260                 265                 270
```

Leu Lys Leu Asn Glu Lys Gly Leu Glu Ala Ile Asn Gly Lys Asp Ala
275 280 285

Glu Ala Thr Ile Ala Leu Lys Tyr Thr Ala Thr Leu Asn Ala Leu Ala
290 295 300

Val Ala Asp Val Pro Glu Ala Asn Asp Val Thr Phe His Tyr Gly Asn
305 310 315 320

Asn Pro Gly His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Asn Lys Pro Lys Asn Gly
325 330 335

Glu Leu Thr Ile Thr Lys Thr Trp Ala Asp Ala Lys Asp Ala Pro Ile
340 345 350

Ala Gly Val Glu Val Thr Phe Asp Leu Val Asn Ala Gln Thr Gly Glu
355 360 365

Val Val Lys Val Pro Gly His Glu Thr Gly Ile Val Leu Asn Gln Thr
370 375 380

Asn Asn Trp Thr Phe Thr Ala Thr Gly Leu Asp Asn Asn Thr Glu Tyr
385 390 395 400

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

Ile Thr Glu Thr Gly Lys Ile Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu Asn
420 425 430

Pro Glu Pro Ile Asn Pro Glu Glu Pro Arg Val Lys Thr Tyr Gly Lys
435 440 445

Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys Asp Glu Arg Leu Lys Glu Ala Gln
450 455 460

Phe Val Val Lys Asn Glu Gln Gly Lys Tyr Leu Ala Leu Lys Ser Ala
465 470 475 480

Ala Gln Gln Ala Val Asn Glu Lys Ala Ala Ala Glu Ala Lys Gln Ala
485 490 495

Leu Asp Ala Ala Ile Ala Ala Tyr Thr Asn Ala Ala Asp Lys Asn Ala
500 505 510

Ala Gln Ala Val Val Asp Ala Ala Gln Lys Thr Tyr Asn Asp Asn Tyr
515 520 525

Arg Ala Ala Arg Phe Gly Tyr Val Glu Val Glu Arg Lys Glu Asp Ala
530 535 540

Leu Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln Phe Gln Ile Ser Gly Leu
545 550 555 560

Ala Ala Gly Ser Tyr Thr Leu Glu Glu Thr Lys Ala Pro Glu Gly Phe
565 570 575

Ala Lys Leu Gly Asp Val Lys Phe Glu Val Gly Ala Gly Ser Trp Asn
580 585 590

Gln Gly Asp Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val Gln Lys Asn Asp Ala Thr
595 600 605

Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Ile Pro Gln Thr Gly Gly Ile Gly
610 615 620

Thr Ile Ile Phe Ala Val Ala Gly Ala Val Ile Met Gly Ile Ala Val
625 630 635 640

Tyr Ala Tyr Val Lys Asn Asn Lys Asp Glu Asp Gln Leu Ala
645 650

<210> 93
<211> 654
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> RrgB secuencia

<400> 93

```
Met Lys Ser Ile Asn Lys Phe Leu Thr Ile Leu Ala Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

Thr Val Ser Ser Leu Phe Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Glu Gln
            20                  25                  30

Lys Thr Lys Thr Leu Thr Val His Lys Leu Leu Met Thr Asp Gln Glu
        35                  40                  45

Leu Asp Ala Trp Asn Ser Asp Ala Ile Thr Thr Ala Gly Tyr Asp Gly
    50                  55                  60

Ser Gln Asn Phe Glu Gln Phe Lys Gln Leu Gln Gly Val Pro Gln Gly
65                  70                  75                  80

Val Thr Glu Ile Ser Gly Val Ala Phe Glu Leu Gln Ser Tyr Thr Gly
                85                  90                  95

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

Ala Val Asn Lys Gly Val Thr Thr Glu Thr Gly Val Lys Phe Asp Thr
        115                 120                 125

Glu Val Leu Gln Gly Thr Tyr Arg Leu Val Glu Val Arg Lys Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly Lys Val Leu Thr Gly Met Lys Ala Val
145                 150                 155                 160

Pro Ala Leu Ile Ile Leu Pro Leu Val Asn Gln Asn Gly Val Val Glu
                165                 170                 175

Asn Ala His Val Tyr Pro Lys Asn Ser Glu Asp Lys Pro Thr Ala Thr
            180                 185                 190

Lys Thr Phe Asp Thr Ala Ala Gly Phe Val Asp Pro Gly Glu Lys Gly
        195                 200                 205

Leu Ala Ile Gly Thr Lys Val Pro Tyr Ile Val Thr Thr Thr Ile Pro
    210                 215                 220

Lys Asn Ser Thr Leu Ala Thr Ala Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu
225                 230                 235                 240

Gly Leu Asp Tyr Asn Gly Asp Val Val Val Asn Tyr Asn Gly Gln Pro
                245                 250                 255

Leu Asp Asn Ser His Tyr Thr Leu Lys Ala Gly His Asn Gly Phe Ile
```

260 265 270

Leu Lys Leu Asn Glu Lys Gly Leu Glu Ala Ile Asn Gly Lys Asp Ala
275 280 285

Glu Ala Thr Ile Thr Leu Lys Tyr Thr Ala Thr Leu Asn Ala Leu Ala
290 295 300

Val Ala Asp Val Pro Lys Ala Asn Asp Val Thr Phe His Tyr Gly Asn
305 310 315 320

Asn Pro Gly His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Asn Lys Pro Lys Asn Gly
325 330 335

Glu Leu Thr Ile Thr Lys Thr Trp Ala Asp Ala Lys Asp Ala Pro Ile
340 345 350

Ala Gly Val Glu Val Thr Phe Asp Leu Val Asn Ala Gln Thr Gly Glu
355 360 365

Val Val Lys Val Pro Gly His Glu Thr Gly Ile Val Leu Asn Gln Thr
370 375 380

Asn Asn Trp Thr Phe Thr Ala Thr Gly Leu Asp Asn Asn Thr Glu Tyr
385 390 395 400

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

Ile Thr Glu Thr Gly Lys Ile Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu Asn
420 425 430

Pro Glu Pro Ile Asn Pro Glu Glu Pro Arg Val Lys Thr Tyr Gly Lys
435 440 445

Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys Asp Glu Arg Leu Lys Glu Ala Gln
450 455 460

Phe Val Val Lys Asn Glu Gln Gly Lys Tyr Leu Ala Leu Lys Ser Ala
465 470 475 480

Ala Gln Gln Ala Val Asn Glu Lys Ala Ala Ala Glu Ala Lys Gln Ala
485 490 495

Leu Asp Ala Ala Ile Ala Ala Tyr Thr Asn Ala Ala Asp Lys Asn Ala
500 505 510

Ala Gln Ala Val Val Asp Ala Ala Gln Lys Thr Tyr Asn Asp Asn Tyr
515 520 525

Arg Ala Ala Arg Phe Gly Tyr Val Glu Val Glu Arg Lys Glu Asp Ala
530 535 540

Leu Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln Phe Gln Ile Ser Gly Leu
545 550 555 560

Ala Ala Gly Ser Tyr Thr Leu Glu Glu Thr Lys Ala Pro Glu Gly Phe
565 570 575

Ala Lys Leu Gly Asp Val Lys Phe Glu Val Gly Ala Gly Ser Trp Asn
580 585 590

Gln Gly Asp Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val Gln Lys Asn Asp Ala Thr
595 600 605

Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Ile Pro Gln Thr Gly Gly Ile Gly
610 615 620

Thr Ile Ile Phe Ala Val Ala Gly Ala Val Ile Met Gly Ile Ala Val
625 630 635 640

Tyr Ala Tyr Val Lys Asn Asn Lys Asp Glu Asp Gln Leu Ala
645 650

<210> 94
<211> 644
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> RrgB secuencia

<400> 94

```
Met Lys Ser Ile Asn Lys Phe Leu Thr Met Leu Ala Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

Thr Ala Ser Ser Leu Phe Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Asp Asn
            20                  25                  30

Val Ser Thr Ala Pro Asp Ala Val Thr Lys Thr Leu Thr Ile His Lys
        35                  40                  45

Leu Leu Leu Ser Glu Asp Asp Leu Glu Thr Trp Asp Thr Asn Gly Pro
    50                  55                  60

Lys Gly Tyr Asp Gly Thr Gln Ser Ser Leu Lys Asp Leu Thr Gly Val
65                  70                  75                  80

Val Ala Glu Glu Ile Pro Asn Val Tyr Phe Glu Leu Gln Lys Tyr Asn
                85                  90                  95

Leu Thr Asp Gly Lys Glu Lys Glu Asn Leu Lys Asp Asp Ser Lys Trp
            100                 105                 110

Thr Thr Val His Gly Gly Leu Thr Thr Lys Asp Gly Leu Lys Ile Glu
        115                 120                 125

Thr Ser Thr Leu Lys Gly Val Tyr Arg Ile Arg Glu Asp Arg Thr Lys
    130                 135                 140

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

Val Pro Ala Leu Val Thr Leu Pro Leu Val Asn Asn Asn Gly Thr Val
                165                 170                 175

Ile Asp Ala His Val Phe Pro Lys Asn Ser Tyr Asn Lys Pro Val Val
            180                 185                 190

Asp Lys Arg Ile Ala Asp Thr Leu Asn Tyr Asn Asp Gln Asn Gly Leu
        195                 200                 205

Ser Ile Gly Thr Lys Ile Pro Tyr Val Val Asn Thr Thr Ile Pro Ser
    210                 215                 220

Asn Ala Thr Phe Ala Thr Ser Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly
225                 230                 235                 240

Leu Thr Tyr Asn Glu Asp Val Thr Ile Thr Leu Asn Asn Val Ala Met
                245                 250                 255
```

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

Lys Leu Thr Glu Ala Gly Leu Ala Lys Ile Asn Gly Lys Asp Ala Asp
        275                 280                 285

Gln Lys Ile Gln Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu Asn Ser Leu Ala Val
    290                 295                 300

Ala Asp Ile Pro Glu Ser Asn Asp Ile Thr Tyr His Tyr Gly Asn His
305                 310                 315                 320

Gln Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Thr Lys Pro Asn Asn Gly Gln
                325                 330                 335

Ile Thr Val Thr Lys Thr Trp Asp Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gly Val
            340                 345                 350

Lys Ala Thr Val Gln Leu Val Asn Ala Lys Thr Gly Glu Lys Val Cys
        355                 360                 365

Ala Pro Val Glu Leu Ser Glu Asn Asn Trp Thr Tyr Thr Trp Ser Gly
    370                 375                 380

Leu Asp Asn Ser Ile Glu Tyr Lys Val Glu Glu Glu Tyr Asn Gly Tyr
385                 390                 395                 400

Ser Ala Glu Tyr Thr Val Glu Ser Lys Gly Lys Leu Gly Val Lys Asn
                405                 410                 415

Trp Lys Asp Asn Asn Pro Ala Pro Ile Asn Pro Glu Glu Pro Arg Val
            420                 425                 430

Lys Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys Asp Thr Arg
        435                 440                 445

Leu Glu Asn Ala Gln Phe Val Val Lys Lys Ala Asp Ser Asn Lys Tyr
    450                 455                 460

Ile Ala Phe Lys Ser Thr Ala Gln Gln Ala Ala Asp Glu Lys Ala Ala
465                 470                 475                 480

Ala Thr Ala Lys Gln Lys Leu Asp Ala Ala Val Ala Ala Tyr Thr Asn
                485                 490                 495

Ala Ala Asp Lys Gln Ala Ala Gln Ala Leu Val Asp Gln Ala Gln Gln
            500                 505                 510

Glu Tyr Asn Val Ala Tyr Lys Glu Ala Lys Phe Gly Tyr Val Glu Val
        515                 520                 525

Ala Gly Lys Asp Glu Ala Met Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln
    530                 535                 540

Phe Gln Ile Ser Gly Leu Ala Ala Gly Thr Tyr Lys Leu Glu Glu Ile
545                 550                 555                 560

Lys Ala Pro Glu Gly Phe Ala Lys Ile Asp Asp Val Glu Phe Val Val
                565                 570                 575

Gly Ala Gly Ser Trp Asn Gln Gly Glu Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val
            580                 585                 590

Gln Lys Asn Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Ile Pro
```

595 600 605

Gln Thr Gly Gly Ile Gly Thr Ile Ile Phe Ala Val Ala Gly Ala Ala
610 615 620

Ile Met Gly Ile Ala Val Tyr Ala Tyr Val Lys Asn Asn Lys Asp Glu
625 630 635 640

Asp Gln Leu Ala

<210> 95
<211> 654
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> RrgB secuencia

