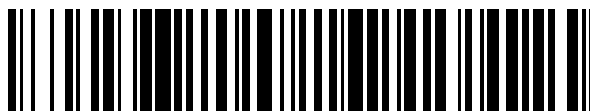


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 023**

51 Int. Cl.:

C12N 15/31 (2006.01)

C12N 15/63 (2006.01)

C07K 14/285 (2006.01)

C07K 19/00 (2006.01)

A61K 39/102 (2006.01)

G01N 33/569 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2001 E 09159896 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016 EP 2088197**

54 Título: **Antígenos de Haemophilus influenzae y los correspondientes fragmentos de ADN**

30 Prioridad:

02.10.2000 US 236712 P

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

28.10.2016

73 Titular/es:

**ID BIOMEDICAL CORPORATION OF QUEBEC
(100.0%)**

**2323 Boul. du Parc Technologique
Quebec G1P 4R8, CA**

72 Inventor/es:

**HAMEL, JOSÉE;
COUTURE, FRANCE;
BRODEUR, BERNARD R.;
MARTIN, DENIS;
OUELLET, CATHERINE;
TREMBLAY, MIREILLE;
CHARBONNEAU, ANNIE y
VAYSSIER, CATHERINE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 588 023 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

Antígenos de *Haemophilus influenzae* y los correspondientes fragmentos de ADN

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a polipéptidos de *Haemophilus influenzae* que pueden ser útiles para prevenir y/o tratar las infecciones por *Haemophilus influenzae* en individuos tales como los seres humanos.

Antecedente de la invención

10 El *Haemophilus influenzae* es un bacilo Gram-negativo que se encuentra en la naturaleza solamente como un agente patógeno humano. Los aislados de *H. influenzae* se pueden subdividir en formas encapsuladas y no encapsuladas. Las cepas encapsuladas expresan uno de seis polisacáridos capsulares distintos antigénica y estructuralmente que se designan, tipos "a" a "f". Las cepas no encapsuladas se definen por su incapacidad para aglutinarse con anticuerpos contra los polisacáridos capsulares reconocidos de *H. influenzae* y se hace referencia a ellas como no tipables.

15 Las cepas de *H. influenzae* tipables en tipos colonizan comúnmente el tracto respiratorio, incluyendo la nasofaringe y la orofaringe posterior. Varios seguimientos de individuos sanos indican tasas de colonización entre el 40% al 80% tanto en niños como en adultos (Spinola S.M., Peacock J., Denny F.W., Smith D.L. y Cannon J.G. (1986) Epidemiology of colonisation by nontypeable *Haemophilus influenzae* in children: a longitudinal study. J. Infect. Dis. 154:100-109; Trottier S., Stenberg K. y Svanborg-Eden C. (1989) Turn over of nontypeable *Haemophilus influenzae* in the nasopharynxes of healthy children. J. Clin. Microbiol. 27:2175-2179). La colonización con una cepa en particular puede durar semanas o meses y la mayoría de los individuos se mantienen asintomáticos a lo largo de este periodo. La patogénesis de la enfermedad debida al *H. influenzae* no tipable implica la diseminación contigua en el tracto respiratorio. La diseminación a las áreas adyacentes habitualmente es una consecuencia de anomalías en las defensas específicas o no específicas del huésped. Por eso, el *H. influenzae* no tipable produce una variedad de infecciones del tracto respiratorio en niños y adultos que incluyen otitis, sinusitis, bronquitis y neumonía. Estas infecciones pueden llegar a ser crónicas en pacientes con bronquitis u otitis. De hecho, en los niños y bebés, el *H. influenzae* es una causa frecuente de otitis media aguda y está habitualmente implicado en la otitis media recurrente (Harabuchi Y., Fadden H., Yamanaka N., Duffy L., Wolf J., Krystofik D. y Tonawanda/Williamsville Pediatrics. (1994) Nasopharyngeal colonisation with nontypeable *Haemophilus influenzae* and recurrent otitis media. J. Infect. Dis. 170:862-866). En los niños, el *H. influenzae* no tipable es responsable de entre el 27% y el 37% del primer episodio de otitis media a la edad de 1 año (Smith-Vaughan H.C., Sriprakash K.S., Mathews J.D. y Kemp D.J. (1997) Nonencapsulated *Haemophilus influenzae* in aboriginal infants with otitis media: prolonged carriage of P2 porin variants and evidence for horizontal P2 gene transfer. Infect. Immun. 65:1468-1474; Teele D.W., Klein J.O., Rosner B. y Greater Boston Otitis Media study Group. (1989) Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in Greater Boston: a prospective, cohort study. J. Infect. Dis. 160:83-94). A veces la meningitis la produce un *H. influenzae* no tipable y representa el 1-3% de todos los casos. Pero, el *H. influenzae* no tipable es prevalente particularmente en huéspedes con una enfermedad concomitante que afecte al sistema inmunitario mucoso innato, tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y fibrosis quística (Murphy T.F. y Sethi S. (1992) Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. Am. Rev. Respir. Dis. 146:1067-1083; St. Geme J.W. III. (1993) Nontypeable *Haemophilus influenzae* disease: epidemiology, pathogenesis and prospects for prevention. Infect. Agents Dis. 2:1-16). Las cepas de *H. influenzae* no tipable se encuentran predominantemente durante las exacerbaciones cuando el esputo se vuelve mucopurulento. Las exacerbaciones de la bronquitis crónica infecciosa aguda tienen un papel importante en la morbilidad y mortalidad de pacientes con enfermedades pulmonares crónicas.

45 Las etiologías de la neumonía adquirida en una comunidad parece que han cambiado en la última década. Mientras que el *Streptococcus pneumoniae* se mantenía como el agente patógeno predominante, aumentaba la proporción de casos que implicaban otros organismos. El *H. influenzae* ahora se presenta a menudo, siendo la segunda causa más común de neumonía. El diez por ciento de los casos de neumonías por *H. influenzae* desarrollan bacteriemia. En los países en desarrollo la neumonía producida por *H. influenzae* no tipable es evidentemente una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños.

50 Aunque se han desarrollado varias vacunas conjugadas con un polisacárido de *H. influenzae* tipo b, estas vacunas son ineficaces contra la enfermedad producida por otras cepas de *H. influenzae* (Scheifele D. W., Jadavji T. P., Law B. J., Gold R., Macdonald N. E., Lebel M. H., Mills E. L., Dery P., Halperin S. A., Morris R. F., Marchessault V. y Duclos P. J. (1996) Recent trends in pediatric *Haemophilus influenzae* type b infections in Canada. Can. Med. Assoc. J. 154: 1041-1047; Schulte E. E., Birkhead G. S., Kondracki S. F. y Morse D. L. (1994) Patterns of *Haemophilus influenzae* type b invasive disease in New York State, 1987-991: the role of vaccination requirements for, day-care attendance. Pediatrics 94: 1014-1016). La identificación de antígenos conservados de protección cruzada es crítica para el desarrollo de una vacuna universal contra la infección por *H. influenzae* y la enfermedad.

Se han identificado o se están explorando actualmente proteínas de membrana externa tales como P1, P2, P4, P6, PCP, OMP26 y D-15 como antígenos para vacunas potenciales (Foxwell A. R., Kyd J. M. y Cripps A. W. (1998)

Nontypeable *Haemophilus influenzae*: Pathogenesis and Prevention. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 62: 294-308). La proteína D-15 es el único inmunógeno conservado descrito en la bibliografía científica, que es capaz de conferir protección frente a múltiples serotipos y cepas no tipables.

El documento WO 96/33276 describe la secuencia del genoma completo de *Haemophilus influenzae*.

- 5 Por lo tanto, sigue sin cubrirse la necesidad de polipéptidos de *H. influenzae* que puedan ser útiles para prevenir, diagnosticar y/o tratar las infecciones por *Haemophilus influenzae* en individuos tales como los seres humanos.

Sumario de la invención

10 De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona una composición de vacuna que comprende un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable y un polinucleótido aislado que codifica un polipéptido que tiene una identidad de al menos el 85% con la secuencia de aminoácidos que se expone en SEQ ID NO: 10 o fragmentos o análogos de la misma.

De acuerdo con un aspecto, la presente invención se refiere a polipéptidos quiméricos para su uso en la inducción de una respuesta inmunitaria contra *H. influenzae* que comprenden una secuencia de aminoácidos que se expone en SEQ ID NO: 10 o un fragmento inmunógeno de la misma.

- 15 En otros aspectos, se proporcionan composiciones farmacéuticas para su uso en la inducción de una respuesta inmunitaria contra *H. influenzae*.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa la secuencia de ADN del gen BVH-NTHI1 de la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable; SEQ ID NO: 1.

- 20 La Figura 2 representa la secuencia de aminoácidos deducida del BVH-NTHI1 de longitud completa de la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable; SEQ ID NO: 2.

La Figura 3 representa la secuencia del gen BVH-NTHI2 de la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable; SEQ ID NO: 3.

- 25 La Figura 4 representa la secuencia de aminoácidos deducida del BVH-NTHI2 de longitud completa de la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable; SEQ ID NO: 4.

La Figura 5 representa la secuencia de ADN del gen BVH-NTHI3 de la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable; SEQ ID NO: 5.

La Figura 6 representa la secuencia de aminoácidos deducida del BVH-NTHI3 de longitud completa de la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable; SEQ ID NO: 6.

- 30 La Figura 7 representa la secuencia de ADN del gen BVH-NTHI4 de la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable; SEQ ID NO: 7.

La Figura 8 representa la secuencia de aminoácidos deducida del BVH-NTHI4 de longitud completa de la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable; SEQ ID NO: 8.

- 35 La Figura 9 representa la secuencia de ADN del gen BVH-NTHI5 de la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable; SEQ ID NO: 9.

La Figura 10 representa la secuencia de aminoácidos deducida del BVH-NTHI5 de longitud completa de la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable; SEQ ID NO: 10.

La Figura 11 representa la secuencia de ADN del gen BVH-NTHI6 de la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable; SEQ ID NO: 11.

- 40 La Figura 12 representa la secuencia de aminoácidos deducida del BVH-NTHI6 de la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable; SEQ ID NO: 12.

La Figura 13 representa la secuencia de ADN del gen BVH-NTHI7 de la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable; SEQ ID NO: 13.

- 45 La Figura 14 representa la secuencia de aminoácidos deducida del BVH-NTHI7 de la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable; SEQ ID NO: 14.

La Figura 15 representa la secuencia de ADN del gen BVH-NTHI8 de la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable; SEQ ID NO: 15.

La Figura 16 representa la secuencia de aminoácidos deducida del BVH-NTHI8 de la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable; SEQ ID NO: 16.

La Figura 17 representa la secuencia de ADN del gen BVH-NTHI9 de la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable; SEQ ID NO: 17.

5 La Figura 18 representa la secuencia de aminoácidos deducida del BVH-NTHI9 de la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable; SEQ ID NO: 18.

La Figura 19 representa la secuencia de aminoácidos deducida de BVH-NTHI10 de la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable; SEQ ID NO: 19.

10 La Figura 20 representa la secuencia de aminoácidos deducida del BVH-NTHI10 de la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable; SEQ ID NO: 20.

La Figura 21 representa la secuencia de ADN del gen BVH-NTHI11 de la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable; SEQ ID NO: 21.

La Figura 22 representa la secuencia de aminoácidos deducida del BVH-NTHI11 de la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable; SEQ ID NO: 22.

15 La Figura 23 representa la secuencia de ADN del gen BVH-NTHI12 de la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable; SEQ ID NO: 23.

La Figura 24 representa la secuencia de aminoácidos deducida del BVH-NTHI12 de la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable; SEQ ID NO: 24.

20 La Figura 25 representa la comparación de las secuencias de aminoácidos previstas de las fases de lectura abiertas BVH-NTHI1 de *H. influenzae* 12085, 10095, A18, y A108 utilizando el programa Clustal W del software de análisis de secuencia MacVector (versión 6.5). Por debajo del alineamiento, hay una línea de consenso en el que los caracteres (*) representan restos de aminoácidos idénticos y (.) representa restos de aminoácidos conservados.

Descripción detallada de la invención

25 La presente solicitud describe polinucleótidos purificados y aislados, que codifican polipéptidos de *H. influenzae* que se pueden utilizar para prevenir y/o tratar la infección por *H. influenzae*. La presente solicitud describe un polinucleótido definido por SEQ ID NO: 9 y un polipéptido definido por SEQ ID NO: 10. Los expertos en la técnica apreciarán que los polinucleótidos pueden codificar análogos tales como mutantes, variantes, homólogos y derivados de dichos polipéptidos, como se describen en la presente solicitud de patente. La invención incluye los polipéptidos correspondientes.

30

De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona una vacuna que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y un polipéptido aislado que se escoge de entre:

(a) un polipéptido aislado que consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de al menos un 85% con la secuencia de aminoácidos que se expone en SEQ ID NO: 10;

35 (b) un polipéptido aislado que consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de al menos un 90% con la secuencia de aminoácidos que se expone en SEQ ID NO: 10;

(c) un polipéptido aislado que consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de al menos un 95% con la secuencia de aminoácidos que se expone en SEQ ID NO: 10;

(d) un polipéptido aislado que consiste en la secuencia de aminoácidos que se expone en SEQ ID NO: 10;

40 (e) un polipéptido aislado que es un análogo de un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, en el que el análogo tiene menos de 20 sustituciones o eliminaciones de restos de aminoácido de SEQ ID NO: 10;

(f) un fragmento inmunogénico que consiste en al menos 15 aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos que se expone en SEQ ID NO: 10, en el que el fragmento inmunogénico puede dar lugar a una respuesta inmunitaria contra el *Haemophilus influenzae*;

45 (g) el polipéptido aislado de (a), (b), (c), (d), o (e), en el que se ha eliminado el resto Met del extremo N; y

(h) el polipéptido aislado de (a), (b), (c), (d), o (e), en el que se ha eliminado la secuencia de aminoácidos secretora,

en los que el polipéptido aislado puede dar lugar a una respuesta inmunitaria contra *Haemophilus influenzae*.

50 El porcentaje de homología se define como la suma del porcentaje de identidad más el porcentaje de similitud o conservación del tipo de aminoácidos.

Se puede utilizar un programa tal como el programa CLUSTAL para comparar secuencias de aminoácidos. Este programa compara las secuencias de aminoácidos y encuentra el alineamiento óptimo insertando espacios en

- cualquiera de las secuencias cuando sea apropiado. Es posible calcular la identidad o similitud de aminoácidos (identidad más conservación del tipo de aminoácidos) para un alineamiento óptimo. Un programa como BLASTx alineará el tramo más largo de secuencias similares y asignará un valor al ajuste. De esta manera, es posible obtener una comparación cuando se encuentran varias regiones de similitud, teniendo cada una, una puntuación diferente. Ambos tipos de análisis de identidad se contemplan en la presente invención.
- 5 Los polipéptidos de acuerdo con la presente invención son antigénicos e inmunogénicos y pueden dar lugar a una respuesta inmunitaria en un individuo.
- El polipéptido aislado se puede acoplar o conjugar con una proteína portadora para aumentar la respuesta inmunitaria. La proteína portadora puede ser una proteína bacteriana.
- 10 En una realización adicional, la presente invención también se refiere a polipéptidos que son capaces de dar lugar a anticuerpos que tienen una especificidad de unión con los polipéptidos de la presente invención como se ha definido anteriormente.
- En otro aspecto de la invención se proporciona un polipéptido quimérico para su uso en la inducción de una respuesta inmunitaria contra *Haemophilus influenzae*, comprendiendo dicho polipéptido:
- 15 (a) un análogo polipeptídico de un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, en el que el análogo tiene menos de 20 sustituciones o eliminaciones de restos de aminoácido de SEQ ID NO: 10; o
- (b) un fragmento inmunogénico que consiste en al menos 15 aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos que se expone en SEQ ID NO: 10, en el que el polipéptido quimérico mantiene la inmunogenicidad de un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se expone en SEQ ID NO: 10.
- 20 Un anticuerpo que "tiene una especificidad de unión" es un anticuerpo que reconoce y se une al polipéptido seleccionado pero que no reconoce ni se une sustancialmente a otras moléculas de la muestra, por ejemplo, una muestra biológica. La unión específica puede medirse utilizando un ensayo ELISA en el que el polipéptido seleccionado se utiliza como antígeno.
- 25 De acuerdo con la presente invención, "protección" en los estudios biológicos se define como un aumento significativo en la curva, tasa o periodo de supervivencia. Los análisis estadísticos que utilizan el ensayo de rango logarítmico para comparar las curvas de supervivencia, y el ensayo exacto de Fisher para comparar las tasas de supervivencia y el número de días hasta la muerte, respectivamente, pueden ser útiles para calcular los valores P y determinar si la diferencia entre los dos grupos es significativo estadísticamente. Valores P de 0,05 se consideran que no son significativos.
- 30 En un aspecto adicional de la invención se proporcionan fragmentos antigénicos/inmunogénicos de los polipéptidos de la invención, o análogos de los mismos.
- Los fragmentos de la presente invención deberían incluir una o más regiones epitópicas o ser suficientemente similares a dichas regiones para mantener sus propiedades antigénicas/inmunogénicas. Por lo tanto, para los fragmentos de acuerdo con la presente invención el grado de identidad es quizás irrelevante, aunque pueden ser idénticos en un 100% a una parte particular del polipéptido o análogo del mismo como se ha descrito en el presente documento. La presente invención proporciona además fragmentos que tienen al menos 10 restos de aminoácido contiguos de las secuencias de polipéptido de la presente invención. En una realización, al menos 15 restos de aminoácidos contiguos. En una realización, al menos 20 restos de aminoácido contiguos.
- 35 La cuestión principal, una vez más, es que el fragmento mantenga las propiedades antigénicas/ inmunogénicas.
- El experto en la técnica apreciará que los fragmentos, análogos o derivados de los polipéptidos de la invención también serán útiles en el contexto de la presente invención, es decir como material antigénico/inmunogénico. Por lo tanto, por ejemplo, los polipéptidos que incluyen una o más adiciones, eliminaciones, sustituciones o similares están englobados en la presente invención.
- 40 Como se utiliza en el presente documento, "fragmentos", "análogos" o "derivados" de los polipéptidos de la invención incluyen los polipéptidos en los que se ha sustituido uno o más de los restos de aminoácido con un resto de aminoácido conservado (preferentemente conservado) y que puede ser natural o no natural. En una realización, los derivados y análogos de los polipéptidos de la invención tendrán una identidad de aproximadamente un 70% con las secuencias que se ilustran en las figuras o fragmentos de las mismas. Es decir, un 70% de los restos son los mismos. En una realización adicional, los polipéptidos tendrán más de un 80% de identidad. En una realización adicional, los polipéptidos tendrán más de un 90% de identidad. En una realización adicional, los polipéptidos tendrán más de un 95% de identidad. En una realización más, los polipéptidos tendrán más de un 99% de identidad. En una realización más, los análogos de los polipéptidos de la invención tendrán menos de aproximadamente 20 sustituciones, modificaciones o eliminaciones de restos de aminoácido y más preferentemente menos de 10.
- 45
- 50

