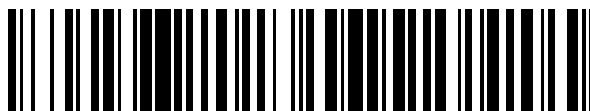


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 430**

51 Int. Cl.:

C07K 1/00 (2006.01)

C07K 2/00 (2006.01)

A61K 39/02 (2006.01)

A61K 39/095 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2002 E 10182590 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.12.2015 EP 2348036**

54 Título: **Nuevas composiciones inmunogénicas para la prevención y tratamiento de enfermedad meningocócica**

30 Prioridad:

11.10.2001 US 328101 P
30.08.2002 US 406934 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.02.2016

73 Titular/es:

WYETH HOLDINGS LLC (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017-5755, US

72 Inventor/es:

ZLOTNICK, GARY W.;
FLETCHER, LEAH D.;
FARLEY, JOHN;
BERNFELD, LIESEL A.;
ZAGURSKY, ROBERT J. y
METCALF, BENJAMIN J.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 561 430 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevas composiciones inmunogénicas para la prevención y tratamiento de enfermedad meningocócica

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a proteínas ORF2086 de *Neisseria* (Subfamilia A y Subfamilia B), que pueden aislarse de cepas bacterianas tales como las de especies de *Neisseria*, incluyendo cepas de *Neisseria meningitidis* (serogrupos A, B, C, D, W-135, X, Y, Z y 29E), *Neisseria gonorrhoeae* y *Neisseria lactamica*, así como partes inmunogénicas y/o equivalentes biológicos de dichas proteínas. La presente divulgación también se refiere a anticuerpos que se unen de forma inmunoespecífica con dichas proteínas, partes inmunogénicas y/o equivalentes biológicos. Además, la presente divulgación se refiere a polinucleótidos aislados que comprenden secuencias de
10 ácido nucleico que codifican cualquiera de las anteriores proteínas, partes inmunogénicas, equivalentes biológicos y/o anticuerpos. Adicionalmente, la presente divulgación se refiere a composiciones inmunogénicas y a su uso para prevenir, tratar y/o diagnosticar infección meningocócica causada por *N. meningitidis*, y en particular enfermedad meningocócica causada por *N. meningitidis* serogrupo B, así como a procedimientos para preparar dichas composiciones. La presente divulgación se refiere tanto a formas recombinantes como a formas aisladas de una
15 fuente natural, así como formas tanto lipidadas como no lipidadas.

Antecedentes de la invención

La meningitis meningocócica es una enfermedad devastadora que puede matar a niños y jóvenes adultos en un periodo de horas a pesar de la disponibilidad de antibióticos. Pizza y col., 2000, Science 287: 1816-1820. La meningitis se caracteriza como una inflamación de las meninges que da como resultado una cefalea intensa, fiebre,
20 pérdida de apetito, intolerancia a la luz y al sonido, rigidez de los músculos, especialmente en el cuello, y en casos graves convulsiones, vómitos y delirios que conducen a la muerte. Los síntomas de la meningitis meningocócica aparecen repentinamente y culminan en la septicemia meningocócica con su erupción hemorrágica característica. Un diagnóstico rápido y tratamiento inmediato con grandes dosis de antibióticos son críticos si se pretende que haya alguna probabilidad de supervivencia. 2000. Bantam Medical Dictionary, Tercera Edición 302.

25 La meningitis meningocócica está provocada por *Neisseria meningitidis* (el meningoco), una bacteria capsulada que se ha clasificado en varios serogrupos patógenos incluyendo A, B, C, D, W-135, X, Y, Z y 29E. Las cepas de serogrupo B de *N. meningitidis* son una causa importante de la enfermedad meningocócica en todo el mundo. Por ejemplo, se ha indicado en la bibliografía médica que el serogrupo B es responsable de aproximadamente el 50 % de las meningitis bacterianas en bebés y niños residentes en los Estados Unidos y Europa. No existe en la
30 actualidad ninguna vacuna para evitar la enfermedad meningocócica provocada por *N. meningitidis* Serogrupo B.

Desarrollar una composición inmunogénica para la prevención de la enfermedad meningocócica del serogrupo B ha sido un reto para los investigadores desde el trabajo de Goldschneider y col. hace más de 30 años. Goldschneider y col., 1969, J. Exp. Med 129(6): 1307-26; Goldschneider y col., 1969, J. Exp. Med 129(6): 1327-48; Gotschlich y col., 1969, J. Exp. Med. 129(6): 1385-95; y Gotschlich y col., 1969, J. Exp. Med. 129(6): 1367-84. A diferencia de la enfermedad del serogrupo A, que prácticamente ha desaparecido de Norteamérica después de la II Guerra Mundial
35 Achtman, M., 1995, Trends in Microbiology 3(5): 186-92, la enfermedad provocada por los organismos del serogrupo B y C sigue siendo endémica en gran parte del mundo económicamente desarrollado. La incidencia de la enfermedad varía de <1/100.000 cuando la enfermedad es poco habitual hasta 200/100.000 en poblaciones de alto riesgo durante epidemias.

40 Se han desarrollado vacunas basándose en conjugados de polisacáridos frente a *N. meningitidis* serogrupos A y C y parecen ser eficaces en la prevención de la enfermedad. En la actualidad, está disponible una composición inmunogénica compuesta de polisacárido capsular de los serogrupos A, C, Y, y W-135. Ambrosch y col., 1983, Immunogenicity and side-effects of a new tetravalent. Bulletin of the World Health Organization 61(2): 317-23. Sin embargo, esta composición inmunogénica induce una respuesta inmunitaria independiente de linfocitos T, no es eficaz en niños pequeños y no proporciona cobertura para cepas de serogrupo B, que provocan más del 50 % de la enfermedad meningocócica.
45

Otros han intentado también desarrollar composiciones inmunogénicas usando polisacáridos capsulares. Recientemente, se han licenciado para su uso en Europa composiciones inmunogénicas para enfermedad de serogrupo C preparadas conjugando el material capsular de serogrupo C con proteínas. Sin embargo, la cápsula del serogrupo B puede no ser adecuada como un candidato a vacuna porque el polisacárido de la cápsula está compuesto de ácido polisialílico que tiene similitud con restos de carbohidratos en tejidos neurales humanos en desarrollo. Este resto de azúcar se reconoce como un autoantígeno y es por lo tanto poco inmunogénico en seres humanos.
50

Se han desarrollado proteínas de membrana (OMP) como antígenos de vacuna alternativos para enfermedad de serogrupo B. La unión de anticuerpo monoclonal con las dos regiones variables de PorA define el esquema de serosubtipación para meningococos. Las proteínas PorA actúa por lo tanto como los antígenos de serosubtipación (Abdillahi y col., 1988, Microbial Pathogenesis 4(1): 27-32) para cepas meningocócicas y se están investigando activamente como componentes de una composición inmunogénica del serogrupo B (Poolman, 1996, Adv. Exp.
55

Med. Biol. 397: 73-7), ya que pueden inducir anticuerpos bactericidas (Saukkonen, 1987, Microbial Pathogenesis 3(4): 261-7). Se cree que los anticuerpos bactericidas son un indicador de protección y cualquier nueva composición inmunogénica candidata debería inducir estos anticuerpos funcionales.

5 Los estudios en seres humanos así como animales indican que el antígeno de serosubtipación, PorA, induce anticuerpos bactericidas. Sin embargo, la respuesta inmunitaria a Por A es en general específica de serosubtipo. En particular, los datos de serosubtipación indican que una composición inmunogénica hecha de PorA puede requerir un PorA para cada serosubtipo para cubrir por dicha composición inmunogénica, quizás hasta de seis a nueve. Por lo tanto, serán necesarios 6-9 PorA para cubrir el 70-80 % de las cepas de serogrupo B. Por lo tanto, la naturaleza variable de esta proteína requiere una composición de vacuna multivalente para proteger frente a un número suficiente de aislados clínicos de serosubtipo meningocócicos.

10 El desarrollo de una composición inmunogénica para meningococos del serogrupo B ha sido tan difícil que recientemente varios grupos han secuenciado los genomas de cepas que representan ambos serogrupos A y B para ayudar a identificar nuevos candidatos a composiciones inmunogénicas. Tettelin, 2000, Science, 287(5459): 1809-15; Pizza y col., 2000, Science 287: 1816-1820. La identificación de nuevos candidatos a composición inmunogénica, incluso con el conocimiento del genoma de *Neisseria*, es un procedimiento difícil para el que no existen en la actualidad algoritmos matemáticos adecuados. De hecho, un informe reciente indica que a pesar de identificar cientos de fases abiertas de lectura ("ORF") que contienen dominios transmembrana teóricos, los problemas con la expresión, purificación e inducción de anticuerpos tensioactivos y funcionalmente activos han conducido a los investigadores a solamente siete candidatos para una composición inmunogénica meningocócica de serogrupo B. Véase misma referencia. Uno de estos se conocía previamente.

En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de composiciones inmunogénicas que (1) induzcan anticuerpos bactericidas para múltiples cepas de *Neisseria*; (2) reaccionen con la superficie de múltiples cepas; (3) confieran protección pasiva contra una exposición en vivo; y/o (4) eviten la colonización.

Sumario de la invención

25 Para cumplir estas y otras necesidades, y a la vista de sus fines, la presente invención proporciona proteínas ORF2086 de *Neisseria* ("proteínas 2086"), incluyendo proteínas de la Subfamilia A 2086 y proteínas de la Subfamilia B 2086. Cada una de las proteínas 2086 son proteínas que pueden aislarse de cepas de *Neisseria* nativas, incluyendo cepas de *Neisseria meningitidis* (serogrupos A, B, C, D, W-135, X, Y, Z y 29E), *Neisseria gonorrhoeae*, y *Neisseria lactamica*. Las proteínas 2086 pueden prepararse también usando tecnología recombinante.

30 La presente invención, como se define en las reivindicaciones adjuntas incluye composiciones, composiciones inmunogénicas y su uso en la prevención, tratamiento de infección meningocócica y, en particular, enfermedad meningocócica provocada por *N. meningitidis*, así como procedimientos para preparar dichas composiciones. Las proteínas 2086 del presente documento incluyen formas recombinantes y formas aisladas de una fuente natural, así como formas tanto lipidadas como no lipidadas.

35 La presente invención proporciona inesperada y provechosamente composiciones que (1) inducen anticuerpos bactericidas para múltiples cepas de *Neisseria*, tales como cepas de *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae* y/o *N. lactamica*; (2) reaccionan con la superficie de múltiples cepas; (3) confieren protección pasiva contra una exposición en vivo; y/o (4) evitan la colonización, así como procedimientos para usar dichas composiciones y procedimientos para preparar dichas composiciones. Se describen a continuación diversas realizaciones de la invención.

Breve descripción de los dibujos

La FIG 1A representa un gel de SDS-PAGE que representa las dos proteínas principales de las fracciones proteicas obtenidas de los experimentos para identificar extracto de proteínas de membrana de *Neisseria* que es capaz de inducir anticuerpos bactericidas contra cepas heterólogas.

45 La FIG. 1B representa los resultados de los experimentos de la identificación de las dos proteínas principales por análisis de componentes de Flujo Continuo TMAE por digestión por proteasa y secuenciación N-terminal de fase inversa.

La FIG. 2 representa el esquema de purificación y la homogeneidad como se determina por SDS-PAGE de rLP2086.

50 La FIG. 3 representa los resultados de los experimentos de la identificación de las dos proteínas principales y de una proteína menor por análisis de componentes de Flujo Continuo TMAE por EM-LC/EM y el SDS-PAGE correspondiente.

La FIG. 4 es un gel de SDS-PAGE de la expresión recombinante de proteína 2086.

La FIG. 5 es un diagrama esquemático del plásmido pPX7340, como se describe en los ejemplos del presente documento.

La FIG. 6 es un diagrama esquemático del plásmido pPX7328, como se describe en los ejemplos del presente documento.

La FIG. 7 es un diagrama esquemático del plásmido pPX7343, como se describe en los ejemplos del presente documento.

5 La FIG. 8 ilustra regiones N terminales del gen 2086 de diversas cepas.

La FIG. 9A es un diagrama de flujo que muestra las etapas preliminares en la identificación de un componente inmunogénico en una cepa de *Neisseria*.

La FIG. 9B es un diagrama de flujo que muestra las etapas finales en la identificación de un componente inmunogénico en una cepa de *Neisseria*.

10 La FIG. 10A es un diagrama esquemático del promotor inducible por arabinosa pBAD que conduce a la expresión de la proteína de fusión ORF2086/señal P4 para expresar una forma lipídada de rP2086 como se describe en los ejemplos del presente documento.

La FIG. 10B es un diagrama esquemático del vector pET9a-T7 para expresión recombinante de la forma no lipídada de ORF2086.

15 La FIG. 11A es una fotografía que representa lisados celulares completos de *E. coli* B que expresan la proteína rLP2086.

La FIG. 11B es una fotografía que representa lisados celulares completos de *E. coli* B que expresan la proteína rP2086.

20 La FIG. 12 es un árbol filogenético que muestra la organización de las subfamilias y grupos de proteínas ORF2086.

La FIG. 13 es una ilustración gráfica de los datos de ELISA de células completas para los antisueros de Subfamilia A de rLP2086.

La FIG. 14 es una ilustración gráfica de datos de ELISA de células completas para los antisueros de Subfamilia B de rLP2086.

25 La FIG. 15 es una ilustración gráfica de los resultados del estudio de mezcla de rLP2086 – Títulos de WCE.

La FIG. 16 es una ilustración gráfica de los resultados del estudio de mezcla de rLP2086/rPorA – Títulos de WCE.

La FIG. 17 es una Transferencia de Western que muestra reactividad de antisueros de ratón de rLP2086 para lisados celulares completos de *N. meningitidis* de Subfamilia B P2086.

30 La FIG. 18 es una Transferencia de Western que muestra reactividad de antisueros de ratón de rLP2086 para lisados celulares completos de *N. lactamica* y *N. meningitidis* de Subfamilia A P2086.

Sumario de secuencias

SEC ID N° para secuencias estudiadas:

35 SEC ID N° 1: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L3 6275 cuando se combina con una secuencia líder nativa.

SEC ID N° 2: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L3 6275 preparada usando una secuencia líder nativa.

SEC ID N° 3: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de L3 6275 cuando se combina con una secuencia líder P4.

40 SEC ID N° 4: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L3 6275 preparada usando una secuencia líder P4.

SEC ID N° 5: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L3 6275.

SEC ID N° 6: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L3 6275.

45 SEC ID N° 7: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC2369 cuando se combina con una secuencia líder nativa.

ES 2 561 430 T3

- SEC ID N° 8: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC2369 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 9: secuencia de ácido nucleico para codificar la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de CDC2369 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 5 SEC ID N° 10: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC2369 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 11: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC2369.
- SEC ID N° 12: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC2369.
- 10 SEC ID N° 13: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1034 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 14: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1034 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 15: secuencia de ácido nucleico para codificar la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de CDC1034 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 15 SEC ID N° 16: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1034 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 17: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1034.
- 20 SEC ID N° 18: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1034.
- SEC ID N° 19: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L4 891 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 20: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L4 891 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 25 SEC ID N° 21: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos de la proteína 2086 madura de L4 891 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 22: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L4 891 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 23: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L4 891.
- 30 SEC ID N° 24: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L4 891.
- SEC ID N° 25: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa B16B6 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 26: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa B16B6 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 35 SEC ID N° 27: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de B16B6 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 28: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa B16B6 preparada usando una secuencia líder P4.
- 40 SEC ID N° 29: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa B16B6.
- SEC N° 30: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa B16B6.
- SEC ID N° 31: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa W135 (ATCC35559) cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 45 SEC ID N° 32: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa W135 (ATCC35559) preparada usando una secuencia líder nativa.

ES 2 561 430 T3

- SEC ID N° 33: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de W135 (ATCC35559) cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 34: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa W135 (ATCC35559) preparada usando una secuencia líder P4.
- 5 SEC ID N° 35: secuencia de ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa W135 (ATCC35559).
- SEC ID N° 36: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa W135 (ATCC35559).
- SEC ID N° 37: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa C11 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 10 SEC ID N° 38: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa C11 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 39: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de C11 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 15 SEC ID N° 40: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa C11 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 41: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa C11.
- SEC ID N° 42: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa C11.
- 20 SEC ID N° 43: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa Y (ATCC35561) cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 44: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa Y (ATCC35561) preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 45: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa de Y (ATCC35561) cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 25 SEC ID N° 46: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa Y (ATCC35561) preparada usando una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 47: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa de Y (ATCC35561).
- SEC ID N° 48: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa Y (ATCC35561).
- 30 SEC ID N° 49: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250732 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 50: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250732 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 35 SEC ID N° 51: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa de M98 250732 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 52: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250732 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 53: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa de M98 250732.
- 40 SEC ID N° 54: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250732.
- SEC ID N° 55: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa de M98 250771 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 56: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250771 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 45 SEC ID N° 57: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de M98 250771 cuando se combina con una secuencia líder P4.

ES 2 561 430 T3

- SEC ID N° 58: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250771 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 59: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa de M98 250771.
- 5 SEC ID N° 60: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250771.
- SEC ID N° 61: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa de CDC1135 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 62: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1135 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 10 SEC ID N° 63: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de CDC1135 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 64: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1135 preparada usando una secuencia líder P4.
- 15 SEC ID N° 65: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa de CDC 1135.
- SEC ID N° 66: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC 1135.
- SEC ID N° 67: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa de M97 252153 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 20 SEC ID N° 68: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252153 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 69: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de M97 252153 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 70: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252153 preparada usando una secuencia líder P4.
- 25 SEC ID N° 71: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252153.
- SEC ID N° 72: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252153.
- SEC ID N° 73: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1610 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 30 SEC ID N° 74: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1610 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 75: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de CDC1610 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 35 SEC ID N° 76: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1610 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 77: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC 1610.
- SEC ID N° 78: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1610.
- 40 SEC ID N° 79: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC 1492 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 80: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC 1492 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 81: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de CDC1492 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 45 SEC ID N° 82: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC 1492 preparada usando una secuencia líder P4.

ES 2 561 430 T3

- SEC ID N° 83: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC 1492.
- SEC ID N° 84: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC 1492.
- 5 SEC ID N° 85: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L8 M978 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 86: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L8 M978 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 87: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de L8 M978 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 10 SEC ID N° 88: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L8 M978 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 89: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L8 M978.
- SEC ID N° 90: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L8 M978.
- 15 SEC ID N° 91: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252988 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 92: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252988 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 93: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de M97 252988 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 20 SEC ID N° 94: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252988 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 95: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252988.
- 25 SEC ID N° 96: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252988.
- SEC ID N° 97: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252697 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 98: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252697 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 30 SEC ID N° 99: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de M97 252697 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 100: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252697 preparada usando una secuencia líder P4.
- 35 SEC ID N° 101: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252697.
- SEC ID N° 102: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252697.
- SEC ID N° 103: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 6557 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 104: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 6557 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 40 SEC ID N° 105: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de 6557 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 106: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 6557 preparada usando una secuencia líder P4.
- 45 SEC ID N° 107: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 6557.

ES 2 561 430 T3

- SEC ID N° 108: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 6557.
- SEC ID N° 109: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 2996 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 5 SEC ID N° 110: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 2996 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 111: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de 2996 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 112: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 2996 preparada usando una secuencia líder P4.
- 10 SEC ID N° 113: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 2996.
- SEC ID N° 114: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 2996.
- SEC ID N° 115: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252976 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 15 SEC ID N° 116: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252976 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 117: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos de la proteína 2086 madura de M97 252976 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEC ID N°: 118: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252976 preparada usando una secuencia líder P4.
- 20 SEC ID N° 119: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252976.
- SEC ID N° 120: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252976.
- SEC ID N° 121: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 251854 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 25 SEC ID N° 122: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 251854 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 123: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de M97 251854 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 30 SEC ID N° 124: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 251854 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 125: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 251854.
- SEC ID N° 126: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 251854.
- 35 SEC ID N° 127: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1521 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 128: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1521 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 129: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de CDC1521 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 40 SEC ID N° 130: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1521 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 131: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1521.
- 45 SEC ID N°: 132: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1521.

ES 2 561 430 T3

- SEC ID N° 133: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250622 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 134: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250622 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 5 SEC ID N° 135: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de M98 250622 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 136: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250622 preparada usando una secuencia líder P4.
- 10 SEC ID N° 137: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250622.
- SEC ID N° 138: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250622.
- SEC ID N° 139: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 870446 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 15 SEC ID N° 140: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 870446 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 141: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de 870446 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 142: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 870446 preparada usando una secuencia líder P4.
- 20 SEC ID N° 143: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 870446.
- SEC ID N° 144: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 870446.
- SEC ID N° 145: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 253248 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 25 SEC ID N° 146: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 253248 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 147: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de M97 253248 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 30 SEC ID N° 148: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 253248 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 149: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 253248.
- SEC ID N° 150: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 253248.
- 35 SEC ID N° 151: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250809 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 152: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250809 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 153: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de M98 250809 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 40 SEC ID N° 154: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250809 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 155: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250809.
- SEC ID N° 156: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250809.
- 45 SEC ID N° 157: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L5 M981 cuando se combina con una secuencia líder nativa.

ES 2 561 430 T3

- SEC ID N° 158: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L5 M981 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 159: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de L5 M981 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 5 SEC ID N° 160: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L5 M981 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 161: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L5 M981.
- SEC ID N° 162: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L5 M981.
- 10 SEC ID N° 163: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa NMB cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 164: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa NMB preparada usando una secuencia líder nativa.
- 15 SEC ID N° 165: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de NMB cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 166: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa NMB preparada usando una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 167: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa NMB.
- 20 SEC ID N° 168: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa NMB.
- SEC ID N° 169: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250572 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 170: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250572 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 25 SEC ID N° 171: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de M98 250572 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 172: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250572 preparada usando una secuencia líder P4.
- 30 SEC ID N° 173: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250572.
- SEC ID N° 174: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250572.
- SEC ID N° 175: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa A4 Sanford; M97 251836 PARTE; M97 251957; M97 251985; M97 252060; M97 251870; M97 251994; M98 250024; M97 251905; M97 251876; M97 251898; o M97 251830 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 35 SEC ID N° 176: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa A4 Sanford; M97 251836 PARTE; M97 251957; M97 251985; M97 252060; M97 251870; M97 251994; M98 250024; M97 251905; M97 251876; M97 251898; o M97 251830 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 177: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de A4 Sanford; M97 251836 PARTE; M97 251957; M97 251985; M97 252060; M97 251870; M97 251994; M98 250024; M97 251905; M97 251876; M97 251898; o M97 251830 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 40 SEC ID N° 178: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa A4 Sanford; M97 251836 PARTE; M97 251957; M97 251985; M97 252060; M97 251870; M97 251994; M98 250024; M97 251905; M97 251876; M97 251898; o M97 251830 preparada usando una secuencia líder P4.
- 45 SEC ID N° 179: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa A4 Sanford; M97 251836 PARTE; M97 251957; M97 251985; M97 252060; M97 251870; M97 251994; M98 250024; M97 251905; M97 251876; M97 251898; o M97 251830.

ES 2 561 430 T3

- SEC ID N° 180: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa A4 Sanford; M97 251836 PARTE; M97 251957; M97 251985; M97 252060; M97 251870; M97 251994; M98 250024; M97 251905; M97 251876; M97 251898; o M97 251830.
- 5 SEC ID N° 181: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos parcial para la proteína 2086 madura de la cepa CDC937 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 182: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC937 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 183: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos parcial para la proteína 2086 madura de CDC937 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 10 SEC ID N° 184: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC937 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 185: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos parcial para la proteína 2086 madura de la cepa CDC937.
- SEC ID N° 186: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC937.
- 15 SEC ID N° 187: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos parcial para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252097 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 188: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252097 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 20 SEC ID N° 189: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos parcial para la proteína 2086 madura de M97 252097 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 190: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252097 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 191: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos parcial para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252097.
- 25 SEC ID N° 192: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252097.
- SEC ID N° 193: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 870227 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 194: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 870227 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 30 SEC ID N° 195: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de 870227 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 196: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 870227 preparada usando una secuencia líder P4.
- 35 SEC ID N° 197: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 870227.
- SEC ID N° 198: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 870227.
- SEC ID N° 199: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa H355 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 40 SEC ID N° 200: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa H355 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 201: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de H355 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 202: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa H355 preparada usando una secuencia líder P4.
- 45 SEC ID N° 203: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa H355.

ES 2 561 430 T3

- SEC ID N° 204: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa H355.
- SEC ID N° 205: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa H44_76 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 5 SEC ID N° 206: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa H44_76 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 207: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa H44_76 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 208: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa H44_76.
- 10 SEC ID N° 209: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de H44_76 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEC ID N°: 210: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 de la cepa H44_76.
- SEC ID N° 211: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 8529 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 15 SEC ID N° 212: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 8529 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 213: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de 8529 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 20 SEC ID N° 214: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 8529 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 215: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 8529.
- SEC ID N°: 216: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 8529.
- 25 SEC ID N° 217: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 6940 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 218: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 6940 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 219: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de 6940 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 30 SEC ID N° 220: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 6940 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 221: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 6940.
- SEC ID N° 222: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 6940.
- 35 SEC ID N° 223: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M982 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 224: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M982 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 40 SEC ID N° 225: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de M982 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 226: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M982 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 227: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M982.
- 45 SEC ID N° 228: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M982.

ES 2 561 430 T3

- SEC ID N° 229: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 880049 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 230: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 880049 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 5 SEC ID N° 231: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de 880049 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 232: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 880049 preparada usando una secuencia líder P4.
- 10 SEC ID N° 233: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 880049.
- SEC ID N° 234: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 880049.
- SEC ID N° 235: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de las cepas M97 253524, M97 251885 y M97 251926 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 15 SEC ID N° 236: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de las cepas M97 253524, M97 251885 y M97 251926 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 237: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de las cepas M97 253524, M97 251885 y M97 251926 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 20 SEC ID N° 238: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de las cepas M97 253524, M97 251885 y M97 251926 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 239: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa las cepas M97 253524, M97 251885 y M97 251926.
- SEC ID N° 240: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de las cepas M97 253524, M97 251885 y M97 251926.
- 25 SEC ID N° 241: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250670 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 242: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250670 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 30 SEC ID N° 243: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de M98 250670 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 244: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250670 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 245: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250670.
- 35 SEC ID N° 246: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250670.
- SEC ID N° 247: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1573 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEC ID N° 248: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC 1573 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 40 SEC ID N° 249: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de CDC1573 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEC ID N° 250: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1573 preparada usando una secuencia líder P4.
- 45 SEC ID N° 251: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC 1573.
- SEC ID N° 252: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1573.

- SEC ID N° 253: secuencia de ácido nucleico parcial que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 de una cepa de *Neisseria lactamica*.
- SEC ID N° 254 a 259: secuencias de aminoácidos asociadas con las proteínas de la familia de proteínas 2086.
- SEC ID N° 260 a 278: secuencias de aminoácidos asociadas con las proteínas de la Subfamilia A de 2086.
- 5 SEC ID N° 279 a 299: secuencias de aminoácidos asociadas con las proteínas de la Subfamilia B de 2086.
- SEC ID N° 300: es la secuencia consenso de aminoácidos correspondiente a la familia de proteínas 2086 ("proteínas 2086") de acuerdo con una realización de la presente invención.
- SEC ID N° 301: es la secuencia consenso de aminoácidos correspondiente a la Subfamilia A de proteínas 2086 de acuerdo con una realización de la presente invención.
- 10 SEC ID N° 302: es la secuencia consenso de aminoácidos correspondiente a la Subfamilia B de proteínas 2086 de acuerdo con una realización de la presente invención.
- SEC ID N° 303: secuencia de ácido nucleico para un cebador inverso con un sitio de restricción BamHI (Compuesto N° 4623).
- 15 SEC ID N° 304: secuencia de ácido nucleico para un cebador directo con un sitio de restricción NdeI (Compuesto N° 4624).
- SEC ID N° 305: secuencia de ácido nucleico para un cebador directo (Compuesto N° 4625).
- SEC ID N° 306: secuencia de ácido nucleico para un cebador directo (Compuesto N° 5005).
- SEC ID N° 307: secuencia de ácido nucleico para un cebador inverso (Compuesto N° 5007).
- 20 SEC ID N° 308: secuencia de ácido nucleico para un cebador inverso con un sitio de restricción BglII (Compuesto N° 5135).
- SEC ID N° 309: secuencia de ácido nucleico para un cebador directo con un sitio de restricción BamHI (Compuesto N° 5658).
- SEC ID N° 310: secuencia de ácido nucleico para un cebador inverso con un sitio de restricción SphI (Compuesto N° 5660).
- 25 SEC ID N° 311: secuencia de ácido nucleico para un cebador directo con un sitio de restricción BamHI (Compuesto N° 6385).
- SEC N° 312: secuencia de ácido nucleico para un cebador directo con sitios de restricción BamHI y NdeI (Compuesto N° 6406).
- SEC ID N° 313: secuencia de ácido nucleico para un cebador directo (Compuesto N° 6470).
- 30 SEC ID N° 314: secuencia de ácido nucleico para un cebador inverso (Compuesto N° 6472).
- SEC ID N° 315: secuencia de ácido nucleico para un cebador directo con un sitio de restricción BamHI (Compuesto N° 6473).
- SEC ID N° 316: secuencia de ácido nucleico para un cebador directo con sitios de restricción BglII y NdeI (Compuesto N° 6474).
- 35 SEC ID N° 317: secuencia de ácido nucleico para un cebador directo (Compuesto N° 6495).
- SEC ID N° 318: secuencia de ácido nucleico para un cebador inverso (Compuesto N° 6496).
- SEC ID N° 319: secuencia de ácido nucleico para un cebador inverso con un sitio de restricción SphI (Compuesto N° 6543).
- 40 SEC ID N° 320: secuencia de ácido nucleico para un cebador inverso con un sitio de restricción BglII (Compuesto N° 6605).
- SEC ID N° 321: secuencia de ácido nucleico para un cebador directo con sitios de restricción BglII y NdeI (Compuesto N° 6721).
- SEC ID N° 322: secuencia de ácido nucleico para la secuencia líder P4.
- SEC ID N° 323: secuencia de ácido nucleico para la variante de líder 2086 nativa 1.

SEC ID N° 324: secuencia de ácido nucleico para la variante de líder 2086 nativa 2.

SEC ID N° 325: secuencia de ácido nucleico para la variante de líder 2086 nativa 3.

SEC ID N° 326: secuencia de ácido nucleico para la variante de líder 2086 nativa 4.

SEC ID N° 327: es la secuencia de aminoácidos de P4431.

5 SEC ID N° 328: es la secuencia de aminoácidos de P5136.

SEC ID N° 329: es una secuencia de aminoácidos de acuerdo con una realización de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

Una nueva clase de antígenos con actividad bactericida con funcionalidad cruzada con el serogrupo B de *Neisseria meningitidis* evitaría la necesidad de un enfoque de PorA multivalente para la inmunización contra la infección. Dicho antígeno se ha identificado inesperadamente y se describe y reivindica en el presente documento. La presencia de dicho antígeno se observó por primera vez en una mezcla compleja de proteínas de membrana externa solubles (sOMP) de una cepa meningocócica. La actividad bactericida de este antígeno se siguió mediante una serie de etapas de fraccionamiento y purificación de proteínas hasta que la mezcla de proteínas de interés contenía solamente algunas proteínas. Las proteínas principales de esta mezcla se identificaron por secuenciación de aminoácidos N terminal y mapeo de péptidos. La proteína de interés que mostraba actividad bactericida se identificó como proteína ORF2086, una proteína lipídada (también denominada más específicamente LP2086). La "proteína ORF2086" se refiere a una proteína codificada por la fase abierta lectura 2086 (ORF2086) de una especie de *Neisseria*.

Como se describe en el presente documento, se han identificado nuevos candidatos a composición inmunogénica basándose en la proteína ORF2086 de una especie de *Neisseria* (también denominada "proteína 2086" o proteína "ORF2086" usados de forma intercambiable en el presente documento, o P2086 para las proteínas no lipidadas y LP2086 para versión lipídada de las proteínas) aisladas de *N. meningitidis* combinando fraccionamiento celular, la extracción de detergente diferencial, la purificación de proteínas con la preparación de antisueros, y un ensayo de actividad bactericida utilizando múltiples cepas. Como alternativa a las composiciones inmunogénicas potenciales y diagnósticos desvelados en las referencias citadas anteriormente, la presente divulgación se refiere a composiciones y procedimientos para tratar y/o prevenir la infección meningocócica mediante el uso de proteínas, partes inmunogénicas de las mismas y equivalentes biológicos de las mismas, así como genes que codifican dichos polipéptidos, partes equivalentes, anticuerpos que se unen inmuno específicamente a las mismas.

De acuerdo con una realización de la presente invención, se identificaron inesperadamente agentes inmunogénicos basados en una proteína 2086 como se define en las reivindicaciones adjuntas, incluyendo polipéptidos aislados, como candidatos inmunogénicos basándose en la capacidad de dichos agentes para mostrar reactividad cruzada o ausencia de especificidad de cepa. En particular, se identificaron candidatos que demostraron inesperadamente la capacidad de (1) inducir anticuerpos bactericidas para múltiples cepas de *Neisseria* y/o gonocócicas; (2) reaccionar con la superficie de múltiples cepas; (3) conferir protección pasiva contra una exposición en vivo; y/o (4) evitar la colonización. En consecuencia, la presente invención proporciona composiciones inmunogénicas que comprenden dichos agentes inmunogénicos, incluyendo polipéptidos aislados y/o equivalentes biológicos de los mismos, así como procedimientos para usarlos contra la infección por *N. meningitidis*. (Véase, Ejemplo 1 en el presente documento para la metodología usada en la identificación de la proteína 2086).

Como se usa en el presente documento, la expresión "no específico de cepa" se refiere a la característica de un antígeno para inducir una respuesta inmunitaria eficaz contra más de una cepa de *N. meningitidis*, (por ejemplo, cepas meningocócicas heterólogas). La expresión de "reactividad cruzada" como se usa en el presente documento se usa de forma intercambiable con la expresión "no específico de cepa". La expresión "antígeno de *N. meningitidis* no específico de cepa inmunogénico" como se usa en el presente documento, describe un antígeno que puede aislarse de *N. meningitidis*, aunque también puede aislarse de otra bacteria (por ejemplo, otras cepas de *Neisseria*, tales como cepas gonocócicas, por ejemplo), o prepararse usando tecnología recombinante.

Las proteínas 2086 de la presente invención incluyen proteínas lipidadas y no lipidadas. Además, la presente divulgación también contempla del uso de las proteínas inmaduras o preproteínas que corresponden a cada proteína como compuestos/composiciones intermedios.

La presente invención también proporciona anticuerpos que se unen de forma inmuno específica a los agentes inmunogénicos anteriores, de acuerdo con implementaciones de la invención. Adicionalmente, la presente invención proporciona composiciones y/o composiciones inmunogénicas y su uso en la prevención, el tratamiento de meningitis meningocócica, en particular enfermedad meningocócica de serogrupo B, así como procedimientos para preparar dichas composiciones.

Se ha mostrado que las composiciones de la presente invención son altamente inmunogénicas y capaces de inducir la producción de anticuerpos bactericidas. Estos anticuerpos tienen reactividad cruzada para las cepas

- meningocóccicas heterólogas de serogrupo, serotipo y serosubtipo. En consecuencia, las presentes composiciones superan las deficiencias de intentos de vacuna de *N. meningitidis* anteriores mostrando la capacidad para inducir anticuerpos bactericidas a cepas de *Neisseria* heterólogas. Por lo tanto, entre otras ventajas, la presente invención proporciona composiciones inmunogénicas que pueden componerse con menos componentes para inducir protección comparable a agentes previamente usados. Las composiciones o agentes inmunogénicos de las mismas (por ejemplo, polipéptidos, partes inmunogénicas o fragmentos y equivalentes biológicos) pueden usarse solos o en combinación con otros antígenos o agentes para inducir protección inmunológica de infección meningocócica y enfermedad, así como para inducir protección inmunológica de infección y/o enfermedad provocada por otros patógenos. Esto simplifica el diseño de una composición inmunogénica para su uso contra infección meningocócica reduciendo el número de antígenos requeridos para protección contra múltiples cepas. De hecho, la proteína 2086 purificada reducirá drásticamente e inesperadamente el número de proteínas requeridas para proporcionar una cobertura inmunogénica adecuada de las cepas responsables de la enfermedad meningocócica. La proteína 2086 puede expresarse de forma recombinante en *E. coli* como una lipoproteína, que es la forma de tipo silvestre de la proteína, a niveles mucho mayores que en los meningococos nativos.
- Debido a que se descubrió que los anticuerpos dirigidos contra la proteína 2086 de una única cepa destruían cepas no relacionadas (es decir, heterólogas), se realizó un intento de caracterizar un gran número de cepas heterólogas con respecto a la presencia de un "homólogo de 2086" y determinar el nivel de conservación de secuencia. Aunque aproximadamente el 70 % de las cepas ensayadas por PCR tuvieron homólogos de 2086 que podrían amplificarse usando los cebadores que amplificaron el gen de 2086 original de la cepa 8529, el aproximadamente 30 % restante fueron negativas por este ensayo. Se descubrió que este aproximadamente 30 % restante contenía un homólogo de 2086 que tenía solamente aproximadamente el 60 % de homología de secuencia de aminoácidos con el gen de 2086 derivado de 8529 original. Se identificaron otros cebadores que podrían amplificar un homólogo de 2086 de este aproximadamente 30 % de cepas. Se han designado las cepas *N. meningitidis* ensayadas como pertenecientes a la Subfamilia A o Subfamilia B dependiendo de qué conjunto de cebadores pueda amplificar un homólogo de 2086. Los detalles de estos experimentos se resumen en el Ejemplo 5 posterior.

La presencia de una proteína 2086 en numerosos serosubtipos

- Para determinar el nivel de conservación de secuencia del gen 2086 entre cepas de *N. meningitidis*, se han clonado varios representantes de Subfamilias A y B como genes de longitud completa y se han presentado para análisis de secuencia de ADN. Usando cebadores como se desvela en el presente documento, véase, por ejemplo, Tabla IV, se han identificado veinticuatro cepas meningocócicas del serogrupo B que expresan antígenos de diferentes serosubtipos y también expresan una proteína compartida, P2086. Se proporcionan ejemplos de estas secuencias en el presente documento y se muestran como secuencias de ADN maduras (es decir, se han escindido todas las secuencias señal de lipoproteína en el resto de cisteína). Véase, por ejemplo, las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 2-252 pares, sin limitación.
- Aunque la proteína 2086 no está presente en grandes cantidades en cepas de tipo de silvestre, es una diana para anticuerpos bactericidas. Estos anticuerpos, a diferencia de los producidos en respuesta a las PorA, son capaces de destruir cepas que expresan serosubtipos heterólogos.

- Los anticuerpos para la proteína 2086 también protegen de forma pasiva a crías de rata de la exposición a meningococos (véase Tabla VII). La expresión recombinante de la proteína 2086 permite el uso de la proteína 2086 como una composición inmunogénica para la prevención de la enfermedad meningocócica. Todos los candidatos a composición inmunogénica meningocócica recientes en ensayos clínicos han sido mezclas complejas o preparaciones de proteína de membrana externa que contenían muchas proteínas diferentes. La proteína PorA, que proporciona especificidad de serosubtipo, requerirá la inclusión de 6 a 9 variantes en una composición inmunogénica para proporcionar aproximadamente 70-80 % de cobertura de serosubtipos relacionados con enfermedad. Por el contrario, se ha demostrado claramente en el presente documento que los antisueros para una única proteína 2086 sola son capaces de destruir representativos de seis serosubtipos responsables de aproximadamente el 65 % de los aislados de enfermedad en Europa occidental y los Estados Unidos. Por lo tanto, la proteína 2086 purificada tiene el potencial de reducir el número de proteínas requeridas para proporcionar una cobertura de composición inmunogénica adecuada de los serosubtipos responsables de la enfermedad meningocócica.

50 Proteínas, partes inmunogénicas y equivalentes biológicos

- Las proteínas 2086 proporcionadas por la presente invención son proteínas aisladas. El término "aislado" significa alterado por la mano del hombre del estado natural. Si una composición o sustancia "aislada" aparece en la naturaleza, se ha cambiado o retirado de su ambiente original, o ambas. Por ejemplo, un polipéptido o un polinucleótido presente de forma natural en un animal vivo no está "aislado", pero el mismo polipéptido o polinucleótido separado de los materiales coexistentes de su estado natural está "aislado", como se emplea el término en el presente documento. En consecuencia, como se usa en el presente documento, la expresión "proteína aislada" abarca proteínas aisladas de una fuente natural y proteínas preparadas usando tecnología recombinante, así como dichas proteínas cuando se combinan con otros antígenos y/o aditivos, tales como vehículos, tampones, adyuvantes, etc. farmacéuticamente aceptables, por ejemplo.

Una proteína 2086, parte inmunogénica de la misma y/o un equivalente biológico de la misma, desvelada en el presente documento comprende cualquiera de las siguientes secuencias de aminoácidos:

ADIGxGLADA (SEC ID N°: 254), en la que x es cualquier aminoácido;

IGxGLADALT (SEC ID N°: 255), en la que x es cualquier aminoácido;

5 SLNTGKCLKND (SEC ID N°: 256);

SLNTGKCLKNDKxSRFDF (SEC ID N°: 257, en la que x es cualquier aminoácido);

SGEFQxYKQ (SEC ID N°: 258), en la que x es cualquier aminoácido; o

IEHLKxPE (SEC ID N°: 259), en la que x es cualquier aminoácido.

10 Una proteína de Subfamilia A de 2086, parte inmunogénica de la misma y/o un equivalente biológico de la misma, comprende cualquiera de las siguientes secuencias de aminoácidos, desveladas en el presente documento:

GGGVAADIGx (SEC ID N°: 260), en la que x es cualquier aminoácido;

SGEFQIYKQ (SEC ID N°: 261);

HSAVVALQIE (SEC ID N°: 262);

EKINNPDKID (SEC ID N°: 263);

15 SLINQRSFLV (SEC ID N°: 264);

SGLGGEHTAF (SEC ID N°: 265);

GEHTAFNQLP (SEC ID N°: 266);

SFLVSGLGGEH (SEC ID N°: 267);

EKINNPDKIDSLINQRSFLVSGLGGEHTAFNQLP (SEC ID N°: 268);

20 GKAHEYHGKAF (SEC ID N°: 269);

YHGKAFSSDD (SEC ID N°: 270);

GKAHEYHGKAFSSDD (SEC ID N°: 271);

IEHLKTPEQN (SEC ID N°: 272);

KTPEQNVELA (SEC ID N°: 273);

25 IEHLKTPEQNVELA (SEC ID N°: 274);

AELKADEKSH (SEC ID N°: 275);

AVILGDTRYG (SEC ID N°: 276);

AELKADEKSHAVILGDTRYG (SEC ID N°: 277); o

EEKGTYHLAL (SEC ID N°: 278).

30 Una proteína de Subfamilia B de 2086, parte inmunogénica de la misma y/o equivalente biológico de la misma, comprende cualquiera de las siguientes secuencias de aminoácidos, desveladas en el presente documento:

LITLESGEFQ (SEC ID N°: 279);

SALTALQTEQ (SEC ID N°: 280);

FQVYKQSHSA (SEC ID N°: 281);

35 LITLESGEFQVYKQSHSALTALQTEQ (SEC ID N°: 282);

IGDIAGEHTS (SEC ID N°: 283);

EHTSFDKLPK (SEC ID N°: 284);

IGDIAGEHTSFDKLPK (SEC ID N°: 285);

ATYRGTAFIGS (SEC ID N°: 286);

DDAGGKLYT (SEC ID N°: 287);

IDFAAKQGHG (SEC ID N°: 288);

KIEHLKSP (SEC ID N°: 289);

5 ATYRGTAFIGSDDAGGKLYTIDFAAKQGHGKIEHLKSP (SEC ID N°: 290);

HAVISGSVLY (SEC ID N°: 291);

KGSYSLGIFG (SEC ID N°: 292);

VLYNQDEKGS (SEC ID N°: 293);

HAVISGSVLYNQDEKGSYSLGIFG (SEC ID N°: 294);

10 AQEVAGSAEV (SEC ID N°: 295);

IHHIGLAAKQ (SEC ID N°: 296);

VETANGIHHI (SEC ID N°: 297);

AQEVAGSAEVETANGIHHIGLAAKQ (SEC ID N°: 298); o

VAGSAEVETANGIHHIGLAAKQ (SEC ID N°: 299).

15 La proteína 2086 comprende la siguiente secuencia consenso y/o partes inmunogénicas de la misma desveladas en el presente documento.

Secuencia Consenso de Proteína 2086 (SEC ID N°: 300):

**CSSG----GGGVxADIGxGLADALTxPx DxKDKxLxSLTLxxSxxxNxxLxLxAQGA
 EKTxxxGD---SLNTGKLNKxSRFDFxxxIxVDGxxITLxSGEFQxYKQxHSAxx
 ALQxExxxxxxxxxxxxxRxFxxxxxGEHTxFxxLPxx-xAxYxGxAFxSDDxxGxLxYx
 IDFxKQGxGxIEHLKxPExNVxLxxxxKxDEKxHAVIxGxxxYxxxEKGxYxLxxx
 GxxAQExAGxAxVxxxxxHxIxAxKQ**

20 En la secuencia consenso anterior, la "x" representa cualquier aminoácido, la región de la posición del aminoácido 5 a la posición de aminoácido 9 es cualquiera de 0 a 5 aminoácidos, la región de la posición de aminoácido 67 a la posición de aminoácido 69 es cualquiera de 0 a 3 aminoácidos, y la posición del aminoácido 156 es cualquiera de 0 a 1 aminoácidos. La región de la posición del aminoácido 5 a la posición de aminoácido 9 preferentemente comprende 0, 4 o 5 aminoácidos. La región de la posición de aminoácido 67 a la posición de aminoácido 69 preferentemente comprende 0 o 3 aminoácidos. Debería observarse particularmente que esta secuencia consenso
 25 ilustra la alta variabilidad de las proteínas 2086. Como teoría, sin pretender quedado ligado a la misma, se cree que esta alta variabilidad proporciona la reactividad cruzada ventajosa e inesperada.

De acuerdo con una implementación de la presente invención, las proteínas 2086 se caracterizan como inmunogénicas, no patógenas y no específicas de cepa. Estas proteínas muestran inesperadamente inmunogenicidad mientras que son de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 40 % no conservadas.

30 Como se usa en el presente documento, la expresión "no conservada" se refiere al número de aminoácidos que pueden experimentar inserciones, sustituciones y/o deleciones como un porcentaje del número total de aminoácidos en una proteína. Por ejemplo, si una proteína es 40 % no conservada y tiene, por ejemplo, 263 aminoácidos, entonces hay 105 posiciones de aminoácidos en la proteína en las que los aminoácidos pueden experimentar
 35 sustitución. De forma similar, si la proteína es 10 % no conservada y tiene, por ejemplo, aproximadamente 280 aminoácidos, entonces hay 28 posiciones de aminoácidos en las que los aminoácidos pueden experimentar sustitución. Las proteínas 2086 también pueden experimentar deleción de restos de aminoácidos sin comprometer la inmunogenicidad de las proteínas.

Además, las proteínas 2086 pueden dividirse en subfamilias basándose en la homología en diversas regiones. Por
 40 ejemplo, sin pretender quedada a lo mismo, las secuencias consenso para dichas dos subfamilias, Subfamilia A y Subfamilia B, se proporcionan a continuación:

Secuencia de Subfamilia A de 2086 (SEC ID 301)

**CSSG----GGGVAADIGxGLADALTxPx DxKDKxLxSLTLxxSxxxNxxLxLxAQGA
EKTxxxGD---SLNTGKLKNDKxSRFDFxxxLxVDGQxITLxSGEFQIYKQxHSAVV
ALQIEKINNPDKIDSLINQRSFLVSGLGGEHTAFNQLPxGKAEYHGKAFSSDDx
xGxLxYxIDFxxKQGxGxIEHLKTPEQNVELAxAELKADEKSHAVILGDTRYGxE
EKGTYHLALxGDRAQEIAGxATVKIxEKVHEIxIAxKQ**

La referencia "x" es cualquier aminoácido.

La región de la posición de aminoácido 5 a la posición de aminoácido 8 es cualquiera de 0 a 4 aminoácidos.

5 La región de la posición de aminoácido 66 a la posición de aminoácido 68 es cualquiera de 0 a 3 aminoácidos.

La región de la posición de aminoácido 5 a la posición de aminoácido 8 preferentemente comprende 0 o 4 aminoácidos. La región de la posición de aminoácido 66 a la posición de aminoácido 68 preferentemente comprende 0 o 3 aminoácidos.

Subfamilia B de 2086 (SEC ID 302)

**CSSGGGG-----VxADIGxGLADALTAPLDHKDKxLxSLTLxxSxxxNxxLxLxAQ
GAEKTYGNGDSLNTGKLKNDKVSRFDFIRQIEVDGxLITLESGEFQVYKQSHS
ALTALQTEQxQDxExSxKMVAKRxFxIGDIAGEHTSFDKLPKxxxATYRGTAFGS
DDAGGKLTyTIDFAAKQGHGKIEHLKSPELNVxLAXxYIKPDEKxHAVISGSVL
10 YNQDEKGSYSLGIFGxxAQEVAGSAEVETANGIHHIGLAAKQ**

La referencia "x" es cualquier aminoácido.

La región de la posición de aminoácido 8 a la posición de aminoácido 12 es cualquiera de 0 a 5 aminoácidos.

La región de la posición de aminoácido 8 a la posición de aminoácido 12 preferentemente comprende 0 o 5 aminoácidos.

15 De acuerdo con implementaciones de la presente invención, las subfamilias de proteína 2086 pueden subdividirse adicionalmente en grupos. Por ejemplo, se desvelan los siguientes grupos en el presente documento: SEC ID N°: 2-12 de números pares; SEC ID N°: 14-24 de números pares; SEC ID N°: 26-42 de números pares; SEC ID N°: 50-60; SEC ID N°: 62-108 de números pares; SEC ID N°: 110-138 de números pares; SEC ID N°: 140-156 de números pares; SEC ID N°: 158-174 de números pares; y SEC ID N°: 224-252 de números pares.

20 Una secuencia polipeptídica de la invención puede ser idéntica a la secuencia de referencia de las SEC ID N°: 2-252 de números pares es decir, 100 % idéntica, o puede incluir varias alteraciones de aminoácidos en comparación con la secuencia de referencia de modo que el % de identidad sea menor del 100 %. Dichas alteraciones incluyen al menos una deleción, sustitución, incluyendo sustitución conservativa y no conservativa, o inserción de aminoácido. Las alteraciones pueden suceder en las posiciones amino o carboxilo-terminal de la secuencia polipeptídica de referencia o en cualquier parte entre esas posiciones terminales, intercaladas individualmente entre los aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de referencia o en uno o más grupos contiguos dentro de la secuencia de aminoácidos de referencia.

30 Por lo tanto, la invención también proporciona proteínas que tienen identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos contenidas en la Lista de Secuencia (es decir, SEC ID N°: 2-252 de números pares). Dependiendo de la secuencia particular, el grado de identidad de secuencia es preferentemente mayor del 80 % (por ejemplo, 80 %, 90 %, 95 %, 97 %, 99 %, 99,9 % o más). Estas proteínas homólogas incluyen mutantes y variantes alélicas.

35 En realizaciones preferidas de la invención, las proteínas 2086 u otros polipéptidos 2086 (por ejemplo, partes inmunológicas y equivalentes biológicos como se define en las reivindicaciones adjuntas) generan anticuerpos bactericidas para cepas homólogas y al menos una heteróloga de meningococos. Específicamente, los anticuerpos para los polipéptidos 2086 protegen de forma pasiva las crías de rata de la exposición, tal como intranasal, a meningococos. En realizaciones preferidas adicionales, los polipéptidos 2086 muestran dicha protección para crías de rata para cepas homólogas y al menos una cepa heteróloga. El polipéptido puede seleccionarse del Sumario de Secuencia anterior, como se expone en las SEC ID N°: 2-252 de números pares, o el polipéptido puede ser cualquier fragmento inmunológico o equivalente biológico de los polipéptidos enumerados. Preferentemente, el polipéptido se
40 selecciona de cualquiera de las SEC ID N°: 2-252 de números pares en el Sumario de Secuencias anterior.

También se desvelan en el presente documento variantes alélicas u otras de los polipéptidos 2086 que son equivalentes biológicos. Los equivalentes biológicos desvelados en el presente documento mostrarán la capacidad para (1) inducir anticuerpos bactericidas para cepas homólogas y al menos una cepa heteróloga de *Neisseria* y/o cepa gonocócica; (2) reaccionar con la superficie de cepas homólogas y al menos una cepa de *Neisseria* y/o gonocócica heteróloga; (3) conferir protección pasiva contra una exposición en vivo; y/o (4) evitar la colonización.

Los equivalentes biológicos desvelados en el presente documento tienen al menos aproximadamente 60 %, preferentemente al menos aproximadamente 70 %, más preferentemente al menos aproximadamente 75 %, aún más preferentemente aproximadamente 85 %, aún más preferentemente aproximadamente 85 %, aún más preferentemente aproximadamente 90 %, aún más preferentemente 95 % o aún más preferentemente 98 %, o aún más preferentemente 99 % de similitud con uno de los polipéptidos 2086 especificados en el presente documento (es decir, las SEC ID N°: 2-252 de números pares), a condición de que el equivalente sea capaz de inducir sustancialmente las mismas propiedades inmunogénicas que una de las proteínas 2086 de la presente invención.

Como alternativa, los equivalentes biológicos tienen sustancialmente las mismas propiedades inmunogénicas de una de las proteínas 2086 en las SEC ID N°: 2-252 de números pares. De acuerdo con realizaciones de la presente invención, los equivalentes biológicos tienen las mismas propiedades inmunogénicas que las SEC ID N°: 2-252 de números pares.

Los equivalentes biológicos desvelados en el presente documento se obtienen generando variantes y modificaciones de las proteínas de la presente invención. Estas variantes y modificaciones de las proteínas se obtienen alterando las secuencias de aminoácidos por inserción, delección o sustitución de uno o más aminoácidos. La secuencia de aminoácidos se modifica, por ejemplo, sustituyendo para crear un polipéptido que tenga sustancialmente las mismas cualidades o cualidades mejoradas. Un medio preferido para introducir alteraciones comprende realizar mutaciones predeterminadas de la secuencia de ácido nucleico del polipéptido por mutagénesis dirigida.

Pueden realizarse modificaciones y cambios en la estructura de un polipéptido de la presente invención y aún obtener una molécula que tenga inmunogenicidad de *N. meningitidis*. Por ejemplo, sin limitación, ciertos aminoácidos pueden sustituir a otros aminoácidos, incluyendo sustitución no conservada y conservada, en una secuencia sin pérdida apreciable de inmunogenicidad. Debido a que es la capacidad interactiva y naturaleza de un polipéptido lo que define la actividad funcional biológica de ese polipéptido, pueden realizarse varias sustituciones de secuencia de aminoácidos en una secuencia polipeptídica (o, por supuesto, su secuencia codificante de ADN subyacente) y no obstante obtener un polipéptido con propiedades similares. La presente invención como se define en las reivindicaciones adjuntas, contempla cualquier cambio a la estructura de los polipéptidos del presente documento, así como la secuencias de ácido nucleico que codifican dichos polipéptidos, en los que el polipéptido conserva la inmunogenicidad. Un experto habitual en la materia sería capaz fácilmente de modificar los polipéptidos y polinucleótidos desvelados en consecuencia, basándose en las directrices proporcionadas en el presente documento.

Por ejemplo, se han identificado ciertas regiones variables en las que es permisible la sustitución o delección. La secuencia consenso de 2086, como se ha analizado previamente, muestra regiones conservadas y no conservadas de la familia de proteínas 2086 de acuerdo con una implementación de la presente invención.

En la realización de dichos cambios, puede utilizarse cualquier técnica conocida por los expertos en la materia. Por ejemplo, sin pretender limitarse a lo mismo, puede considerarse el índice hidropático de los aminoácidos. La importancia del índice hidropático de los aminoácidos para conferir función biológica interactiva a un polipéptido se entiende en general en la técnica. Kyte y col. 1982. *J. Mol. Bio.* 157:105-132.

También puede realizarse sustitución de aminoácidos similares basándose en la hidrofilia, particularmente cuando se pretende usar el polipéptido o péptido equivalente funcional biológico creado de este modo en realizaciones inmunológicas: la Patente de Estados Unidos N° 4.554.101, indica que el mayor promedio local de hidrofilia de un polipéptido, como se gobierna por la hidrofilia de sus aminoácidos adyacentes, se correlaciona con su inmunogenicidad, es decir, con una propiedad biológica del polipéptido.

También pueden prepararse equivalentes biológicos de un polipéptido usando mutagénesis específica. La mutagénesis específica es una técnica útil en la preparación de polipéptidos de segunda generación, o polipéptidos o péptidos equivalentes biológicamente funcionales, derivados de las secuencias de los mismos, mediante mutagénesis específica del ADN subyacente. Dichos cambios pueden ser deseables cuando sean deseables sustituciones de aminoácidos. La técnica proporciona además una capacidad sencilla para preparar y ensayar variantes de secuencia, por ejemplo, incorporando una o más de las consideraciones anteriores, introduciendo uno o más cambios de secuencia de nucleótidos en el ADN. La mutagénesis específica permite la producción de mutantes mediante el uso de secuencias oligonucleotídicas específicas que codifican la secuencia de ADN de la mutación deseada, así como un número suficiente de nucleótidos adyacentes, para proporcionar una secuencia de cebadores de suficiente tamaño y complejidad de secuencia para formar una doble cadena estable en ambos lados del punto de unión de delección que se atraviesa. Típicamente, se prefiere un cebador de aproximadamente 17 a 25 nucleótidos de longitud, con de aproximadamente 5 a 10 restos en ambos lados del punto de unión de la secuencia que se altera.

En general, la técnica de mutagénesis específica se conoce bien en este campo. Como se apreciará, la técnica emplea típicamente un vector de fago que puede existir en una forma tanto monocatenaria como bicatenaria. Típicamente, la mutagénesis dirigida de acuerdo con la presente se realiza obteniendo en primer lugar un vector monocatenario que incluye dentro de su secuencia una secuencia de ADN que codifica toda o una parte de la secuencia polipeptídica de *N. meningitidis* seleccionada. Se prepara un cebador oligonucleotídico que porta la secuencia mutada deseada (por ejemplo, de forma sintética). Este cebador se hibrida después con el vector monocatenario, y se extiende mediante el uso de enzimas tales como fragmentos de Klenow de polimerasa I de *E. coli*, para completar la síntesis de la cadena que porta la mutación. Por lo tanto, se forma un heterodúplex en el que una cadena codifica la secuencia no mutada original y la segunda cadena porta la mutación deseada. Este vector de heterodúplex se usa después para transformar células apropiadas tales como células *E. coli* y se seleccionan clones que incluyen vectores recombinantes que portan la mutación. Los kits disponibles en el mercado vienen con todos los reactivos necesarios, excepto los cebadores oligonucleotídicos.

Los polipéptidos 2086 desvelados en el presente documento incluyen cualquier proteína o polipéptido que comprenda similitud de secuencia sustancial y/o equivalencia biológica a una proteína 2086 que tenga una secuencia de aminoácidos de una de las SEC ID N°: 2-252 de números pares. Además, un polipéptido 2086 como se define en las reivindicaciones adjuntas no se limita a una fuente particular. Por lo tanto, se desvela en el presente documento la detección general y el aislamiento de los polipéptidos de una diversidad de fuentes. Además, los polipéptidos 2086 pueden prepararse de forma recombinante, como se conoce bien en la técnica, basándose en las directrices proporcionadas en el presente documento, o de cualquier otra manera sintética, como se conocen en la técnica.

Un polipéptido 2086 puede escindirse provechosamente en fragmentos para su uso en análisis estructural o funcional adicional, o en la generación de reactivos tales como los polipéptidos relacionados con 2086 y anticuerpos específicos de 2086. Esto puede conseguirse tratando polipéptidos de *N. meningitidis* purificados o no purificados con una peptidasa tal como endoproteinasa glu-C (Boehringer, Indianápolis, IN). El tratamiento con CNBr es otro procedimiento por el que los fragmentos peptídicos pueden producirse a partir de polipéptidos 2086 de *N. meningitidis* naturales. También pueden usarse técnicas recombinantes para producir fragmentos específicos de una proteína 2086.

“Variante” como se usa el término en el presente documento, es un polinucleótido o polipéptido que difiere de un polinucleótido o polipéptido de referencia respectivamente, pero conserva propiedades esenciales. Una variante típica de un polinucleótido difiere en su secuencia de nucleótidos de otro polinucleótido de referencia. Los cambios en la secuencia de nucleótidos de la variante pueden alterar o no la secuencia de aminoácidos de un polipéptido codificado por el polinucleótido de referencia. Los cambios de los nucleótidos pueden dar como resultado sustituciones, adiciones, deleciones, fusiones y truncamientos de aminoácidos en el polipéptido codificado por la secuencia de referencia, como se analiza posteriormente. Una variante típica de un polipéptido difiere en su secuencia de aminoácidos de otro polipéptido de referencia. En general, las diferencias se limitan de modo que la secuencias del polipéptido de referencia y la variante sean estrechamente similares en general y, en muchas regiones, idénticas (es decir, biológicamente equivalentes). Un polipéptido variante y de referencia pueden diferir en su secuencia de aminoácidos en una o más sustituciones, adiciones, deleciones en cualquier combinación. Un resto de aminoácido sustituido o insertado puede estar o no codificado por el código genético. Una variante de un polinucleótido o polipéptido puede ser de origen natural tal como una variante alélica, o puede ser una variante que no se conoce que se produzca de forma natural. Pueden prepararse variantes de origen no natural de polinucleótidos y polipéptidos por técnicas de mutagénesis o por síntesis directa.