<400> 95

```
Met Lys Ser Ile Asn Lys Phe Leu Thr Ile Leu Ala Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

Thr Val Ser Ser Leu Phe Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Glu Gln
            20                  25                  30

Lys Thr Lys Thr Leu Thr Val His Lys Leu Leu Met Thr Asp Gln Glu
        35                  40                  45

Leu Asp Ala Trp Asn Ser Asp Ala Ile Thr Thr Ala Gly Tyr Asp Gly
    50                  55                  60

Ser Gln Asn Phe Glu Gln Phe Lys Gln Leu Gln Gly Val Pro Gln Gly
65                  70                  75                  80

Val Thr Glu Ile Ser Gly Val Ala Phe Glu Leu Gln Ser Tyr Thr Gly
                85                  90                  95

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

Ala Val Asn Lys Gly Val Thr Thr Glu Thr Gly Val Lys Phe Asp Thr
        115                 120                 125

Glu Val Leu Gln Gly Thr Tyr Arg Leu Val Glu Val Arg Lys Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly Lys Val Leu Thr Gly Met Lys Ala Val
145                 150                 155                 160

Pro Ala Leu Ile Thr Leu Pro Leu Val Asn Gln Asn Gly Val Val Glu
                165                 170                 175

Asn Ala His Val Tyr Pro Lys Asn Ser Glu Asp Lys Pro Thr Ala Thr
            180                 185                 190

Lys Thr Phe Asp Thr Ala Ala Gly Phe Val Asp Pro Gly Glu Lys Gly
        195                 200                 205

Leu Ala Ile Gly Thr Lys Val Pro Tyr Ile Val Thr Thr Thr Ile Pro
    210                 215                 220

Lys Asn Ser Thr Leu Ala Thr Ala Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu
225                 230                 235                 240
```

```
Gly Leu Asp Tyr Asn Gly Asp Val Val Val Asn Tyr Asn Gly Gln Pro
                245                 250                 255

Leu Asp Asn Ser His Tyr Thr Leu Glu Ala Gly His Asn Gly Phe Ile
            260                 265                 270

Leu Lys Leu Asn Glu Lys Gly Leu Glu Ala Ile Asn Gly Lys Asp Ala
        275                 280                 285

Lys Ala Thr Ile Thr Leu Lys Tyr Thr Ala Thr Leu Asn Ala Leu Ala
    290                 295                 300

Val Ala Asp Val Pro Glu Ala Asn Asp Val Thr Phe His Tyr Gly Asn
305                 310                 315                 320

Asn Pro Gly His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Asn Lys Pro Lys Asn Gly
                325                 330                 335

Glu Leu Thr Ile Thr Lys Thr Trp Ala Asp Ala Lys Asp Ala Pro Ile
            340                 345                 350

Ala Gly Val Glu Val Thr Phe Asp Leu Val Asn Ala Gln Thr Gly Glu
        355                 360                 365

Val Val Lys Val Pro Gly His Glu Thr Gly Ile Val Leu Asn Gln Thr
    370                 375                 380

Asn Asn Trp Thr Phe Thr Ala Thr Gly Leu Asp Asn Asn Thr Glu Tyr
385                 390                 395                 400

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

Ile Thr Glu Thr Gly Lys Ile Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu Asn
            420                 425                 430

Pro Glu Pro Ile Asn Pro Glu Glu Pro Arg Val Lys Thr Tyr Gly Lys
        435                 440                 445

Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys Asp Glu Arg Leu Lys Glu Ala Gln
    450                 455                 460

Phe Val Val Lys Asn Glu Gln Gly Lys Tyr Leu Ala Leu Lys Ser Ala
465                 470                 475                 480

Ala Gln Gln Ala Val Asn Glu Lys Ala Ala Ala Glu Ala Lys Gln Ala
                485                 490                 495

Leu Asp Ala Ala Ile Ala Ala Tyr Thr Asn Ala Ala Asp Lys Asn Ala
            500                 505                 510

Ala Gln Ala Val Val Asp Ala Ala Gln Lys Thr Tyr Asn Asp Asn Tyr
        515                 520                 525

Arg Ala Ala Arg Phe Gly Tyr Val Glu Val Glu Arg Lys Glu Asp Ala
    530                 535                 540

Leu Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln Phe Gln Ile Ser Gly Leu
545                 550                 555                 560

Ala Ala Gly Ser Tyr Thr Leu Glu Glu Thr Lys Ala Pro Glu Gly Phe
                565                 570                 575

Ala Lys Leu Gly Asp Val Lys Phe Glu Val Gly Ala Gly Ser Trp Asn
            580                 585                 590
```

Gln Gly Asp Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val Gln Lys Asn Asp Ala Thr
595 600 605

Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Ile Pro Gln Thr Gly Gly Ile Gly
610 615 620

Thr Ile Ile Phe Ala Val Ala Gly Ala Val Ile Met Gly Ile Ala Val
625 630 635 640

Tyr Ala Tyr Val Lys Asn Asn Lys Asp Glu Asp Gln Leu Ala
645 650

<210> 96
<211> 644
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> RrgB secuencia

<400> 96

```
Met Lys Ser Ile Asn Lys Phe Leu Thr Met Leu Ala Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

Thr Ala Ser Ser Leu Phe Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Asp Asn
            20                  25                  30

Val Ser Thr Ala Pro Asp Ala Val Thr Lys Thr Leu Thr Ile His Lys
        35                  40                  45

Leu Leu Leu Ser Glu Asp Asp Leu Lys Thr Trp Asp Thr Asn Gly Pro
    50                  55                  60

Lys Gly Tyr Asp Gly Thr Gln Ser Ser Leu Lys Asp Leu Thr Gly Val
65                  70                  75                  80

Val Ala Glu Glu Ile Pro Asn Val Tyr Phe Glu Leu Gln Lys Tyr Asn
                85                  90                  95

Leu Thr Asp Gly Lys Glu Lys Glu Asn Leu Lys Asp Asp Ser Lys Trp
            100                 105                 110

Thr Thr Val His Gly Gly Leu Thr Thr Lys Asp Gly Leu Lys Ile Glu
        115                 120                 125

Thr Ser Thr Leu Lys Gly Val Tyr Arg Ile Arg Glu Asp Arg Thr Lys
    130                 135                 140

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

Val Pro Ala Leu Val Thr Leu Pro Leu Val Asn Asn Asn Gly Thr Val
                165                 170                 175

Ile Asp Ala His Val Phe Pro Lys Asn Ser Tyr Asn Lys Pro Val Val
            180                 185                 190

Asp Lys Arg Ile Ala Asp Thr Leu Asn Tyr Asn Asp Gln Asn Gly Leu
        195                 200                 205

Ser Ile Gly Thr Lys Ile Pro Tyr Val Val Asn Thr Thr Ile Pro Ser
    210                 215                 220

Asn Ala Thr Phe Ala Thr Ser Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly
```

225 230 235 240

Leu Thr Tyr Asn Glu Asp Val Thr Ile Thr Leu Asn Asn Val Ala Met
245 250 255

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

Lys Leu Thr Glu Ala Gly Leu Ala Lys Ile Asn Gly Lys Asp Ala Asp
275 280 285

Gln Lys Ile Gln Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu Asn Ser Leu Ala Val
290 295 300

Ala Asp Ile Pro Glu Ser Asn Asp Ile Thr Tyr His Tyr Gly Asn His
305 310 315 320

Gln Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Thr Lys Pro Asn Asn Gly Gln
325 330 335

Ile Thr Val Thr Lys Thr Trp Asp Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gly Val
340 345 350

Lys Ala Thr Val Gln Leu Val Asn Ala Lys Thr Gly Glu Lys Val Gly
355 360 365

Ala Pro Val Glu Leu Ser Glu Asn Asn Trp Thr Tyr Thr Trp Ser Gly
370 375 380

Leu Asp Asn Ser Ile Glu Tyr Lys Val Glu Glu Glu Tyr Asn Gly Tyr
385 390 395 400

Ser Ala Glu Tyr Thr Val Glu Ser Lys Gly Lys Leu Gly Val Lys Asn
405 410 415

Trp Lys Asp Asn Asn Pro Ala Pro Ile Asn Leu Glu Glu Pro Arg Val
420 425 430

Lys Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys Asp Thr Arg
435 440 445

Leu Glu Asn Ala Gln Phe Val Val Lys Lys Ala Asp Ser Asn Lys Tyr
450 455 460

Ile Ala Phe Lys Ser Thr Ala Gln Gln Ala Ala Asp Glu Lys Ala Ala
465 470 475 480

Ala Ser Ala Lys Gln Lys Leu Asp Ala Ala Val Ala Ala Tyr Thr Asn
485 490 495

Ala Ala Asp Lys Gln Ala Ala Gln Ala Leu Val Asp Gln Ala Gln Gln
500 505 510

Glu Tyr Asn Val Ala Tyr Lys Glu Ala Lys Phe Gly Tyr Val Glu Val
515 520 525

Ala Gly Lys Asp Glu Ala Met Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln
530 535 540

Phe Gln Ile Ser Gly Leu Ala Ala Gly Thr Tyr Lys Leu Glu Glu Ile
545 550 555 560

Lys Ala Pro Glu Gly Phe Ala Lys Ile Asp Asp Val Glu Phe Val Val
565 570 575

Gly Ala Gly Ser Trp Asn Gln Gly Glu Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val
580 585 590

Gln Lys Asn Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Ile Pro
595 600 605

Gln Thr Gly Gly Ile Gly Thr Ile Ile Phe Ala Val Ala Gly Ala Ala
610 615 620

Ile Met Gly Ile Ala Val Tyr Ala Tyr Val Lys Asn Asn Lys Asp Glu
625 630 635 640

Asp Gln Leu Ala

<210> 97
<211> 251
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> fragmento de spr2021 (SP2216-1)

<400> 97

```
Glu Thr Thr Asp Asp Lys Ile Ala Ala Gln Asp Asn Lys Ile Ser Asn
1               5                  10                  15

Leu Thr Ala Gln Gln Gln Glu Ala Gln Lys Gln Val Asp Gln Ile Gln
            20                  25                  30

Glu Gln Val Ser Ala Ile Gln Ala Glu Gln Ser Asn Leu Gln Ala Glu
        35                  40                  45

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

Glu Leu Ser Lys Asn Ile Val Ser Arg Asn Gln Ser Leu Glu Lys Gln
65                  70                  75                  80

Ala Arg Ser Ala Gln Thr Asn Gly Ala Val Thr Ser Tyr Ile Asn Thr
                85                  90                  95

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

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

Ala Asp Lys Lys Ala Ile Ser Glu Lys Gln Val Ala Asn Asn Asp Ala
    130                 135                 140

Ile Asn Thr Val Ile Ala Asn Gln Gln Lys Leu Ala Asp Asp Ala Gln
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Thr Lys Gln Ala Glu Leu Lys Ala Ala Glu Leu Ser Leu
                165                 170                 175

Ala Ala Glu Lys Ala Thr Ala Glu Gly Glu Lys Ala Ser Leu Leu Glu
            180                 185                 190

Gln Lys Ala Ala Ala Glu Ala Glu Ala Arg Ala Ala Ala Val Ala Glu
        195                 200                 205

Ala Ala Tyr Lys Glu Lys Arg Ala Ser Gln Gln Gln Ser Val Leu Ala
    210                 215                 220

Ser Ala Asn Thr Asn Leu Thr Ala Gln Val Gln Ala Val Ser Glu Ser
225                 230                 235                 240

Ala Ala Ala Pro Val Arg Ala Lys Val Arg Pro
                245                 250
```

<210> 98
<211> 315
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> SP 1732-3