- En una realización, los derivados y análogos de los polipéptidos de la invención tendrán aproximadamente un 95% de homología con las secuencias que se ilustran en las figuras o fragmentos de las mismas. En una realización más, los derivados y análogos de los polipéptidos tendrán más del 90% de homología. En una realización adicional, los derivados y análogos de los polipéptidos tendrán más del 95% de homología. En una realización adicional, los derivados y análogos de los polipéptidos de la invención tendrán menos de aproximadamente 20 sustituciones, modificaciones o eliminaciones de restos de aminoácido y más preferentemente menos de 10.
- De acuerdo con un aspecto más, los polipéptidos tienen una identidad de al menos un 85% con la secuencia de aminoácidos que se expone en: SEQ ID NO: 10 o fragmentos o análogos de la misma.
- De acuerdo con un aspecto más, los polipéptidos tienen una identidad de al menos un 90% con la secuencia de aminoácidos que se expone en: SEQ ID NO: 10 o fragmentos o análogos de la misma.
- De acuerdo con un aspecto más, los polipéptidos tienen una identidad de al menos un 95% con la secuencia de aminoácidos que se expone en: SEQ ID NO: 10 o fragmentos o análogos de la misma.
- De acuerdo con un aspecto más, los polipéptidos comprenden una secuencia de SEQ ID NO: 10 o fragmentos o análogos de la misma.
- De acuerdo con un aspecto más los polipéptidos se caracterizan por una secuencia de SEQ ID NO: 10 o fragmentos o análogos de la misma.
- De acuerdo con un aspecto más, los polipéptidos tienen una identidad de al menos un 85% con la secuencia de aminoácidos que se expone en: SEQ ID NO: 10.
- De acuerdo con un aspecto más, los polipéptidos tienen una identidad de al menos un 90% con la secuencia de aminoácidos que se expone en: SEQ ID NO: 10.
- De acuerdo con un aspecto más, los polipéptidos tienen una identidad de al menos un 95% con la secuencia de aminoácidos que se expone en: SEQ ID NO: 10.
- De acuerdo con un aspecto más, el polipéptido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 10.
- De acuerdo con un aspecto más, el polipéptido se caracteriza por la secuencia de SEQ ID NO: 10.
- Estas sustituciones son las que tienen una mínima influencia sobre la estructura secundaria y la naturaleza hidropática del polipéptido. Las sustituciones preferidas son las que se conocen como conservadas en la técnica, es decir, los restos sustituidos comparten propiedades físicas o químicas tales como la hidrofobia, tamaño, carga o grupos funcionales. Estos incluyen las sustituciones tales como las descritas por Dayhoff, M. en Atlas of Protein Sequence and Structure 5, 1978 y por Argos, P. in EMBO J. 8, 779-785, 1989. Por ejemplo, los aminoácidos, sean naturales o no naturales, que pertenecen a uno de los siguientes grupos representan cambios conservadores:
- ala, pro, gly, gln, ash, ser, thr, val;
 cys, ser, tyr, thr;
 val, ile, leu, met, ala, phe;
 lys, arg, orn, his;
 y phe, tyr, trp, his.
- Las sustituciones preferidas también incluyen las sustituciones de D-enantiómeros por los correspondientes L-aminoácidos. Preferentemente, un fragmento, análogo o derivado de un polipéptido de la invención comprenderá al menos una región antigénica, es decir, al menos un epítipo.
- En una estrategia alternativa, los análogos podrían ser polipéptidos de fusión, que incorporan restos que hacen más fácil la purificación, por ejemplo, marcando eficazmente el polipéptido deseado. Puede que sea necesario eliminar el "marcador" o puede darse el caso de que el polipéptido de fusión en sí mismo mantenga la antigenicidad suficiente para que sea útil.
- Por lo tanto, lo que es importante para los análogos, derivados y fragmentos es que posean al menos un grado de la antigenicidad/inmunogenicidad de la proteína o polipéptido de la que se derivan.
- También se incluyen polipéptidos a los que se fusionan otros compuestos que alteran las propiedades biológicas o farmacológicas del polipéptido, es decir, el polietilenglicol (PEG) que aumenta la semivida, secuencias de aminoácido líderes o secretoras para facilitar la purificación, pre- y pro-secuencias y (poli) sacáridos.
- Además, en las situaciones en las que las regiones de aminoácidos son polimórficas, puede ser deseable que se varíen uno o más aminoácidos particulares para imitar más eficazmente los diferentes epítipos de las diferentes cepas de *H. influenzae*.

Además, los polipéptidos de la presente invención se pueden modificar por acilación del extremo NH₂ (por ejemplo, por acetilación o amidación con ácido tioglicólico, amidación del extremo carboxilo, por ejemplo, con amoniaco o metilamina) para proporcionar estabilidad, aumento de la hidrofobia por unión o ligadura con un soporte u otra molécula.

- 5 También se contemplan hetero y homomultímeros polipeptídicos de fragmentos o análogos del polipéptido. Estas formas poliméricas incluyen, por ejemplo, uno o más polipéptidos que se han reticulado con reticuladores tales como avidina/biotina, glutaraldehído o dimetilsuperimidato. Tales formas poliméricas también incluyen polipéptidos que contienen dos o más tándem o secuencias contiguas invertidas, producidas por ARNm multicistronicos generados por tecnología de ADN recombinante.
- 10 En una realización adicional, la presente invención también se refiere a polipéptidos quiméricos para su uso en la inducción de una respuesta inmunitaria contra *Haemophilus influenzae*, que comprende uno o más de los polipéptidos o fragmentos o análogos o derivados de los mismos como se define en las figuras de la presente aplicación.

En una realización adicional, los polipéptidos quiméricos comprenden

- 15 (a) un análogo polipeptídico de un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, en el que el análogo tiene menos de 20 sustituciones o eliminaciones de restos de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; o
- (b) un fragmento inmunogénico que consiste en al menos 15 aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos que se expone en SEQ ID NO: 10, en el que el polipéptido quimérico mantiene la inmunogenicidad
- 20 de un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácido que se expone en SEQ ID NO: 10.

Con el fin de conseguir la formación de polímeros antigénicos (es decir, multímeros sintéticos), se pueden utilizar polipéptidos que tengan grupos bis-haloacéticos, nitroarilhalidos, o similares, en los que los reactivos sean específicos para grupos tio. Por lo tanto, la unión entre dos grupos mercapto de los diferentes péptidos puede ser un enlace simple o puede estar compuesto por un grupo de unión de al menos dos, típicamente al menos cuatro y no más de 16, pero habitualmente no más de aproximadamente 14 átomos de carbono.

25

En una realización en particular, los fragmentos o análogos del polipéptido de la invención no contienen un resto de inicio metionina (Met). Preferentemente, los polipéptidos no incorporarán una secuencia líder o secretora (secuencia de señal). La parte de señal de un polipéptido de la invención puede determinarse de acuerdo a técnicas establecidas de biología molecular. En general, el polipéptido de interés se puede aislar de un cultivo de

30 *Haemophilus* y posteriormente se secuencian para determinar el resto inicial del polipéptido maduro.

La siguiente Tabla A describe las secuencias de señal de los polipéptidos de la invención como se describen en las Figuras.

Polipéptido	SEQ ID NO	Señal de secreción
BVH-NTHI1	2	MPVIRQVVFYDSLGTGEQTKMKKFAGLITASFVA
BVH-NTHI2	4	MKKLLKISAVSAALLSAPMMA
BVH-NTHI3	6	MLMKLKATLTLAAATLVLAA
BVH-NTHI4	8	MMNRRHFIIQIGATSILALSANRFAMA
BVH-NTHI5	10	MKKIILTLGLLTAWSAQI
BVH-NTHI6	12	Sin señal de secreción
BVH-NTHI7	14	MKKFLIAILLILILAGAA
BVH-NTHI8	16	MKMKKFILKSFLLATLGCVAFASMAQA
BVH-NTHI9	18	MTMFKKISVLFRTLILAGCSSWS
BVH-NTHI10	20	MSILLQGERFKKRLMPILLSMALAGCSNLLG
BVH-NTHI11	22	MIRKLMKTPPFFLTALFASAIFTLSVSQGVLG
BVH-NTHI12	24	MKLLKQLFAITAIA

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporcionan también (i) una vacuna que comprende un polipéptido de la invención y un vehículo, diluyente o adyuvante, (ii) un polipéptido de la invención para su uso en un procedimiento para inducir una respuesta inmunitaria contra *Haemophilus* en un individuo administrando al individuo una cantidad inmunogénicamente eficaz de un polipéptido de la invención para dar lugar a una respuesta inmunitaria, por ejemplo, una respuesta inmunitaria protectora contra *Haemophilus* y particularmente, (iii) un polipéptido de la invención para prevenir y/o tratar una infección por *Haemophilus*, administrando una cantidad profiláctica o terapéutica a un individuo que lo necesita.

Antes de la inmunización, los polipéptidos de la invención también se pueden acoplar o conjugar con proteínas portadoras tales como la toxina tetánica, toxina diftérica, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, antígeno del virus VP1 de la poliomielitis o cualquier otra toxina o antígeno bacteriano o vírico o cualquier proteína adecuada para estimular el desarrollo de una respuesta inmunitaria más fuerte. Este acoplamiento o conjugación se puede hacer química o genéticamente. Una descripción más detallada de una conjugación péptido-portador está disponible en Van Regenmortel, M.H.V., Briand J.P., Muller S., Plaué S., «Synthetic Polypeptides as antigens» en Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology, Vol.19 (ed.) Burdou, R.H. y Van Knippenberg P.H. (1988), Elsevier Nueva York.

De acuerdo con otro aspecto, se proporcionan también composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más polipéptidos de *Haemophilus* de la invención mezclados con un vehículo, diluyente o adyuvante farmacéuticamente aceptable. Los adyuvantes adecuados incluyen (1) formulaciones de una emulsión de aceite en agua tal como MF59™, SAF™, Ribit™ ; (2) adyuvantes completo e incompleto de Freund; (3) sales, es decir, AlK(SO₄)₂, AlNa(SO₄)₂, AlNH₄(SO₄)₂, Al(OH)₃, AlPO₄, silicio, caolín; (4) derivados de saponina tales como Stimulon™ o partículas generadas a partir del mismo tal como los ISCOM (complejos inmunoestimulantes); (5) citocinas tales como interleucinas, interferones, factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), factor de necrosis tumoral (TNF); (6) otras sustancias tales como polinucleótidos de carbono, es decir poli IC y poli AU, toxina colérica destoxificada (CTB) y toxina termolábil de *E. coli* para la inducción de inmunidad mucosa. Una descripción más detallada de adyuvantes está disponible en una revisión de M.Z.I Khan y col. en Pharmaceutical Research, vol. 11, No. 1 (1994) pp 2-11, y también en otra revisión de Gupta y col., en Vaccine, Vol. 13, N° 14, pp 1263-1276 (1995) y en el documento WO 99/24578. Los adyuvantes preferidos incluyen QuilA™, QS21™, Alhydrogel™ y Adjuvophos™.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar por vía parenteral por inyección, infusión rápida, absorción nasofaríngea, dermoabsorción, o bucal u oral.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se utilizan para el tratamiento o profilaxis de la infección por *Haemophilus* y/o enfermedades y síntomas mediados por la infección por *Haemophilus* como se describe en P.R. Murray (Ed, en pruebas), E.J. Baron, M.A. Pfaller, F.C. Tenover y R.H. Tenover. Manual of Clinical Microbiology, ASM Press, Washington, D.C. séptima edición, 1999, p 1481-1482 que se incorporan en el presente documento por referencia. En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se utilizan para el tratamiento o profilaxis de otitis media (aguda o recurrente), sinusitis, bronquitis, neumonía, meningitis y bacteriemia. En una realización, las composiciones farmacéuticas de la invención se utilizan para el tratamiento o profilaxis de la infección por *Haemophilus* y/o enfermedades y síntomas mediados por la infección por *Haemophilus*. En una realización adicional, la infección por *Haemophilus* es por *Haemophilus influenzae*. En una realización adicional, la infección por *Haemophilus* es por un *Haemophilus influenzae* no tipable. En una realización adicional, la infección por *Haemophilus* es por un *Haemophilus influenzae* tipable.

Como se utiliza en la presente solicitud, el término "individuo" incluye los mamíferos. En una realización adicional, el mamífero es un ser humano.

En una realización particular, las composiciones farmacéuticas se administran a los individuos en riesgo de infección por *H. influenzae* tal como los niños, ancianos e individuos inmunocomprometidos.

Las composiciones farmacéuticas están preferentemente en una forma de dosificación unitaria de aproximadamente 0,001 a 100 µg/kg (de antígeno/peso corporal) y más preferentemente de 0,01 a 10 µg/kg y más preferentemente 0,1 a 1 µg/kg 1 a 3 veces con un intervalo de aproximadamente 1 a 6 semanas de separación entre inmunizaciones.

Las composiciones farmacéuticas están preferentemente en forma de dosificación unitaria de aproximadamente 0,1 µg a 10 mg y más preferentemente de 1 µg a 1 mg y más preferentemente de 10 a 100 µg 1 a 3 veces con un intervalo de aproximadamente 1 a 6 semanas de separación entre inmunizaciones.

El polinucleótido que se ilustra en SEQ ID NO: 9 puede incluir las fases de lectura abierta (ORF), que codifican los polipéptidos de la invención.

De manera alternativa, el polinucleótido que se ilustra en la SEQ ID NO: 9 codifica los polipéptidos de la invención.

Se apreciará que las secuencias de polinucleótido que se ilustran en las figuras se pueden alterar con codones degenerados y aún siguen codificando el polipéptido de la invención. En consecuencia, la presente invención además proporciona el polinucleótido que se ha descrito en el presente documento anteriormente (o la secuencia complementaria del mismo) que tiene una identidad del 50% entre las secuencias. En una realización, una identidad

de al menos el 80% entre las secuencias. En una realización, una identidad de al menos el 85% entre las secuencias. En una realización, una identidad de al menos el 90% entre las secuencias. En una realización adicional, los polinucleótidos se pueden hibridar en condiciones rigurosas, es decir, que tienen una identidad de al menos el 95%. En una realización adicional, una identidad de más del 97%.

- 5 Las condiciones rigurosas adecuadas para la hibridación las puede determinar fácilmente un experto en la técnica (véase por ejemplo, Sambrook y col., (1989) *Molecular cloning: A Laboratory Manual*, 2ª ed, Cold Spring Harbor, N. Y.; *Current Protocols in Molecular Biology*, (1999) Editado por Ausubel F. M. y col., John Wiley y Sons, Inc., N. Y.).

Como apreciará fácilmente un experto en la técnica, los polinucleótidos incluyen tanto ADN como ARN.

- 10 Los polipéptidos de la invención se pueden fabricar por técnicas recombinantes expresando un polinucleótido que codifica dicho polipéptido en una célula huésped y recuperar el producto polipeptídico expresado. De manera alternativa, los polipéptidos se pueden producir de acuerdo con técnicas químicas de síntesis establecidas, es decir, síntesis en fase líquida o fase sólida de oligopéptidos que se ligan para producir el polipéptido completo (ligadura de bloques).