La “identidad” como se conoce en la técnica, es una relación entre dos o más secuencias polipeptídicas o dos o más secuencias polinucleotídicas, como se determina comparando las secuencias. En la técnica, “identidad” también significa el grado de relación de secuencia entre las secuencias polipeptídicas o polinucleotídicas, según sea el caso, como se determina por la coincidencia entre tramos de dichas secuencias. La “identidad” y la “similitud” pueden calcularse fácilmente por procedimientos conocidos, incluyendo pero sin limitación los descritos en Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, Nueva York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, Nueva York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A. M., y Griffin, H. G., eds., Humana Press, Nueva Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; y Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. y Devereux, J., eds., M Stockton Press, Nueva York, 1991; y Carillo, H., y Lipman, D., SIAM J. Applied Math., 48:1073 (1988). Los procedimientos preferidos para determinar la identidad se diseñan para proporcionar la mayor coincidencia entre las secuencias ensayadas. Los procedimientos para determinar la identidad y similitud están codificados en programas informáticos disponibles públicamente. Los procedimientos de programas informáticos preferidos para determinar la identidad y similitud entre dos secuencias incluyen, pero sin limitación, el paquete de programas GCG (Devereux, J., y col 1984), BLASTP, BLASTN, y FASTA (Altschul, S. F., y col., 1990). El programa BLASTX está disponible públicamente de NCBI y otras fuentes (BLAST Manual, Altschul, S., y col., NCBI NLM NIH Bethesda, Md. 20894; Altschul, S., y col., 1990). El algoritmo de Smith Waterman bien conocido puede usarse también para determinar la identidad.

Como ejemplo, sin pretender quedar limitado a lo mismo, una secuencia de aminoácidos de la presente invención pueden ser idéntica a la secuencia de referencia, las SEC ID N°: 2-252 de números pares; es decir ser 100 %

idéntica, o puede incluir varias alteraciones de aminoácidos en comparación con la secuencia de referencia de modo que el % de identidad sea menor del 100 %. Dichas alteraciones se seleccionan del grupo que consiste en al menos una delección, sustitución, incluyendo sustitución conservativa y no conservativa, o inserción de aminoácido, y en el que dichas alteraciones pueden producirse en las posiciones amino o carboxilo terminal de la secuencia polipeptídica de referencia o en cualquier parte entre esas posiciones terminales, intercaladas individualmente entre los aminoácidos en la secuencia de referencia o en uno o más grupos continuos dentro de la secuencia de referencia. El número de alteraciones de aminoácidos para un % de identidad dado se determina multiplicando el número total de aminoácidos en SEC ID N°: 2-252 por el porcentaje numérico del % de identidad respectivo (dividido por 100) y restando después ese producto de dicho número total de aminoácidos en cualquiera de las SEC ID N°: 2-252, o:

$$n_a = x_a - (x_a \cdot y),$$

en la que n_a es el número de alteraciones de aminoácidos, x_a es el número total de aminoácidos en las SEC ID N°: 2-252 e y es, por ejemplo 0,70 para 70 %, 0,80 para 80 %, 0,85 para 85 %, etc., y en la que cualquier producto no entero de $x \cdot y$ se redondea hacia abajo hasta el número entero más cercano antes de restarlo de x_a .

En realizaciones referidas, el polipéptido anterior se selecciona de las proteínas expuestas en las SEC ID N°: 2-252 de números pares, tal como la forma procesada madura de una proteína 2086. Las proteínas 2086 como se define en las reivindicaciones adjuntas pueden estar lipidadas o no lipidadas.

ORF 2086 es expresable en *E. coli* con la secuencia señal de ORF 2806 nativa. Sin embargo, es deseable encontrar medios para mejorar la expresión de proteínas. De acuerdo con una realización de la presente invención, una secuencia líder produce una forma lipidadada de la proteína. Por ejemplo, lo siguiente describe el uso de la secuencia señal de la proteína P4 de *Haemophilus influenzae* no tipificable para potenciar la expresión.

El procesamiento de lipoproteínas bacterianas comienza con la síntesis de un precursor o prolipoproteína que contiene una secuencia señal, que a su vez contiene un sitio de procesamiento/modificación de lipoproteína consenso. Esta prolipoproteína pasa inicialmente a través del sistema de Sec común en la membrana interna de bacterias Gram negativas o en la membrana en bacterias Gram positivas. Una vez colocada en la membrana por el sistema Sec, la prolipoproteína se escinde por peptidasa señal II en el sitio consenso y el resto de cisteína N terminal expuesto se glicera y acila. Hayashi y col. 1990. Lipoproteins in bacteria. *J. Bioenerg. Biomembr.* Jun; 22(3): 451-71; Oudega y col. 1993. Escherichia coli SecB, SecA, and SecY proteins are required for expression and membrane insertion of the bacteriocin release protein, a small lipoprotein. *J. Bacteriol. Mar*; 175(5): 1543-7; Sankaran y col. 1995. Modification of bacterial lipoproteins. *Methods Enzymol.* 250: 683-97.

En bacterias Gram negativas, el transporte de la proteína lipidadada a la membrana externa está mediado por un sistema transportador ABC único con especificidad de membrana dependiendo de una señal de clasificación en la posición 2 de la lipoproteína. Yakushi y col. 2000. A new ABC transporter mediating the detachment of lipid modified proteins from membranes. *Nat Cell Biol. Abr*; 2(4): 212-8.

Se ha usado la fusión con lipoproteínas bacterianas y sus secuencias señal para presentar proteínas recombinantes en la superficie de bacterias. Patentes de Estados Unidos N° 5.583.038 y 6.130.085. El intercambio de secuencias señal de lipoproteínas puede aumentar la producción de la lipoproteína. De y col. 2000. Purification and characterization of *Streptococcus pneumoniae* palmitoylated pneumococcal surface adhesin A expressed in *Escherichia coli*. *Vaccine.* 6 mar; 18(17): 1811-21.

Se sabe que la lipidadación bacteriana de proteínas aumenta o modifica la respuesta inmunológica a proteínas. Erdile y col. 1993. Role of attached lipid in immunogenicity of *Borrelia burgdorferi* OspA. *Infect. Immun. Ene*; 61(1): 81-90; Snapper y col. 1995. Bacterial lipoproteins may substitute for cytokines in the humoral immune response to T cell independent type II antigens. *J. Immunol.* 15 Dic; 155(12): 5582-9. Sin embargo, la expresión de lipoproteínas bacterianas puede complicarse por la rigurosidad del procesamiento. Pollitt y col. 1986. Effect of amino acid substitutions at the signal peptide cleavage site of the *Escherichia coli* major outer membrane lipoprotein. *J. Biol. Chem.* 5 Feb; 261(4): 1835-7; Lunn y col. 1987. Effects of prolipoprotein signal peptide mutations on secretion of hybrid prolipo-beta-lactamase in *Escherichia coli*. *J. Biol. Chem.* 15 Jun; 262(17): 8318-24; Klein y col. 1988. Distinctive properties of signal sequences from bacterial lipoproteins. *Protein Eng. Abr*; 2(1): 15-20. La expresión de lipoproteínas bacterianas también se complica por otros problemas tales como toxicidad y bajos niveles de expresión. Gomez y col. 1994. Nucleotide The *Bacillus subtilis* lipoprotein LpIA causes cell lysis when expressed in *Escherichia coli*. *Microbiology.* Ago; 140 (Pt 8): 1839-45; Hansson y col. 1995. Expression of truncated and full-length forms of the Lyme disease *Borrelia* outer surface protein A in *Escherichia coli*. *Protein Expr. Purif.* Feb; 6(1): 15-24; Yakushi y col. 1997. Lethality of the covalent linkage between mislocalized major outer membrane lipoprotein and the peptidoglycan of *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* May; 179(9): 2857-62.

La bacteria *Haemophilus influenzae* no tipificable expresa una lipoproteína designada P4 (también conocida como proteína "e"). La forma recombinante de la proteína P4 se expresa en gran medida en *E. coli* usando la secuencia señal de P4 nativa. Patente de Estados Unidos N° 5.955.580. Cuando la secuencia señal de P4 se sustituye por la secuencia señal de ORF 2086 nativa en un vector de expresión en *E. coli*, se aumenta el nivel de expresión de

ORF2086.

Este concepto de usar la secuencia señal de P4 heteróloga para aumentar la expresión puede extenderse a otras lipoproteínas bacterianas. En particular, el análisis de genomas bacterianos conduce a la identificación de muchas ORF que son de posible interés. El intento de expresar cada ORF con su secuencia señal nativa en una célula huésped heteróloga, tal como *E. coli*, da lugar a una diversidad de problemas inherentes en el uso de una diversidad de secuencias señal, incluyendo estabilidad, compatibilidad y así sucesivamente. Para minimizar estos problemas, la secuencia señal de P4 se usa para expresar cada ORF de interés. Como se ha descrito anteriormente, la secuencia señal de P4 mejora la expresión de la ORF 2086 heteróloga. Un vector de expresión se construye suprimiendo la secuencia señal nativa de la ORF de interés, y ligando la secuencia señal de P4 a la ORF. Después una célula huésped adecuada se transforma, transfecta o infecta con el vector de expresión, y se aumenta la expresión de la ORF en comparación con la expresión usando la secuencia señal nativa de la ORF.

La forma no lipidada se produce por una proteína que carece de la secuencia líder original o por una secuencia líder que se reemplaza con una parte de secuencia que no especifica un sitio para acilación de ácidos grasos en una célula huésped.

Las diversas formas de las proteínas 2086 de la presente divulgación se denominan en el presente documento proteína "2086", a menos que se indique específicamente de otro modo. Además, "polipéptido 2086" se refiere a las proteínas 2086 así como partes inmunogénicas o equivalentes biológicos de las mismas como se ha indicado anteriormente, a no ser que se indique de otro modo.

La proteína 2086 de *N. meningitidis* purificada y aislada de longitud completa tiene un peso molecular aparente de aproximadamente 28 a 35 kDa como se mide en un gel de poli(acrilamida) SDS de gradiente del 10 % al 20 % (SDS-PAGE). Más específicamente, esta proteína tiene un peso molecular de aproximadamente 26.000 a 30.000 daltons como se mide por espectrometría de masas.

Preferentemente, los polipéptidos 2086 y ácidos nucleicos que codifican dichos polipéptidos se usan para prevenir o mejorar la infección provocada por *N. meningitidis* y/u otras especies.

25 **Anticuerpos**

Las proteínas de la invención, incluyendo las secuencias de aminoácidos de SEC ID N°: 2-252 sus fragmentos y análogos de las mismas, o células que las expresan, también se usan como inmunógenos para producir anticuerpos inespecíficos para los polipéptidos de la invención. La invención incluye anticuerpos para polipéptidos inespecíficos y el uso de dichos anticuerpos para detectar la presencia de *N. meningitidis*, proporcionar protección pasiva o medir la cantidad o concentración de los polipéptidos en una célula, un extracto celular o tisular, o un fluido biológico.

Los anticuerpos de la invención incluyen anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales, anticuerpos quiméricos y anticuerpos anti-idiotípicos. Los anticuerpos policlonales son poblaciones heterogéneas de moléculas de anticuerpo derivadas de los sueros de animales inmunizados con un antígeno. Los anticuerpos monoclonales son una población sustancialmente homogénea de anticuerpos para antígenos específicos. Pueden obtenerse anticuerpos monoclonales por procedimientos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, Kohler y Milstein, 1975, Nature 256: 495-497 y Patente de Estados Unidos Número 4.376.110. Dichos anticuerpos pueden ser de cualquier clase de inmunoglobulina incluyendo IgG, IgM, IgE, IgA, GILD y cualquier subclase de las mismas.

Los anticuerpos quiméricos son moléculas, partes diferentes de las cuales derivan de diferentes especies animales, tales como las que tienen una región variable derivada de un anticuerpo monoclonal murino y una región constante de inmunoglobulina humana. Se conocen en la técnica anticuerpos quiméricos y procedimientos para su producción (Cabilly y col., 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:3273-3277; Morrison y col., 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855; Boulianne y col., 1984, Nature 312:643-646; Cabilly y col., Solicitud de Patente Europea 125023 (publicada el 14 de noviembre de 1984); Taniguchi y col., Solicitud de Patente Europea 171496 (publicada el 19 de febrero de 1985); Morrison y col., Solicitud de Patente Europea 173494 (publicada el 5 de marzo de 1986); Neuberger y col., Solicitud de PCT WO 86/01533 (publicada el 13 de marzo de 1986); Kudo y col., Solicitud de Patente Europea 184187 (publicada el 11 de junio de 1986); Morrison y col., Solicitud de Patente Europea 173494 (publicada el 5 de marzo de 1986); Sahagan y col., 1986, J. Immunol. 137:1066-1074; Robinson y col., documento PCT/US86/02269 (publicado el 7 de mayo de 1987); Liu y col., 1987, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84: 3439-3443; Sun y col., 1987, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:214-218; Better y col., 1988, Science 240: 1041-1043).

Un anticuerpo anti-idiotípico (anti-Id) es un anticuerpo que reconoce determinantes únicos generalmente asociados con el sitio de unión a antígeno de un anticuerpo. Un anticuerpo anti-Id se prepara inmunizando un animal de la misma especie y tipo genético (por ejemplo, cepa de ratón) que la fuente del anticuerpo monoclonal con el anticuerpo monoclonal para el que se prepara un anti-Id. El animal inmunizado reconocerá y responderá a los determinantes idiotípicos del anticuerpo inmunizador produciendo un anticuerpo para estos determinantes isotípicos (el anticuerpo anti-Id).

En consecuencia, pueden usarse anticuerpos monoclonales generados contra los polipéptidos de la presente invención para inducir anticuerpos anti-Id en animales adecuados. Pueden usarse células del bazo de dichos ratones inmunizados para producir hibridomas anti-Id que secretan anticuerpos anti-Id monoclonales. Además, los anticuerpos anti-Id pueden acoplarse con un vehículo tal como hemocianina de lapa californiana (KLH) y usarse para inmunizar ratones BALB/c adicionales. Los sueros de estos ratones contendrán anticuerpos anti-anti-Id que tienen las propiedades de unión del mAb final específico para un epítipo de R-PTPasa. Los anticuerpos anti-Id tienen por tanto sus epítopos idiotípicos, o "idiotopos" estructuralmente similares al epítipo que se evalúa, tal como polipéptidos de *Streptococcus pyogenes*.

También se entiende que el término "anticuerpo" incluye tanto moléculas intactas como fragmentos tales como Fab que son capaces de unirse con el antígeno. Los fragmentos Fab carecen del fragmento Fc de anticuerpo intacto, se eliminan más rápidamente de la circulación, y pueden tener menos unión tisular no específica que un anticuerpo intacto (Wahl y col., 1983, J. Nucl. Med. 24: 316-325). Se apreciará que Fab y otros fragmentos de los anticuerpos útiles en la presente invención pueden usarse para la detección y cuantificación de polipéptidos de *N. meningitidis* de acuerdo con los procedimientos para moléculas de anticuerpo intactas.

Los anticuerpos de la presente invención, tales como anticuerpos anti-idiotípicos ("anti-Id"), pueden emplearse en un procedimiento para el tratamiento o prevención de infección por *Neisseria* en huéspedes mamíferos, que comprende administración de una cantidad inmunológicamente eficaz de anticuerpo, específica para un polipéptido como se ha descrito anteriormente. El anticuerpo anti-Id también puede usarse como un "inmunógeno" para inducir una respuesta inmunitaria en otro animal más, produciendo un anticuerpo denominado anti-anti-Id. El anti-anti-Id puede ser epítópicamente idéntico al mAb original que indujo el anti-Id. Por lo tanto, usando anticuerpos para los determinantes idiotípicos de un mAb, es posible identificar otros clones que expresan anticuerpos de especificidad idéntica.

Los anticuerpos se usan de una diversidad de maneras, por ejemplo, para confirmación de que una proteína se expresa, o para confirmar cuándo una proteína se expresa. Puede incubarse anticuerpo marcado (por ejemplo, marcaje fluorescente para FACS) con bacterias intactas y la presencia del marcador en la superficie bacteriana confirma la localización de la proteína, por ejemplo.

Pueden obtenerse anticuerpos generados contra los polipéptidos de la invención administrando los polipéptidos o fragmentos portadores de epítopos, análogos o células a un animal usando protocolos rutinarios. Para preparar anticuerpos monoclonales, se usa cualquier técnica que proporcione anticuerpos producidos por cultivos de línea celular continuos.

Polinucleótidos

Como con las proteínas de la presente invención, un polinucleótido de la presente divulgación puede comprender una secuencia de ácido nucleico que es idéntica a cualquiera de las secuencias de referencia de las SEC ID N°: 1-253, de números impares, es decir, es 100 % idéntica o puede incluir hasta un número de alteraciones de nucleótidos en comparación con la secuencia de referencia. Dichas alteraciones se seleccionan del grupo que consiste en al menos una delección, sustitución, incluyendo transición y transversión, o inserción de nucleótidos, y en el que dichas alteraciones pueden producirse en las posiciones 5' o 3' terminal de la secuencia de nucleótidos de referencia o en cualquier parte entre esas posiciones terminales, intercaladas bien individualmente entre los nucleótidos en la secuencia de referencia o en uno o más grupos contiguos dentro de la secuencia de referencia. El número de alteraciones de nucleótidos se determina multiplicando el número total de nucleótidos en cualquiera de las SEC ID N°: 1-253 de números impares por el porcentaje numérico del porcentaje de identidad respectivo (dividido por 100) y restando ese producto de dicho número total de nucleótidos en dicha secuencia.

Como ejemplo, sin pretender limitarse al mismo, un polinucleótido de *N. meningitidis* aislado que comprende una secuencia polinucleotídica que tiene al menos 70 % de identidad con cualquier secuencia de ácido nucleico de SEC ID N°: 1-253; una variante degradada de la misma o un fragmento de la misma, en la que la secuencia polinucleotídica puede incluir hasta n_n alteraciones de ácido nucleico sobre la región polinucleotídica completa de la secuencia de ácido nucleico SEC ID N°: 1-253; en la que n_n es el máximo número de alteraciones y se calcula por la fórmula:

$$n_n = x_n - (x_n \cdot y),$$

en la que x_n es el número total de ácidos nucleicos de cualquiera de SEC ID N°: 1-253 e y tiene un valor de 0,70, en la que cualquier producto no entero de x_n e y se redondea hacia abajo hasta el número entero más cercano antes de restar dicho producto de x_n . Por supuesto, y también tener un valor de 0,80 para 80 %, 0,85 para 85 %, 0,90 para 90 %, 0,95 para 95 % etc. Las alteraciones de una secuencia polinucleotídica que codifica los polipéptidos que comprenden secuencias de aminoácidos de cualquiera de SEC ID N°: 2-252 pueden crear mutaciones sin sentido, de sentido erróneo o de desplazamiento de fase en esta secuencia codificante y de este modo alterar el polipéptido codificado por el polinucleótido después de dichas alteraciones.

También se desvelan en el presente documento polinucleótidos (denominados en el presente documento los "polinucleótidos 2086") que codifican las proteínas 2086 y anticuerpos preparados contra las proteínas 2086. También se desvela en el presente documento un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente el 95 % de identidad con una secuencia de nucleótidos seleccionada de una de las SEC ID N°: 1 y SEC ID N°: 253 de números impares, una variante degradada de las mismas, o un fragmento de las mismas. Como se define en el presente documento, una "variante degradada" se define como un polinucleótido que difiere de la secuencia de nucleótidos mostrada en las SEC ID N°: 1 y SEC ID N°: 253 de números impares (y fragmentos de las mismas) debido a la degeneración del código genético, pero aún codifica la misma proteína 2086 (es decir, las SEC ID N°: 2-252 de números pares) que la codificada por la secuencia de nucleótidos mostrada en las SEC ID N°: 1-253 de números impares.

Se apreciará que los polinucleótidos de 2086 pueden obtenerse de fuentes naturales, sintéticas o semisintéticas; además, la secuencia de nucleótidos puede ser una secuencia de origen natural, o puede estar relacionada por mutación, incluyendo sustituciones, deleciones, inserciones e inversiones de una o múltiples bases, con dicha secuencia de origen natural, a condición de que la molécula de ácido nucleico que comprende dicha secuencia pueda expresarse como un polipéptido inmunogénico 2086 como se ha descrito anteriormente. La molécula de ácido nucleico puede ser ARN, ADN, monocatenaria o bicatenaria, lineal o de forma circular cerrada covalentemente. La secuencia de nucleótidos puede tener secuencias de control de la expresión situadas adyacentes a ella, derivando dichas secuencias de control habitualmente de una fuente heteróloga. En general, la expresión recombinante de la secuencia de ácido nucleico usará una secuencia de codón de parada, tal como TAA, en el extremo de la secuencia de ácido nucleico.

También se desvelan en el presente documento polinucleótidos capaces de hibridar en condiciones de rigurosidad reducida, más preferentemente condiciones rigurosas, y más preferentemente condiciones altamente rigurosas, con polinucleótidos descritos en el presente documento. Se muestran ejemplos de condiciones de rigurosidad en la Tabla de Condiciones de Rigurosidad a continuación: las condiciones altamente rigurosas son las que son al menos tan rigurosas como, por ejemplo, las condiciones A-F; las condiciones rigurosas son al menos tan rigurosas como, por ejemplo, las condiciones G-L; y las condiciones de rigurosidad reducida son al menos tan rigurosas como, por ejemplo, las condiciones M-R.

CONDICIONES DE RIGUROSIDAD – TABLA I

Condición de rigurosidad	Híbrido polinucleotídico	Longitud del híbrido (pb) ^I	Temperatura de hibridación y tampón ^H	Temperatura de lavado y tampón ^H
A	ADN:ADN	> 50	65EC; SSC1x -o- 42EC; SSC1x, formamida al 50 %	65EC; SSC0,3x
B	ADN:ADN	< 50	T _B ; 1xSSC	T _B ; SSC1x
C	ADN:ARN	> 50	67EC; SSC1x -o- 45EC; SSC1x, formamida al 50 %	67EC; SSC0,3x
D	ADN:ARN	< 50	T _D ; SSC1x	T _D ; SSC1x
E	ARN: ARN	> 50	70EC; SSC1x -o- 50EC; SSC1x, formamida al 50 %	70EC; SSC0,3x
F	ARN: ARN	< 50	T _F ; SSC1x	T _F ; SSC1x
G	ADN:ADN	> 50	65EC; SSC4x -o- 42EC; SSC4x, formamida al 50 %	65EC; SSC1x
H	ADN:ADN	< 50	T _H ; 4xSSC	T _H ; SSC4x
I	ADN:ARN	> 50	67EC; SSC4x -o- 45EC; SSC4x, formamida al 50 %	67EC; SSC1x
J	ADN:ARN	< 50	T _J ; SSC4x	T _J ; SSC4x
K	ARN: ARN	> 50	70EC; SSC4x -o- 50EC; SSC4x, formamida al 50 %	67EC; SSC1x
L	ARN: ARN	< 50	T _L ; 2xSSC	T _L ; SSC2x
M	ADN:ADN	> 50	50EC; SSC4x -o- 40EC; SSC6x, formamida al 50 %	50EC; SSC2x
N	ADN:ADN	<50	T _N ; SSC6x	T _N ; SSC6x
O	ADN:ARN	> 50	55EC; SSC4x -o- 42EC; SSC6x, formamida al 50 %	55EC; SSC2x
P	ADN:ARN	< 50	T _P ; SSC6x	T _P ; SSC6x
Q	ARN: ARN	> 50	60EC; SSC4x -o-45EC; SSC6x, formamida al 50 %	60EC; SSC2x
R	ARN: ARN	< 50	T _R ; SSC4x	T _R ; SSC4x

(continuación)

Condición de rigurosidad	Híbrido polinucleotídico	Longitud del híbrido (pb) ^l	Temperatura de hibridación y tampón ^H	Temperatura de lavado y tampón ^H
<p>pb^l: La longitud del híbrido es la anticipada para la región o regiones hibridadas de los polinucleótidos que hibridan. Cuando se hibrida un polinucleótido con un polinucleótido diana de secuencia desconocida, se supone que la longitud del híbrido es la del polinucleótido que hibrida. Cuando se hibridan polinucleótidos de secuencia conocida, la longitud del híbrido puede determinarse alineando las secuencias de los polinucleótidos e identificando la región o las regiones de complementariedades de secuencia óptimas.</p> <p>tampón^H: SSPE (SSPE1x es NaCl 0,15 M, NaH₂PO₄ 10 mM y EDTA 1,25 mM, pH 7,4) puede sustituir a SSC (SSC1x es NaCl 15 M y citrato sódico 15 M) en los tampones de hibridación y lavado; se realizan lavados durante 15 minutos después de completarse la hibridación.</p> <p>T_B hasta T_R: La temperatura de hibridación para híbridos que se anticipa que son de menos de 50 pares de bases de longitud debería ser de 5-10°C menos que la temperatura de fusión (T_m) del híbrido, cuando T_m se determina de acuerdo con las siguientes ecuaciones. Para híbridos de menos de 18 pares de bases de longitud, T_m(EC) = 2(nº de bases A + T) + 4(nº de bases G + C). Para híbridos entre 18 y 49 pares de bases de longitud, T_m(EC) = 81,5 + 16,6 (log₁₀[Na⁺]) + 0,41(% G+C) - (600/N), en la que N es el número de bases en el híbrido, y [Na⁺] es la concentración de iones de sodio en el tampón de hibridación ([Na⁺] para SSC1x = 0,165 M).</p>				

5 Se proporcionan ejemplos adicionales de condiciones de rigurosidad para la hibridación de polinucleótidos en Sambrook, J., E.F. Fritsch, y T. Maniatis, 1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, capítulos 9 y 11, y Current Protocols in Molecular Biology, 1995, F.M. Ausubel y col., eds., John Wiley & Sons, Inc., secciones 2.10 y 6.3-6.4.

También se desvelan en el presente documento polinucleótidos que son completamente complementarios de estos polinucleótidos que también proporcionan secuencias antisentido.

10 Los polinucleótidos desvelados en el presente documento se preparan de muchas maneras (por ejemplo, por síntesis química, de bibliotecas de ADN, del organismo en sí mismo) y pueden tomar diversas formas (por ejemplo, monocatenarias, bicatenarias, vectores, sondas, cebadores). El término "polinucleótido" incluye ADN y ARN y también sus análogos, tales como los que contienen cadenas principales modificadas.

Proteínas de fusión

15 También se desvelan en el presente documento proteínas de fusión. Una "proteína de fusión" se refiere a una proteína codificada por dos genes fusionados, con frecuencia no relacionados, o fragmentos de los mismos. Por ejemplo, proteínas de fusión que comprenden diversas partes de región constante de moléculas de inmunoglobulina junto con otra proteína inmunogénica o parte de la misma. En muchos casos, el empleo de una región Fc de inmunoglobulina como parte de una proteína de fusión es ventajoso para su uso en terapia y diagnóstico dando como resultado, por ejemplo, propiedades farmacocinéticas mejoradas (véase, por ejemplo, documento EP 0 232 262 A1). Por otro lado, para algunos usos sería deseable poder suprimir la parte Fc después de que la proteína de fusión se haya expresado, detectado y purificado. Los polinucleótidos 2086 desvelados en el presente documento se usan para la producción recombinante de polipéptidos de la presente invención, el polinucleótido puede incluir la secuencia codificante del polipéptido maduro, por sí sola, o la secuencia codificante del polipéptido maduro en fase de lectura con otras secuencias codificantes, tales como las que codifican una secuencia líder o secretora, una secuencia de pre, o pro o prepro-proteína, u otras partes de péptidos de fusión. Por ejemplo, puede codificarse una secuencia marcadora que facilita la purificación de un polipéptido 2086 o polipéptido fusionado (véase Gentz y col., 1989). Por lo tanto, se contempla en una implementación de la presente divulgación la preparación de polinucleótidos que codifican polipéptidos de fusión que permiten la purificación de marcador His de productos de expresión. El polinucleótido también puede contener secuencias 5' y 3' no codificantes, tales como secuencias transcritas, no traducidas, señales de corte y empalme y de poliadenilación. Dicho polipéptido fusionado puede producirse por una célula huésped transformada/transfectada o infectada o infectada con un vehículo de clonación de ADN recombinante como se describe posteriormente y puede aislarse posteriormente de la célula huésped para proporcionar el polipéptido fusionado sustancialmente sin otras proteínas de células huésped.

Composiciones inmunogénicas

35 Un aspecto de la presente invención proporciona composiciones inmunogénicas como se define en las reivindicaciones adjuntas. Las anteriores tienen la capacidad de (1) inducir anticuerpos bactericidas para múltiples cepas;

40 La formulación de dichas composiciones inmunogénicas se conoce bien por los expertos en este campo. Las composiciones inmunogénicas de la invención preferentemente incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen todos y cada uno de disolventes convencionales, medios de dispersión, cargas, vehículos sólidos, soluciones acuosas, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares. Los vehículos

farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, uno o más de agua, solución salina, solución salina tamponada con fosfato, dextrosa, glicerol, etanol y similares, así como combinaciones de los mismos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden comprender además cantidades menores de sustancias adyuvantes tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes o tampones, que potencian el periodo de caducidad o eficacia del anticuerpo. La preparación y uso de vehículos farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla el uso del mismo en las composiciones inmunogénicas de la presente invención.

Dichas composiciones inmunogénicas pueden administrarse por vía parenteral, por ejemplo, por inyección, bien por vía subcutánea o bien por vía intramuscular, así como por vía oral o por vía intranasal. Se describen procedimientos para inmunización intramuscular en Wolff y col. y en Sedegah y col. Otros modos de administración emplean formulaciones orales, formulaciones pulmonares, supositorios y aplicaciones transdérmicas, por ejemplo, sin limitación. Las formulaciones orales, por ejemplo, incluyen excipientes empleados normalmente tales como, por ejemplo, usos farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio y similares, sin limitación.

Las composiciones inmunogénicas de la invención pueden incluir uno o más adyuvantes, incluyendo, pero sin limitación hidróxido de aluminio; fosfato de aluminio; STIMULON™ QS-21 (Aquila Biopharmaceuticals, Inc., Framingham, MA); MPL™ (monofosforil lípido A 3-O-desacilado; Corixa, Hamilton, MT), 529 (un compuesto de amino alquil glucosamina fosfato, Corixa, Hamilton, MT), IL-12 (Genetics Institute, Cambridge, MA); GM-CSF (Immunex Corp., Seattle, Washington); *N*-acetil-muramil-*L*-treonil-*D*-isoglutamina (thr-MDP); *N*-acetil-nor-muramil-*L*-alanil-*D*-isoglutamina (CGP 11637, denominada nor-MDP); *N*-acetilmuramil-*L*-alanil-*D*-isoglutaminil-*L*-alanina-2-(1'-2'-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-hidroxifos-foriloxi-etilamina) (CGP 19835A, denominado MTP-PE); y toxina del cólera. Otros que pueden usarse son derivados no tóxicos de la toxina del cólera, incluyendo su subunidad A, y/o conjugados o fusiones modificadas por ingeniería genética del polipéptido de *N. meningitidis* con toxina del cólera o su subunidad B ("CTB"), procoleragenoide, polisacáridos fúngicos, incluyendo esquizofilano, dipéptido de muramilo, derivados de dipéptido de muramilo ("MDP"), forbol ésteres, la toxina termolábil de *E. coli*, polímeros en bloque o saponinas.

En ciertas realizaciones preferidas, las proteínas de la presente invención se usan en una composición inmunogénica para administración oral que incluye un adyuvante mucoso y se usa para el tratamiento o prevención de la infección por *N. meningitidis* en un huésped humano. El adyuvante mucoso puede ser una toxina del cólera; sin embargo, preferentemente los adyuvantes mucosos distintos de la toxina del cólera que pueden usarse de acuerdo con la presente invención incluyen derivados no tóxicos de una holotoxina del cólera, en los que la subunidad A está mutada, toxina del cólera modificada químicamente o proteínas relacionadas producidas por la modificación de la secuencia de aminoácidos de la toxina del cólera. Para una toxina del cólera específica que puede ser particularmente útil en la preparación de composiciones inmunogénicas de la presente invención, véase la holotoxina del cólera mutante E29H, como se desvela en la Solicitud Internacional Publicada WO 00/18434. Estas pueden añadirse a, o conjugarse con, los polipéptidos de la presente invención. Las mismas técnicas pueden aplicarse a otras moléculas con adyuvante mucoso o propiedades de suministro tales como toxina termolábil de *Escherichia coli* (LT). Pueden usarse otros compuestos con actividad de suministro o adyuvante mucoso tales como la bilis; policationes tales como DEAE-dextrano y poliornitina; detergentes tales como el dodecil benceno sulfato sódico; materiales conjugados con lípidos; antibióticos tales como estreptomina; vitamina A; y otros compuestos que alteran la integridad estructural o funcional de las superficies de la mucosa. También pueden usarse otros compuestos activos en mucosa incluyen derivados de estructuras microbianas tales como MDP; acridina y cimetidina. STIMULON™ QS-21, MPL e IL-12, como se ha descrito anteriormente.

Las composiciones inmunogénicas de la presente invención pueden suministrarse en forma de ISCOM (complejos inmunoestimulantes), ISCOM que contienen CTB, liposomas o encapsulados en compuestos tales como acrilatos o poli(DL-lactida-co-glucósido) para formar microesferas de un tamaño adecuado para la adsorción. Las proteínas de la presente invención también pueden incorporarse en emulsiones oleosas.

Antígenos múltiples

La composición puede incluir otros inmunógenos activos, incluyendo otros polipéptidos inmunogénicos de *Neisseria* sp. o proteínas inmunológicamente activas de uno o más patógenos microbianos distintos (por ejemplo, virus, prion, bacteria u hongo, sin limitación) o polisacárido capsular. Las composiciones pueden comprender una o más proteínas deseadas, fragmentos o compuestos farmacéuticos según se desee para una indicación seleccionada.

Se contempla cualquier composición inmunogénica multi-antígeno o multi-valente por la presente invención. Por ejemplo, las composiciones como se definen en las reivindicaciones adjuntas pueden comprender combinaciones de dos o más proteínas 2086, una combinación de proteína 2086 con una o más proteínas Por A, una combinación de proteína 2086 con polisacáridos del serogrupo de meningococo A, C, Y y W135 y/o conjugados de polisacáridos, una combinación de proteína 2086 con combinaciones de meningococo y neumococo, o una combinación de cualquiera de los anteriores en una forma adecuada para suministro mucoso. Los expertos en la materia serían capaces de formular fácilmente dichas composiciones inmunológicas multi-antígeno o multi-valentes.

La presente invención también completa regímenes de multi-inmunización en los que cualquier composición útil contra un patógeno puede combinarse en los mismos o con las composiciones de la presente invención. Por ejemplo, sin limitación, puede administrarse a un paciente la composición inmunogénica de la presente invención y otra composición inmunológica para inmunizar contra *S. pneumoniae*, como parte de un régimen de multi-

5 inmunización. Los expertos en la materia serían capaces fácilmente de seleccionar composiciones inmunogénicas para su uso junto con las composiciones inmunogénicas de la presente invención para los fines de desarrollar e implementar regímenes multi-inmunización.

También se desvela en el presente documento el uso de uno o más polipéptidos de la presente divulgación, o ácidos nucleicos que los codifican, en una composición o como parte de un régimen de tratamiento para la prevención o mejora de infección por *S. pneumoniae*. Se pueden combinar los polipéptidos 2086 o polinucleótidos de 2086 con cualquier composición inmunogénica para su uso contra infección por *S. pneumoniae*. También se pueden combinar los polipéptidos 2086 o polinucleótidos 2086 con cualquier otra proteína o vacuna meningocócica basada en polisacáridos.

10

Los polipéptidos 2086, fragmentos y equivalentes pueden usarse como parte de una composición inmunogénica conjugada; en la que una o más proteínas o polipéptidos se conjugan con un vehículo para generar una composición que tiene propiedades inmunogénicas contra varios serotipos y/o contra varias enfermedades. Como alternativa, uno de los polipéptidos 2086 puede usarse como una proteína vehículo para otros polipéptidos inmunogénicos.

15

La presente invención también se refiere a un procedimiento para inducir respuestas inmunitarias en un mamífero que comprende la etapa de proporcionar a dicho mamífero una composición inmunogénica de la presente invención. La composición inmunogénica es una composición que es antigénica en el animal o ser humano tratado de modo que la cantidad inmunológicamente eficaz del polipéptido o los polipéptidos contenidos en dicha composición proporciona la respuesta inmunitaria deseada contra infección por *N. meningitidis*. Las realizaciones preferidas se refieren a un procedimiento para el tratamiento, incluyendo mejora, o prevención de infección por *N. meningitidis* en un ser humano que comprende administrar a un ser humano una cantidad inmunológicamente eficaz de la composición.

20

La expresión "cantidad inmunológicamente eficaz" como se usa en el presente documento, se refiere a la administración de la cantidad a un huésped mamífero (preferentemente humano), bien en una única dosis o bien como parte de una serie de dosis, suficiente para provocar al menos que el sistema inmunitario del individuo tratado genere una respuesta que reduzca el impacto clínico de la infección bacteriana. Esto puede variar de una reducción mínima en carga bacteriana a prevención de la infección. Idealmente, el individuo tratado no mostrará las manifestaciones clínicas más graves de la infección bacteriana. La cantidad de dosificación puede variar dependiendo de las condiciones específicas del individuo. Esta cantidad puede determinarse en ensayos rutinarios o de otro modo por medios conocidos para los expertos en la materia.

30

Otro aspecto específico de la presente divulgación se refiere a usar como la composición inmunogénica un vector o plásmido que exprese una proteína de la presente divulgación, o una parte inmunogénica de la misma. En consecuencia, un aspecto adicional de la presente divulgación proporciona un procedimiento para inducir una respuesta inmunitaria en un mamífero, que comprende proporcionar a un mamífero un vector o plásmido que expresa al menos un polipéptido 2086 aislado. La proteína de la presente divulgación puede suministrarse al mamífero usando un vector vivo, en particular usando bacterias recombinantes vivas, virus u otros agentes vivos, que contienen el material genético necesario para la expresión del polipéptido o parte inmunogénica como un polipéptido ajeno.

35

Vectores virales y no virales

Los vectores preferidos, particularmente para ensayos celulares *in vitro* e *in vivo*, son vectores virales, tales como lentivirus, retrovirus, virus del herpes, adenovirus, virus adenoasociados, virus vaccinia, baculovirus y otros virus recombinantes con tropismo celular deseable. Por lo tanto, un ácido nucleico que codifica una proteína 2086 o fragmento inmunogénico de la misma puede introducirse *in vivo*, *ex vivo* o *in vitro* usando un vector viral o mediante introducción directa de ADN. La expresión en tejidos diana puede efectuarse dirigiendo el vector transgénico a células específicas, tal como con un vector viral o un ligando receptor, o usando un promotor específico de tejido, o ambos. Se describe el suministro génico dirigido en la Publicación PCT N° WO 95/28494.

45

Los vectores virales habitualmente usados para dirección *in vivo* o *ex vivo* y procedimientos de terapia son vectores basados en ADN y vectores retrovirales. Se conocen en la técnica procedimientos para construir y usar vectores virales (por ejemplo, Miller y Rosman, *BioTechniques*, 1992, 7: 980-990). Preferentemente, los vectores virales son defectuosos en replicación, es decir, son incapaces de replicarse de forma autónoma en la célula diana. Preferentemente, el virus defectuoso para replicación es un virus mínimo, es decir, conserva solamente las secuencias de su genoma que son necesarias para encapsular el genoma para producir partículas virales.

50

Los vectores virales de ADN incluyen un virus de ADN atenuado o defectuoso, tal como pero sin limitación, virus del herpes simple (VHS), papilomavirus, virus de Epstein Barr (VEB), adenovirus, virus adenoasociado (VAA), y similares. Se prefieren virus defectuosos, que carecen completa o casi completamente de genes virales. El virus

55

defectuoso no es infeccioso después de su introducción en una célula. El uso de vectores virales defectuosos permite la administración a células en un área específica, localizada, sin preocuparse de que el vector pueda infectar otras células. Por lo tanto, puede dirigirse específicamente a un tejido específico. Los ejemplos de vectores particulares incluyen, pero sin limitación, un vector de virus del herpes defectuoso 1 (VHS1) (Kaplitt y col., *Molec. Cell. Neurosci.*, 1991, 2: 320-330), vector de virus del herpes defectuoso que carece de un gen de glucoproteína L, u otros vectores de virus del herpes defectuosos (Publicaciones de PCT N° WO 94/21807 y WO 92/05263); un vector de adenovirus atenuado, tal como el vector descrito en Stratford-Perricaudet y col. (*J. Clin. Invest.*, 1992, 90: 626-630; véase también La Salle y col., *Science*, 1993, 259: 988-990); y un vector de virus adenoasociado defectuoso (Samulski y col., *J. Virol.*, 1987, 61: 3096-3101; Samulski y col., *J. Virol.*, 1989, 63: 3822-3828; Lebkowski y col., *Mol. Cell. Biol.*, 1988, 8: 3988-3996).

Diversas compañías producen vectores virales comercialmente, incluyendo, pero sin limitación, Avigen, Inc. (Alameda, CA; vectores de VAA), Cell Genesys (Foster City, CA; vectores retrovirales, adenovirales, de VAA y vectores lentivirales), Clontech (vectores retrovirales y baculovirales), Genovo, Inc. (Sharon Hill, PA; vectores adenovirales y VAA), Genvec (vectores adenovirales), IntroGene (Leiden, Países Bajos; vectores adenovirales), Molecular Medicine (vectores retrovirales, adenovirales, VAA y de virus del herpes), Norgen (vectores adenovirales), Oxford BioMedica (Oxford, Reino Unido; vectores lentivirales) y Transgene (Estrasburgo; Francia; vectores adenovirales, vaccinia, retrovirales y lentivirales).

Vectores de adenovirus. Los adenovirus son virus de ADN eucariota que pueden modificarse para suministrar eficazmente un ácido nucleico de la presente invención a una diversidad de tipos celulares. Existen diversos serotipos de adenovirus. De estos serotipos, se da preferencia, dentro del alcance de la presente invención, al uso de adenovirus humanos de tipo 2 o tipo 5 (Ad 2 o Ad 5) o adenovirus de origen animal (véase Publicación de PCT N° WO 94/26914). Los adenovirus de origen animal que pueden usarse dentro del alcance de la presente invención incluyen adenovirus de origen canino, bovino, murino (ejemplo: Mavl, Beard y col., *Virology*, 1990, 75-81), ovino, porcino, aviar y de simio (por ejemplo: SAV). Preferentemente, el adenovirus de origen animal es un adenovirus canino, más preferentemente un adenovirus CAV2 (por ejemplo, cepa Manhattan o A26/61, ATCC VR-800, por ejemplo). Se han descrito diversos adenovirus defectuosos para replicación y vectores de adenovirus mínimos (Publicaciones de PCT N° WO 94/26914, WO 95/02697, WO 94/28938, WO 94/28152, WO 94/12649, WO 95/02697, WO 96/22378). Se recuperan adenovirus recombinantes y se purifican usando técnicas de biología molecular convencionales, que se conocen bien por los expertos habituales en la materia.

Virus adenoasociados. Los virus adenoasociados (VAA) son virus de ADN de tamaño relativamente pequeño que pueden integrarse, de una manera estable y específica de sitio, en el genoma de las células que infectan. Son capaces de infectar un amplio espectro de células sin inducir ningún efecto en el crecimiento, morfología o diferenciación celular, y no parecen estar implicados en patologías humanas. El genoma de VAA se ha clonado, secuenciado y caracterizado. El uso de vectores derivados de VAA para transferir genes *in vitro* e *in vivo* se ha descrito (véase, Publicación de PCT N° WO 91/18088 y WO 93/09239; Patente de Estados Unidos N° 4.797.368 y 5.139.941; Publicación Europea N° EP 488 528).

Vectores retrovirales. En otra implementación de la presente divulgación, el ácido nucleico puede introducirse en un vector retroviral, por ejemplo, como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5.399.346; Mann y col., *Cell*, 1983, 33: 153; Patente de Estados Unidos N° 4.650.764 y 4.980.289; Markowitz y col., *J. Virol.*, 1988, 62: 1120; Patente de Estados Unidos N° 5.124.263; Publicación Europea N° EP 453 242 y EP 178 220; Bernstein y col., *Genet. Eng.*, 1985, 7: 235; McCormick, *BioTechnology*, 1985, 3: 689; Publicación de PCT N° WO 95/07358; y Kuo y col., *Blood*, 1993, 82: 845. Los retrovirus son virus integrantes que infectan a células en división. El genoma del retrovirus incluye dos LTR, una secuencia de encapsidación y tres regiones codificantes (*gag*, *pol* y *env*). En vectores retrovirales recombinantes, los genes *gag*, *pol* y *env* están generalmente suprimidos, completamente o en parte, y se reemplazan con una secuencia de ácido nucleico heteróloga de interés. Estos vectores pueden construirse a partir de tipos diferentes de retrovirus, tales como VIH, MoMuLV ("virus de leucemia murina de Moloney"), MSV ("virus del sarcoma murino de Moloney"), HaSV ("virus del sarcoma de Harvey"); SNV ("virus de necrosis del bazo"); RSV ("virus del sarcoma de Rous") y virus de Friend. Se han descrito en la técnica anterior líneas celulares de envasado adecuadas, en particular la línea celular PA317 (Patente de Estados Unidos N° 4.861.719); la línea celular PsiCRIP (Publicación de PCT N° WO 90/02806) y la línea celular GP+envAm-12 (Publicación de PCT N° WO 89/07150). Además, los vectores retrovirales recombinantes pueden contener modificaciones dentro de las LTR para suprimir la actividad transcripcional así como secuencias de encapsidación extensivas que pueden incluir una parte del gen *gag* (Bender y col., *J. Virol.*, 1987, 61: 1639). Se purifican vectores retrovirales recombinantes por técnicas convencionales conocidas por los expertos habituales en la materia.

Pueden construirse vectores retrovirales para actuar como partículas infecciosas o para experimentar un único ciclo de transfección. En el primer caso, el virus se modifica para conservar todos sus genes excepto por los responsables de las propiedades de transformación oncogénicas, y para expresar el gen heterólogo. Se manipulan vectores virales no infecciosos para destruir la señal de empaquetamiento viral, pero conservan los genes estructurales requeridos para empaquetar el virus co-introducido modificado por ingeniería genética para contener el gen heterólogo y las señales de empaquetamiento. Por lo tanto, las partículas virales que se producen no son capaces de producir virus adicionales.

También pueden introducirse vectores retrovirales por virus de ADN, lo que permite un ciclo de replicación retroviral y amplifica la eficacia de transfección (véase Publicaciones de PCT N° WO 95/22617, WO 95/26411, WO 96/39036 y WO 97/19182).

5 **Vectores lentivirales.** En otra implementación de la presente divulgación, pueden usarse vectores lentivirales como agentes para el suministro directo y expresión sostenida de un transgén en varios tipos tisulares, incluyendo cerebro, retina, músculo, hígado y sangre. Los vectores pueden transducir eficazmente células en división y no en división en estos tejidos, y efectuar expresión a largo plazo del gen de interés. Para una revisión, véase, Naldini, Curr. Opin. Biotechnol., 1998, 9: 457-63; véase también Zufferey, y col., J. Virol., 1998, 72: 9873-80. Están disponibles líneas celulares de empaquetamiento lentiviral y se conocen en general en la técnica. Facilita la producción de vectores lentivirales de alto título para la terapia génica. Un ejemplo es una línea celular de empaquetamiento de lentivirus pseudotipificado VSV-G inducible por tetraciclina que puede generar partículas virales a títulos mayores de 10⁶ UI/ml durante al menos 3 a 4 días (Kafri, y col., J. Virol., 1999, 73: 576-584). El vector producido por la línea celular inducible puede concentrarse según sea necesario para transducir eficazmente células no en división *in vitro* e *in vivo*.

10 **Vectores no virales.** En otra implementación de la presente divulgación, el vector puede introducirse *in vivo* por lipofección, como ADN desnudo, o con otros agentes facilitadores de la transfección (péptidos, polímeros, etc.). Pueden usarse lípidos catiónicos sintéticos para preparar liposomas para transfección *in vivo* de un gen que codifica un marcador (Felgner, y col., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1987, 84: 7413-7417; Felgner y Ringold, Science, 1989, 337: 387-388; véase Mackey, y col., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1988, 85: 8027-8031; Ulmer y col., Science, 1993, 259: 1745-1748). Se describen compuestos y composiciones lipídicos útiles para transferencia de ácidos nucleicos en las Publicaciones de Patente de PCT N° WO 95/18863 y WO 96/17823, y en la Patente de Estados Unidos N° No. 5.459.127. Los lípidos pueden acoplarse químicamente a otras moléculas para el fin de dirigir (véase Mackey, y col., mencionado anteriormente). Los péptidos dirigidos, por ejemplo, hormonas o neurotransmisores, y proteínas tales como anticuerpos, o moléculas no peptídicas podrían acoplarse a liposomas químicamente.

15 Otras moléculas también son útiles para facilitar la transfección de un ácido nucleico *in vivo*, tales como un oligopéptido catiónico (por ejemplo, la Publicación de Patente de PCT N° WO 95/21931), péptidos derivados de proteínas de unión a ADN (por ejemplo, Publicación de Patente de PCT N° WO 96/25508) o un polímero catiónico (por ejemplo, Publicación de Patente de PCT N° WO 95/21931).

20 También es posible introducir el vector *in vivo* como un plásmido de ADN desnudo. Pueden introducirse vectores de ADN desnudo para fines de vacuna o terapia génica en las células huésped deseadas por procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, electroporación, microinyección, fusión celular, DEAE dextrano, precipitación con fosfato cálcico, uso de una pistola génica, o uso de un transportador de vector de ADN (por ejemplo, Wu y col., J. Biol. Chem., 1992, 267: 963-967; Wu y Wu, J. Biol. Chem., 1988, 263: 14621-14624; Solicitud de Patente Canadiense N° 2.012.311; Williams y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, 88: 2726-2730). También pueden usarse enfoques de suministro de ADN mediado por receptor (Curiel y col., Hum. Gene Ther., 1992, 3: 147-154; Wu y Wu, J. Biol. Chem., 1987, 262: 4429-4432). Las Patentes de Estados Unidos N° 5.580.859 y 5.589.466 desvelan suministro de secuencias de ADN exógenas, libres de agentes facilitadores de la transfección, en un mamífero. Recientemente, se ha descrito una técnica de transferencia de ADN *in vivo* de alta eficacia, de tensión relativamente baja, denominada electrotransferencia (Mir y col. C.P. Acad. Sci., 1988, 321: 893; Publicaciones de PCT N° WO 99/01157; WO 99/01158; WO 99/01175). Se conocen en la técnica agentes facilitadores de la transfección e incluyen bupivacaína y otros anestésicos locales (por ejemplo, véase Patente de Estados Unidos N° 5.739.118) y poliaminas catiónicas (como se ha publicado en la Solicitud de Patente Internacional WO 96/10038).

Sistemas de expresión bacteriana y plásmidos

25 La presente divulgación también proporciona una molécula de ADN recombinante, tal como un vector o plásmido, que comprende una secuencia de control de la expresión que tiene secuencias promotoras y secuencias iniciadoras y una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de la presente invención, localizándose la secuencia de nucleótidos 3' de las secuencias promotora e iniciadora. En otro aspecto más, la divulgación proporciona un vehículo de clonación de ADN recombinante capaz de expresar un polipéptido 2086 que comprende una secuencia de control de la expresión que tiene secuencias promotoras y secuencias iniciadoras, y una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido 2086, localizándose la secuencia de nucleótidos 3' de las secuencias promotora e iniciadora. En un aspecto adicional, se proporciona una célula huésped que contiene un vehículo de clonación de ADN recombinante y/o una molécula de ADN recombinante como se ha descrito anteriormente. Se conocen bien en la técnica secuencias de control de la expresión adecuadas y combinaciones de vehículo de clonación/célula huésped, y se describen como ejemplo, en Sambrook y col. (1989).

30 Una vez que se han construido vehículos de clonación de ADN recombinante y/o células huésped que expresan un polipéptido deseado de la presente invención transformando, transfectando e infectando dichos vehículos de clonación o células huésped con plásmidos que contienen el polinucleótido 2086 correspondiente, se cultivan vehículos de clonación o células huésped en condiciones tales que se expresen los polipéptidos. El polipéptido se aísla después sustancialmente libre de componentes de la célula huésped contaminantes por técnicas bien conocidas por los expertos en la materia.

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones preferidas de la invención. Debería apreciarse por los expertos en la materia que las técnicas desveladas en los ejemplos a continuación representan técnicas que se ha descubierto por los inventores que funcionan bien en la práctica de la invención, y por lo tanto pueden considerarse que constituyen modos preferidos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la materia deberían apreciar, a la vista de la presente divulgación, que pueden realizarse muchos cambios en las realizaciones específicas que se desvelan y obtener aún un resultado parecido o similar.

Ejemplos

Ejemplo 1

Identificación de un extracto de proteína de membrana de *Neisseria* capaz de inducir anticuerpos bactericidas contra cepas heterólogas:

Haciendo referencia a la Tabla II posterior, se ha mostrado que las preparaciones de proteína de membrana externa sin LOS inducen anticuerpos bactericidas. Estos anticuerpos se dirigen con frecuencia hacia la PorA de la cepa respectiva. Las preparaciones de membrana externa sin LOS de la cepa meningocócica del serogrupo B 8529 (B:15:P1.7b.3) son poco habituales de esta manera porque inducen inesperadamente anticuerpos bactericidas para varias cepas heterólogas.

TABLA II

Actividad BC de anti-sOMP contra diferentes cepas de <i>N. meningitidis</i>							
Anti-suero Semana 6	H44/76	5315	H355	M982	880049	8529*	NMB
Serosubtipo	P1.7,16	P1.5	P1.15	P1.9	P1.4	P1.3	P1.5,2
sOMP H44/76 25 µg QS-21 20 µg	1.000	< 50	< 50	< 50	< 50	980	< 50
sOMP 5315 25 µg QS-21 20 µg	50	< 50	<50	< 50	< 50	2170	< 50
sOMP H355 25 µg QS-21 20 µg	< 50	< 50	450	< 50	< 50	860	< 50
sOMP M982 25 µg QS-21 20 µg	92	< 50	< 50	300	< 50	1100	< 50
sOMP 880049 25 µg QS-21 20 µg	50	< 50	< 50	< 50	< 50	1190	< 50
sOMP 8529 25 µg QS-21 20 µg	1.000	< 50	450	50	215	>4050 (81,7)	< 50
sOMP 2996 25 µg QS-21 20 µg	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	790	148
Suero de control de célula completa 25 µg 3DMPL 25 µg	450	50	100	500	150	>1350 (66,0)	952

Para facilitar el aislamiento y caracterización del antígeno o los antígenos responsables de la inducción de anticuerpos bactericidas heterólogos, los inventores intentaron identificar qué detergente extraía de forma óptima el antígeno o los antígenos.

Cepas y condiciones de cultivo

Se sembró en estrías la cepa 8529 *N. meningitidis* de un frasco congelado en una placa GC. (La cepa meningocócica 8529 se recibió de The RIVM, Bilthoven, Países Bajos). La placa se incubó a 36 C/CO₂ 5 % durante 7,5 h. Se usaron varias colonias para inocular un matraz que contenía 50 ml de medio de Frantz modificado + complemento de GC. El matraz se incubó en un agitador al aire a 36 °C y se agitó a 200 RPM durante 4,5 h. Se usaron 5 ml para inocular un matraz de Fernbach que contenía 450 ml de medio Frantz modificado + complemento de GC. El matraz se incubó en un agitador al aire a 36 °C y se agitó a 100 RPM durante 11 h. Se usaron los 450 ml para inocular 8,5 l de medio de Franz modificado + complemento de GC en un fermentador de 10 l.

Composición del medio de Franz modificado:

Ácido glutámico	1,3 g/l
Cisteína	0,02
Fosfato sódico, dibásico, 7 hidrato	10
Cloruro potásico	0,09
Cloruro sódico	6
Cloruro de amonio	1,25
Extracto de levadura dializado (YE)	40 ml

(YE soln. 25 % dializado frente a 5 volúmenes de dH₂O durante una noche, después esterilizado por autoclave)

Complemento de GC 100X, esterilización por filtrado

Dextrosa	400 g/l
Ácido glutámico	10
Cocarboxilasa	0,02
Nitrato férrico	0,5

5 Los siguientes parámetros se controlaron durante la fermentación: Temperatura = 36 °C; pH = 7,4; Oxígeno Disuelto = 20 %. Se añadieron varias gotas de antiespumante P-2000 para controlar la formación de espuma. El cultivo se dejó crecer hasta la fase estacionaria. Se recogieron células por centrifugación a DO650 = 5,25. Se recogen típicamente un total de 100-300 gramos de pasta de células húmeda de ~8,5 l de cultivo.

Purificación parcial de fracciones de proteínas de membrana externa de meningococos que inducen anticuerpos bactericidas heterólogos:

10 Se suspendieron 100 g de peso húmedo de las células, hasta un volumen cinco veces el peso húmedo, con HEPES-NaOH 100 mM, pH 7,4, Na₂EDTA 1 mM y se lisaron por pase a través de un microfluidificador 110Y equipado con una cámara a ~124,07 Mpa. El lisado celular se clasificó y la envoltura celular se aisló por centrifugación a 300.000 x g durante 1 hora a 10 °C. Las envolturas celulares se lavaron 2X con el mismo tampón por suspensión con un
 15 homogeneizador seguido de centrifugación como anteriormente. Las envolturas celulares se extrajeron después con 320 ml de Triton X-100 1 % (p/v) en HEPES-NaOH 10 mM, pH 7,4, MgCl₂ 1 mM. En referencia a la Tabla III posterior, los resultados de la extracción con detergente diferencial secuencial usando Triton X-100 y Zwittergent 3-14 seguido de inmunización de ratones, permitió a los inventores determinar que los extractos de Triton extraían
 20 óptimamente el candidato o los candidatos de interés. Este extracto de Triton X-100, que inducía respuestas de anticuerpos bactericidas contra 4 de las cinco cepas enumeradas en la tabla III, se fraccionó después por isoelectroenfoque preparatorio (IEF) en una unidad BioRad Rotophor. Las concentraciones de anfólito fueron del 1 %, pH 3-10, mezclado con 1 %, pH 4-6. Como se muestra en la Tabla III, se ha descubierto que varias fracciones inducen una respuesta bactericida heteróloga. Las fracciones obtenidas de IEF, que se centraron en el intervalo de pH 5,5-7,0, indujeron una respuesta heteróloga a la mayoría de las cepas como se determina por el ensayo bactericida. Las fracciones de IEF agrupadas se concentraron y se retiraron los anfólitos por precipitación con
 25 etanol. Se consiguió una purificación adicional adsorbiendo algunas de las proteínas obtenidas en el intervalo de pH de aproximadamente 5,5-7,8 en una columna de intercambio aniónico y comparando la actividad bactericida obtenida de inmunizar a los ratones con las proteínas adsorbidas y no adsorbidas. En referencia de nuevo a la Tabla II, aunque muchas proteínas se adsorbieron en la resina de intercambio aniónico, las proteínas que no se adsorbieron por la columna indujeron más anticuerpos bactericidas heterólogos.

30

TABLA III

		CB ₅₀ de la cepa diana				
Procedimiento	Fracción	H44/76	880049	H355	539*	M982
sOMP sin LOS		1.000	215	450	NC	50
<u>Detergente</u> Extracciones	Extracto citoplasmático	200	NT	NT	NT	NT
	TX-100	>800	>800	>800	>800	<25
	Zwittergent 3-12	400	>25	100	400	<25
	Zwittergent 3-14	<25	NT	NT	NT	NT
	Zw.3-14 + NaCl	<25	NT	NT	NT	NT
	Sarcosilo	<25	NT	NT	NT	NT
	Zw.3-14 + calor	<25	NT	NT	NT	NT

(continuación)

		<u>CB₅₀ de la cepa diana</u>				
IEF Preparatorio	Fracciones 1-3 (pH 2,3-3,9)	50	NT	NT	NT	NT
	Fracción 4 (pH 4,1)	>800	<25	100	<25	NT
	Fracción 5 (pH 4,3)	>800	<25	100	200	NT
	Fracción 6 (pH 4,5)	400	NT	NT	NT	NT
	Fracción 7 (pH 4,8)	<25	NT	NT	NT	NT
	Fracciones 8-9 (pH 5,0-5,3)	<25	NT	NT	NT	NT
	Fracciones 10-17 (pH 5,5-7,8)	>800	200	<800	<800	NT
Intercambio aniónico	Adsorbida	400	NT	100	100	NT
	No adsorbida	>6.400	NT	<800	<800	NT
NT: no ensayado *El aislado clínico 539 es una cepa homóloga de 8529, aislada del mismo brote						

Como se muestra en la FIG. 1A, estaban presentes dos proteínas principales en la fracción no adsorbida como se determinó por SDS-PAGE. Para identificar estas proteínas, se realizaron dos tipos de análisis. Un análisis fue realizar degradación proteolítica limitada (Véase FIG. 1A y FIG. 1B) seguido de aislamiento de péptidos y secuenciación de proteínas directa. El otro análisis fue realizar SDS-PAGE seguido de escisión en gel, digestión proteolítica y EM-CL/EM (Espectrometría de Masas en Tándem con Cromatografía Líquida), (véase FIG. 3) para obtener información espectral de masas sobre los componentes de las preparaciones de interés. (Véase procedimientos de mapeo y secuenciación de péptidos descritos posteriormente en esta sección).