<400> 98

```
Tyr Leu Ile Leu Leu Ala Ser Leu Val Leu Val Ala Ala Ser Leu Ile
1               5                  10                  15

Trp Ile Leu Ser Arg Thr Pro Ala Thr Ile Ala Ile Pro Asp Val Ala
            20                  25                  30

Gly Gln Thr Val Ala Glu Ala Lys Ala Thr Leu Lys Lys Ala Asn Phe
        35                  40                  45

Glu Ile Gly Glu Glu Lys Thr Glu Ala Ser Glu Lys Val Glu Glu Gly
    50                  55                  60

Arg Ile Ile Arg Thr Asp Pro Gly Ala Gly Thr Gly Arg Lys Glu Gly
65                  70                  75                  80

Thr Lys Ile Asn Leu Val Val Ser Ser Gly Lys Gln Ser Phe Gln Ile
                85                  90                  95

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

Glu Lys Lys Val Pro Asp Asn Leu Ile Lys Ile Glu Glu Glu Glu Ser
        115                 120                 125

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

Thr Thr Tyr Asp Leu Ser Lys Ala Thr Gln Ile Val Leu Thr Val Ala
145                 150                 155                 160

Lys Lys Ala Thr Thr Ile Gln Leu Gly Asn Tyr Ile Gly Arg Asn Ser
                165                 170                 175

Thr Glu Val Ile Ser Glu Leu Lys Gln Lys Lys Val Pro Glu Asn Leu
            180                 185                 190

Ile Lys Ile Glu Glu Glu Glu Ser Ser Glu Ser Glu Pro Gly Thr Ile
        195                 200                 205

Met Lys Gln Ser Pro Gly Ala Gly Thr Thr Tyr Asp Val Ser Lys Pro
    210                 215                 220

Thr Gln Ile Val Leu Thr Val Ala Lys Lys Val Thr Ser Val Ala Met
225                 230                 235                 240

Pro Ser Tyr Ile Gly Ser Ser Leu Glu Phe Thr Lys Asn Asn Leu Ile
                245                 250                 255

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

Thr Ala Pro Ala Gly Ser Val Glu Gly Met Val Val Glu Gln Ser Pro
        275                 280                 285

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

Ile Tyr Lys Pro Lys Thr Thr Ser Ala Thr Pro
305                 310                 315
```

<210> 99
<211> 289
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> PsaA fragmento

<400> 99

```
Ala Ser Gly Lys Lys Asp Thr Thr Ser Gly Gln Lys Leu Lys Val Val
1               5                  10                  15

Ala Thr Asn Ser Ile Ile Ala Asp Ile Thr Lys Asn Ile Ala Gly Asp
            20                  25                  30

Lys Ile Asp Leu His Ser Ile Val Pro Ile Gly Gln Asp Pro His Glu
        35                  40                  45

Tyr Glu Pro Leu Pro Glu Asp Val Lys Lys Thr Ser Glu Ala Asp Leu
    50                  55                  60

Ile Phe Tyr Asn Gly Ile Asn Leu Glu Thr Gly Gly Asn Ala Trp Phe
65                  70                  75                  80

Thr Lys Leu Val Glu Asn Ala Lys Lys Thr Glu Asn Lys Asp Tyr Phe
                85                  90                  95

Ala Val Ser Asp Gly Val Asp Val Ile Tyr Leu Glu Gly Gln Asn Glu
            100                 105                 110

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

Ile Phe Ala Lys Asn Ile Ala Lys Gln Leu Ser Ala Lys Asp Pro Asn
    130                 135                 140

Asn Lys Glu Phe Tyr Glu Lys Asn Leu Lys Glu Tyr Thr Asp Lys Leu
145                 150                 155                 160

Asp Lys Leu Asp Lys Glu Ser Lys Asp Lys Phe Asn Lys Ile Pro Ala
                165                 170                 175

Glu Lys Lys Leu Ile Val Thr Ser Glu Gly Ala Phe Lys Tyr Phe Ser
            180                 185                 190

Lys Ala Tyr Gly Val Pro Ser Ala Tyr Ile Trp Glu Ile Asn Thr Glu
        195                 200                 205

Glu Glu Gly Thr Pro Glu Gln Ile Lys Thr Leu Val Glu Lys Leu Arg
    210                 215                 220

Gln Thr Lys Val Pro Ser Leu Phe Val Glu Ser Ser Val Asp Asp Arg
225                 230                 235                 240
```

Pro Met Lys Thr Val Ser Gln Asp Thr Asn Ile Pro Ile Tyr Ala Gln
245 250 255

Ile Phe Thr Asp Ser Ile Ala Glu Gln Gly Lys Glu Gly Asp Ser Tyr
260 265 270

Tyr Ser Met Met Lys Tyr Asn Leu Asp Lys Ile Ala Glu Gly Leu Ala
275 280 285

Lys

REIVINDICACIONES

1. Una composición inmunogénica que comprende al menos dos de:

(a) un primer polipéptido que comprende una primera secuencia de aminoácidos, en el que la primera secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos el 90 % de identidad de secuencias con SEC ID Nº: 1 y/o (ii) que consiste en un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 1, y que comprende un epítope de SEC ID Nº: 1;
(b) un segundo polipéptido, que comprende una segunda secuencia de aminoácidos, en el que la segunda secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos el 90 % de identidad de secuencias con SEC ID Nº: 2 y/o (ii) que consiste en un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 2, y que comprende un epítope de SEC ID Nº: 2; y/o
(c) un tercer polipéptido, que comprende una tercera secuencia de aminoácidos, en el que la tercera secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos el 90 % de identidad de secuencias con SEC ID Nº: 3 y/o (ii) que consiste en un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 3, y que comprende un epítope de SEC ID Nº: 3.

2. Un polipéptido que comprende al menos dos de:

(a) una primera secuencia de aminoácidos que comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos el 90 % de identidad de secuencias con SEC ID Nº: 1 y/o (ii) que consiste en un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 1, y que comprende un epítope de SEC ID Nº: 1;
(b) una segunda secuencia de aminoácidos que comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos el 90 % de identidad de secuencias con SEC ID Nº: 2 y/o (ii) que consiste en un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 2, y que comprende un epítope de SEC ID Nº: 2; y/o
(c) una tercera secuencia de aminoácidos que comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos el 90 % de identidad de secuencias con SEC ID Nº: 3 y/o (ii) que consiste en un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 3, y que comprende un epítope de SEC ID Nº: 3.

3. Un polipéptido que comprende al menos dos del primer, segundo y/o tercer polipéptidos de la reivindicación 1 que comprende la secuencia de aminoácidos:

$$A\text{-}\{\text{-}X\text{-}L\text{-}\}_n\text{-}B$$

en la que: cada X es una secuencia de aminoácidos del primer polipéptido, segundo polipéptido o tercer polipéptido como se define en la reivindicación 1; L es una secuencia de aminoácidos de conector opcional; A es una secuencia de aminoácidos del extremo N opcional; B es una secuencia de aminoácidos del extremo C opcional; n es un número entero de 2 o más.

4. El polipéptido de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEC ID Nº: 11, 13, 15, 17, 19 y 21.

5. Una bacteria que expresa al menos dos de:

(a) un primer polipéptido que comprende una primera secuencia de aminoácidos, en el que la primera secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos el 90 % de identidad de secuencias con SEC ID Nº: 1 y/o (ii) que consiste en un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 1, y que comprende un epítope de SEC ID Nº: 1;
(b) un segundo polipéptido, que comprende una segunda secuencia de aminoácidos, en el que la segunda secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos el 90 % de identidad de secuencias con SEC ID Nº: 2 y/o (ii) que consiste en un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 2, y que comprende un epítope de SEC ID Nº: 2; y/o
(c) un tercer polipéptido, que comprende una tercera secuencia de aminoácidos, en el que la tercera secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos el 90 % de identidad de secuencias con SEC ID Nº: 3 y/o (ii) que consiste en un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEC ID Nº: 3, y que comprende un epítope de SEC ID Nº: 3.

6. Un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID Nº: 83.

7. Una composición inmunogénica según la reivindicación 1, o un polipéptido según una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, para su uso en un procedimiento de producción de una respuesta inmunitaria en un mamífero.