- 15 Los procedimientos generales para la obtención y evaluación de polinucleótidos y polipéptidos se describen en las siguientes referencias: Sambrook y col (1989) *Molecular cloning: A Laboratory Manual*, 2ª ed, Cold Spring Harbor, N.Y.; *Current Protocols in Molecular Biology* (1999) Editado por Ausubel F.M. y col, John Wiley y Sons, Inc, N.Y.; *PCR Cloning Protocols, de Molecular Cloning to Genetic Engineering*, (1997) Editado por White B.A., Human Press, Totowa, New Jersey 490 páginas; *Protein Purification, Principles and Practices* (1993) Scopes R.K., Springer-Verlag, N.Y., 3ª Edición, 380 páginas; *Current Protocols in Immunology* (1999) Editado por Coligan J.E. y col, John Wiley y Sons Inc, N.Y.

- 20 Para la producción recombinante, las células huésped se transfectan con vectores que codifican los polipéptidos de la invención, y luego se cultivan en un medio nutritivo modificado apropiadamente para activar los promotores, seleccionar los transformantes o amplificar los genes. Los vectores adecuados son los que son viables y se replican en el huésped escogido e incluyen secuencias de ADN cromosómicas, no cromosómicas y sintéticas, por ejemplo, plásmidos, fagos ADN, baculovirus, plásmidos de levaduras, vectores derivados de combinaciones de plásmidos y fagos ADN. La secuencia de polipéptido puede incorporarse en el vector en el sitio apropiado utilizando enzimas de restricción de manera que se una operativamente a una región de control de la expresión que comprende un promotor, un sitio de unión al ribosoma (región de consenso o secuencia de Shine-Dalgarno), y opcionalmente un operador (elemento de control). Se pueden seleccionar componentes individuales de la región de control de la expresión que sean apropiados para un huésped determinado y el vector de acuerdo con los principios de biología molecular establecidos (Sambrook y col., (1989) *Molecular Cloning: A Laboratory manual*, 2ª ed., Cold Spring Harbor, N.Y.; *Current Protocols in Molecular Biology*, (1999) Editado por Ausubel F.M. y col., John Wiley y Sons, Inc., N.Y., incorporada en el presente documento por referencia). Los promotores adecuados incluyen, pero no se limitan a un promotor LTR o SV40, promotores lac, tac o trp de *E. coli*, y el promotor del fago lambda P_L. Los vectores incorporarán preferentemente un origen de replicación, así como marcadores de selección, es decir, un gen de resistencia a la ampicilina. Vectores bacterianos adecuados incluyen pET, pQE70, pQE60, pQE-9, pD10 phagescript, psiX174, pbluescript SK, pbsks, pNH8A, pNH16a, pNH18A, pNH46A, ptrc99a, pKK223-3, pKK233-3, pDR540, pRIT5 y vectores de eucariotas pBlueBaclII, pWL-NEO, pSV2CAT, pOG44, pXT1, pSG, pSVK3, pBPV, pMSG y pSVL. Las células huésped pueden ser bacterianas, es decir, *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Streptomyces*; fúngicas, es decir, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*; levaduras, es decir, *Saccharomyces* o eucariotas, es decir, CHO, COS.

- 45 Al expresarse el polipéptido en el cultivo, se recolectan las células típicamente por centrifugación, luego se destruyen por medios físicos o químicos (si el polipéptido que se expresa no se secreta en el medio) y el extracto bruto resultante se retiene para aislar el polipéptido de interés. La purificación del polipéptido del medio de cultivo o lisado se puede conseguir por técnicas establecidas dependiendo de las propiedades del polipéptido, es decir, utilizando precipitación en sulfato amónico o etanol, extracción con ácidos, cromatografía de intercambio aniónico o catiónico, cromatografía en fosfocelulosa, cromatografía de interacción hidrófoba, cromatografía en hidroxiapatita y cromatografía en lectina. La purificación final se puede conseguir utilizando HPLC.

- 50 El polipéptido se puede expresar con o sin una secuencia líder o de secreción. En el primer caso, el líder se puede retirar utilizando un procesamiento post-traduccional (véase, los documentos US 4 431 739, US 4 425 437 y US 4 338 397) o se retiran químicamente posteriormente a la purificación del polipéptido expresado.

De acuerdo con un aspecto adicional, la invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de otitis media, sinusitis, bronquitis, neumonía y meningitis y bacteriemia que comprende la administración a un individuo de una cantidad profiláctica o terapéutica de una composición de la invención.

- 55 De acuerdo con un aspecto adicional, la invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de la infección bacteriana por *Haemophilus influenzae* en un individuo susceptible a la infección por *Haemophilus influenzae* que comprende la administración a dicho individuo de una cantidad terapéutica o profiláctica de una composición de la invención. En una realización adicional, el *Haemophilus influenzae* es un *Haemophilus*

influenzae no tipable. En una realización adicional, el *Haemophilus influenzae* es un *Haemophilus influenzae* tipable.

De acuerdo con un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica de la invención para el tratamiento profiláctico o terapéutico de la infección por *Haemophilus* que comprende la administración a dicho individuo de una cantidad profiláctica o terapéutica de la composición.

- 5 Un aspecto adicional de la invención es el uso de los polipéptidos de *Haemophilus* de la invención como inmunógenos para la producción de anticuerpos específicos para el diagnóstico y en particular el tratamiento de la infección por *H. influenzae*. Los anticuerpos adecuados se pueden determinar utilizando procedimientos de selección apropiados, por ejemplo, midiendo la capacidad de un anticuerpo para proteger pasivamente contra la infección por *H. influenzae* en un modelo de ensayo. Un ejemplo de un modelo animal es el modelo de ratón que se describe en el ejemplo del presente documento. El anticuerpo puede ser un anticuerpo completo o un fragmento de unión al antígeno del mismo y puede pertenecer a cualquier clase de inmunoglobulina. El anticuerpo o fragmento puede ser de origen animal, específicamente de origen mamífero y más específicamente de origen murino, de rata o humano. Puede ser un anticuerpo natural o un fragmento del mismo, o si se desea, un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo recombinante. La expresión anticuerpo o fragmento de anticuerpo recombinante significa un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se produjo utilizando técnicas de biología molecular. El anticuerpo o fragmentos de anticuerpo pueden ser policlonales o preferentemente monoclonales. Puede ser específico para varios epítomos asociados con los polipéptidos de *H. influenzae*, pero preferentemente es específico para uno.

20 Un aspecto adicional de la invención es el uso de una composición farmacéutica de la invención para el tratamiento profiláctico o terapéutico de la infección por *Haemophilus* que comprende la administración a dicho individuo de una cantidad profiláctica o terapéutica de la composición.

A menos de que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos que se utilizan en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habituado en la técnica a la que pertenece la presente invención.

25 **Aislamiento de polipéptidos de *H. influenzae* no tipable (NTHI) e identificación de genes que codifican estos polipéptidos**

Aislamiento de los polipéptidos de NTHI expuestos en la superficie

Cepas bacterianas

30 Los aislados clínicos de *H. influenzae* 12085 y 10095 no tipables fueron proporcionados por D. M. Granoff (St-Louis, Missouri) y B-20, A18, A108, C-98, C-26 y B-31 por el Centre de Recherche en Infectiologie du Centre Hospitalier de l'Université Laval.

El *H. influenzae* 12085 no tipable se aisló de la sangre de un niño con infección del tracto respiratorio inferior en Pakistán.

35 Se utilizó *Escherichia coli* DH5 α (GIBCO BRL, Burlington, Ontario) como cepa huésped para el ADN recombinante. Se utilizó *E. coli* XL1-Blue MRF' (Stratagene, LaJolla, California) como cepa huésped para la infección con el vector fago Express ZAP lambda. Se utilizó *E. coli* XL0LR (Stratagene) como la cepa huésped para la infección con Express ZAP lambda filamentoso escindido in vivo.

Antisueros

40 Se produjeron los antisueros de ratón siguiendo intervalos de inmunización subcutánea cada tres semanas con proteínas de la membrana externa en presencia de adyuvantes completo e incompleto de Freund (Cedarlane Laboratories Ltd, Hornby, Canadá). Los sueros se recolectaron 21 días después de la tercera inmunización.

Se seleccionaron cuatro antisueros humanos basándose en su reactividad por ELISA y transferencia de Western en *H. influenzae* 12085 no tipable inactivado por calor.

Construcción y exploración de una biblioteca de *H. influenzae*

45 El ADN de *H. influenzae* 12085 no tipable se extrajo utilizando un kit de extracción genómico (QIAGEN). El ADN se digirió parcialmente con *Tsp509I* y se ligó en los brazos del fago Express ZAP- λ (Stratagene) digerido con *EcoRI*. La unión se empaquetó in vitro con extractos Gigapack de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (Stratagene). Los fagos recombinantes se colocaron en placas sobre *E. coli* XL1-Blue MRF' a una densidad de $2,5 \times 10^4$ UFP/150 mm (de diámetro) de placa. Después de ocho horas de incubación, se depositaron discos de nitrocelulosa en las placas y las elevaciones resultantes se procesaron por inmunotransferencia con sueros de ratón y humano. Los clones positivos se extrajeron y se purificaron en placa. Los plásmidos recombinantes pBK-CMV que codifican los genes de *Haemophilus* de interés se recuperaron del bacteriófago purificado utilizando el fago auxiliar filamentoso ExAssist y la cepa XL0LR de *E. coli* resistente a lambda por escisión in vivo.

Identificación de antígenos

Los análisis SDS-PAGE e inmunotransferencia de los lisados de estas *E. coli* recombinantes mostraban que cada clon expresaba uno o más polipéptidos que reaccionaban con los sueros de ratón o humanos.

Secuenciación de ADN y análisis de secuencia

- 5 Los clones genómicos se secuenciaron con el kit de secuenciación Taq DyeDeoxy Terminator Cycle (Applied Biosystem, Foster City, California). Se diseñaron varios cebadores internos para secuenciar adicionalmente en las inserciones clonadas. El ensamblaje de secuencia se llevó a cabo utilizando el software Sequencher (Gene Codes Corporation, Ann Arbor, Michigan) y se llevó a cabo el análisis de la secuencia con el software McVector (Oxford Molecular Ltd., Campbell, California).

10 Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra la clonación de genes de *H. influenzae* no tipable en un vector de expresión.

- Las regiones codificantes de los genes de *H. influenzae* no tipable BVH-NTH11 a BVH-NTH112 (SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21 y 23) se amplificaron por PCR (sistema PCR ADN Thermal Cycler GeneAmp 2400 Perkin Elmer, San Jose, CA) a partir de ADN de la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable utilizando los siguientes oligonucleótidos cebadores que contenían extensiones de bases para la adición de los sitios de restricción *Nco*I (CCATGG), *Nde*I (CAT-ATG), *Sal*I (GTCGAC) o *Xho*I (CTCGAG) (Tabla 1). Los productos de la PCR se purificaron con geles de agarosa utilizando un kit de extracción QIAquick de QIAGEN siguiendo las instrucciones del fabricante (Chatsworth, CA), y se digirieron con las endonucleasas de restricción adecuadas (Pharmacia Canada Inc, Baie d'Urfé, Canada). Los vectores pET (Novagen, Madison, Wisconsin) se digirieron de otra manera y se purificaron de los geles de agarosa utilizando un kit de extracción QIAquick de QIAGEN (Chatsworth, CA). Los productos de la PCR digeridos se unieron con el vector de expresión pET restringido con las enzimas. Los productos unidos se transformaron en la cepa HD5α de *E. coli* [Φ80*lacZ*ΔM15Δ (*lacZYA-argF*) U169 *endA1 recA1 hsdR17* (*r_K-m_K*+)*deoR thi-1 supE44 λgyrA96 reIA1*] (Gibco BRL, Gaithersburg, Maryland) de acuerdo con el procedimiento de Simanis (Hanahan D. (1985) En: DNA Cloning. D.M. Glover, ed., IRL Press, Washington D.C. vol. 1 pp. 109-135).
- 25 Los plásmidos que contenían el gen recombinante (rpET) se purificaron utilizando el kit QIAGEN (Chatsworth, California) y las inserciones de ADN se secuenciaron (kit de secuenciación Taq Dye Deoxy Terminator Cycle, ABI, Foster City, California).

Tabla 1. Listado de los oligonucleótidos cebadores para la clonación del ADN.

Grupo de cebadores de PCR	Seq. ID.	Secuencia 5'-3'	Posición de nucleótidos*	Sitios de restricción	Vector de clonación-Cepa
HAMJ342-	25	CAAGGCGTTTTTCATATG CCTGTCATTCGGCAGG	1-1137	<i>Nde</i> I	pET21-b+
HAMJ343	26	CTAATTGACCTCGAGTT TTGCTGCTTTTAATTCT TGATAATATTG		<i>Xho</i> I	Tuner(DE 3)
HAMJ345-	27	GTAAGGAAACATACATA TGAAAAAAGCTTTTAAAA ATTAGTG	1-1005	<i>Nde</i> I	pET21-b+ BL21 (DE3)
HAMJ344	28	TTAGAGACTCGAGTTTA GCTAAACATTCTATGTA GCTATC		<i>Xho</i> I	
HAMJ348-	29	CCTAACATTGACATATG CTTATGAAACTAAAAGC AACA	1-1647	<i>Nde</i> I	pET21-b+ AD494 (DE 3)
HAMJ349	30	TCAATATCTCGAGTTTA CCATCAACTCACACC		<i>Xho</i> I	
HAMJ346-	31	CTAATAAGGAAAACCAT ATGATGAACAGACGTC TTTTATTC	1-1971	<i>Nde</i> I	pET21-b+ Tuner (DE 3)
HAMJ399	32	GACCTAGCTCGAGTTTA GATAAATCAATTTGATA CACTG		<i>Xho</i> I	

(continuación)

Grupo de cebadores de PCR	Seq. ID.	Secuencia 5'-3'	Posición de nucleótidos*	Sitios de restricción	Vector de clonación-Cepa
HAMJ376- HAMJ377	33	CATAAGGAGTAACATAT GAAAAAATTATTTTAA CATTATC	1-480	<i>NdeI</i>	pET21-b+ Tuner(DE 3)
	34	GTGCAGATTCTCGAGTT TTTTATCAACTGAA		<i>XhoI</i>	
HAMJ460- HAMJ461	35	CTGGACAGACCATATGC CTTCTGATTTAGTCGC	2-936	<i>NdeI</i>	pET21-b+
	36	CTAAATTGAGCTCGAGA TTAGTTTTTAATTTACT CC		<i>XhoI</i>	Tuner(DE 3)
HAMJ458- HAMJ459	37	CTTTCTTATAGCATATG AAGAAATTTTTAATTGC GATT	1-1041	<i>NdeI</i>	pET21-b+ Tuner (DE 3) pLysS
	38	CTCCGCACTCGAGTTT GGCATTTC		<i>XhoI</i>	
HAMJ477- HAMJ478	39	GGAAGGAGCTAGCATGA AAATGAAAAAATTTATT	1-939	<i>NheI</i>	pET21-b+ Tuner (DE 3)
	40	TTGATACTCTCGAGTTT ATTAATAACTG		<i>XhoI</i>	
HAMJ481- HAMJ482	41	CTTTAATCACATATGAC TATGTTTTAAAAAATCT CTG	1-534	<i>NdeI</i>	pET21-b+
	42	CACCAATCTCGAGTTTA GATGTACAGGCTT		<i>XhoI</i>	
HAMJ78- HAMJ79	43	ACCCGCATGGCTGTTCA AATCTACTTGGTAG	75-1728	<i>NcoI</i>	pET32-c+
	44	ACTCGTCTGACTTAGTTT GCAACTGGTACAAT		<i>SalI</i>	AD494(DE 3)
HAMJ414 - HAMJ415	45	GATTAGGGAAAACATAT GATTAGGAAACTTATGA A	1-3336	<i>NdeI</i>	pET21-b+
	46	CCATAATTTGCTCGAGT TTTTTTACATCAAC	<i>XhoI</i>	<i>XhoI</i>	
HAMJ450- HAMJ411	47	GGAAGGAGCTAGCATGA AATTAACAACATTTTT G	1-816	<i>NheI</i>	pET21-b+ Tuner (DE 3)
	48	GTGCGGTAGCTCGAGCC AACCTTTTAC		<i>XhoI</i>	

* La posición de nucleótido indica el resultado de la clonación, es decir, la longitud y la posición en la Figura 1 de los productos de la PCR.

Ejemplo 2

5 Este ejemplo describe la amplificación por PCR y la secuenciación del gen BVH-NTH1 de otras cepas de *H. influenzae* y la evaluación del nivel de conservación molecular de este gen.

Las respectivas regiones codificantes del gen BVH-NTH1 de *H. influenzae* se amplificaron por PCR (Sistema de PCR 2400 DNA Thermal Cycler GeneAmp Perkin Elmer, San Jose, CA) a partir de ADN genómico utilizando los siguientes oligos: HAMJ342 (5'-CAAGGCGTTTTCATATGCCTGTCATTCGGCAGG -3'); HAMJ343 (5'-

CTAATTGACCTCGAGTTTTGCTGCTTTTAATTCTTGATAATATTG -3'). Los productos de la PCR se purificaron de los geles de agarosa utilizando un kit de extracción del gel QIAquick de QIAGEN siguiendo las instrucciones del fabricante (Chatsworth, CA) y las inserciones de ADN se secuenciaron (kit de secuenciación Taq Dye Deoxy Terminator Cycle, ABI, Foster City, CA). La longitud de los fragmentos generados por todas las ocho cepas era idéntica. Las comparaciones en parejas de los nucleótidos y las secuencias de aminoácidos previstas de cuatro de estas cepas (12085, 10095, A18 y A108) revelaban una identidad del 99% como se muestra en la Figura 25.