5 La secuencia genómica de *N. meningitidis* A Sanger usando los procedimientos y algoritmos descritos en Zagursky y Russell, 2001, BioTechniques, 31:636-659. Este análisis de extracción produjo más de 12.000 posibles Marcos Abiertos de Lectura (ORF). Tanto los datos de secuenciación directa como los datos espectrales de masas descritos anteriormente indicaron que los componentes principales de la fracción no adsorbida fueron los productos de varias ORF presentes en un análisis de la base de datos de Sanger. Las tres proteínas predominantes identificadas por esta metodología corresponden a las ORF 4431, 5163 y 2086 (véase FIGS. 1B y 3).

Aunque la ORF 4431 fue la proteína más predominante identificada en las fracciones, los anticuerpos de ratón para 4431 lipidado recombinante no fueron bactericidas y no proporcionaron una respuesta protectora en un modelo animal. El análisis adicional de ORF 5136 está en progreso.

El segundo componente más predominante de las preparaciones descritas en el presente documento corresponde al producto de ORF 2086.

Procedimientos de inmunogenicidad:

Preparación de antisueros:

Excepto donde se indique, se formularon composiciones/vacunas de proteínas con 25 µg de proteína total y se añadieron 20 µg de QS-21 como adyuvante. Se administró una dosis de 0,2 ml por inyección subcutánea (cadera) a ratones Swiss-Webster hembra de 6-8 semanas de edad en la semana 0 y 4. Se recogieron muestras de sangre en la semana 0 y 4, y se realizó un sangrado de exsanguinación final en la semana 6.

Ensayo bactericida:

Se realizaron ensayos bactericidas esencialmente como se ha descrito (Véase Mountzouros y Howell, 2000, J. Clin. Microbiol. 38(8):2878-2884). Los títulos bactericidas dependientes de anticuerpo mediados por complemento para el SBA se expresaron como el recíproco de la mayor dilución del suero de ensayo que destruyó ≥50 % de las células diana introducidas en los ensayos (título CB₅₀).

Procedimientos usados para identificar la proteína 2086:

Escisión de bromuro de cianógeno y secuenciación directa de fragmentos:

Escisión con bromuro de cianógeno de la Fracción No adsorbida por Intercambio Aniónico (AEUF). La AEUF se precipitó con etanol frío al 90 % y se solubilizó con bromuro de cianógeno 10 mg/ml en ácido fórmico al 70 % hasta

una concentración de proteínas de 1 mg/ml. La reacción se realizó durante una noche a temperatura ambiente en la oscuridad. Los productos escindidos se secaron por vacío rápido, y el sedimento se solubilizó con HE/TX-100 reducido al 0,1 %. Se usó SDS-PAGE seguido de secuenciación de aminoácidos N terminal para identificar los componentes de esta fracción.

5 Digestión con proteasa/fase inversa/secuenciación N terminal para identificar componentes:

La AEUF se digirió con GluC (V8), LysC o ArgC. La relación de proteína y enzima fue de 30 µg de proteína frente a 1 µg de enzima. La digestión se llevó a cabo a 37 °C durante una noche. La mezcla de proteínas digerida (30 µg) se pasó sobre una columna de Aquapore RF-300 de siete micrómetros y se eluyó con un gradiente de acetonitrilo 10-95 % en ácido trifluoroacético 0,1 %, y los picos se recogieron manualmente. También se procesó un blanco sin proteínas, y los picos de este se restaron del cromatograma de muestras. Los picos que aparecían solamente en el procesamiento de muestras se analizaron por espectrómetro de masas, y las muestras que proporcionan una masa transparente se analizaron con respecto a secuenciación de aminoácidos N terminal.

Secuenciación de aminoácidos N terminal:

Para bandas escindidas de una mancha de transferencia, la muestra de proteínas se transfiere de un gel de SDS a una membrana de PVDF, se tiñe con Negro Amido (ácido acético 10 %, negro amido 0,1 % en agua desionizada) y se destiñe en ácido acético al 10 %. La banda proteica deseada se escinde después de los diez carriles usando un escalpelo limpiado con metanol o cuchillo mini-Exacto y se coloca en el cartucho de reacción del Secuenciador de Proteínas Applied Biosystems 477A. Para secuenciación directa de muestras en solución, se ensambla el cartucho Prosorb y el PVDF se humecta con 60 µl de metanol. El PVDF se aclara con 50 µl de agua desionizada y la muestra (50 µl) se carga en el PVDF. Después se usan 50 µl de agua desionizada para aclarar la muestra, se perfora el PVDF Prosorb, se seca, y se coloca en el cartucho de reacción del Secuenciador de Proteínas Applied Biosystems 447A. Para ambos procedimientos, el Secuenciador N terminal Applied Biosystems se procesa después en condiciones de transferencia óptimas durante 12 o más ciclos (1 ciclo de Blanco, 1 ciclo de Patrón y 10 o más ciclos para la identificación de restos deseados) y se realiza detección de aminoácidos-PTH en el Analizador de PTH Applied Biosystems 120A. Los ciclos se recogen tanto en un grabador de diagrama analógico como digitalmente mediante el programa informático instrumental. Se realiza asignación de aminoácidos usando los datos analógicos y digitales por comparación de un conjunto de patrones de aminoácidos-PTH y sus tiempos de retención respectivos en el analizador (los restos de cisteína se destruyen durante la conversión y no se detectan). Puede obtenerse información de múltiples secuencias de un único resto y se realizan asignaciones de primario frente a secundario basándose en la intensidad de señal.

EM-CL/EM

Las muestras de proteínas purificadas por IEF se analizaron por electroforesis en gel de poliacrilamida-SDS. Las proteínas se visualizaron por tinción con azul de Coomassie, y las bandas de interés se escindieron manualmente, después se redujeron, se alquilaron y se digirieron con tripsina (Promega, Madison, WI) *in situ* usando un robot de digestión triptica en gel automático (1). Después de la digestión, los extractos peptídicos se concentraron hasta un volumen final de 10-20 µl usando un Concentrador Savant Speed Vac (ThermoQuest, Holdbrook, NY).

Se analizaron extractos peptídicos en una HPLC de fase inversa de microelectropulverización automática. Brevemente, la interfaz de microelectropulverización consistió en una aguja de pulverización de sílice fusionada con Picofrit, de 50 cm de longitud por 75 µm DI, 8 µm de diámetro de orificio (New Objective, Cambridge MA) envasada con perlas de fase inversa C18 de 10 µm (YMC, Wilmington, NC) hasta una longitud de 10 cm. La aguja Picofrit se montó en un soporte de fibra óptica (Melles Griot, Irvine, CA) sostenido en una base construida internamente situada en el frontal del detector de espectrómetro de masas. La parte de atrás de la columna se conectó a través de una unión de titanio para proporcionar una conexión eléctrica para la interfaz de electropulverización. La unión se conectó con un tramo de tubos capilares de sílice fusionados (FSC) con un aparato de automuestreo FAMOS (LC-Packings, San Francisco, CA) que se conectó con una bomba de disolvente HPLC (ABI 140C, Perkin-Elmer, Norwalk, CT). La bomba de disolvente de HPLC suministró un flujo de 50 µl/min que se redujo a 250 nl/min usando una te de división microestrecha PEEK (Upchurch Scientific, Oak Harbor, WA), y después se suministró al aparato de automuestreo usando una línea de transferencia de FSC. La bomba de LC y el aparato de automuestreo se controlaron cada uno usando sus programas de usuario internos. Se insertaron muestras en frascos de automuestreo de plástico, se sellaron y se inyectaron usando un asa de muestras de 5 µl.

Espectrometría de masas-HPLC microcapilar:

Se separaron péptidos extraídos de productos de digestión en gel por el sistema de HPLC de microelectropulverización usando un gradiente de 50 minutos de disolvente B 0-50 % (A: HOAC 0,1 M, B: MeCN al 90 %/HOAC 0,1 M). Se realizaron análisis de péptidos en un espectrómetro de masas de trampa iónica Finnigan LCQ (ThermoQuest, San Jose, CA) actuando a una tensión de pulverización de 1,5 kV, y usando una temperatura de capilar caliente de 150 °C. Los datos se adquirieron en modo EM/EM automático usando el programa informático de adquisición de datos proporcionado con el instrumento. El procedimiento de adquisición incluía 1 exploración de EM (375-1200 m/z) seguido de exploración EM/EM de los tres iones más abundantes en la exploración de EM. Se

emplearon las funciones de exclusión dinámica y exclusión de isótopos para aumentar el número de iones peptídicos que se analizaban (ajustes: 4 uma = anchura de exclusión, 3 min = duración de la exclusión, 30 s = duración pre-exclusión, 3 uma = anchura de exclusión de isótopos). Se realizó análisis automático de los datos EM/EM usando el algoritmo informático SEQUEST incorporado en el paquete de análisis de datos Finnigan Bioworks (ThermoQuest, San Jose, CA) usando la base de datos de proteínas derivada del genoma completa de *N. meningitidis* (de Sanger). Los resultados del estudio se ilustran en la FIG. 3.

Ejemplo 2

Clonación de P2086 lipidado recombinante (rLP2086):

A.) Secuencia líder nativa:

10 Materiales de partida:

El gen de ORF 2086 se amplificó por PCR de un aislado clínico de una cepa de *Neisseria meningitidis* de serogrupo B designada 8529. El serogrupo, serotipo y serosubtipo de esta cepa se muestran entre paréntesis; 8529 (B:15, P1:7b,3). Esta cepa meningocócica se recibió del RIVM, Bilthoven, Países Bajos. La secuencia génica de la proteína 2086 madura de la cepa meningocócica 8529 se proporciona en el presente documento como SEC ID N°: 212.

15 Amplificación por PCR y estrategia de clonación:

Una inspección visual de ORF 2086 indicó que este gen tenía una secuencia señal de lipoproteína potencial. El análisis adicional usando un algoritmo de Lipoproteína de Modelo de Markov oculto patentado confirmó que ORF 2086 contenía una secuencia señal de lipoproteínas. Para expresar de forma recombinante P2086 en una conformación más de tipo nativo, se diseñaron cebadores oligonucleotídicos para amplificar el gen de longitud completa con la secuencia señal de lipoproteína intacta y se basaron en un análisis de la secuencia de Sanger para *N. meningitidis* A ORF 2086, (cebador 5' CT ATT CTG CAT ATG ACT AGG AGC y cebador 3' - GCGC GGATCC TTA CTG CTT GGC GGC AAG ACC), que son SEC ID N° 304 (Compuesto N° 4624) y SEC ID N° 303 (Compuesto N° 4623), respectivamente (véase también Tabla IV en el presente documento). El gen 2086 se amplificó por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) [termociclador ABI 2400, Applied Biosystems, Foster City, CA] de la cepa *N. meningitidis* 8529. El producto amplificado de tamaño correcto se ligó y clonó en pCR2.1-TOPO (Invitrogen). El ADN plasmídico se digirió por restricción con NdeI y BamHI, se purificó en gel y se ligó en el vector pET-27b(+) (Novagen).

Se sintetizaron cebadores oligonucleotídicos descritos en el presente documento en un sintetizador de oligonucleótidos PerSeptive Biosystems, Applied Biosystems, Foster City CA, usando química de β -cianoetilfosforamida, Applied Biosystems, Foster City CA. Los cebadores usados para amplificación por PCR de las familias génicas de ORF 2086 se enumeran en la Tabla IV, que muestra ejemplos no limitantes de cebadores de la presente invención.

TABLA IV: CEBADORES

SEC ID N° (Compuesto N°)	Cebador	Secuencia	Sitios de restricción
303 (4623)	Inverso	GCGCGGATCCTTACTGCTTGGCGGCAAGACC	BamHI
304 (4624)	Directo	CTATTCTGCATATGACTAGGAGC	NdeI
305 (4625)	Directo	AGCAGCGGAGGCGGCGGTGTC	
306 (5005)	Directo	TGCCGATGCACTAACC GCACC	
307 (5007)	Inverso	CGTTTCGCAACCATCTTCCCG	
308 (5135)	Inverso	GAGATCTCACTCACTCATTACTGCTTGGC GGCAAGACCGATATG	BglII
309 (5658)	Directo	GCGGATCCAGCGGAGGGGGTGGTGTGCGCC	BamHI
310 (5660)	Inverso	GCGCATGCTTACTGCTTGGCGGCAAGACC GATATG	SphI
311 (6385)	Directo	GCGGATCCAGCGGAGGCGGCGGAAGC	BamHI

(continuación)

SEC ID N°. (Compuesto N°)	Cebador	Secuencia	Sitios de restricción
312 (6406)	Directo	GCGCAGATCTCATATGAGCAGCGGAGGGG GTGGTGTGCGCCGCGAYATWGGTGCAGGGG CTTGCCG	BglII y NdeI
313 (6470)	Directo	CTATTCTGCGTATGACTAG	
314 (6472)	Inverso	GTCCGAACGGTAAATTATCGTG	
315 (6473)	Directo	GCGGATCCAGCGGAGGCGGCGGTGTCGCC	BamHI
316 (6474)	Directo	GAGATCTCATATGAGCAGCGGAGGCGGCG GAAGC	BglII y NdeI
317 (6495)	Directo	GACAGCCTGATAAACC	
318 (6496)	Inverso	GATGCCGATTTCTGTAACC	
319 (6543)	Inverso	GCGCATGCCTACTGTTTGCCGCGATG	SphI
320 (6605)	Inverso	GAGATCTCACTCACTCACTACTGTTTGCC GGCGATGCCGATTTTC	BglII
321 (6721)	Directo	GCGCAGATCTCATATGAGCAGCGGAGGCG GCGGAAGCGGAGGCGGCGGTGTCACCGCC GACATAGGCACG	BglII y NdeI

Expresión de lipoproteínas de rLP2086 utilizando secuencia líder nativa:

En referencia a la FIG. 5, se transformó/transfectó o infectó con el plásmido pPX7340 células huésped BLR(DE3) pLysS (Life Sciences). Se seleccionó un transformante y se inoculó en 50 ml de Caldo de Cultivo Terrific que contenía glucosa al 2 %, kanamicina (30 µg/ml), cloranfenicol (30 µg/ml) y tetraciclina (12 µg/ml). La DO600 para el cultivo de una noche fue de 6,0. El cultivo de una noche se diluyó en 1 litro de Caldo de Cultivo Terrific con glicerol 1 % y los mismos antibióticos. La DO600 de partida fue de 0,4. Después de 2 horas la DO600 fue de 1,6 y se tomó una muestra pre-inducida. Se centrifugaron células equivalentes a una DO600 = 1 y se retiró el sobrenadante. El sedimento de células completas se resuspendió en 150 µg de tampón Tris-EDTA y 150 µl de tampón de muestras SDS-PAGE 2x. Se añadió IPTG a una concentración final de 1 mM. Después de 3,5 horas se tomó una muestra post-inducida como se describe y se analiza en SDS-PAGE (Véase FIG. 4).

Purificación de rLP2086:

El rLP2086 se solubilizó de *E. coli* después de extracción con detergente diferencial. A diferencia del P2086 en su ambiente nativo, el rLP2086 no se solubilizó significativamente por Triton X-100 o Zwittergent 3-12. El grueso del rLP2086 se solubilizó con sarcosilo, lo que indica que interacciona con los componentes de membrana externa de *E. coli* de forma diferente a como lo hace en *N. meningitidis*. Una vez solubilizado el rLP2086 se purificó de forma similar a la proteína nativa porque muchas de las proteínas de *E. coli* contaminantes pudieron retirarse por adsorción en una resina de intercambio aniónico a pH 8. A pesar de estar más de media unidad de pH por encima de su *pI* teórico, el rLP2086 permanece no adsorbido a pH 8. Se consiguió purificación adicional por adsorción del rLP2086 en una resina de intercambio catiónico a pH 4,5.

La homogeneidad del rLP2086 se muestra en la FIG. 2 después de SDS-PAGE. Se determinó por análisis espectral de masas MALDI-TOF que la masa de rLP2086 era 27.836. Esta masa difiere de la masa teórica de 27.100 por 736, que se aproxima a la masa de la modificación lipídica N terminal común a las lipoproteínas bacterianas. Tanto rLP2086 como la nativa parecen ser lipoproteínas de membrana externa. Los intentos con secuenciación N terminal se bloquearon y esto es coherente con la modificación terminal.

Procedimientos de purificación:

Se resuspendieron sedimentos congelados de células BLR DE3 pLysS que expresaban P2086 en HEPES-NaOH 10 mM/EDTA 1 mM/inhibidor de proteasa Pefabloc SC 1 µg/ml (Roche) pH 7,4 (HEP) a 20 ml/g de peso celular húmedo y se lisó por microfluidificador (Microfluidics Corporation Modelo 110Y). El lisado celular se centrifugó a 150.000 x g durante una hora. El sedimento se lavó dos veces con HEP y se centrifugó dos veces, y el sedimento de membrana resultante se congeló durante una noche. El sedimento se solubilizó con HEPES-NaOH 10 mM/MgCl₂ 1 mM/TX-100 1 % pH 7,4 durante 30 minutos, seguido de centrifugación a 150.000 x g durante 30 minutos. Esto se repitió tres veces. El sedimento de membrana se lavó como anteriormente dos veces con Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM/Zwittergent 3-12 1 %, pH 8, seguido de dos lavados cada uno de Tris-HC 50 mM/EDTA 5 mM/Zwittergent 3-12 1 % pH 8, y Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM/Zwittergent 3-14 1 %/NaCl 0,5 M pH 8.

La rLP2086 se solubilizó después con Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM/sarcosilo 1 % pH 8. Este extracto de sarcosilo se ajustó a Zwittergent 3-14 1 % (Z3-14) y se dializó dos veces frente a un exceso 30 veces de Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM/Z3-14 1 %. El extracto de rLP2086 dializado se precipitó con etanol al 90 % para retirar el sarcosilo restante, y se solubilizó con Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM/Z3-14 1 % pH 8 (TEZ). Se retiró el material insoluble por centrifugación, el sobrenadante se pasó sobre una columna de cromatografía de intercambio aniónico y se recogió rLP2086 en la fracción no unida. El material no unido se dializó después dos veces frente a un exceso 30 veces de NaAc 25 mM/Z3-14 1 % pH 4,5 y se pasó sobre una columna de cromatografía de intercambio catiónico. La rLP2086 se eluyó con un gradiente de NaCl de 0-0,3 M y se analizó por SDS-PAGE (tinción de Coomassie). Se determinó que el grupo de rLP2086 era 84 % puro por densitometría por láser.

Reactividad de superficie y actividad bactericida de antisueros para la Subfamilia B de rLP2086

En referencia a la Tabla VII, los antisueros para rLP2086 purificada de la cepa 8529 de la Subfamilia B, demostraron reactividad de superficie para las diez cepas de Subfamilia B 2086 ensayadas por ELISA de células completas. Se detectó actividad bactericida contra nueve de diez cepas de Subfamilia B 2086 que expresaban antígenos de serotipo heterólogo, PorA. Estas cepas son representativas de cepas que provocan enfermedad meningocócica de serogrupo B en toda Europa occidental, América, Australia y Nueva Zelanda. La única cepa que no se destruyó en el ensayo bactericida, 870227, reaccionó fuertemente con los sueros anti-rLP2086 (Subfamilia B) por ELISA de células completas, lo que indica que esta cepa expresa una proteína con epítomos en común con P2086.

Las cepas de Subfamilia A 2086 enumeradas en la Tabla VII también se ensayaron con respecto a reactividad de superficie por ELISA de células completas. Dos de tres de estas cepas parecían tener un nivel de reactividad muy bajo, lo que indica que algunas cepas de Subfamilia A 2086 pueden no tener reactividad cruzada con anticuerpos inducidos para Subfamilia B de rLP2086. El procedimiento de amplificación por PCR usado para identificar el gen de Subfamilia B de 2086 de la cepa 8529 también se realizó en las cepas 870446, NMB y 6557. No se detectó ningún producto amplificado por PCR de Subfamilia B de 2086.

Procedimientos de inmunogenicidad:**Preparación de antisueros:**

Se formularon vacunas como se ha descrito previamente en el Ejemplo 1. Sin embargo, se usó una dosis de 10 µg.

Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) de células completas:

Se diluyeron suspensiones de células completas de *N. meningitidis* hasta una densidad óptica de 0,1 a 620 nm en fosfato 0,01 M estéril, NaCl 0,137 M, KCl 0,002 M (PBS). A partir de esta suspensión, se añadieron 0,1 ml a cada pocillo de placas Nunc Bac T de 96 pocillos (Cat. Nº 2-69620). Las células se secaron en las placas a temperatura ambiente durante tres días, después se cubrieron, se invirtieron y se almacenaron a 4 °C. Las placas se lavaron tres veces con tampón de lavado (Tris-HCl 0,01 M, NaCl/KCl 0,139 M, dodecilmoli(oxietilenglicoléter) 0,1 % n=23 (Brij-35®, disponible de ICI Americas, Inc., Wilmington, Delaware), pH 7,0-7,4). Se prepararon diluciones de antisueros en PBS, Tween-20 0,05 %/Azida y se transfirieron 0,1 ml a las placas revestidas. Las placas se incubaron durante dos horas a 37 °C. Las placas se lavaron tres veces en tampón de lavado. Se diluyó AP anti-IgG de ratón de cabra (Southern Biotech) a 1:1500 en PBS/Tween-20 0,05 %, se añadieron 0,1 ml a cada pocillo, y se incubaron las placas a 37 °C durante dos horas. Las placas se lavaron (como anteriormente). Se preparó solución de sustrato diluyendo *p*-nitrofenil fosfato (Sigma) en dietanolamina 1 M/MgCl₂ 0,5 mM hasta 1 mg/ml. Se añadió sustrato a la placa a 0,1 ml por pocillo y se incubó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se detuvo con 5 µl/pocillo de NaOH 3 N y las placas se leyeron a 405 nm con una referencia de 690 nm.

B.) Secuencia Líder P4:**Amplificación por PCR y Estrategia de Clonación:**

Para optimizar la expresión de rLP2086, el gen 2086 se clonó detrás de la secuencia señal P4 de *Haemophilus influenzae* no tipificable (Green y col., 1991). Se enumeran cebadores utilizados para la clonación de lipoproteínas en la Tabla IV y se identifican por los números de compuesto: 5658, 5660, 6473, 6543 y 6385. Se amplificó ORF

2086 de la cepa 8529 de *N. meningitidis* B usando cebadores con los siguientes números de compuesto 5658 y 5660. Se amplificó ORF 2086 de la cepa CDC1573 del serogrupo B de *N. meningitidis* usando cebadores con los siguientes números de compuestos 6385 y 5660. Se amplificó ORF 2086 de la cepa 2996 del serogrupo B de *N. meningitidis* usando cebadores con los siguientes números de compuesto 6473 y 6543. Los cebadores N terminales (5') se diseñaron para ser homólogos de la región madura del gen 2086 (comenzando en el resto de serina en la posición de aminoácido 3 justo cadena abajo de la cisteína). El sitio de restricción BamHI (GGATTC) se incorporó en el extremo 5' de cada cebador N terminal y dio como resultado la inserción de un resto de glicina en la proteína madura en la posición de aminoácido 2. Los cebadores C terminales (3') se diseñaron para ser homólogos del extremo C terminal del gen 2086 e incluyó el codón de Parada así como un sitio SphI para fines de clonación. El fragmento amplificado de cada cepa de *N. meningitidis* B se clonó en un vector intermedio y se exploró por análisis de secuencia.

Se dirigió ADN plasmídico de clones correctos con enzimas de restricción BamHI y SphI ((New England Biolabs, (NEB)). Se eligió un vector designado pLP339 (proporcionado por el cesionario de los solicitantes) como el vector de expresión. Este vector utiliza la cadena principal de pBAD18-Cm (Beckwith y col., 1995) y contiene la secuencia señal de lipoproteína P4 y el gen P4 de *Haemophilus influenzae* no tipificable (Green y col., 1991). El vector pLP339 se digirió parcialmente con la enzima de restricción BamHI y después se sometió a digestión con SphI. Los fragmentos de 2086 amplificados (BamHI/SphI) se ligaron cada uno por separado en el vector pLP339 (BamHI/SphI parcial). Esta estrategia de clonación coloca el gen 2086 maduro detrás de la secuencia señal de lipoproteína P4. El sitio BamHI permanece en el punto de unión de clonación entre la secuencia señal P4 y el gen 2086 (véase la construcción plasmídica mostrada en la FIG. 7). Lo siguiente es un ejemplo de la secuencia en el punto de unión de clonación de BamHI:

[secuencia señal P4] – TGT GGA TCC – [secuencia de ácido nucleico madura 2086 restante]

[secuencia señal P4] – Cys Gly Ser – [secuencia de aminoácidos madura 2086 restante]

En referencia a la FIG. 7, cada fragmento amplificado se clonó en un vector pBAD18-Cm modificado que contenía la secuencia líder P4. Se realizó fermentación en pPX7343 de BLR de *E. coli* que expresa rP4LP2086 (2086 lipidado P4 recombinante) para intentar aumentar la densidad celular añadiendo glucosa adicional. El fermentador se cargó con 10 l de medio Mínimo M9 completo, de acuerdo con Sambrook, complementado con glucosa al 1 %.

La concentración inicial de glucosa en el fermentador fue de 45 g/l. El fermentador se inoculó hasta DO inicial de ~0,25. A ~DO 25, se añadió glucosa 20 g/l adicional. El cultivo se indujo con arabinosa al 1 % con agotamiento de glucosa a DO 63,4. La fermentación continuó hasta 3 horas después de la inducción. Se guardaron muestras a t=0, 1, 2, 3 después de la inducción y la proteína se cuantificó usando BSA. A t=3, el rendimiento proteico es ~0,35 g/l y proteína celular total 7 %. Se recogió un total de 895 gramos de pasta celular húmeda de ~10 l de cultivo.

Se realizó purificación del rP4LP2086 usando los mismos procedimientos que se han descrito anteriormente en el Ejemplo 2, sección A.

35 Ejemplo 3

Genética del desarrollo para proteína 2086 madura no lipitada:

Para evaluar adicionalmente la inmunogenicidad de la proteína 2086, se realizaron clonación y expresión de la forma no lipitada de P2086.

Amplificación génica por PCR de la ORF 2086:

40 Se enumeran los oligonucleótidos usados para amplificación por PCR del gen de 2086 no lipitada en la tabla de cebadores, Tabla IV. El gen 2086 de la cepa 8529 puede amplificarse con cebadores identificados por los números de compuesto 5135 y 6406 (SEC ID N°: 308 y 312, respectivamente), como se indica en la tabla. El gen 2086 de la cepa CDC1573 puede amplificarse con cebadores identificados por los números de compuesto 5135 y 6474 (SEC ID N°: 308 y 316, respectivamente). El gen 2086 de la cepa 2996 puede amplificarse con cebadores identificados por los números de compuesto 6406 y 6605 (SEC ID N°: 312 y 320, respectivamente).

Las características de estos cebadores incluyen un sitio de restricción BglII sintético en cada cebador, un sitio de restricción NdeI sintético en los números de compuesto 6406 y 6474 y codones de terminación en las tres fases de lectura están presentes en los números de compuesto 5135 y 6605. Los números de cebadores 6406 y 6474 amplifican el gen 2086 con un ATG (Met) fusionado con el segundo codón amino terminal (ACG) que representa una sustitución de un único aminoácido (reemplaza TGC Cys) del polipéptido 2086 maduro.

El vector de clonación de PCR fue TOPO-PCR2.1, Invitrogen, Valencia, CA.

El vector usado para expresar proteína 2086 no lipitada fue pET9a de Novagen, Madison, WI.

La cepa de clonación de *E. coli* fue Top 10, Invitrogen, Carlsbad, CA.

La cepa de expresión de *E. coli* fue BLR(DE3)pLysS, Novagen, Madison, WI.

El medio de cultivo para fines de clonación fue Caldo de Cultivo Terrific Líquido o agar, de acuerdo con Sambrook y col., con glucosa estéril 1 % que sustituye al glicerol, y el antibiótico apropiado (ampicilina o kanamicina).

La purificación del plásmido fue con el Kit de Miniprep Qiagen Spin (Valencia, CA).

5 Preparación de la cepa de producción o línea celular para expresión de 2086 no lipidada:

El gen 2086 se amplificó por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) [AmpliAq y termociclador ABI 2400, Applied Biosystems, Foster City, CA] a partir de ADN cromosómico derivado de la cepa meningocócica 8529. La amplificación por PCR del gen 2086 utilizó dos cebadores oligonucleotídicos en cada reacción identificada por los números de compuesto 6474 y 5135 (SEC ID N°: 316 y 318, respectivamente). El producto de PCR 2086 amplificado se clonó directamente en el vector de clonación TOPO-PCR2.1 y se seleccionó en agar de Caldo de Cultivo Terrific complementado con ampicilina 100 µg/ml y X-Gal 20 µg/ml. Se seleccionaron y cultivaron colonias blancas. Se preparó ADN plasmídico usando un kit de miniprep Qiagen y los plásmidos se exploraron con respecto al inserto de fragmento de PCR. Se sometieron plásmidos de inserto de PCR a secuenciación de ADN (química Big Dye en un secuenciador ABI377, Applied Biosystems, Foster City, CA).

Se digirieron los plásmidos que mostraban la secuencia de ADN correcta con enzima de restricción BglII y el fragmento de BglII se purificó en gel usando un kit de purificación GeneClean II (Bio101, Carlsbad, CA). El fragmento de BglII se clonó en el sitio BamHI del vector de expresión pET9a. Los clones de pET9a/2086 se seleccionaron en placas de Caldo de Cultivo Terrific complementadas con kanamicina 30 µg/ml. Se cultivaron clones resistentes a kanamicina y se preparó ADN plasmídico de miniprep. Los plásmidos se exploraron con respecto a la orientación apropiada del gen 2086 en el sitio BamHI. Los plásmidos de orientación correcta representan una fusión del antígeno T7 con el extremo amino terminal del gen 2086 (rP2086T7). Estas fusiones génicas rP2086T7 se transformaron en BLR(DE3)pLysS, seleccionadas en placas de Caldo de Cultivo Terrific/Kan, cultivadas en Caldo de Cultivo Terrific e inducidas para que expresen la proteína de fusión rP2086T7 con IPTG (isopropilo β-D-tiogalactopiranosido) 1 mM. La proteína de fusión rP2086T7 se expresó a altos niveles.

Estos plásmidos de fusión se sometieron después a una digestión de restricción con NdeI, que suprime el antígeno T7 y une el gen 2086 maduro directamente con el inicio ATG proporcionado por el vector. Estos plásmidos con NdeI suprimido se transformaron en células Top 10 y se seleccionaron en placas de Caldo de Cultivo Terrific/Kan. Los clones candidatos se cultivaron y se preparó ADN plasmídico de miniprep. El ADN plasmídico se sometió a secuenciación de ADN para confirmar la delección y la integración de la secuencia génica de 2086. Estos plásmidos se representan por el mapa plasmídico designado pPX7328 (FIG. 6). Los plásmidos que representan la secuencia de ADN correcta se transformaron en BLR(DE3)pLysS, se seleccionaron en placas de Caldo de Cultivo Terrific/Kan, se cultivaron en Caldo de Cultivo Terrific y se indujo que expresaran la proteína 2086 con IPTG. El vector pET9a no consiguió expresar la proteína 2086 madura, en la cepa BLR(DE3)pLysS, cuando se retiró el marcador de T7.

Producción de proteína 2086 no lipidada:

Se usó ADN plasmídico purificado para transformar la cepa de expresión BLR(DE3)pLysS. Las células BLR(DE3)pLysS que portan los plásmidos son resistentes a kanamicina y puede inducirse que expresen altos niveles de proteína PorA por la adición de IPTG 1 mM. La proteína de fusión rP2086T7 puede expresarse como cuerpos de inclusión insolubles en la línea celular de *E. coli* BLR(DE3)pLysS a -40 % de proteína total. Esta proteína de fusión purificada se usó para inmunizar ratones y generó niveles significativos de anticuerpos bactericidas contra una cepa meningocócica heteróloga. (Véase Tabla V).

Mutagénesis de genes no lipidados 2086

Se realizó mutagénesis de cebadores de PCR en el extremo 5' del gen 2086. Se están realizando estudios de expresión para determinar si el marcador T7 puede retirarse mostrando a la vez los altos niveles de expresión de rP2086T7 madura.

45 Purificación de rP2086T7 no lipidada:

Se lisaron células *E. coli* BLR(DE3)pLysS que expresaban rP2086T7 no lipidada por microfluidificador en HEPES-NaOH 10 mM/EDTA 5 mM/Pefabloc SC 1 mM pH 7,4. El lisado celular se centrifugó después a 18.000 x g durante 30 minutos. El sedimento de cuerpos de inclusión se lavó tres veces con Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM/Triton X-100 1 % pH 8 seguido de centrifugación cada vez a 24.000 x g durante 30 minutos. El sedimento de cuerpos de inclusión se lavó después dos veces con Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM/Zwittergent 3-14 1 % pH 8 seguido de centrifugación cada vez a 24.000 x g durante 15 minutos. El sedimento de cuerpos de inclusión se solubilizó después con Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM/Urea 4 M pH 8 durante dos horas seguido de centrifugación para retirar el material insoluble. El sobrenadante (rP2086T7 solubilizado) se repartió en cuatro muestras iguales. Una muestra se ajustó a Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM/NaCl 250 mM/Urea 2 M pH 8 (sin detergente), una se ajustó a Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM/NaCl 250 mM/Urea 2 M/Triton X-100 hidrogenado 1 % pH 8 (TX-100), una se ajustó a Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM/NaCl 250 mM/Urea 2 M/Zwittergent 3-12 1 % pH 8 (Z3-12) y una se ajustó a Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM/NaCl 250

5 mM/Urea 2 M/Zwittergent 3-14 1 % pH 8 (Z3-14) usando soluciones madre. Para retirar la urea, las muestras se dializaron hasta su compleción frente al tampón respectivo que no contenía urea. Las muestras se dializaron después hasta su compleción frente al tampón respectivo que no contenía urea y NaCl 60 mM para reducir la concentración de NaCl. Se retiró el material insoluble por centrifugación a 2.000 x g durante 15 minutos, y el sobrenadante resultante (rP2086T7 replegada) se usó para experimentos adicionales. Se descubrió que la homogeneidad de rP2086T7 era del 91-95 % como se determinó usando SDS-PAGE teñido con Coomassie y densitometría por láser.

Procedimiento de inmunogenicidad – Como se ha descrito en el Ejemplo 2

10 Esta proteína de fusión purificada se usó para inmunizar ratones y generó niveles significativos de anticuerpos bactericidas contra una cepa meningocócica heteróloga (Véase Tabla V a continuación):

TABLA V: Títulos bactericidas de anticuerpo de ratón inducido para rP2086T7

SUERO DE RATÓN	DESCRIPCIÓN	CEPA HETERÓLOGA/H44/76
AF780 semana 6	r2086T7, 10 ug	3200
Grupo de semana 0	Suero pre-inmunitario	10
AE203 semana 6	rLP2086, 10 ug (control positivo)*	6400
(*sueros de control positivo generados por inmunización de ratones con rP2086T7)		

Ejemplo 4

Desarrollo de clones quiméricos de ORF 2086

15 La región N terminal del gen 2086 de la cepa CDC-1573 contiene un segmento repetido no presente en el gen 2086 de las cepas 8529 y 2996 (véase FIG. 8). Parece que este segmento repetido es responsable de niveles aumentados de expresión de la proteína 2086 recombinante de dos sistemas de expresión basados en *E. coli* (pET y pBAD). El nivel de expresión de proteína recombinante del gen 2086 CDC-1573 fue significativamente mejor en los sistemas de expresión pET y pBAD en comparación con los niveles de expresión recombinante del gen 2086 con las cepas 8529 y 2996 usando los mismos sistemas. La región N terminal del gen 2086 de las tres cepas es relativamente homóloga, excepto por este segmento repetido. Por lo tanto, es razonable suponer que fusionando el extremo N terminal de CDC-1573 con los genes 2086 de las cepas 8529 y 2996, los niveles de proteína 2086 recombinante expresados a partir de estos genes aumentarán cuando se usen los sistemas pET y pBAD.

Materiales y Procedimientos:

25 Se purificó ADN cromosómico de las cepas 8529 y 2996 y se usó como un molde para amplificación por PCR del gen 2086 quimérico. Se usaron cebadores de PCR con los números de compuestos 6721 y 5135 (SEC ID N°: 321 y 308, respectivamente) para amplificar el gen 2086 quimérico de la cepa 8529 y se usaron cebadores de PCR con los números de compuestos 6721 y 6605 (SEC ID N° 321 y 320, respectivamente) para amplificar el gen 2086 quimérico de la cepa 2996. Los productos de PCR se clonaron directamente en el vector PCR2.1 TOPO de Invitrogen y después se exploraron por análisis de secuencia de ADN para identificar un gen 2086 quimérico intacto. Ese gen se escindió después del vector PCR2.1 con BglII y el fragmento de BglII se insertó en el sitio BamHI del plásmido pET9a. Se exploraron insertos plasmídicos con respecto a la orientación apropiada y después se sometieron a una digestión con NdeI. Los fragmentos de NdeI lineales se auto-ligaron para conseguir la delección de un fragmento de NdeI pequeño que contenía la secuencia de marcador T7 a la que contribuía el vector pET9a. Esta delección une directamente el promotor T7 con el extremo 5' del gen 2086 quimérico. El plásmido con NdeI suprimido se transformó en la cepa de *E. coli* BL21(DE3) y se exploraron colonias resistentes a kanamicina con respecto a expresión de proteína 2086 quimérica con inducción de IPTG.

Los estudios iniciales indican que el 2086 quimérico de la cepa 2996 expresa aproximadamente dos veces tanta proteína recombinante en comparación con el gen 2996/2086 nativo cuando se expresa en el sistema pET9a. El sistema pBAD no se ha ensayado aún.

Aunque se ha realizado solamente un experimento, los datos indican que hay una utilidad potenciada del gen 2086 quimérico. La generación de fusiones N terminales de CDC-1573 con los genes 2086 de las cepas 8529 y 2996 proporciona expresión de la proteína 2086 recombinante potenciada.

Ejemplo 5**Exploración por PCR de 2086 de cepas de *N. meningitidis*:**

Para determinar la conservación del gen 2086 entre aislados clínicos, se realizó amplificación por PCR en 88 cepas de *N. meningitidis*.

5 La identificación por PCR inicial de ORF 2086 utilizó cebadores enumerados en la Tabla IV (véase Ejemplo 2 anterior) identificados por los números de compuesto: 4623, 4624 y 4625 (SEC ID N° 303, 304 y 305, respectivamente). Estos cebadores se diseñaron basándose en la secuencia del serogrupo A de *N. meningitidis* de Sanger. Para facilitar la exploración de un gran número de cepas, se diseñaron cebadores internos para el gen 2086. Se exploró un total de 88 cepas de *N. meningitidis* por PCR con los cebadores de 2086 internos de nuevo
10 diseño identificados por los números de compuesto 5005 y 5007 (SEC ID N°: 306 y 307). Con estos cebadores los solicitantes fueron capaces de identificar el gen 2086 de 63 de las 88 cepas de *N. meningitidis* (~70 %), (véase Tabla VI-A).

Se examinaron y alinearon regiones expandidas que rodeaban al gen 2086 en la secuencia del serogrupo A de *N. meningitidis* de Sanger y la secuencia del serogrupo B de *N. meningitidis* de TIGR. Los cebadores se diseñaron para
15 corresponder a las regiones cadena arriba y cadena abajo del gen 2086. El fin era utilizar estos cebadores para amplificar genes 2086 mayores de longitud completa de una diversidad de cepas de *N. meningitidis* para comparación de secuencias. La amplificación por PCR de una cepa (6557), usando los Compuestos N° 6470 y 6472 (SEC ID N°: 313 y 314, respectivamente), dio como resultado un bajo rendimiento de producto. El producto
20 amplificado de la cepa 6557 se clonó y se envió el ADN plasmídico para análisis de secuencia. Los resultados indicaron un nuevo tipo de gen 2086 con mayor variabilidad de secuencia de lo que se había visto previamente. El gen 2086 de la cepa 6557 fue -75 % idéntico al nivel de aminoácidos de las otras cepas secuenciadas. Resulta interesante que la cepa 6557 fue una del 30 % de las cepas que había dado resultado negativo previamente por exploración por PCR de 2086 descrita anteriormente.

Se diseñaron cebadores internos específicos para las regiones variables C terminales dentro de la cepa 6557. Estos
25 cebadores se usaron para explorar con respecto al gen 2086 más variable en el ~30 % de cepas que habían dado resultado negativo previamente por exploración por PCR de 2086. Todas las cepas de *N. meningitidis* disponibles (n=88) se exploraron por PCR con estos cebadores 2086 internos de nueva identificación (identificados por los números de compuestos 6495 y 6496; SEC ID N°: 159 y 160, respectivamente). Solamente el ~30 % de las cepas *N. meningitidis* que habían dado resultado negativo previamente por PCR para 2086 fueron positivas para PCR en esta
30 exploración. El conjunto de genes amplificados a partir de las cepas previamente negativas para PCR (~30 %) debería representar un nuevo tipo de gen 2086 o una segunda familia de genes 2086 y se designan en el presente documento Subfamilia A 2086. El conjunto de genes 2086 amplificados a partir del ~70 % de las cepas con los cebadores derivados de 8529 se designa en el presente documento Subfamilia B.

La Subfamilia A de los genes 2086 se ejemplifica por la SEC ID N°: 1-173 de números impares sin limitación. La
35 Subfamilia B de los genes 2086 se ejemplifica, sin limitación, por las SEC ID N°: 175-251 de números impares.

Las cepas de *N. meningitidis* usadas para estudios de amplificación por PCR se seleccionaron a partir de las
siguientes tablas, Tabla VI-A y Tabla VI-B. Las cepas enumeradas en las tablas se proporcionan como ejemplos de cepas de *N. meningitidis*, sin limitación. Las cepas enumeradas en la Tabla VI-A se clasifican en la Subfamilia A de proteína 2086 y las cepas enumeradas en la Tabla VI-B se clasifican en la Subfamilia B de proteína 2086. Las cepas
40 enumeradas en cada tabla se agrupan por serosubtipo. Las cepas están disponibles de las siguientes cuatro fuentes como se indica en la tabla: MPHL-Manchester Public Health Laboratory, Manchester, Reino Unido; RIVM, Bilthoven, Países Bajos; University of Iowa, College of Medicine, Department of Microbiology, Iowa City, IA; y Walter Reed Army Institute of Research, Washington, D.C.

TABLA VI-A

Cepa	Serosubtipo	Fuente
M97 251854	B:4z, PI:4	MPHL
M98 250622	B:2b, PI:10	MPHL
M98 250572	B:2b, PI:10	MPHL
M98 250771	B:4z, PI.22,14	MPHL
M98 250732	B:4z, PI.22,14a	MPHL
M98 250809	B:15, PI:7,16	MPHL
M97 252697	B:1, PI:6, P1.18,25	MPHL
M97 252988	B:4, PI:6, P1.18,25,6	MPHL
M97 252976	B:4, PI:6, P1.18,25	MPHL
M97 252153	B:4, PI:6, P1.18,25	MPHL

ES 2 561 430 T3

(continuación)

Cepa	Serosubtipo	Fuente
M97 253248	B:15,PI:7, NT, 16	MPHL
CDC1610	P1:NT 4(15), P1.18-7,16-14	CDC
CDC1521	P1.6,3 2b(4)	CDC
CDC1034	P1.7 4(15)	CDC
L8	P1.7,1 15(4)	Walter Reed
CDC1492	P1.7,1 4(15)	CDC
870446	P1.12a,13	RIVM
CDC2369	P1.(9),14	CDC
6557	P1.(9),14, P1.22a,14a	RIVM
2996	P1.5,2, P1.5a,2c	RIVM
NmB	P1.5,2, P1.5a,2c	UIOWA
L3	P1.5,2	Walter Reed
B16B6	P1.5,2	RIVM
CDC1135		CDC
L5	P1.NT, P1.21-6,1	Walter Reed
L4	P1.21,16	Walter Reed
W135		Walter Reed
C11	C:16, P1.7,1	CDC
Y		Walter Reed

TABLA VI-B

Cepa	Serosubtipo	Fuente
M98 250670	B:1, PI:4	MPHL
M98 250024	B:1, PI:4	MPHL
M97 253524	B:1, PI:4	MPHL
M97 252060	B:1, PI:4	MPHL
M97 251870	B:4z, PI:4	MPHL
M97 251836	B:4z, PI:4	MPHL
M97 251830	B:4z, PI:4	MPHL
M97 251905	B:4z, PI:4	MPHL
M97 251898	B:4z, PI:4	MPHL
M97 251885	B:4z, PI:4	MPHL
M97 251876	B:4z, PI:4	MPHL
M97 251994	B:4z, PI:4	MPHL
M97 251985	B:4z, PI:4	MPHL
M97 251957	B:4z, PI:4	MPHL
M97 251926	B:4z, PI:4	MPHL
M97 252045	B:4z, PI:4	MPHL
M97 252038	B:4z, PI:4	MPHL
M97 252026	B:4z, PI:4	MPHL
M97 252010	B:4z, PI:4	MPHL
M97 252098	B:4z, PI:4	MPHL
M97 252083	B:4z, PI:4	MPHL
M97 252078	B:4z, PI:4	MPHL
M98 250735	B:4z, PI:15	MPHL
M98 250797	B:4z, PI:15	MPHL
M98 250768	B:4z, PI:15	MPHL

(continuación)

Cepa	Serosubtipo	Fuente
M98 250716	B:2b, PI:10	MPHL
M98 250699	B:4z,PI:10	MPHL
M98 250393	B:4z,PI:10	MPHL
M98 250173	B:4z,PI:10	MPHL
M97 253462	B:4z, PI:14	MPHL
M98 250762	B:15, PI:7,16	MPHL
M98 250610	B:15, PI:7,16	MPHL
M98 250626	B:15, PI:7,16	MPHL
M97 250571	B:15, PI:16	MPHL
M97 252097	B:15, PI:16, PI.7b,16	MPHL
M97 253092	B:1, PI:6	MPHL
M97 252029	B:15,PI:7, NT	MPHL
M97 251875	B:15,PI:7, NT	MPHL
CDC1127	PI.7,16 4(15)	CDC
CDC982	PI.7,16 4(15)	CDC
CDC1359	PI.7,16 4(15)	CDC
CDC798	PI.7,16 15(4)	CDC
CDC1078	PI.7,16 15(4)	CDC
CDC1614	PI.7,16 15(4)	CDC
CDC1658	PI.7,16 15(4)	CDC
H44/76	PI.7,16 15(4)	RIVM
CDC1985	P1.7,13 4(15)	CDC
L6	P1.7,1 ?(4)	Walter Reed
CDC1573	P1.7,1 4(15)	CDC
L7	P1.7,(9),1	Walter Reed
CDC937	P1.7,3, P1.7b,3	CDC
8529	P1.7,3, P1.7b,3	RIVM
880049	P1.7b,4	RIVM
CDC2367	P1.15 4(15)	CDC
H355	P1.19,15	RIVM
CDC1343	P1.14 4(15)	CDC
M982	P1.22,9	RIVM
870227	P1.5c,10	RIVM
B40	P1.5c,10	RIVM
5315	P1.5c,10	RIVM
CDC983	P1.5,2	CDC
CDC852	P1.5,2	CDC
6940	P1.18,25 (6)	RIVM
A4		

Otras cepas están fácilmente disponibles como aislados de individuos infectados.

Ejemplo 6

5 Reactividad de antisuero rLP2086 contra cepas meningocócicas:

La siguiente tabla, Tabla VII, muestra la reactividad cruzada y capacidad de protección cruzada del rLP2086 como se ha descrito anteriormente. Como se indica en la tabla, el rLP2086 se procesó y analizó usando una diversidad de técnicas incluyendo títulos de ELISA de células completas (WCE), ensayo bactericida (BCA) y ensayos de Crías de Rata (IR) para determina la reactividad de superficie celular bacteriana de un anticuerpo policlonal inducido contra la proteína 2086.

10

TABLA VII

Reactividad de antisueros rLP2086-8529 contra múltiples cepas meningocócicas				
Cepa	Serosubtipo	WCE	BC	IR
Subfamilia A de 2086				
870446	P1.12a,13	808.615	>800	
NmB	P1.5a,2c	47.954	<100	
6557	P1.22a,14a	169.479	<25	-
Subfamilia B de 2086				
880049	P1.7b,4	1.402.767	100	+
H44/76	P1.7,16	8.009.507	>6400	
H355	P1.19,15	10.258.475	3.200	+
6940	P1.18,25(6)	5.625.410	800	
870227	P1.5c,10	4.213.324	<25	+
252097	P1.7b,16	10.354.512	>800	
539/8529	P1.7b,3	11.635.737	3.200	
M982	P1.22,9	1.896.800	800	
CDC-1573	P1.7a,1	208.259	25	
CDC-937	P1.7b,(3)	9.151.863	>800	
+ reducción mayor de 10 veces en bacteremia - menos reducción menor de 10 veces en bacteremia				

Ejemplo 7

Se prepararon diversas construcciones para expresar la proteína ORF2086. La siguiente tabla, Tabla VIII, es una tabla de construcción r2086 que se proporciona para el fin de mostrar ejemplos e ilustrar una implementación de la presente invención, sin limitación a la misma.

5

TABLA VIII

Sumario de Construcción de r2086						
Construcción	Promotor	Líder	Expresión	Extracción	Vector	% de proteína total
pPX7340	T7	nativo	Coomassie	sarcosilo soluble	pET27b	2,5 % de lipoproteína procesada
pPX7341	T7	P4	Coomassie	sarcosilo soluble	pET27b	5 % de lipoproteína procesada
pPX7343	Arabinosa	P4	Coomassie	sarcosilo soluble	pBAD18 cm	7-10 % de lipoproteína procesada
pPX7325	T7	Fusión de un marcador T7/ maduro	Coomassie	cuerpos de inclusión	pET9a	40-50 % de proteína madura
pPX7328	T7	maduro	Coomassie	soluble	pET9a	10 % de proteína madura

Ejemplo 8

Estudios adicionales con proteínas de membrana externa sin LOS identificaron cepas adicionales que producían proteína o proteínas de la membrana externa distintas de PorA que eran capaces de inducir anticuerpos bactericidas para cepas que expresaban serosubtipos heterólogos. A continuación se describen estudios adicionales para identificar proteínas adicionales de acuerdo con una realización de la presente invención, y específicamente lipoproteínas de membrana externa, que pueden reducir el número de proteínas requeridas en una composición inmunogénica meningocócica. Estos estudios adicionales complementan los estudios descritos en los ejemplos anteriores.

10

15

Se usaron fraccionamiento subcelular, extracción con detergente diferencial, isoelectroenfoque y cromatografía de intercambio iónico junto con inmunización y ensayos bactericidas contra múltiples cepas para identificar pequeños grupos de proteínas de interés. La secuenciación directa de los componentes principales indicó que los extremos N terminales estaban bloqueados. Se obtuvieron secuencias proteicas internas por secuenciación directa de polipéptidos derivados de digestiones químicas y proteolíticas. La secuencia genómica de una cepa meningocócica del grupo A se descargó del Centro Sanger y se analizó por el grupo de Bioinformática de los inventores usando algoritmos existentes y patentados para crear una base de datos explorable. Los datos de secuencia peptídica indicaron que ORF2086 era de interés. Se usaron cebadores basados en esta orf para amplificar por PCR el gen P0286 de la cepa 8529. El análisis de la secuencia génica, el hecho de que el extremo N terminal estaba bloqueado, y su localización subcelular indicaron que P2086 es una proteína de membrana externa lipidada (LP2086). rLP2086-8529 y variantes de otras cepas meningocócicas se expresaron de forma recombinante como lipoproteínas en *E. coli* usando la secuencia señal P4 de *H. influenzae*. Estas proteínas recombinantes se aislaron de membranas de *E. coli* por extracción con detergente diferencial, se purificaron usando cromatografía de intercambio iónico y se usaron para inmunizar ratones. Los sueros anti-LP2086 fueron capaces de facilitar la actividad bactericida contra varias cepas de serotipo diferente de *N. meningitidis*. El análisis adicional de los genes P2086 de muchas cepas de *N. meningitidis* mostró que estas secuencias quedan en dos grupos designados Subfamilia A y Subfamilia B. (Véase FIG. 12). Los antisueros inducidos contra las proteínas de Subfamilia B fueron bactericidas contra nueve cepas que expresaban proteínas de la Subfamilia B, y una cepa que expresaba una proteína de la Subfamilia A. Los antisueros de Subfamilia A eran bactericidas contra las cepas de Subfamilia A. Una mezcla de una rPorA y una rLP2086 indujo anticuerpos complementarios que extendían la cobertura de vacuna más allá de la inducida por cada proteína por sí sola.

Estas observaciones conducen a las siguientes conclusiones. Los antígenos de rLP2086 son capaces de inducir anticuerpos bactericidas contra cepas meningocócicas que expresan PorA heterólogas y proteínas P2086 heterólogas. La familia P2086 de antígenos puede ser una vacuna útil o inmunogénica bien sola o bien en combinación con otros antígenos de *Neisseria*.

A continuación se describe el estudio anterior en detalle. Se descubrió que una mezcla compleja de proteínas de membrana externa solubles (sOMP) inducían anticuerpos bactericidas independientes de PorA contra cepas que expresaban proteínas PorA heterólogas. Se usó un procedimiento de extracción con detergente diferencial, isoelectroenfoque y cromatografía de intercambio iónico seguido de inmunización de ratones para seguir los componentes inmunológicamente activos.

En cada etapa, se ensayaron sueros con respecto a reactividad de superficie y actividad bactericida contra varias cepas que contenían antígenos de serotipo que son representativos de la epidemiología global de la enfermedad meningocócica.

Este proceso de separación e inmunización se usó para identificar un nuevo candidato inmunogénico con reactividad cruzada para el Grupo B de *N. meningitidis*.

Generación de cepas deficientes en PorA – Se clonó el locus cromosómico porA en el plásmido pPX7016 de la cepa 2996. Dentro del plásmido se ha suprimido el promotor de porA, la caja S/D y los primeros 38 codones N terminales y se ha reemplazado con un casete que expresa KanR autónomo. Los plásmidos se linealizaron con enzimas de restricción y se transformaron de forma natural en las cepas de serotipo PI:5,2; PI:9; PI:7,16; PI:15; PI:4; PI:3 y PI:10. Se seleccionaron transformantes resistentes a kanamicina y se exploraron con respecto a la pérdida de PorA por monoclonales específicos de serotipo en un ELISA.

Ensayo Bactericida: Véase Mountzourous, K.T. y Howell, A.P. Detection of Complement-Mediated Antibody-Dependent Bactericidal Activity in a Fluorescence-Based Serum Bactericidal Assay for Group B *Neisseria meningitidis*. J Clin Microbiol. 2000; 38: 2878-2884.

Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas (ELISA) de Células Completas: Se diluyeron suspensiones de células completas de *N. meningitidis* hasta una densidad óptica de 0,1 a 620 nm en fosfato 0,01 M estéril, NaCl 0,137 M, KCl 0,002 M (PBS). A partir de esta suspensión, se añadieron 0,1 ml a cada pocillo de placas de 96 pocillos Nunc Bac T (Cat. Nº 2-69620). Las células se secaron en las placas a 37 °C durante una noche, después se cubrieron, se invirtieron y se almacenaron a 4 °C. Las placas se lavaron tres veces con tampón de lavado (Tris-HCl 0,01 M, NaCl/KCl 0,139 M, Brij-35 0,1 %, pH 7,0-7,4). Se prepararon diluciones de antisueros en PBS, Tween-20/Azida 0,05 % y se transfirieron 0,1 ml a las placas recubiertas y se incubaron durante dos horas a 37 °C. Las placas se lavaron tres veces en tampón de lavado. Se diluyó AP anti-IgG de ratón de cabra (Southern Biotech) a 1:1500 en PBS/Tween-20 0,05 %, se añadieron 0,1 ml a cada pocillo, y las placas se incubaron a 37 °C durante dos horas. Las placas se lavaron (como anteriormente). La solución del sustrato se preparó diluyendo *p*-nitrofenil fosfato (Sigma) en dietanolamina a 1 mg/ml. Se añadió sustrato a la placa a 0,1 ml por pocillo y se incubó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se detuvo con 50 ul/pocillo de NaOH 3N y las placas se leyeron a 405 nm con 690 nm de referencia.

Inducción de PorA Recombinante: Las cepas BLR(DE3)/pET9a se cultivaron durante una noche a 37 °C en Caldo de Cultivo HySoy (Sheffield Products) complementado con Kan-30 y glucosa al 2 %. Por la mañana se diluyeron los

cultivos de una noche 1/20 en Caldo de Cultivo HySoy Kan-30 y glicerol al 1 % y se cultivaron a 37 °C durante 1 hora. Estos cultivos se indujeron mediante la adición de IPTG hasta una concentración final de 1 mM. Los cultivos se dejaron crecer durante 2-3 horas adicionales y después se recogieron.

5 Purificación de PorA Recombinante: La rPorA se solubilizó de los cuerpos de inclusión de *E. coli* con Urea 8 M, y se replegó por diálisis frente a tampón que no contenía urea. La rPorA replegada se concentró después por diafiltración y se cambió el tampón por columna de G25 en NaPO₄ pH 6. La rPorA dializada se procesó después en una columna de intercambio catiónico (Fractogel S) y se eluyó con NaCl 1 M.

10 Las sOMP de la cepa 8529 (P1.7-2,3) inducen actividad bactericida independiente de PorA en ratones contra cepas que expresan serosubtipos heterólogos. La siguiente tabla, Tabla IX, muestra la actividad bactericida en las cepas estudiadas.

TABLA IX

Cepa de Ensayo	Serosubtipo	Título de CB ₅₀ ¹
539	P1.7-2,3	1280
539 PorA-	NST ²	1080
H44/76	P1.7,16	3285
H44/76	NST	2620
PorA-		
H355	P1.19,15	>1350
H355PorA-	NST	>1350
880049	P1.7-2,4	290
880049 PorA.	NST	85
M982	P1.22,9	85
M982 PorA-	NST	<50

15 Preparación de sOMP: Se extrajeron membranas de *N. meningitidis* con TX-100, 3-14 y Zwittergent 3-14+ NaCl 0,5 M. Las sOMP indicadas anteriormente se solubilizaron en el extracto de Zwittergent 3-14/NaCl 0,5 M. La extracción se realiza usando técnicas bien conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, véase Patente de Estados Unidos N° 6.355.253 que se incorpora por la presente por referencia.

Inmunogenicidad: Se inmunizaron ratones hembra Swiss-Webster con 25 ug de proteína total con 20 ug de QS-21 como adyuvante en la semana 0 y 4. Se realizó un sangrado de exsanguinación y análisis de datos en la semana 6.

1 Los títulos bactericidas (CB₅₀) representados como el recíproco de la dilución de antisueros que reduce el recuento de células viables en 50 %. Los sueros de ratón normal de semana 0 tuvieron títulos de CB₅₀ de <25.

20 2 NST = No serosubtipificable

La siguiente tabla, Tabla X, muestra el sumario de purificación y caracterización para P2086 lipada recombinante (rLP2086) tanto para Subfamilia A como para Subfamilia B.

Purificación de rLP2086 de Subfamilia A

TABLA X

Variante de rLP2086	Homología de A.A. (%) ¹	pl teórico	Pureza (%) ²
870446	75	6,1	80
2996	71	5,9	95
M97252988	71	6,3	96
C11	68	6,4	82
M98250771	62	6,1	83

25

Purificación de rLP2086 de Subfamilia B

TABLA XI

Variante de rLP2086	Homología de A.A. (%) ¹	pl teórico	Pureza (%) ²
8529	100	7,5	96
M982	94	6,3	96
88049	92	6,2	90
CDC1573	87	5,6	93

5 Procedimiento de Purificación: Todas las variantes se solubilizaron de membranas de *E. coli* con TX-100 (excepción rLP2086-8529 que se solubilizó con Sarcosilo o Urea). Se consiguió purificación adicional con una combinación de intercambio aniónico (TMAE), exclusión por tamaño y/o cromatografía de intercambio catiónico (Fractogel S) en un tampón Tris-HCl o NaPO₄.

1 Homología de aminoácidos en comparación con P2086 de la cepa 8529.

10 2 Pureza como se determinada por SDS-PAGE y densitometría por láser de banda teñida por Coomassie coloidal (tinción Simply Blue).

Inmunogenicidad de un miembro de Subfamilia B, rLP2086-8529, ensayado frente a cepas homólogas y heterólogas.

La Tabla XII a continuación muestra la inmunogenicidad de un miembro de Subfamilia B, rLP2086-8529, ensayado frente a cepas homólogas y heterólogas.