FIGURA 1

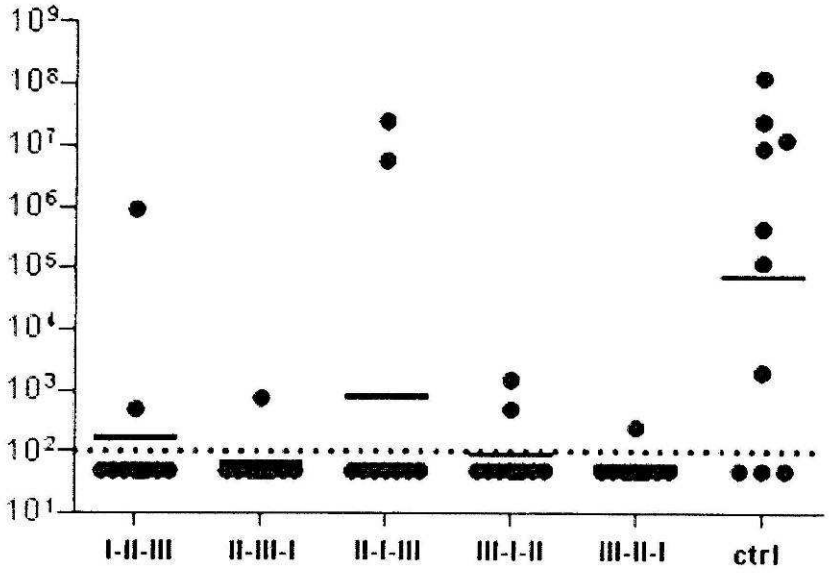


FIGURA 2

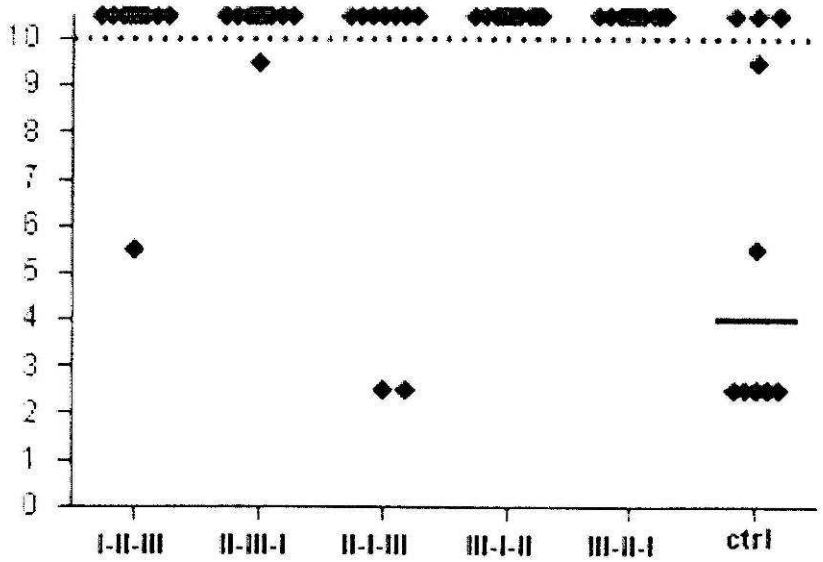


FIGURA 3

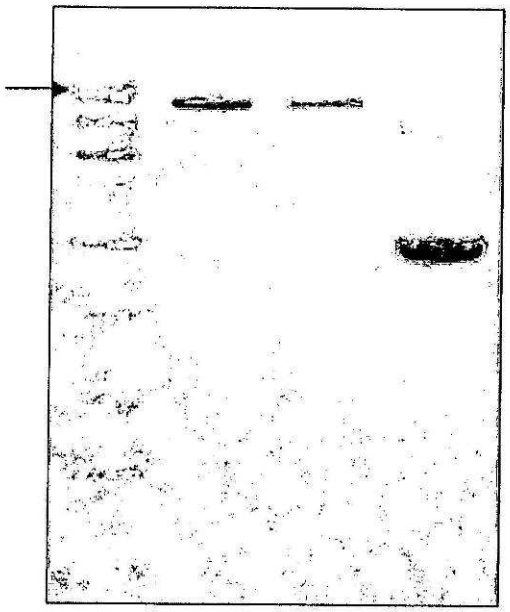


FIGURA 4A

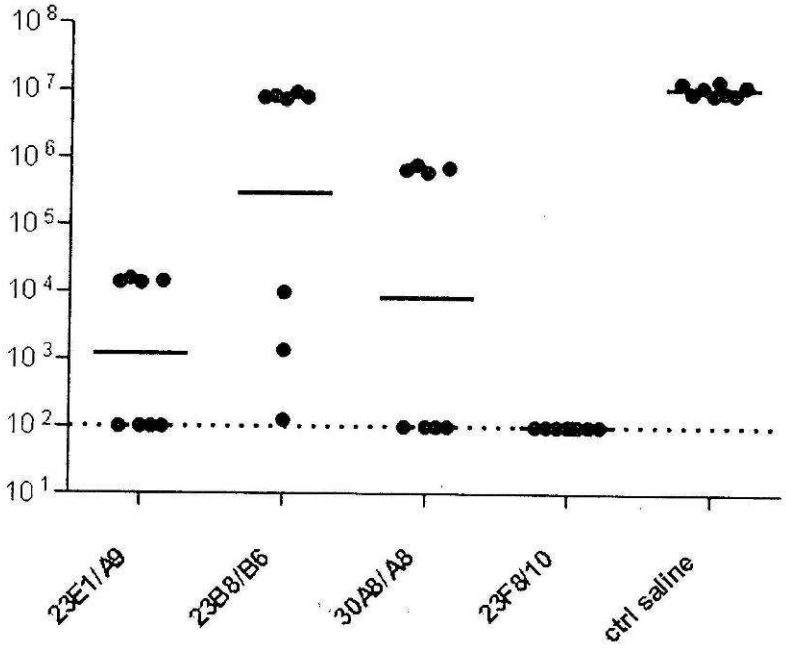


FIGURA 4B

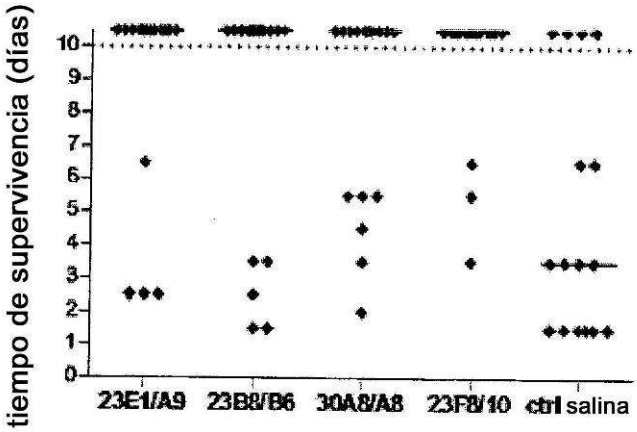


FIGURA 5

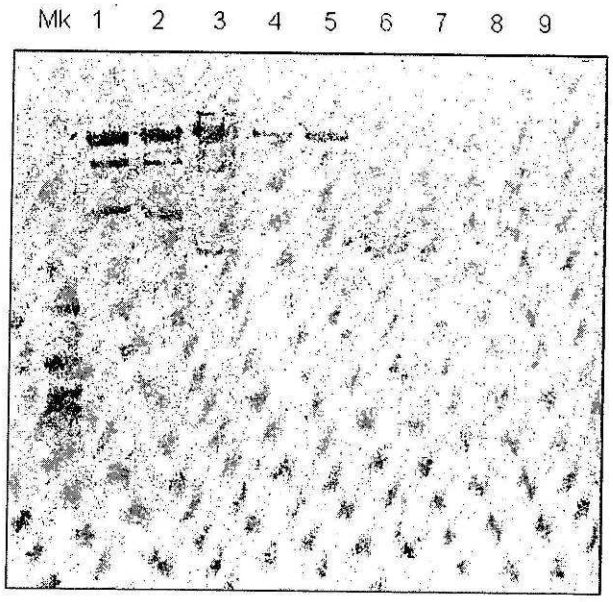


FIGURA 6

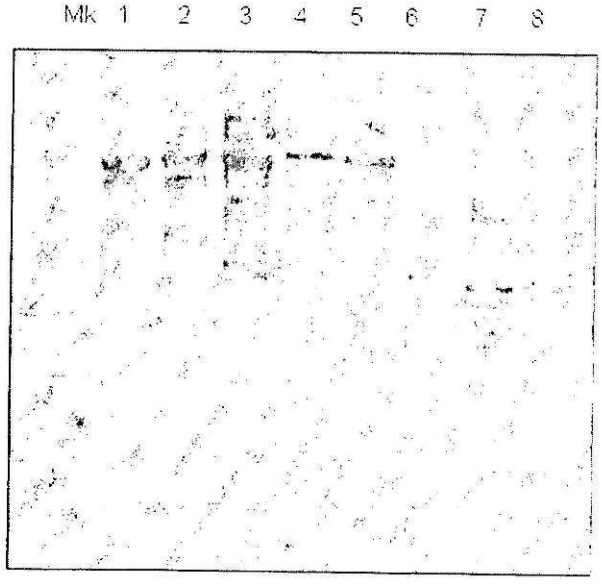


FIGURA 7

FIGURA 7A

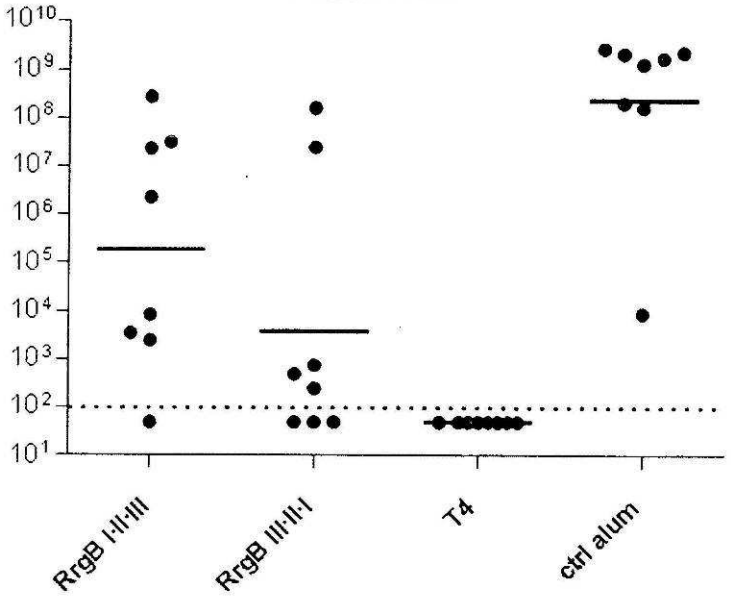


FIGURA 7B

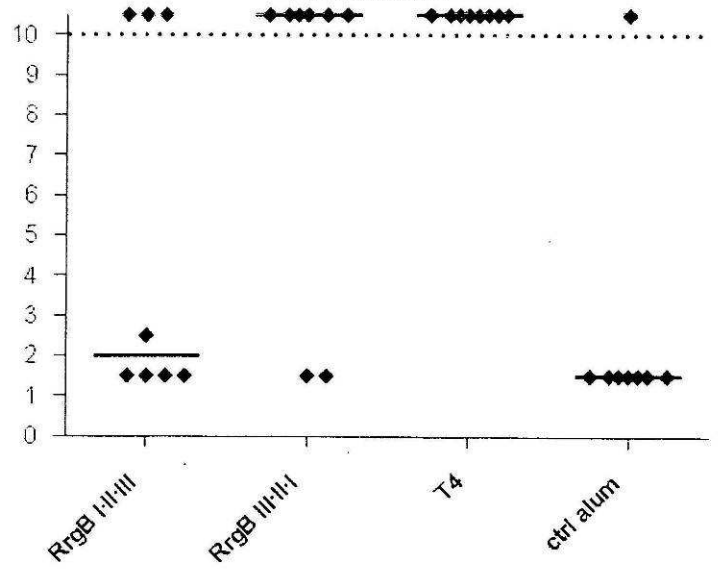


FIGURA 8

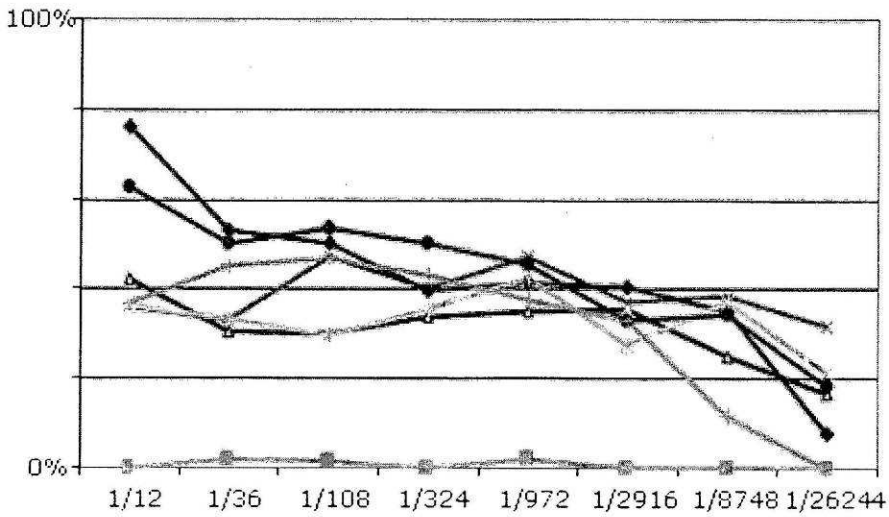


FIGURA 9

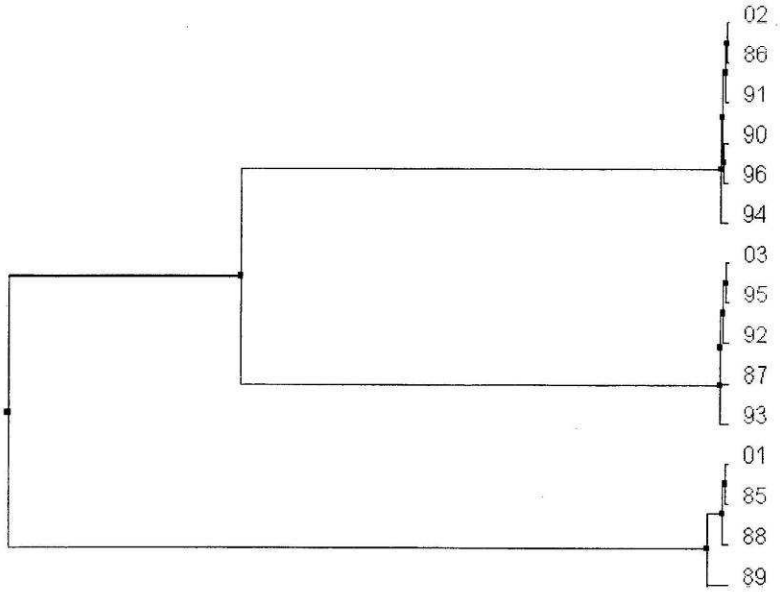


FIGURA 10

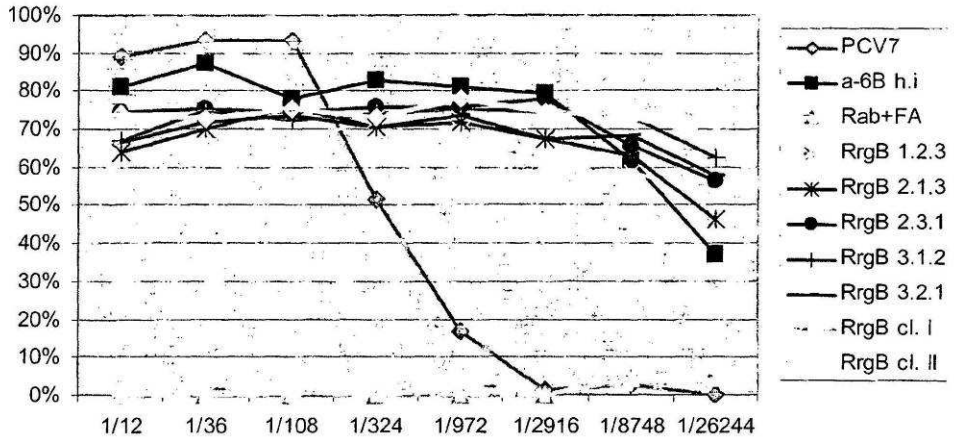


FIGURA 11