Ejemplo 3

Este ejemplo ilustra la producción y purificación del polipéptido BVH-NTHI1 recombinante de *H. influenzae*.

El plásmido recombinante pET21-b+ con el gen BVH-NTHI1 que se corresponde con la SEQ ID NO: 1 se utilizó para electrotransformar (aparato Gene Pulser II, BIO-RAD Labs, Mississauga, Canadá) la cepa de *E. coli* Tuner (DE3) [F-ompT, hsdS (*r_b*, *m_b*), gal, dcn, lacYI (DE3)] (Novagen, Madison, Wisconsin). En esta cepa de *E. coli*, el promotor T7 que controla la expresión del polipéptido recombinante es reconocido específicamente por la ARN polimerasa T7 (presente en el profago λDE3) cuyo gen está bajo el control del promotor lac que es inducible por el isopropil-β-D-tiogalactopiranosido (IPTG). La cepa Tuner(DE3)/rpET21 transformada se cultivó a 37 °C con agitado a 250 rpm en caldo LB (peptona 10 g/l, extracto de levadura 5 g/l, NaCl 10 g/l) que contenía 100 mg/ml de carbenicilina (Sigma-Aldrich Canadá Ltd., Oakville, Canadá), hasta que se alcanza un valor A₆₀₀ de 0,5. Con el fin de inducir la producción de un polipéptido recombinante BVH-NTHI1-His•Tag de *H. influenzae* no tipable, las células se incubaron durante 3 horas adicionales a 30 °C en presencia de IPTG a una concentración final de 1 mM. Las células inducidas de un cultivo de 500 ml se aglomeraron por centrifugación y se congelaron a -70 °C.

La purificación de los polipéptidos recombinantes de la fracción citoplasmática soluble de Tuner (DHsdTag E3)/rpET21 inducida por IPTG se hizo por cromatografía de afinidad basándose en las propiedades de la secuencia His•Tag (6 restos de histidina consecutivos) para unirse a cationes divalentes (Ni²⁺) inmovilizados en la resina de quelación metálica His•Bind. En resumen, las células aglomeradas que se obtuvieron de un cultivo inducido con IPTG de 500 ml se resuspendieron en tampón de lisis (20 mM Tris, 500 mM NaCl, 5 mM imidazol, pH 7,9) que contenía 1 mM de fenilmetilsulfonil fluoruro (PMSF; Sigma), se sonicaron y se centrifugaron a 16.000 x g durante 30 min para retirar los desechos. El sobrenadante se depositó en una columna de agarosa Ni-NTA (QIAGEN, Mississauga, Ontario, Canadá). El polipéptido recombinante BVH-NTHI1-His•Tag de *H. influenzae* no tipable se eluyó con 250 mM de imidazol – 500 mM de NaCl – 20 mM Tris pH 7,9. Se llevó a cabo la retirada de la sal y el imidazol de la muestra por diálisis contra PBS a 4 °C. La cantidad de polipéptido recombinante que se obtuvo de la fracción soluble de *E. coli* se estimó por MicroBCA (Pierce, Rockford, Illinois).

Ejemplo 4

Este ejemplo ilustra el análisis de la inmunogenicidad y la capacidad protectora de los ratones contra la infección de *H. influenzae* no tipable después de la inmunización con BVH-NTHI1.

Se inmunizaron por vía intranasal grupos de 5 hembras de ratón BALB/c (Charles River, Ontario, Canadá) tres veces a intervalos de dos semanas con el polipéptido recombinante BVH-NTHI1-His•Tag purificado por afinidad en presencia del adyuvante de *E. coli* termolábil (LT; 1 mg; Cedarlane Laboratories Ltd., Hornby, Canadá) o, como control, con adyuvante solo en PBS. Las muestras de sangre se recolectaron del seno orbital el día antes de cada inmunización y a los 14 días después de la tercera inyección (día 42). Los títulos de anticuerpo se determinaron por ELISA en la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable destruida por calor y en vesículas de membrana externa. El anticuerpo secundario que se utilizó era anti-IgG de ratón de cabra + IgM (H+L) (específica de Fc) conjugada con fosfatasa alcalina (Jackson ImmunoResearch Labs, Mississauga, Ontario). El título reactivo de un antisuero se definió como la recíproca de la dilución que mostraba un aumento de dos veces en la absorbancia sobre la que se obtenía con la muestra de suero pre-inmunizada. Para investigar si las respuestas inmunitarias que provoca el BVH-NTHI1 eran funcionalmente significativas, se evaluó la eficacia protectora in vivo 14 días después en ratones desafiados por vía intrapulmonar con aproximadamente 2 x 10⁵ UFC de la cepa 12085 de *H. influenzae*. Las muestras del inóculo de desafío de *H. influenzae* no tipable se colocaron en placas de agar chocolate para verificar la dosis de desafío. Para medir la eficacia de la vacunación sobre el crecimiento in vivo limitante de *H. influenzae* no tipable, se sacrificaron los ratones por inyección intraperitoneal de pentobarbital sódico (Euthanyl™) 5 h después de la infección. Se evaluaron los lavados broncoalveolares en cuanto al aclaramiento bacteriano colocando diluciones seriadas en placas para la determinación del recuento. Los ratones que se inyectaron solo con adyuvante, se utilizaron como controles negativos.

Los resultados del estudio de inmunogenicidad (Tabla 2) mostraron que el nivel de anticuerpos específicos en el suero de animales inmunizados alcanzaba alrededor de 1000 veces respecto a los del suero de control. El título medio medido en OMP y las muestras destruidas por calor divergían solo en una dilución, confirmando que el polipéptido BVH-NTHI1 representa realmente un antígeno expuesto en la superficie.

Tabla 2. Efecto de la inmunización sistémica sobre los niveles de anticuerpo dirigido contra NTHI en el suero^a

NTHI 12085	Título ELISA	
	Control	Inmunizado
Polipéptidos de membrana externa	200	184 320
Destruído por calor	360	368 640

a) Las muestras de suero se recolectaron de los ratones inmunizados y de control el día 42 del régimen de inmunización.

5 Los resultados del estudio de protección (Tabla 3) mostraban que la cepa 12085 se multiplicaba rápidamente en los pulmones de los animales de control de manera que a las 5 horas post-desafío, el número de células viables de *H. influenzae* no tipable había aumentado un 200%. Por el contrario, era claramente evidente un aclaramiento sustancial de la cepa 12085 en los ratones inmunizados con BVH-NTHI1, en los que solo se recuperaba el 35%, del número original de organismos depositados, de los pulmones de los animales inmunizados a las 5 horas post-desafío.

Tabla 3. Efecto de la inmunización sistémica sobre el aclaramiento pulmonar de *H. influenzae* 12085 no tipable^a

Ratones BALB/c	UFC de <i>H. influenzae</i> 12085 no tipable (x 10 ⁴)	
	0 h	5 h
Control	4,6	9,2
Inmunizados	nd	3,2 ^b

a) Cada valor representa una media de 5 animales cada vez.
b) **P < 0,0098 calculada de acuerdo con la prueba t desapareada con corrección de Welch y comparado con el control.

10 Ejemplo 5

Este ejemplo ilustra el reconocimiento de polipéptidos recombinantes de la cepa 12085 de *H. influenzae* por sueros humanos y por antisueros de ratones protegidos.

15 Se utilizó una técnica de transferencia de Western convencional para investigar si los polipéptidos recombinantes purificados eran reconocidos por sueros humanos. Además, se ensayaron los antisueros de ratones inmunizados con las preparaciones de proteínas de membrana externa contra los polipéptidos recombinantes purificados. Los ratones
20 inmunizados con estas preparaciones demostraban un aumento del aclaramiento después de un desafío con la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable. Para la preparación de antígenos, se trataron los polipéptidos recombinantes purificados con tampón de muestra que contenía SDS y 2-mercaptoetanol durante 5 min a 100 °C. Los polipéptidos se re-disolvieron por SDS-PAGE de acuerdo con el procedimiento de Laemmli, U.K. (1970) Cleavage of structural
25 proteins during the assembly of the head of the bacteriophage T4. Nature, 227:680-685. Tras la SDS-PAGE, los polipéptidos se transfirieron electroforéticamente del gel a papel de nitrocelulosa por el procedimiento (Towbin, H., Staehelin, T. y Gordon, J. (1979) Electrophoretic transfer of protein from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 76: 4350-4354) y se probaron con antisueros humanos o de ratón. La detección de antígenos reactivos con los anticuerpos se llevó a cabo por inmunoensayo
30 enzimático indirecto utilizando inmunoglobulinas conjugadas anti-ratón o anti-humanas y un sustrato de color. Los resultados de la Tabla 4 muestran que la mayoría de los polipéptidos ya se habían visto por el sistema inmunitario humano. Como candidatos a vacunas, estos polipéptidos por lo tanto tienen un potencial para inducir una respuesta inmunitaria fuerte en seres humanos. Además, la mayoría de los polipéptidos eran reconocidos por los sueros de los ratones protegidos. Las reactividades del suero se correlacionan con el aumento del aclaramiento pulmonar en el modelo de ratón de infección.

Tabla 4. Reactividades de sueros humanos normales y antisueros de ratones protegidos con polipéptidos recombinantes de la cepa 12085 de *H. influenzae* no tipable.

Seq. ID.	Polipéptido	Reactividad ^a al suero		Aclaramiento pulmonar (%) ^b
		Humano	Ratón	
2	BVH-NTHI1	++	+++	65
4	BVH-NTHI2	+	+++	36

(continuación)

Seq. ID.	Polipéptido	Reactividad ^a al suero		Aclaramiento pulmonar (%) ^b
		Humano	Ratón	
6	BVH-NTHI3	+	++	56
8	BVH-NTHI4	++	+++	98
10	BVH-NTHI5	-	++	nd ^c
16	BVH-NTHI8	-	+	nd
18	BVH-NTHI9	++	++	nd
20	BVH-NTHI10	+++	+++	44
24	BVH-NTHI12	++++	-	20

- a) El número de + indica la intensidad de reacción. Los signos «-» indican No reacción
 b) Los ratones se inmunizaron con los respectivos polipéptidos recombinantes y se midió el aclaramiento pulmonar como en el Ejemplo 4
 c) nd, no determinado

5 <110> SHIRE BIOCHEM INC.
 HAMEL, Josee
 COUTURE, France
 BRODEUR, Bernard R.
 MARTIN, Denis

10 <120> ANTÍGENOS DE *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* Y LOS CORRESPONDIENTES FRAGMENTOS DE ADN

<130> 484112.440EP1

15 <150> PCT/CA01/01402
 <151> 02-10-2001

<150> 60/236.712
 <151> 02-10-2000

20 <160> 51

<170> PatentIn versión 3.1

25 <210> 1
 <211> 1140
 <212> ADN
 <213> *Haemophilus influenzae*

30 <400> 1

```

atgcctgtca ttcggcaggt ggttttttac gactctttaa caggagaaca aacaaaaatg      60
aaaaaatttg caggtttaat tactgccagc ttcgtagctg caactttaac cgcttgcaac      120
gataaagatg ctaagcaaga aactgcaaaa gctacggctg ctgctaatga cactgtgtat      180
ctctacactt ggacagaata tgtaccagat ggtcttttag atgagtttac taaagaaact      240
ggcatcaaag ttatcgtttc aagcctagaa tcaaacgaaa caatgtacgc aaaactcaaa      300
actcaaggcg agtctgggtg ctatgatgtt atgcacctt ctaactactt cgtttctaaa      360
atggcacgcg aaggaatggt aaaagaactt gatcacagca aattacctgt tcttaaagaa      420
ttagatcctg attggctcaa taaaccttat gataaaggta acaaatactc tcttccgcaa      480
cttttaggtg cgccgggtat cgcattcaat accaacactt acaaaggcga acaattcact      540
tcttgggcag acttatggaa acctgaattt gcaaacaag ttcagttatt agacgatgcg      600
cgcgaagtat tcaacatcgc tttattgaaa attggtcaag atccaaatac tcaagatcca      660
gccattatca aacaagccta tgaagaatta ttgaaattac gtccaaatgt actttctttc      720
aattccgata acccagctaa ctctgttcac tcaggcgaag tgggaagtggg tcaattatgg      780
aatggttcgg tacgtattgc taaaaaagaa aaagcacctt taaatatggt attcccaaaa      840
gagggtcctg tactttgggt tgatacactt gcaattcctg taacagctaa aaatcctgaa      900
ggcgcacaca agctgattaa ctacatgtta gggaaaaaaaa cagctgaaaa attaacctta      960
gctatcggtt acccaacctc aaatattgaa gcgaaaaaag cattaccaa agaaatcact     1020
gaagatccag cgatttatcc gtcagctgat atattaaana atagtcactg gcaagatgac     1080
gttggcagat caattcaatt ctatgaacaa tattatcaag aattaaagc agcaaaaata     1140

```

<210> 2
 <211> 379
 <212> PRT
 <213> *Haemophilus influenzae*

5

<220>
 <221> SEÑAL
 <222> (1)..(33)

10

<400> 2

```

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

```


				165					170					175	
Glu	Gln	Phe	Thr	Ser	Trp	Ala	Asp	Leu	Trp	Lys	Pro	Glu	Phe	Ala	Asn
			180					185					190		
Lys	Val	Gln	Leu	Leu	Asp	Asp	Ala	Arg	Glu	Val	Phe	Asn	Ile	Ala	Leu
		195					200					205			
Leu	Lys	Ile	Gly	Gln	Asp	Pro	Asn	Thr	Gln	Asp	Pro	Ala	Ile	Ile	Lys
	210					215					220				
Gln	Ala	Tyr	Glu	Glu	Leu	Lys	Leu	Arg	Pro	Asn	Val	Leu	Ser	Phe	
225					230				235					240	
Asn	Ser	Asp	Asn	Pro	Ala	Asn	Ser	Phe	Ile	Ser	Gly	Glu	Val	Glu	Val
				245					250					255	
Gly	Gln	Leu	Trp	Asn	Gly	Ser	Val	Arg	Ile	Ala	Lys	Lys	Glu	Lys	Ala
		260						265					270		
Pro	Leu	Asn	Met	Val	Phe	Pro	Lys	Glu	Gly	Pro	Val	Leu	Trp	Val	Asp
		275					280					285			
Thr	Leu	Ala	Ile	Pro	Val	Thr	Ala	Lys	Asn	Pro	Glu	Gly	Ala	His	Lys
	290					295					300				
Leu	Ile	Asn	Tyr	Met	Leu	Gly	Lys	Lys	Thr	Ala	Glu	Lys	Leu	Thr	Leu
305					310					315					320
Ala	Ile	Gly	Tyr	Pro	Thr	Ser	Asn	Ile	Glu	Ala	Lys	Lys	Ala	Leu	Pro
				325					330					335	
Lys	Glu	Ile	Thr	Glu	Asp	Pro	Ala	Ile	Tyr	Pro	Ser	Ala	Asp	Ile	Leu
			340					345					350		
Lys	Asn	Ser	His	Trp	Gln	Asp	Asp	Val	Gly	Asp	Ala	Ile	Gln	Phe	Tyr
		355					360					365			
Glu	Gln	Tyr	Tyr	Gln	Glu	Leu	Lys	Ala	Ala	Lys					
	370					375									

<210> 3
 <211> 1008
 <212> ADN
 <213> *Haemophilus influenzae*

5

<400> 3

atgaaaaaac	ttttaaaaaat	tagtgccggt	tctgccgcac	ttttaagtgc	gccaatgatg	60
gcgaatgccg	atgtattagc	atcagtaaaa	cctttaggct	ttattgtttc	atctatigca	120
gatggcgtaa	ctggtacaca	agtccttggt	cctgctggcg	cctctccgca	tgattacaat	180
ttgaaattat	ctgatattca	aaaagtaaaa	tctgcagatt	tagttgtatg	gattggtgaa	240
gacattgatt	cattccttaga	caaaccaatt	agccaaattg	aacgtaaaaa	agtgattacc	300
attgccgatc	ttgCGgatgt	aaaaccttta	ttaagtaaag	ctcaccacga	gcatttccat	360
gaagatggcg	atcatgatca	tgaccataag	cacgaacaca	aacatgatca	taaacatgac	420
catgaccatg	atcataaaca	cgagcataaa	cacgatcacg	aacatcatga	tcacgatcat	480
cacgagggtt	taacaacaaa	ctggcaggtt	tggatttctc	cagctatcag	caaaattggt	540
gcacaaaaag	tagcggataa	attaactgca	caattcccag	ataaaaaagc	gttaattgca	600
caaaatcttt	cagatttttaa	ccgcactttg	gcagaacaaa	gtgaaaaaat	tacggcacia	660
cttgcaaatg	ttaaagataa	aggtttctac	gttttccacg	atgcttatgg	ttatttcaac	720
gatgcttatg	ggttaaaaca	aacaggttac	tttaccatca	atccattagt	agcaccgggt	780
gcaaaaactt	tagcgcacat	taaagaagaa	attgatgaac	ataaagtaaa	ttgcttattc	840
gcagagcctc	aatttacgcc	aaaagtgatt	gagtcctttag	cgaaaaatac	taaagtcaat	900
gtaggacagc	tcgacccaat	tggcgataaa	gttacttttag	gtaaaaattc	ttatgcaaca	960
ttcttgcaat	ctactgcaga	tagctacata	gaatgttttag	ctaaataa		1008