15

TABLA XII

Cepa diana	Subfamilia de P2086	Serosubtipo de la cepa diana	Homología de A.A. ^a	Título de ELISA de células completas ^b	Título de CB ₅₀ ^c
539	B	P1.7-2,3	100	>1.458.000	3.200
H44/76	B	P1.7,16	100	>1.458.000	3.200
H355	B	P1.19,15	100	>1.458.000	3.200
CDC937	B	P1.7-2,3-4	100	>1.458.000	>800
M97252097	B	P1.7-2,16	100	>1.458.000	>800
870227	B	P1.5-2,10	100	>1.458.000	<25
6940	B	P1.18,25,6	97	900.162	>800
M982	B	P1.22,9	94	435.909	200
880049	B	P1.7-2,4	92	349.912	400
CDC1573	B	P1.7-1,1	87	102.508	25
870446	A	P1.12-1,13	71	389.829	800
M98250771	A	P1.22,14	62	139.397	<25
NmB	A	P1.5-1,2-2	71	<2.000	<25

Procedimiento de vacunación: se inmunizaron ratones Swiss-Webster hembra de 6-8 semanas de edad con 10 ug de rLP2086-8529+20 ug de QS-21 en la semana 0 y la semana 4. Se realizaron análisis de datos en el sangrado de exsanguinación de la semana 6.

20

a Homología de aminoácidos de P2086 en comparación con rLP2086-8529.

b Títulos de puntos finales expresados como el recíproco de la dilución a absorbancia = 0,1

c Títulos de CB50 representados como el recíproco de la dilución de antisuero que reduce el recuento de células viables en 50 %. Los sueros de ratón normal de la semana 0 tuvieron títulos de CB50 de <10

5 La Tabla XIII muestra la inmunogenicidad de un miembro de la Subfamilia B, rLP2086-2996, ensayado frente a cepas homólogas y heterólogas.

TABLA XIII

Cepa diana	Subfamilia de P2086	Serosubtipo de cepa diana	Homología de A.A. ^a	Título de ELISA de células completas ^b	Título de CB ₅₀ ^c
NmB	A	P1.5-1,2-2	99,6	8.979	<25
870446	A	P1.12-1,13	99	<1.458.000	>800
M97 252697	A	P1.18,25,6	98	320.732	>800
6557	A	P1.22-1,14-1	98	17.319	<25
M98 250732	A	P1.22,14-1	89	241.510	>800
M98 250771	A	P1.22,14	89	447.867	800
H44/76	B	P1.7,16	72	56.386	<25

10 Procedimiento de Vacunación: se inmunizaron ratones Swiss-Webster hembra de 6-8 semanas de edad con 10 ug de rLP2086-2996+20 ug de QS-21 en la semana 0 y la semana 4. Se realizaron análisis de datos en el sangrado de exsanguinación de la semana 6.

a Homología de aminoácidos de P2086 en comparación con rLP2086-2996.

b Títulos de puntos finales expresados como el recíproco de la dilución a absorbancia = 0,1

c Títulos bactericidas (CB50) representados como el recíproco de la dilución de antisueros que reduce el recuento de células viables en 50 %. Los sueros de ratón normal de semana 0 tuvieron títulos de CB50 de <10

15 La Tabla XIV a continuación muestra que los antisueros para rLP2086 y rPorA son complementarios cuando se mezclan y ensayan con respecto a actividad bactericida.

TABLA XIV

Antisueros	H44/76 (P1.7,16)	NMB (P1.5-1,2-2)	880049(P1.7-2,4)	H355 (P1.19,15)	870227 (P1.5-2,10)	6557 (P1.22-1,14-1)
Antisueros anti-rLP2086 + tres rPorA	>3,200	>800	200	>800	200	200
Controles						
anti-rLP2086	6.400	<25	100	3.200	<25	<25
Antisueros monovalentes correspondientes de rPorA	-	1.600	-	-	200	400

20 Procedimiento de vacunación: se inmunizaron ratones Swiss-Webster hembra de 6-8 semanas de edad con 10 ug de rLP2086-8529+20 ug de QS-21 o 15 o 15 ug de rPorA/100 ug de MPL en la semana 0 y la semana 4. Se realizó análisis de datos en el sangrado de exsanguinación de la semana 6.

a Títulos bactericidas (CB50) representados como el recíproco de la dilución de antisueros que reduce el recuento de células viables en 50 %. Los sueros de ratón normal de semana 0 tuvieron títulos de CB50 de <10

La siguiente tabla, Tabla XV, muestra que las mezclas de Subfamilias rLP2086 y dos rPorA inducen anticuerpos bactericidas en ratones.

TABLA XV

	H44/76	6940	880049	M982	M98 250771	M98 250732	M97 252697	870446	NimB	6557
	SfBb	SfB	SfB	SfB	SfAb	SfA	SfA	SfA	SfA	SfA
	P1.7,16	P1.18 25,6	P1.7-2,4	P1.22,9	P1.22,1 4	P1.22,1 4-1	P1.18,2 5,6	P1.12- 1,13	P1.5-1,2-2	P1.22 -1,14-1
Antígeno										
rLP2086-8529 + rLP2086-2996	>800	>800	200	400	800	>800	>800	>800	-	<25
rLP2086-8529 + rLP2086-2996 + rP1.5-1,2-2 + rP1.22-1,14-1	>800	800	100	200	400	400	>800	>800	>800	200
Controles monovalentes ^c	>800	>800	200	400	800	>800	>800	>800	>800	800

Procedimiento de vacunación: se inmunizaron ratones Swiss-Webster hembra de 6-8 semanas de edad con 10 ug de cada proteína +20 ug de QS-21 en la semana 0 y la semana 4. Se realizaron análisis de datos en el sangrado de exsanguinación de la semana 6.

5 a Títulos bactericidas (CB50) representados como el recíproco de la dilución de antisueros que reduce el recuento de células viables en 50 %. Los sueros de ratón normal de semana 0 tuvieron títulos de CB50 de <10.

b sFa – Subfamilia A, sFb – Subfamilia B

c Control monovalente relevante: antisueros rLP2086-8529, rLP2086-2996, rP1.5-1,2-2 o rP1.22-1,14-1.

10 A continuación se resumen los resultados de los estudios descritos anteriormente. Los antisueros anti-rLP2086 son bactericidas contra las cepas de ensayo 13/16. Se destruyen once cepas que expresan diferentes serosubtipos por sueros anti-P2086. La actividad bactericida de sueros anti-rLP2086 es complementaria de sueros anti-rPorA. Las mezclas de P2086 y PorA inducen anticuerpos bactericidas complementarios en ratones. Puede usarse extracción con detergente diferencial, purificación e inmunización junto con un ensayo de anticuerpos funcionales contra muchas cepas para identificar nuevos candidatos a vacuna. Se ha identificado P2086 como un candidato a vacuna que induce anticuerpos bactericidas contra cepas heterólogas tanto en P2086 como en rPorA. Por lo tanto, la familia de proteínas de 2086 puede ser una vacuna útil bien sola o bien en combinación con otros antígenos de *Neisseria*.

Ejemplo 9

20 De acuerdo con los ejemplos previos, se exploraron cepas meningocócicas adicionales, de diversos serogrupos, por PCR con respecto a la presencia del ORF 2086. En última instancia, se exploraron cien cepas meningocócicas. A continuación se describe el estudio y sus resultados generales. Estos resultados complementan los datos de los ejemplos anteriores.

25 Se utilizaron dos conjuntos de cebadores de PCR internos específicos para las regiones variables C terminales para diferenciar entre las secuencias génicas de Subfamilias A y B. La presencia de un producto amplificado por PCR de aproximadamente 350 pb indicó que la secuencia génica 2086 estaba presente en el cromosoma. Todas las cepas produjeron un único producto de PCR del tamaño esperado. Las secuencias de nucleótidos de cincuenta y cinco genes ORF 2086 de longitud completa se determinaron, se alinearon (DNASar MegAlign) y se usaron para generar un árbol filogenético. (Véase FIG. 12).

30 Nueve de estos genes 2086 se expresaron de forma recombinante como una lipoproteína rLP2086 en un sistema de promotor inducible por arabinosa pBAD y tres de estos genes se expresaron de forma recombinante como una proteína no lipidada rP2086 en un sistema pET inducible por IPTG. Estas proteínas recombinantes se expresaron en *E. coli* B. La proteína recombinante purificada se usó para inmunizar ratones y los antisueros de ratón se ensayaron con respecto a sus títulos IgG en suero y su actividad bactericida contra una diversidad de cepas meningocócicas heterólogas.

Se amplificó ORF 2086 por PCR a partir de una de las siguientes células meningocócicas, completas, ADN cromosómico purificado o moldes de ADN plasmídico.

35 Se clonaron nueve genes ORF 2086 en el vector pLP339, que fusiona la secuencia líder P4 de *Haemophilus* con el extremo 5' de los genes ORF 2086. Se usó la cepa de *E. coli* BLR como la cepa huésped para expresión recombinante de la forma lipidada de rP2086 de los clones pBAD/ORF 2086. (Véase FIG. 10A). El promotor inducible por arabinosa pBAD conduce la expresión de la proteína de fusión señal P4/ORF 2086 para expresar una forma lipidada de rP2086. Se clonaron tres genes P2086, que carecían de una secuencia señal en un vector pET9a detrás del promotor del fago T7 altamente activo. Se usó la cepa de *E. coli* BL21(DE3) como la cepa huésped para expresión recombinante de una forma no lipidada de ORF 2086 de los clones pET9a/ORF 2086. (Véase FIG. 10B) El lisógeno DE3 en la cepa de *E. coli* BL21 puede inducirse para que exprese la ARN polimerasa T7 bajo el control del promotor lacUV5 mediante adición de IPTG. Véase, WCE; FEMS Micro. Lett., 48 (1987) 367-371 y BCA; J. Clin. Microbiol., 38 (2000) 2878-2884.

45 El gen, ORF2086, se clonó y se secuenció a partir de cincuenta y cinco cepas de *N. meningitidis* diferentes. Las secuencias de nucleótidos se alinearon (DNASar MegAlign) y se usaron para generar un árbol filogenético. (Véase FIG. 12). Este árbol revela dos familias subfamilias distintas de la secuencia de nucleótidos del gen ORF 2086. Las dos subfamilias de genes son similares en sus extremos 5', pero contienen variación considerable cerca de sus extremos 3'. Aunque parece haber variabilidad significativa, ciertas regiones clave del gen son altamente homólogas entre las diferentes cepas. Estas regiones conservadas pueden proporcionar continuidad funcional para la proteína y pueden ser indicativas de epítomos de protección cruzada para aprovechar como dianas de vacuna.

55 El gen 2086 se clonó de varias cepas meningocócicas del serogrupo B y se expresó con y sin la secuencia señal de lipidación. En referencia a las FIGS. 11A y 11B, fotografías de geles muestran los lisados de células completas de *E. coli* B que expresaban la proteína r2086. La forma no lipidada se fusionó con el marcador T7 expresado al mayor nivel. La secuencia del marcador T7 puede proporcionar estabilidad al ARNm y potencia significativamente el nivel de polipéptido traducido. Esta proteína de fusión parece depositarse en cuerpos de inclusión y puede purificarse y

replegarse fácilmente con protocolos conocidos. Las formas lipidadas y no lipidadas de P2086 se expresan a aproximadamente 5 a 8 % de proteína celular total, con la excepción de las fusiones de marcador de T7, que expresan rP2086 a aproximadamente el 50 % de la proteína total. La forma no lipidadas de la proteína parece ser soluble y estar localizada en el citoplasma. La forma lipidadas de la proteína parece estar asociada con las fracciones de membrana y se solubiliza con el detergente.

La proteína 2086 lipidadas recombinante de la cepa de *N. meningitidis* B 8529 induce uniformemente mayores títulos de IgG en suero que la forma no lipidadas (véase Tabla XVI posterior), que se correlaciona bien con el nivel potenciado de actividad bactericida contra cepas meningocócicas tanto homólogas como heterólogas (véase Tabla XVII posterior). La proteína en su forma lipidadas nativa puede tener estructura terciaria superior para presentación de antígenos y/o el lípido unido puede actuar como un adyuvante que estimula una mayor respuesta inmunogénica.

TABLA XVI

Respuesta inmunitaria inducida en la semana 6 por WCE usando 8529 rP2086 (no lipidadas) frente a 8529 rLP2086 (lipidadas)						
Sueros de Ratón		Cepas meningocócicas				
Antígeno (10 ug)	Adyuvante (20 ug)	H44/76	H355	870227	880049	870446
rP2088	QS-21	273.238	212.947	102.947	69.124	21.466
rLP2086	QS-21	5.384.306	4.819.061	2.930.946	1.307.091	886.056

TABLA XVII

8529 rP2086 induce actividad bactericida más débil que 8529 rLP2086					
Sueros de Ratones		Cepas meningocócicas			
Antígeno (10 ug)	Adyuvante (20 ug)	H44/76	H355	880049	NMB
rP2086	QS-21	200	100	<25	<25
rLP2086	QS-21	6.400	3.200	100	<25
Pre-inmunitario	-	<10	<10	<10	<10
Control Positivo	-	1.600	100	200	1.600

A continuación hay un resumen de los resultados del estudio. Todas las cepas de *N. meningitidis* B ensayadas parecían tener un gen del tipo 2086. Al menos dos familias del gen 2086 estaban representadas: Subfamilia A – aproximadamente el 30 % de las cepas y Subfamilia B – aproximadamente el 70 % de las cepas. El gen 2086 se ha clonado y secuenciado a partir de 55 cepas de *N. meningitidis*. Las secuencias dentro de la Subfamilia A son ~86-100 % idénticas al nivel de ADN. Las secuencias dentro de la Subfamilia B son ~89,5-100 % idénticas al nivel de ADN. Las secuencias dentro de la Subfamilia A frente a la Subfamilia B, ~60,9 %-74 % idénticas al nivel de ADN. Se han identificado homólogos de 2086 por exploración por PCR en las siguientes:

N. meningitidis A, B, C, W135, Y
N. lactamica
N. gonorrhoeae FA 1090.

Se han clonado varios genes ORF 2086 y se han expresado de forma recombinante.

Se expresaron versiones lipidadas de P2086 de nueve cepas meningocócicas.

Estas proteínas recombinantes se han purificado y se han usado para vacunar ratones.

Los antisueros resultantes son bactericidas.

Se expresaron versiones no lipidadas de P2086 de tres de las nueve cepas anteriores. rLP2086 induce uniformemente una mayor respuesta inmunitaria que rP2086. rLP2086 también muestra actividad bactericida potenciada contra cepas meningocócicas tanto homólogas como heterólogas.

Ejemplo 10

Las siguientes tablas, Tablas XVIII y XIX, muestran la caracterización de variantes de miembros de las dos subfamilias.

TABLA XVIII

Variantes de rLP2086 de Subfamilia A - Caracterización					
	rLP2086-252988	rLP2086-250771	rLP2086-870446	rLP2086-2996	rLP2086-C11
Medio de cultivo	HySoy	HySoy	HySoy	HySoy	HySoy
Solubilidad	rTX-100 ⇒ Z3-12	TX-100	TX-100	rTX-100 ⇒ Z3-12	rTX-100 ⇒ Z3-12
Etapas de purificación	TMAE S Fractogel SEC	HQ Poros SEC	HQ Poros SEC	TMAE SEC	TMAE S Fractogel
Pureza (%)	96	83	80	95	82
Rendimiento (mg/g de sedimento celular)	0,2	0,7	0,8	0,5 (fermentador)	0,1
Tamaño	134.000	155.000	132.000	163.000	126.000
EM	27.897 (712 lípido)	-	-	27.878 (750 lípido)	28.139 (682 lípido)
Punto medio de transición de desnaturalización térmica (T _m) °C	66 °C	-	NT	65 °C	63 °C
Proteína disponible (mg)	2,7 mg	1 mg (Z3-12)	5,0 mg	44 mg	1,1 mg
Homología de secuencia de 8529 (%)	71	62	71	72	68

TABLA XIX

Variantes de rLP2086 de Subfamilia - Caracterización					
		rLP2086-8529	rLP2086-M982	rLP2086-80049	rLP2086-CDC1573
Medio de cultivo		Apollon (Sanford)	Apollon	HySoy	HySoy
Solubilidad		Urea 4 M ⇒Z3-12	rTX-100 ⇒ Z3-12	rTX-100 ⇒Z3-12	rTX-100
Etapas de purificación		TMAE S Fractogel	TMAE S Fractogel	TMAE S Fractogel	TMAE SEC
Pureza (%)		96	96	90	93
Rendimiento (mg/g de sedimento celular)		0,2 (fermentador)	1,6 (fermentador)	0,4	1,0
Tamaño	SEC (Z3-12)	95.000	110.000 150.000	100.000	120.000
	EM	27.785 (822 lípido)	27.719 (711 lípid)	28.044 (819 lípido)	28.385 (823 lípido)
Punto medio de transición de desnaturalización térmica (T_M) °C		70 °C	75 °C	62 °C	NT
Proteína disponible (mg)		Urea – 34 mg Sarc – 36 mg	Grupo 1 – 47 mg Grupo 2 – 17 mg	3,6 mg	4,9 mg
Homología de secuencia de 8529 (%)		100	94	92	87

La Tabla XX a continuación proporciona los resultados de ensayos bactericidas en suero fluorescentes para la Subfamilia A de 2086.

5

TABLA XX

Descripción	250771	870446	6557	NMB	M98 250732	M97 252697
rLP2086-252988, 10 µg	>800 (99 %)*	>800 (99 %)*	<25	-	>800 (99 %)*	>800 (93 %)*
rLP2086-C11, 10 µg	200	>880 (91 %)*	<25	-	200	400
rLP2086-250771, 10 µg	>800 (92 %)*	>800 (99 %)*	<25	-	>800 (96 %)*	>800 (84 %)*
rLP2086-870446, 10 µg	400	>800 (99 %)*	<25	-	400	400
rLP2086-2996, 10 µg	800	>800 (99 %)*	<25	-	>800 (93 %)*	>800 (72 %)*
rLP2086-8529 + rLP2086-2996, 10 µg	800	>800 (99 %)*	<25	-	>800 (80 %)*	>800 (72 %)*
rLP2086-8529 + rP1,22a,14a + rP1,5a,2c, 10 µg	-	800	200	>800 (98 %)*	-	-
rLP2086-8529 + rLP2086-2996 + rP1,22a,14a + rP1,5a,2c, 10 µg	400	>800 (99 %)*	200	>800 (99 %)*	400	>800 (88 %)*
Vesículas de NMB/rLP2086-8529, 20 µg	-	100	-	400	-	-

(continuación)

Descripción	250771	870446	6557	NMB	M98 250732	M97 252697
rP1,22a,14a, 10 µg	25	-	800	-	100	-
rP1,5a,2c, 10 µg	-	-	-	>800 (99 %)*	-	-
rLP2086-8529, 10 µg	-	800	-	-	-	-
rP1,22a,14a, 25 µg	200	-	-	-	800	-
rP1,18,25,6, 5 µg	-	-	-	-	-	-
nP1,22,9 (M982), 25 µg	-	-	100	-	-	-
suero de ratón pre-inmunitario (control negativo)	<10	<10	<10	<10	<10	<10
	800	400	800	1600	**	**

Notas:
* El porcentaje indica el % de actividad CB a la dilución 1:800.
** Control positivo no disponible.
- suero no ensayado.

Ejemplo 11

5 A continuación se demuestra adicionalmente que P2086 se expresa en cepas de *Neisseria* y proporciona ejemplos específicos adicionales de expresión de P2086 en varias cepas.

10 Se prepararon lisados celulares con células de cultivos en placa resuspendidos en tampón de muestra SDS y calentados a 98 °C durante cuatro minutos. Las muestras se cargaron a aproximadamente ~30-50 µg de proteína total por pocillo en geles pre-moldeados al 10-20 % (ICN) y se procesaron a 175 V. Los geles se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa, que después se bloqueó durante 30 min con leche en polvo al 5 % en solución salina tamponada con Tris (Blotto). El anticuerpo primario usado fue un grupo de antisueros policlonales inducidos contra variantes de rLP2086 individuales en ratones.

15 En referencia a las FIGS. 17 y 18, una Transferencia de Western muestra la reactividad de antisueros de ratón rLP2086 para los lisados de células completas de Subfamilia A y B de P2086. Para la mancha de transferencia de lisado de células de Subfamilia A, los antisueros usados se indujeron contra rLP2086-2996, -870446 y -250771 con rLP2086-250771 diluido a 1/500 en Blotto y los otros diluidos a 1/1000 en Blotto. Para la mancha de transferencia de lisado de células de Subfamilia B, los antisueros usados se indujeron contra rLP2086-8529 (diluido 1/1000 en Blotto), -CDC1573, -M982 y -880049 (estos tres diluidos 1/500 en Blotto). Los antisueros primarios y la mancha de transferencia se incubaron a 4 °C durante una noche. La mancha de transferencia se lavó, se añadió un AP secundario de cabra anti-ratón a 1/500 en Blotto, y la mancha de transferencia se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de lavar, la mancha de transferencia se reveló usando el Sistema de Sustrato de Fosfatasa de Membrana BCIP/NBT (KPL).

BIBLIOGRAFÍA

Las referencias citadas anteriormente en el presente documento se indican a continuación:

1. 1997. Case definitions for Infectious Conditions Under Public Health Surveillance. CDC.
- 25 2. 1995 Sambrook, J. y D. W. Russell. 1995. Current Protocols in Molecular Biology. John Wiley & Sons, Inc., Nueva York.
3. 1994. Griffin, A. M. y Griffin, H. G., ed., Computer Analysis of Sequence Data, Part I. Humana Press, Nueva Jersey.
4. 1993. Smith, D. W., ed., Biocomputing: Informatics y Genome Projects. Academic Press, Nueva York
- 30 5. 1991. Gribkov, M. y Devereux, J., ed. Sequence Analysis Primer. Stockton Press, Nueva York.
6. 1988. Lesk, A. M., ed. Computational Molecular Biology. Oxford University Press, Nueva York.
7. Abdillahi, H., y J. T. Poolman. 1988. *Neisseria meningitidis* group B serosubtyping using monoclonal antibodies in whole-cell ELISA. Microbial Pathogenesis 4(1): 27-32.
8. Achtman, M. 1995. Epidemic spread and antigenic variability of *Neisseria meningitidis*. Trends in Microbiology

- 3(5): 186-92.
- 5 9. Alm, R. A., L. S. Ling, D. T. Moir, B. L. King, E. D. Brown, P. C. Doig, D. R. Smith, B. Noonan, B. C. Guild, B. L. deJonge, G. Carmel, P. J. Tummino, A. Caruso, M. Uria-Nickelsen, D. M. Mills, C. Ives, R. Gibson, D. Merberg, S. D. Mills, Q. Jiang, D. E. Taylor, G. F. Vovis, y T. J. Trust. 1999. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori* [aparecen erratas publicadas en Nature 25 feb 1995; 397(6721): 719]. *Nature*. 397: 176-80.
- 10 10. Altschul, S. F., T. L. Madden, A. A. Schaffer, J. Zhang, Z. Zhang, W. Miller, y D. J. Lipman. 1997. Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. *Nucleic Acids Res*. 25: 3389-402.
11. Anderson, T. F. 1951. Techniques for the preservation of three-dimensional structure in preparing specimens for the electron microscope. *Trans N Y Acad Sci*. 13: 130-134.
12. Ambrosch, F., G. Wiedermann, P. Crooy, y A. M. George. 1983. Immunogenicity and side-effects of a new tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine. *Bulletin of the World Health Organization* 61(2): 317-23.
- 15 13. Benson, G. 1999. Tandem repeats finder: a program to analyze DNA sequences. *Nucleic Acids Res*. 27: 573-80.
14. Carillo, H., D. Lipman, y J. Siam. 1988. *Applied Math* 48:1073.
15. Chen, C. C., y P. P. Cleary. 1989. Cloning and expression of the streptococcal C5a peptidase gene in *Escherichia coli*: linkage to the type 12 M protein gene. *Infect. Immun*. 57: 1740-1745.
- 20 16. Chmouryguina, I., A. Suvorov, P. Ferrieri, y P. P. Cleary. 1996. Conservation of the C5a peptidase genes in group A and B streptococci. *Infect. Immun*. 64: 2387-2390.
17. Cockerill, F. R., 3rd, R. L. Thompson, J. M. Musser, P. M. Schlievert, J. Talbot, K. E. Holley, W. S. Harmsen, D. M. Ilstrup, P. C. Kohner, M. H. Kim, B. Frankfort, J. M. Manahan, J. M. Steckelberg, F. Roberson, y W. R. Wilson. 1998. Molecular, serological, and clinical features of 16 consecutive cases of invasive streptococcal disease. Southeastern Minnesota Streptococcal Working Group. *Clin Infect Dis*. 26: 1448-58.
- 25 18. Courtney, H. S., Y. Li, J. B. Dale, y D. L. Hasty. 1994. Cloning, sequencing, and expression of a fibronectin/fibrinogen-binding protein from group A streptococci. *Infect Immun*. 62: 3937-46.
19. Cserzo, M., E. Wallin, I. Simon, G. von Heijne, y A. Elofsson. 1997. Prediction of transmembrane alpha-helices in prokaryotic membrane proteins: the dense alignment surface method. *Protein Engineering*. 10: 673-6.
- 30 20. Cunningham, M. W., y A. Quinn. 1997. Immunological crossreactivity between the class I epitope of streptococcal M protein and myosin. *Adv Exp Med Biol*. 418: 887-92.
21. Dale, J. B., R. W. Baird, H. S. Courtney, D. L. Hasty, y M. S. Bronze. 1994. Passive protection of mice against group A streptococcal pharyngeal infection by lipoteichoic acid. *J Infect Dis*. 169: 319-23.
- 35 22. Dale, J. B., M. Simmons, E. C. Chiang, y E. Y. Chiang. 1996. Recombinant, octavalent group A streptococcal M protein vaccine. *Vaccine*. 14: 944-8.
23. Dale, J. B., R. G. Washburn, M. B. Marques, y M. R. Wessels. 1996. Hyaluronate capsule and surface M protein in resistance to opsonization of group A streptococci. *Infect Immun*. 64: 1495-501.
24. Eddy, S. R. 1996. Hidden Markov models. *Cur Opin Struct Bio*. 6: 361-5.
- 40 25. Ellen, R. P., y R. J. Gibbons. 1972. M protein-associated adherence of *Streptococcus pyogenes* to epithelial surfaces: prerequisite for virulence. *Infect Immun*. 5: 826-830.
26. Eng, J. K., A. L. McCormack, y J. R. Yates, 3rd. 1994. An approach to correlate tandem mass-spectral data of peptides with amino-acid-sequences in a protein database. *Am Soc Mass Spectrometry*. 5: 976-89.
27. Fischetti, V. A., V. Pancholi, y O. Schneewind. 1990. Conservation of a hexapeptide sequence in the anchor region of surface proteins from gram-positive cocci. *Mol Microbiol*. 4: 1603-5.
- 45 28. Fogg, G. C., y M. G. Caparon. 1997. Constitutive expression of fibronectin binding in *Streptococcus pyogenes* as a result of anaerobic activation of *rofA*. *J Bacteriol*. 179: 6172-80.
29. Foster, T. J., y M. Hook. 1998. Surface protein adhesins of *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol*. 6: 484-8.

30. Fraser, C. M., S. Casjens, W. M. Huang, G. G. Sutton, R. Clayton, R. Lathigra, O. White, K. A. Ketchum, R. Dodson, E. K. Hickey, M. Gwinn, B. Dougherty, J. F. Tomb, R. D. Fleischmann, D. Richardson, J. Peterson, A. R. Kerlavage, J. Quackenbush, S. Salzberg, M. Hanson, R. van Vugt, N. Palmer, M. D. Adams, J. 31. Gocayne, J. C. Venter, y y col. 1997. Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi* [véase comentarios]. *Nature*. 390: 580-6.
- 5
32. Goldschneider, I., E. C. Gotschlich, y M. S. Artenstein. 1969. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *Journal of Experimental Medicine* 129(6): 1307-26.
33. Goldschneider, I., E. C. Gotschlich, y M. S. Artenstein. 1969. Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. *Journal of Experimental Medicine* 129(6): 1327-48.
- 10
34. Gotschlich, E. C., I. Goldschneider, y M. S. Artenstein. 1969. Human immunity to the meningococcus. IV. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers. *Journal of Experimental Medicine* 129(6): 1367-84.
35. Gotschlich, E. C., I. Goldschneider, y M. S. Artenstein. 1969. Human immunity to the meningococcus. V. The effect of immunization with meningococcal group C polysaccharide on the carrier state. *Journal of Experimental Medicine* 129(6): 1385-95.
- 15
36. Hacker, J., G. Blum-Oehler, I. Muhldorfer, y H. Tschape. 1997. Pathogenicity islands of virulent bacteria: structure, function and impact on microbial evolution. *Mol Microbiol*. 23: 1089-97.
37. Hanski, E., y M. Caparon. 1992. Protein F, a fibronectin-binding protein, is an adhesion of the group A streptococcus *Streptococcus pyogenes*. *Proc Natl Acad Sci., USA*. 89: 6172-76.
- 20
38. Hanski, E., P. A. Horwitz, y M. G. Caparon. 1992. Expression of protein F, the fibronectin-binding protein of *Streptococcus pyogenes* JRS4, in heterologous streptococcal and enterococcal strains promotes their adherence to respiratory epithelial cells. *Infect Immun*. 60: 5119-5125.
39. Hernandez-Sanchez, J., J. G. Valadez, J. V. Herrera, C. Ontiveros, y G. Guarneros. 1998. lambda bar minigene-mediated inhibition of protein synthesis involves accumulation of peptidyl-tRNA and starvation for tRNA. *EMBO Journal*. 17: 3758-65.
- 25
40. Huang, T. T., H. Malke, y J. J. Ferretti. 1989. The streptokinase gene of group A streptococci: cloning, expression in *Escherichia coli*, and sequence analysis. *Mol Microbiol*. 3: 197-205.
41. Hynes, W. L., A. R. Dixon, S. L. Walton, y L. J. Aridgides. 2000. The extracellular hyaluronidase gene (*hlyA*) of *Streptococcus pyogenes*. *FEMS Microbiol Lett*. 184: 109-12.
- 30
42. Hynes, W. L., L. Hancock, y J. J. Ferretti. 1995. Analysis of a second bacteriophage hyaluronidase gene from *Streptococcus pyogenes*: evidence for a third hyaluronidase involved in extracellular enzymatic activity. *Infect Immun*. 63: 3015-20.
43. Isberg, R. R., y G. Tran Van Nhieu. 1994. Binding and internalization of microorganisms by integrin receptors. *Trends Microbio*. 2: 10-4.
- 35
44. Jones, K. F., y V. A. Fischetti. 1988. The importance of the location of antibody binding on the M6 protein for opsonization and phagocytosis of group A M6 streptococci. *J Exp Med*. 167: 1114-23.
45. Kihlberg, B. M., M. Collin, A. Olsen, y L. Bjorck. 1999. Protein H, an antiphagocytic surface protein in *Streptococcus pyogenes*. *Infect Immun*. 67: 1708-14.
46. Koebnik, R. 1995. Proposal for a peptidoglycan-associating alpha-helical motif in the C-terminal regions of some bacterial cell-surface proteins [carta; comentario]. *Molecular Microbiology*. 16: 1269-70.
- 40
47. Kuipers, O. P., H. J. Boot, y W. M. de Vos. 1991. Improved site-directed mutagenesis method using PCR. *Nucleic Acids Res*. 19: 4558.
48. Kyte, J., y R. F. Doolittle. 1982. A simple method for displaying the hydropathic character of a protein. *Journal of Molecular Biology* 157: 105-32.
- 45
49. Landt, O., H. P. Grunert, y U. Hahn. 1990. A general method for rapid site-directed mutagenesis using the polymerase chain reaction. *Gene* 96: 125-128.
50. Loessner, M. J., S. Gaeng, y S. Scherer. 1999. Evidence for a holin-like protein gene fully embedded out of frame in the endolysin gene of *Staphylococcus aureus* bacteriophage 187. *J Bacteriol*. 181: 4452-60.
51. Lukashin, A. V., y M. Borodovsky. 1998. GeneMark.hmm: new solutions for gene finding. *Nucleic Acids Res*. 26: 1107-15.
- 50

52. Lukomski, S., C. A. Montgomery, J. Rurangirwa, R. S. Geske, J. P. Barrish, G. J. Adams, y J. M. Musser. 1999. Extracellular cysteine protease produced by *Streptococcus pyogenes* participates in the pathogenesis of invasive skin infection and dissemination in mice. *Infect Immun.* 67: 1779-88.
53. Madore, D. V. 1998. Characterization of immune response as an indicator of *Haemophilus influenzae* type b vaccine efficacy. *Pediatr Infect Dis J.* 17: 5207-10.
54. Matsuka, Y. V., S. Pillai, S. Gubba, J. M. Musser, y S. B. Olmsted. 1999. Fibrinogen cleavage by the streptococcus pyogenes extracellular cysteine protease and generation of antibodies that inhibit enzyme proteolytic activity. *Infect Immun.* 67: 4326-33.
55. Mazmanian, S. K., G. Liu, H. Ton-That, y O. Schneewind. 1999. Staphylococcus aureus sortase, an enzyme that anchors surface proteins to the cell wall. *Science.* 285: 760-3.
56. McAtee, C. P., K. E. Fry, y D. E. Berg. 1998. Identification of potential diagnostic and vaccine candidates of *Helicobacter pylori* by "proteome" technologies. *Helicobacter.* 3: 163-9.
57. McAtee, C. P., M. Y. Lim, K. Fung, M. Velligan, K. Fry, T. Chow, y D. E. Berg. 1998. Identification of potential diagnostic and vaccine candidates of *Helicobacter pylori* by two-dimensional gel electrophoresis, sequence analysis, and serum profiling. *Clin Diagn Lab Immunol.* 5: 537-42.
58. McAtee, C. P., M. Y. Lim, K. Fung, M. Velligan, K. Fry, T. P. Chow, y D. E. Berg. 1998. Characterization of a *Helicobacter pylori* vaccine candidate by proteome techniques. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 714: 325-33.
59. Mejlhede, N., J. F. Atkins, y J. Neuhard. 1999. Ribosomal -1 frameshifting during decoding of *Bacillus subtilis* cdd occurs at the sequence CGA AAG. *J. Bacteriol.* 181: 2930-7.
60. Molinari, G., S. R. Talay, P. Valentin-Weigand, M. Rohde, y G. S. Chhatwal. 1997. The fibronectin-binding protein of *Streptococcus pyogenes*, SfbI, is involved in the internalization of group A streptococci by epithelial cells. *Infect Immun.* 65: 1357-63.
61. Mountzouros, K. T., y A. P. Howell. 2000. Detection of complement-mediated antibody-dependent bactericidal activity in a fluorescence-based serum bactericidal assay for group B *Neisseria meningitidis*. *J. Clin. Microbiol.* 38(8): 2878-2884.
62. Nakai, K., y M. Kanehisa. 1991. Expert system for predicting protein localization sites in gram-negative bacteria. *Proteins.* 11: 95-110.
63. Navarre, W. W., y O. Schneewind. 1999. Surface proteins of gram-positive bacteria and mechanisms of their targeting to the cell wall envelope. *Microbiol Mol Biol Rev.* 63: 174-229.
64. Nielsen, H., J. Engelbrecht, S. Brunak, y G. von Heijne. 1997. Identification of prokaryotic and eukaryotic signal peptides and prediction of their cleavage sites. *Protein Engineering.* 10: 1-6.
65. Nizet, V., B. Beall, D. J. Bast, V. Datta, L. Kilburn, D. E. Low, y J. C. De Azavedo. 2000. Genetic locus for streptolysin S production by group A streptococcus. *Infect Immun.* 68: 4245-54.
66. Nordstrand, A., W. M. McShan, J. J. Ferretti, S. E. Holm, y M. Norgren. 2000. Allele substitution of the streptokinase gene reduces the nephritogenic capacity of group A streptococcal strain NZ131. *Infect Immun.* 68: 1019-25.
67. Olmsted, S. B., S. L. Erlandsen, G. M. Dunny, y C. L. Wells. 1993. High-resolution visualization by field emission scanning electron microscopy of *Enterococcus faecalis* surface proteins encoded by the pheromoneinducible conjugative plasmid pCF10. *J Bacteriol.* 175: 6229-37.
68. Park, J., y S. A. Teichmann. 1998. DIVCLUS: an automatic method in the GEANFAMMER package that finds homologous domains in single- and multi-domain proteins. *Bioinformatics.* 14: 144-50.
69. Parkhill, J., M. Achtman, K. D. James, S. D. Bentley, C. Churcher, S. R. Klee, G. Morelli, D. Basham, D. Brown, T. Chillingworth, R. M. Davies, P. Davis, K. Devlin, T. Feltwell, N. Hamlin, S. Holroyd, K. Jagels, S. Leather, S. Moule, K. Mungall, M. A. Quail, M. A. Rajandream, K. M. Rutherford, M. Simmonds, J. Skelton, S. Whitehead, B. G. Spratt, y B. G. Barrell. 2000. Complete DNA sequence of a serogroup A strain of *Neisseria meningitidis* Z2491 [véase comentarios]. *Nature.* 404: 502-6.
70. Pierschbacher, M. D., y E. Ruoslahti. 1987. Influence of stereochemistry of the sequence Arg-Gly-Asp-Xaa on binding specificity in cell adhesion. *J Biol Chem.* 262: 17294-8.
71. Pizza, M., V. Scarlato, V. Massignani, M. M. Giuliani, B. Arico, M. Comanducci, G. T. Jennings, L. Baldi, E. Bartolini, B. Capecci, C. L. Galeotti, E. Luzzi, R. Manetti, E. Marchetti, M. Mora, S. Nuti, G. Ratti, L. Santini, S.

- Savino, M. Scarselli, E. Stomi, P. Zuo, M. Broeker, E. Hundt, B. Knapp, E. Blair, T. Mason, H. Tettelin, D. W. Hood, A. C. Jeffries, N. J. Saunders, D. M. Granoff, J. C. Venter, E. R. Moxon, G. Grandi, y R. Rappuoli. 2000. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science* 287(5459): 1816-20.
- 5 72. Podbielski, A., A. Flosdorff, y J. Weber-Heynemann. 1995. The group A streptococcal virR49 gene controls expression of four structural vir regulon genes. *Infect Immun.* 63: 9-20.
73. Poolman, J. T. 1996. Bacterial outer membrane protein vaccines. The meningococcal example. *Advances in Experimental Medicine & Biology* 397: 73-7.
- 10 74. Proft, T., S. Louise Moffatt, C. J. Berkahn, y J. D. Fraser. 1999. Identification and Characterization of Novel Superantigens from *Streptococcus pyogenes*. *J Exp Med.* 189: 89-102.
75. Pugsley, A. P. 1993. The complete general secretory pathway in gram-negative bacteria. *Microbiol Rev.* 57: 50-108.
76. Quinn, A., K. Ward, V. A. Fischetti, M. Hemric, y M. W. Cunningham. 1998. Immunological relationship between the class I epitope of streptococcal M protein and myosin. *Infect Immun.* 66: 4418-24.
- 15 77. Reda, K. B., V. Kapur, D. Goela, J. G. Lamphear, J. M. Musser, y R. R. Rich. 1996. Phylogenetic distribution of streptococcal superantigen SSA allelic variants provides evidence for horizontal transfer of ssa within *Streptococcus pyogenes*. *Infect Immun.* 64: 1161-5.
78. Sambrook, J., y D. W. Russell. 2001. *Molecular cloning a laboratory manual*, Tercera ed, vol. 3. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York.
- 20 79. Salzberg, S. L., A. L. Delcher, S. Kasif, y O. White. 1998. Microbial gene identification using interpolated Markov models. *Nucleic Acids Res.* 26: 544-8.
80. Saukkonen, K., H. Abdillahi, J. T. Poolman, y M. Leinonen. 1987. Protective efficacy of monoclonal antibodies to class 1 and class 3 outer membrane proteins of *Neisseria meningitidis* B:15:P1.16 in infant rat infection model: new prospects for vaccine development. *Microbial Pathogenesis* 3(4): 261-7.
- 25 81. Sedegah y col. 1994. *Immunology.* 91, 9866-9870.
82. Sonnenberg, M. G., y J. T. Belisle. 1997. Definition of *Mycobacterium tuberculosis* culture filtrate proteins by two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis, N-terminal amino acid sequencing, and electrospray mass spectrometry. *Infect Immun.* 65: 4515-24.
- 30 83. Sonnhammer, E. L., S. R. Eddy, y R. Durbin. 1997. Pfam: a comprehensive database of protein domain families based on seed alignments. *Proteins.* 28: 405-20.
84. Stevens, D. L. 1995. Streptococcal toxic-shock syndrome: spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment. *Emerg Infect Dis.* 1: 69-78.
- 35 85. Stockbauer, K. E., L. Magoun, M. Liu, E. H. Bums, Jr., S. Gubba, S. Renish, X. Pan, S. C. Bodary, E. Baker, J. Coburn, J. M. Leong, y J. M. Musser. 1999. A natural variant of the cysteine protease virulence factor of group A streptococcus with an arginine-glycine-aspartic acid (RGD) motif preferentially binds human integrins α 5 β 3 and α 11 β 3 *Proc Natl Acad Sci., USA.* 96: 242-7.
- 40 86. Tettelin, H., N. J. Saunders, J. Heidelberg, A. C. Jeffries, K. E. Nelson, J. A. Eisen, K. A. Ketchum, D. W. Hood, J. F. Peden, R. J. Dodson, W. C. Nelson, M. L. Gwinn, R. DeBoy, J. D. Peterson, E. K. Hickey, D. H. Haft, S. L. Salzberg, O. White, R. D. Fleischmann, B. A. Dougherty, T. Mason, A. Ciecko, D. S. Parksey, E. Blair, H. Citti, E. B. Clark, M. D. Cotton, T. R. Utterback, H. Khouri, H. Qin, J. Vamathevan, J. Gill, V. Scarlato, V. Masignani, M. Pizza, G. Grandi, L. Sun, H. O. Smith, C. M. Fraser, E. R. Moxon, R. Rappuoli, y J. C. Venter. 2000. Complete genome sequence of *Neisseria meningitidis* serogroup B strain MC58. *Science* 287(5459): 1809-15.
- 45 87. Ton-That, H., G. Liu, S. K. Mazmanian, K. F. Faull, y O. Schneewind. 1999. Purification and characterization of sortase, the transpeptidase that cleaves surface proteins of *Staphylococcus aureus* at the LPXTG motif. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 96: 12424-12429.
88. von Heinje, G. 1987. *Sequence Analysis in Molecular Biology.* Academic Press, Nueva York.
- 50 89. Weldingh, K., 1. Rosenkrands, S. Jacobsen, P. B. Rasmussen, M. J. Elhay, y P. Andersen. 1998. Twodimensional electrophoresis for analysis of *Mycobacterium tuberculosis* culture filtrate and purification and characterization of six novel proteins. *Infect Immun.* 66: 3492-500.

90. Wolff y col. 1990. Science. 247, 1465-1468.

91. Yutsudo, T., K. Okumura, M. Iwasaki, A. Hara, S. Kamitani, W. Minamide, H. Igarashi, y Y. Hinuma. 1994. The gene encoding a new mitogenic factor in a *Streptococcus pyogenes* strain is distributed only in group A streptococci. Infection and Immunity. 62: 4000-4004.

5 92. Zagursky, R.J. y D. Russell. 2001. Bioinformatics: Use in Bacterial Vaccine Discovery. BioTechniques. 31: 636-659.

Habiéndose descrito ahora completamente la invención, resultará evidente para un experto habitual en la materia que pueden realizarse muchos cambios y modificaciones a la misma como se define en las reivindicaciones adjuntas. Lo anterior describe las realizaciones preferidas de la presente invención junto con varias posibles alternativas. Estas realizaciones, sin embargo, son únicamente como ejemplo y la invención no se restringe a las mismas.

Se exponen realizaciones particulares de la divulgación en los siguientes párrafos numerados:

1. Una composición que comprende:

15 (a) al menos una proteína codificada por una fase abierta de lectura de una especie de *Neisseria* (ORF2086), codificando dicha fase abierta de lectura un antígeno inmunogénico de reactividad cruzada, y proporcionando dicho antígeno inmunogénico de reactividad cruzada inmunogenicidad contra infección por *Neisseria meningitidis* serogrupo B en un sujeto; o

(b) al menos una parte inmunogénica de al menos una proteína descrita en (a); o

20 (c) al menos un equivalente biológico de al menos una proteína descrita en (a) o fragmento inmunogénico descrito en (b).

2. La composición del párrafo 1, en la que la al menos una proteína comprende cualquiera de las secuencias de aminoácidos de SEC ID N°: 254 a 259.

25 3. La composición del párrafo 1, en la que la al menos una proteína está codificada por ORF2086 en cualquiera de las cepas de *Neisseria* L3 6275, CDC2369, CDC1034, L4 891, B16B6, W135 (ATCC35559), C11, Y(ATCC35561), M98 250732, M98 250771, CDC1135, M97 252153, CDC1610, CDC1492, L8 M978; M97 252988, M97 252697, 6557, 2996, M97 252976, M97 251854, CDC1521, M98 250622, 870446, M97 253248, M98 250809, L5 M981, NMB o M98 250572.

4. La composición del párrafo 1, en la que la al menos una proteína comprende cualquiera de las secuencias de aminoácidos de SEC ID N°: 260 a 278 o 279 a 299.

30 5. La composición del párrafo 1, en la que la al menos una proteína está codificada por ORF2086 en cualquiera de las cepas de *Neisseria* 880049, M982, CDC1573, M97 253524 o M98 250670.

6. La composición del párrafo 1, en la que la al menos una proteína comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 2-174 de números pares.

35 7. La composición del párrafo 6, que comprende además al menos una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 176-252 de números pares.

8. La composición del párrafo 1, en la que la al menos una proteína comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 224-252 de números pares.

9. La composición del párrafo 1, en la que la dicha al menos una proteína, parte inmunogénica o equivalente biológico no es patógeno y está sustancialmente sin ninguna impureza infecciosa.

40 10. La composición del párrafo 1, en la que la al menos una proteína tiene un peso molecular de aproximadamente 26.000 a aproximadamente 30.000 daltons como se mide por espectroscopia de masas.

11. La composición del párrafo 10, en la que la al menos una proteína tiene un peso molecular de aproximadamente 28-35 kDa como se mide en un gel de poliacrilamida SDS 10 %-20 %.

45 12. La composición del párrafo 1, en la que dicha composición comprende además un tampón, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. La composición del párrafo 1, en la que dicha composición comprende además un vehículo.

14. La composición del párrafo 1, en la que dicha composición comprende además un adyuvante.

15. La composición del párrafo 14, en la que dicho adyuvante comprende un líquido.

16. La composición del párrafo 1, en la que la proteína es una proteína recombinante.
17. La composición del párrafo 1, en la que la proteína se aísla de una especie de *Neisseria* nativa.
18. La composición del párrafo 1, en la que la proteína es una lipoproteína.
19. La composición del párrafo 1, en la que la proteína está no lipidada.
- 5 20. La composición del párrafo 1, en la que la composición comprende además al menos una PorA, PorB, proteína de unión a transferrina o proteína de opacidad (Opc).
21. La composición del párrafo 1, en la que la composición comprende además al menos un antígeno de superficie adicional de una especie de *Neisseria*, siendo dicho antígeno de superficie adicional una proteína no ORF2086.
22. La composición del párrafo 1, en la que dicha composición comprende además un polisacárido.
- 10 23. La composición del párrafo 1, en la que dicha composición comprende un péptido, polipéptido o proteína adicional, formando dicha composición un conjugado que induce una respuesta inmunitaria a dos o más bacterias en un mamífero.
24. Una composición que comprende:
al menos una proteína o polipéptido inmunogénico que comprende cualquiera de SEC ID N°: 254-259.
- 15 25. La composición del párrafo 24, en la que la al menos una proteína tiene un peso molecular de aproximadamente 26.000-30.000 daltons como se mide por espectroscopia de masas.
26. La composición del párrafo 25, en la que la al menos una proteína tiene un peso molecular de aproximadamente 28-35 kDa como se mide en un gel de poliacrilamida SDS 10 %-20 %.
- 20 27. La composición del párrafo 24, en la que dicha composición comprende además un tampón, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
28. La composición del párrafo 24, en la que dicha composición comprende además un vehículo.
29. La composición del párrafo 24, en la que dicha composición comprende además un adyuvante.
30. La composición del párrafo 29, en la que dicho adyuvante comprende un líquido.
31. La composición del párrafo 24, en la que la proteína está no lipidada.
- 25 32. La composición del párrafo 24, en la que la proteína es una proteína recombinante.
33. La composición del párrafo 24, en la que la proteína o polipéptido está aislado de una especie de *Neisseria* nativa.
34. La composición del párrafo 24, en la que la proteína es una lipoproteína.
- 30 35. La composición del párrafo 24, en la que composición comprende además al menos una PorA, PorB, proteína de unión a transferrina o proteína de opacidad (Opc).
36. La composición del párrafo 24, en la que la composición comprende además al menos un antígeno de superficie adicional de una especie de *Neisseria*, siendo dicho antígeno de superficie adicional una proteína no ORF2086.
37. La composición del párrafo 24, en la que dicha composición comprende además un polisacárido.
- 35 38. La composición del párrafo 24, en la que dicha composición comprende un péptido, polipéptido o proteína adicional, formando dicha composición un conjugado que induce una respuesta inmunitaria a dos o más bacterias en un mamífero.
39. Una composición que comprende:
al menos una proteína inmunogénica o polipéptido que comprende cualquiera de SEC ID N°: 260 a 278.
- 40 40. La composición del párrafo 39, en la que dicha composición comprende además un tampón, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
41. Una composición que comprende:
al menos una proteína o polipéptido inmunogénico que comprende cualquiera de SEC ID N°: 279 a 299.

42. La composición del párrafo 41, en la que dicha composición comprende además un tampón, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
43. Una composición que comprende:
- al menos una proteína aislada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 300;
- 5 en la que es cualquier aminoácido;
- en la que la región de la posición de aminoácido 5 a la posición de aminoácido 9 es cualquiera de 0 a 5 aminoácidos;
 - en la que la región de la posición 67 a la posición de aminoácido 69 es cualquiera de 0 a 3 aminoácidos; y
 - en la que posición de aminoácido 156 es cualquiera de 0 a 1 aminoácido.
- 10 44. La composición del párrafo 43, en la que la región de la posición de aminoácido 5 a la posición de aminoácido 9 comprende 0, 4 o 5 aminoácidos.
45. La composición del párrafo 43, en la que la región de la posición de aminoácido 67 a la posición de aminoácido 69 comprende 0 o 3 aminoácidos.
- 15 46. La composición del párrafo 43, en la que la al menos una proteína tiene un peso molecular de aproximadamente 26.000 a 30.000 daltons como se mide por espectroscopia de masas.
47. La composición del párrafo 46, en la que la al menos una proteína tiene un peso molecular de aproximadamente 28-35 kDa como se mide en un gel de poli(acrilamida) SDS 10 %-20 %.
48. La composición del párrafo 43, en la que dicha composición comprende además un tampón, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 49. La composición del párrafo 43, en la que dicha composición comprende además un vehículo.
50. La composición del párrafo 43, en la que dicha composición comprende además un adyuvante.
51. La composición del párrafo 50, en la que dicho adyuvante comprende un líquido.
52. La composición del párrafo 43, en la que la proteína está no lipidada.
53. La composición del párrafo 43, en la que la proteína es una proteína recombinante.
- 25 54. La composición del párrafo 43, en la que la proteína o polipéptido está aislado de una especie de *Neisseria* nativa.
55. La composición del párrafo 43, en la que la proteína es una lipoproteína.
56. La composición del párrafo 43, en la que composición comprende además al menos una PorA, PorB, proteína de unión a transferrina o proteína de opacidad (Opc).
- 30 57. La composición del párrafo 43, en la que la composición comprende además al menos un antígeno de superficie adicional de una especie de *Neisseria*, siendo dicho antígeno de superficie adicional una proteína no ORF2086.
58. La composición del párrafo 43, en la que dicha composición comprende además un polisacárido.
59. La composición del párrafo 24, en la que dicha composición comprende un péptido, polipéptido o proteína adicional, formando dicha composición un conjugado que induce una respuesta inmunitaria a dos o más bacterias en un mamífero.
- 35 60. Una composición que comprende:
- (a) al menos una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 2-252 de números pares;
 - (b) al menos una proteína codificada por un polinucleótido que hibrida en condiciones rigurosas con un polinucleótido que comprende la secuencia de ácido nucleico de cualquiera de las SEC ID N°: 1-253 de números impares;
 - (c) al menos una parte inmunogénica de al menos una proteína descrita en (a) o (b); o
 - (d) al menos un equivalente biológico de al menos una proteína descrita en (a) o (b) o fragmento inmunogénico descrito en (c).
- 40

61. La composición del párrafo 60, en la que la al menos una proteína comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 2-174 de números pares.
62. La composición del párrafo 61, que comprende además al menos una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 176-252 de números pares.
- 5 63. La composición del párrafo 60, en la que la al menos una proteína comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 2-12 de números pares.
64. La composición del párrafo 60, en la que la al menos una proteína comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 14-24 de números pares.
- 10 65. La composición del párrafo 60, en la que la al menos una proteína comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 26-42 de números pares.
66. La composición del párrafo 60, en la que la al menos una proteína comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 50-60 de números pares.
67. La composición del párrafo 60, en la que la al menos una proteína comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 62-108 de números pares.
- 15 68. La composición del párrafo 60, en la que la al menos una proteína comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 110-138 de números pares.
69. La composición del párrafo 60, en la que la al menos una proteína comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 140-156 de números pares.
- 20 70. La composición del párrafo 60, en la que la al menos una proteína comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 158-174 de números pares.
71. La composición del párrafo 60, en la que la al menos una proteína comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 224-252 de números pares.
72. La composición del párrafo 60, en la que la composición comprende además al menos una PorA, PorB, proteína de unión a transferrina o proteína de opacidad (Opc).
- 25 73. La composición del párrafo 60, en la que la composición comprende además al menos un antígeno de superficie adicional de una especie de *Neisseria*, siendo dicho antígeno de superficie adicional una proteína no ORF2086.
74. La composición del párrafo 60, en la que la al menos una proteína tiene un peso molecular de aproximadamente 26.000 a aproximadamente 30.000 como se mide por espectroscopia de masas.
- 30 75. La composición del párrafo 74, en la que la al menos una proteína tiene un peso molecular de aproximadamente 28-35 kDa como se mide en un gel de poli(acrilamida) SDS 10 %-20 %.
76. La composición del párrafo 60, en la que dicha composición comprende además un tampón, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
77. La composición del párrafo 60, en la que dicha composición comprende además un vehículo.
78. La composición del párrafo 60, en la que dicha composición comprende además un adyuvante.
- 35 79. La composición del párrafo 78, en la que dicho adyuvante comprende un líquido.
80. La composición del párrafo 60, en la que la proteína está no lipidada.
81. La composición del párrafo 60, en la que la proteína es una proteína recombinante.
82. La composición del párrafo 60, en la que la proteína se aísla de una especie de *Neisseria* nativa.
83. La composición del párrafo 60, en la que la proteína es una lipoproteína.
- 40 84. La composición del párrafo 60, en la que dicha composición comprende además un polisacárido.
85. La composición del párrafo 60, en la que dicha composición comprende un péptido, polipéptido o proteína adicional, formando dicha composición un conjugado que induce una respuesta inmunitaria a dos o más bacterias en un mamífero.
86. Una composición que comprende:

ES 2 561 430 T3

al menos un antígeno de una primera cepa bacteriana de una especie de *Neisseria* que proporciona inmunogenicidad contra infección de un sujeto por una segunda cepa bacteriana de una especie de *Neisseria*.

87. La composición del párrafo 86, en la que la primera cepa es una cepa de una especie de *Neisseria* y dicha segunda cepa es una cepa de *Neisseria meningitidis* serogrupo B.
- 5 88. La composición del párrafo 86, en la que la primera cepa es cualquiera de las cepas L3 6275, CDC2369, CDC1034, L4 891, B16B6, W135 (ATCC35559), Cell, Y(ATCC35561), M98 250732, M98 250771, CDC1135, M97 252153, CDC1610, CDC1492, L8 M978; M97 252988, M97 252697, 6557, 2996, M97 252976, M97 251854, CDC1521, M98 250622, 870446, M97 253248, M98 250809, L5 M981, NMB o M98 250572.
- 10 89. La composición del párrafo 86, en la que la primera cepa es cualquiera de las cepas 880049, M982, CDC1573, M97 253524 o M98 250670.
90. La composición del párrafo 86, en la que la proteína es una proteína recombinante.
91. La composición del párrafo 86, en la que la proteína se aísla de una especie de *Neisseria* nativa.
92. La composición del párrafo 86, en la que la proteína es una lipoproteína.
- 15 93. La composición del párrafo 86, en la que dicha composición comprende además un tampón, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
94. La composición del párrafo 86, en la que dicha composición comprende además un vehículo.
95. La composición del párrafo 86, en la que dicha composición comprende además un adyuvante.
96. La composición del párrafo 95, en la que dicho adyuvante comprende un líquido.
97. La composición del párrafo 86, en la que la proteína está no lipídada.
- 20 98. La composición del párrafo 86, en la que dicha composición comprende además un polisacárido.
99. La composición del párrafo 86, en la que dicha composición comprende un péptido, polipéptido o proteína adicional, formando dicha composición un conjugado que induce una respuesta inmunitaria a dos o más patógenos en un mamífero.
100. Una composición que comprende:
- 25 al menos una proteína aislada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 301;
- en la x es cualquier aminoácido;
- en la que la región de la posición de aminoácido 5 a la posición de aminoácido 8 es cualquiera de 0 a 4 aminoácidos;
- 30 en la que la región de la posición de aminoácido 66 a la posición de aminoácido 68 es cualquiera de 0 a 3 aminoácidos.
101. La composición del párrafo 100, en la que la al menos una proteína tiene un peso molecular de 26.000 a aproximadamente 30.000 como se mide por espectroscopia de masas.
102. La composición del párrafo 101, en la que la al menos una proteína tiene un peso molecular de aproximadamente 28-35 kDa como se mide en un gel de poliacrilamida SDS 10 %-20 %.
- 35 103. La composición del párrafo 100, en la que dicha composición comprende además un tampón, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
104. La composición del párrafo 100, en la que dicha composición comprende además un vehículo.
105. La composición del párrafo 100, en la que dicha composición comprende además un adyuvante.
106. La composición del párrafo 105, en la que dicho adyuvante comprende un líquido.
- 40 107. La composición del párrafo 100, en la que la proteína está no lipídada.
108. La composición del párrafo 100, en la que la proteína es una proteína recombinante.
109. La composición del párrafo 100, en la que la proteína se aísla de una especie de *Neisseria* nativa.
110. La composición del párrafo 100, en la que la proteína es una lipoproteína.

111. La composición del párrafo 100, en la que dicha composición comprende además un polisacárido.
112. La composición del párrafo 100, en la que dicha composición comprende un péptido adicional, polipéptido o proteína, formando dicha composición un conjugado que induce una respuesta inmunitaria a dos o más bacterias en un mamífero.
- 5 113. La composición del párrafo 100, en la que la región de la posición de aminoácido 5 a la posición de aminoácido 8 comprende 0 o 4 aminoácidos.
114. La composición del párrafo 100, en la que la región de la posición de aminoácido 66 a la posición de aminoácido 68 comprende 0 o 3 aminoácidos.
115. Una composición que comprende:
- 10 al menos una proteína aislada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 302;
en la que x es cualquier aminoácido;
en la que la región de la posición de aminoácido 8 a la posición de aminoácido 12 es cualquiera de 0 a 5 aminoácidos.
- 15 116. La composición del párrafo 115, en la que la región de la posición de aminoácido 8 a la posición de aminoácido 12 comprende 0 o 5 aminoácidos.
117. La composición del párrafo 115, en la que la al menos una proteína tiene un peso molecular de aproximadamente 26.000 a aproximadamente 30.000 como se mide por espectroscopia de masas.
118. La composición del párrafo 117, en la que la al menos una proteína tiene un peso molecular de aproximadamente 28-35 kDa como se mide en un gel de poliacrilamida SDS 10 %-20 %.
- 20 119. La composición del párrafo 115, en la que dicha composición comprende además un tampón, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
120. La composición del párrafo 115, en la que dicha composición comprende además un vehículo.
121. La composición del párrafo 115, en la que dicha composición comprende además un adyuvante.
122. La composición del párrafo 121, en el que dicho adyuvante comprende un líquido.
- 25 123. La composición del párrafo 115, en la que la proteína está no lipidada.
124. La composición del párrafo 115, en la que la proteína es un polipéptido recombinante.
125. La composición del párrafo 115, en la que la proteína se aísla de una fuente natural.
126. La composición del párrafo 115, en la que dicha composición comprende además un polisacárido.
- 30 127. La composición del párrafo 115, en la que dicha composición comprende un péptido, polipéptido o proteína adicional, formando dicha composición un conjugado que induce una respuesta inmunitaria a dos o más bacterias en un mamífero.
128. Una composición que comprende:
- al menos un anticuerpo que se une inmunoespecíficamente con cualquiera de:
- 35 (a) al menos una proteína codificada por una fase abierta de lectura de una especie de *Neisseria* (ORF2086), codificando dicha fase abierta de lectura un antígeno inmunogénico de reactividad cruzada, y proporcionando dicho antígeno inmunogénico de reactividad cruzada inmunogenicidad contra infección por *Neisseria meningitidis* serogrupo B en un sujeto; o
- (b) al menos una parte inmunogénica de al menos una proteína descrita en (a); o
- 40 (c) al menos un equivalente biológico de al menos una proteína descrita en (a) o un fragmento inmunogénico descrito en (b).
129. La composición del párrafo 128, en la que el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
130. La composición del párrafo 128, que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable:
131. Una composición que comprende:

al menos un anticuerpo que se une inmunoespecíficamente con cualquiera de:

- (a) al menos una proteína que comprende cualquiera de SEC ID N°: 254 a 259; o
- (b) al menos una parte inmunogénica de al menos una proteína descrita en (a); o
- (c) al menos un equivalente biológico de al menos una proteína descrita en (a) o un fragmento inmunogénico descrito en (b).