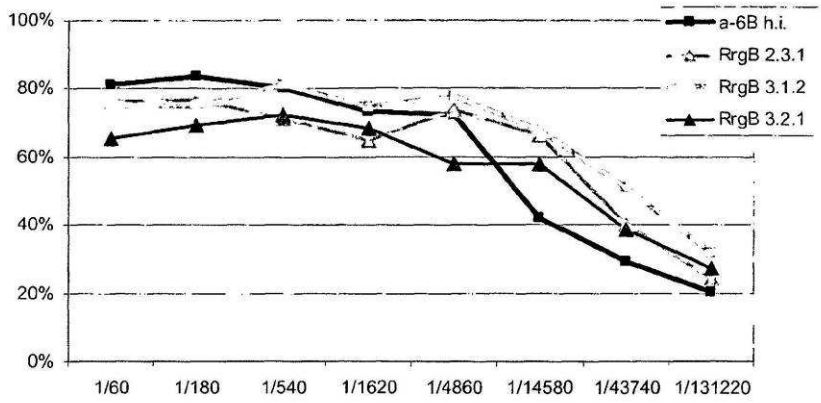


FIGURA 12

FIGURA 12A

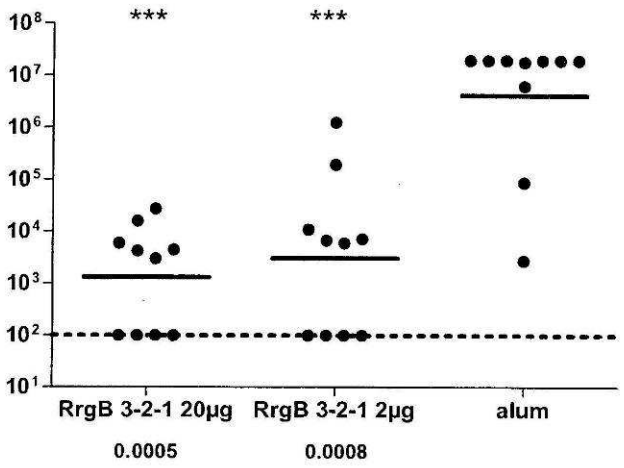


FIGURA 12B

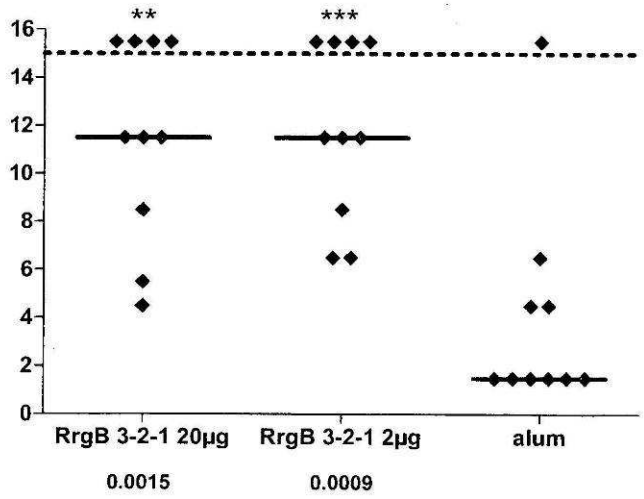


FIGURA 13

FIGURA 13A

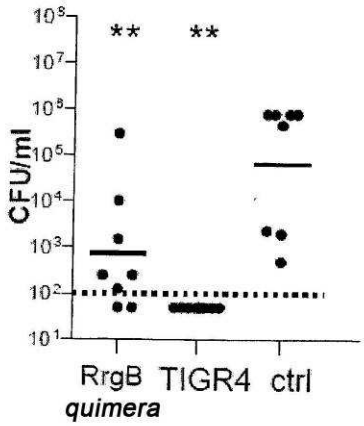


FIGURA 13B

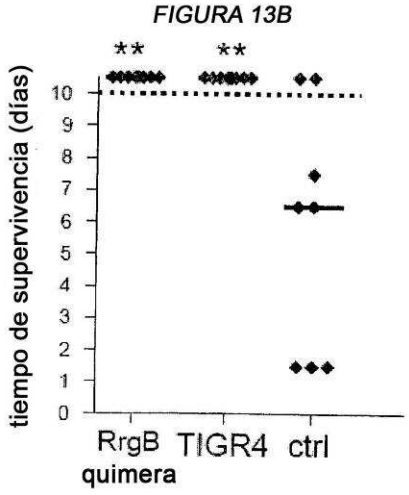


FIGURA 14

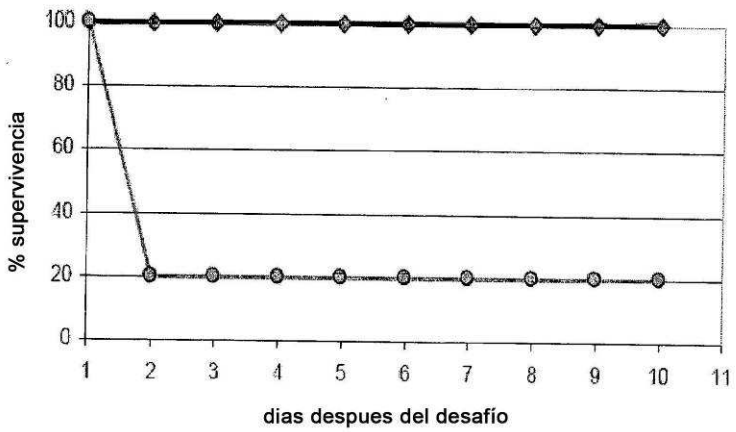


FIGURA 15

FIGURA 15A

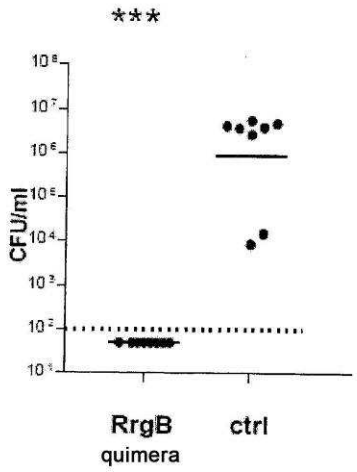


FIGURA 15B

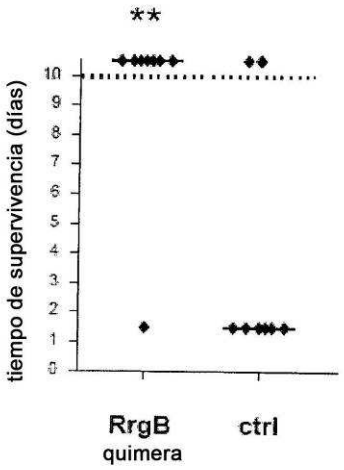


FIGURA 16

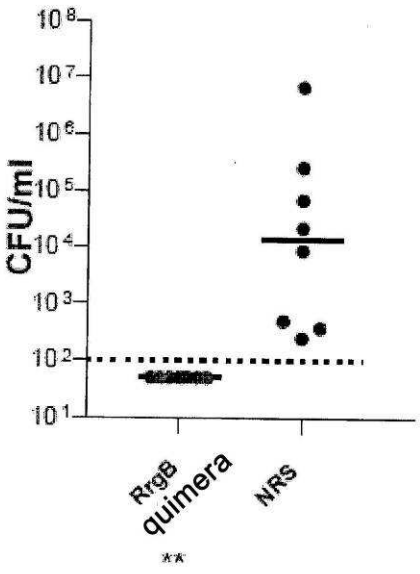


FIGURA 17

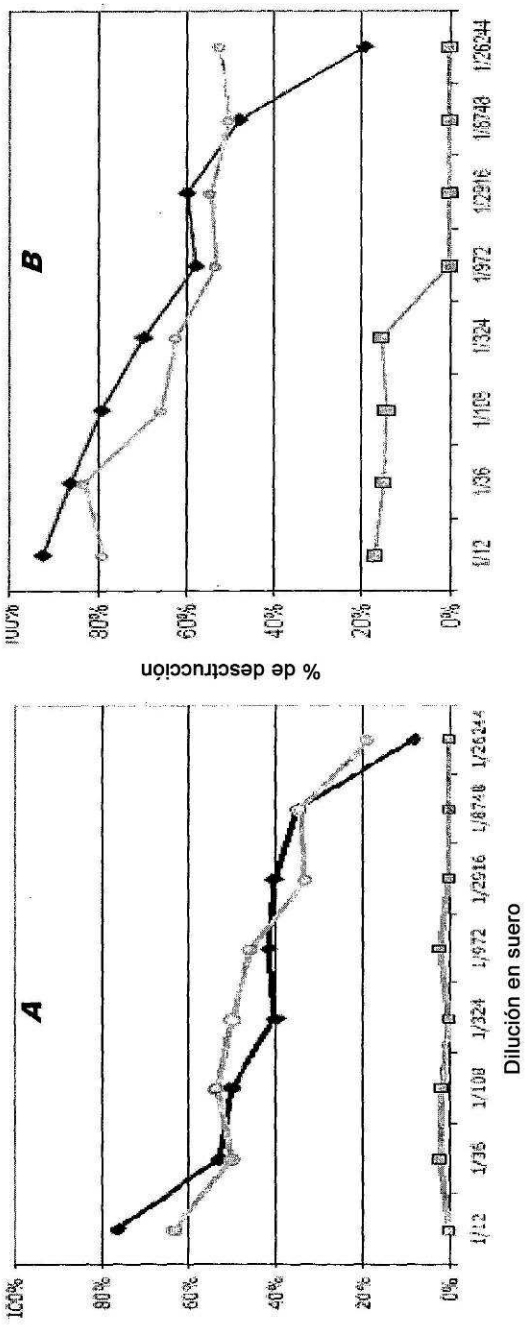

B
A
% de destrucción
100%
80%
60%
40%
20%
0%
1/12
1/36
1/108
1/324
1/972
1/2916
1/8748
1/26244
Dilución en suero