10

<210> 4
 <211> 335
 <212> PRT
 <213> *Haemophilus influenzae*

15

<220>
 <221> SEÑAL
 <222> (1)..(21)

20

<400> 4

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

- <210> 5
- <211> 1650
- <212> ADN
- <213> *Haemophilus influenzae*
- <400> 5

5

ES 2 588 023 T3

```

atgcttatga aactaaaagc aacattaact ctcgccgctg caactcttgt tttggcagct      60
tgtgatcaat ctagctcggc aaataaatct accgctcaaa ctgaagcaaa atcctcgtca    120
aataaacttt tctgtttattg cacagcgaaa gctccattgg gatttagccc tgcgttaata    180
attgaaggta cttcttataa tgcaagctca caacaagtgt ataaccgctt agttgaattt    240
aaaaaaggct caacggatat tgaaccagct ttagctgaaa gctgggaaat tagcgtgat    300
ggcttaagtt atacctttca tttgagaaaa ggggttaaat tccacacaac aaaagaattt    360
accccgacac gtgattttaa tgcagatgat gttgtatttt cattccaacg tcagttagat    420
ccaaatcatc catatcacia tgatcttaag gggacttatc catattttaa agcaatgaaa    480
ttccctgaat tgttgaaatc agtggagaaa gttagacgata acacaattcg tattacctta    540
aacaagacag atgcgacttt cttggctagt cttggatagg attttatttc tatttattct    600
gcagaatatg ctgattcaat gctgaaagcg ggtaaaccag aaacgcttga tagtcgcca    660
gtggggacag gcccttttgt tttgtggat tataaaacag atcaagccat acaatatggt    720
gcgcatgaaa attattggaa aggtagaaca ctttagatc gtttagtcat tagcattgtg    780
cctgatgcaa caacacgtta tgcaaaatta caggcgggta cttgcgattt aatrttattc    840
ccaaatgtag cggatttagc caaaatgaaa accgatccaa aagtacaact tttggaacaa    900
aaaggtttga acgtagcgtg tatcgcattc aataccgaaa aagcaccgtt tgataatgct    960
aaagtgcgcc aagcgttgaa ttacgcagtg gataaaaaag cgattattga agcggtttat   1020
caaggcgcag gaacatcagc taaaaaccca cttcctccaa caatttggag ttataatgat   1080
gaaatccaag attatccgta cgatccagaa aaagcaaaac aacttttagc agaagcgggt   1140
tatccaaatg gttttgaaac tgatttctgg attcaacctt ttattcgtgc ttctaattcca   1200
aatccaaaac gtatggctga attaattatg gcggattggg cgaaaattgg tgtaaaaact   1260
aaccagtgta cttatgaatg gcttgattat agaaaacgag caaaagaggg agaattaact   1320
tcgggtatct ttggttggtc tggcgacaat ggcgatcctg ataatttctt atccccatta   1380
ttaggtagct caaatatagg taattctaatt atggcacggt tcaataattc agaatttgat   1440
gctttactca atgaggctat tggattaacc aataaggaag aacgtgcgaa actttataaa   1500
caagctcaag ttattgtcca taatcaagca ccttggattc cagttgcca ctctgttgg   1560
tttgcgccac ttagtcctcg tgtaaaaggt tatgtacaaa gccatttgg ctatgacgct   1620
ttttatgggt tgagtgttga tggtaataaa

```

<210> 6
 <211> 549
 <212> PRT
 <213> *Haemophilus influenzae*

5
 <220>
 <221> SEÑAL
 <222> (1)..(20)

<400> 6

```

Met Leu Met Lys Leu Lys Ala Thr Leu Thr Leu Ala Ala Ala Thr Leu
1          5          10          15
Val Leu Ala Ala Cys Asp Gln Ser Ser Ser Ala Asn Lys Ser Thr Ala
          20          25          30

```

Gln Thr Glu Ala Lys Ser Ser Ser Asn Asn Thr Phe Val Tyr Cys Thr
 35 40 45
 Ala Lys Ala Pro Leu Gly Phe Ser Pro Ala Leu Ile Ile Glu Gly Thr
 50 55 60
 Ser Tyr Asn Ala Ser Ser Gln Gln Val Tyr Asn Arg Leu Val Glu Phe
 65 70 75 80
 Lys Lys Gly Ser Thr Asp Ile Glu Pro Ala Leu Ala Glu Ser Trp Glu
 85 90 95
 Ile Ser Asp Asp Gly Leu Ser Tyr Thr Phe His Leu Arg Lys Gly Val
 100 105 110
 Lys Phe His Thr Thr Lys Glu Phe Thr Pro Thr Arg Asp Phe Asn Ala
 115 120 125
 Asp Asp Val Val Phe Ser Phe Gln Arg Gln Leu Asp Pro Asn His Pro
 130 135 140
 Tyr His Asn Val Ser Lys Gly Thr Tyr Pro Tyr Phe Lys Ala Met Lys
 145 150 155 160
 Phe Pro Glu Leu Leu Lys Ser Val Glu Lys Val Asp Asp Asn Thr Ile
 165 170 175
 Arg Ile Thr Leu Asn Lys Thr Asp Ala Thr Phe Leu Ala Ser Leu Gly
 180 185 190
 Met Asp Phe Ile Ser Ile Tyr Ser Ala Glu Tyr Ala Asp Ser Met Leu
 195 200 205
 Lys Ala Gly Lys Pro Glu Thr Leu Asp Ser Arg Pro Val Gly Thr Gly
 210 215 220
 Pro Phe Val Phe Val Asp Tyr Lys Thr Asp Gln Ala Ile Gln Tyr Val
 225 230 235 240
 Ala His Glu Asn Tyr Trp Lys Gly Arg Thr Pro Leu Asp Arg Leu Val
 245 250 255
 Ile Ser Ile Val Pro Asp Ala Thr Thr Arg Tyr Ala Lys Leu Gln Ala
 260 265 270
 Gly Thr Cys Asp Leu Ile Leu Phe Pro Asn Val Ala Asp Leu Ala Lys
 275 280 285
 Met Lys Thr Asp Pro Lys Val Gln Leu Leu Glu Gln Lys Gly Leu Asn
 290 295 300
 Val Ala Tyr Ile Ala Phe Asn Thr Glu Lys Ala Pro Phe Asp Asn Val
 305 310 315 320
 Lys Val Arg Gln Ala Leu Asn Tyr Ala Val Asp Lys Lys Ala Ile Ile
 325 330 335
 Glu Ala Val Tyr Gln Gly Ala Gly Thr Ser Ala Lys Asn Pro Leu Pro
 340 345 350
 Pro Thr Ile Trp Ser Tyr Asn Asp Glu Ile Gln Asp Tyr Pro Tyr Asp
 355 360 365
 Pro Glu Lys Ala Lys Gln Leu Leu Ala Glu Ala Gly Tyr Pro Asn Gly
 370 375 380
 Phe Glu Thr Asp Phe Trp Ile Gln Pro Ile Ile Arg Ala Ser Asn Pro
 385 390 395 400
 Asn Pro Lys Arg Met Ala Glu Leu Ile Met Ala Asp Trp Ala Lys Ile
 405 410 415
 Gly Val Lys Thr Asn Pro Val Thr Tyr Glu Trp Ala Asp Tyr Arg Lys
 420 425 430
 Arg Ala Lys Glu Gly Glu Leu Thr Ala Gly Ile Phe Gly Trp Ser Gly
 435 440 445
 Asp Asn Gly Asp Pro Asp Asn Phe Leu Ser Pro Leu Leu Gly Ser Ser
 450 455 460
 Asn Ile Gly Asn Ser Asn Met Ala Arg Phe Asn Asn Ser Glu Phe Asp
 465 470 475 480
 Ala Leu Leu Asn Glu Ala Ile Gly Leu Thr Asn Lys Glu Glu Arg Ala
 485 490 495
 Lys Leu Tyr Lys Gln Ala Gln Val Ile Val His Asn Gln Ala Pro Trp
 500 505 510
 Ile Pro Val Ala His Ser Val Gly Phe Ala Pro Leu Ser Pro Arg Val
 515 520 525
 Lys Gly Tyr Val Gln Ser Pro Phe Gly Tyr Asp Ala Phe Tyr Gly Val
 530 535 540
 Ser Val Asp Gly Lys
 545

<210> 7
 <211> 1974
 <212> ADN

<213> *Haemophilus influenzae*

<400> 7

atgatgaaca	gacgtcattt	tattcaaatt	ggtgcgacca	gtattcttgc	attaagtgca	60
aaccgttttg	cgatggcaaa	aggaaagagc	gatgttgatt	tacgcattgt	ggcaacaaca	120
gatgttcata	gtttcttgac	cgattttgac	tattataaag	atgcaccaac	cgataaattc	180
ggttttactc	gtgcggcaag	ccttattcgt	caagcacgtg	ctaaagtaaa	aaatagcgta	240

ttggtagata	atgggggattt	aattcaaggt	aatccaattg	cagactatca	agccgcacaa	300
ggctataaag	agggtaaatc	taaccctgcg	gtcgattggt	taaatgcat	gaattatgaa	360
gtgggtacat	taggtaacca	cgaatttaac	tatggtctca	attatcttgc	agatgccatc	420
aaacaagcta	aattcccaat	tgtgaatgct	aacgtagtaa	aagcggggac	agaagaacct	480
tatttcacac	cttatgtcat	tcaagaaaaa	tctgtggtgg	ataataatgg	caaaacacat	540
aaatataaaa	ttggttacat	cggttttgtg	ccaccgcaaa	ttatggtttg	ggataaagca	600
aaccttcaag	gcaaagttga	aaccctgtat	attgtaaaaa	cagcgcaaaa	atatgtacct	660
gaaatgaaga	aaaagggggc	tgatattgtc	gttgcattag	ctcacactgg	tccatctgat	720
gaaccttatac	aagaaggtgc	tgaaaactca	gcattctatc	tagcggatgt	tccacacatt	780
gatgcgggta	tttttggcca	ctcacaccgt	ttattcccaa	ataaagaatt	cgaaaatca	840
ccaaatgcag	acatcgtaaa	tggtaccgta	aaaggcgta	cagaaagtat	ggctggttac	900
tgggcaata	atcagcgt	ggtggattta	ggcttaacag	aacacaaggg	taaaggatc	960
gtgacttctg	gcaaagctgt	gcttcgtcca	atttatgatg	tagaaaccaa	aaaagcactt	1020
gcaaaaaatg	accagaaaat	taccgcactt	ttaaaaccag	ttcacgaagc	aacacgtaaa	1080
tatgtttctc	aacctatcgg	caaagccaca	gacaatatgt	atagttacct	tgcattaata	1140
caagatgatc	caaccattca	aattgtaaac	caagcaca	aagcgtatgt	agagaaagtt	1200
gcaccaagtg	ttgcagcaat	ggctggctta	cctattttaa	gtgcaggtgc	tccatttaaa	1260
gctgggtggtc	gtaaaaatga	cccaacgggc	tataccggaag	taaataaagg	tgaattaact	1320
ttccgtaatg	cagcagactt	atacctttat	ccaaaatcgc	tagtggttgt	taaagcgaca	1380
ggcgaacaat	taaaagaatg	gttagaatgt	agtgcgggta	tgtttaaaca	aattgaccct	1440
acaagtgata	aaccacaatc	attaatcgac	tgggaaggtt	tccgcactta	taactttgat	1500
gtgattgatg	gtgtcaatta	tgaatacgat	ctaaccaaac	cagctcgtta	cgatggcgaa	1560
tgtaagttaa	tcaaccgaga	atcgcatcgt	gtagtgaatc	tcacttatca	aggtaaacca	1620
gttgatccaa	aagcagaatt	tttgattgca	acgaataact	atcgtgctta	cggaataaaa	1680
ttcccaggta	ctggcgatca	acatattggt	tacgcatcac	cagatgaaag	ccgtcaaatt	1740
ttggctgatt	atattaaagc	aaccagtgag	aaagaggggt	cagtcaatcc	aaatgctggat	1800
aaaaactggc	gttttgtgcc	tatcacaggt	aacgataaat	tagatgtccg	ttttgaaaca	1860
tgcgcaagcg	aacaagcggc	gaaatttatc	gcagaaaaag	cacaataccc	aatgaaacaa	1920
gtgggtactg	acgaaatcgg	ttttgcagtg	tatcaaatgg	atztatctaa	ataa	1974

5

<210> 8

<211> 657

<212> PRT

10

<213> *Haemophilus influenzae*

<220>

<221> SEÑAL

<222> (1)..(26)

15

<400> 8

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

	290					295					300					
Ile	Ser	Val	Val	Asp	Leu	Gly	Leu	Thr	Glu	His	Lys	Gly	Lys	Trp	Ile	
305					310					315					320	
Val	Thr	Ser	Gly	Lys	Ala	Val	Leu	Arg	Pro	Ile	Tyr	Asp	Val	Glu	Thr	
				325					330					335		
Lys	Lys	Ala	Leu	Ala	Lys	Asn	Asp	Pro	Glu	Ile	Thr	Ala	Leu	Leu	Lys	
			340					345					350			
Pro	Val	His	Glu	Ala	Thr	Arg	Lys	Tyr	Val	Ser	Gln	Pro	Ile	Gly	Lys	
		355					360					365				
Ala	Thr	Asp	Asn	Met	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Ala	Leu	Ile	Gln	Asp	Asp	Pro	
	370					375					380					
Thr	Ile	Gln	Ile	Val	Asn	Gln	Ala	Gln	Lys	Ala	Tyr	Val	Glu	Lys	Val	
385					390					395					400	
Ala	Pro	Ser	Val	Ala	Ala	Met	Ala	Gly	Leu	Pro	Ile	Leu	Ser	Ala	Gly	
				405					410					415		
Ala	Pro	Phe	Lys	Ala	Gly	Gly	Arg	Lys	Asn	Asp	Pro	Thr	Gly	Tyr	Thr	
			420					425					430			
Glu	Val	Asn	Lys	Gly	Glu	Leu	Thr	Phe	Arg	Asn	Ala	Ala	Asp	Leu	Tyr	
		435					440					445				
Leu	Tyr	Pro	Asn	Thr	Leu	Val	Val	Val	Lys	Ala	Thr	Gly	Glu	Gln	Leu	
	450					455					460					
Lys	Glu	Trp	Leu	Glu	Cys	Ser	Ala	Gly	Met	Phe	Lys	Gln	Ile	Asp	Pro	
465					470					475					480	
Thr	Ser	Asp	Lys	Pro	Gln	Ser	Leu	Ile	Asp	Trp	Glu	Gly	Phe	Arg	Thr	
				485					490					495		
Tyr	Asn	Phe	Asp	Val	Ile	Asp	Gly	Val	Asn	Tyr	Glu	Tyr	Asp	Leu	Thr	
			500					505					510			
Lys	Pro	Ala	Arg	Tyr	Asp	Gly	Glu	Cys	Lys	Leu	Ile	Asn	Pro	Glu	Ser	
		515					520					525				
His	Arg	Val	Val	Asn	Leu	Thr	Tyr	Gln	Gly	Lys	Pro	Val	Asp	Pro	Lys	
	530					535					540					
Ala	Glu	Phe	Leu	Ile	Ala	Thr	Asn	Asn	Tyr	Arg	Ala	Tyr	Gly	Asn	Lys	
545					550					555					560	
Phe	Pro	Gly	Thr	Gly	Asp	Gln	His	Ile	Val	Tyr	Ala	Ser	Pro	Asp	Glu	
				565					570					575		
Ser	Arg	Gln	Ile	Leu	Ala	Asp	Tyr	Ile	Lys	Ala	Thr	Ser	Glu	Lys	Glu	
			580					585					590			
Gly	Ser	Val	Asn	Pro	Asn	Ala	Asp	Lys	Asn	Trp	Arg	Phe	Val	Pro	Ile	
		595					600					605				
Thr	Gly	Asn	Asp	Lys	Leu	Asp	Val	Arg	Phe	Glu	Thr	Ser	Pro	Ser	Glu	
	610					615					620					
Gln	Ala	Ala	Lys	Phe	Ile	Ala	Glu	Lys	Ala	Gln	Tyr	Pro	Met	Lys	Gln	
625					630					635					640	
Val	Gly	Thr	Asp	Glu	Ile	Gly	Phe	Ala	Val	Tyr	Gln	Ile	Asp	Leu	Ser	
				645					650					655		
Lys																