132. La composición del párrafo 131, en la que la al menos una proteína, parte inmunogénica de la misma o equivalente biológica de la misma comprende cualquiera de SEC ID N°: 260-299.

133. La composición del párrafo 131, en la que el al menos un anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.

134. Una composición que comprende:

al menos un anticuerpo que se une inmunoespecíficamente con al menos una proteína aislada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 300;

en la que x es cualquier aminoácido;

en la que región de la posición de aminoácido 5 a la posición de aminoácido 9 es cualquiera de 0 a 5 aminoácidos;

en la que región de la posición de aminoácido 67 a la posición de aminoácido 69 es cualquiera de 0 a 3 aminoácidos; y

en la que la posición de aminoácido 156 es cualquiera de 0 a 1 aminoácidos.

135. La composición del párrafo 134, en la que el al menos un anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.

136. Una composición que comprende:

al menos un anticuerpo que se une inmunoespecíficamente con cualquiera de:

(a) al menos una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 2-252 de números pares; o

(b) al menos una proteína codificada por un polinucleótido que hibride en condiciones rigurosas con un polinucleótido que comprende la secuencia de ácido nucleico de cualquiera de las SEC ID N°: 1-253 de números impares;

(c) al menos una parte inmunogénica de al menos una proteína descrita en (a) o (b); o

(d) al menos un equivalente biológico de al menos una proteína descrita en (a) o (b) o fragmento inmunogénico descrito en (c).

137. Una composición que comprende:

al menos un polinucleótido que (a) codifica al menos una proteína codificada por una fase abierta de lectura de una especie de *Neisseria* (ORF2086) o al menos una parte inmunogénica o equivalente biológico de dicha al menos una proteína, codificando dicha fase abierta de lectura un antígeno inmunogénico de reactividad cruzada y proporcionando dicho antígeno inmunogénico de reactividad cruzada inmunogenicidad contra infección por *Neisseria meningitidis* serogrupo B en un sujeto; o (b) hibrida en condiciones rigurosas con cualquiera de los polinucleótidos descritos (a).

138. La composición del párrafo 137, que comprende además una secuencia líder P4 (SEC ID N°: 322).

139. La composición del párrafo 137, en la que dicha composición comprende un vector.

140. La composición del párrafo 139, en la que el vector es un plásmido.

141. La composición del párrafo 139, en la que el vector es un fago.

142. La composición del párrafo 137, en la que las condiciones rigurosas son condiciones de hibridación de southern de alta rigurosidad.

143. La composición del párrafo 137, que comprende además una secuencia líder P4 (SEC ID N°: 322).

144. La composición del párrafo 137, en la que el polinucleótido es un polinucleótido recombinante.

145. La composición del párrafo 137, en la que el polinucleótido se aísla de una fuente natural.
146. La composición del párrafo 137, en la que dicha composición comprende además una secuencia de ácido nucleico que codifica un péptido, polipéptido o proteína adicional.
147. Una composición que comprende:
- 5 al menos un polinucleótido que (a) codifica al menos una proteína aislada que comprende cualquiera de SEC ID N°: 254-259, 260-278 o 279-299, o (b) hibrida en condiciones rigurosas con cualquiera de los polinucleótidos descritos en (a).
148. La composición del párrafo 147, que comprende además una secuencia líder P4 (SEC ID N°: 322).
149. La composición del párrafo 147, en la que dicha composición comprende un vector.
- 10 150. La composición del párrafo 147, en la que las condiciones rigurosas son condiciones de hibridación de southern de alta rigurosidad.
151. La composición del párrafo 147, que comprende además una secuencia líder P4 (SEC ID N°: 322).
152. La composición del párrafo 147, en la que el polinucleótido es un polinucleótido recombinante.
153. La composición del párrafo 147, en la que el polinucleótido se aísla de una fuente natural.
- 15 154. La composición del párrafo 147, en la que dicha composición comprende además una secuencia de ácido nucleico que codifica un péptido, polipéptido o proteína adicional.
155. Una composición que comprende:
- 20 al menos un polinucleótido que (a) codifica al menos una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 300, siendo x cualquier aminoácido, siendo la región de la posición de aminoácido 5 a la posición de aminoácido 9 cualquiera de 0 a 5 aminoácidos, siendo la región de la posición de aminoácido 67 a la posición de aminoácido 69 cualquiera de 0 a 3 aminoácidos; y siendo la posición de aminoácido 156 cualquiera de 0 a 1 aminoácidos, o (b) hibrida en condiciones rigurosas con cualquiera de los polinucleótidos descritos en (a).
156. La composición del párrafo 155, que comprende además una secuencia líder P4 (SEC ID N°: 322).
157. Una composición que comprende:
- 25 (a) al menos un polinucleótido que codifica al menos uno de: (i) al menos una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 2-252 de números pares; (ii) al menos una proteína codificada por un polinucleótido que hibrida en condiciones rigurosas con un polinucleótido que comprende la secuencia de ácido nucleico de cualquiera de las SEC ID N°: 1-253 de números impares, (iii) al menos una parte inmunogénica de al menos una proteína descrita en (i) o (ii); o (iv) al menos un equivalente biológico de al menos
- 30 una proteína descrita en (i) o (ii) o fragmento inmunogénico descrito en (iii) o
- (b) al menos un polinucleótido que hibrida en condiciones rigurosas con cualquiera de los polinucleótidos descritos en (a).
158. La composición del párrafo 157, en la que dicho al menos un polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de cualquiera de las SEC ID N°: 1-253 de números impares.
- 35 159. La composición del párrafo 157, en la que dicha composición comprende un vector.
160. La composición del párrafo 157, en la que las condiciones rigurosas son condiciones de hibridación de southern de alta rigurosidad.
161. La composición del párrafo 157, en la que dicha composición comprende además una secuencia de ácido nucleico que codifica un péptido, polipéptido o proteína adicional.
- 40 162. Una composición que comprende:
- (a) al menos un polinucleótido que codifica al menos un antígeno de una primera cepa bacteriana de una especie de *Neisseria* que proporciona inmunogenicidad contra infección de un sujeto por una segunda cepa bacteriana de una especie de *Neisseria*; o
- (b) al menos un polinucleótido que hibrida en condiciones rigurosas con al menos un polinucleótido de (a).
- 45 163. La composición del párrafo 162, en la que dicho al menos un polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de cualquiera de las SEC ID N°: 1-253 de números impares.

164. La composición del párrafo 162, que comprende además una secuencia líder P4 (SEC ID N°: 322).
165. La composición del párrafo 162, en la que dicha composición comprende un vector.
166. La composición del párrafo 162, en la que las condiciones rigurosas son condiciones de hibridación de southern de alta rigurosidad.
- 5 167. La composición del párrafo 162, en la que dicha composición comprende además una secuencia de ácido nucleico que codifica un péptido, polipéptido o proteína adicional.
168. Una composición que comprende:
un vector que comprende cualquiera de:
- 10 (a) al menos una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEC ID N°: 254-259, 260-278 o 279-299; o
- (b) al menos una parte inmunogénica de al menos una proteína descrita en (a); o
- (c) al menos un equivalente biológico de al menos una proteína descrita en (a) o fragmento inmunogénico descrito en (b).
169. La composición del párrafo 168, en la que el vector es un plásmido.
- 15 170. La composición del párrafo 168, en la que el vector es un fago.
171. La composición del párrafo 168, en la que el vector es un bacteriófago.
172. La composición del párrafo 168, en la que el vector es un fago moderado.
173. Una composición que comprende:
un vector que comprende al menos un polinucleótido que codifica una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 300;
- 20 en la que x es cualquier aminoácido;
- en la que región de la posición de aminoácido 5 a la posición de aminoácido 9 es cualquiera de 0 a 5 aminoácidos;
- 25 en la que región de la posición de aminoácido 67 a la posición de aminoácido 69 es cualquiera de 0 a 3 aminoácidos; y
- en la que la posición de aminoácido 156 es cualquiera de 0 a 1 aminoácidos.
174. La composición del párrafo 173, en la que el vector es un plásmido.
175. La composición del párrafo 173, en la que el vector es un fago.
176. Una composición que comprende:
- 30 un vector que comprende cualquiera de:
- (a) al menos un polinucleótido que codifica al menos uno de los polipéptidos de las SEC ID N°: 2-252 de números pares; o
- (b) al menos un polinucleótido que hibrida en condiciones rigurosas con al menos un polinucleótido de (a).
- 35 177. La composición del párrafo 176, en la que el vector comprende la secuencia de ácido nucleico de cualquiera de las SEC ID N°: 1-153.
177. La composición del párrafo 176, en la que el vector es un plásmido.
178. La composición del párrafo 176, en la que el vector es un fago.
179. La composición del párrafo 176, en la que el vector es un bacteriófago.
180. La composición del párrafo 176, en la que el vector es un fago moderado.
- 40 181. Una composición que comprende:
una célula huésped transformada/transfectada o infectada con un vector, comprendiendo dicho vector cualquiera

de:

(a) al menos una proteína codificada por una fase abierta de lectura de una especie de *Neisseria* (ORF2086), codificando dicha fase abierta de lectura un antígeno inmunogénico de reactividad cruzada, y proporcionando dicho antígeno inmunogénico de reactividad cruzada inmunogenicidad contra infección por *Neisseria meningitidis* serogrupo B en un sujeto; o

(b) al menos una parte inmunogénica de al menos una proteína descrita en (a); o

(c) al menos un equivalente biológico de al menos una proteína descrita en (a) o fragmento inmunogénico descrito en (b).

182. Una composición que comprende:

una célula huésped transformada/transfectada o infectada con un vector, comprendiendo dicho vector cualquiera de:

(a) al menos una proteína que comprende cualquiera de SEC ID N°: 254-259, 260-278 o 279-299; o

(b) al menos una parte inmunogénica de al menos una proteína descrita en (a); o

(c) al menos un equivalente biológico de al menos una proteína descrita en (a) o fragmento inmunogénico descrito en (b).

183. Una composición preparada por un procedimiento que comprende:

expresar en una célula huésped una secuencia de ácido nucleico que codifica cualquiera de

(a) al menos una proteína codificada por una fase abierta de lectura de una especie de *Neisseria* (ORF2086), codificando dicha fase abierta de lectura un antígeno inmunogénico de reactividad cruzada, y proporcionando dicho antígeno inmunogénico de reactividad cruzada inmunogenicidad contra infección por *Neisseria meningitidis* serogrupo B en un sujeto; o

(b) al menos una parte inmunogénica de al menos una proteína descrita en (a); o

(c) al menos un equivalente biológico de al menos una proteína descrita en (a) o fragmento inmunogénico descrito en (b).

184. La composición del párrafo 183, en la que la secuencia de ácido nucleico es cualquiera de las SEC ID N°: 1-253 de números impares.

185. La composición del párrafo 183, en la que la secuencia de ácido nucleico codifica una proteína que comprende cualquiera de las SEC ID N°: 2-252 de números pares.

186. La composición del párrafo 183, en la que la secuencia de ácido nucleico codifica una proteína que comprende cualquiera de las SEC ID N°: 2-174 de números pares.

187. La composición del párrafo 183, en la que la proteína tiene un peso molecular de aproximadamente 26.000 a aproximadamente 30.000 como se mide por espectroscopia de masas.

188. La composición del párrafo 187, en la que la proteína tiene un peso molecular de aproximadamente 28-35 kDa como se mide en un gel de poliacrilamida SDS 10 %-20 %.

189. La composición del párrafo 183, en la que dicha composición comprende además un tampón, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

190. La composición del párrafo 183, en la que dicha composición comprende además un vehículo.

191. La composición del párrafo 183, en la que dicha composición comprende además un adyuvante.

192. La composición del párrafo 191, en la que el adyuvante es un líquido.

193. La composición del párrafo 183, en la que la proteína es una proteína lipídica.

194. Una composición preparada por un procedimiento que comprende:

aislar y purificar de una especie de *Neisseria* cualquiera de:

(a) al menos una proteína codificada por una fase abierta de lectura de una especie de *Neisseria* (ORF2086), codificando dicha fase abierta de lectura un antígeno inmunogénico de reactividad cruzada, y proporcionando dicho antígeno inmunogénico de reactividad cruzada inmunogenicidad contra infección por

Neisseria meningitidis serogrupo B en un sujeto; o

(b) al menos una parte inmunogénica de al menos una proteína descrita en (a); o

(c) al menos un equivalente biológico de al menos una proteína descrita en (a) o un fragmento inmunogénico descrito en (b).

5 195. La composición del párrafo 194, en la que el al menos un polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de cualquiera de las SEC ID N°: 1-253 de números impares.

196. La composición del párrafo 194, en la que el procedimiento comprende además introducir una secuencia líder no nativa en el al menos un polinucleótido aislado.

197. La composición del párrafo 196, en la que la secuencia líder no nativa es secuencia líder P4 (SEC ID N° 322).

10 198. Una composición preparada por un procedimiento que comprende:

aislar y purificar de una especie de *Neisseria* cualquiera de:

(a) al menos una proteína que comprende cualquiera de SEC ID N°: 254-259, 260-278 o 279-299; o

(b) al menos una parte inmunogénica de al menos una proteína descrita en (a); o

15 (c) al menos un equivalente biológico de al menos una proteína descrita en (a) o fragmento inmunogénico descrito en (b).

199. La composición del párrafo 198, en la que el polipéptido tiene un peso molecular de aproximadamente 26.000 a aproximadamente 30.000 como se mide por espectroscopia de masas.

200. La composición del párrafo 199, en la que el polipéptido tiene un peso molecular de aproximadamente 28-35 kDa como se mide en un gel de poliacrilamida SDS 10 %-20 %.

20 201. La composición del párrafo 198, en la que dicha composición comprende además un tampón, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

202. La composición del párrafo 198, en la que dicha composición comprende además un vehículo.

203. La composición del párrafo 198, en la que dicha composición comprende además un adyuvante.

204. La composición del párrafo 203, en la que dicho adyuvante es un líquido.

25 205. La composición del párrafo 198, en la que la proteína es una proteína lipídada.

206. Una composición preparada por un procedimiento que comprende:

insertar en un vector al menos una proteína aislada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 300;

en la que x es cualquier aminoácido;

30 en la que región de la posición de aminoácido 5 a la posición de aminoácido 9 es cualquiera de 0 a 5 aminoácidos;

en la que región de la posición de aminoácido 67 a la posición de aminoácido 69 es cualquiera de 0 a 3 aminoácidos; y

en la que la posición de aminoácido 156 es cualquiera de 0 a 1 aminoácidos.

35 207. La composición del párrafo 206, en la que el vector es un plásmido.

208. La composición del párrafo 206, en la que el vector es un fago.

209. La composición del párrafo 206, en la que el vector es un bacteriófago.

210. La composición del párrafo 206, en la que el vector es un fago moderado.

211. La composición del párrafo 206, que comprende además una secuencia líder no nativa.

40 212. La composición del párrafo 211, en la que la secuencia líder no nativa es secuencia líder P4 (SEC ID N°: 22).

213. Una composición preparada por un procedimiento que comprende:

- expresar en una célula huésped (a) al menos una polinucleótido aislado que codifica al menos una proteína codificada por una fase abierta de lectura de una especie de *Neisseria* (ORF2086), o al menos una parte inmunogénica o equivalente biológico de dicha al menos una proteína, codificando dicha fase abierta de lectura un antígeno inmunogénico de reactividad cruzada, y proporcionando dicho antígeno inmunogénico de reactividad cruzada inmunogenicidad contra infección por *Neisseria meningitidis* serogrupo B en un sujeto; y (b) una secuencia líder no nativa asociada con dicho al menos un polinucleótido aislado.
- 5
214. La composición del párrafo 213, en la que la secuencia líder no nativa es secuencia líder P4 (SEC ID N°: 322).
215. Una composición preparada por un procedimiento que comprende:
- expresar en una célula huésped una secuencia de ácido nucleico que codifique cualquiera de:
- 10 (a) al menos una proteína codificada por una fase abierta de lectura de una especie de *Neisseria* (ORF2086), codificando dicha fase abierta de lectura un antígeno inmunogénico de reactividad cruzada, y proporcionando dicho antígeno inmunogénico de reactividad cruzada inmunogenicidad contra infección por *Neisseria meningitidis* serogrupo B en un sujeto; o
- (b) al menos una parte inmunogénica de al menos una proteína descrita en (a); o
- 15 (c) al menos un equivalente biológico de al menos una proteína descrita en (a) o fragmento inmunogénico descrito en (b); o
- expresar en una célula huésped una secuencia de ácido nucleico que hibride en condiciones rigurosas con la secuencia de ácido nucleico anterior.
216. La composición del párrafo 215, en la que la secuencia de ácido nucleico es cualquiera de las SEC ID N°: 1-253 de números impares;
- 20 217. La composición del párrafo 215, en la que la secuencia de ácido nucleico codifica cualquiera de las SEC ID N°: 2-252 de números pares.
218. La composición del párrafo 215, en la que la proteína tiene un peso molecular de aproximadamente 26.000 a aproximadamente 30.000 como se mide por espectroscopia de masas.
- 25 219. La composición del párrafo 218, en la que la proteína tiene un peso molecular de aproximadamente 28-35 kDa como se mide en un gel de poliacrilamida SDS 10 %-20 %.
220. La composición del párrafo 215, en la que dicha composición comprende además un tampón, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
221. La composición del párrafo 215, en la que dicha composición comprende además un vehículo.
- 30 222. La composición del párrafo 215, en la que dicha composición comprende además un adyuvante.
223. La composición del párrafo 222, en la que dicho adyuvante comprende un líquido.
224. La composición del párrafo 215, en la que las condiciones rigurosas son condiciones de hibridación de southern de alta rigurosidad.
225. Una composición preparada por un procedimiento que comprende:
- 35 aislar y purificar de una especie de *Neisseria* cualquiera de:
- (a) al menos un polinucleótido que codifica al menos uno de los polipéptidos que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 2-252 de números pares; o
- (b) al menos un polinucleótido que hibrida en condiciones rigurosas con al menos un polinucleótido de (a).
- 40 226. La composición del párrafo 225, en la que el al menos un polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico de cualquiera de las SEC ID N°: 1-253 de números impares.
227. La composición del párrafo 225, en la que el procedimiento comprende además introducir una secuencia líder no nativa en el al menos un polinucleótido.
228. La composición del párrafo 227, en la que la secuencia líder no nativa es secuencia líder P4 (SEC ID N° 322).
229. Una composición preparada por un procedimiento que comprende:
- 45 aislar y purificar de una especie de *Neisseria* cualquiera de:

- (a) al menos una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 2-252 de números pares;
- (b) al menos una proteína codificada por un polinucleótido que hibrida en condiciones rigurosas con un polinucleótido que comprende la secuencia de ácido nucleico de cualquiera de las SEC ID N°: 1-253 de números impares;
- (c) al menos una parte inmunogénica de al menos una proteína descrita en (a) o (b); o
- (d) al menos un equivalente biológico de al menos una proteína descrita en (a) o (b) o fragmento inmunogénico descrito en (c).
230. La composición del párrafo 229, en la que la proteína tiene un peso molecular de aproximadamente 26.000 a aproximadamente 30.000 como se mide por espectroscopia de masas.
231. La composición del párrafo 230, en la que la proteína tiene un peso molecular de aproximadamente 28-35 kDa como se mide en un gel de poliacrilamida SDS 10 %-20 %.
232. La composición del párrafo 229, en la que dicha composición comprende además un tampón, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
233. La composición del párrafo 229, en la que dicha composición comprende además un vehículo.
234. La composición del párrafo 229, en la que dicha composición comprende además un adyuvante.
235. La composición del párrafo 234, en la que dicho adyuvante comprende un líquido.
236. La composición del párrafo 229, en la que las condiciones rigurosas son condiciones de hibridación de southern de alta rigurosidad.
237. Una composición preparada por un procedimiento que comprende:
insertar en un vector cualquiera de:
- (a) al menos un polinucleótido aislado que codifica al menos un polipéptido que comprende cualquiera de las SEC ID N°: 2-252 de números pares; o
- (b) al menos un polinucleótido aislado que hibrida en condiciones rigurosas con al menos un polinucleótido de (a).
238. La composición del párrafo 237, en la que el vector es un plásmido.
239. La composición del párrafo 237, en la que el vector es un fago.
240. La composición del párrafo 237, en la que el vector es un bacteriófago.
241. La composición del párrafo 237, en la que el vector es un fago moderado.
242. La composición del párrafo 237, que comprende además una secuencia líder no nativa.
243. La composición del párrafo 242, en la que la secuencia líder no nativa es secuencia líder P4 (SEC ID N°: 322).
244. Una composición preparada por un procedimiento que comprende:
expresar en una célula huésped al menos un polinucleótido que (a) codifica al menos una proteína codificada por una fase abierta de lectura de una especie de *Neisseria* (ORF2086), o al menos una parte inmunogénica o equivalente biológico de dicha al menos una proteína, codificando dicha fase abierta de lectura un antígeno inmunogénico de reactividad cruzada, y proporcionando dicho antígeno inmunogénico de reactividad cruzada inmunogenicidad contra infección por *Neisseria meningitidis* serogrupo B en un sujeto; o (b) hibrida en condiciones rigurosas con cualquiera de los polinucleótidos descritos en (a).
245. La composición del párrafo 244, que comprende además una secuencia líder no nativa asociada con dicho al menos un polinucleótido.
246. La composición del párrafo 245, en la que la secuencia líder no nativa es secuencia líder P4 (SEC ID N° 322).
247. Una composición que comprende:
al menos un antígeno de *Neisseria meningitidis* no específico de cepa inmunogénico, siendo dicho antígeno no patógeno y estando sustancialmente libre de cualquier impureza infecciosa.

282. El antígeno del párrafo 247, en el que el antígeno comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 70 % de identidad de secuencia de aminoácidos con cualquiera de las SEC ID N°: 206-210 de números pares.
- 5 283. El antígeno del párrafo 247, en el que el antígeno comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 70 % de identidad de secuencia de aminoácidos con cualquiera de las SEC ID N°: 212-216 de números pares.
284. El antígeno del párrafo 247, en el que el antígeno comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 70 % de identidad de secuencia de aminoácidos con cualquiera de las SEC ID N°: 218-222 de números pares.
- 10 285. El antígeno del párrafo 247, en el que el antígeno comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 70 % de identidad de secuencia de aminoácidos con cualquiera de las SEC ID N°: 224-228 de números pares.
- 15 286. El antígeno del párrafo 247, en el que el antígeno comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 70 % de identidad de secuencia de aminoácidos con cualquiera de las SEC ID N°: 230-234 de números pares.
287. El antígeno del párrafo 247, en el que el antígeno comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 70 % de identidad de secuencia de aminoácidos con cualquiera de las SEC ID N°: 236-240 de números pares.
- 20 288. El antígeno del párrafo 247, en el que el antígeno comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 70 % de identidad de secuencia de aminoácidos con cualquiera de las SEC ID N°: 242-246 de números pares.
289. El antígeno del párrafo 247, en el que el antígeno comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 70 % de identidad de secuencia de aminoácidos con cualquiera de las SEC ID N°: 248-252 de números pares.
- 25 290. Uso de la composición de cualquiera de los párrafos 1-289 en la preparación de un medicamento para inducir una respuesta inmunitaria en un mamífero.
291. El uso de acuerdo con el párrafo 290, en el que dicha composición se administra por vía parenteral.
292. El uso de acuerdo con el párrafo 290, en el que dicha composición se administra por vía mucosa.
- 30 293. El uso de la composición de cualquiera de los párrafos 1-289 en un medicamento eficaz contra meningitis bacteriana en un mamífero.
294. El uso de la composición de acuerdo con el párrafo 293, en el que dicha composición se administra por vía parenteral.
295. El uso de la composición de acuerdo con el párrafo 293, en el que dicha composición se administra por vía mucosa.
- 35 296. El uso de la composición de acuerdo con el párrafo 293, en el que dicha composición se administra por inyección subcutánea o intramuscular.
297. Un procedimiento para preparar una composición que comprende:
- expresar en una célula huésped una secuencia de ácido nucleico que codifica cualquiera de:
- 40 (a) al menos una proteína codificada por una fase abierta de lectura de una especie de *Neisseria* (ORF2086), codificando dicha fase abierta de lectura un antígeno inmunogénico de reactividad cruzada, y proporcionando dicho antígeno inmunogénico de reactividad cruzada inmunogenidad contra infección por *Neisseria meningitidis* serogrupo B en un sujeto; o
- (b) al menos una parte inmunogénica de al menos una proteína descrita en (a); o
- 45 (c) al menos un equivalente biológico de al menos una proteína descrita en (a) o fragmento inmunogénico descrito en (b).
298. El procedimiento del párrafo 297, en el que la secuencia de ácido nucleico se expresa *in vivo*
299. El procedimiento del párrafo 297, en el que la secuencia de ácido nucleico se expresa *in vitro*.
300. El procedimiento del párrafo 297, que comprende además asociar una secuencia líder P4 (SEC ID N°: 322).

301. El procedimiento del párrafo 297, en el que la al menos una proteína comprende cualquiera de las SEC ID N°: 254-299.
302. Un procedimiento para preparar una composición que comprende:
- 5 aislar y purificar de *N. meningitidis* al menos un polinucleótido que (a) codifica al menos una proteína codificada por una fase abierta de lectura de una especie de *Neisseria* (ORF2086), o al menos una parte inmunogénica o equivalente biológico de dicha al menos una proteína, codificando dicha fase abierta de lectura un antígeno inmunogénico de reactividad cruzada, y proporcionando dicho antígeno inmunogénico de reactividad cruzada inmunogenicidad contra infección por *Neisseria meningitidis* serogrupo B en un sujeto; o (b) hibrida en condiciones rigurosas con cualquiera de los polinucleótidos descritos en (a).
- 10 303. El procedimiento del párrafo 302, en la que las condiciones rigurosas son condiciones de hibridación de southern de alta rigurosidad.
304. Un procedimiento para preparar una composición que comprende:
- aislar y purificar de una especie de *Neisseria* cualquiera de las proteínas, partes inmunogénicas o equivalentes biológicos descritos en el presente documento.
- 15 305. Un procedimiento para preparar una composición de anticuerpo que comprende:
- recuperar anticuerpos de un animal después de introducir en el animal una composición que comprende cualquiera de las proteínas, partes inmunogénicas o equivalentes biológicos descritos en el presente documento.
306. Un procedimiento para inducir una respuesta inmunitaria en un mamífero que comprende:
- administrar al mamífero una cantidad eficaz de una o más de las composiciones de los párrafos 1-289.
- 20 307. El procedimiento del párrafo 306, en el que dicha composición se administra por vía parenteral.
308. El procedimiento del párrafo 306, en el que dicha composición se administra por vía mucosa.
309. Un procedimiento para prevenir o tratar meningitis bacteriana en un mamífero que comprende:
- administrar al mamífero una cantidad eficaz de una o más de las composiciones de los párrafos 1-289.
310. El procedimiento del párrafo 309, en el que dicha composición se administra por vía parenteral.
- 25 311. El procedimiento del párrafo 309, en el que dicha composición se administra por vía mucosa.
312. El procedimiento del párrafo 309, en el que la composición se administra por inyección subcutánea o intramuscular.
313. Un procedimiento para prevenir o tratar la meningitis bacteriana en un mamífero que comprende:
- 30 administrar al mamífero una cantidad eficaz de una composición de anticuerpo que comprende anticuerpos que se unen inmuno-específicamente con una proteína, parte inmunogénica o equivalente biológico que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 2-252 de números pares o cualquiera de las SEC ID N°: 254-299.
314. El procedimiento del párrafo 313, en el que la composición de anticuerpo se administra por vía parental.
315. El procedimiento del párrafo 313, en el que la composición de anticuerpo se administra por vía mucosa.
- 35 316. El procedimiento del párrafo 313, en el que la composición de anticuerpo se administra por inyección subcutánea o intramuscular.
317. Un procedimiento para preparar una composición que comprende:
- expresar en una célula huésped una secuencia de ácido nucleico que codifica cualquiera de:
- 40 (a) al menos una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 2-252 de números pares o cualquiera de las SEC ID N°: 254-299;
- (b) al menos una proteína codificada por un polinucleótido que hibrida en condiciones rigurosas con un polinucleótido que comprende la secuencia de ácido nucleico de cualquiera de las SEC ID N°: 1-253 de números impares;
- (c) al menos una parte inmunogénica de al menos una proteína descrita en (a) o (b); o

(d) al menos un equivalente biológico de al menos una proteína descrita en (a) o (b) o fragmento inmunogénico descrito en (c).

318. El procedimiento del párrafo 317, en el que la secuencia de ácido nucleico se expresa *in vivo*.

319. El procedimiento del párrafo 317, en el que la secuencia de ácido nucleico se expresa *in vitro*.

5 320. El procedimiento del párrafo 317, en el que el vector es un plásmido.

321. El procedimiento del párrafo 317, en el que el vector es un fago.

322. El procedimiento del párrafo 317, que comprende además asociar una secuencia líder no nativa con dicho al menos un polinucleótido aislado.

10 323. El procedimiento del párrafo 317, en el que la una secuencia líder no nativa es secuencia líder P4 (SEC ID N° 267).

324. Un procedimiento para preparar una composición que comprende:

aislar y purificar de una especie de *Neisseria* al menos una proteína aislada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 300;

en la que x es cualquier aminoácido;

15 en la que región de la posición de aminoácido 5 a la posición de aminoácido 9 es cualquiera de 0 a 5 aminoácidos;

en la que región de la posición de aminoácido 67 a la posición de aminoácido 69 es cualquiera de 0 a 3 aminoácidos; y

en la que la posición de aminoácido 156 es cualquiera de 0 a 1 aminoácidos.

20 325. El procedimiento del párrafo 324, que comprende además introducir una secuencia líder no nativa en el al menos un polinucleótido aislado.

326. El procedimiento del párrafo 324, en que la secuencia líder no nativa es secuencia líder P4 (SEC ID N° 322).

327. Un procedimiento para preparar una composición que comprende:

aislar y purificar de una especie de *Neisseria* cualquiera de:

25 (a) al menos una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 2-252 de números pares o la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEC ID N°: 254-259, 260-278 o 279-299; o

30 (b) al menos una proteína codificada por un polinucleótido que hibrida en condiciones rigurosas con un polinucleótido que comprende la secuencia de ácido nucleico de cualquiera de las SEC ID N°: 1-253 de números impares.

328. El procedimiento del párrafo 327, en el que las condiciones rigurosas son condiciones de hibridación de southern de alta rigurosidad.

329. Un procedimiento para preparar una composición de anticuerpo que comprende:

recuperar anticuerpos de un animal después de introducir en el animal una composición que comprende:

35 (a) al menos una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 2-252 de números pares o la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 254-259, 260-278 o 279-299; o

(b) al menos una proteína codificada por un polinucleótido que hibrida en condiciones rigurosas con el polinucleótido de cualquiera de las SEC ID N°: 1-253 de números impares.

40 330. El procedimiento del párrafo 329, en la que las condiciones rigurosas son condiciones de hibridación de southern de alta rigurosidad.

331. Una línea celular transformada/transfectada o infectada que comprende:

una célula recombinante que expresa una secuencia de ácido nucleico que (a) codifica al menos una proteína aislada que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEC ID N°: 254-259, 260-278 o 279-299, o (b) hibrida en condiciones rigurosas con cualquiera de los polinucleótidos descritos en (a).

45

332. Una línea celular transformada/transfectada o infectada que comprende:

5 una célula recombinante que expresa una secuencia de ácido nucleico que (a) codifica al menos una proteína codificada por una fase abierta de lectura de una especie de *Neisseria* (ORF2086) o al menos una parte inmunogénica o equivalente biológico de dicha o menos una proteína, codificando dicha fase abierta de lectura un antígeno inmunogénico de reactividad cruzada, y proporcionando dicho antígeno inmunogénico de reactividad cruzada inmunogenicidad contra infección por *Neisseria meningitidis* serogrupo B en un sujeto o (b) hibrida en condiciones rigurosas con cualquiera de los polinucleótidos de (a); o

10 una célula recombinante que expresa una secuencia de ácido nucleico que codifica: (c) al menos un polipéptido codificado por cualquiera de (a) o (b); o (d) al menos un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 2-252 de números pares.

333. La línea celular transformada/transfectada o infectada del párrafo 332, en la que el polipéptido es un anticuerpo monoclonal.

334. La línea celular transformada/transfectada o infectada del párrafo 332, en la que la célula recombinante es un hibridoma.

15 335. La línea celular transformada/transfectada o infectada del párrafo 332, en la que la célula recombinante es un trioma.

336. Una línea celular transformada/transfectada o infectada que comprende:

una célula recombinante que expresa una secuencia de ácido nucleico que comprende:

20 (a) al menos un polinucleótido que codifica una proteína que comprende cualquiera de las SEC ID N°: 2-252 de números pares;

(b) al menos un polinucleótido que comprende la secuencia de ácido nucleico de cualquiera de las SEC ID N°: 1-253 de números impares;

(c) al menos un polinucleótido que hibrida en condiciones rigurosas con cualquiera de (a) o (b); o

una célula recombinante que expresa una secuencia de ácido nucleico que codifica:

25 (d) al menos un polipéptido codificado por cualquiera de (a), (b) o (c); o

(e) al menos un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 2-252 de números pares.

337. La línea celular transformada/transfectada o infectada del párrafo 336, en la que el polipéptido es un anticuerpo monoclonal.

30 338. La línea celular transformada/transfectada o infectada del párrafo 336, en la que la célula recombinante es un hibridoma.

339. La línea celular transformada/transfectada o infectada del párrafo 336, en la que la célula recombinante es un trioma.

340. Un procedimiento para identificar una proteína inmunogénica que comprende:

35 detectar la actividad bactericida en una muestra ensayada frente a un antisuero de ORF2086.

341. Un procedimiento para identificar una proteína inmunogénica que comprende:

detectar un polinucleótido en una muestra ensayada frente a una sonda de ácido nucleico de ORF2086.

342. Una composición como se ha descrito sustancialmente anteriormente en el presente documento.

343. Un uso sustancialmente como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

40 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Zlotnick, Gary
Fletcher, Leah
John, Farley
45 Bernfield, Liesel
Zagursky, Robert
Metcalf, Benjamin

ES 2 561 430 T3

<120> Nuevas composiciones inmunogénicas para la prevención y el tratamiento de enfermedad meningocócica

5 <130> 38523.000094
 <150> US 60/328.101
 <151> 11-10-2001
 10 <150> US 60/406.934
 <151> 30-08-2002
 <160> 329
 15 <170> PatentIn versión 3.3
 <210> 1
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*
 20 <400> 1

```

    tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta      60
    accacaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtcct tgacgctgga tcagtcctgc      120
    aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc      180
    gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt      240
    caaatcgaag tggacggaca aaccatcacg ctggcaagcg gcgaatttca aatatacaaa      300
    cagaaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaacc cgcacaaaatc      360
    gacagcctga taaaccaacg ctccctcctt gtcagcgggt tgggcggaga acataccgcc      420
    ttcaaccaac tgccctgacg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgac      480
    ccgaacggca ggctgacta ctccattgat ttaccacaaa aacaggggta cggcagaatc      540
    gaacacctga aaacgcccga gcagaatgtc gagcttgccct ccgccgaact caaagcagat      600
    gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact      660
    taccacctcg ccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag      720
    ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765
  
```

25 <210>2
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 30 <400> 2

```

    Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
    1           5           10           15
    Ala Asp Ala Leu Thr Thr Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
  
```


ES 2 561 430 T3

tgccgatcca	gcggaggcgg	cgggtgtcgc	gccgacatcg	gcgcggggct	tgccgatgca	60
ctaaccacac	cgctcgacca	taaagacaaa	agtttgacgt	ctttgacgct	ggatcagtec	120
gtcaggaaaa	acgagaaact	gaagctggcg	gcacaagggtg	cggaaaaaac	ttatggaaac	180
ggcgacagcc	tcaatacggg	caaattgaag	aacgacaagg	tcagccgctt	cgactttatc	240
cgtcaaactg	aagtggacgg	acaaccatc	acgctggcaa	gcggcgaatt	tcaaatatac	300
aaacagaacc	actccgccgt	cgttgcccta	cagattgaaa	aaatcaacaa	ccccgacaaa	360
atcgacagcc	tgataaacca	acgctccttc	cttgctcagcg	gtttgggagg	agaacatacc	420
gccttcaacc	aactgcctga	cggcaaagcc	gagtatcacg	gcaaagcatt	cagctccgac	480
gacccgaacg	gcaggctgca	ctactccatt	gattttacca	aaaaacaggg	ttacggcaga	540
atcgaacacc	tgaaaacgcc	cgagcagaat	gtcgagcttg	cctccgccga	actcaaagca	600
gatgaaaaat	cacacgccgt	cattttgggc	gacacgcgct	acggcggcga	agaaaaaggc	660
acttaccacc	tcgccctttt	cggcgaccgc	gccaagaaa	tcgccggctc	ggcaaccgtg	720
aagataaggg	aaaaggttca	cgaaatcggc	atcgccggca	aacagtag		768

<210>4
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 4

5

ES 2 561 430 T3

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

<210> 5

<211> 765

<212> ADN

<213> *Neisseria meningitidis*

5

ES 2 561 430 T3

<400>5

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta    60
accacaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caagggtcgg aaaaaactta tggaaacggc    180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt    240
caaatcgaag tggacggaca aaccatcacg ctggcaagcg gcgaatttca aatatacaaa    300
cagaaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccg cgacaaaatc    360
gacagcctga taaaccaacg ctccttcctt gtcagcgggt tgggcggaga acataccgcc    420
ttcaaccaac tgcttgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgac    480
ccgaacggca ggctgcacta ctccattgat tttaccaaaa aacaggggta cggcagaatc    540
gaacacctga aaacgcccga gcagaatgtc gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat    600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact    660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag    720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                        765

```

5 <210>6
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 6

```

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

```

ES 2 561 430 T3

Ala Asp Ala Leu Thr Thr Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
 20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
 35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
 50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
 65 70 75 80

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

Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
 100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
 115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
 130 135 140

Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
 145 150 155 160

Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly
 165 170 175

Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
 180 185 190

Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
 195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
 210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys
 225 230 235 240

Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245 250

<210>7

<211> 765

<212> ADN

<213> *Neisseria meningitidis*

5

<400>7

ES 2 561 430 T3

tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcaacta	60
accacaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc	120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc	180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt	240
caaatcgaag tggacggaca aaccatcacg ctggcaagcg gcgaatttca aatatacaaa	300
cagaaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc	360
gacagcctga taaaccaacg ctcttctctt gtcagcgggt tgggcggaga acataccgcc	420
ttcaaccaac tgctgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgac	480
ccgaacggca ggctgcaact ctccattgat tttacaaaaa aacagggtta cggcagaatc	540
gaacacctga aaacgcccga gcagaatgac gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat	600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact	660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggcccggc aaccgtgaag	720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccagcaaac agtag	765

<210>8
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 8

5

ES 2 561 430 T3

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

<210>9
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400>9

```

tgcggatcca gcgaggcgg cgggtgcgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca      60
ctaaccacac cgctcgacca taaagacaaa agtttgacgt ctttgacgct ggatcagtcc      120
gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaaggty cggaaaaaac ttatggaaac      180
ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc      240
cgtcaaatcg aagtggacgg acaaaccatc acgctggcaa gcggcgaatt tcaaatatac      300
aaacagaacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aaatcaaca ccccgacaaa      360
atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggcgg agaacatacc      420
gccttcaacc aactgcctga cggcaaagcc gagtatacag gcaaagcatt cagctccgac      480
gacccgaacg gcaggtgca ctactccatt gattttacca aaaaacaggg ttacggcaga      540
atcgaacacc tgaaaacgcc cgagcagaat gtcgagcttg cctccgccga actcaaagca      600
gatgaaaaat cacacgccgt cattttgggc gacacgcgct acggcggcga agaaaaaggc      660
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggccc ggcaaccgtg      720
aagataaggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccagca aacagtag      768
    
```

5 <210> 10
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 10

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

ES 2 561 430 T3

Leu Ala Asp Ala Leu Thr Thr Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu
 20 25 30

Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys
 35 40 45

Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu
 50 55 60

Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile
 65 70 75 80

Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu
 85 90 95

Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile
 100 105 110

Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg
 115 120 125

Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln
 130 135 140

Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp
 145 150 155 160

Asp Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln
 165 170 175

Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu
 180 185 190

Leu Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile
 195 200 205

Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu
 210 215 220

Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Pro Ala Thr Val
 225 230 235 240

Lys Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Ser Lys Gln
 245 250 255

<210> 11
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 11

ES 2 561 430 T3

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta    60
accacaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc    180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt    240
caaatcgaag tggacggaca aaccatcacg ctggcaagcg gcgaatttca aatatacaaa    300
cagaaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccg cgacaaaatc    360
gacagcctga taaaccaacg ctccctcctt gtcagcggtt tgggaggaga acataccgcc    420
ttcaaccaac tgctgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgac    480
ccgaacggca ggctgacta ctccattgat tttacaaaaa aacagggtta cggcagaatc    540
gaacacctga aaacgccga gcagaatgac gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat    600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact    660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggcccggc aaccgtgaag    720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccagcaaac agtag                          765

```

```

<210> 12
<211> 254
<212> PRT
<213> Neisseria meningitidis
<400> 12

```

5

ES 2 561 430 T3

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

Ala Asp Ala Leu Thr Thr Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

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

Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
130 135 140

Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
145 150 155 160

Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly
165 170 175

Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
180 185 190

Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Pro Ala Thr Val Lys
225 230 235 240

Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Ser Lys Gln
245 250

<210> 13
<211> 765
<212> ADN
<213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 13

```

tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcctgc cgatgcacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcctgc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc    180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt    240
caaatcggag tggacggaca aaccatcacg ctggcaagcg gcgaatttca aatatacaaa    300
cagaaccact ccgccgtcgt tgcctacag attgaaaaaa tcaacaacc cgcacaaaatc    360
gacagcctga taaaccaacg ctccttcctt gtcagcggtt tgggaggaga acataccgcc    420
ttcaaccaac tgctgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgac    480
ccgaacggca ggctgcacta ctccattgat ttaccaaaa aacaggggta cggcagaatc    540
gaacacctga aaacggccga gcagaatgtc gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat    600
gaaaaatcac acgccgcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact    660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag    720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765

```

5 <210> 14
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 14

```

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

```

ES 2 561 430 T3

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
 20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
 35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
 50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
 65 70 75 80

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

Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
 100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
 115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
 130 135 140

Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
 145 150 155 160

Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly
 165 170 175

Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
 180 185 190

Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
 195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
 210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys
 225 230 235 240

Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245 250

<210> 15
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 15

ES 2 561 430 T3

```

tgcggatcca gcgaggcgg cgggtgcgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca      60

ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagtcc      120
gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggt cggaaaaaac ttatggaaac      180
ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc      240
cgtcaaatcg gagtggacgg acaaaccatc acgctggcaa gcggcgaatt tcaaatatac      300
aacagaacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aaatcaacaa ccccgacaaa      360
atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttggcgcg agaacatacc      420
gccttcaacc aactgcctga cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac      480
gacccgaacg gcaggctgca ctactccatt gattttacca aaaaacaggg ttacggcaga      540
atcgaacacc tgaaaacgcc cgagcagaat gtcgagcttg cctccgccga actcaaagca      600
gatgaaaaat cacacgccgt cttttgggc gacacgcgct acggcggcga agaaaaaggc      660
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg      720
aagataaggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag      768

```

```

<210> 16
<211> 255
<212> PRT
<213> Neisseria meningitidis

<400> 16

```

5

ES 2 561 430 T3

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

<210> 17
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 17

atgagcagcg	gaggcggcgg	tgctgccgcc	gacatcggcg	cggggcttgc	cgatgcacta	60
accgcaccgc	tcgaccataa	agacaaaagt	ttgcagtctt	tgacgctgga	tcagtccgtc	120
aggaaaaacg	agaaactgaa	gctggcggca	caaggtgcgg	aaaaaactta	tggaaacggc	180
gacagcctca	atacgggcaa	attgaagaac	gacaaggcca	gccgcttcga	ctttatccgt	240
caaatcggag	tggacggaca	aaccatcacg	ctggcaagcg	gcgaatttca	aatatacaaa	300
cagaaccact	ccgccgtcgt	tgccctacag	attgaaaaaa	tcaacaacc	cgacaaaatc	360
gacagcctga	taaaccaacg	ctccttctt	gtcagcggtt	tgggcggaga	acataccgcc	420
ttcaaccaac	tgctgacgg	caaagccgag	tatcacggca	aagcattcag	ctccgacgac	480
ccgaacggca	ggctgcacta	ctccattgat	tttaccaaaa	aacagggtta	cggcagaatc	540
gaacacctga	aaacgcccga	gcagaatgtc	gagcttgctt	ccgccgaact	caaagcagat	600
gaaaaatcac	acgccgtcat	tttgggcgac	acgcgctacg	gcggcgaaga	aaaaggcact	660
taccacctcg	cccttttcgg	cgaccgcgcc	caagaaatcg	ccggctcggc	aaccgtgaag	720
ataagggaaa	aggttcacga	aatcggcatc	gccggcaaac	agtag		765

5

<210> 18
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10

<400> 18

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu

ES 2 561 430 T3

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

<210> 19
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

ES 2 561 430 T3

<400> 19

tgcagcagca gaggcggcgg tgtcggccg gacatcggcg cggggcttgc cgatgacta	60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc	120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc	180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt	240
caaatcgaag tggacggaca aaccatcacg ctggcaagcg gcgaatttca aatatacaaa	300
cagaaccact ccgccgtcgt tgcctacag attgaaaaaa tcaacaacc cgacaaaatc	360
gacagcctga taaaccaacg ctcttctt gtcagcggtt tgggaggaga acataccgcc	420
ttcaaccaac tgctgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgac	480
ccgaacggca ggctgacta ctccattgat tttacaaaa aacagggta cggcagaatc	540
gaacacctga aaacggcga gcagaatgac gagcttgcct ccgccgaact caaagcagat	600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact	660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag	720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag	765

5 <210> 20
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 20

ES 2 561 430 T3

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

<210>21
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400>21

```
    tgcggatcca gcagaggcgg cgggtgcgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca    60
    ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagtcc    120
    gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggt cggaaaaaac ttatggaaac    180
    ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc    240
    cgtcaaatcg aagtggacgg acaaaccatc acgctggcaa gcggcgaatt tcaaatatac    300
    aaacagaacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aaatcaaca ccccgacaaa    360
    atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggcgg agaacatacc    420
    gccttcaacc aactgcctga cggcaaagcc gagtatcac gcaaagcatt cagctccgac    480
    gacccgaacg gcaggctgca ctactccatt gattttacca aaaaacaggg ttacggcaga    540
    atcgaacacc tgaaaacgcc cgagcagaat gtcgagcttg cctccgccga actcaaagca    600
    gatgaaaaat cacacgccgt cttttgggc gacacgcgct acggcggcga agaaaaaggc    660
    acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg    720
    aagataaggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag    768
```

5

<210> 22
<211> 255
<212> PRT
<213> *Neisseria meningitidis*

10

<400> 22

ES 2 561 430 T3

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

<210> 23
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 23

```
atgagcagca gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc 120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt 240
caaatcgaag tggacggaca aaccatcacg ctggcaagcg gcgaatttca aatatacaaa 300
cagaaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccg cgacaaaatc 360
gacagcctga taaaccaacg ctcttctctt gtcagcgggt tggggcggaga acataccgcc 420
ttcaaccaac tgccctgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgac 480
ccgaacggca ggctgcacta ctccattgat ttaccaaaa aacagggtta cggcagaatc 540
gaacacctga aaacgcccga gcagaatgct gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat 600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact 660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag 765
```

5

<210> 24

<211> 254

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

10

<400> 24

ES 2 561 430 T3

Met Ser Ser Arg Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
1 5 10 15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

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

Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
130 135 140

Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
145 150 155 160

Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly
165 170 175

Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
180 185 190

Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys
225 230 235 240

Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 25

<211> 765

<212> ADN

<213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 25

tgacgacg	gaggcggcgg	tgtcgccgcc	gacatcggcg	cggggcttgc	cgatgacta	60
accgcaccgt	tcgaccataa	agacaaaagt	ttgcagtctt	tgacgctgga	tcagtccgtc	120
aggaaaaacg	agaaactgaa	gctggcggca	caaggtgcgg	aaaaaactta	tggaacggc	180
gacagcctca	atacgggcaa	attgaagaac	gacaagggtca	gccgcttcga	ctttatccgt	240
caaatcgaag	tggaacggca	gctcattacc	ttggagagcg	gagagttcca	aatatacaaa	300
caggaccact	ccgccgtcgt	tgccctacag	attgaaaaaa	tcaacaaccc	cgacaaaatc	360
gacagcctga	taaaccaacg	ctccttcctt	gtcagcgggt	tggttgaga	acataccgcc	420
ttcaaccaac	tgcccagcgg	caaagccgag	tatcacggca	aagcattcag	ctccgacgac	480
ccgaacggca	ggctgacta	ctccattgat	tttaccaaaa	aacaggggta	cggcagaatc	540
gaacacctga	aaacgcccga	gcagaatgtc	gagcttgctt	ccgccgaact	caaagcagat	600
gaaaaatcac	acgccgtcat	tttgggcgac	acgcgctacg	gcggcgaaga	aaaaggcact	660
taccacctcg	cccttttcgg	cgaccgcgcc	caagaaatcg	ccggctcggc	aaccgtgaag	720
ataagggaaa	aggttcacga	aatcggcatc	gccggcaaac	agtag		765

- 5 <210> 26
- <211> 254
- <212> PRT
- <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 26

ES 2 561 430 T3

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

<210> 27
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 27

```
tgcggatcca gcggaggcgg cgggtgcgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca      60
ctaaccgcac cgttcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagtec      120
gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaaggtg cggaaaaaac ttatggaaac      180
ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc      240
cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttggaga gcggagagtt ccaaatatac      300
aaacaggacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aaatcaacaa ccccgacaaa      360
atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggtgg agaacatacc      420
gccttcaacc aactgcccag cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac      480
gacccgaacg gcaggctgca ctactccatt gattttacca aaaaacaggg ttacggcaga      540
atcgaacacc tgaaaacgcc cgagcagaat gtcgagcttg cctccgccga actcaaagca      600
gatgaaaaat cacacgccgt cttttgggc gacacgcgct acggcggcga agaaaaaggc      660
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg      720
aagataaggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag      768
```

5 <210> 28
<211> 255
<212> PRT
<213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 28

ES 2 561 430 T3

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

<210> 29
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

ES 2 561 430 T3

<400> 29

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgacta    60
accgcaccgt tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc    180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt    240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa    300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaacc cgaacaaatc    360
gacagcctga taaaccaacg ctcttctctt gtcagcggtt tgggtggaga acataccgcc    420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag taccacggca aagcattcag ctccgacgac    480
ccgaacggca ggctgacta ctccattgat tttaccaaaa aacaggggta cggcagaatc    540
gaacacctga aaacgcccga gcagaatgac gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat    600
gaaaaatcac acgccgtcat tttggggcgc acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact    660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag    720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765

```

5 <210> 30
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 30

ES 2 561 430 T3

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

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Phe Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

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

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
130 135 140

Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
145 150 155 160

Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly
165 170 175

Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
180 185 190

Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys
225 230 235 240

Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210>31
<211> 765
<212> ADN
<213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400>31

```

tgcagcagcg gaggcggcgg tgctgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgctc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc    180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt    240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa    300
caggaccact ccgccgtcgt tgcctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc    360
gacagcctga taaaccaacg ctcttcctt gtcagcggtt tgggtggaga acataccgcc    420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgac    480
ccgaacggca ggctgacta ctccattgat tttacaaaaa aacagggtta cggcagaatc    540
gaacacctga aaacgcccga gcagaatgtc gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat    600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact    660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag    720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                      765
    
```

5

<210> 32
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10

<400> 32

```

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

ES 2 561 430 T3

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
 130 135 140
 Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
 145 150 155 160
 Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly
 165 170 175
 Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
 180 185 190
 Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
 195 200 205
 Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
 210 215 220
 Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys
 225 230 235 240
 Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245 250

5

<210> 33
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 33

tgcggatcca gcgaggcgg cgggtgcgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca 60
 ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagtc 120
 gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaaggtg cggaaaaaac ttatggaaac 180
 ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc 240
 cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttggaga gcggagagtt ccaaatatac 300
 aaacaggacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aatcaacaa ccccgacaaa 360
 atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggtgg agaacatacc 420
 gccttcaacc aactgcccag cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac 480
 gaccggaacg gcaggctgca ctactcatt gattttacca aaaaacaggg ttacggcaga 540
 atcgaacacc tgaaaacgcc cgagcagaat gtcgagcttg cctccgccga actcaaagca 600
 gatgaaaaat cacacgccgt cttttgggc gacacgcgct acggcggcga agaaaaaggc 660
 acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg 720
 aagataaggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag 768

10

<210> 34
 <211> 255
 <212> PRT

ES 2 561 430 T3

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 34

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

ES 2 561 430 T3

<210> 35
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 35

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcctgc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc    180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtea gccgcttcga ctttatccgt    240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa    300
caggaccact ccgccgtcgt tgcctacag attgaaaaaa tcaacaacce cgacaaaatc    360
gacagcctga taaaccaacg ctcttcctt gtcagcggtt tgggtggaga acataccgcc    420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgac    480
ccgaacggca ggctgacta ctccattgat tttaccaaaa aacagggtta cggcagaatc    540
gaacacctga aaacgccga gcagaatgac gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat    600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact    660
taccacctcg ccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag    720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765
  
```

10

<210> 36
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

15

<400> 36

ES 2 561 430 T3

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

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

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

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
130 135 140

Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
145 150 155 160

Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly
165 170 175

Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
180 185 190

Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys
225 230 235 240

Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

- 5 <210> 37
- <211> 765
- <212> ADN
- <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 37

```

tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcbg aaaaaactta tggaaacggc    180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtca gccgcttcga ctttatccgt    240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa    300
caggaccact ccgccgtcgt tgcctacag attgaaaaaa tcaacaaccg cgacaaaatc    360
gacagcctga taaaccaacg ctcttcctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc    420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag taccacggca aagcattcag ctccgacgac    480
ccgaacggca ggctgcacta ctccattgat ttaccaaaa aacaggggta cggcagaatc    540
gaacacctga aaacgcccga gcagaatgtc gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat    600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact    660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag    720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                      765

```

5 <210> 38
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 38

ES 2 561 430 T3

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

<210> 39
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 39

```

tgcggatcca gcggaggcgg cgggtgtcgc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca      60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgacgt ctttgacgct ggatcagtc      120
gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggt cggaaaaaac ttatggaaac      180
ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc      240
cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttgagaga gcggagagtt ccaaataac      300
aaacaggacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aatcaacaa ccccgacaaa      360
atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggtgg agaacatacc      420
gccttcaacc aactgcccag cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac      480
gacccgaacg gcaggctgca ctactccatt gattttacca aaaaacaggg ttacggcaga      540
atcgaacacc tgaaaacgcc cgagcagaat gtcgagcttg cctccgccga actcaaagca      600
gatgaaaaat cacacgccgt cattttgggc gacacgcgct acggcggcga agaaaaaggc      660
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg      720
aagataaggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag      768
    
```

5

<210> 40
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10

<400> 40

```

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

ES 2 561 430 T3

Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln
 130 135 140
 Leu Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp
 145 150 155 160
 Asp Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln
 165 170 175
 Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu
 180 185 190
 Leu Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile
 195 200 205
 Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu
 210 215 220
 Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val
 225 230 235 240
 Lys Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245 250 255

5

<210>41
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 41

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc 120
 aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caagggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180
 gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaagggtca gccgcttcga ctttatccgt 240
 caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa 300
 caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc 360
 gacagcctga taaaccaacg ctcttcctt gtcagcggtt tgggtggaga acataccgcc 420
 ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag taccacggca aagcattcag ctccgacgac 480
 ccgaacggca ggctgcacta ctccattgat ttaccaaaa aacaggggta cggcagaatc 540
 gaacacctga aaacgcccga gcagaatgct gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat 600
 gaaaaatcac acgccgtcat tttgggacg acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact 660
 taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720
 ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag 765

10

<210> 42
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

15

ES 2 561 430 T3

<400> 42

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

5 <210> 43
<211> 765

ES 2 561 430 T3

<212> ADN

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 43

5

```

    tgcagcagcg gaggcggcgg tgctgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta      60
    accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc      120
    aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc      180
    gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt      240
    caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaaa      300
    caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccg cgacaaaatc      360
    gacagcctga taaaccaacg ctccttcctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc      420
    ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag taccacggca aagcattcag ctccgacgac      480
    ccgaacggca ggctgcacta ctccattgat ttaccacaaa aacagggtta cggcagaatc      540
    gaacacctga aaacgcccga gcagaatgct gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat      600
    gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact      660
    taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag      720
    ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765
  
```

<210> 44

<211> 254

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 44

10

```

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

15

ES 2 561 430 T3

115 120 125
 Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
 130 135 140
 Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
 145 150 155 160
 Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly
 165 170 175
 Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
 180 185 190
 Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
 195 200 205
 Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
 210 215 220
 Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys
 225 230 235 240
 Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245 250

<210> 45
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 45

tgcggatcca gcggaggcgg cgggtgctgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca 60
 ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgacgt ctttgacgct ggatcagttcc 120
 gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggt cggaaaaaac ttatggaaac 180
 ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc 240
 cgtcaaactc aagtggacgg gcagctcatt accttggaga gcggagagtt ccaaataac 300
 aaacaggacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aaatcaacaa ccccgacaaa 360
 atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggtgg agaacatacc 420
 gccttcaacc aactgcccag cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac 480
 gacccgaacg gcaggctgca ctactccatt gattttacca aaaaacaggg ttacggcaga 540
 atcgaacacc tgaaaacgcc cgagcagaat gtcgagcttg cctccgccga actcaaagca 600
 gatgaaaaat cacacgccgt cttttgggc gacacgcgct acggcggcga agaaaaaggg 660
 acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg 720
 aagataaggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag 768

10

<210> 46
<211> 255
<212> PRT
<213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 46

ES 2 561 430 T3

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

<210> 47
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 47

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcaacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggcggcg aaaaaactta tggaaacggc    180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggctca gccgcttcga ctttatccgt    240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaaa    300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc    360
gacagcctga taaaccaacg ctccctcctt gtcagcgggtt tgggtggaga acataccgcc    420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgac    480
ccgaacggca ggctgcaact ctccattgat ttaccaaaaa aacagggtta cggcagaatc    540
gaacacctga aaacgcccga gcagaatgct gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat    600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact    660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag    720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                      765
    
```

5 <210> 48
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 48

```

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

ES 2 561 430 T3

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
 115 120 125
 Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
 130 135 140
 Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
 145 150 155 160
 Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly
 165 170 175
 Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
 180 185 190
 Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
 195 200 205
 Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
 210 215 220
 Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys
 225 230 235 240
 Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245 250

<210> 49
 <211> 786
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 49

5

tgcagcagcg gaagcggaag cggaggcggc ggtgtcgccg ccgacatcgg cacagggctt 60
 gccgatgcac taactgccc gctcgaccat aaagacaaag gtttgaatc cctgacattg 120
 gaagactcca tttcccaaaa cggaacactg accctgtcgg cacaagggtc ggaaaaaact 180
 ttcaaagtcg gcgacaaaga caacagtctc aatacaggca aattgaagaa cgacaaaatc 240
 agccgcttcg actttgtgca aaaaatcgaa gtggacggac aaaccatcac gctggcaagc 300
 ggcgaatttc aaatatacaa acaggaccac tccgccgtcg ttgccctaca gattgaaaaa 360
 atcaacaacc ccgacaaaat cgacagcctg ataaaccaac gtccttctct tgtcagcggc 420
 ttgggcggag aacataccgc cttcaaccaa ctgcccagcg gcaaagccga gtatcacggc 480
 aaagcattca gctccgacga tgccggcgga aaactgacct ataccataga ttttgccgcc 540
 aaacagggac acggcaaaaat cgaacacctg aaaacacccg agcagaatgt cgagcttgcc 600
 tccgccgaac tcaaagcaga tgaaaaatca cacgccgtca ttttgggcga cacgcgctac 660
 ggcagcgaag aaaaaggcac ttaccacctc gctcttttcg gcgaccgagc ccaagaaatc 720
 gccggctcgg caaccgtgaa gataagggaa aaggttcacg aaatcggcat cgccggcaaa 780
 cagtag 840

10

<210> 50
<211> 261
<212> PRT
<213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 50

ES 2 561 430 T3

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

<210>51
 <211> 789
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400>51