FIGURA 18

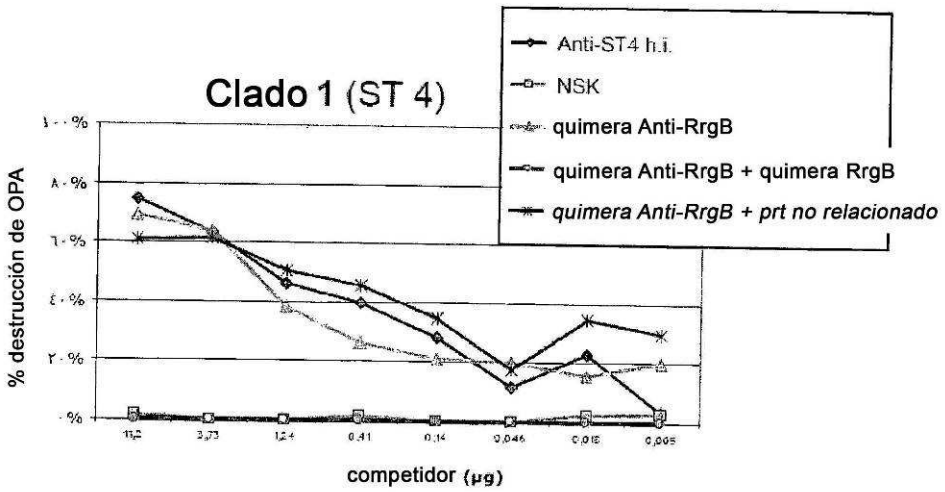


FIGURA 19

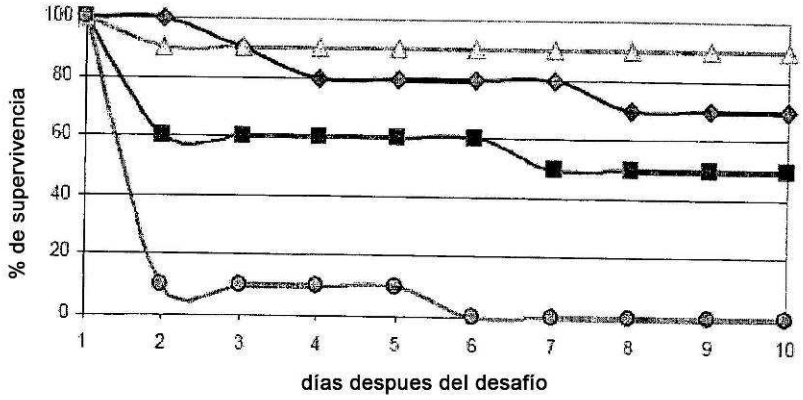


FIGURA 20

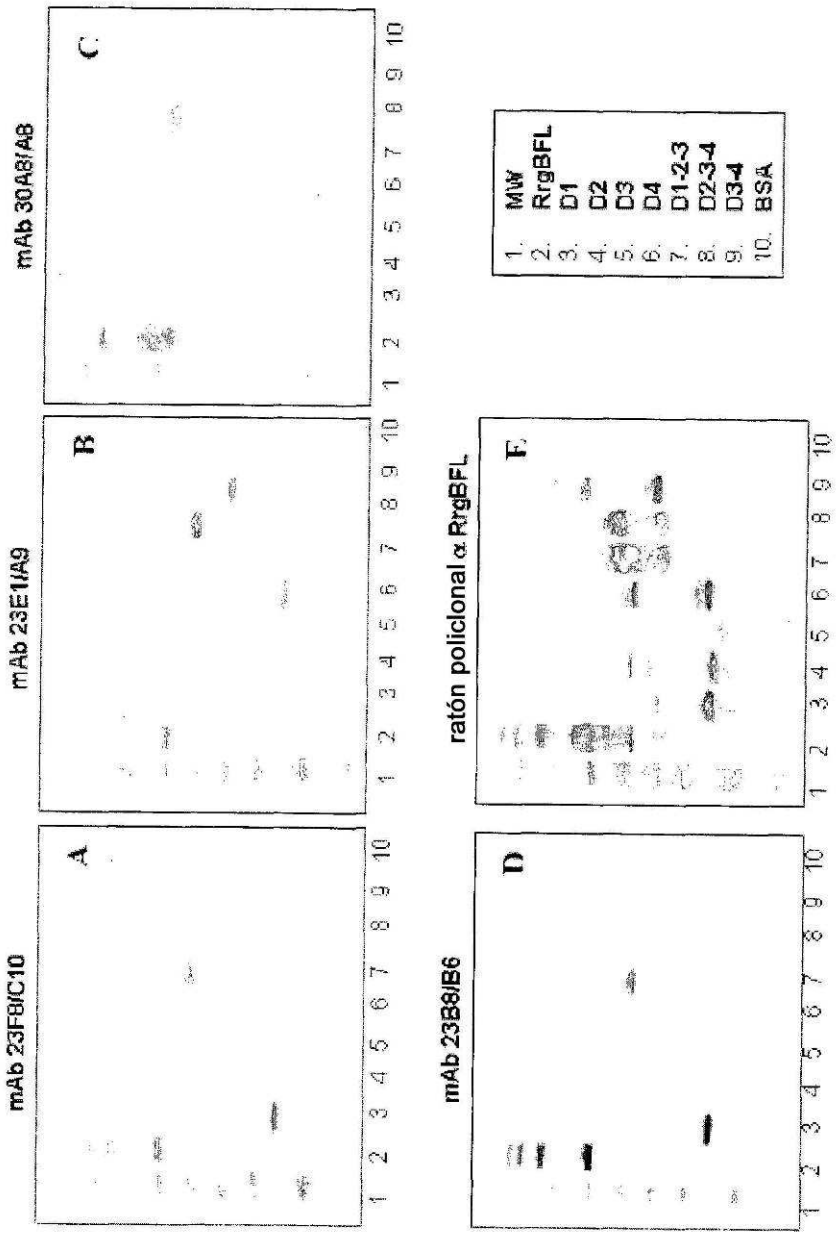

mAb 23F8/C10
A
mAb 23E1/A9
B
mAb 30A8/A8
C
ratón policlonal α RrgBFL
F
mAb 23B8/B6
D
1. MW
2. RrgBFL
3. D1
4. D2
5. D3
6. D4
7. D1-2-3
8. D2-3-4
9. D3-4
10. BSA

FIGURA 21

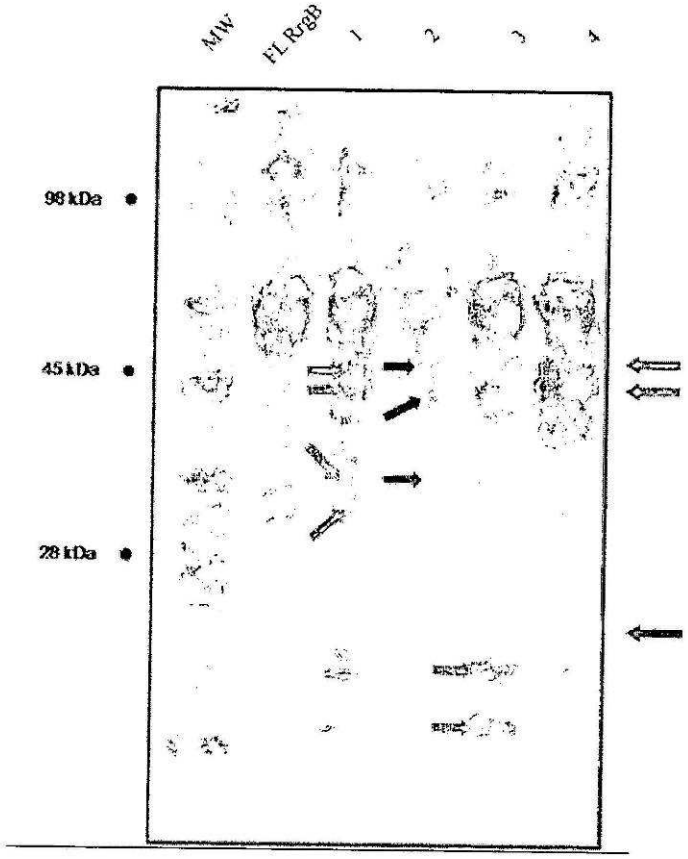


FIGURA 22

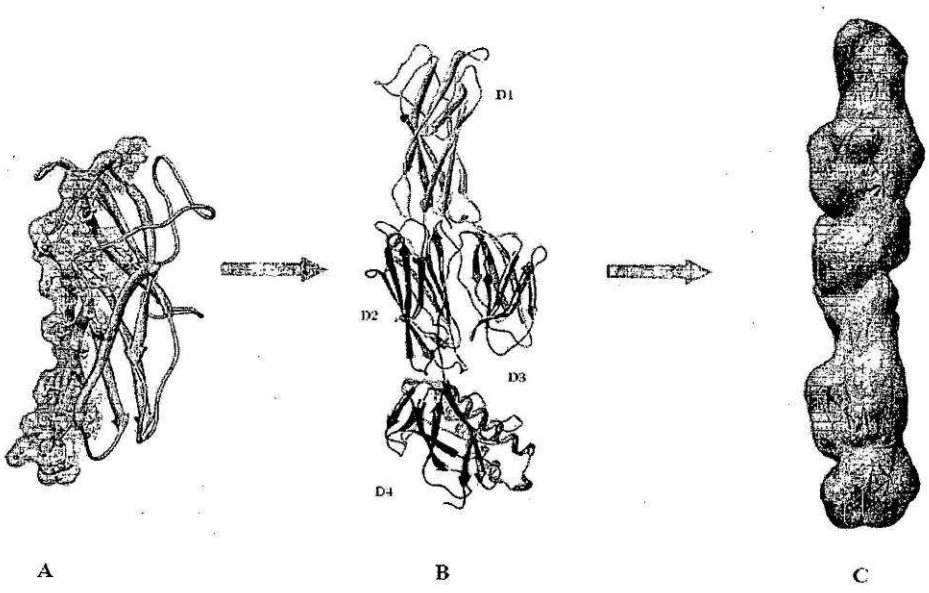
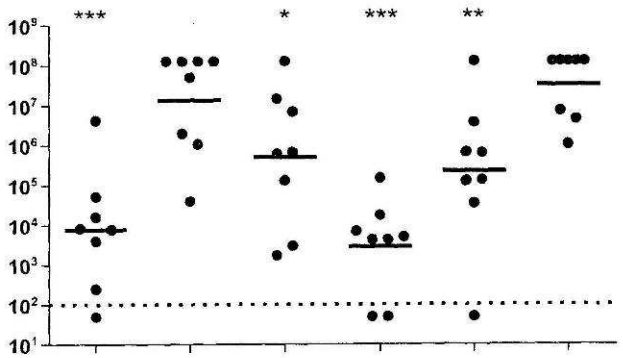


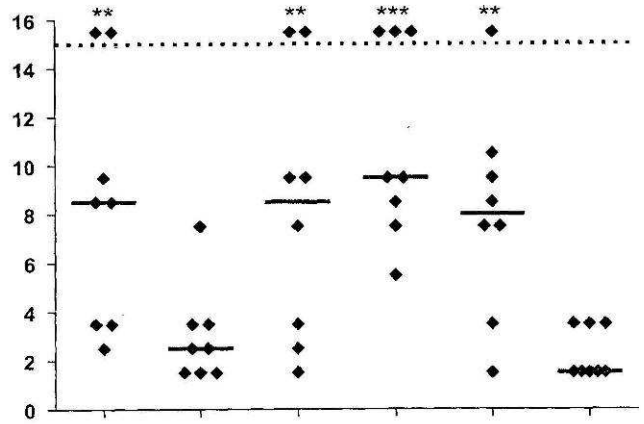
FIGURA 23

FIGURA 23A



U-test *(1 cola)* 0.0002	0.3227	0.0103	0.0005	0.0023	ref
U-test *(2 colas)*	ref			0.0499	
U-test *(2 colas)*		ref	0.0517		

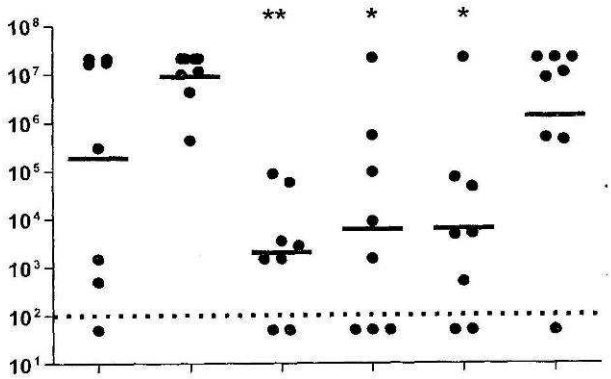
FIGURA 23B



0.0029	0.2466	0.0097	0.0004	0.0039	ref
	ref			0.0191	

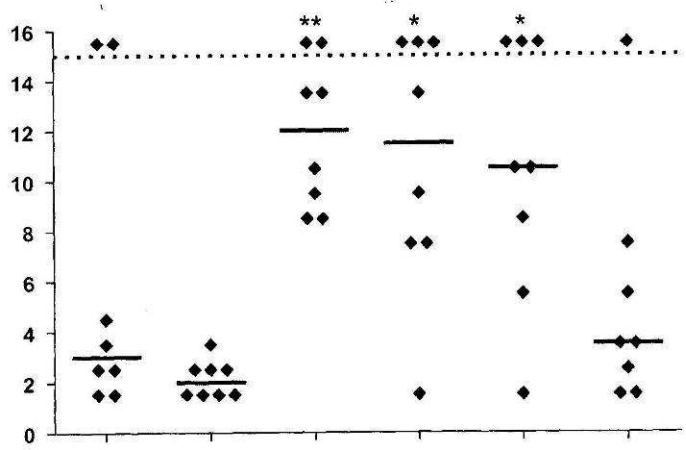
FIGURA 24

FIGURA 24A



U-test (1 cola)	0.2996	0.2310	**0.0049**	**0.0320**	**0.0227**	ref
U-test (2 colas)	ref			0.2663		
U-test (2 colas)		ref			**0.0074**	

FIGURA 24B



0.4788	0.0406	**0.0049**	**0.0285**	**0.0323**	ref
ref			0.1544		
	ref			**0.0064**	