<210> 9
 <211> 483
 <212> ADN
 <213> *Haemophilus influenzae*

5

<400> 9

atgaaaaaaaa	ttattttaac	attatcactt	gggttactta	ccgcttggtc	tgctcaaatc	60
caaaaggctg	aacaaaatga	tgtgaagctg	gcaccgccga	ctgatgtacg	aagcggatat	120
atacgtttgg	taaagaatgt	gaattattac	atcgatagtg	aatcgatctg	ggtggataac	180
caagagccac	aaattgtaca	ttttgataca	gtggtgaatt	tagataaggg	attgtatggt	240
tatcctgagc	ctaaacgtta	tgcacgttct	gttcgctcagt	ataagatttt	gaattgtgca	300
aattatcatt	taactcaagt	acgaactgat	ttctatgatg	aattttgggg	acagggtttg	360
cgggcagcac	ctaaaaagca	aaagaaacat	acgttaagtt	taacacctga	tacaacgctt	420
tataatgctg	ctcagattat	ttgtgcaaat	tatggtaaag	cattttcagt	tgataaaaaa	480
taa						483

10

<210> 10
 <211> 160
 <212> PRT
 <213> *Haemophilus influenzae*

15

<220>
 <221> SEÑAL
 <222> (1)..(20)

5 <400> 10

Met Lys Lys Ile Ile Leu Thr Leu Ser Leu Gly Leu Leu Thr Ala Trp
 1 5 10 15
 Ser Ala Gln Ile Gln Lys Ala Glu Gln Asn Asp Val Lys Leu Ala Pro
 20 25 30

Pro Thr Asp Val Arg Ser Gly Tyr Ile Arg Leu Val Lys Asn Val Asn
 35 40 45
 Tyr Tyr Ile Asp Ser Glu Ser Ile Trp Val Asp Asn Gln Glu Pro Gln
 50 55 60
 Ile Val His Phe Asp Thr Val Val Asn Leu Asp Lys Gly Leu Tyr Val
 65 70 75 80
 Tyr Pro Glu Pro Lys Arg Tyr Ala Arg Ser Val Arg Gln Tyr Lys Ile
 85 90 95
 Leu Asn Cys Ala Asn Tyr His Leu Thr Gln Val Arg Thr Asp Phe Tyr
 100 105 110
 Asp Glu Phe Trp Gly Gln Gly Leu Arg Ala Ala Pro Lys Lys Gln Lys
 115 120 125
 Lys His Thr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Thr Thr Leu Tyr Asn Ala Ala
 130 135 140
 Gln Ile Ile Cys Ala Asn Tyr Gly Lys Ala Phe Ser Val Asp Lys Lys
 145 150 155 160

<210> 11
 <211> 939
 <212> ADN
 <213> *Haemophilus influenzae*

10

<400> 11

15

gtgaccttctg	atttagtcgc	acagttctct	aaagaaactg	gcatcgaggt	aatttattct	60
accttgaaa	gcaacgaaga	aatgtatgcg	aaacttaaac	ttactcagaa	tacgggttct	120
ggctatgatt	tgggtgttcc	atcaagttac	tacgtaaata	aaatgattaa	ggaaaagatg	180
cttcaaccga	ttgatcaaag	taaattgacc	aatattcatc	aaatccctaa	acatttatta	240
aataaagaat	tgcaccaga	aaataaatat	tcattacctt	acgtttacgg	cttaactggt	300
attgaagtta	atgcggatga	gattgatcct	aaaaccatta	ccagctgggc	agatttatgg	360
aaacctgaat	ttaaaggcaa	agttctcatg	accagtgatg	cgcgtaagt	gttccacgta	420
gcattattac	tggatggtaa	atcgccaaat	accaccaatg	aagaagacat	caaacagct	480
tatgagcgtt	tagaaaaact	gttaccaaat	gtagcgactt	ttaactctga	ttctcctgaa	540
gtcccttacg	tacaaggcga	agttgcaatt	ggatgatgatt	ggaatgggtc	agcttattta	600
gcgcagaaag	aaaatcaatc	tcttcaattt	gtgtatccaa	aagaagggtc	aattttctgg	660
atggataact	atgcgattcc	gactacagca	aaaaatggtg	aagggtgcaca	taagttcatt	720
gacttcttac	ttcgccctga	aaatgcaaaa	attggtatcg	aacgcatggg	cttttctatg	780
ccaataaatg	gggcgaaaac	attgctaagc	gcggaagtgg	ctaataatg	aaaattattt	840
ccaccagcgg	aagaagtgga	aaaaggaatt	atgcaaggcg	atgtaggaga	agcggtcgat	900
atztatgaaa	aatattggag	taaattaa	actaattag			939

<210> 12
 <211> 312
 <212> PRT
 <213> *Haemophilus influenzae*

20

<400> 12

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

Gly Phe Ser Met 245 250 255
 Val Ala Asn Asp Pro Lys Leu Phe 265 270 275
 Gly Ile Met Gln Gly Asp Val Gly Glu Ala Val Asp Ile Tyr Glu Lys
 280 285 290 300
 Tyr Trp Ser Lys Leu Lys Thr Asn
 305 310

- <210> 13
- <211> 1041
- <212> ADN
- <213> *Haemophilus influenzae*

- <400> 13

```

atgaagaaat ttttaattgc gattttactt ttaattttga ttttagcggg cgcggcgagt 60
tttgcttatt acaaaatgac tgaatttgta aaaacaccag taaatgtgca ggcagatcaa 120
cttttaacta ttgaacgtgg cacaacaggt tcaaaattag cgcactttt tgagcaagaa 180
aagttaattg ctgatgggaa attattacct tatttgctga agttgaaatc tgagctaaat 240
aaaataaaaag cagggactta ttctcttgag aatgttaaaa ctgtgcaaga tttactggat 300
ttgcttaatt caggtaagga agtgcagttt aatgtaaaat ggattgaagg aaaaactttc 360
aaggattggc gaaaagatct tgaaaatgca ccgcacttgg tgcaaacctt gaaagataag 420
cgtaacgaag acattttcac attacttgac ttgccagatg tcggtcaaaa tcttgaacta 480
aaaaatgtgg aaggttggct ttatcctgat acttataatt atacgcctaa atccacagac 540
ttagagctac ttaagcgcac ggctgagcaa atgaaaaagg cgtaaataa ggcttggaac 600
gagcgtgacg atgatttacc tttagcgaat ccttatgaaa tgttgatttt ggcttctatc 660
gtagaaaaag aaacgggtat tgctaattgag agagcaaaag tggcctctgt atttatcaac 720
cgtttaaaaag caaaaatgaa attacagacg gatccaacgg taatttatgg tatgggcgaa 780
aattacaatg ggaatatcgc caaaaaagat ttagaaacc taacgcctta taatacgtat 840
gtgattgatg gattaccgcc aacacctatt gcgatgccaa gcgaaagtgc gttacaagct 900
gttgcaaaac ctgaaaaaac agatttttat tattttgtgg cagatgggtc tgggtggcat 960
aaatttaccg gaaatttgaa tgaacataat aaagcgggtc aagaatattt acgtttggat 1020
cgcagtcaga aaaatgccaa a
1041
    
```

<210> 14
 <211> 347
 <212> PRT
 <213> *Haemophilus influenzae*

5

<220>
 <221> SEÑAL
 <222> (1)..(19)

10

<400> 14

```

Met Lys Lys Phe Leu Ile Ala Ile Leu Leu Leu Ile Leu Ile Leu Ala
1   5   10   15
Gly Ala Ala Ser Phe Ala Tyr Tyr Lys Met Thr Glu Phe Val Lys Thr
20  25  30  35  40  45  50  55  60  65  70  75  80  85  90  95
Pro Val Asn Val Gln Ala Asp Gln Leu Leu Thr Ile Glu Arg Gly Thr
35  40  45  50  55  60  65  70  75  80  85  90  95
Thr Gly Ser Lys Leu Ala Ala Leu Phe Glu Gln Glu Lys Leu Ile Ala
50  55  60  65  70  75  80  85  90  95
Asp Gly Lys Leu Leu Pro Tyr Leu Leu Lys Leu Lys Ser Glu Leu Asn
65  70  75  80  85  90  95
Lys Ile Lys Ala Gly Thr Tyr Ser Leu Glu Asn Val Lys Thr Val Gln
85  90  95
Asp Leu Leu Asp Leu Leu Asn Ser Gly Lys Glu Val Gln Phe Asn Val
100 105 110
Lys Trp Ile Glu Gly Lys Thr Phe Lys Asp Trp Arg Lys Asp Leu Glu
115 120 125
Asn Ala Pro His Leu Val Gln Thr Leu Lys Asp Lys Arg Asn Glu Asp
130 135 140
Ile Phe Thr Leu Leu Asp Leu Pro Asp Val Gly Gln Asn Leu Glu Leu
145 150 155 160
Lys Asn Val Glu Gly Trp Leu Tyr Pro Asp Thr Tyr Asn Tyr Thr Pro
165 170 175
Lys Ser Thr Asp Leu Glu Leu Leu Lys Arg Ser Ala Glu Gln Met Lys
180 185 190
Lys Ala Leu Asn Lys Ala Trp Asn Glu Arg Asp Asp Asp Leu Pro Leu
195 200 205
Ala Asn Pro Tyr Glu Met Leu Ile Leu Ala Ser Ile Val Glu Lys Glu
210 215 220
Thr Gly Ile Ala Asn Glu Arg Ala Lys Val Ala Ser Val Phe Ile Asn
225 230 235 240
Arg Leu Lys Ala Lys Met Lys Leu Gln Thr Asp Pro Thr Val Ile Tyr
245 250 255
Gly Met Gly Glu Asn Tyr Asn Gly Asn Ile Arg Lys Lys Asp Leu Glu
260 265 270
Thr Leu Thr Pro Tyr Asn Thr Tyr Val Ile Asp Gly Leu Pro Pro Thr
275 280 285
Pro Ile Ala Met Pro Ser Glu Ser Ser Leu Gln Ala Val Ala Lys Pro
290 295 300
Glu Lys Thr Asp Phe Tyr Tyr Phe Val Ala Asp Gly Ser Gly Gly His
305 310 315 320
Lys Phe Thr Arg Asn Leu Asn Glu His Asn Lys Ala Val Gln Glu Tyr
325 330 335
Leu Arg Trp Tyr Arg Ser Gln Lys Asn Ala Lys
340 345
    
```

15

<210> 15
 <211> 942
 <212> ADN
 <213> *Haemophilus influenzae*

20

<400> 15

```

atgaaaatga aaaaatttat tctaaaatct tttttattgg ctactttggg atgtgtcgtc 60
ttcgtttcta tggcacaagc ggaggaacgt gtcgtagcga cagtggatgg tattcctggt 120
ttagaaagcc aagtgcgtgc caatatgggt aaaaaagggt atcgccaaag tgcgattgat 180
aaaattattg atgatatttt ggtgcaaaaa gcagttcaag aatcgggagt caaaattgat 240
cctcgtgaaa ttgatcatat tgtggaagac actgcggcaa gaaatggctt aacttatggt 300
caatttttgg atgcgttaga ttaccaaggc atttcattaa atgcatttcg tcagcaaatt 360
gccaatcaaa tggatgatgg ggctgtacgc aacaaagcta ttcaagaaag cattgatgta 420
acgcgtgaag aagtgtgcgc actcgggtcaa aaaatgtag aagaagcgaa agaaaagggt 480
acggcgcaga aagttatggg gaaagagtat gaagttcgcc atattttggt aaaacttaat 540
ccattgttaa atgatgctca agcaaaaaaaaa caattagcta aaattcgttc tgatattatt 600
gcaggtaaaa caacttttgc tgatgccgca ttaaaatatt ctaaagatta tttatcgggt 660
gcgaatggcg gtagtttagg ttatgcgttc ccagaaactt atgcaccaca gtttgcgcaa 720
accgtcgtga aaagtaaaaca aggtgtgatt tctgcaccat ttaaaactga gtttggttgg 780
catattttgg aagtaactgg cgtacgtgat ggcgatctta cagcagaagc ctacacacaa 840
aaagcatatg aacgttttagt aaatactcaa ttacaagatg cgacgaacga ttgggttaaa 900
gcattgcgta aaagagcgaa tattcagtat ttaataaaat aa 942

```

- <210> 16
- <211> 313
- <212> PRT
- <213> *Haemophilus influenzae*

- <220>
- <221> SEÑAL
- <222> (1)..(27)

- <400> 16

5

10

```

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

```

ES 2 588 023 T3

<210> 17
 <211> 487
 <212> ADN
 <213> *Haemophilus influenzae*

5

<400> 17

```

atgactatgt ttaaaaaat ctctgtttta ttttttacgt taatattggc aggttggtct      60
tcttgggtcat cggttactaa ctatattcca tttatgggga acgataaaaa agtgattgat      120
ttagataaag ataaaatcga tcaaaaatcc tatgcagcgg cttatgaagc gactgtggcg      180
acatataaag gtcgcgtgaa tgaaaatttc tttgtagata attttgcaag tgggtgcgaat      240
gactgggtatt taggtcgtat tttagttcct gtgaaacaaa ttcaggataa actttataca      300
ggcggtcatg attctgatat atatgcttat tatagcggcg tgttacatgc ggaagcattg      360
caagctaacc ttaaacgttt aagtgtgaag tgttgggaaa aagtagattc gcaaagtatg      420
gctcaaggta tttatgatgc gatgcgtgat tagtgaagcg ctgctgaaag cctgtacatc      480
taataaa
    
```