```

tgcggatcca gcggaagcgg aagcggaggc ggcggtgtcg ccgccgacat cggcacaggg      60
cttgccgatg cactaactgc gccgctcgac cataaagaca aaggtttgaa atccctgaca      120
ttggaagact ccatttccca aaacggaaca ctgaccctgt cggcacaagg tgcggaaaaa      180
actttcaaag tcggcgacaa agacaacagt ctcaatacag gcaaattgaa gaacgacaaa      240
atcagccgct tcgactttgt gcaaaaaatc gaagtggacg gacaaacat cagctggca      300
agcggcgaat ttcaaata caaacaggac cactccgccg tcgttgccct acagattgaa      360
aaaatcaaca accccgacaa aatcgacagc ctgataaacc aacgctcctt cttgtcagc      420
ggtttggcgg gagaacatac cgcttcaac caactgccca gcggcaaagc cgagtatcac      480
ggcaaagcat tcagctccga cgatgccggc ggaaaactga cctataccat agattttgcc      540
gcaaacagg gacacggcaa aatcgaacac ctgaaaacac ccgagcagaa tgtcgagctt      600
gcctccgccg aactcaaagc agatgaaaaa tcacacgccg tcattttggg cgacacgcgc      660
tacggcagcg aagaaaaagg cacttaccac ctcgctcttt tcggcgaccg agcccaagaa      720
atcgccggct cggcaaccgt gaagataagg gaaaaggttc acgaaatcgg catcgccggc      780
aaacagtag                                          789
    
```

5 <210> 52
 <211> 262
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 52

```

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


ES 2 561 430 T3

Ile Ser Arg Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val Asp Gly Gln Thr
 85 90 95

Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser
 100 105 110

Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile
 115 120 125

Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly
 130 135 140

Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His
 145 150 155 160

Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr
 165 170 175

Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys
 180 185 190

Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp
 195 200 205

Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu
 210 215 220

Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu
 225 230 235 240

Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile
 245 250 255

Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 260

<210> 53
 <211> 786
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 53

5

ES 2 561 430 T3

atgagcagcg gaagcggaag cggaggcggc ggtgtcgccg ccgacatcgg cacagggctt 60
 gccgatgcac taactgcgcc gctcgaccat aaagacaaag gtttgaatc cctgacattg 120
 gaagactcca tttcccaaaa cggaacactg accctgtcgg cacaaggtgc ggaaaaaact 180
 ttcaaagtcg gcgacaaaga caacagtctc aatacaggca aattgaagaa cgacaaaatc 240
 agccgcttcg actttgtgca aaaaatcgaa gtggacggac aaaccatcac gctggcaagc 300
 ggcgaatttc aaatatacaa acaggaccac tccgccgtcg ttgccctaca gattgaaaaa 360
 atcaacaacc ccgacaaaat cgacagcctg ataaaccaac gtccttctct tgtcagcggc 420

 ttgggcggag aacataccgc cttcaaccaa ctgcccagcg gcaaagccga gtatcacggc 480
 aaagcattca gctccgacga tgccggcggga aaactgacct ataccataga ttttgccgcc 540
 aaacagggac acggcaaaaat cgaacacctg aaaacaccgg agcagaatgt cgagcttgcc 600
 tccgccgaac tcaaagcaga tgaaaaatca cagcccgta ttttgggcga cacgcgctac 660
 ggcagcgaag aaaaaggcac ttaccacctc gctcttttcg gcgaccgagc ccaagaaatc 720
 gccggctcgg caaccgtgaa gataagggaa aaggttcacg aaatcggcat cgccggcaaa 780
 cagtag 786

<210> 54
 <211> 261
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 54

ES 2 561 430 T3

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

<210> 55
 <211> 786
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 55

```

tgcagcagcg gaagcgggaag cggaggcggc ggtgtcgccg cgcacatcgg cacagggtt      60
gccgatgcac taactgcgcc gctcgaccat aaagacaaag gtttgaatc cctgacattg      120
gaagactcca tttcccaaaa cggaacactg accctgtcgg cacaagggtgc ggaaaaaact      180
ttcaaagtcg gcgacaaaaga caacagtctc aatacaggca aattgaagaa cgacaaaatc      240
agccgcttcg actttgtgca aaaaatcgaa gtggacggac aaaccatcac gctggcaagc      300
ggcgaatttc aaatatacaa acaggaccac tccgccgtcg ttgccctaca gattgaaaaa      360
atcaacaacc ccgacaaaat cgacagcctg ataaaccaac gctccttctt tgtcagcggc      420
ttgggcggag aacataccgc cttcaaccaa ctgcccagcg gcaaagccga gtatcacggc      480
aaagcattca gctccgacga tgccggcgga aaactgacct ataccataga ttttgccgcc      540
aaacagggac acggcaaaat cgaacacctg aaaacacccg agcagaatgt cgagcttgcc      600
tccgccgaac tcaaagcaga tgaaaaatca cacgccgtca ttttgggcga cacgcgctac      660
ggcagcgaag aaaaaggcac ttaccacctc gctcttttcg gcgaccgagc ccaagaaatc      720
gccggtcgg caaccgtgaa gataagggaa aaggttcacg aaatcggcat cgccggcaaa      780
cagtag                                          846
    
```

5 <210> 56
 <211> 261
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 56

```

Cys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile
1           5           10
Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp
           20           25           30
    
```

ES 2 561 430 T3

Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile Ser Gln Asn Gly
 35 40 45

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

Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val Asp Gly Gln Thr Ile
 85 90 95

Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala
 100 105 110

Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp
 115 120 125

Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu
 130 135 140

His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly
 145 150 155 160

Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile
 165 170 175

Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr
 180 185 190

Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu
 195 200 205

Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu
 210 215 220

Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile
 225 230 235 240

Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly
 245 250 255

Ile Ala Gly Lys Gln
 260

<210> 57
 <211> 789
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 57

ES 2 561 430 T3

```

tgcggatcca gcggaagcgg aagcggaggc ggcggtgtcg ccgccgacat cggcacaggg      60
cttgccgatg cactaactgc gccgctcgac cataaagaca aaggtttgaa atccctgaca      120
ttggaagact ccatttccca aaacggaaca ctgaccctgt cggcacaagg tgcggaaaaa      180
actttcaaag tcggcgacaa agacaacagt ctcaatacag gcaaattgaa gaacgacaaa      240
atcagccgct tcgactttgt gcaaaaaatc gaagtggacg gacaaacat cagctggca      300
agcggcgaat ttcaaatata caaacaggac cactccgccg tcgttgccct acagattgaa      360
aaaatcaaca accccgacaa aatcgacagc ctgataaacc aacgctcctt cttgtcagc      420
ggtttgggcg gagaacatac cgccttcaac caactgccc aacgctcctt cttgtcagc      480
ggcaaagcat tcagctccga cgatgccggc ggaaaactga cctataccat agattttgcc      540
gccaaacagg gacacggcaa aatcgaaac ctgaaaacac ccgagcagaa tgctgagctt      600
gcctccgccg aactcaaagc agatgaaaaa tcacacgccg tcattttggg cgacacgcgc      660
tacggcagcg aagaaaaagg cacttaccac ctgctcttt tcggcgaccg agcccaagaa      720
atcgccggtc cggcaaccgt gaagataagg gaaaaggttc acgaaatcgg catcgccggc      780
aacagtag                                         789

```

<210> 58
 <211> 262
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

 <400> 58

5

ES 2 561 430 T3

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

<210> 59
 <211> 786
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 59

```

atgagcagcg gaagcggaag cggaggcggc ggtgtcgccg cgcacatcgg cacagggctt      60
gccgatgcac taactgcgcc gctcgacatc aaagacaaaag gtttgaaatc cctgacattg      120
gaagactcca tttcccaaaa cggaacactg accctgtcgg cacaaggtgc ggaaaaaact      180
ttcaaagtcg gcgacaaaaga caacagtctc aatacaggca aattgaagaa cgacaaaatc      240
agccgcttcg actttgtgca aaaaatcgaa gtggacggac aaaccatcac gctggcaagc      300
ggcgaatttc aaatatacaa acaggaccac tccgccgtcg ttgccctaca gattgaaaaa      360
atcaacaacc cgcacaaaat cgacagcctg ataaaccaac gtccttcctt tgtcagcggg      420
ttggggcggag aacataaccg cttcaaccaa ctgcccgagc gcaaagccga gtatcacggc      480
aaagcattca gctccgacga tgccggcgga aaactgacct ataccataga ttttgccgcc      540
aaacagggac acggcaaaaat cgaacacctg aaaacacccg agcagaatgt cgagcttgcc      600
tccgccgaac tcaaagcaga tgaaaaatca cacgccgtca ttttgggcga cacgcgctac      660
ggcagcgaag aaaaaggcac ttaccacctc gctcttttcg gcgaccgagc ccaagaaatc      720
gccggctcgg caaccgtgaa gataagggaa aaggttcacg aaatcggcat cgccggcaaa      780
cagtag                                          786
    
```

- 5 <210> 60
- <211> 261
- <212> PRT
- <213> *Neisseria meningitidis*
- 10 <400> 60

ES 2 561 430 T3

Met Ser Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile
1 5 10 15

Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp
20 25 30

Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile Ser Gln Asn Gly
35 40 45

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

Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val Asp Gly Gln Thr Ile
85 90 95

Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala
100 105 110

Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp
115 120 125

Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu
130 135 140

His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly
145 150 155 160

Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile
165 170 175

Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr
180 185 190

Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu
195 200 205

Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu
210 215 220

Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile
225 230 235 240

Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly
245 250 255

Ile Ala Gly Lys Gln
260

<210>61
<211> 789
<212> ADN

ES 2 561 430 T3

<213> *Neisseria meningitidis*

<400>61

```

tgcagcagcg gaggcggcgg aagcggaggc ggcgggtgctg ccgccgacat cggcacgggg      60
cttgccgatg cactaactgc gccgctcgac cataaagaca aaggtttgaa atccctgaca      120
ttggaagact ctattcccca aaacggaaca ctaaccctgt cggcacaagg tgcggaaaaa      180
actttcaaag ccggcgacaa agacaacagc ctcaacacgg gcaaactgaa gaacgacaaa      240
atcagccgct tcgactttgt gcaaaaaaatc gaagtggacg gacaaacctat cacgctggca      300
agcggcgaat ttcaaataa caaacaggac cactccgccg tcgttgccct acagattgaa      360
aaaatcaaca accccgacaa aatcgacagc ctgataaacc aacgctcctt ccttgtcagc      420
ggtttgggcg gagaacatac cgccttcaac caactgcccg gcggcaaagc cgagtatcac      480
ggcaaagcat tcagctccga cgaccggaac ggcaggctgc actactccat tgattttacc      540
aaaaaacagg gttacggcgg aatcgaacac ctgaaaacac ccgagcaaaa tgtcgagctt      600
gcctccgccg aactcaaagc agatgaaaaa tcacacgccg tcattttggg cgacacgcgc      660
tacggcagcg aagaaaaagg cacttaccac ctcgcccttt tcggcgaccg cgcccaagaa      720
atcgccggct cggcaaccgt gaagataggg gaaaaggttc acgaaatcgg catcgccggc      780
aaacagtag                                     789

```

5

<210> 62

<211> 262

<212> PRT

10

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 62

```

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

```

ES 2 561 430 T3

				85					90					95			
Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser		
			100					105					110				
Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile		
		115					120					125					
Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly		
	130					135					140						
Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Gly	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His		
145					150					155					160		
Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	Arg	Leu	His	Tyr	Ser		
				165					170								
Ile	Asp	Phe	Thr	Lys	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Gly	Ile	Glu	His	Leu	Lys		
			180					185					190				
Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ser	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp		
		195					200					205					
Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu		
	210					215					220						
Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu		
225					230					235					240		
Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile		
				245					250					255			
Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln												
			260														

- <210> 63
- <211> 792
- <212> ADN
- <213> *Neisseria meningitidis*
- <400> 63

5

ES 2 561 430 T3

tgccgatcca gccgaggcgg cggaaagcgg ggcggcgggtg tcgccgccga catcggcacg	60
gggcttgccg atgcactaac tgcgccgctc gaccataaag acaaagggtt gaaatccctg	120
acattggaag actctattcc ccaaaacgga acactaaccc tgcggcaca aggtgaggaa	180
aaaactttca aagccggcga caaagacaac agcctcaaca cgggcaaact gaagaacgac	240
aaaatcagcc gcttcgactt tgtgcaaaaa atcgaagtgg acggacaaac catcacgctg	300
gcaagcggcg aatttcaaat atacaaacag gaccactccg ccgtcgttgc cctacagatt	360
gaaaaaatca acaaccccg aaaaatcgac agcctgataa accaacgctc cttccttgtc	420
agcggtttgg gccgagaaca taccgccttc aaccaactgc ccggcggcaa agccgagtat	480
cacggcaaag cattcagctc cgacgaccgg aacggcaggc tgcactactc cattgatttt	540
acaaaaaac agggttacgg cggaatcgaa cacctgaaaa cacccgagca aaatgtcgag	600
cttgctccg ccgaactcaa agcagatgaa aaatcacacg ccgtcatttt gggcgacacg	660
cgctacggca gcgaagaaaa aggcacttac cacctcgccc ttttcggcga ccgcgccccaa	720
gaaatcgccg gctcggcaac cgtgaagata ggggaaaagg ttcacgaaat cggcatcgcc	780
ggcaaacagt ag	792

<210> 64
 <211> 263
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 64

5

ES 2 561 430 T3

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

<210> 65
 <211> 789
 <212> ADN

ES 2 561 430 T3

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 65

```

atgagcagcg gaggcggcgg aagcggaggc ggcggtgtcg ccgccgacat cggcacgggg      60
cttgccgatg cactaactgc gccgctcgac cataaagaca aaggtttgaa atccctgaca     120
ttggaagact ctattcccca aaacggaaca ctaaccctgt cggcacaagg tgcggaaaaa     180
actttcaaag ccggcgacaa agacaacagc ctcaacacgg gcaaaactgaa gaacgacaaa     240
atcagccgct tcgactttgt gcaaaaaaat gaagtggacg gacaaacat cacgctggca     300
agcggcgaat ttcaaata caaacaggac cactccgccg tcgttgccct acagattgaa     360
aaaatcaaca accccgacaa aatcgacagc ctgataaacc aacgctcctt ccttgtcagc     420
ggtttgggcg gagaacatac cgccttcaac caactgcccg gcggcaaagc cgagtatcac     480
ggcaaagcat tcagctccga cgacccgaac ggcaggctgc actactccat tgattttacc     540
aaaaaacagg gttacggcgg aatcgaacac ctgaaaacac ccgagcaaaa tgtcagcctt     600
gcctccgccg aactcaaagc agatgaaaaa tcacacgccg tcattttggg cgacacgcgc     660
tacggcagcg aagaaaaagg cacttaccac ctcgcccttt tcggcgaccg cgccaagaa     720
atcgccggct cggcaaccgt gaagataggg gaaaaggttc acgaaatcgg catcgccggc     780
aaacagtag                                         789

```

5

<210> 66

<211> 262

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 66

```

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp
1           5           10           15
Ile Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys
                20           25           30

```

10

ES 2 561 430 T3

Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile Pro Gln Asn
35 40 45

Gly Thr Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Phe Lys Ala
50 55 60

Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys
65 70 75 80

Ile Ser Arg Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val Asp Gly Gln Thr
85 90 95

Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser
100 105 110

Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile
115 120 125

Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly
130 135 140

Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala Glu Tyr His
145 150 155 160

Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser
165 170 175

Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Gly Ile Glu His Leu Lys
180 185 190

Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp
195 200 205

Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu
210 215 220

Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu
225 230 235 240

Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile
245 250 255

Gly Ile Ala Gly Lys Gln
260

<210> 67
<211> 774
<212> ADN
<213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 67

ES 2 561 430 T3

```

tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgaaatccc tgacattgga agactccatt    120

tcccaaaacg gaacactgac cctgtcggca caaggtgcgg aaaaaacttt caaagtcggc    180
gacaaaagaca acagtctcaa tacaggcaaa ttgaagaacg acaaaatcag ccgcttcgac    240
tttgtgcaaa aaatcgaagt ggacggacaa accatcacgc tggcaagcgg cgaatttcaa    300
atatacaaac agaaccactc cgccgtcgtt gccctacaga ttgaaaaaat caacaacccc    360
gacaaaatcg acagcctgat aaaccaacgc tccttccttg tcagcggttt gggcggagaa    420
cataccgctt tcaaccaact gcccggcggc aaagccgagt atcacggcaa agcattcagc    480
tccgacgatg ccggcggaaa actgacctat accatagatt ttgccgcaa acagggacac    540
ggcaaaatcg aacacctgaa aacacccgag caaaatgtcg agcttgccgc cgccgaactc    600
aaagcagatg aaaaatcaca cgccgtcatt ttggggcaca cgcgctacgg cagcgaagaa    660
aaaggcactt accacctcgc ccttttcggc gaccgcgctc aagaaatcgc cggctcggca    720
accgtgaaga taggagaaaa ggttcacgaa atcagcatcg ccggcaaaca gttag      774

```

5 <210> 68
 <211> 257
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 68

ES 2 561 430 T3

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

<210> 69
 <211> 777
 <212> ADN

ES 2 561 430 T3

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 69

```
tgcggatcca gcggaggcgg cgggtgctgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca    60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa ggtttgaaat ccctgacatt ggaagactcc    120
atctccaaa acggaacact gaccctgtcg gcacaagggtg cggaaaaaac tttcaaagtc    180
ggcgacaaaag acaacagtct caatacaggc aaattgaaga acgacaaaat cagccgcttc    240
gactttgtgc aaaaaatcga agtggacgga caaacatca cgctggcaag cggcgaattt    300
caaatataca aacagaacca ctccgccgtc gttgccctac agattgaaaa aatcaacaac    360
cccgacaaa tcgacagcct gataaaccaa cgctccttcc ttgtcagcgg tttggcgga    420
gaacataccg cttcaacca actgcccggc ggcaaagccg agtatcacgg caaagcattc    480
agctccgacg atgccggcgg aaaactgacc tataccatag atttgccgc caaacaggga    540
cacggcaaaa tcgaacacct gaaaacaccc gagcaaatg tcgagcttgc cgccgccgaa    600
ctcaaagcag atgaaaaatc acacgccgtc attttggcg acacgcgcta cggcagcgaa    660
gaaaaaggca cttaccacct cgcccttttc ggcgaccgcg ctcaagaaat cgccggctcg    720
gcaaccgtga agataggaga aaaggttcac gaaatcagca tcgccggcaa acagtag    777
```

5

<210> 70

<211> 258

<212> PRT

10

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 70

ES 2 561 430 T3

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

<210>71
 <211> 774
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400>71

```
atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgaaatccc tgacattgga agactccatt 120
tcccaaaacg gaacactgac cctgtcggca caaggtgcgg aaaaaacttt caaagtcggc 180
gacaaagaca acagtctcaa tacaggcaaa ttgaagaacg acaaaatcag ccgcttcgac 240
tttgtgcaaa aaatcgaagt ggacggacaa accatcacgc tggcaagcgg cgaatttcaa 300
atatacaaac agaaccactc cgccgtcggt gccctacaga ttgaaaaaat caacaacccc 360
gacaaaatcg acagcctgat aaaccaacgc tccttccttg tcagcggttt gggcggagaa 420
cataccgcct tcaaccaact gcccggcggc aaagccgagt atcacggcaa agcattcagc 480
tccgacgatg ccggcggaaa actgacctat accatagatt ttgccgcaa acagggacac 540
ggcaaaatcg aacacctgaa aacacccgag caaaatgtcg agcttgccgc cgccgaactc 600
aaagcagatg aaaaatcaca cgccgtcatt ttgggcgaca cgcgctacgg cagcgaagaa 660
aaaggcactt accacctcgc ctttttcggc gaccgcgctc aagaaatcgc cggctcggca 720
accgtgaaga taggagaaaa ggttcacgaa atcagcatcg ccggcaaaca gtag 774
```

5

<210> 72

<211> 257

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

10

<400> 72

ES 2 561 430 T3

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

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Lys
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile Ser Gln Asn Gly Thr Leu Thr Leu
35 40 45

Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Phe Lys Val Gly Asp Lys Asp Asn
50 55 60

Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Ile Ser Arg Phe Asp
65 70 75 80

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

Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu
100 105 110

Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn
115 120 125

Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe
130 135 140

Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser
145 150 155 160

Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala
165 170 175

Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn
180 185 190

Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala
195 200 205

Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr
210 215 220

His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala
225 230 235 240

Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Ser Ile Ala Gly Lys
245 250 255

Gln

<210> 73
<211> 765
<212> ADN

ES 2 561 430 T3

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 73

```
    tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta    60
    accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc    120
    aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc    180
    gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt    240
    caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa    300
    caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc    360
    gacagcctga taaaccaacg ctccttcctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc    420
    ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag taccacggca aagcattcag ctccgacgat    480
    gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaaatc    540
    gaacacttga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgccct ccgccgaact caaagcagat    600
    gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact    660
    taccacctcg cccttctcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag    720

    ataagggaaa aggttcacga aatcggcatt gccggcaaac agtag                        765
```

5

<210> 74

<211> 254

<212> PRT

10 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 74

ES 2 561 430 T3

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

<210> 75
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 75

```

tgcggatcca gcggaggcgg cgggtgctgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca      60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagttc      120
gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaaggtg cggaaaaaac ttatggaaac      180
ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc      240
cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttggaga gcggagagtt ccaaataatac      300
aaacaggacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aaatcaacaa ccccgacaaa      360
atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggtgg agaacatacc      420
gccttcaacc aactgcccag cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac      480
gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgccg ccaaacaggg acacggcaaa      540
atcgaacact tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg cctccgccga actcaaagca      600
gatgaaaaat cacacgccgt cattttgggc gacacgcgct acggcggcga agaaaaaggc      660
acttaccacc tcgcccttct cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg      720
aagataaggg aaaaggttca cgaaatcggc attgccggca aacagtag      768
    
```

5

<210> 76
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10

<400> 76

```

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


ES 2 561 430 T3

Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile
 100 105 110
 Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg
 115 120 125
 Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln
 130 135 140
 Leu Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp
 145 150 155 160
 Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln
 165 170 175
 Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu
 180 185 190
 Leu Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile
 195 200 205
 Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu
 210 215 220
 Ala Leu Leu Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val
 225 230 235 240
 Lys Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245 250 255

<210> 77
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 77

ES 2 561 430 T3

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc      120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcbg aaaaaactta tggaaacggc      180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt      240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa      300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccg cgacaaaatc      360
gacagcctga taaaccaacg ctcttcctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc      420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat      480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaaaatc      540
gaacacttga aaacaccgca gcaaaatgct gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat      600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact      660
taccacctcg cccttctcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag      720

ataagggaaa aggttcacga aatcggcatt gccggcaaac agtag                          765

```

<210> 78
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 78

5

ES 2 561 430 T3

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

<210> 79
<211> 765
<212> ADN
<213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 79

```

tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc      120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc      180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt      240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa      300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc      360
gacagcctga taaaccaacg ctcttctctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc      420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat      480
gctggcggaa aactgacctt taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaaatc      540
gaacacttga aaacacccga gcaaaatgct gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat      600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact      660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag      720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765

```

5

<210> 80
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10

<400> 80

```

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

```

ES 2 561 430 T3

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
 100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
 115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
 130 135 140

Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
 145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly
 165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
 180 185 190

Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
 195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
 210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys
 225 230 235 240

Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245 250

<210>81
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400>81

5

ES 2 561 430 T3

```

tgcggatcca gcggaggcgg cgggtgcgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca      60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgacgt ctttgacgct ggatcagtcc      120
gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaaggtg cggaaaaaac ttatggaaac      180
ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc      240
cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttgagga gcggagagtt ccaaatatac      300
aacaggacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aaatcaacaa ccccgacaaa      360
atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggtgg agaacatacc      420
gccttcaacc aactgccag cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac      480
gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgccg ccaaacaggg acacggcaaa      540
atcgaacact tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg cctccgccga actcaaagca      600
gatgaaaaat cacacgccgt cttttgggc gacacgcgct acggcggcga agaaaaaggc      660

acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg      720
aagataaggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag                      768

```

<210> 82

<211> 255

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 82

5

ES 2 561 430 T3

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

<210> 83
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 83

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc      120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc      180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt      240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa      300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc      360
gacagcctga taaaccaacg ctccctcctt gtcagcgggtt tgggtggaga acataccgcc      420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat      480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaaaatc      540
gaacacttga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgcct ccgccgaact caaagcagat      600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact      660
taccacctcg cccctttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag      720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765

```

5

<210> 84
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10

<400> 84

```

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

```


ES 2 561 430 T3

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
 100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
 115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
 130 135 140

Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
 145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly
 165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
 180 185 190

Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
 195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
 210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys
 225 230 235 240

Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245 250

<210> 85
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 85

ES 2 561 430 T3

```

tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc      120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc      180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaagggtca gccgcttcga ctttatccgt      240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa      300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc      360
gacagcctga taaaccaacg ctccttcctt gtcagcggtt tgggtggaga acataccgcc      420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tadcacggca aagcattcag ctccgacgat      480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaaatc      540
gaacacttga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat      600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact      660

taccacctcg cctttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag      720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765

```

<210> 86

<211> 254

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 86

5

ES 2 561 430 T3

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

<210> 87
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 87

```

tgcggatcca gcgaggcgg cgggtgcgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca      60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagtcc      120
gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaaggtg cggaaaaaac ttatggaaac      180
ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc      240
cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttggaga gcggagagtt ccaaataac      300
aaacaggacc actccgccgt cgttggccta cagattgaaa aaatcaaca ccccgacaaa      360
atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggtgg agaacatacc      420
gccttcaacc aactgcccag cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac      480
gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgccg ccaaacaggg acacggcaaa      540
atcgaacact tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg cctccgccga actcaaagca      600
gatgaaaaat cacacgccgt cattttgggc gacacgcgct acggcggcga agaaaaaggc      660
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg      720
aagataaggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag      768
    
```

5 <210> 88
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 88

```

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

ES 2 561 430 T3

				85					90					95			
Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile		
			100					105					110				
Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg		
		115					120					125					
Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln		
	130					135					140						
Leu	Pro	Ser	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp		
145					150					155					160		
Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln		
				165					170					175			
Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	Glu		
			180					185					190				
Leu	Ala	Ser	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile		
		195					200					205					
Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Gly	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu		
	210					215					220						
Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val		
225					230					235					240		
Lys	Ile	Arg	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln			
				245					250					255			

<210> 89
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 89

ES 2 561 430 T3

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggcggcg aaaaaactta tggaaacggc    180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt    240
caaatcgaag tggacgggca gtcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa    300
caggaccact ccgccgtcgt tgccttacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc    360
gacagcctga taaaccaacg ctcttcctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc    420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag taccacggca aagcattcag ctccgacgat    480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttgccgccca aacagggaca cggcaaaatc    540
gaacacttga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat    600

gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact    660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag    720
ataagggaag aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                      765

```

5 <210> 90
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 90

ES 2 561 430 T3

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

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

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

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
130 135 140

Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly
165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
180 185 190

Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys
225 230 235 240

Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210>91
<211> 765
<212> ADN
<213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400>91

```

tgcagcagcg gaggcggcgg tgctgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcaacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcctgc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc    180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaagggtca gccgcttcga ctttatccgt    240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa    300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc    360
gacagcctga taaaccaacg ctccctcctt gtcagcgggtt tgggtggaga acataccgcc    420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat    480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaaatc    540
gaacacttga aaacacccga gcaaaatgct gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat    600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact    660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag    720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                      765

```

5 <210> 92
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 92

```

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

```


ES 2 561 430 T3

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

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
130 135 140

Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly
165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
180 185 190

Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys
225 230 235 240

Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 93
<211> 768
<212> ADN
<213> *Neisseria meningitidis*
<400> 93

5

ES 2 561 430 T3

tgcggatcca gcgaggcg cggtgctgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca	60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgacgt ctttgacgct ggatcagtcc	120
gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggt cggaaaaaac ttatggaaac	180
ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc	240
cgtaaactcg aagtggacgg gcagctcatt accttgagga gcggagagtt ccaaataac	300
aaacaggacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aatcaacaa ccccacaaa	360
atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgctcagcg gtttgggtgg agaacatacc	420
gccttcaacc aactgcccag cggcaaagcc gattatcacg gcaaagcatt cagctccgac	480
gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgccg ccaaacaggg acacggcaaa	540
atcgaacct tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg cctccgccga actcaaagca	600
gatgaaaaat cacacgccgt cttttgggc gacacgcgct acggcggcga agaaaaaggc	660
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg	720
aagataaggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag	768

<210> 94
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 94

5

ES 2 561 430 T3

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

<210> 95
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 95

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcctgc      120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc      180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt      240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa      300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc      360
gacagcctga taaaccaacg ctccctcctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc      420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat      480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgcccca aacagggaca cggcaaaatc      540
gaacacttga aaacacccga gcaaaatgct gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat      600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact      660
taccacctcg cccctttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag      720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765

```

5

<210> 96

<211> 254

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

10

<400> 96

```

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

```

ES 2 561 430 T3

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

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
130 135 140

Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly
165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
180 185 190

Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys
225 230 235 240

Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 97
<211> 765
<212> ADN
<213> *Neisseria meningitidis*
<400> 97

5

ES 2 561 430 T3

tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgacta	60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc	120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc	180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcca ctttatccgt	240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa	300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc	360
gacagcctga taaaccaacg ctccttcctt gtcagcggtt tgggtggaga acataccgcc	420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat	480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaaatc	540
gaacacttga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgcct ccgccgaact caaagcagat	600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact	660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgccc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag	720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtaa	765

<210> 98
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 98

5

ES 2 561 430 T3

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

<210> 99
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 99

```

tgcggatcca gcggaggcgg cgggtgtcgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca      60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagtcc      120
gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaaggtg cggaaaaaac ttatggaaac      180
ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc      240
cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttggaga gcggagagtt ccaaataac      300
aaacaggacc actccgccgt cgttgcctca cagattgaaa aaatcaacaa ccccgacaaa      360
atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggtgg agaacatacc      420
gccttcaacc aactgccagc cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac      480
gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgccg ccaaacaggg acacggcaaa      540
atcgaacact tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg cctccgccga actcaaagca      600
gatgaaaaat cacacgccgt cttttgggc gacacgcgct acggcggcga agaaaaaggc      660
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg      720
aagataaggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtaa      768
    
```

5 <210> 100
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 100

```

cys gly ser ser gly gly gly gly val ala ala asp ile gly ala gly
 1          5          10
leu ala asp ala leu thr ala pro leu asp his lys asp lys ser leu
          20          25          30
gln ser leu thr leu asp gln ser val arg lys asn glu lys leu lys
          35          40          45
leu ala ala gln gly ala glu lys thr tyr gly asn gly asp ser leu
          50          55          60
asn thr gly lys leu lys asn asp lys val ser arg phe asp phe ile
65          70          75          80
    
```


ES 2 561 430 T3

Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu
85 90 95

Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile
100 105 110

Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg
115 120 125

Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln
130 135 140

Leu Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp
145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln
165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu
180 185 190

Leu Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile
195 200 205

Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu
210 215 220

Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val
225 230 235 240

Lys Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250 255

<210> 101
<211> 765
<212> ADN
<213> *Neisseria meningitidis*
<400> 101

5

ES 2 561 430 T3

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta	60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc	120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc	180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggta gccgcttcga ctttatccgt	240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa	300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaacc cgacaaaatc	360
gacagcctga taaaccaacg ctccctcctt gtcagcggtt tgggtggaga acataccgcc	420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tadcacggca aagcattcag ctccgacgat	480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgcccca aacagggaca cggcaaaatc	540
gaacacttga aaacaccga gcaaaatgtc gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat	600
gaaaaatcac acgccgtcat ttggggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact	660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag	720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtaa	765

<210> 102
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 102

ES 2 561 430 T3

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

<210> 103
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 103

```

tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc      120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc      180
gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgtttcga ctttatccgt      240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa      300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccg cgacaaaatc      360
gacagcctga taaaccaacg ctcttctcct gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc      420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat      480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaaatc      540
gaacacttga aaacacccga gcaaaatgct gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat      600
gaaaaatcac acgccgtcat tttggggcgc acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact      660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag      720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765
    
```

5

<210> 104

<211> 254

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

10

<400> 104

```

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


ES 2 561 430 T3

tgcggatcca gcgaggcgg cgggtgcgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca	60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagtcc	120
gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac	180
ggcgacagcc ttaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgttt cgactttatc	240
cgtaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttgagaga gcggagagtt ccaaataac	300
aaacaggacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aatcaacaa ccccgacaaa	360
atcgacagcc tgataacca acgctccttc cttgtcagcg gtttggtgg agaacatacc	420
gccttcaacc aactgccag cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac	480
gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgccg ccaaacaggg acacggcaaa	540
atcgaacact tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg cctccgccga actcaaagca	600
gatgaaaaat cacacgccgt cttttgggc gacacgcgct acggcggcga agaaaaaggc	660
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg	720
aagataaggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag	768

<210> 106
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 106

5

ES 2 561 430 T3

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

<210> 107
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 107

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgctgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcctgc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc    180
gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgtttcga ctttatccgt    240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa    300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc    360
gacagcctga taaaccaacg ctcttctctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc    420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag taccacggca aagcattcag ctccgacgat    480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttccgcccca aacagggaca cggcaaaatc    540
gaacacttga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat    600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact    660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag    720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                      765

```

5 <210> 108
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 108

```

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

```


ES 2 561 430 T3

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

- <210> 109
- <211> 765
- <212> ADN
- <213> *Neisseria meningitidis*
- <400> 109

5

ES 2 561 430 T3

tgcagcagcg gaggcggcgg tgctgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcaacta	60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcctgc	120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg agaaaactta tggaaacggc	180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt	240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa	300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc	360
gacagcctga taaaccaacg ctcttctctt gtcagcgggt tgggcggaga acataccgcc	420
ttcaaccaac tgctgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat	480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttgcccgcca aacagggaca cggcaaaatc	540
gaacacctga aaacacccga gcaaaatgct gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat	600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact	660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag	720
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag	765

<210> 110
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 110

5

ES 2 561 430 T3

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

<210> 111
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 111

```

tgcggatcca gcggaggcgg cgggtgcgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca    60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgacgt ctttgacgct ggatcagttcc    120
gtcaggaaaa acgagaaaact gaagctggcg gcacaagggt cggagaaaac ttatggaaaac    180
ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc    240
cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttgagga gcggagagtt ccaaataac    300
aaacaggacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aatcaacaa ccccgacaaa    360
atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggcgg agaacatacc    420
gccttcaacc aactgcctga cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac    480
gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgccg ccaaacaggg acacggcaaa    540
atcgaacacc tgaaaacacc cgagcaaat gtcgagcttg ccgccgccga actcaaagca    600
gatgaaaaat cacacgccgt cttttgggc gacacgcgct acggcagcga agaaaaaggc    660
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg    720
aagatagggg aaaaggttca cgaatcggc atcgccggca aacagtag                    768

```

5

<210> 112
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10

<400> 112

```

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

```

ES 2 561 430 T3

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

<210> 113
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 113

5

ES 2 561 430 T3

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg agaaaactta tggaaacggc    180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt    240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa    300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc    360
gacagcctga taaaccaacg ctccttcctt gtcagcggtt tgggcgagaga acataccgcc    420

ttcaaccaac tgcctgacgg caaagccgag taccacggca aagcattcag ctccgacgat    480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttgcgcccca aacagggaca cggcaaaatc    540
gaacacctga aaacacccga gcaaaatgac gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat    600
gaaaaatcac acgccgtcat tttggcgcac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact    660
taccacctcg ccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag    720
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                      765

```

<210> 114

<211> 254

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 114

5

ES 2 561 430 T3

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

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

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

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
130 135 140

Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly
165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
180 185 190

Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys
225 230 235 240

Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 115
<211> 765
<212> ADN

ES 2 561 430 T3

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 115

```

    tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta    60
    accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc    120
    aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc    180
    gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt    240
    caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa    300
    caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaacc cgcacaaatc    360
    gacagcctga taaaccaacg ctcttctctt gtcagcgggt tgggcggaga acataccgcc    420
    ttcaaccaac tgctgacgg caaagccgag taccacggca aagcattcag ctccgacgat    480
    gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttccgcccca aacagggaca cggcaaaatc    540
    gaacacctga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat    600
    gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact    660
    taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag    720
    ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                      765
  
```

5

<210> 116

<211> 254

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

10

<400> 116

```

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


ES 2 561 430 T3

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

<210> 117
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 117

5

ES 2 561 430 T3

tgccgatcca gcgaggcgg cgggtgctgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca	60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgacgt ctttgacgct ggatcagtc	120
gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggt cggaaaaaac ttatggaaac	180
ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc	240
cgtcaaactg aagtggacgg gcagctcatt accttgagga gcggagagtt ccaaataac	300
aaacaggacc actccgccgt cgttgcctta cagattgaaa aatcaacaa ccccgacaaa	360
atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggagg agaacatacc	420
gccttcaacc aactgcctga cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac	480
gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgccg ccaaacaggg acacggcaaa	540
atcgaacacc tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg ccgccgccga actcaaagca	600
gatgaaaaat cacacgccgt cattttgggc gacacgcgct acggcagcga agaaaaaggc	660
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg	720
aagatagggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag	768

<210> 118

<211> 255

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 118

5

ES 2 561 430 T3

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

<210> 119
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 119

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc      120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcbg aaaaaactta tggaaacggc      180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaagggtca gccgcttcga ctttatccgt      240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa      300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc      360
gacagcctga taaaccaacg ctccctcctt gtcagcgggt tgggcggaga acataccgcc      420
ttcaaccaac tgcctgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat      480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaaatc      540
gaacacctga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat      600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact      660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag      720
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765

```

5

<210> 120

<211> 254

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

10

<400> 120

```

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

```

ES 2 561 430 T3

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

<210> 121
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

 <400> 121

5

ES 2 561 430 T3

tgcagcagcg gaggcggcgg tgctgcccgc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta	60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc	120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caagtgcgg aaaaaactta tggaaacggc	180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggca gccgcttcga ctttatccgt	240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa	300
caggaccact ccgcccgtcg tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc	360
gacagcctga taaaccaacg ctcccttctt gtcagcgggt tgggcggaga acataccgcc	420
ttcaaccaac tgcttgacgg caaagccgag tadcacggca aagcattcag ctccgacgat	480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaaatc	540
gaacacctga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat	600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact	660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag	720
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag	765

<210> 122
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 122

5

ES 2 561 430 T3

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

<210> 123
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 123

```

tgcggatcca gcggaggcgg cgggtgcgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca      60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagtcc      120
gtcaggaaaa acgagaaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac      180
ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc      240
cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttggaga gcggagagtt ccaaataac      300
aacaggacc actccgccgt cgttggccta cagattgaaa aatcaacaa ccccgacaaa      360
atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggagg agaacatacc      420
gccttcaacc aactgcctga cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac      480
gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgccg ccaaacaggg acacggcaaa      540
atcgaacacc tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg ccgccgccga actcaaagca      600
gatgaaaaat cacacgccgt cattttgggc gacacgcgct acggcagcga agaaaaaggc      660
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg      720
aagatagggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag      768

```

5 <210> 124
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 124

```

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly
 1          5          10
Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu
          20          25          30
Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys
          35          40          45

```


ES 2 561 430 T3

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

<210> 125

<211> 765

<212> ADN

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 125

5

ES 2 561 430 T3

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgctg aaaaaactta tggaaacggc    180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt    240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa    300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc    360

gacagcctga taaaccaacg ctcttctctt gtcagcgggt tgggcggaga acataccgcc    420
ttcaaccaac tgctgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat    480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgcccca aacagggaca cggcaaaatc    540
gaacacctga aaacacccga gcaaaatgct gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat    600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact    660
taccacctcg ccttttctcg cgaccgccc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag    720
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                    765

```

<210> 126
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 126

5

ES 2 561 430 T3

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

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

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

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
130 135 140

Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly
165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
180 185 190

Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys
225 230 235 240

Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 127
<211> 765
<212> ADN

ES 2 561 430 T3

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 127

5 tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc 120
 aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caagggtcgg aaaaaactta tggaaacggc 180
 gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaagggtca gccgcttcga ctttatccgt 240
 caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa 300
 caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaacc cgaacaaatc 360
 gacagcctga taaaccaacg ctcttcctt gtcagcggtt tgggcggaga acataccgcc 420
 ttcaaccaac tgctgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat 480
 gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgcccca aacagggaca cggcaaaatc 540
 gaacacctga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat 600
 gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact 660
 taccacctcg ccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720
 ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag 765

<210> 128

<211> 254

<212> PRT

10 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 128

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

ES 2 561 430 T3

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

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

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
130 135 140

Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly
165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
180 185 190

Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys
225 230 235 240

Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 129
<211> 768
<212> ADN
<213> *Neisseria meningitidis*
<400> 129

5

ES 2 561 430 T3

tgccgatcca gcgaggcgg cgggtgccc gccgacatcg gcgcgggct tgccgatgca	60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgagcgt ctttgacgct ggatcagtc	120
gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac	180
ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc	240
cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttgaga gcggagagtt ccaaataac	300
aaacaggacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aaatcaacia ccccgacaaa	360
atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggcgg agaacatacc	420
gccttcaacc aactgcctga cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac	480
gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgccg ccaaacaggg acacggcaaa	540
atcgaacacc tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg ccgccgccga actcaaagca	600
gatgaaaaat cacacgccgt cttttgggc gacacgcgct acggcagcga agaaaaaggc	660
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg	720
aagatagggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag	768

<210> 130
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 130

5

ES 2 561 430 T3

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

<210> 131
 <211> 765
 <212> ADN

ES 2 561 430 T3

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 131

5 atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcgctc 120
 aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180
 gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt 240
 caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa 300
 caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc 360
 gacagcctga taaaccaacg ctccttcctt gtcagcgggt tgggcggaga acataccgcc 420
 ttcaaccaac tgctgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat 480
 gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaaatc 540
 gaacacctga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat 600
 gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact 660
 taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720
 ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag 765

<210> 132

<211> 254

<212> PRT

10 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 132

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

ES 2 561 430 T3

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

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

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
130 135 140

Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly
165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
180 185 190

Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys
225 230 235 240

Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 133
<211> 765
<212> ADN
<213> *Neisseria meningitidis*
<400> 133

5

ES 2 561 430 T3

```

tgcagcagcg gaggcggcgg tgctgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcaacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc    180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt    240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa    300

caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc    360
gacagcctga taaaccaacg ctccctcctt gtcagcgggt tgggcggaga acataccgcc    420
ttcaaccaac tgctgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat    480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgcccca aacagggaca cggcaaaatc    540
gaacacctga aaacacccga gcaaaatgct gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat    600
gaaaaatcac acgccgtcat ttggggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact    660
taccacctcg ccccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag    720
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtaa                        765

```

<210> 134
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

 <400> 134

5

ES 2 561 430 T3

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

<210> 135

<211> 768

<212> ADN

<213> *Neisseria meningitidis*

5

ES 2 561 430 T3

<400> 135

```

tgcggatcca gcggaggcgg cgggtgcgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca    60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagtcc    120
gtcaggaaaa acgagaaaact gaagctggcg gcacaaggty cggaaaaaac ttatggaaac    180
ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc    240
cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttggaga gcggagagtt ccaaataac    300
aaacaggacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aaatcaacaa ccccgacaaa    360
atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggcyg agaacatacc    420
gccttcaacc aactgcctga cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac    480
gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgccg ccaaacaggg acacggcaaa    540
atcgaacacc tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg ccgccgccga actcaaagca    600
gatgaaaaat cacacgccgt cttttgggc gacacgcgct acggcagcga agaaaaaggc    660
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg    720
aagatagggg aaaagggtca cgaaatcggc atcgccggca aacagtaa                    768

```

5 <210> 136
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 136

```

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly
 1          5          10
Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu
          20          25          30
Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys

```

ES 2 561 430 T3

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

5 <210> 137
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 137

ES 2 561 430 T3

atgagcagcg gaggcggcgg tgctgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta	60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc	120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaacggc	180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtca gccgcttcga ctttatccgt	240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa	300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc	360
gacagcctga taaaccaacg ctcttctctt gtcagcggtt tgggcggaga acataccgcc	420
ttcaaccaac tgctgacgg caaagccgag taccacggca aagcattcag ctccgacgat	480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaaatc	540
gaacacctga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat	600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact	660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg cgggctcggc aaccgtgaag	720
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtaa	765

<210> 138

<211> 254

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 138

5

ES 2 561 430 T3

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

<210> 139
<211> 765
<212> ADN
<213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 139

```

tgcagcagcg gaggcggcgg tgcgcccgc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcctgc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggcggcg aaaaaactta tggaaacggc    180
gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgtttcga ctttatccgt    240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa    300
caggaccact ccgccgtcgt tgccttacag attgaaaaaa tcaacaaccg cgacaaaatc    360
gacagcctga taaaccaacg ctcttcctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc    420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag taccacggca aagcattcag ctccgacgat    480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccacca aacagggaca cggcaaaatc    540
gaacacttga aaacacccga gcaaaatgct gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat    600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact    660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg cgggctcggc aaccgtgaag    720
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                        765

```

5 <210> 140
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 140

```

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

```


ES 2 561 430 T3

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
 35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
 50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
 65 70 75 80

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

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
 100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
 115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
 130 135 140

Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
 145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Thr Lys Gln Gly
 165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
 180 185 190

Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
 195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
 210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys
 225 230 235 240

Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245 250

<210> 141
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 141

5

ES 2 561 430 T3

tgccgatcca gccgaggcgg cgggtgctgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca	60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgacgt ctttgacgct ggatcagtcc	120
gtcaggaaaa acgagaaaact gaagctggcg gcacaagggt cggaaaaaac ttatggaaac	180
ggcgacagcc ttaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgttt cgactttatc	240
cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttgagaga gcggagagtt ccaaatac	300
aaacaggacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aaatcaacaa ccccacaaa	360
atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggtgg agaacatacc	420
gccttcaacc aactgcccag cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac	480
gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgcca ccaaacaggg acacggcaaa	540
atcgaacact tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg ccgccgccga actcaaagca	600
gatgaaaaat cacacgccgt cttttgggc gacacgcgct acggcagcga agaaaaaggc	660
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg	720
aagatagggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag	768

<210> 142

<211> 255

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 142

5

ES 2 561 430 T3

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

<210> 143
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 143

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcctgc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgctg aaaaaactta tggaaacggc    180
gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgtttcga ctttatccgt    240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa    300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc    360
gacagcctga taaaccaacg ctcttcctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc    420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat    480
gctggcggaa aactgacctt taccatagat ttcgccacca aacagggaca cggcaaaatc    540
gaacacttga aaacacccga gcaaaatgct gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat    600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact    660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag    720
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765

```

5 <210> 144
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 144

```

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
 1          5          10
Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
          20          25          30

```

ES 2 561 430 T3

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
 35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
 50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
 65 70 75 80

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

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
 100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
 115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
 130 135 140

Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
 145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Thr Lys Gln Gly
 165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
 180 185 190

Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
 195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
 210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys
 225 230 235 240

Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245 250

<210> 145

<211> 765

<212> ADN

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 145

5

ES 2 561 430 T3

tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta	60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcctgc	120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc	180
gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaaggtea gccgtttcga ctttatccgt	240
caaategaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa	300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc	360
gacagcctga taaaccaacg ctccttcctt gtcagcggtt tgggtggaga acataccgcc	420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat	480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccacca aacagggaca cggcaaaatc	540
gaacacttga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat	600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact	660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag	720
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag	765

<210> 146

<211> 254

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 146

5

ES 2 561 430 T3

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

<210> 147
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

ES 2 561 430 T3

<400> 147

```

tgcggatcca gcggaggcgg cgggtgctgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca      60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagtc     120
gtcaggaaaa acgagaaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac     180
ggcgacagcc ttaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgttt cgactttatc     240
cgtcaaactg aagtggacgg gcagctcatt accttggaga gcggagagtt ccaaataac     300
aaacaggacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aatcaacaa ccccgacaaa     360
atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggtgg agaacatacc     420
gccttcaacc aactgcccag cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac     480
gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgccca ccaaacaggg acacggcaaa     540
atcgaacact tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg ccgccccga actcaaagca     600
gatgaaaaat cacacgccgt cattttgggc gacacgcgct acggcagcga agaaaaaggc     660
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg     720
aagatagggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag      768
    
```

5

<210> 148
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10

<400> 148

```

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


ES 2 561 430 T3

Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys
 35 40 45

Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu
 50 55 60

Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile
 65 70 75 80

Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu
 85 90 95

Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile
 100 105 110

Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg
 115 120 125

Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln
 130 135 140

Leu Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp
 145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Thr Lys Gln
 165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu
 180 185 190

Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile
 195 200 205

Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu
 210 215 220

Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val
 225 230 235 240

Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245 250 255

<210> 149
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 149

5

ES 2 561 430 T3

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta	60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc	120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc	180
gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgtttcga ctttatccgt	240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa	300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc	360
gacagcctga taaaccaacg ctcttctcct gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc	420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag taccacggca aagcattcag ctccgacgat	480
gctggcggaa aactgacctt taccatagat ttcgccacca aacagggaca cggcaaaatc	540
gaacacttga aaacacccga gcaaaatgct gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat	600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact	660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag	720
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag	765

<210> 150
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 150

ES 2 561 430 T3

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

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

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

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
130 135 140

Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Thr Lys Gln Gly
165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
180 185 190

Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys
225 230 235 240

Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 151

<211> 765

<212> ADN

<213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 151

```

tgcagcagcg gaggcggcgg tgctgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc      120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc      180
gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgtttcga ctttatccgt      240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa      300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaacc cgcacaaatc      360
gacagcctga taaaccaacg ctccttcctt gtcagcggtt tgggtggaga acataccgcc      420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat      480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccacca aacagggaca cggcaaaatc      540
gaacacttga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat      600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact      660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag      720
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765

```

5 <210> 152
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 152

```

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
 1           5           10           15
Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln

```

ES 2 561 430 T3

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

<210> 153
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 153

ES 2 561 430 T3

```

tgcggatcca gcggaggcgg cgggtgctgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca    60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgacgt ctttgacgct ggatcagttc    120

gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac    180
ggcgacagcc ttaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgttt cgactttatc    240
cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttgagaga gcggagagtt ccaaataac    300
aaacaggacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aatcaacaa ccccgacaaa    360
atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggtgg agaacatacc    420
gccttcaacc aactgccag cggaagacc gattatcacg gcaaagcatt cagctccgac    480
gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgcca ccaaacaggg acacggcaaa    540
atcgaacact tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg ccgccgccga actcaaagca    600
gatgaaaaat cacacgccgt cttttgggc gacacgcgct acggcagcga agaaaaaggc    660
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg    720
aagatagggg aaaaggttca cgaaatcggc atgccggca aacagtag    768

```

<210> 154
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 154

ES 2 561 430 T3

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

<210> 155
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 155

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caagggtcgg aaaaaactta tggaaacggc    180
gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaaggta gccgtttcga ctttatccgt    240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa    300
caggaccact ccgccgtcgt tgcctacag attgaaaaaa tcaacaacc cgacaaaatc    360
gacagcctga taaaccaacg ctcttcctt gtcagcggtt tgggtggaga acataccgcc    420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tadcaggca aagcattcag ctccgacgat    480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccacca aacagggaca cggcaaaatc    540
gaacacttga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat    600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact    660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag    720
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                      765

```

5

<210> 156

<211> 254

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

10

<400> 156

```

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

```


ES 2 561 430 T3

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
 20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
 35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
 50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
 65 70 75 80

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

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
 100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
 115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
 130 135 140

Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
 145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Thr Lys Gln Gly
 165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
 180 185 190

Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
 195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
 210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys
 225 230 235 240

Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245 250

<210> 157
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 157

ES 2 561 430 T3

tgcagcagcg gaggcggcgg tgctgcccgc gacatcggcg cggggcttgc cgatgacta	60
accgcaccgc tcgactataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc	120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaacggc	180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt	240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa	300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctatag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc	360
gacagcctga taaaccaacg ctcttctcct gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc	420
ttcaaccaac tgcccggcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat	480
gctggcggaa aactgacctt taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaaatc	540
gaacacctga aaacacccga gcaaaatgct gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat	600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggagac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact	660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgct caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag	720
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag	765

<210> 158

<211> 253

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 158

5

ES 2 561 430 T3

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

<210> 159
 <211> 768
 <212> ADN

ES 2 561 430 T3

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 159

tgcggatcca gcgaggcg cgggtgccc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca	60
ctaaccgcac cgctcgacta taaagacaaa agtttgagct ctttgacgct ggatcagtc	120
gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac	180
ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc	240
cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttgagga gcggagagtt ccaaataac	300
aaacaggacc actccgccgt cgttgcccta tagattgaaa aaatcaaca ccccgacaaa	360
atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggtgg agaacatacc	420
gccttcaacc aactgcccgg cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac	480
gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgccg ccaaacaggg acacggcaaa	540
atcgaacacc tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg ccgccgccga actcaaagca	600
gatgaaaaat cacacgccgt cttttgggc gacacgcgct acggcagcga agaaaaaggc	660
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gctcaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg	720
aagatagggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag	768

5

<210> 160

<211> 254

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

10

<400> 160

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

ES 2 561 430 T3

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgcgcccgc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgactataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc      120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc      180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt      240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa      300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctatag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc      360
gacagcctga taaaccaacg ctccctcctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc      420
ttcaaccaac tgcccggcgg caaagccgag taccacggca aagcattcag ctccgacgat      480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaaatc      540
gaacacctga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat      600
gaaaaatcac acgccgtcat ttggggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact      660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgct caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag      720
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765

```

<210> 162

<211> 253

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 162

ES 2 561 430 T3

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

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp Tyr Lys Asp Lys Ser Leu Gln
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

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

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Ile Glu Lys
100 105 110

Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe
115 120 125

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

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

Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His
165 170 175

Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala
180 185 190

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

Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu
210 215 220

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

Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 163
<211> 765
<212> ADN

ES 2 561 430 T3

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 163

```

tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc      120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc      180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt      240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa      300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc      360
gacagcctga taaaccgacg ctccttcctt gtcagcgggt tgggcggaga acataccgcc      420
ttcaaccaac tgcttgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat      480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaaatc      540
gaacacctga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat      600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact      660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag      720
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765

```

5

<210> 164

<211> 254

<212> PRT

10 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 164

```

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

```


ES 2 561 430 T3

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
 20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
 35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
 50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
 65 70 75 80

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

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
 100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Arg Arg Ser
 115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
 130 135 140

Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
 145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly
 165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
 180 185 190

Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
 195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
 210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys
 225 230 235 240

Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245 250

<210> 165
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 165

ES 2 561 430 T3

```

tgcggatcca gcggaggcgg cgggtgctgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca      60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagttc      120
gtcaggaaaa acgagaaaact gaagctggcg gcacaaggty cggaaaaaac ttatggaaac      180
ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc      240
cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttgagga gcggagagtt ccaaatatac      300
aaacaggacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aaatcaacaa ccccgacaaa      360
atcgacagcc tgataaacgg acgctccttc cttgtcagcg gtttgggagg agaacatacc      420
gccttcaacc aactgcctga cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac      480
gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgccg ccaaacaggg acacggcaaa      540
atcgaacacc tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg ccgccgccga actcaaagca      600
gatgaaaaat cacacgccgt cattttgggc gacacgcgct acggcagcga agaaaaaggc      660
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg      720
aagatagggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag      768

```

<210> 166

<211> 255

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 166

5

ES 2 561 430 T3

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

<210> 167
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 167

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgctg aaaaaactta tggaaacggc    180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt    240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa    300
caggaccact ccgccgtcgt tgcctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc    360
gacagcctga taaaccgacg ctccctcctt gtcagcgggt tgggcggaga acataccgcc    420
ttcaaccaac tgccctgacg caaagccgag taccacggca aagcattcag ctccgacgat    480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgcccca aacagggaca cggcaaaatc    540
gaacacctga aaacacccga gcaaaatgct gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat    600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact    660
taccacctcg cccctttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag    720
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                    765

```

5

<210> 168

<211> 254

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

10

<400> 168

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu

ES 2 561 430 T3

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

<210> 169

<211> 765

<212> ADN

<213> *Neisseria meningitidis*

5

ES 2 561 430 T3

<400> 169

tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgacta	60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc	120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcbg aaaaaactta tggaaacggc	180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcctcga ctttatccgt	240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa	300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaacc cgacaaaatc	360
gacagcctga taaaccaacg ctcttctctt gtcagcggtt tggcgggaga acataccgcc	420
ttcaaccaac tgcctgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat	480
gctggcggaa aactgacctt taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaaatc	540
gaacacctga aaacacccga gcaaaatgct gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat	600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggagac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact	660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtggag	720
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag	765

5 <210> 170
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 170

ES 2 561 430 T3

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

<210> 171
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 171

tgccgatcca	gctggaggcgg	cggtgtcgc	gccgacatcg	gcgcggggct	tgccgatgca	60
ctaaccgcac	cgctcgacca	taaagacaaa	agtttgacgt	ctttgacgct	ggatcagtc	120
gtcaggaaaa	acgagaaact	gaagctggcg	gcacaagggtg	cggaaaaaac	ttatggaaac	180
ggcgacagcc	tcaatacggg	caaattgaag	aacgacaagg	tcagccgctt	cgactttatc	240
cgtcaaatcg	aagtggacgg	gcagctcatt	accttgagga	gcggagagtt	ccaaatatac	300
aaacaggacc	actccgccgt	cgttgcccta	cagattgaaa	aatcaacaa	ccccgacaaa	360
atcgacagcc	tgataaacca	acgctccttc	cttgtcagcg	gtttgggagg	agaacatacc	420
gccttcaacc	aactgcctga	cggcaaagcc	gagtatcacg	gcaaagcatt	cagctccgac	480
gatgctggcg	gaaaactgac	ctataccata	gatttcgccg	ccaaacaggg	acacggcaaa	540
atcgaacacc	tgaaaacacc	cgagcaaaat	gtcgagcttg	ccgccccga	actcaaagca	600
gatgaaaaat	cacacgccgt	cattttgggc	gacacgcgct	acggcagcga	agaaaaaggc	660
acttaccacc	tcgccctttt	cggcgaccgc	gccaagaaa	tcgccggctc	ggcaaccgtg	720
gagatagggg	aaaaggttca	cgaaatcggc	atcgccggca	aacagtag		768

5 <210> 172
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 172

ES 2 561 430 T3

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

<210> 173

<211> 765

<212> ADN

<213> *Neisseria meningitidis*

5

ES 2 561 430 T3

<400> 173

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc      120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgctg aaaaaactta tggaaacggc      180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt      240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa      300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaacct cgacaaaatc      360
gacagcctga taaaccaacg ctcttcctt gtcagcgggt tgggaggaga acataccgcc      420
ttcaaccaac tgccctgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat      480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaaaatc      540
gaacacctga aaacacccga gcaaaatgct gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat      600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact      660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtggag      720
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765

```

5 <210> 174
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 174

ES 2 561 430 T3

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

<210> 175
<211> 768
<212> ADN
<213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 175

tgcagcagcg	gaggcggcgg	tgtcgccgcc	gacatcggcg	cggtgcttgc	cgatgcaacta	60
accgcaccgc	tcgaccataa	agacaaaagt	ttgcagtctt	tgacgctgga	tcagtccgtc	120
aggaaaaacg	agaaactgaa	gctggcggca	caaggtgcgg	aaaaaactta	tggaaacggc	180
gacagcctca	atacgggcaa	attgaagaac	gacaaggcca	gccgcttcga	ctttatccgt	240
caaatcgaag	tggacgggca	gctcattacc	ttggagagcg	gagagttcca	agtgtacaaa	300
caaagccatt	ccgccttaac	cgcccttcag	accgagcaag	tacaagattc	ggagcattca	360
gggaagatgg	ttgcgaaacg	ccagttcaga	atcggcgata	tagcgggtga	acatacatct	420
tttgacaagc	ttcccgaagg	cggcagggcg	acatatcgcg	ggacggcatt	cggttcagac	480
gatgccagtg	gaaaactgac	ctacaccata	gatttcgccg	ccaagcaggg	acacggcaaa	540
atcgaacatt	tgaaatcgcc	agaactcaat	gttgacctgg	ccgcctccga	tatcaagccg	600
gataaaaaac	gccatgccgt	catcagcggc	tccgtccttt	acaaccaagc	cgagaaaggc	660
agttactctc	taggcatctt	tggcgggcaa	gcccaggaag	ttgccggcag	cgcagaagtg	720
gaaaccgcaa	acggcatacg	ccatatcggt	cttgccgcca	agcagtaa		768

5 <210> 176
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 176

ES 2 561 430 T3

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

<210> 177
 <211> 771
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 177

```

tgcggatcca gcggaggcgg cgggtgcgcc gccgacatcg gcgcggtgct tgccgatgca      60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgacgt ctttgacgct ggatcagtcc      120
gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggt cggaaaaaac ttatggaaac      180
ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc      240
cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttggaga gcggagagtt ccaagtgtac      300
aaacaaagcc attccgcctt aaccgccctt cagaccgagc aagtacaaga ttcggagcat      360
tcagggaaga tggttgcgaa acgccagttc agaatcggcg atatagcggg tgaacataca      420
tcttttgaca agcttcccga aggcggcagg gcgacatata gcgggacggc attcggttca      480
gacgatgcca gtggaaaact gacctacacc atagatttcg ccgccaagca gggacacggc      540
aaaatcgaac atttgaaatc gccagaactc aatgttgacc tggccgcctc cgatatcaag      600
ccggataaaa aacgccatgc cgtcatcagc ggttccgtcc tttacaacca agccgagaaa      660
ggcagttact ctctaggcat ctttggcggg caagcccagg aagttgccgg cagcgcagaa      720
gtggaaccg caaacggcat acgccatata ggtcttgccg ccaagcagta a              771