FIGURA 25

FIGURA 25A

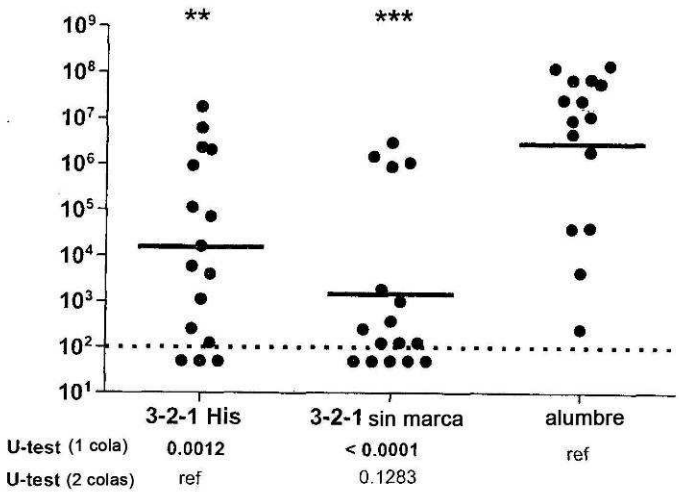


FIGURA 25B

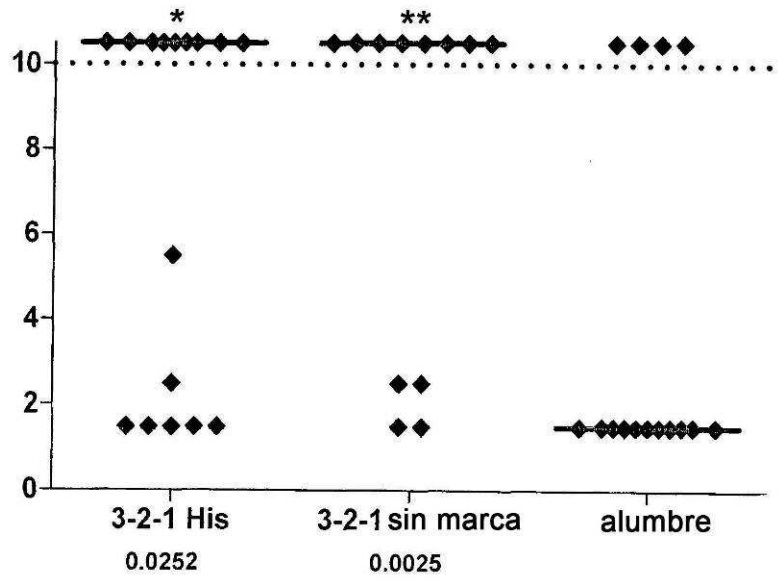


FIGURA 26

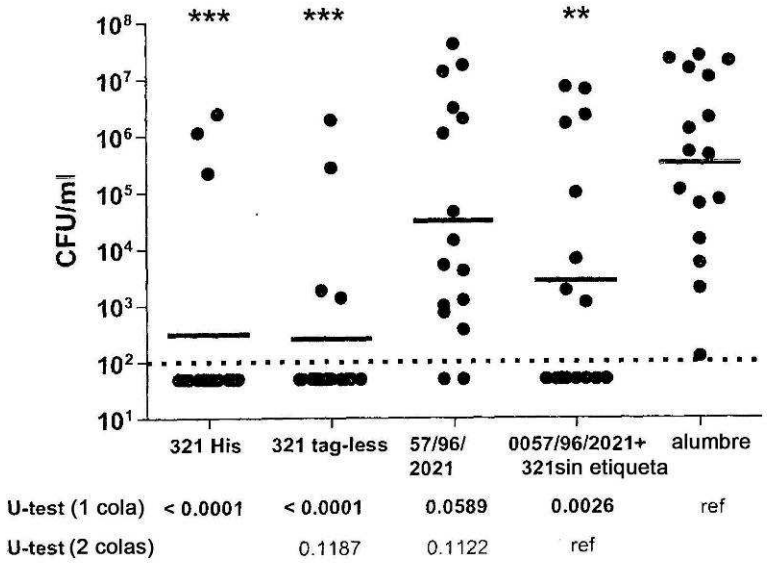

***
***
**
10^8
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
CFU/ml
321 His
321 tag-less
57/96/ 2021
0057/96/2021+ 321sin etiqueta
alumbre
U-test (1 cola) < 0.0001 < 0.0001 0.0589 0.0026 ref
U-test (2 colas) 0.1187 0.1122 ref