10

<210> 18
 <211> 178
 <212> PRT
 <213> *Haemophilus influenzae*

15

<220>
 <221> SEÑAL
 <222> (1)..(23)
 <400> 18

```

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

20

<210> 19
 <211> 1728
 <212> ADN
 <213> *Haemophilus influenzae*

25

<400> 19

atgtctattc	tattacaagg	cgaacgtttt	aaaaaacggt	taatgccaat	tttattgtca	60
atggctttag	ctggctgttc	aaatctactt	ggtagcaatt	tcacgcaaac	cttacaacaaa	120
gatgcaaatg	caagttctga	attttatata	aacaaattag	ggcaaacgca	agaacttgaa	180
gatcaacaaa	cctataaatt	gctcgcggct	cgagtgttaa	tccgtgaaaa	taaggttgaa	240
caatcggcag	cgttattgag	ggaattagcc	gaattaaatg	atgcgcaaaa	attagatcgt	300
gcattaattg	aagcgagaat	ttctgcccga	aaaaatgcca	atgaagtccg	acaaaatcaa	360
ttacgtgcat	tggatttaaa	taaactaagc	ccgtcacaaa	aatctcgtta	ttacgaaacc	420
ttagctattg	ttgccgaaaa	ccgtaaagac	atgattgaa	cggtaaaagc	gcggatagaa	480
atggataaga	atTTAACAGA	tgtacaacgt	cgTCAAGATA	atattgataa	aacttgggct	540
ttattgcggt	cagcgaatac	tggcgttatt	aataatgcct	ctgatgaagg	taatgcagct	600
ttaggcgggt	ggctaacatt	aatcaaagcc	tacaacgatt	atattcgtca	gcctgtacaa	660

ttaagccaag	ccttacaag	ttggaaaaat	gcttatccaa	atcatgagc	cgcaacggtg	720
ttcccaaaaag	aattgcttac	attgcttaat	ttccaacaaa	cgaatgtgtc	acaaattggt	780
ttactcttgc	cattaagtgg	agatggacaa	attcttggta	caaccattca	atcgggtttt	840
aacgcagcga	aaggtaactc	aaccattcca	gtgcaagtgt	ttgatacctc	aatgaattct	900
gtccaagata	tcattgcgca	agcaaaaacaa	gcggggatta	aaaccttagt	cggccatta	960
ctaaaacaaa	atcttgatgt	gattttagcg	gatcctgctc	aaattcaagg	tatggatgtg	1020
cttgcattaa	atgccacacc	acattctcgt	gcgattcctc	aactttgtta	ttacggactt	1080
tctccagaag	atgaagctga	atctgccgcc	aataaaatgt	ggaacgatgg	cgTGCgtaat	1140
ccacttgtcg	caatgccgca	aaatgattta	ggacaacgcg	taggcaatgc	ctttaatgta	1200
cgttggcagc	aattagcagg	tactgatgcg	aatatccggt	actacaattt	gcctgaggat	1260
gtgacctatt	tcgttcaaga	aaataactca	aatacaaccg	cactttatgc	cgtagcaagt	1320
ccaactgaac	tggcagaaat	gaaaggttat	ttaacaaata	tcgtacctaa	tttagcgatt	1380
tatgccagtt	ctcgagcaag	cgcaagtgcg	acaaacacta	ataccgactt	catcgcacag	1440
atgaacggtg	tacagtttag	tgatattcca	ttttttaaag	ataccaattc	tccacaatat	1500
cagaagttag	caaaatccac	ggggggtgaa	tatcaattga	tgcgtttata	tgcaatgggt	1560
gcagatgcgt	ggttgctcat	taatcaattt	aatgaattac	gcccaagtgc	aggctatcgc	1620
ttgagtggct	taacagggat	tttaagtgtc	gataccaact	gtaatgttga	acgcgatatg	1680
acttggatc	aatatcaaga	tgggtgcaatt	gtaccagttg	caaactaa		1728

- <210> 20
- <211> 575
- <212> PRT
- <213> *Haemophilus influenzae*
- <220>
- <221> SEÑAL
- <222> (1)..(31)

- <400> 20

Met Ser Ile Leu Leu Gln Gly Glu Arg Phe Lys Lys Arg Leu Met Pro
 1 5 10 15
 Ile Leu Leu Ser Met Ala Leu Ala Gly Cys Ser Asn Leu Leu Gly Ser
 20 25 30
 Asn Phe Thr Gln Thr Leu Gln Lys Asp Ala Asn Ala Ser Ser Glu Phe
 35 40 45
 Tyr Ile Asn Lys Leu Gly Gln Thr Gln Glu Leu Glu Asp Gln Gln Thr
 50 55 60
 Tyr Lys Leu Leu Ala Ala Arg Val Leu Ile Arg Glu Asn Lys Val Glu
 65 70 75 80
 Gln Ser Ala Ala Leu Leu Arg Glu Leu Gly Glu Leu Asn Asp Ala Gln
 85 90 95
 Lys Leu Asp Arg Ala Leu Ile Glu Ala Arg Ile Ser Ala Ala Lys Asn
 100 105 110
 Ala Asn Glu Val Ala Gln Asn Gln Leu Arg Ala Leu Asp Leu Asn Lys
 115 120 125
 Leu Ser Pro Ser Gln Lys Ser Arg Tyr Tyr Glu Thr Leu Ala Ile Val
 130 135 140
 Ala Glu Asn Arg Lys Asp Met Ile Glu Ala Val Lys Ala Arg Ile Glu
 145 150 155 160
 Met Asp Lys Asn Leu Thr Asp Val Gln Arg Arg Gln Asp Asn Ile Asp
 165 170 175
 Lys Thr Trp Ala Leu Leu Arg Ser Ala Asn Thr Gly Val Ile Asn Asn
 180 185 190
 Ala Ser Asp Glu Gly Asn Ala Ala Leu Gly Gly Trp Leu Thr Leu Ile
 195 200 205
 Lys Ala Tyr Asn Asp Tyr Ile Arg Gln Pro Val Gln Leu Ser Gln Ala
 210 215 220
 Leu Gln Ser Trp Lys Asn Ala Tyr Pro Asn His Ala Ala Ala Thr Leu
 225 230 235 240
 Phe Pro Lys Glu Leu Leu Thr Leu Leu Asn Phe Gln Gln Thr Asn Val
 245 250 255
 Ser Gln Ile Gly Leu Leu Leu Pro Leu Ser Gly Asp Gly Gln Ile Leu
 260 265 270
 Gly Thr Thr Ile Gln Ser Gly Phe Asn Asp Ala Lys Gly Asn Ser Thr
 275 280 285
 Ile Pro Val Gln Val Phe Asp Thr Ser Met Asn Ser Val Gln Asp Ile
 290 295 300
 Ile Ala Gln Ala Lys Gln Ala Gly Ile Lys Thr Leu Val Gly Pro Leu
 305 310 315 320
 Leu Lys Gln Asn Leu Asp Val Ile Leu Ala Asp Pro Ala Gln Ile Gln
 325 330 335
 Gly Met Asp Val Leu Ala Leu Asn Ala Thr Pro His Ser Arg Ala Ile
 340 345 350
 Pro Gln Leu Cys Tyr Tyr Gly Leu Ser Pro Glu Asp Glu Ala Glu Ser
 355 360 365
 Ala Ala Asn Lys Met Trp Asn Asp Gly Val Arg Asn Pro Leu Val Ala
 370 375 380

Met 385	Pro	Gln	Asn	Asp	Leu 390	Gly	Gln	Arg	Val	Gly 395	Asn	Ala	Phe	Asn	Val 400
Arg	Trp	Gln	Gln	Leu 405	Ala	Gly	Thr	Asp	Ala 410	Asn	Ile	Arg	Tyr	Tyr 415	Asn
Leu	Pro	Ala	Asp	Val 420	Thr	Tyr	Phe	Val 425	Gln	Glu	Asn	Asn	Ser 430	Asn	Thr
Thr	Ala	Leu 435	Tyr	Ala	Val	Ala	Ser 440	Pro	Thr	Glu	Leu	Ala 445	Glu	Met	Lys
Gly	Tyr 450	Leu	Thr	Asn	Ile	Val 455	Pro	Asn	Leu	Ala	Ile 460	Tyr	Ala	Ser	Ser
Arg 465	Ala	Ser	Ala	Ser	Ala 470	Thr	Asn	Thr	Asn	Thr 475	Asp	Phe	Ile	Ala	Gln 480
Met	Asn	Gly	Val	Gln 485	Phe	Ser	Asp	Ile	Pro 490	Phe	Phe	Lys	Asp	Thr 495	Asn
Ser	Pro	Gln	Tyr	Gln 500	Lys	Leu	Ala	Lys 505	Ser	Thr	Gly	Gly	Glu 510	Tyr	Gln
Leu	Met 515	Arg	Leu	Tyr	Ala	Met	Gly 520	Ala	Asp	Ala	Trp	Leu 525	Leu	Ile	Asn
Gln	Phe 530	Asn	Glu	Leu	Arg	Gln 535	Val	Pro	Gly	Tyr	Arg 540	Leu	Ser	Gly	Leu
Thr 545	Gly	Ile	Leu	Ser	Ala 550	Asp	Thr	Asn	Cys	Asn 555	Val	Glu	Arg	Asp	Met 560
Thr	Trp	Tyr	Gln	Tyr 565	Gln	Asp	Gly	Ala	Ile 570	Val	Pro	Val	Ala	Asn 575	

<210> 21
 <211> 3336
 <212> ADN
 <213> *Haemophilus influenzae*

5

<400> 21

atgattagga	aacttatgaa	aacacctcca	ttttttaccg	cactttttgc	ctcggcaata	60
ttcaccctta	gtgtttcaca	aggggtatta	ggggcaaat	caacaaatgt	attaccaacg	120
gagcaatcgc	ttaaagccga	tttggctaac	gctcaaaaa	tgagtgaggg	ggaagcaaaa	180
aagaggttgt	tagcagaatt	acaacatca	attgatttat	tgcagcaaat	tcaagctcaa	240
caaaaaatca	atgatgcatt	gcaacaaca	ttaagccatt	cagagagtga	aattagaaga	300
aataatgcag	aaattcaagc	attaaaaaaa	caacaagaaa	cagcaacaag	tactgattat	360
aatgcacagt	cacaggacga	tttacaaaat	agtctcgcga	agttaaatga	tcaattacaa	420
gatacgcaaa	acgcattagg	cgcggaacaa	gcacaattgg	cagggcaaaa	ttctatttct	480
gaacgagctc	aagcggcatt	aacggaaaa	gtgttacgca	ctcagcaaat	taatcaacaa	540
ttggccaata	atgatattgg	tagcgcatta	cgaaaaaat	atcagattga	attacaactg	600
attgatttaa	agaatagtta	taatcaaaa	ttattaaana	ataatgatca	gctttcttta	660
ctttatcaaa	gtcgttacga	cctattgaa	ttacgtttgc	aggtgcaaca	acaaaatatt	720
attgcgattc	aagaagtcatt	taatcaaaaa	agtcttcagc	aatcacaaaa	tcaactagaa	780
caaacacagc	agcaacagca	aaaaactgtg	caaaatgatt	acattcaaaa	tactattgat	840
cgcaatgcac	agccttggca	gtatctatta	caacaaacag	aaaaagcgaa	ttcattaact	900
caagatgagt	taagaatgag	gaatatatta	gatagcctca	ctcaaacctca	acatactatt	960
gatgaacaaa	ttagtgcatt	acaaggcagc	ttagttcttt	caggtattat	ccagcaacaa	1020
aaacaaatca	taccgactaa	cttaaatatt	caaggtttat	caaaaacaa	tgccgatttg	1080
cgtgtgcata	tttttgacat	tactcaaaaa	cgcaatgaac	tttatgatct	agataactat	1140
attaataaag	ttgaaagtga	agatggaaaa	caatttactg	aggcagaag	aacgcaagtt	1200
aaaacgctat	taactgagcg	tccgaaaaatg	acatctgatc	tgattaaatc	cttaataaat	1260
caattcaaat	tcgcgatttc	tttggaaatta	acacagcagc	aaattacaca	aatcagtgat	1320
caaattcaat	ctaaaattaga	gcagcaaaagt	ttttgggtga	aaagtaataa	tcccattaat	1380
ttagattgga	taaaaaatgct	tccaagagct	ttaattgaac	agtttaatgg	tatgttgaaa	1440
aaattaggtt	ttccaactaa	ttatgacaat	ttaccttatt	tacttatgta	tttcttaggg	1500
ttattttattg	taggcgggtgc	aatttttaaa	tttaaaaaatc	gtattaaaca	acaattaaac	1560
aaaattaatc	gtgaaaataca	tcgcttagat	acagatagtc	agtggagtac	gccacttgcc	1620
ctgttattaa	ctgctgtttt	aacgctttct	agtacacttt	ggtttttagc	agtttgcaa	1680
atgatcgggt	tctttttctt	caaaaaatcca	gaagaatttt	ggcattggct	atttagtatg	1740
gcgagttatt	ggtggttctt	tacatttttg	atctcattgt	tccgtccaaa	tggtattttt	1800
gtaaatcatt	ttgaatcttc	aaaagagaa	gcacaacggt	ttcgtggtgt	taccagcgt	1860
attattattg	cgatagtatt	actcttgaat	acatctgttt	ttagtaatgt	aacagacagt	1920
ggcttagcca	atgatgtcct	aggggaaatt	aatactatta	cggcgtaaat	tttctgcacg	1980
gcgattattg	ctctctgttt	taatcgagta	ctctgccttt	atgaacctga	aacaaaataa	2040
catctattgt	taataaaaat	tgtacaaaat	ggtttgagat	taattcctgt	gggattaatc	2100
gtacttattg	ttttaggcta	ttactacacc	gctttaaatt	taattgagca	ttttattcat	2160
tcttatattg	cttgggtgtg	atgggtggta	gtacgtaata	cgatttacgg	tggtattacg	2220
gtttcttctc	atcgttttagc	acatcgccgt	ttagcagaaa	aacgtcgtca	aaaagcactt	2280
gaaaataaatt	atgaaaatat	ttcctctgat	gatgtgggtg	cagtgggaga	gccagaggaa	2340
ggtttagcgt	taaatgatgt	gcgtagccaa	ttattacggt	ttgtagatct	ctttatttgg	2400
acagcattat	tggggatttt	ctactatgta	tggtcagatt	tagtcacagt	agttagctat	2460
ttacgtgaaa	ttacactttg	gcaacaaacc	acgcaaacgg	atgctggcac	tgtaatggaa	2520
agcattactt	tatttaactct	tcttgttgc	ttggttatcc	taggaattac	ttatgtgttg	2580
gttcgtaata	tttcaggtat	tttggagta	ttaattttct	ctcgcgtgaa	tctttcacia	2640
ggtacgcctt	atacgattac	gacattgctc	acttatattt	ttatcgccat	tggtggtgcg	2700
tgggcatttg	caaccttagg	aatgtcttgg	tcaaaaattgc	aatggttatt	tgccgcactt	2760

tccggtggct	ttggttttgg	tatgcaagaa	atttttgcaa	actttgtgtc	gggcattatt	2820
ttgctatttg	aacgcccaat	ccgagttggc	gatgtcgtaa	ccattaatgg	agttagcggg	2880
actgtagcga	aaattcgtat	tcgtgcaatt	acattaattg	attttgatcg	caagaaatt	2940
attgtgccaa	ataaatcttt	tgtgacaggt	caagtaacca	attgggcatt	atctagcacg	3000
atgacacgtt	tagtgattag	cgttgggtgt	gcttatgggt	ctgatttaac	actcgttctg	3060
caattattac	ttcaagcagc	tgatgaacag	ccgactgttt	tacgcgatcc	taaaccatct	3120
gcttattttt	taacttttgg	tgcaagtact	ttggatcacg	aattacgtgt	ttatgtagaa	3180
caagttggag	atcgtaccag	tactacagat	gctattaatc	gccgtattaa	tgaattattt	3240
gcagaacata	atattgatat	tgcctttaat	caattagatg	tatttatcaa	aaataatgac	3300
actggcgaag	aaattccttt	tgttgatgta	aaaaaa			3336

<210> 22
 <211> 1112
 <212> PRT
 <213> *Haemophilus influenzae*

<220>
 <221> SEÑAL
 <222> (1)..(31)

<400> 22

5

10

Met Ile Arg Lys Leu Met Lys Thr Pro Pro Phe Phe Thr Ala Leu Phe
 1 Ala Ser Ala Ile 5 Phe Thr Leu Ser Val 10 Ser Gln Gly Val Leu Gly Ala
 20 Asn Ser Thr Asn Val Leu Pro Thr Glu Gln Ser Leu Lys Ala Asp Leu
 35 Ala Asn Ala Gln Lys Met Ser 40 Glu Gly Glu Ala Lys Lys Arg Leu Leu
 50 Ala Glu Leu Gln Thr Ser Ile Asp Leu Leu Gln Gln Ile Gln Ala Gln
 65 Gln Lys Ile Asn Asp 70 Ala Leu Gln Thr Thr Leu Ser His Ser Glu Ser
 85 Glu Ile Arg Lys 100 Asn Asn Ala Glu Ile 105 Gln Ala Leu Lys Lys Gln Gln
 110 Glu Thr Ala Thr Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Gln Ser Gln Asp Asp Leu
 115 Gln Asn Ser Leu Ala Lys Leu Asn Asp Gln Leu Gln Asp Thr Gln Asn
 130 Ala Leu Gly Ala Ala Asn Ala Gln Leu Ala Gly Gln Asn Ser Ile Ser
 145 Glu Arg Ala Gln Ala 150 Ala Leu Thr Glu Asn Val Val Arg Thr Gln Gln
 165 Ile Asn Gln Gln Leu Ala Asn Asn Asp 170 Ile Gly Ser Ala Leu Arg Lys
 180 Gln Tyr Gln Ile Glu Leu Gln Leu Ile Asp Leu Lys Asn Ser Tyr Asn
 195 Gln Asn Leu Leu Lys Asn Asn Asp Gln Leu Ser Leu Tyr Gln Ser
 210 Arg Tyr Asp Leu Leu Asn Leu Arg Leu Gln Val Gln Gln Gln Asn Ile
 225 Ile Ala Ile Gln Glu Val Ile Asn Gln Lys Ser Leu Gln Gln Ser Gln
 240 Asn Gln Leu Glu Gln Ala Gln Gln Gln Gln Gln Lys Thr Val Gln Asn
 255 Asp Tyr Ile Gln Lys Glu Leu Asp Arg Asn Ala Gln Leu Gly Gln Tyr
 260 Leu Leu Gln Gln Thr Glu Lys Ala Asn Ser Leu Thr Gln Asp Glu Leu
 275 Arg Met Arg Asn Ile Leu Asp Ser Leu Thr Gln Thr Gln His Thr Ile
 305 Asp Glu Gln Ile Ser Ala Leu Gln Gly Thr Leu Val Leu Ser Arg Ile
 325 Ile Gln Gln Gln Lys Gln Lys Leu Pro Thr Asn Leu Asn Ile Gln Gly
 340 Leu Ser Lys Gln Ile Ala Asp Leu Arg Val His Ile Phe Asp Ile Thr
 355 Gln Lys Arg Asn Glu Leu Tyr Asp Leu Asp Asn Tyr Ile Asn Lys Val
 370 Glu Ser Glu Asp Gly Lys Gln Phe Thr Glu Ala Glu Arg Thr Gln Val
 385 Lys Thr Leu Leu Thr 405 Glu Arg Arg Lys Met Thr Ser Asp Leu Ile Lys
 410 Ser Leu Asn Asn Gln Leu Asn Leu Ala Ile Ser Leu Glu Leu Thr Gln
 420 Gln Gln Ile Thr Gln Ile Ser Asp 440 Gln Ile Gln Ser Lys Leu Glu Gln
 435 445

Gln Ser Phe Trp Val Lys Ser Asn Asn Pro Ile Asn Leu Asp Trp Ile
 450 455 460
 Lys Met Leu Pro Arg Ala Leu Ile Glu Gln Phe Asn Gly Met Leu Lys
 465 470 475
 Lys Leu Gly Phe Pro Thr Asn Tyr Asp Asn Leu Pro Tyr Leu Leu Met