```

5 <210> 178
 <211> 256
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 178

ES 2 561 430 T3

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

<210> 179
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 179

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggtgcttgc cgatgcacta	60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc	120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc	180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt	240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca agtgtacaaa	300
caaagccatt ccgccttaac cgcccttcag accgagcaag tacaagattc ggagcattca	360
gggaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgata tagcgggtga acatacatct	420
tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatcgcg ggacggcatt cggttcagac	480
gatgccagtg gaaaactgac ctacaccata gatttcgccg ccaagcaggg acacggcaaa	540
atcgaacatt tgaaatcgcc agaactcaat gttgacctgg ccgcctccga tatcaagccg	600
gataaaaaac gccatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaggc	660
agttactctc taggcatctt tggcgggcaa gccaggaag ttgccggcag cgcagaagtg	720
gaaaccgcaa acggcatacg ccatatcggg cttgccgcca agcagtaa	768

5 <210> 180
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 180

ES 2 561 430 T3

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

<210> 181
<211> 747
<212> ADN
<213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 181

```

tgcagcagcg gagggggtgg tgtcgccgcc gacatcgggtg cggggcttgc cgatgcaacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgctc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tgaaacgggt    180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtca gccgtttcga ctttatccgc    240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagtg gagagttcca agtatacaaaa    300
caaagccatt ccgccttaac cgcctttcag accgagcaaa tacaagattc ggagcattcc    360
gggaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcgggcca acatacatct    420
tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac    480
gatgccggcg gaaaactgac ctacaccata gatttcgccg ccaagcaggg aaacggcaaa    540
atcgaacatt tgaaatcgcc agaactcaat gtcgacctgg ccgccgccga tatcaagccg    600
gatggaaaac gccatgccgt catcagcgggt tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaggc    660
agttactccc tcggtatctt tggcggaaaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg    720
aaaaccgtaa acggcatacg ccatatc                                     747
    
```

5 <210> 182
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 182

```

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

ES 2 561 430 T3

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu
 130 135 140
 Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp
 145 150 155 160
 Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln
 165 170 175
 Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp
 180 185 190
 Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile
 195 200 205
 Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu
 210 215 220
 Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val
 225 230 235 240
 Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile
 245

5

<210> 183
 <211> 750
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 183

tgcggatcca gcggaggggg tgggtgctgcc gccgacatcg gtgcggggct tgccgatgca 60
 ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa ggtttgcagt ctttgacgct ggatcagtc 120
 gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaaggtg cggaaaaaac ttatggaac 180
 ggtgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgttt cgactttatc 240
 cgccaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttgagaga gtggagagtt ccaagtatac 300
 aaacaaagcc attccgcctt aaccgccttt cagaccgagc aaatacaaga ttcggagcat 360
 tccgggaaga tggttgcaaa acgccagttc agaatcggcg acatagcggg cgaacataca 420
 tcttttgaca agcttcccga aggcggcagg gcgacatata gcgggacggc gttcggttca 480
 gacgatgccg gcggaaaact gacctacacc atagatttcg ccgccaagca gggaaacggc 540
 aaaatcgaac atttgaaatc gccagaactc aatgtcgacc tggccgccgc cgatatcaag 600
 ccggatggaa aacgccatgc cgtcatcagc ggttccgtcc ttacaacca agccgagaaa 660
 ggcagttact ccctcggat ctttggcgga aaagcccagg aagttgccgg cagcgcggaa 720
 gtgaaaaccg taaacggcat acgcatatc 750

10

<210> 184
 <211> 250
 <212> PRT

ES 2 561 430 T3

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 184

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

ES 2 561 430 T3

<210> 185
 <211> 747
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 185

```

atgagcagcg gagggggtgg tgtcgccgcc gacatcgggtg cggggcttgc cgatgacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggt    180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtca gccgtttcga ctttatccgc    240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagtg gagagttcca agtatacaaa    300
caaagccatt ccgccttaac cgcctttcag accgagcaaa tacaagattc ggagcattcc    360
gggaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcgggcga acatacatct    420
tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac    480
gatgccggcg gaaaactgac ctacaccata gatttcgccg ccaagcaggg aaacggcaaa    540
atcgaacatt tgaaatcgcc agaactcaat gtcgacctgg ccgccgccga tatcaagccg    600
gatggaaaac gccatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaggc    660
agttactccc tcggtatctt tggcggaaaa gcccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg    720
aaaaccgtaa acggcatacg ccatatc                                     747
    
```

10 <210> 186
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

15 <400> 186

ES 2 561 430 T3

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

5 <210> 187
<211> 747
<212> ADN
<213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 187

```

tgcagcagcg gagggggtgg tgtcgccgcc gacatcggtg cggggcttgc cgatgcacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgctg aaaaaactta tggaaacggt    180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaagggtca gccgtttcga ctttatccgc    240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagtg gagagtcca agtatacaaa    300
caaagccatt ccgccttaac cgcctttcag accgagcaaa tacaagattc ggagcattcc    360
gggaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcgggcca acatacatct    420
tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac    480
gatgccggcg gaaaactgac ctacaccata gatttcgccg ccaagcaggg aaacggcaaa    540
atcgaacatt tgaaatcgcc agaactcaat gtcgacctgg ccgccgccga tatcaagccg    600
gatggaaaac gccatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaggc    660
agttactccc tcggtatctt tggcggaaaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg    720
aaaaccgtaa acggcatacg ccatatc                                     747

```

5 <210> 188
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 188

ES 2 561 430 T3

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

<210> 189
 <211> 750
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 189

```

tgcggatcca gcggaggggg tgggtgcgcc gccgacatcg gtgcggggct tgccgatgca      60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa ggtttgacgt ctttgacgct ggatcagtcc      120
gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggt cggaaaaaac ttatggaaac      180
ggtgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgttt cgactttatc      240
cgccaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttgaga gtggagagtt ccaagtatac      300
aaacaaagcc attccgcctt aaccgccttt cagaccgagc aaatacaaga ttcggagcat      360
tccggaaga tggttgcgaa acgccagttc agaatcggcg acatagcggg cgaacataca      420
tcttttgaca agcttcccga aggcggcagg gcgacatate gcgggacggc gttcggttca      480
gacgatgccg gcggaaaact gacctacacc atagatttcg ccgccaagca gggaaacggc      540
aaaatcgaac atttgaaatc gccagaactc aatgtcgacc tggccgcccg cgatatcaag      600
ccggatggaa aacgccatgc cgtcatcagc ggttccgtcc tttacaacca agccgagaaa      660
ggcagttact ccctcggat ctttggcgga aaagcccagg aagttgcccg cagcgcggaa      720
gtgaaaaccg taaacggcat acgccatatac                                     750
    
```

5 <210> 190
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 190

```

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

ES 2 561 430 T3

Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys
 130 135 140
 Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser
 145 150 155 160
 Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys
 165 170 175
 Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val
 180 185 190
 Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val
 195 200 205
 Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser
 210 215 220
 Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu
 225 230 235 240
 Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile
 245 250

5

<210> 191
 <211> 747
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 191

atgagcagcg gagggggtgg tgtcgccgcc gacatcggtg cggggcttgc cgatgcacta 60
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc 120
 aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgctg aaaaaactta tggaaacggt 180
 gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtca gccgtttcga ctttatccgc 240
 caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagtg gagagttcca agtatacaaa 300
 caaagccatt ccgccttaac cgcctttcag accgagcaaa tacaagattc ggagcattcc 360
 gggaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcgggcca acatacatct 420
 tttgacaagc tccccgaagg cggcagggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac 480
 gatgccggcg gaaaactgac ctacaccata gatttcgccg ccaagcaggg aaacggcaaa 540
 atcgaacatt tgaatcgcc agaactcaat gtcgacctgg ccgccgccga tatcaagccg 600
 gatggaaaac gccatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaaccaagc cgagaaggc 660
 agttactccc tcggtatctt tggcggaaaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg 720
 aaaaccgtaa acggcatatc ccatatc 747

10

<210> 192
 <211> 249
 <212> PRT

ES 2 561 430 T3

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 192

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

ES 2 561 430 T3

<210> 193
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 193

tgcagcagcg gagggggtgg tgtcgccgcc gacatcgggtg cggggcttgc cgatgcacta	60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc	120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgctg aaaaaactta tggaaacggt	180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtca gccgtttcga ctttatccgc	240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagtg gagagttcca agtatacaaa	300
caaagccatt ccgccttaac cgcctttcag accgagcaaa tacaagattc ggagcattcc	360
gggaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcgggcca acatacatct	420
tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac	480
gatgccggcg gaaaactgac ctacaccata gatttcgccg ccaagcaggg aaacggcaaa	540
atcgaacatt tgaaatcgcc agaactcaat gtcgacctgg ccgccgccga tatcaagccg	600
gatggaaaac gccatgccgt catcagcgggt tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaggc	660
agttactccc tcggtatctt tggcggaaaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg	720
aaaaccgtaa acggcatacg ccatatcggc cttgccgcca agcaataa	768

10

<210> 194
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

15

<400> 194

ES 2 561 430 T3

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

5 <210> 195
 <211> 771
 <212> ADN

ES 2 561 430 T3

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 195

5
tgcggatcca gcggaggggg tgggtgcgcc gccgacatcg gtgcggggct tgccgatgca 60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa ggtttgcagt ctttgacgct ggatcagtcc 120
gtcaggaaaa acgagaaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac 180
ggtgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgttt cgactttatc 240
cgccaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttggaga gtggagagtt ccaagtatac 300
aaacaaagcc attccgcctt aaccgccttt cagaccgagc aaatacaaga ttcggagcat 360
tccgggaaga tggttgcgaa acgccagttc agaatcggcg acatagcggg cgaacataca 420
tcttttgaca agcttcccgga aggcggcagg gcgacatata gcgggacggc gttcggttca 480
gacgatgccg gcggaaaact gacctacacc atagatttcg ccgccaagca gggaaacggc 540
aaaatcgaac atttgaaatc gccagaactc aatgtcgacc tggccgccgc cgatatcaag 600
ccggatggaa aacgccatgc cgtcatcagc ggttccgtcc tttacaacca agccgagaaa 660
ggcagttact ccctcggtat ctttggcgga aaagcccagg aagttgccgg cagcgcggaa 720
gtgaaaaccg taaacggcat acgccatata ggccttgccg ccaagcaata a 771

<210> 196

<211> 256

<212> PRT

10 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 196

ES 2 561 430 T3

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

<210> 197

<211> 768

<212> ADN

<213> *Neisseria meningitidis*

5

ES 2 561 430 T3

<400> 197

```

atgagcagcg gagggggtgg tgtcgccgcc gacatcgggtg cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc      120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgctg aaaaaactta tggaaacggt      180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtca gccgtttcga ctttatccgc      240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagtg gagagtcca agtatacaaa      300
caaagccatt ccgccttaac cgcctttcag accgagcaaa tacaagattc ggagcattcc      360
gggaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcgggcca acatacatct      420
tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac      480
gatgccggcg gaaaactgac ctacaccata gatttcgccg ccaagcaggg aaacggcaaa      540
atcgaacatt tgaaatcgcc agaactcaat gtcgacctgg ccgccgccga tatcaagccg      600
gatggaaaac gccatgccgt catcagcgggt tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaggc      660
agttactccc tcggtatctt tggcggaaaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg      720
aaaaccgtaa acggcatacg ccatatcggc cttgccgcca agcaataa      768

```

5

<210> 198

<211> 255

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

10

<400> 198

```

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

```


ES 2 561 430 T3

Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln
 115 120 125
 Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu
 130 135 140
 Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp
 145 150 155 160
 Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln
 165 170 175
 Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp
 180 185 190
 Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile
 195 200 205
 Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu
 210 215 220
 Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val
 225 230 235 240
 Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245 250 255

<210> 199
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 199

5

tgcagcagcg gaggggtgg tgctgccgcc gacatcgggtg cggggcttgc cgatgcacta 60
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc 120
 aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggt 180
 gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaagggtca gccgtttcga ctttatccgc 240
 caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagtg gagagttcca agtatacaaa 300
 caaagccatt ccgccttaac cgcctttcag accgagcaaa tacaagattc ggagcattcc 360
 gggaaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcggggcga acatacatct 420
 tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac 480
 gatgccggcg gaaaactgac ctacaccata gatttcgccg ccaagcaggg aaacggcaaa 540
 atcgaacatt tgaaatcgcc agaactcaat gtcgacctgg ccgccgccga tatcaagccg 600
 gatggaaaac gccatgccgt catcagcgggt tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaggc 660
 agttactccc tcggtatctt tggcggaaaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg 720
 aaaaccgtaa acggcatacg ccatatcggc cttgccgccca agcaataa 768

10

<210> 200
<211> 255
<212> PRT
<213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 200

ES 2 561 430 T3

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

<210> 201
 <211> 771
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 201

```

tgcggatcca gcggaggggg tgggtgctgcc gccgacatcg gtgcggggct tgccgatgca      60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa ggtttgcagt ctttgacgct ggatcagttcc      120
gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaaggtg cggaaaaaac ttatggaaac      180
ggtgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgttt cgactttatc      240
cgccaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttgagaga gtggagagtt ccaagtatac      300
aaacaaagcc attccgcctt aaccgccttt cagaccgagc aaatacaaga ttcggagcat      360
tccgggaaga tggttgcaa acgccagttc agaatcggcg acatagcggg cgaacataca      420
tcttttgaca agcttcccga aggcggcagg gcgacatata gcgggacggc gttcggttca      480
gacgatgccg gcggaaaact gacctacacc atagatttcg ccgccaagca gggaaacggc      540
aaaatcgaac atttgaaatc gccagaactc aatgtcgacc tggccgccgc cgatatcaag      600
ccggatggaa aacgccatgc cgtcatcagc ggttccgtcc tttacaacca agccgagaaa      660
ggcagttact ccctcgggat ctttggcgga aaagcccagg aagttgccgg cagcgcggaa      720
gtgaaaaccg taaacggcat acgccatata ggccttgccg ccaagcaata a              771
    
```

5 <210> 202
 <211> 256
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 202

```

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

Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu
 20              25      30

Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys
 35              40      45

Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu
 50              55      60

Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile
 65              70      75      80

Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu
 85              90      95

Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr
 100             105      110
    
```

ES 2 561 430 T3

Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg
 115 120 125
 Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys
 130 135 140
 Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser
 145 150 155 160
 Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys
 165 170 175
 Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val
 180 185 190
 Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val
 195 200 205
 Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser
 210 215 220
 Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu
 225 230 235 240
 Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245 250 255

<210> 203
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 203

atgagcagcg gagggggtgg tgtcgccgcc gacatcggtg cggggcttgc cgatgcacta 60
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc 120
 aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggt 180
 gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtca gccgtttcga ctttatccgc 240
 caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagtg gagagttcca agtatacaaa 300
 caaagccatt ccgccttaac cgcctttcag accgagcaaa tacaagattc ggagcattcc 360
 gggaaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcgggca acatacatct 420
 tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac 480
 gatgccggcg gaaaactgac ctacaccata gatttcgccg ccaagcaggg aaacggcaaa 540
 atcgaacatt tgaaatcgcc agaactcaat gtcgacctgg ccgccccga tatcaagccg 600
 gatggaaaac gccatgccgt catcagcgggt tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaggc 660
 agttactccc tcggtatctt tggcggaaaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg 720
 aaaaccgtaa acggcatacg ccatatcggc cttgccgcca agcaataa 768

10

<210> 204
<211> 255
<212> PRT
<213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 204

ES 2 561 430 T3

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

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

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

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu
100 105 110

Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln
115 120 125

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu
130 135 140

Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp
145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln
165 170 175

Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp
180 185 190

Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile
195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu
210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val
225 230 235 240

Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln

245

250

255

<210> 205
<211> 768
<212> ADN
<213> *Neisseria meningitidis*

5

ES 2 561 430 T3

<400> 205

```

tgcagcagcg gaggggtgg tgctgccgcc gacatcgggtg cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc      120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgctg aaaaaactta tggaaacggt      180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgtttcga ctttatccgc      240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagtg gagagtcca agtatacaaaa      300
caaagccatt ccgccttaac cgcctttcag accgagcaaa tacaagattc ggagcattcc      360
gggaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcgggcca acatacatct      420
tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatcgcg ggacggcgtt cggttcagac      480
gatgccggcg gaaaactgac ctacaccata gatttcgccg ccaagcaggg aaacggcaaaa      540
atcgaacatt tgaatcgcc agaactcaat gtcgacctgg ccgccgccga tatcaagccg      600
gatggaaaac gccatgccgt catcagcgggt tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaggc      660
agttactccc tcggtatctt tggcggaaaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg      720
aaaaccgtaa acggcatacg ccatatcggc cttgccgcca agcaataa                    768

```

5 <210> 206
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 206

```

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

```


ES 2 561 430 T3

Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln
 115 120 125

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu
 130 135 140

Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp
 145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln
 165 170 175

Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp
 180 185 190

Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile
 195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu
 210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val
 225 230 235 240

Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245 250 255

<210> 207
 <211> 771
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 207

5

tgcgatcca gcgaggggg tggtgtcgcc gccgacatcg gtgcggggct tgccgatgca 60
 ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa ggtttgcagt ctttgacgct ggatcagtc 120
 gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggt cggaaaaaac ttatggaac 180
 ggtgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgttt cgactttatc 240
 cgccaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttgagga gtggagagtt ccaagtatac 300
 aaacaaagcc attccgcctt aaccgccttt cagaccgagc aaatacaaga ttcggagcat 360
 tccgggaaga tggttgcgaa acgccagttc agaatcggcg acatagcggg cgaacataca 420
 tcttttgaca agcttcccgaggcggcagg gcgacatata gcgggacggc gttcggttca 480
 gacgatgccg gcggaaaact gacctacacc atagatttcg ccgccaagca gggaaacggc 540
 aaaatcgaac atttgaaatc gccagaactc aatgtcgacc tggccgccgc cgatatcaag 600
 ccggatggaa aacgccatgc cgatcatcagc ggttccgtcc tttacaacca agccgagaaa 660
 ggcagttact ccctcgggat ctttggcgga aaagcccagg aagttgccgg cagcgcggaa 720
 gtgaaaaccg taaacggcat acgccatata ggccttgccc ccaagcaata a 771

10

<210> 208
<211> 256
<212> PRT
<213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 208

ES 2 561 430 T3

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

<210> 209
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 209

```

atgagcagcg gagggggtgg tgtcgccgcc gacatcgggtg cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc      120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caagggtcgg aaaaaactta tggaaacggt      180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaagggtca gccgtttcga ctttatccgc      240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagtg gagagttcca agtatacaaa      300
caaagccatt ccgccttaac cgcctttcag accgagcaaa tacaagattc ggagcattcc      360
gggaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcggggca acatacatct      420
tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac      480
gatgccggcg gaaaactgac ctacaccata gatttcgccg ccaagcaggg aaacggcaaa      540
atcgaacatt tgaaatcgcc agaactcaat gtcgacctgg ccgccgccga tatcaagccg      600
gatggaaaac gccatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaggg      660
agttactccc tcggtatctt tggcggaaaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg      720
aaaaccgtaa acggcatacg ccatatcggc cttgccgcca agcaataa      768

```

5 <210> 210
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 210

```

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

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln
                20                      25                      30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
                35                      40                      45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
 50                      55                      60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65                      70                      75                      80

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

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu

```

ES 2 561 430 T3

			100						105						110
Gln	Ile	Gln	Asp	Ser	Glu	His	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	Lys	Arg	Gln
		115					120					125			
Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	Asp	Lys	Leu
	130					135					140				
Pro	Glu	Gly	Gly	Arg	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly	Ser	Asp
145					150					155					160
Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln
				165					170					175	
Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	Asn	Val	Asp
			180					185					190		
Leu	Ala	Ala	Ala	Asp	Ile	Lys	Pro	Asp	Gly	Lys	Arg	His	Ala	Val	Ile
		195					200					205			
Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Ala	Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr	Ser	Leu
	210					215					220				
Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Lys	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu	Val
225					230					235					240
Lys	Thr	Val	Asn	Gly	Ile	Arg	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	Gln	
				245					250					255	

<210> 211
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

 <400> 211

5

ES 2 561 430 T3

```

tgcagcagcg gagggggtgg tgtcgccgcc gacatcgggtg cggggcttgc cgatgcacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgctg aaaaaactta tggaaacggt    180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgtttcga ctttatccgc    240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagtg gagagtcca agtatacaaaa    300
caaagccatt ccgccttaac cgcttttcag accgagcaaa tacaagattc ggagcattcc    360
gggaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcgggcca acatacatct    420
tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac    480
gatgccggcg gaaaactgac ctacaccata gatttcgccg ccaagcaggg aaacggcaaaa    540
atcgaacatt tgaaatgcc agaactcaat gtcgacctgg ccgccgccga tatcaagccg    600
gatggaaaac gccatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaggc    660
agttactccc tcggtatctt tggcgaaaaa gcccgagaag ttgccggcag cgcggaagtg    720

aaaaccgtaa acggcatacg ccatatcggg cttgccgcca agcagtaa    768

```

<210> 212

<211> 255

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 212

5

ES 2 561 430 T3

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

<210> 213
 <211> 771
 <212> ADN

ES 2 561 430 T3

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 213

5 tgcggatcca gcggaggggg tgggtgctgcc gccgacatcg gtgcggggct tgccgatgca 60
 ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa ggtttgacgt ctttgacgct ggatcagtcc 120
 gtcaggaaaa acgagaaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac 180
 ggtgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgttt cgactttatc 240
 cgccaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttgagaga gtggagagtt ccaagtatac 300
 aaacaaagcc attccgcctt aaccgccttt cagaccgagc aaatacaaga ttcggagcat 360
 tccgggaaga tggttgcaa acgccagttc agaatcggcg acatagcggg cgaacataca 420
 tcttttgaca agcttcccga aggcggcagg gcgacatata gcgggacggc gttcggttca 480
 gacgatgccg gcggaaaact gacctacacc atagatttcg ccgccaagca gggaaacggc 540
 aaaatcgaac atttgaaatc gccagaactc aatgtcgacc tggccgccgc cgatatcaag 600
 ccggatggaa aacgccatgc cgatcatcagc ggttccgtcc tttacaacca agccgagaaa 660
 ggcagttact ccctcgggat ctttggcgga aaagcccagg aagttgccgg cagcgcggaa 720
 5 gtgaaaaccg taaacggcat acgccatata ggtcttgccg ccaagcagta a 771

<210> 214

<211> 256

<212> PRT

10 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 214

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

ES 2 561 430 T3

Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr
 100 105 110
 Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg
 115 120 125
 Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys
 130 135 140
 Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser
 145 150 155 160
 Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys
 165 170 175
 Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val
 180 185 190
 Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val
 195 200 205
 Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser
 210 215 220
 Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu
 225 230 235 240
 Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245 250 255

<210> 215

<211> 768

<212> ADN

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 215

5

ES 2 561 430 T3

```

atgagcagcg gagggggtgg tgtcgccgcc gacatcgggtg cggggcttgc cgatgcaacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaaggt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcctgc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgctg aaaaaactta tggaaacggt    180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtca gccgtttcga ctttatccgc    240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagtg gagagtcca agtatacaaa    300
caaagccatt ccgccttaac cgcctttcag accgagcaaa tacaagattc ggagcattcc    360
gggaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcgggcga acatacatct    420
tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac    480
gatgccggcg gaaaactgac ctacaccata gatttcgccg ccaagcaggg aaacggcaaa    540
atcgaacatt tgaatcgcc agaactcaat gtcgacctgg ccgccccga tatcaagccg    600
gatggaaaac gccatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaggc    660
agttactccc tcggtatctt tggcggaaaa gccccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg    720

aaaaccgtaa acggcatacg ccatatcggg cttgccgcca agcagtaa                    768

```

<210> 216

<211> 255

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 216

5

ES 2 561 430 T3

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

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

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

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu
100 105 110

Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln
115 120 125

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu
130 135 140

Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp
145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln
165 170 175

Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp
180 185 190

Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile
195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu
210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val
225 230 235 240

Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245 250 255

<210> 217
<211> 768
<212> ADN
<213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 217

```

    tgcagcagcg gagggggcgg tgtcgccgcc gacatcggtg cggggcttgc cgatgcacta    60
    accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc    120
    aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgctg aaaaaactta tgaaacggc    180
    gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtca gccgcttcga ctttatccgt    240
    caaatcgaag tggacaggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca agtgtacaaa    300
    caaagccatt ccgccttaac cgcccttcag accgagcaag tacaagactc ggagcattcc    360
    ggggaagatg ttgcgaaacg tcagttcaga atcggcgaca tagcgggtga acatacatct    420
    tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac    480
    gatgccggcg gaaaactgat ttacaccata gatttcgccg ctaagcaggg acacggtaaa    540
    atcgaacatt tgaaatcgcc agaactcaat gtcgacctgg ccgccgccga tatcaagccg    600
    gatgaaaaac accatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaggc    660
    agttactccc tcggtatctt tggcggaaaa gcccggaag ttgccggcag cgcggaagtg    720
    aaaaccgtaa acggtatagc ccatatcggc cttgccgcca agcaataa                768
  
```

5

<210> 218

<211> 255

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

10

<400> 218

```

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

ES 2 561 430 T3

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu
 100 105 110

Gln Val Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln
 115 120 125

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu
 130 135 140

Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp
 145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Ile Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln
 165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp
 180 185 190

Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Glu Lys His His Ala Val Ile
 195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu
 210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val
 225 230 235 240

Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245 250 255

<210> 219
 <211> 771
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 219

ES 2 561 430 T3

```

tgcggatcca gcggaggggg cgggtgctgcc gccgacatcg gtgcggggct tgccgatgca    60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa ggtttgacgt ctttgacgct ggatcagtcc    120
gtcaggaaaa acgagaaaact gaagctggcg gcacaagggt cggaaaaaac ttatggaaac    180
ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc    240
cgtcaaatcg aagtggacag gcagctcatt accttgagaga gcggagagtt ccaagtgtac    300
aaacaaagcc attccgcctt aaccgccctt cagaccgagc aagtacaaga ctcggagcat    360
tccgggaaga tggttgcgaa acgtcagttc agaatcggcg acatagcggg tgaacataca    420
tcttttgaca agcttcccga aggcggcagg gcgacatata gcgggacggc gttcggttca    480
gacgatgccg gcggaaaact gatttacacc atagatttcg ccgctaagca gggacacggg    540
aaaatcgaac atttgaaatc gccagaactc aatgtcgacc tggccgccgc cgatatcaag    600
ccggatgaaa aacacccatgc cgtcacacgc ggttccgtcc tttacaacca agccgagaaa    660

ggcagttact ccctcgggat ctttggcgga aaagcccagg aagttgccgg cagcgcggaa    720
gtgaaaaccg taaacgggat acgccatata ggccttgccg ccaagcaata a            771

```

<210> 220
 <211> 256
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 220

5

ES 2 561 430 T3

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

<210> 221
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 221

```

atgagcagcg gagggggcgg tgtcgccgcc gacatcggtg cggggcttgc cgatgacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc    180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtca gccgcttcga ctttatccgt    240
caaatcgaag tggacaggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca agtgtacaaa    300
caaagccatt ccgccttaac cgcccttcag accgagcaag tacaagactc ggagcattcc    360
gggaagatgg ttgcgaaacg tcagttcaga atcggcgaca tagcgggtga acatacatct    420
ttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatcgcg ggacggcgtt cggttcagac    480
gatgccggcg gaaaactgat ttacaccata gatttcgccg ctaagcaggg acacggtaaa    540
atcgaacatt tgaaatcgcc agaactcaat gtcgacctgg ccgccgccga tatcaagccg    600
gatgaaaaac accatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaggc    660
agttactccc tcggtatctt tggcggaaaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg    720
aaaaccgtaa acggtatacg ccatatcggc cttgccgcca agcaataa                768

```

5 <210> 222
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 222

```

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

```


ES 2 561 430 T3

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu
 100 105 110

Gln Val Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln
 115 120 125

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu
 130 135 140

Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp
 145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Ile Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln
 165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp
 180 185 190

Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Glu Lys His His Ala Val Ile
 195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu
 210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val
 225 230 235 240

Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245 250 255

<210> 223
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 223

ES 2 561 430 T3

tgacgcagcg gagggggcgg tgtcgccgcc gacatcgggtg cggggcttgc cgatgcacta	60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt taacgctgga tcagtccgtc	120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc	180
gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaaggtea gccgcttcga ctttatccgt	240
caaatcgaag tggacgggaa gctcattacc ttggagagcg gagagtcca agtgtacaaa	300
caaagccatt ccgcttaac cgcccttcag accgagcaag tacaagactc ggaggattcc	360
gggaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcgggcga acatacatct	420
tttgacaagc ttcccaaagg cggcagtgcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac	480
gatgctggcg gaaaactgac ctatactata gatttcgccg ccaagcaggg acacggcaaa	540
atcgaacatt tgaaatcgcc cgaactcaat gtcgagcttg ccaccgccta tatcaagccg	600
gatgaaaaac gccatgccgt tadcagcggg tccgtccttt acaaccaaga cgagaaaggc	660
agttactccc tcggtatctt tggcgggcaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg	720
gaaaccgcaa acggcataca ccatatcggg cttgccgcca agcagtaa	768

<210> 224
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 224

5

ES 2 561 430 T3

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

<210> 225

<211> 771

<212> ADN

<213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 225

```

tgcggatcca gcgagggggg cgggtgctgcc gccgacatcg gtgcggggct tgccgatgca    60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa ggtttgagcgt ctttaacgct ggatcagttcc    120
gtcaggaaaa acgagaaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac    180
ggcgacagcc ttaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc    240
cgtcaaatcg aagtggacgg gaagctcatt accttgagaga gcgagagatt ccaagtgtac    300
aaacaaagcc attccgcctt aaccgccctt cagaccgagc aagtacaaga ctccggaggat    360
tccgggaaga tggttgcaa acgccagttc agaatcggcg acatagcggg cgaacataca    420
tcttttgaca agcttcccaa aggcggcagc gcgacatata gcgggacggc gttcggttca    480
gacgatgctg gcggaaaact gacctatact atagatttcg ccgccaagca gggacacggc    540
aaaatcgaac atttgaaatc gcccgaaact aatgtcgagc ttgccaccgc ctatatcaag    600
ccggatgaaa aacgccatgc cgttatcagc ggttccgtcc ttacaacca agacgagaaa    660
ggcagttact ccctcgggat ctttggcggg caagcccagg aagttgccgg cagcgcggaa    720
gtggaaaccg caaacggcat acaccatata ggtcttgccg ccaagcagta a          771
    
```

5 <210> 226
 <211> 256
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 226

```

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

ES 2 561 430 T3

				85					90					95			
Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Leu	Gln	Thr		
			100					105					110				
Glu	Gln	Val	Gln	Asp	Ser	Glu	Asp	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	Lys	Arg		
		115					120					125					
Gln	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	Asp	Lys		
	130					135					140						
Leu	Pro	Lys	Gly	Gly	Ser	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly	Ser		
145					150					155					160		
Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys		
				165					170					175			
Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	Asn	Val		
			180					185					190				
Glu	Leu	Ala	Thr	Ala	Tyr	Ile	Lys	Pro	Asp	Glu	Lys	Arg	His	Ala	Val		
		195					200					205					
Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Asp	Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr	Ser		
	210					215					220						
Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Gln	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu		
225					230					235					240		
Val	Glu	Thr	Ala	Asn	Gly	Ile	His	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	Gln		
				245					250					255			

<210> 227
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 227

5

ES 2 561 430 T3

```

atgagcagcg gagggggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt taacgctgga tcagtccgtc      120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggcgcgg aaaaaactta tggaaacggc      180
gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt      240
caaatcgaag tggacgggaa gctcattacc ttggagagcg gagagtcca agtgtacaaa      300
caaagccatt ccgccttaac cgcccttcag accgagcaag tacaagactc ggaggattcc      360
gggaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcgggcca acatacatct      420
tttgacaagc ttcccaaagg cggcagtgcg acatatcgcg ggacggcgtt cggttcagac      480
gatgctggcg gaaaactgac ctatactata gatttcgccg ccaagcaggg acacggcaaa      540
atcgaacatt tgaaatcgcc cgaactcaat gtcgagcttg ccaccgccta tatcaagccg      600

gatgaaaaac gccatgccgt tatcagcggg tccgtccttt acaaccaaga cgagaaaggc      660
agttactccc tcggtatctt tggcgggcaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg      720
gaaaccgcaa acggcataca ccatatcggt cttgccgcca agcagtaa                    768

```

<210> 228
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

 <400> 228

5

ES 2 561 430 T3

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

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Lys Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe
85 90 95

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu
100 105 110

Gln Val Gln Asp Ser Glu Asp Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln
115 120 125

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu
130 135 140

Pro Lys Gly Gly Ser Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp
145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln
165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu
180 185 190

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

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu
210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val
225 230 235 240

Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245 250 255

<210> 229

<211> 768

<212> ADN

<213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 229

```

tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc    180
gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgtttcga ctttatccgt    240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca agtgtacaaa    300
caaagccatt ccgccttaac cgcccttcag accgagcaag aacaagatcc agagcattcc    360
gggaagatgg ttgcgaaacg ccggttcaaa atcggcgaca tagcgggcga acatacatct    420
tttgacaagc ttcccaaaga cgctcatggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac    480
gatgccggcg gaaaactgac ctatactata gattttgctg ccaaacaggg acacggcaaa    540
atcgaacatt tgaaatcgcc cgaactcaat gtcgagcttg ccaccgccta tatcaagccg    600
gatgaaaaac accatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaatcaaga cgagaaaggc    660
agttactccc tcggtatctt tggcgggcaa gcccggaag ttgccggcag cgcggaagtg    720
gaaaccgcaa acggcataca ccatatcggg cttgccgcca agcaataa                    768

```

5 <210> 230
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 230

```

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

```


ES 2 561 430 T3

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

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu
 100 105 110

Gln Glu Gln Asp Pro Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Arg
 115 120 125

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

Pro Lys Asp Val Met Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp
 145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln
 165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu
 180 185 190

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

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu
 210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val
 225 230 235 240

Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245 250 255

<210> 231
 <211> 771
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 231

5

ES 2 561 430 T3

tgcgatcca gcggaggcgg cgggtgctgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca	60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgacgt ctttgacgct ggatcagtcc	120
gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac	180
ggcgacagcc ttaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgttt cgactttatc	240
cgtaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttggaga gcggagagtt ccaagtgtac	300
aaacaaagcc attccgcctt aaccgccctt cagaccgagc aagaacaaga tccagagcat	360
tccgggaaga tggttgcgaa acgccggttc aaaatcggcg acatagcggg cgaacataca	420
tcttttgaca agcttcccaa agacgtcatg gcgacatatc gcgggacggc gttcggttca	480
gacgatgccg gcggaaaact gacctatact atagattttg ctgcaaaca gggacacggc	540
aaaatcgaac atttgaaatc gcccgaaactc aatgtcgagc ttgccaccgc ctatatcaag	600
ccggatgaaa aacaccatgc cgtcatcagc ggttccgtcc tttacaatca agacgagaaa	660
ggcagttact ccctcggtat ctttggcggg caagcccagg aagttgccgg cagcgcggaa	720
gtggaaaccg caaacggcat acaccatatc ggtcttgccg ccaagcaata a	771

<210> 232

<211> 256

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 232

5

ES 2 561 430 T3

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

<210> 233

<211> 768

<212> ADN

<213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 233

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcctgc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaacggc    180
gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgtttcga ctttatccgt    240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca agtgtacaaa    300
caaagccatt ccgccttaac cgcccttcag accgagcaag aacaagatcc agagcattcc    360
gggaagatgg ttgcgaaacg ccggttcaaa atcggcgaca tagcgggcga acatacatct    420
tttgacaagc ttcccaaaga cgatcatggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac    480
gatgccggcg gaaaactgac ctatactata gattttgctg ccaaacaggg acacggcaaa    540
atcgaacatt tgaaatcgcc cgaactcaat gtcgagcttg ccaccgccta tatcaagccg    600
gatgaaaaac accatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaatcaaga cgagaaaggc    660
agttactccc tcggtatctt tggcgggcaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg    720
gaaaccgcaa acggcataca ccatatcggg cttgccgcca agcaataa                768
    
```

5 <210> 234
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 234

```

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

ES 2 561 430 T3

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

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu
100 105 110

Gln Glu Gln Asp Pro Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Arg
115 120 125

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

Pro Lys Asp Val Met Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp
145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln
165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu
180 185 190

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

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu
210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val
225 230 235 240

Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245 250 255

<210> 235
<211> 768
<212> ADN
<213> *Neisseria meningitidis*
<400> 235

5

ES 2 561 430 T3

tgcagcagcg gaggcggcgg tgcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgacta	60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcctgc	120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggcggc aaaaaactta tggaaacggc	180
gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaaggca gccgtttcga ctttatccgt	240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca agtgtacaaa	300
caaagccatt ccgccttaac cgcccttcag accgagcaag aacaagatcc agagcattcc	360
gggaagatgg ttgcgaaacg ccggttcaaa atcggcgaca tagcgggcga acatacatct	420
tttgacaagc ttcccaaaga cgtcatggcg acatatcggc ggacggcggt cggttcagac	480
gatgccggcg gaaaactgac ctatactata gattttgctg ccaaacaggg acacggcaaa	540
atcgaacatt tgaaatcgcc cgaactcaat gtcgagcttg ccaccgccta tatcaagccg	600
gatgaaaaac accatgccgt catcagcggc tccgtccttt acaatcaaga cgagaaaggc	660
agttactccc tcggtatctt tggcgggcaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg	720
gaaaccgcaa acggcataca ccatatcggc cttgccgcca agcaataa	768

<210> 236

<211> 255

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 236

5

ES 2 561 430 T3

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

<210> 237
 <211> 771
 <212> ADN

ES 2 561 430 T3

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 237

```

    tgcggatcca gcggaggcgg cgggtgctgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca      60
    ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgacgt ctttgacgct ggatcagtcc      120
    gtcaggaaaa acgagaaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac      180
    ggcgacagcc ttaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgttt cgactttatc      240
    cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttgagaga gcggagagtt ccaagtgtac      300
    aaacaaagcc attccgcctt aaccgcccctt cagaccgagc aagaacaaga tccagagcat      360
    tccgggaaga tggttgcaa acgccggttc aaaatcggcg acatagcggg cgaacataca      420
    tcttttgaca agcttcccaa agacgtcatg gcgacatata gcgggacggc gttcggttca      480
    gacgatgccg gcggaaaact gacctatact atagattttg ctgccaaaca gggacacggc      540
    aaaatcgaac atttgaaatc gcccgaactc aatgtcgagc ttgccaccgc ctatatcaag      600
    ccggatgaaa aacacatgc cgtcatcagc ggttccgtcc ttacaatca agacgagaaa      660
    ggcagttact ccctcggat ctttggcggg caagcccagg aagttgccgg cagcgcggaa      720
    gtgaaaccg caaacggcat acaccatata ggtcttgccg ccaagcaata a              771
  
```

5

<210> 238

<211> 256

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 238

```

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

10

ES 2 561 430 T3

Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu
85 90 95

Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr
100 105 110

Glu Gln Glu Gln Asp Pro Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg
115 120 125

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

Leu Pro Lys Asp Val Met Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser
145 150 155 160

Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys
165 170 175

Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val
180 185 190

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

Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly Ser Tyr Ser
210 215 220

Leu Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu
225 230 235 240

Val Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245 250 255

<210> 239
<211> 768
<212> ADN
<213> *Neisseria meningitidis*
<400> 239

5

ES 2 561 430 T3

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcaacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc    180
gacagcccta atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgtttcga ctttatccgt    240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca agtgtacaaa    300
caaagccatt ccgccttaac cgcccttcag accgagcaag aacaagatcc agagcattcc    360
gggaagatgg ttgcgaaacg ccggttcaaa atcggcgaca tagcgggcca acatacatct    420
tttgacaagc ttcccaaaga cgatcatggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac    480
gatgccggcg gaaaactgac ctatactata gatthttgctg ccaaacaggg acacggcaaa    540

atcgaacatt tgaaatcgcc cgaactcaat gtcgagcttg ccaccgccta tatcaagccg    600
gatgaaaaac accatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaatcaaga cgagaaaggc    660
agttactccc tcggtatctt tggcgggcaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg    720
gaaaccgcaa acggcataca ccatatcggg cttgccgcca agcaataa                768

```

<210> 240

<211> 255

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 240

5

ES 2 561 430 T3

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

<210> 241
<211> 765
<212> ADN
<213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 241

```

tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc    180
gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgtttcca ctttatccgt    240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca agtgtacaaa    300
caaagccatt ccgccttaac cgcccttcag accgagcaag aacaagatcc agagcattcc    360
gggaagatgg ttgcgaaacg ccggttcaaa atcggcgaca tagcgggcca acatacatct    420
tttgacaagc ttcccaaaga cgctatggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac    480
gatgccggcg gaaaactgac ctatactata gattttgctg ccaaacaggg acacggcaaa    540
atcgaacatt tgaaatcgcc cgaactcaat gtcgagcttg ccaccgccta tatcaagccg    600
gatgaaaaac accatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaatcaaga cgagaaaggc    660
agttactccc tcggtatctt tggcgggcaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg    720
gaaaccgcaa acggcataca ccatatcggg cttgccgcca agcaa                    765

```

5 <210> 242
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 242

```

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

```


ES 2 561 430 T3

tgccgatcca gccgaggcgg cgggtgctgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca	60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagtc	120
gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggt cggaaaaaac ttatggaaac	180
ggcgacagcc ttaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgttt cgactttatc	240
cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttggaga gcggagagtt ccaagtgtac	300
aaacaaagcc attccgcctt aaccgccctt cagaccgagc aagaacaaga tccagagcat	360
tccgggaaga tggttgcgaa acgccggttc aaaatcggcg acatagcggg cgaacataca	420
tcttttgaca agcttcccaa agacgtcatg gccgacatc gcgggacggc gttcggttca	480
gacgatgccg gcggaaaact gacctatact atagattttg ctgccaaaca gggacacggc	540
aaaatcgaac atttgaaatc gcccgaaact aatgtcgagc ttgccaccgc ctatatcaag	600
ccggatgaaa aacaccatgc cgtcatcagc ggttccgtcc ttacaatca agacgagaaa	660
ggcagttact ccctcggat ctttggcggg caagcccagg aagttgccgg cagcgcggaa	720
gtgaaaccg caaacggcat acaccatc ggtcttgccg ccaagcaa	768

<210> 244
 <211> 256
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 244

5

ES 2 561 430 T3

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

<210> 245

<211> 765

<212> ADN

<213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 245

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcctgc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc    180
gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaaggtea gccgtttcga ctttatccgt    240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca agtgtacaaa    300
caaagccatt ccgccttaac cgcccttcag accgagcaag aacaagatcc agagcattcc    360
gggaagatgg ttgcgaaacg ccggttcaaa atcggcgaca tagcgggcca acatacatct    420
tttgacaagc ttcccaaaga cgtcatggcg acatatcgcg ggacggcgtt cggttcagac    480
gatgccggcg gaaaactgac ctatactata gattttgctg ccaaacaggg acacggcaaa    540
atcgaacatt tgaaatcgcc cgaactcaat gtcgagcttg ccaccgccta tatcaagccg    600
gatgaaaaac accatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaatcaaga cgagaaaggc    660
agttactccc tcggtatctt tggcgggcaa gcccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg    720
gaaaccgcaa acggcataca ccatatcggg cttgccgcca agcaa                        765

```

5 <210> 246
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 246

```

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

```


ES 2 561 430 T3

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

<210> 247

<211> 783

<212> ADN

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 247

5

ES 2 561 430 T3

tgccagcagcg gaggcggcgg aagcggaggc ggcgggtgtca ccgccgacat cggcacgggg	60
cttgccgatg cactaactgc gccgctcgac cataaagaca aaggcttgaa atccctgaca	120
ttggaagact ccatttccca aaacggaaca ctgaccctgt cggcacaagg tgcggaaaaa	180
acttatggaa acggcgacag ccttaatacg ggcaaattga agaacgacaa ggtcagccgt	240
ttcgacttta tccgtcaaat cgaagtggac gggcagctca ttaccttggg gagcggagag	300
ttccaagtgt acaaacaaag ccattccgcc ttaaccgccc ttcagaccga gcaagaacaa	360
gatccagagc attccgagaa gatgggttgcg aaacgccggt tcagaatcgg cgacatagcg	420
ggcgaacata catcttttga caagcttccc aaagacgtca tggcgacata tcgcgggacg	480
gcgttcggtt cagacgatgc cggcggaaaa ctgacctata ctatagattt tgctgcaaaa	540
cagggacacg gcaaaatcga acatttgaaa tcgccggaac tcaatgtcga tctggccgtc	600
gcctatatca agccggatga aaaacacat gccgtcatca gcggttccgt tctttacaac	660
caagacgaga aaggcagtta ctccctcggg atctttggcg aaaaagcca ggaagttgcc	720
ggcagcgcgg aagtggaaac cgcaaacggc atacaccata tcggtcttgc cgccaagcag	780
taa	783

<210> 248

<211> 260

5

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 248

ES 2 561 430 T3

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

<210> 249
 <211> 786
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 249

```

tgcggatcca gcggaggcgg cggaagcggg ggcggcgggtg tcaccgccga catcggcacg      60
gggcttgccg atgcactaac tgcgccgctc gaccataaag acaaaggctt gaaatccctg      120
acattggaag actccatttc ccaaacgga aactgaccc tgcggcaca aggtgcgga      180
aaaacttatg gaaacggcga cagccttaat acgggcaaat tgaagaacga caagtcagc      240
cgtttcgact ttatccgtca aatcgaagtg gacgggcagc tcattacctt ggagagcggg      300
gagttccaag tgtacaaaca aagccattcc gccttaaccg cccttcagac cgagcaagaa      360
caagatccag agcattccga gaagatggtt gcgaaacgcc ggttcagaat cggcgacata      420
gcgggcgaac atacatcttt tgacaagctt ccaaagacg tcatggcgac atatcgcggg      480
acggcgttcg gttcagacga tgccggcggg aaactgacct atactataga ttttgctgcc      540
aaacagggac acggcaaaat cgaacatttg aaatcgccgg aactcaatgt cgatctggcc      600
gtcgctata tcaagccgga tgaaaaacac catgccgtca tcagcggttc cgttctttac      660
aaccaagacg agaaaggcag ttactccctc ggtatctttg gcgaaaaagc ccaggaagtt      720
gccggcagcg cggaagtgga aaccgcaaac ggcatacacc atatcgggtct tgccccaag      780
cagtaa                                          786
    
```

- 5 <210> 250
- <211> 261
- <212> PRT
- <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 250

```

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Thr Ala
 1           5           10
Asp Ile Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His
          20           25           30
    
```

ES 2 561 430 T3

Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile Ser Gln
 35 40 45

Asn Gly Thr Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly
 50 55 60

Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser
 65 70 75 80

Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr
 85 90 95

Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu
 100 105 110

Thr Ala Leu Gln Thr Glu Gln Glu Gln Asp Pro Glu His Ser Glu Lys
 115 120 125

Met Val Ala Lys Arg Arg Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His
 130 135 140

Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Lys Asp Val Met Ala Thr Tyr Arg Gly
 145 150 155 160

Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile
 165 170 175

Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser
 180 185 190

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

Lys His His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu
 210 215 220

Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Glu Lys Ala Gln Glu Val
 225 230 235 240

Ala Gly Ser Ala Glu Val Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly
 245 250 255

Leu Ala Ala Lys Gln
 260

<210> 251
 <211> 783
 <212> ADN
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 251

ES 2 561 430 T3

atgagcagcg gaggcggcgg aagcggaggg ggcggtgtca ccgccgacat cggcacgggg 60
 cttgccgatg cactaactgc gccgctcgac cataaagaca aaggcttgaa atccctgaca 120
 ttggaagact ccatttccca aaacggaaca ctgaccctgt cggcacaagg tgcggaaaaa 180
 acttatggaa acggcgacag ccttaatacg ggcaaattga agaacgacaa ggtcagccgt 240
 ttcgacttta tccgtcaaat cgaagtggac gggcagctca ttaccttgga gagcggagag 300
 ttccaagtgt acaaacaaag ccattccgcc ttaaccgccc ttcagaccga gcaagaacaa 360
 gatccagagc attccgagaa gatggttgcg aaacgccggt tcagaatcgg cgacatagcg 420
 ggccaacata catcttttga caagcttccc aaagacgtca tggcgacata tcgcgggacg 480
 gcgttcgggt cagacgatgc cggcggaaaa ctgacctata ctatagattt tgctgcaaaa 540
 cagggacacg gcaaaatcga acatttgaaa tcgccggaac tcaatgtcga tctggccgtc 600
 gcctatatca agccggatga aaaacacccat gccgtcatca gcggttccgt tctttacaac 660
 caagacgaga aaggcagtta ctccctcggg atctttggcg aaaaagccca ggaagttgcc 720
 ggcagcgcgg aagtggaaaac cgcaaacggc atacaccata tcggtcttgc cgccaagcag 780
 taa 783

- <210> 252
- <211> 260
- <212> PRT
- <213> *Neisseria meningitidis*
- <400> 252

ES 2 561 430 T3

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Thr Ala Asp
1 5 10 15

Ile Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys
20 25 30

Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile Ser Gln Asn
35 40 45

Gly Thr Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn
50 55 60

Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg
65 70 75 80

Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu
85 90 95

Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr
100 105 110

Ala Leu Gln Thr Glu Gln Glu Gln Asp Pro Glu His Ser Glu Lys Met
115 120 125

Val Ala Lys Arg Arg Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr
130 135 140

Ser Phe Asp Lys Leu Pro Lys Asp Val Met Ala Thr Tyr Arg Gly Thr
145 150 155 160

Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp
165 170 175

Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro
180 185 190

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

His His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys
210 215 220

Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Glu Lys Ala Gln Glu Val Ala
225 230 235 240

Gly Ser Ala Glu Val Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu
245 250 255

Ala Ala Lys Gln
260

<210> 253
<211> 390
<212> ADN

ES 2 561 430 T3

<213> *Neisseria meningitis*

<400> 253

```

gacagcctga taaaccaacg ctccttcctt gtcagcgggt tgggcggaga acataccgcc      60
ttcaaccaac tgcttgacgg caaagccgag taccacggca aagcattcag ctccgacgat      120
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaaatc      180
gaacacctga aaacacccga gcaaaatgtc gagcctgccg ccgccgaact caaagcagat      240
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact      300
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag      360
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc                                     390

```

5

<210> 254

<211> 10

<212> PRT

10 <213> *Neisseria meningitidis*

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

15 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

<400> 254

```

Ala Asp Ile Gly Xaa Gly Leu Ala Asp Ala
1          5          10

```

20

<210> 255

<211> 10

<212> PRT

25 <213> *Neisseria meningitidis*

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

30 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

<400> 255

```

Ile Gly Xaa Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr
1          5          10

```

35

<210> 256

<211> 10

<212> PRT

40 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 256