FIGURA 27

FIGURA 27A

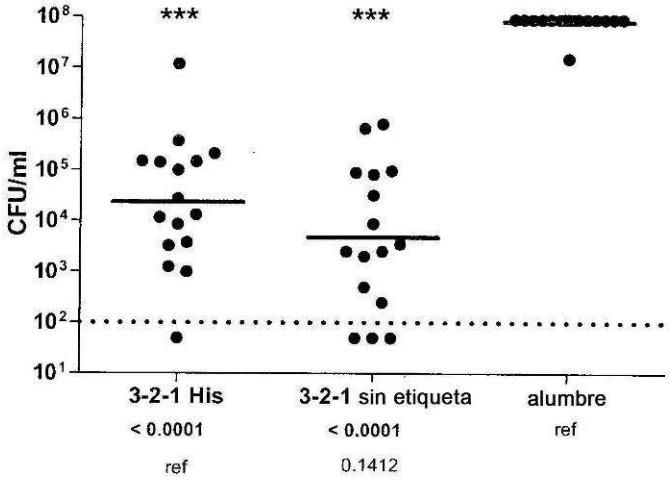


FIGURA 27B

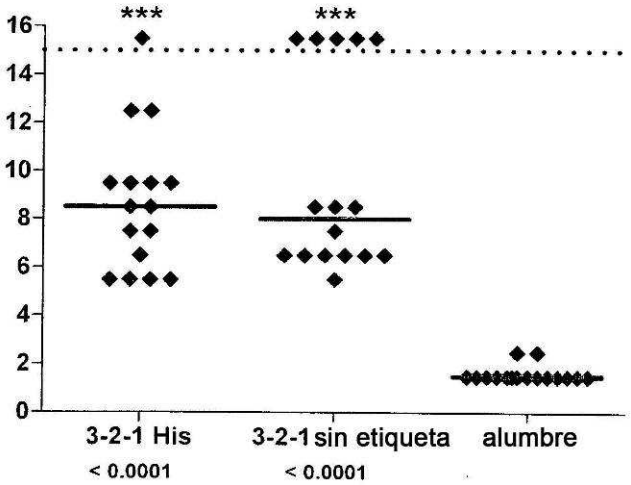


FIGURA 28

FIGURA 28A

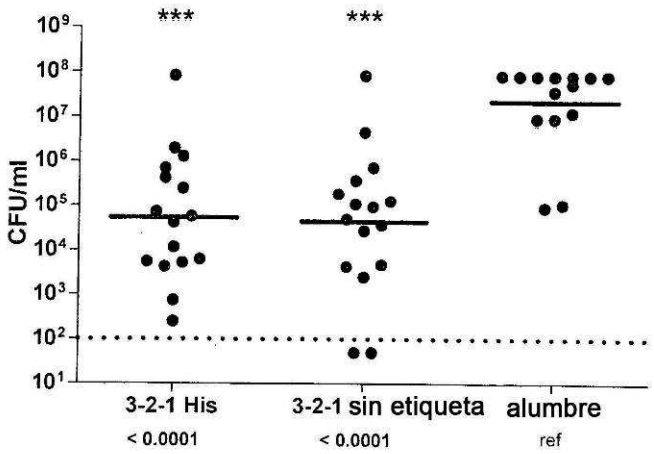


FIGURA 28B

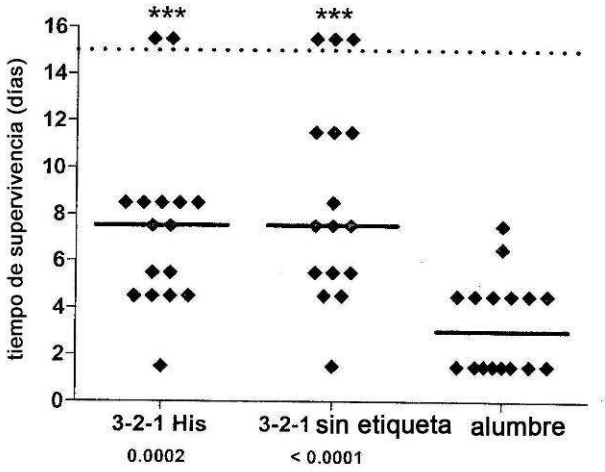


FIGURA 29

FIGURA 29A

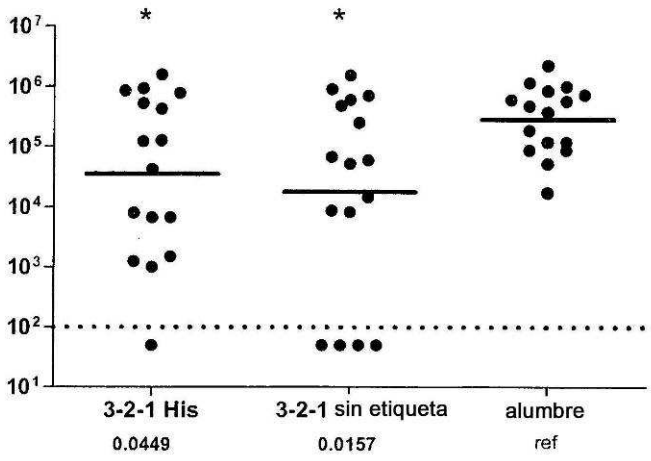


FIGURA 29B

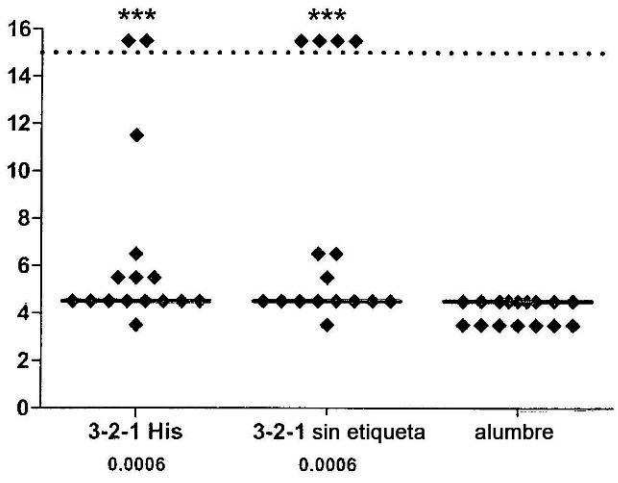


FIGURA 30

FIGURA 30A

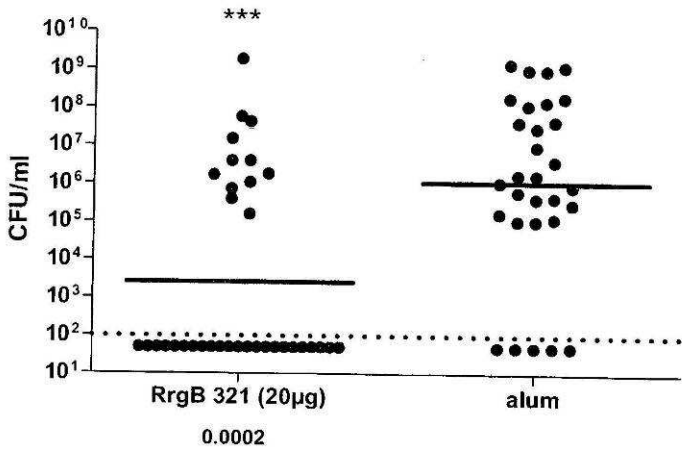


FIGURA 30B

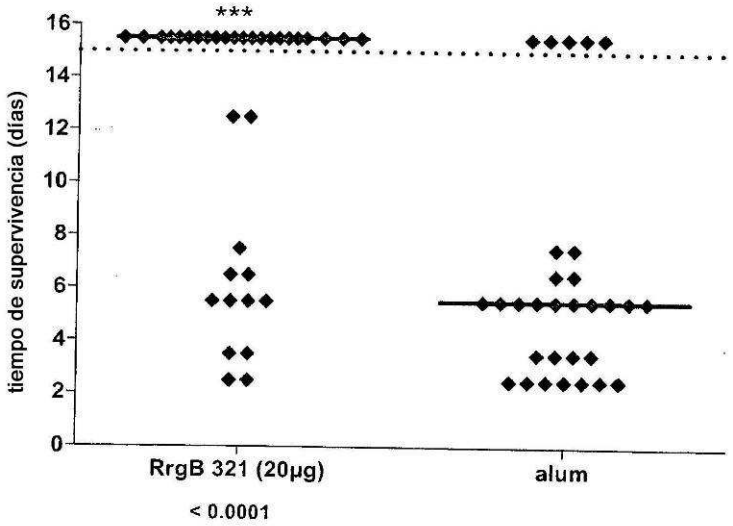


FIGURA 31

FIGURA 31A

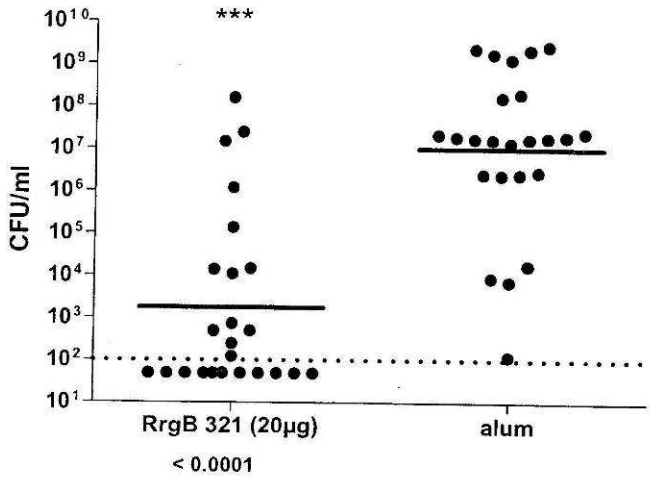


FIGURA 31B

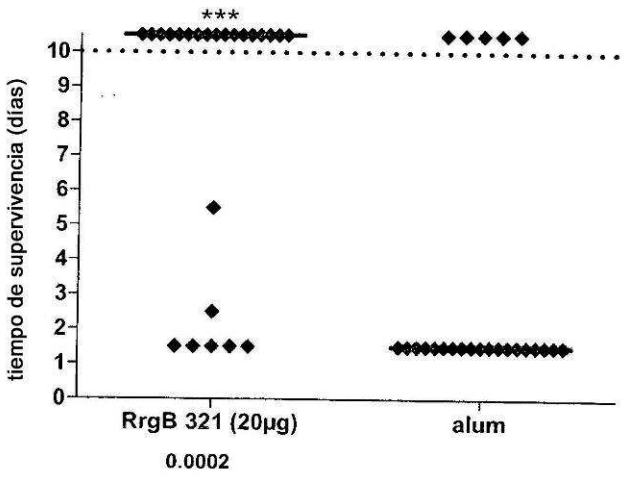


FIGURA 32

FIGURA 32A

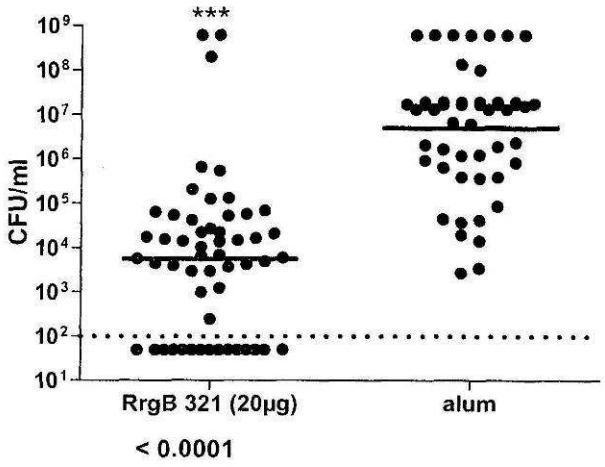


FIGURA 32B

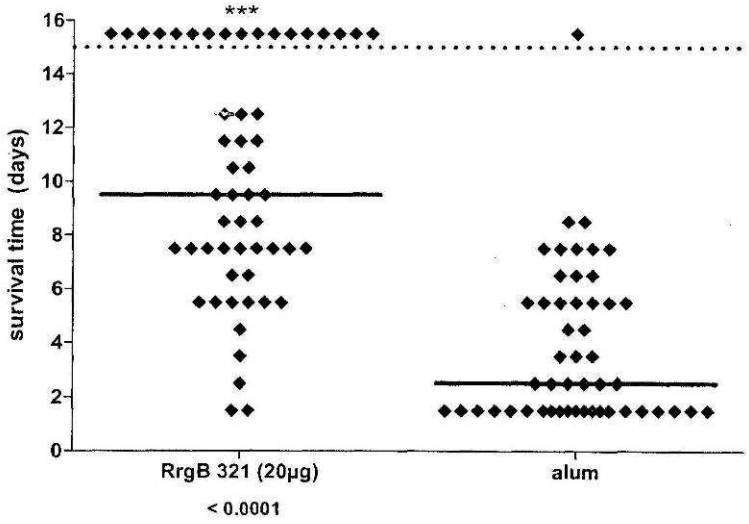


FIGURA 33

FIGURA 33A

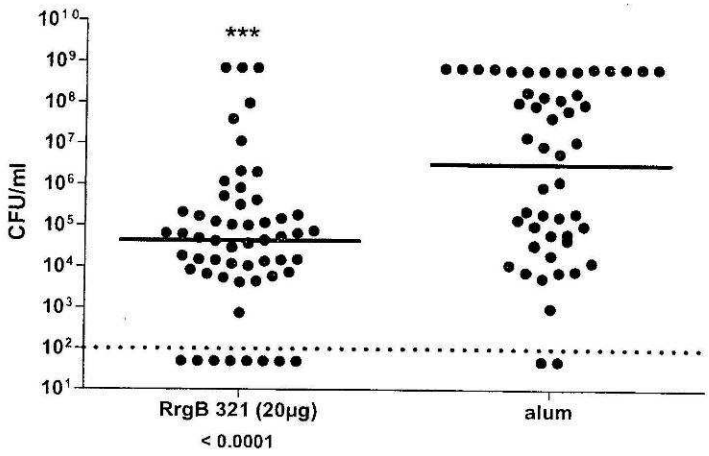


FIGURA 33B

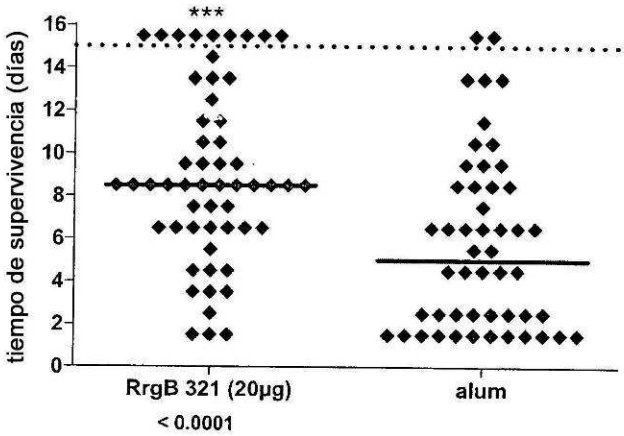


FIGURA 34

FIGURA 34A

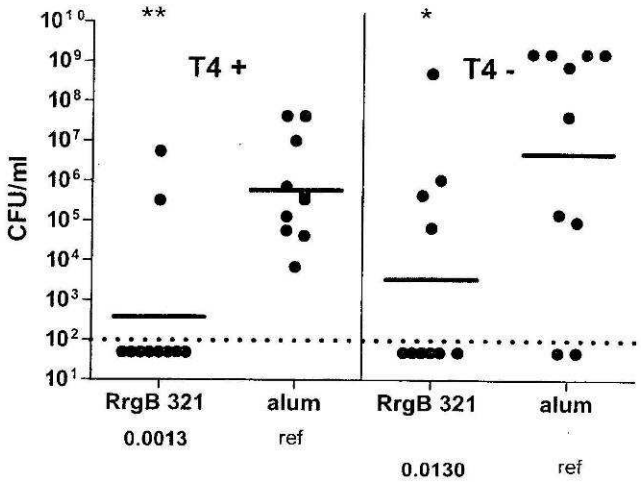
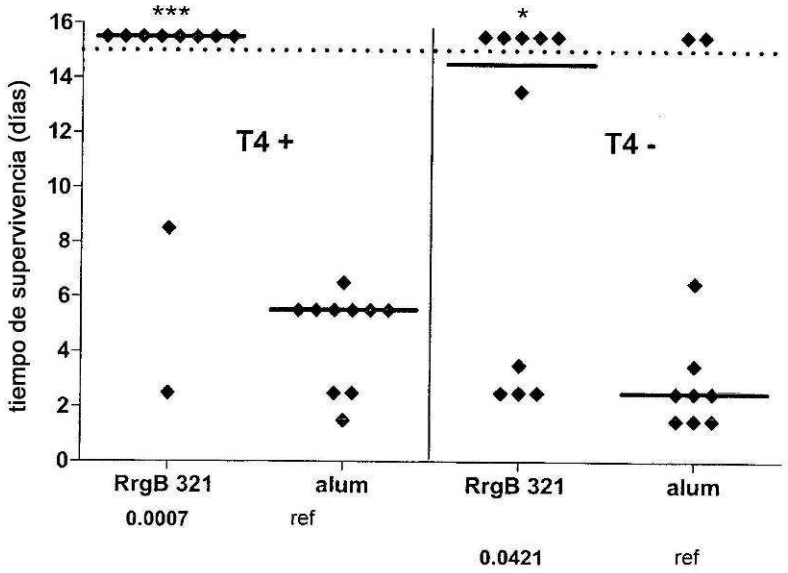


FIGURA 34B



% supervivencia 80 37.5

FIGURA 35

FIGURA 35A

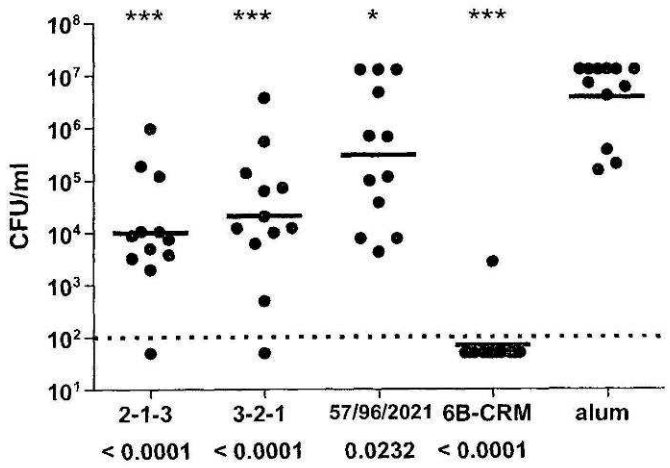


FIGURA 35B

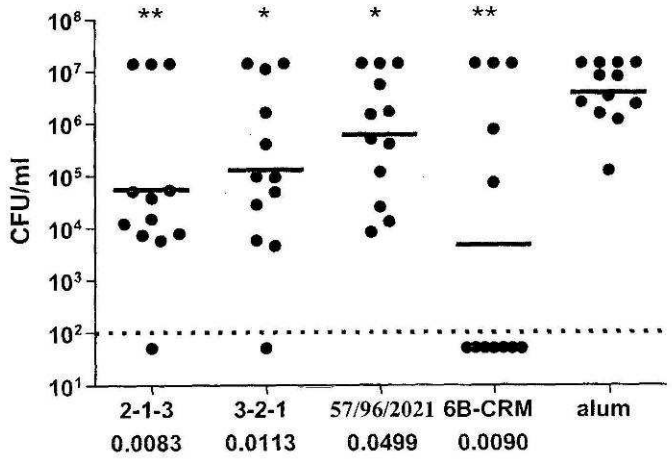
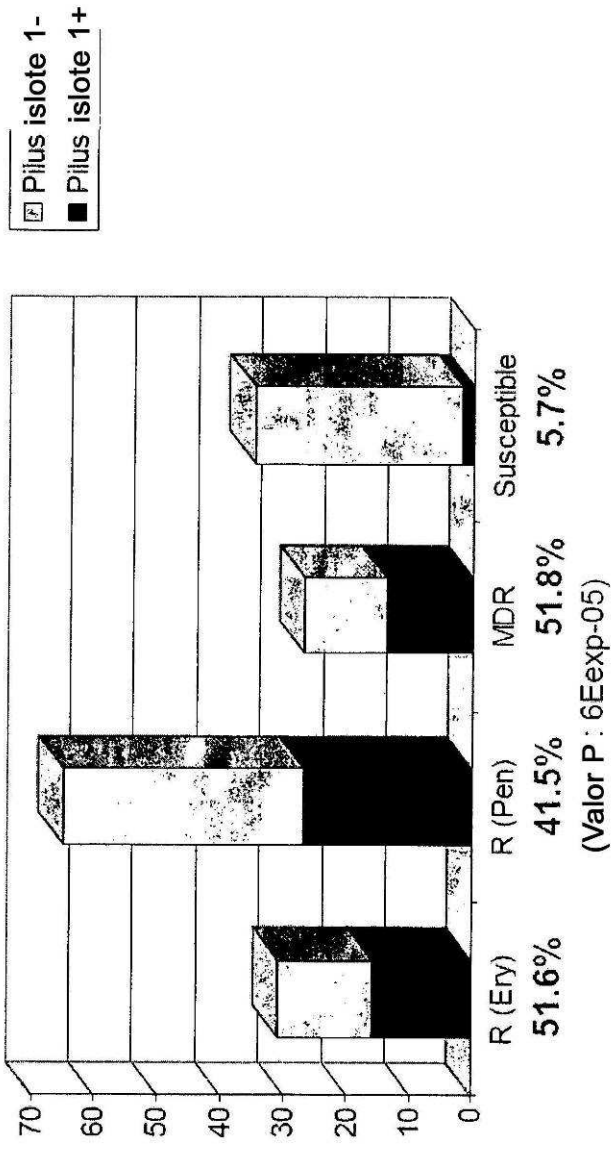


FIGURA 36


Pilus islote 1-
Pilus islote 1+
70
60
50
40
30
20
10
0
R (Ery)
51.6%
R (Pen)
41.5%
MDR
51.8%
Susceptible
5.7%
(Valor P : 6Eexp-05)