```

Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
1          5          10

```

45

<210> 257

<211> 17

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
 5
 <400> 257

 Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Xaa Ser Arg Phe Asp
 1 5 10 15

 Phe
 10
 <210> 258
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
 20
 <400> 258

 Ser Gly Glu Phe Gln Xaa Tyr Lys Gln
 1 5
 25
 <210> 259
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 30
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
 35
 <400> 259

 Ile Glu His Leu Lys Xaa Pro Glu
 1 5
 40
 <210> 260
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
 <400> 260

 Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Xaa
 1 5 10
 50
 <210> 261
 <211> 9
 <212> PRT
 55
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 261

Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln
1 5

5 <210> 262
<211> 10
<212> PRT
<213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 262

His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
1 5 10

15 <210> 263
<211> 10
<212> PRT
<213> *Neisseria meningitidis*

20 <400> 263

Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp
1 5 10

25 <210> 264
<211> 10
<212> PRT
<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 264

30 Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val
1 5 10

35 <210> 265
<211> 10
<212> PRT
<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 265

40 Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe
1 5 10

45 <210> 266
<211> 10
<212> PRT
<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 266

50 Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro
1 5 10

<210> 267
<211> 11
<212> PRT
<213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 561 430 T3

<400> 267

Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His
 1 5 10

5 <210> 268
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 268

Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg
 1 5 10 15

Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln
 20 25 30

Leu Pro

15 <210> 269
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

20 <400> 269

Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe
 1 5 10

25 <210> 270
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 270

Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
 1 5 10

30 <210> 271
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

35 <400> 271

Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
 1 5 10

40 <210> 272
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

45 <400> 272

ES 2 561 430 T3

Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn
 1 5 10

5 <210> 273
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 273

Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala
 1 5 10

10 <210> 274
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 15 <400> 274

Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala
 1 5 10

20 <210> 275
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 25 <400> 275

Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His
 1 5 10

30 <210> 276
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 35 <400> 276

Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly
 1 5 10

40 <210> 277
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 45 <400> 277

Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp
 1 5 10 15

Thr Arg Tyr Gly
 20

<210> 278
 <211> 10

ES 2 561 430 T3

<212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

5 <400> 278

Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu
 1 5 10

<210> 279
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 279

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln
 1 5 10

<210> 280
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

15 <400> 280

Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu Gln
 1 5 10

<210> 281
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

20 <400> 281

Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala
 1 5 10

<210> 282
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

25 <400> 282

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 1 5 10 15

Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu Gln
 20 25

<210> 283
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

30 <400> 283

Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser
 1 5 10

ES 2 561 430 T3

<210> 284
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 5
 <400> 284

 Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Lys
 1 5 10

 10 <210> 285
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

 15 <400> 285

 Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Lys
 1 5 10 15

 20 <210> 286
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

 25 <400> 286

 Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser
 1 5 10

 30 <210> 287
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

 <400> 287

 Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr
 1 5 10

 35 <210> 288
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

 <400> 288

 Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly
 1 5 10

 45 <210> 289
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

 50 <400> 289

 Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu
 1 5 10

ES 2 561 430 T3

<210> 290
<211> 42
<212> PRT
<213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 290

Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys
1 5 10 15

Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile
20 25 30

Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val
35 40

10 <210> 291
<211> 10
<212> PRT
<213> *Neisseria meningitidis*

15 <400> 291

His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr
1 5 10

20 <210> 292
<211> 10
<212> PRT
<213> *Neisseria meningitidis*

25 <400> 292

Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly
1 5 10

30 <210> 293
<211> 10
<212> PRT
<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 293

Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly Ser
1 5 10

35

40 <210> 294
<211> 24
<212> PRT
<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 294

ES 2 561 430 T3

His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly
1 5 10 15

Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly
20

5
<210> 295
<211> 10
<212> PRT
<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 295

10 Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val
1 5 10

15
<210> 296
<211> 10
<212> PRT
<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 296

20 Ile His His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
1 5 10

25
<210> 297
<211> 10
<212> PRT
<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 297

30 Val Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile
1 5 10

35
<210> 298
<211> 25
<212> PRT
<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 298

Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Glu Thr Ala Asn Gly Ile
1 5 10 15

His His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
20 25

40
<210> 299
<211> 22
<212> PRT
<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 299

45

- <221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (42)..(42)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (44)..(44)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (45)..(45)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (47)..(47)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (49)..(49)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (57)..(57)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (58)..(58)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (59)..(59)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 45 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (73)..(73)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (79)..(79)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (80)..(80)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (81)..(81)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 65 <220>
<221> MISC_FEATURE

- <222> (83)..(83)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (87)..(87)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (88)..(88)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (92)..(92)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (98)..(98)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (102)..(102)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (106)..(106)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (107)..(107)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (111)..(111)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 45 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (113)..(113)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (114)..(114)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (115)..(115)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (116)..(116)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (117)..(117)

5 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (118)..(118)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (119)..(119)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (120)..(120)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (121)..(121)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (122)..(122)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (123)..(123)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (124)..(124)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (125)..(125)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (126)..(126)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (128)..(128)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (130)..(130)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (131)..(131)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (132)..(132)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (133)..(133)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (134)..(134)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (135)..(135)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (140)..(140)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (142)..(142)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

30
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (143)..(143)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

35
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (146)..(146)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (147)..(147)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (148)..(148)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

50
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (150)..(150)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

55
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (152)..(152)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

60
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (154)..(154)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

65
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (157)..(157)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (161)..(161)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (162)..(162)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

10

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (164)..(164)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (166)..(166)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

20

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (168)..(168)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

25

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (172)..(172)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

30

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (173)..(173)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

35

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (177)..(177)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

40

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (179)..(179)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

45

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (185)..(185)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

50

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (188)..(188)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

55

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (191)..(191)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

60

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (194)..(194)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

65

<220>
 <221> MISC_FEATURE

- <222> (195)..(195)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (196)..(196)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (197)..(197)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (199)..(199)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (203)..(203)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (208)..(208)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (210)..(210)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (211)..(211)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (212)..(212)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 45 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (214)..(214)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (215)..(215)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (216)..(216)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (220)..(220)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (222)..(222)

- 5 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (224)..(224)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (225)..(225)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (226)..(226)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (228)..(228)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (229)..(229)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (233)..(233)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (236)..(236)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (238)..(238)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (240)..(240)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (241)..(241)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (242)..(242)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (243)..(243)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (244)..(244)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

5
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (245)..(245)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

10
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (247)..(247)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

15
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (249)..(249)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

20
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (250)..(250)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

25
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (252)..(252)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

<400> 300

ES 2 561 430 T3

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

<210> 301

<211> 254

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

5

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (22)..(22)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

10

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (26)..(26)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

20

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (30)..(30)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

25

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (32)..(32)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

30

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (37)..(37)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

35

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (38)..(38)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

40

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

45

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

50

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (42)..(42)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

55

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (44)..(44)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

60

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (45)..(45)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

65

<220>
 <221> MISC_FEATURE

- <222> (47)..(47)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (49)..(49)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (57)..(57)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (58)..(58)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (59)..(59)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (73)..(73)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (79)..(79)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (80)..(80)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (81)..(81)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 45 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (83)..(83)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (88)..(88)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (92)..(92)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (102)..(102)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
- 65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (146)..(146)

5 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (161)..(161)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (162)..(162)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (164)..(164)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (166)..(166)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (168)..(168)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (172)..(172)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (173)..(173)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (177)..(177)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (179)..(179)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (194)..(194)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (215)..(215)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (226)..(226)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (236)..(236)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

ES 2 561 430 T3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (242)..(242)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

5

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (249)..(249)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

10

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (252)..(252)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

15

<400> 301

ES 2 561 430 T3

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

<210> 302
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (30)..(30)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (32)..(32)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (37)..(37)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

30
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (38)..(38)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

35
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (42)..(42)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

50
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (44)..(44)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

55
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (45)..(45)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

60
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (47)..(47)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

65
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (49)..(49)
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

5
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (87)..(87)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

10
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (114)..(114)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

15
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (117)..(117)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

20
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (119)..(119)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

25
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (121)..(121)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

30
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (128)..(128)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

35
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (130)..(130)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

40
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (147)..(147)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

45
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (148)..(148)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

50
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (149)..(149)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

55
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (192)..(192)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

60
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (195)..(195)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

65
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (196)..(196)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

ES 2 561 430 T3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (204)..(204)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

5

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (229)..(229)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

10

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (230)..(230)
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural.

15

<400> 302

ES 2 561 430 T3

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

<210> 303
 <211>31
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Cebador

 <400> 303
 5 gcgcgatcc ttactgcttg gcggaagac c 31

 <210> 304
 <211> 23
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Cebador
 15
 <400> 304
 ctattctgca tatgactagg agc 23

 <210> 305
 <211> 21
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Cebador
 25
 <400> 305
 agcagcggag gcggcggtgt c 21
 30
 <210> 306
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Cebador

 <400> 306
 40 tgccgatgca ctaaccgcac c 21

 <210> 307
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Cebador

 <400> 307
 50 cgtttcgcaa ccatctccc g 21

 <210> 308
 <211> 44
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Cebador

 <400> 308
 60 gagatctcac tcactcatta ctgcttggcg gcaagaccga tatg 44
 <
 210> 309
 <211> 29
 65 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 2 561 430 T3

<220>
 <223> Cebador

 <400> 309
 5 gcggatccag cggaggggggt ggtgtcgcc 29

 <210> 310
 <211> 35
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Cebador

 <400> 310
 15 gcgcatgctt actgcttggc ggcaagaccg atatg 35

 <210> 311
 <211> 26
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Cebador

 <400> 311
 25 gcggatccag cggaggcggc ggaagc 26

 <210> 312
 <211> 65
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Cebador

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (46)..(46)
 40 <223> "Y" es igual a C o T

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (49)..(49)
 45 <223> "W" es igual a A o T

 <400> 312

 gcgcagatct catatgagca gcggaggggg tggtgtcgcc gccgayatwg gtgcggggct 60
 tgccg 65

 50
 <210> 313
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 55
 <220>
 <223> Cebador

 <400> 313
 60 ctattctgcg tatgactag 19

 <210> 314
 <211> 22

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Cebador

 <400> 314
 gtccgaacgg taaattatcg tg 22

 10 <210> 315
 <211> 29
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Cebador

 <400> 315
 20 gcggatccag cggaggcggc ggtgtcgcc 29

 <210> 316
 <211> 34
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> Cebador

 <400> 316
 30 gagatctcat atgagcagcg gaggcggcgg aagc 34

 <210> 317
 <211> 16
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Cebador

 40 <400> 317
 gacagcctga taaacc 16

 <210> 318
 <211> 19
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Cebador

 50 <400> 318
 gatgccgatt tcgtgaacc 19

 <210> 319
 <211> 27
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Cebador

 60 <400> 319
 gcgcatgcct actgtttgcc ggcgatg 27

 65 <210> 320
 <211> 44

ES 2 561 430 T3

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Cebador

 <400> 320
 gagatctcac tcaactcacta ctgtttgccg gcgatgccga tttc 44

 10 <210> 321
 <211> 70
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Cebador

 <400> 321

 ggcgagatct catatgagca ggggaggcgg cggaagcgga ggcggcgggtg tcaccgccga 60
 cataggcacg 70
 20

 <210> 322
 <211> 59
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Líder

 30 <400> 322
 atgaaaacaa cgtaaaaat gaccgcactt gcggtcttt ctgctttgt ttagctgg 59

 <210> 323
 <211> 75
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Líder
 40
 <400> 323

 atgactagga gcaaacctgt gaaccgaact gccttctgct gcttttcct gaccgccgcc 60
 ctgattctga ccgcc 75

 45 <210> 324
 <211> 75
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 50 <220>
 <223> Líder

 <400> 324

 atgactagga gcaaacctgt gaaccgaact gccttctgct gcttttctct gaccgccgcc 60
 ctgattctga ccgcc 75
 55

 <210> 325

ES 2 561 430 T3

<211> 75
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Líder

<400> 325

atgactagga gcaaacctgt gaaccgaact accttctggt gcctttctct gaccgccgcc 60
ctgattctga ccgcc 75

10

<210> 326
<211> 75
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Líder

20 <400> 326

atgactagga gtaaacctgt gaatcgaact gccttctgct gcctttctct gaccactgcc 60
ctgattctga ccgcc 75

25

<210> 327
<211> 335
<212> PRT
<213> *Neisseria meningitidis*

30 <400> 327

ES 2 561 430 T3

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

ES 2 561 430 T3

275

280

285

Pro Glu Val Leu Ala Arg His Lys Ala Asp Phe Pro Asp Leu Asp Thr
 290 295 300

Phe Ser Pro Glu Glu Lys Phe Gly Gly Trp Asp Asn Ile Met Lys Thr
 305 310 315 320

Tyr Phe Ala Asp Gly Gly Ile Phe Asp Arg Leu Thr Ala Gln Lys
 325 330 335

<210> 328

<211> 68

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 328

Cys Ala Gly Thr Trp Glu Gly Ala Lys Gln Asp Thr Ala Arg Asn Leu
 1 5 10 15

Asp Lys Thr Gln Ala Ala Ala Glu Arg Ala Ala Glu Gln Thr Gly Asn
 20 25 30

Ala Val Glu Lys Gly Trp Asp Lys Thr Lys Glu Ala Val Lys Lys Gly
 35 40 45

Gly Asn Ala Val Gly Arg Gly Ile Ser His Leu Gly Gly Lys Ile Glu
 50 55 60

Asn Ala Thr Glu
 65

<210> 329

<211> 21

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 329

Cys Met Lys Thr Thr Leu Lys Met Thr Ala Leu Ala Ala Leu Ser Ala
 1 5 10 15

Phe Val Leu Ala Gly
 20

5

10

15

20

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:
 - (a) al menos una proteína que tiene identidad de secuencia mayor del 80 % con la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEC ID N°: 2-174 de números pares, que comprende adicionalmente
 - 5 (b) al menos una proteína que tiene identidad de secuencia mayor del 80 % con la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEC ID N°: 176-252,
 teniendo dicha composición la capacidad de inducir anticuerpos bactericidas para múltiples cepas de *Neisseria*.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que cualquiera de dicha al menos una proteína de (a) o (b) está lipídada.
- 10 3. La composición de la reivindicación 1, en la que cualquiera de dicha al menos una proteína de (a) o (b) está no-lipídada.
4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en la que cualquiera de dicha al menos una proteína de (a) o (b) es una proteína recombinante.
- 15 5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en la que cualquiera de dicha al menos una proteína de (a) o (b) es una proteína de fusión.
6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en la que cualquiera de dicha al menos una proteína de (a) o (b) se conjuga con un vehículo.
7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que dicha composición comprende además un tampón, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 8. La composición de la reivindicación 7, en la que el adyuvante es hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio.
9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que la composición comprende además otros inmunógenos activos.
10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que la composición comprende además otros polipéptidos inmunogénicos de una especie de *Neisseria*.
- 25 11. La composición de la reivindicación 10, en la que los otros polipéptidos inmunogénicos de una especie de *Neisseria* pertenecen a cualquiera de los serogrupos A, C, Y y W de *Neisseria meningitidis*.
12. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que la composición comprende además al menos una PorA, PorB, proteína de unión a transferrina, proteína de opacidad (Opc) o al menos un antígeno de superficie adicional de una especie de *Neisseria*, siendo dicho antígeno de superficie adicional una proteína no ORF2086.
- 30 13. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende además un polisacárido.
14. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende además polisacáridos y/o conjugados de polisacáridos de *Meningococcus* de serogrupo A, C, Y y W 135.
- 35 15. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso como un medicamento.
16. Una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para su uso en un procedimiento para inducir una respuesta inmunitaria en un mamífero.
17. Una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para su uso en un procedimiento para mejorar o prevenir la infección por *N. meningitidis* en un ser humano.

40

FIG. 1A
Identificación de componentes en la fracción de TMAE no adsorbida:
Aislamiento por SDS-PAGE de péptidos
 (Escisión por CNBr de la fracción TMAE no adsorbida seguido de SDS-PAGE y secuenciación N-terminal de fragmentos de transferencia de PVDF)



FIG. 1B
Identificación de componentes en la fracción de TMAE no adsorbida:
Aislamiento de fase inversa de péptidos

Digestión enzimática de la fracción de TMAE no adsorbida
 seguido de separación por cromatografía de fase inversa de péptidos
 y secuenciación N terminal directa

Digestión enzimática	Tiempo de retención del péptido (min)	Peso molecular del péptido (d)	ID N terminal
GluC (V8)	6,716	2069,7	P5163
LysC	13,800	3351,2	P4431
LysC	13,800	3351,2	P2086
ArgC	6,860	2278,9	P5163

P4431 (SEC ID N°: 327)
 pm previsto 36.775

P2086 (SEC ID N°: 212)
 pm previsto 27.100

P5163 (SEC ID N°: 328)
 pm previsto 7.081

FIG. 2
Purificación de rLP2086

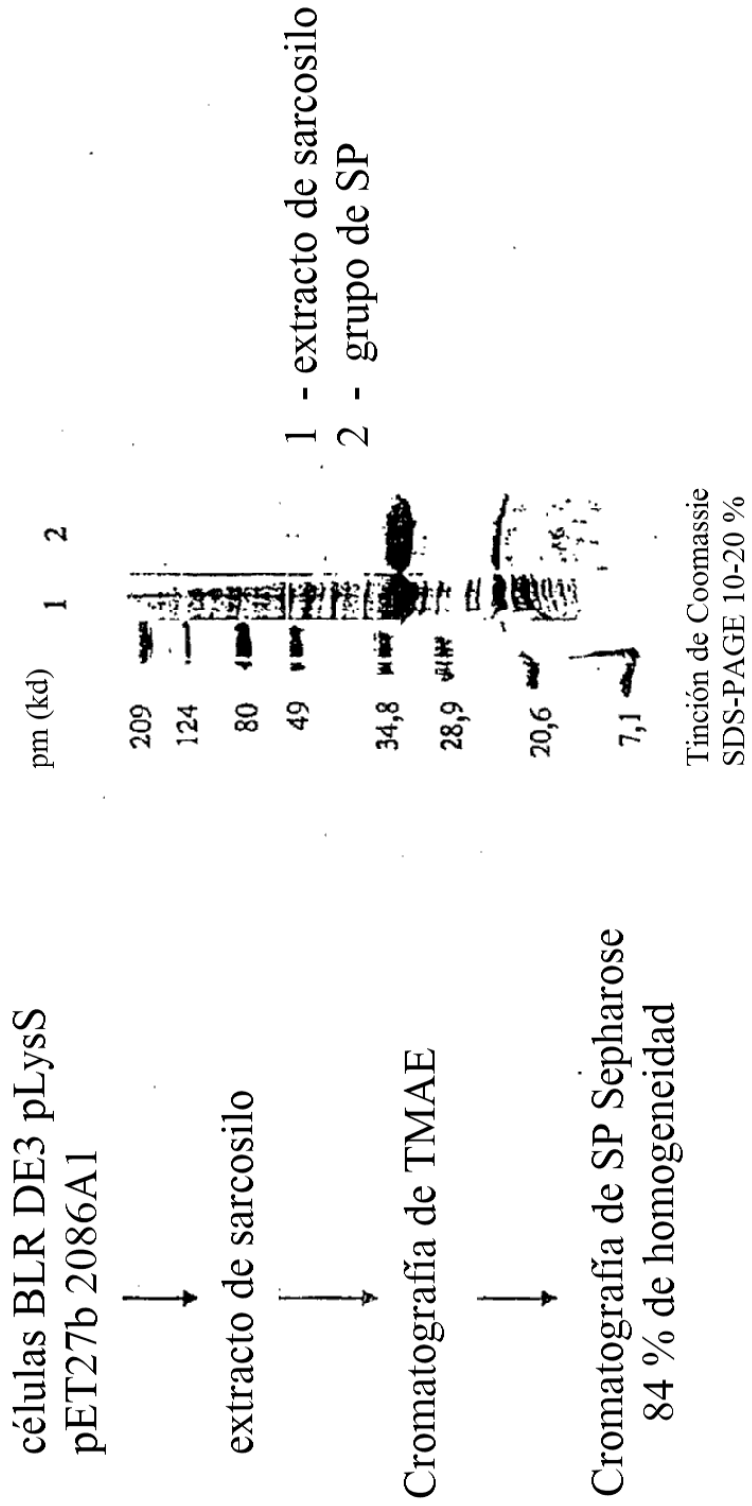


FIG. 3 Identificación de componentes en la fracción de TMAE no adsorbida: EM-CL/EM

SDS-PAGE seguido de escisión de gel, digestión proteolítica y análisis de EM-CL/EM
(Espectrometría de masas en tándem con cromatografía líquida)

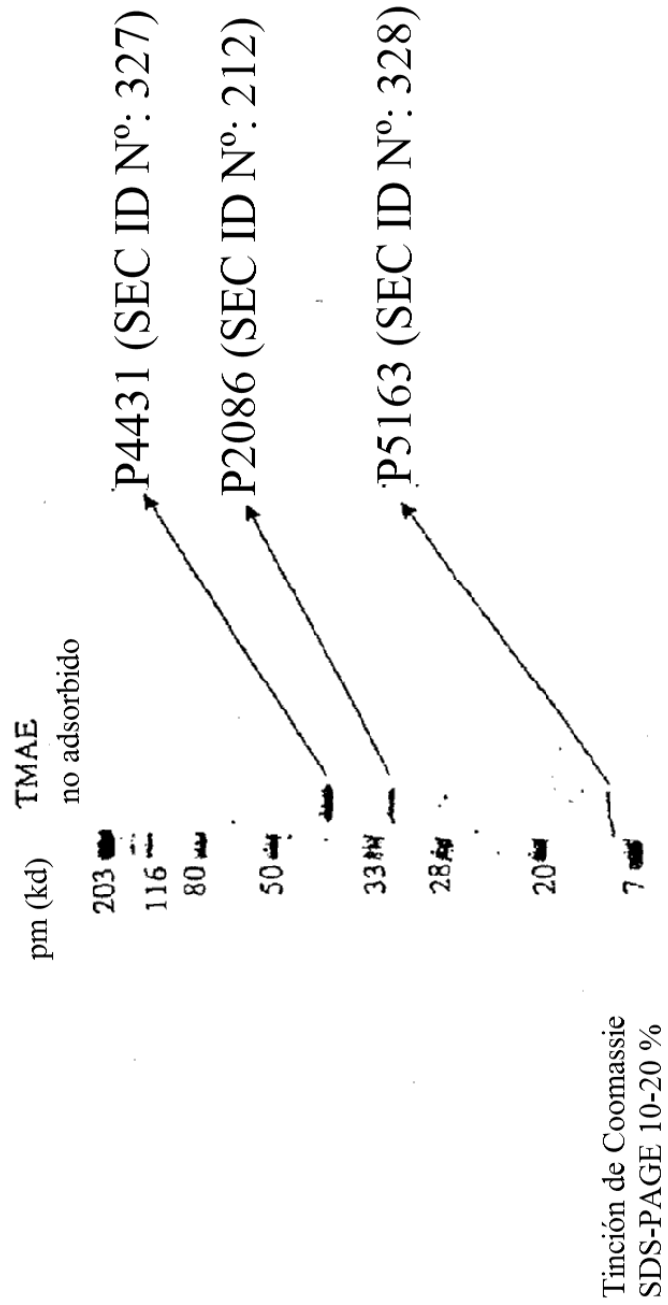


FIG. 4

Expresión de rLP2086

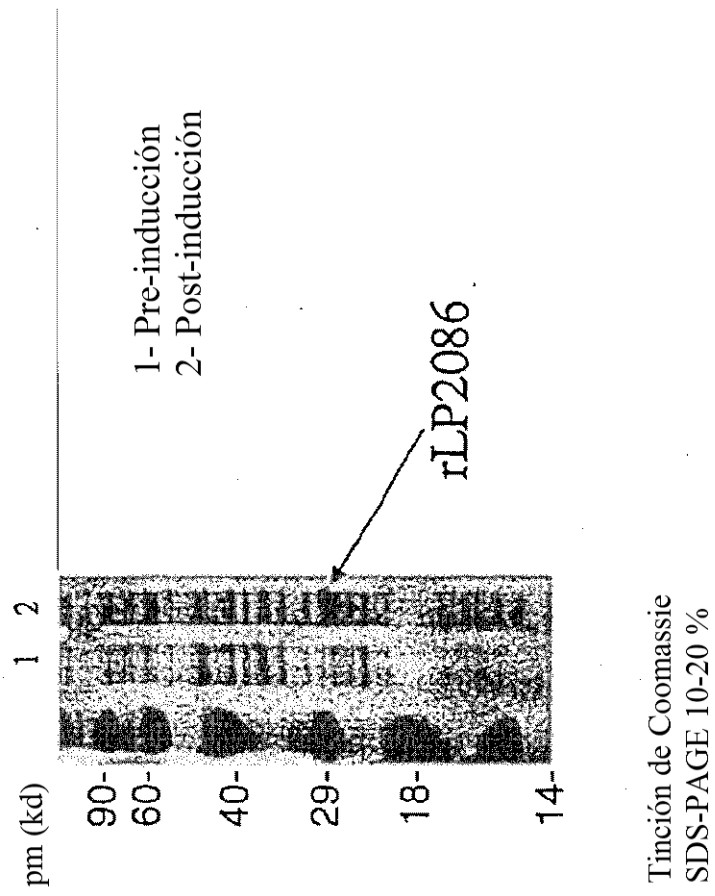


FIG. 5

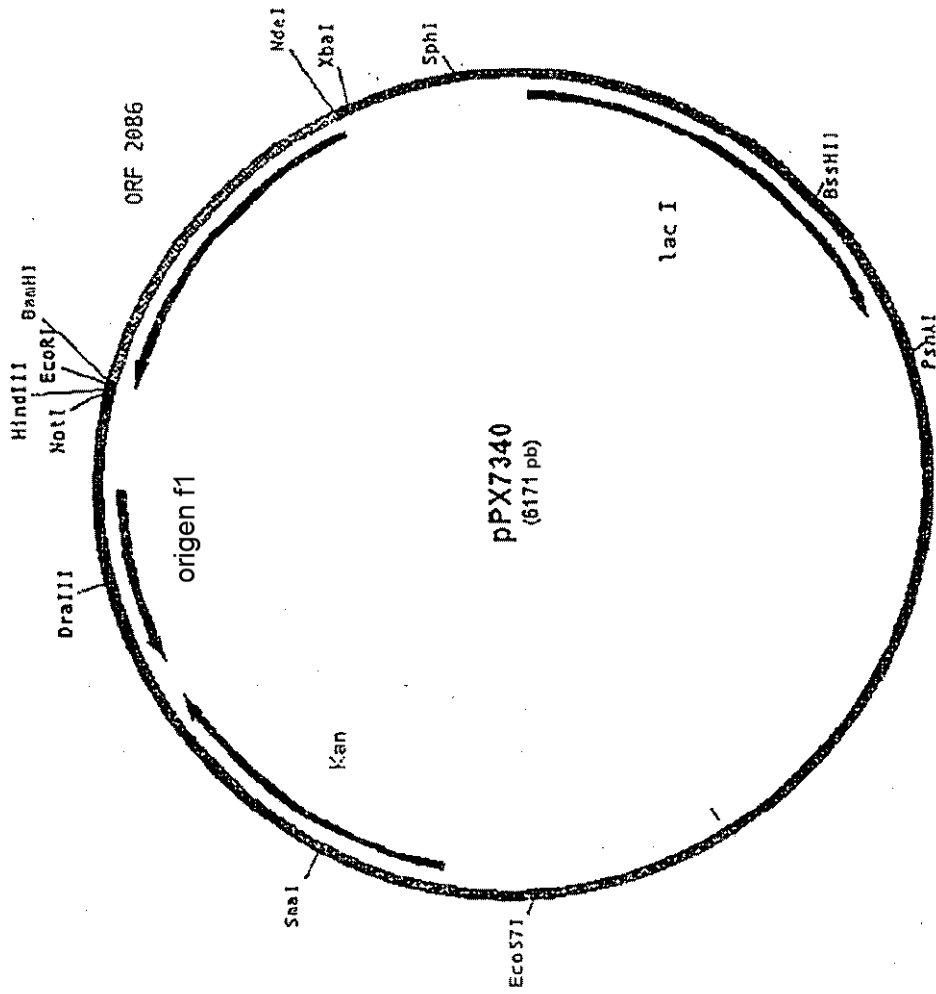


FIG. 6

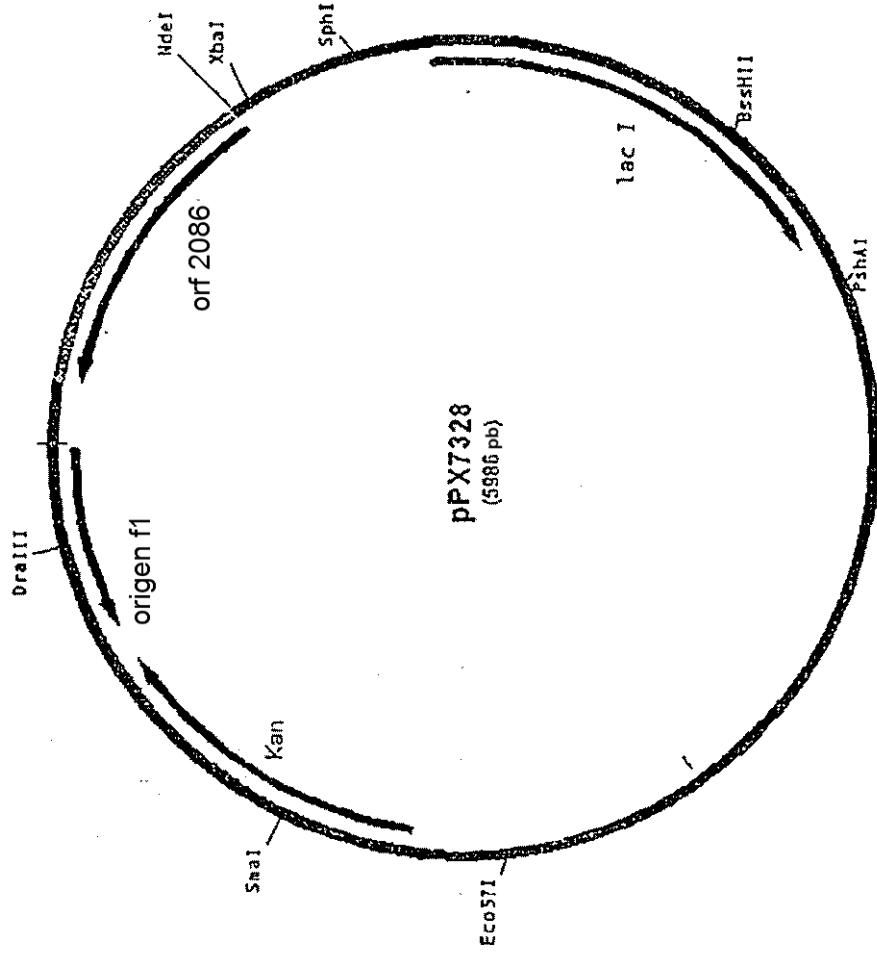
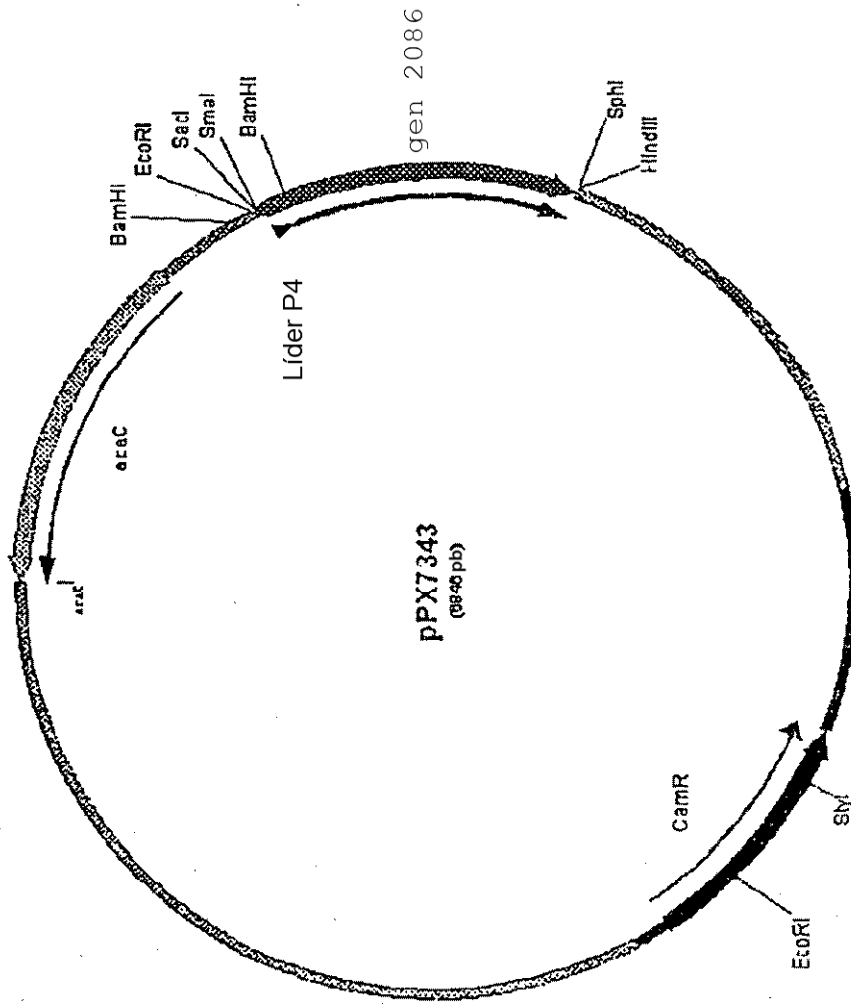


FIG. 7



Identificación de componente inmunogénico en la cepa de Nm 8529

FIG. 9A

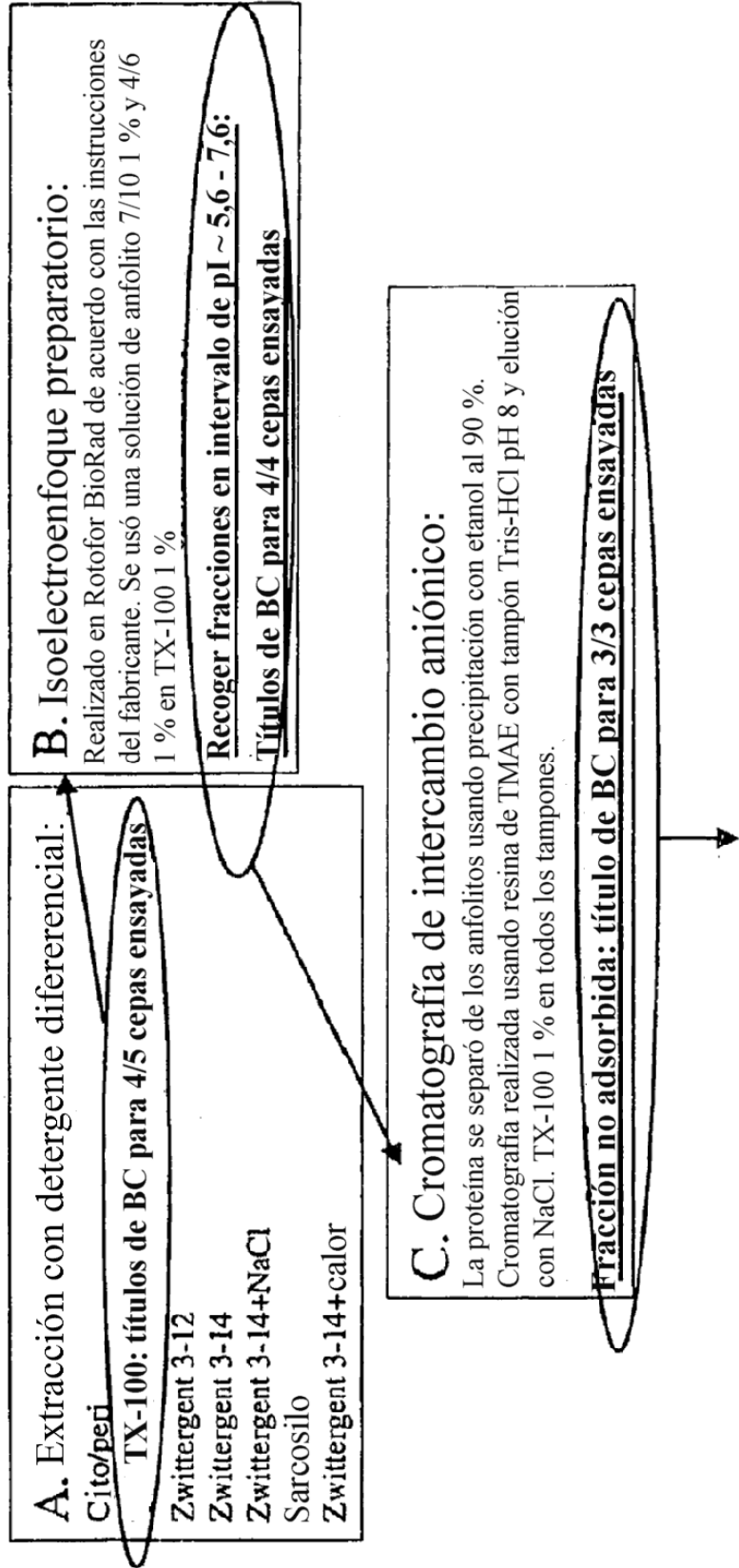
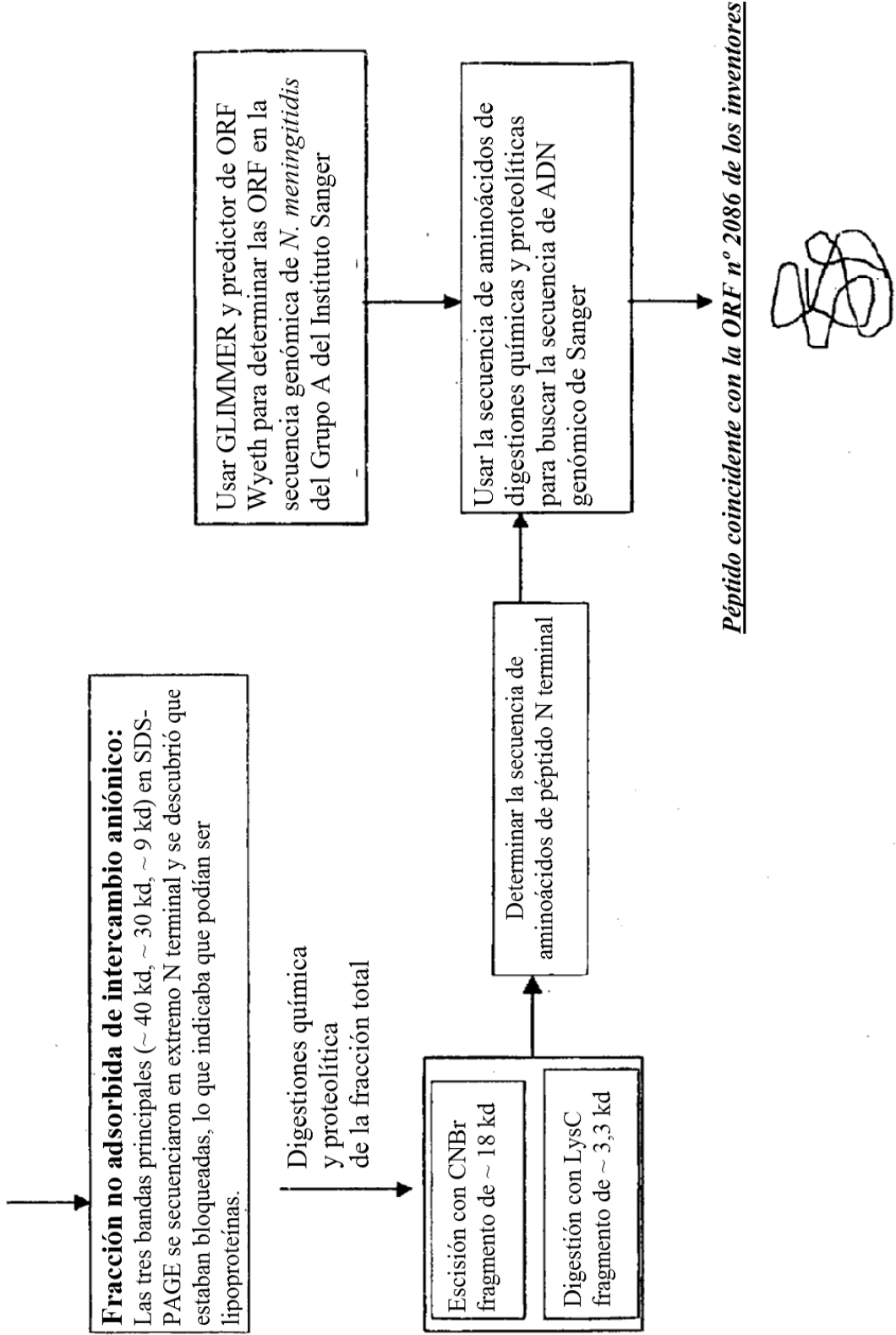


FIG. 9B



rP2086 no lipidado
pET9a-promotor de T7
8529, CDC-1573 y 2996

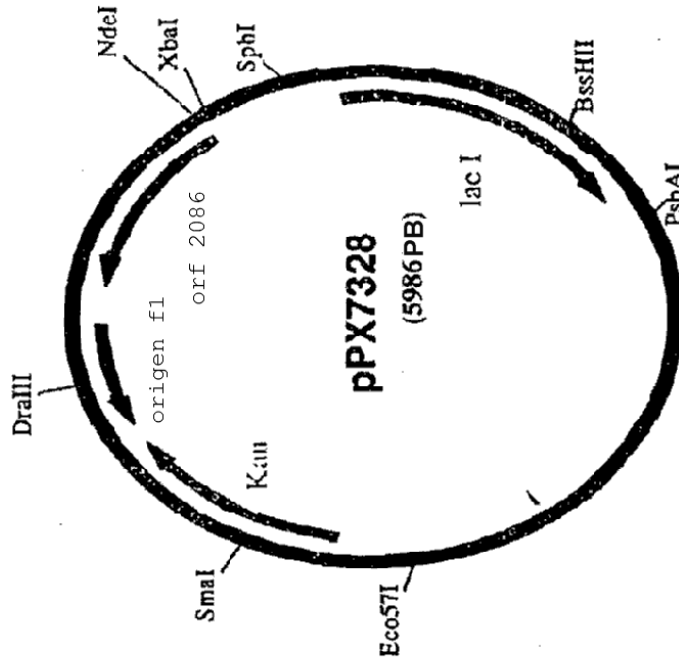


FIG. 10B

rP2086 lipidado
pBAD18-promotor de Arabinosa

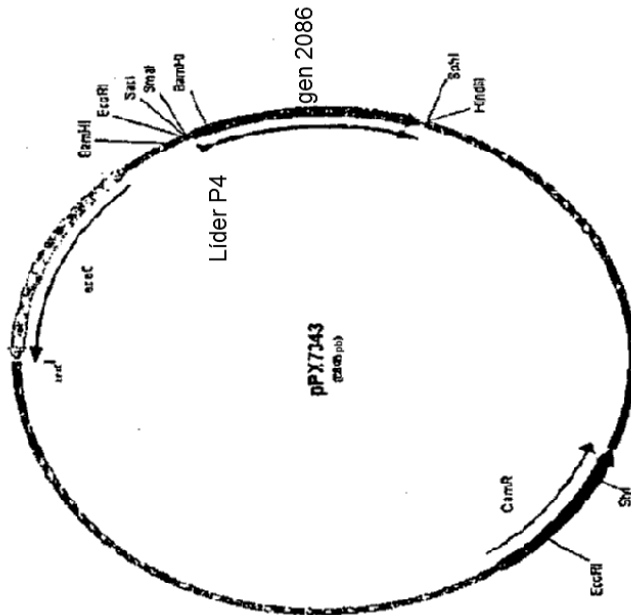


FIG. 10A

**rLP2086 expresado en pBAD/BLR,
Inducción de Arabinosa**

Arab. Arab. Arab. Arab.
Marcador 7343 7343 PW62 PW105 PW102

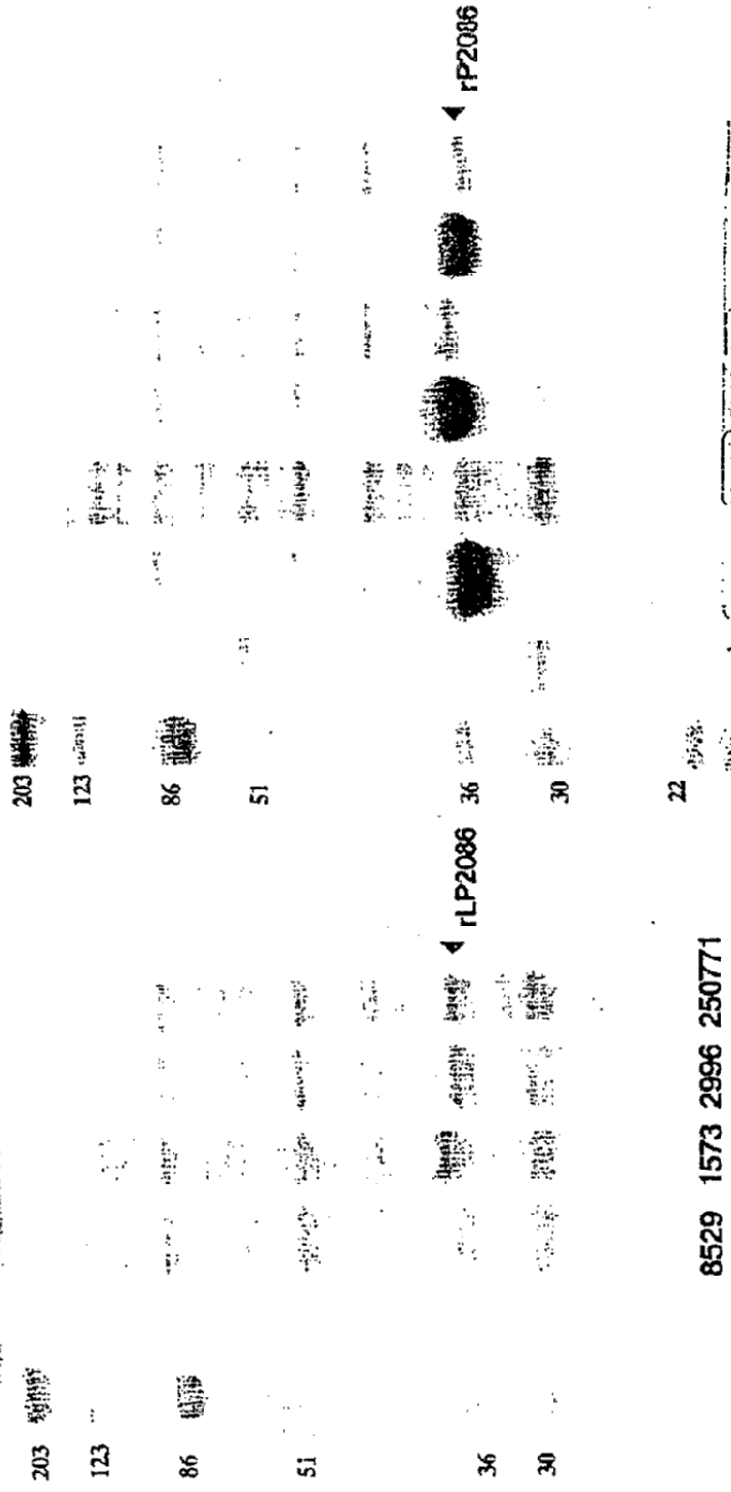


FIG. 11A

**rP2086 expresado en pET/BL21(DE3),
inducción de IPTG con/sin el marcador de T7**

IPTG IPTG IPTG IPTG IPTG IPTG
Marcador 7328 T7-7328 7328 T7-7334 7334 T7-7344 7344

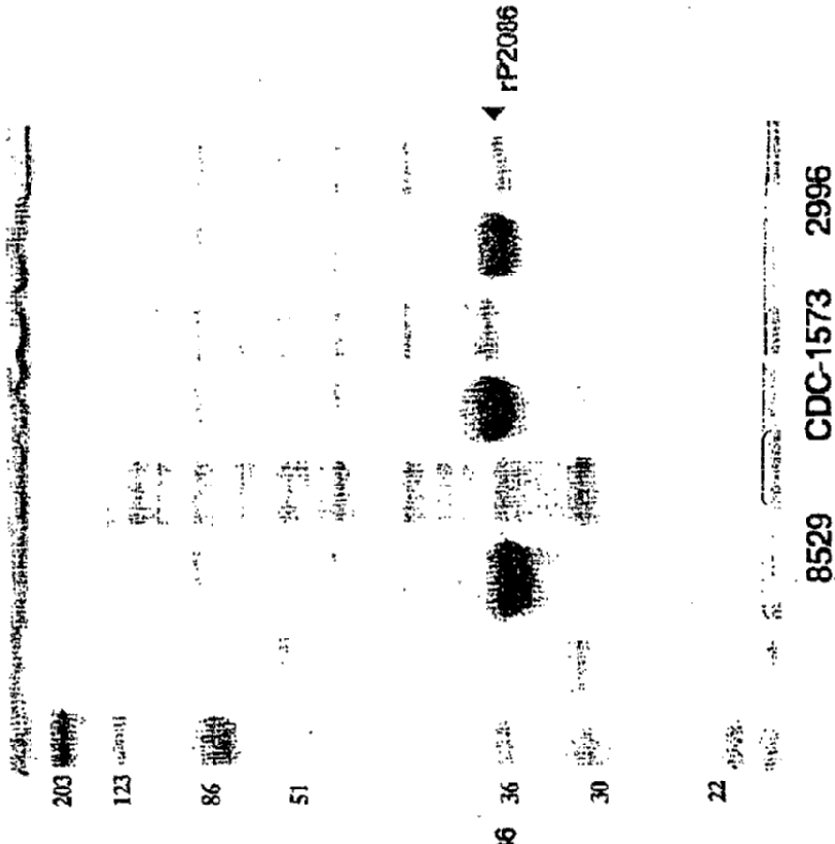
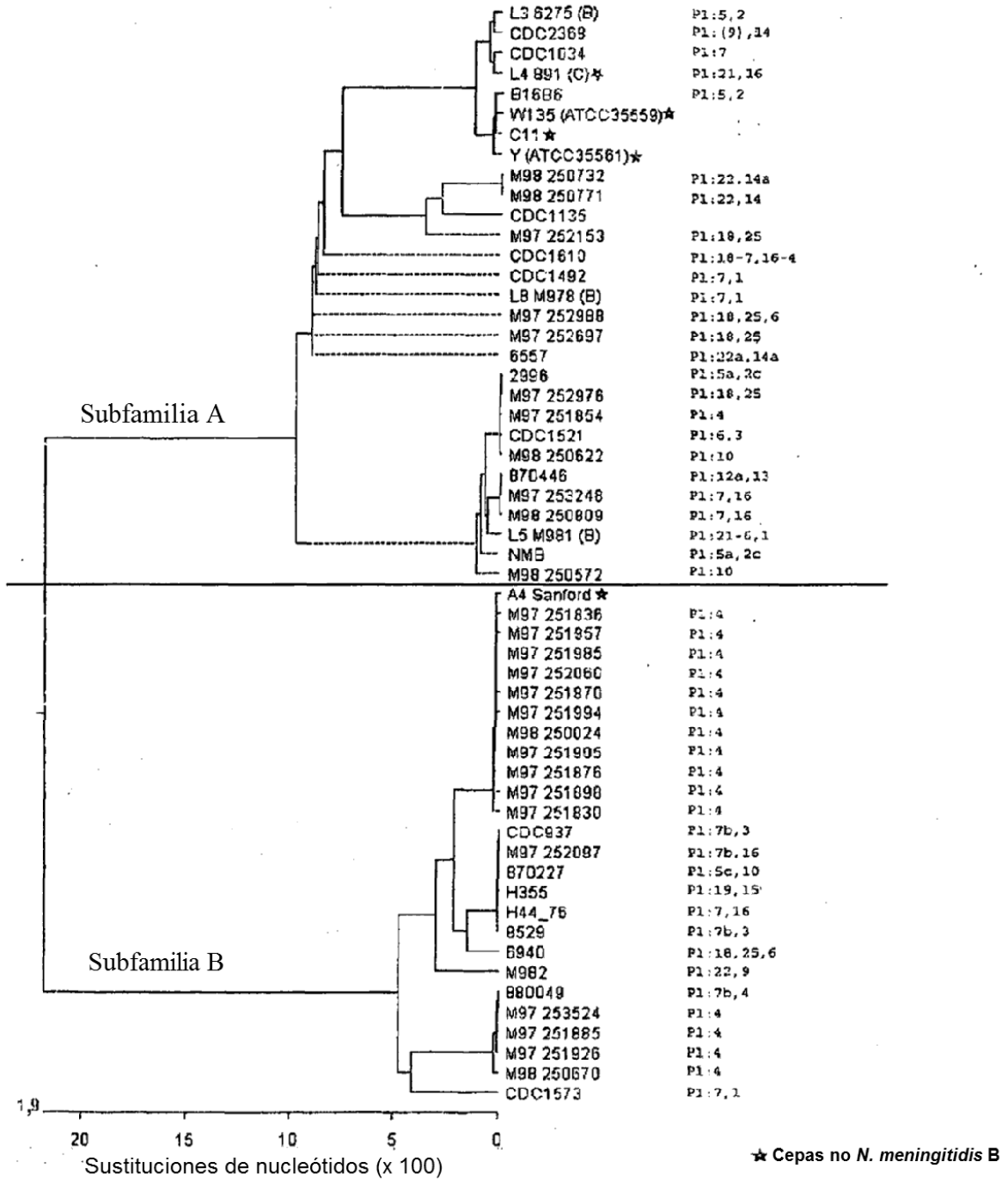


FIG. 11B



Datos de ELISA de células completas para antisueros de la subfamilia A de rLP2086

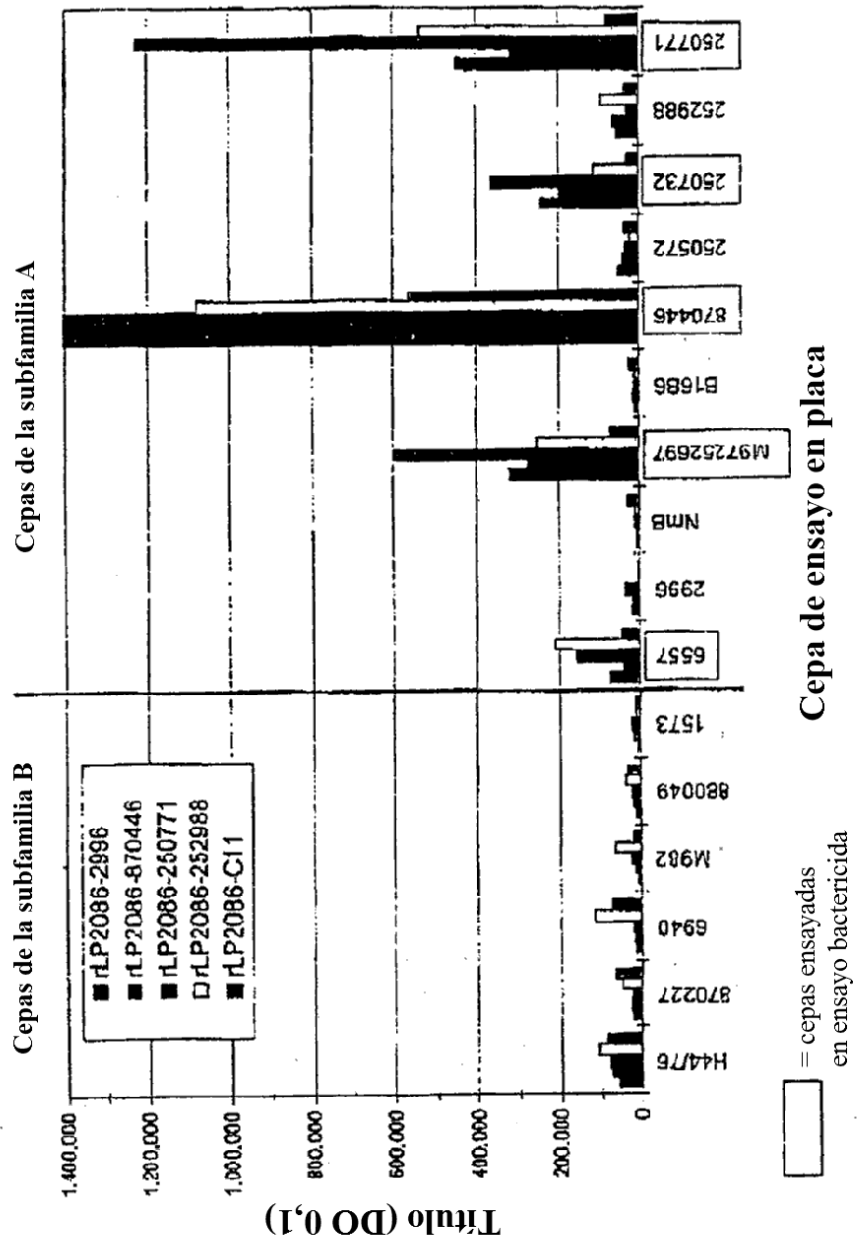


FIG. 13

Datos de ELISA de células completas para antisueros de la subfamilia B de rLP2086

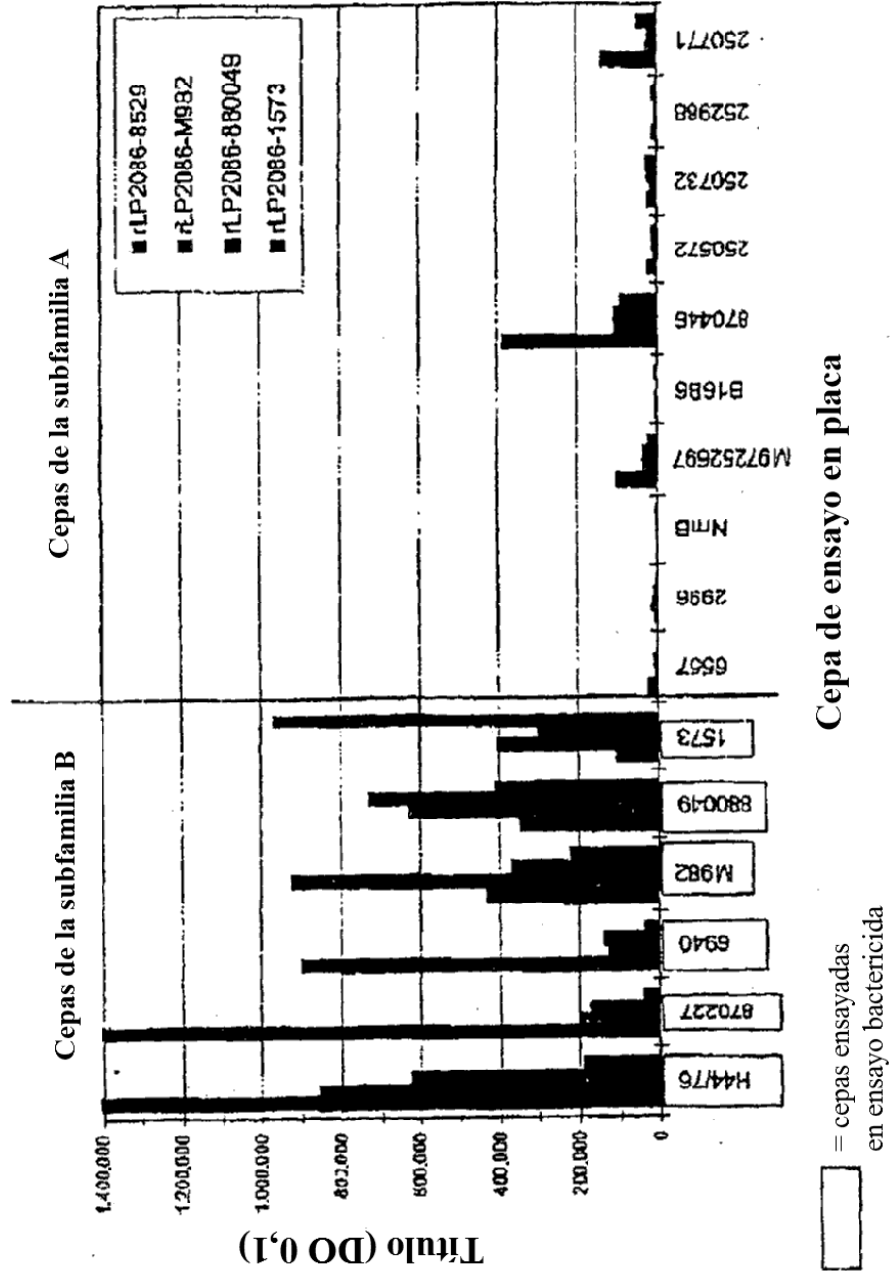


FIG. 14

Estudio de mezcla de rLP2086 - Títulos de WCE

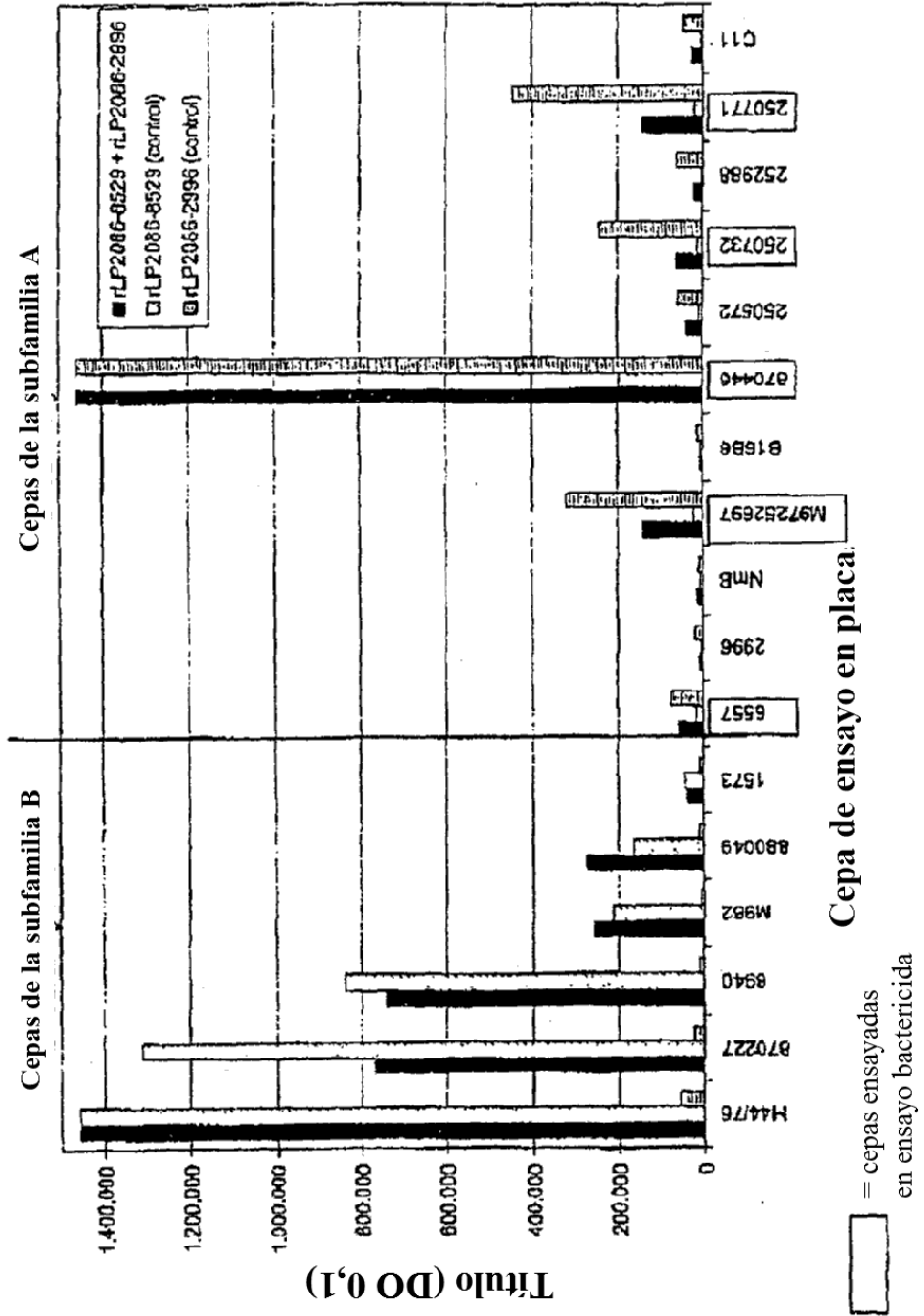


FIG. 15

Estudio de mezcla de rLP2086/rPorA - Títulos de WCE

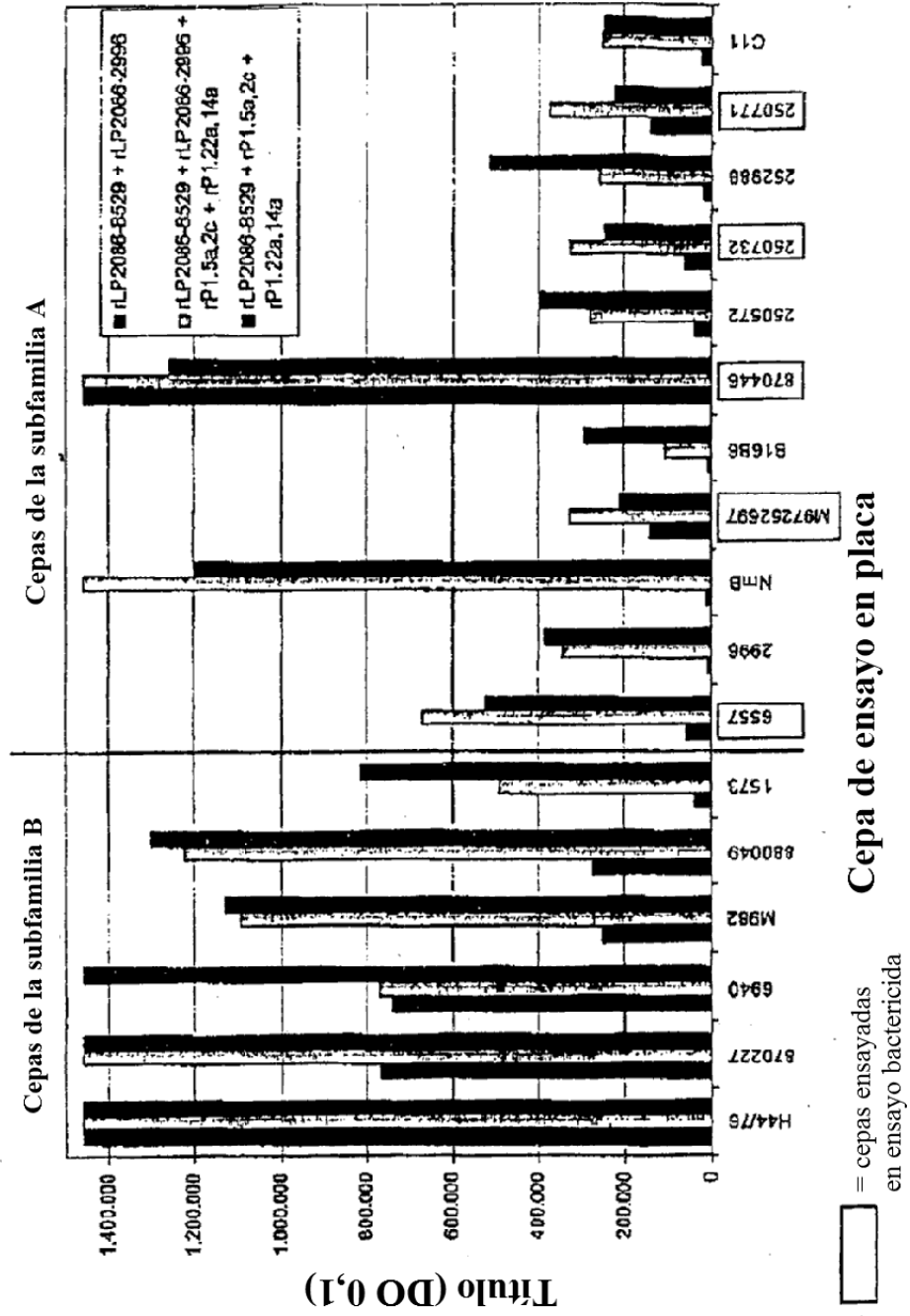
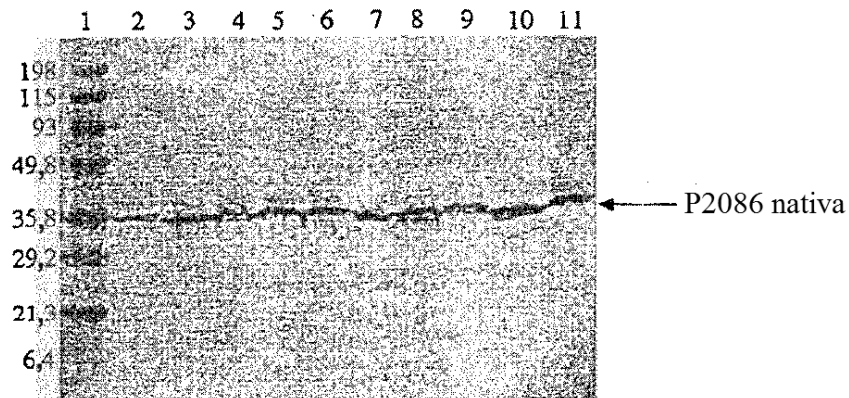


FIG. 16

Reactividad de transferencia de Western de antisueros de ratón rLP2086 para lisados de células completas de *N. meningitidis* de subfamilia B de P2086

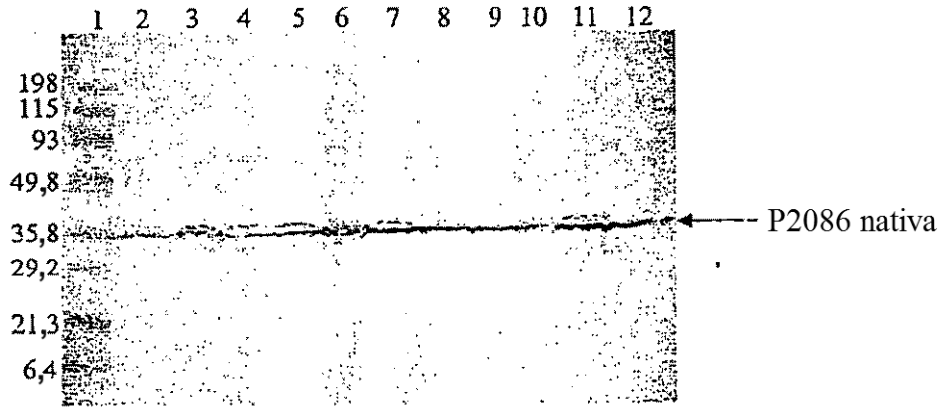


- | | |
|--------------------------------------|-----------------|
| 1 – Marcador de peso molecular (kDa) | 7 – CDC1359 |
| 2 – M97 251985 | 8 – CDC1658 |
| 3 – CDC937 | 9 – M97 252026 |
| 4 – 6940 | 10 – M97 252029 |
| 5 – M97 251926 | 11 – M982 |
| 6 – CDC1573 | |

Los lisados celulares de P2086 de subfamilia B son todos de *N. meningitidis* del Grupo B

FIG. 17

Reactividad de transferencia de Western de antisueros de ratón rLP2086 para lisados de células completas de *N. lactamica* y *N. meningitidis* de la subfamilia A de P2086



1 – Marcadores de peso molecular (kDa)
 2 – A4 de *N. meningitidis* del grupo A (P2086 subfamilia B)
 3 – *N. meningitidis* grupo C - C11
 4 – *N. meningitidis* grupo Y - ATCC35561
 5 – *N. meningitidis* grupo W135 - ATCC35559
 6 – *N. lactamica* - UR5

N. meningitidis del grupo B:
 7 – CDC1034
 8 – M98 250732
 9 – NmB
 10 – 6557
 11 – CDC1521
 12 – M97 252153

FIG. 18