 485 490 495
 Tyr Phe Leu Gly Leu Phe Ile Val Gly Gly Ala Ile Phe Lys Phe Lys
 500 505 510
 Asn Arg Ile Lys Gln Gln Leu Asn Lys Ile Asn Arg Glu Ile His Arg
 515 520 525
 Leu Asp Thr Asp Ser Gln Trp Ser Thr Pro Leu Ala Leu Leu Leu Thr
 530 535 540
 Ala Phe Leu Thr Leu Ser Ser Thr Leu Trp Phe Leu Ala Val Cys Gln
 545 550 555 560
 Met Ile Gly Phe Phe Phe Lys Asn Pro Glu Glu Phe Trp His Trp
 565 570 575
 Ser Phe Ser Met Ala Ser Tyr Trp Trp Phe Phe Thr Phe Trp Ile Ser
 580 585 590
 Leu Phe Arg Pro Asn Gly Ile Phe Val Asn His Phe Glu Ser Ser Lys
 595 600 605
 Glu Asn Ala Gln Arg Phe Arg Gly Val Ile Gln Arg Ile Ile Ile Ala
 610 615 620
 Ile Val Leu Leu Leu Asn Thr Ser Val Phe Ser Asn Val Thr Asp Ser
 625 630 635 640
 Gly Leu Ala Asn Asp Val Leu Gly Glu Ile Asn Thr Ile Thr Ala Leu
 645 650 655
 Ile Phe Cys Thr Ala Ile Ile Ala Pro Arg Phe Asn Arg Val Leu Arg
 660 665 670
 Ser Tyr Glu Pro Glu Thr Asn Lys His His Trp Leu Ile Lys Ile Val
 675 680 685
 Gln Ile Gly Leu Arg Leu Ile Pro Val Gly Leu Ile Val Leu Ile Val
 690 695 700
 Leu Gly Tyr Tyr Tyr Thr Ala Leu Asn Leu Ile Glu His Phe Ile His
 705 710 715 720
 Ser Tyr Ile Ala Trp Cys Val Trp Trp Leu Val Arg Asn Thr Ile Tyr
 725 730 735
 Arg Gly Ile Thr Val Ser Ser Arg Arg Leu Ala His Arg Arg Leu Ala
 740 745 750
 Glu Lys Arg Arg Gln Lys Ala Leu Glu Asn Asn Tyr Glu Asn Ile Ser
 755 760 765 770
 Ser Asp Asp Val Val Ala Val Gly Glu Pro Glu Glu Gly Leu Ala Leu
 775 780 785
 Asn Asp Val Arg Ser Gln Leu Leu Arg Phe Val Asp Leu Phe Ile Trp
 790 795 800
 Thr Ala Leu Leu Gly Ile Phe Tyr Tyr Val Trp Ser Asp Leu Val Thr
 805 810 815
 Val Val Ser Tyr Leu Arg Glu Ile Thr Leu Trp Gln Gln Thr Thr Thr
 820 825 830
 Thr Asp Ala Gly Thr Val Met Glu Ser Ile Thr Leu Phe Asn Leu Leu
 835 840 845
 Val Ala Leu Val Ile Leu Gly Ile Thr Tyr Val Leu Val Arg Asn Ile
 850 855 860
 Ser Gly Ile Leu Glu Val Leu Ile Phe Ser Arg Val Asn Leu Ser Gln
 865 870 875 880
 Gly Thr Pro Tyr Thr Ile Thr Thr Leu Leu Thr Tyr Ile Phe Ile Ala
 885 890 895
 Ile Gly Gly Ala Trp Ala Phe Ala Thr Leu Gly Met Ser Trp Ser Lys
 900 905 910
 Leu Gln Trp Leu Phe Ala Ala Leu Ser Val Gly Leu Gly Phe Gly Met
 915 920 925
 Gln Glu Ile Phe Ala Asn Phe Val Ser Gly Ile Ile Leu Leu Phe Glu
 930 935 940
 Arg Pro Ile Arg Val Gly Asp Val Val Thr Ile Asn Gly Val Ser Gly
 945 950 955 960
 Thr Val Ala Lys Ile Arg Ile Arg Ala Ile Thr Leu Ile Asp Phe Asp
 965 970 975
 Arg Lys Glu Ile Val Pro Asn Lys Ser Phe Val Thr Gly Gln Val
 980 985 990
 Thr Asn Trp Ala Leu Ser Ser Thr Met Thr Arg Leu Val Ile Ser Val
 995 1000 1005
 Gly Val Ala Tyr Gly Ser Asp Leu Thr Leu Val Arg Gln Leu Leu
 1010 1015 1020
 Leu Gln Ala Ala Asp Glu Gln Pro Thr Val Leu Arg Asp Pro Lys
 1025 1030 1035
 Pro Ser Ala Tyr Phe Leu Thr Phe Gly Ala Ser Thr Leu Asp His
 1040 1045 1050
 Glu Leu Arg Val Tyr Val Glu Gln Val Gly Asp Arg Thr Ser Thr

ES 2 588 023 T3

	1055					1060					1065			
	Thr Asp	Ala Ile	Asn Arg	Arg	Ile Asn	Glu Leu	Phe	Ala Glu	His					
	1070				1075					1080				
	Asn Ile	Asp Ile	Ala Phe	Asn	Gln Leu	Asp Val	Phe	Ile Lys	Asn					
	1085				1090					1095				
	Asn Asp	Thr Gly	Glu Glu	Ile	Pro Phe	Val Asp	Val	Lys Lys						
	1100				1105					1110				

<210> 23
 <211> 816
 <212> ADN
 <213> *Haemophilus influenzae*

5

<400> 23

atgaaattaa	aacaactttt	tgcaatcact	gcaatcgc	cagctctcgt	tttaacaggc	60
tgtaaagaag	acaaaaaacc	tgaagcagca	gcaccgctta	aaatcaaagt	aggcgtgatg	120
tctggccctg	agcatcaagt	tcgagaaatt	gcagcaaaag	tcgctaaaga	aaaatatggt	180
ttagacgttc	aattcggtga	attcaatgac	tacgcattac	caaatgaagc	tgtagctaaa	240
ggtgatttag	atgcaaacgc	aatgcaacat	aaaccttatt	tagatgaaga	tgcaaaagcg	300
aaaaatttaa	ataacttagt	tatcgtgggt	aatactttcg	tctatccatt	agcgggttat	360
tctaaaaaaa	tcaaaaatgt	gaatgaatta	caagacggtg	ctaaagtgtg	tgttcctaac	420
gatccaacaa	accgtggtcg	tgcatthaatt	cttcttgaaa	aacaaggttt	aatcaaatta	480
aaagatgcaa	ataaccttct	ttcaactgta	ttagatattg	ttgaaaatcc	gaaaaaatta	540
aacatcactg	aagtagatac	ttctgttgcg	gcacgcgc	tagacgacgt	tgatttagct	600
gtagtaaca	atacttatgc	gggtcaagta	ggcttaaatg	ctcaagatga	cggtgtattt	660
gtagaagata	aagattctcc	atatgtgaac	attatcgttt	ctcgtaccga	taacaaagac	720
agcaaagctg	ttcaagattt	cgtaaaatct	taccaaacag	aagaagttta	ccaagaagct	780
caaaaacact	ttaaagatgg	cgttgtaaaa	ggttgg			816

10

<210> 24
 <211> 272
 <212> PRT
 <213> *Haemophilus influenzae*

15

<220>
 <221> SEÑAL
 <222> (1)..(13)

20

<400> 24

ES 2 588 023 T3

Met Lys Leu Lys Gln Leu Phe Ala Ile Thr Ala Ile Ala Ser Ala Leu
 1 Val Leu Thr Gly Cys Lys Glu Asp Lys Lys Pro Glu Ala Ala Ala Pro
 20 Leu Lys Ile Lys Val Gly Val Met Ser Gly Pro Glu His Gln Val Ala
 35 Glu Ile Ala Ala Lys Val Ala Lys Glu Lys Tyr Gly Leu Asp Val Gln
 50 Phe Val Glu Phe Asn Asp Tyr Ala Leu Pro Asn Glu Ala Val Ala Lys
 65 Gly Asp Leu Asp Ala Asn Ala Met Gln His Lys Pro Tyr Leu Asp Glu
 80 Asp Ala Lys Ala Lys Asn Leu Asn Asn Leu Val Ile Val Gly Asn Thr
 100 Phe Val Tyr Pro Leu Ala Gly Tyr Ser Lys Lys Ile Lys Asn Val Asn
 115 Glu Leu Gln Asp Gly Ala Lys Val Val Val Pro Asn Asp Pro Thr Asn
 130 Arg Gly Arg Ala Leu Ile Leu Leu Glu Lys Gln Gly Leu Ile Lys Leu
 145 Lys Asp Ala Asn Asn Leu Leu Ser Thr Val Leu Asp Ile Val Glu Asn
 165 Pro Lys Lys Leu Asn Ile Thr Glu Val Asp Thr Ser Val Ala Ala Arg
 180 Ala Leu Asp Asp Val Asp Leu Ala Val Val Asn Asn Thr Tyr Ala Gly
 195 Gln Val Gly Leu Asn Ala Gln Asp Asp Gly Val Phe Val Glu Asp Lys
 210 Asp Ser Pro Tyr Val Asn Ile Ile Val Ser Arg Thr Asp Asn Lys Asp
 225 Ser Lys Ala Val Gln Asp Phe Val Lys Ser Tyr Gln Thr Glu Glu Val
 245 Tyr Gln Glu Ala Gln Lys His Phe Lys Asp Gly Val Val Lys Gly Trp
 260 265 270

5 <210> 25
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Cebador HAMJ342

<400> 25
 caaggcggtt tcatatgcct gtcattcggc agg 33

15 <210> 26
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Cebador HAMJ343

<400> 26
 ctaattgacc tcgagttttg ctgcttttaa ttctgataa tattg 45

25 <210> 27
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Cebador HAMJ345

<400> 27
 gtaaggaaac atacatatga aaaaactttt aaaaattagt g 41

ES 2 588 023 T3

<210> 28
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Cebador HAMJ344
 <400> 28
 10 ttagagactc gagtttagct aaacattcta tgtagctatc 40
 <210> 29
 <211> 38
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HAMJ348
 20 <400> 29
 cctaacattg acatatgctt atgaaactaa aagcaaca 38
 <210> 30
 <211> 34
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HAMJ349
 30 <400> 30
 tcaatatctc gagttacca tcaacactca cacc 34
 <210> 31
 <211> 42
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Cebador HAMJ346
 <400> 31
 ctaataagga aaaccatatg atgaacagac gtcattttat tc 42
 45 <210> 32
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Cebador HAMJ399
 <400> 32
 55 gacctagctc gagtttagat aaatcaattt gatacactg 39
 <210> 33
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Cebador HAMJ376
 <400> 33
 65 cataaggagt aacatatgaa aaaaattatt ttaacattat c 41

ES 2 588 023 T3

<210> 34
 <211> 31
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Cebador HAMJ377
 <400> 34
 10 gtcgagattc tcgagtttt tatcaactga a 31
 <210> 35
 <211> 33
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HAMJ460
 20 <400> 35
 ctggacagac catatgcctt ctgatttagt cgc 33
 <210> 36
 <211> 36
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HAMJ461
 30 <400> 36
 ctaaattgag ctcgagatta gttttaatt tactcc 36
 <210> 37
 <211> 38
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HAMJ458
 40 <400> 37
 cttcttata gcatatgaag aaatttttaa ttgcgatt 38
 <210> 38
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Cebador HAMJ459
 <400> 38
 55 ctccgcact cgagtttggc attttc 27
 <210> 39
 <211> 35
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Cebador HAMJ477
 <400> 39
 65 ggaaggagct agcatgaaaa tgaaaaaatt tattc 35

ES 2 588 023 T3

<210> 40
 <211> 29
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Cebador HAMJ478
 <400> 40
 10 ttgatactct cgagtttatt aaaatactg 29
 <210> 41
 <211> 37
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HAM3481
 20 <400> 41
 cfttaatcac atatgactat gtttaaaaa atctctg 37
 <210> 42
 <211> 30
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HAMJ482
 30 <400> 42
 caccaatctc gagtttagat gtacaggct 30
 <210> 43
 <211> 31
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HAMJ78
 40 <400> 43
 acccgcatgg ctgttcaaat ctacttgga g 31
 45 <210> 44
 <211> 31
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Cebador HAMJ79
 <400> 44
 55 actcgtcgac ttagttgca actggtacaa t 31
 <210> 45
 <211> 35
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Cebador HAMJ414
 <400> 45
 65 gattaggaa aacatatgat taggaaactt atgaa 35

ES 2 588 023 T3

5 <210> 46
<211> 31
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador HAMJ415

10 <400> 46
ccataatttg ctcgagtttt ttacatcaa c 31

15 <210> 47
<211> 35
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador HAMJ450

20 <400> 47
ggaaggagct agcatgaaat taaacaact ttttg 35

25 <210> 48
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Cebador HAMJ411

<400> 48
gtgcggtagc tcgagccaac cttttac 27

35 <210> 49
<211> 379
<212> PRT
<213> *Haemophilus influenzae*

40 <400> 49

Met Pro Val Ile Arg Gln Val Val Phe Tyr Asp Ser Leu Thr Gly Glu
 1 Gln Thr Lys Met Lys Lys Phe Ala Gly Leu Ile Thr Ala ser Phe Val
 20 Ala Ala Thr Leu Thr Ala Cys Asn Asp Lys Asp Ala Lys Gln Glu Thr
 35 Ala Lys Ala Thr Ala Ala Ala Asn Asp Thr Val Tyr Leu Tyr Thr Trp
 50 Thr Glu Tyr Val Pro Asp Gly Leu Leu Asp Glu Phe Thr Lys Glu Thr
 65 Gly Ile Lys Val Ile Val Ser Ser Leu Glu Ser Asn Glu Thr Met Tyr
 85 Ala Lys Leu Lys Thr Gln Gly Glu Ser Gly Gly Tyr Asp Val Ile Ala
 100 Pro Ser Asn Tyr Phe Val Ser Lys Met Ala Arg Glu Gly Met Leu Lys
 115 Glu Leu Asp His Ser Lys Leu Pro Val Leu Lys Glu Leu Asp Pro Asp
 130 Trp Leu Asn Lys Pro Tyr Asp Lys Gly Asn Lys Tyr Ser Leu Pro Gln
 145 Leu Leu Gly Ala Pro Gly Ile Ala Phe Asn Thr Asn Thr Tyr Lys Gly
 160 Glu Gln Phe Thr Ser Trp Ala Asp Leu Trp Lys Pro Glu Phe Ala Asn
 180 Lys Val Gln Leu Leu Asp Asp Ala Arg Glu Val Phe Asn Ile Ala Leu
 195 Leu Lys Ile Gly Gln Asp Pro Asn Thr Gln Asp Pro Ala Ile Ile Lys
 210 Gln Ala Tyr Glu Glu Leu Leu Lys Leu Arg Pro Asn Val Leu Ser Phe
 225 Asn Ser Asp Asn Pro Ala Asn Ser Phe Ile Ser Gly Glu Val Glu Val
 240 Gly Gln Leu Trp Asn Gly Ser Val Arg Ile Ala Lys Lys Glu Lys Ala
 260 Pro Leu Asn Met Val Phe Pro Lys Glu Gly Pro Val Leu Trp Val Asp
 275 Thr Leu Ala Ile Pro Val Thr Ala Lys Asn Pro Glu Gly Ala His Lys
 290 Leu Ile Asn Tyr Met Leu Gly Lys Lys Thr Ala Glu Lys Leu Thr Leu
 305 Ala Ile Gly Tyr Pro Thr Ser Asn Ile Glu Ala Lys Lys Ala Leu Pro
 320
 Lys Glu Ile Thr 325 Glu Asp Pro Ala Ile Tyr Pro Ser Ala Asp Ile Leu
 340 Lys Asn Ser His Trp Gln Asp Asp Val Gly Asp Ala Ile Gln Phe Tyr
 355 Glu Gln Tyr Tyr Gln Glu Leu Lys Ala Ala Lys 365
 370

- <210> 50
- <211> 379
- <212> PRT
- <213> *Haemophilus influenzae*
- <400> 50

5

Met Pro Val Ile Arg Gln Val Val Phe Tyr Asp Ser Leu Thr Gly Glu
 1 5 10 15
 Gln Thr Lys Met Lys Lys Phe Ala Gly Leu Ile Thr Ala Ser Phe Val
 20 25 30
 Ala Ala Thr Leu Thr Ala Cys Asn Asp Lys Asp Ala Lys Gln Glu Thr
 35 40 45
 Ala Lys Ala Thr Ala Ala Ala Asn Asp Thr Val Tyr Leu Tyr Thr Trp
 50 55 60
 Thr Glu Tyr Val Pro Asp Gly Leu Leu Asp Glu Phe Thr Lys Glu Thr
 65 70 75 80
 Gly Ile Lys Val Ile Val Ser Ser Leu Glu Ser Asn Glu Thr Met Tyr
 85 90 95
 Ala Lys Leu Lys Thr Gln Gly Glu Ser Gly Gly Tyr Asp Val Ile Ala
 100 105 110
 Pro Ser Asn Tyr Phe Val Ser Lys Met Ala Arg Glu Gly Met Leu Lys
 115 120 125
 Glu Leu Asp His Ser Lys Leu Pro Val Leu Lys Glu Leu Asp Pro Asp
 130 135 140
 Trp Leu Asn Lys Pro Tyr Asp Lys Gly Asn Lys Tyr Ser Leu Pro Gln
 145 150 155 160
 Leu Leu Gly Ala Pro Gly Ile Ala Phe Asn Thr Asn Thr Tyr Lys Gly
 165 170 175
 Glu Glu Phe Thr Ser Trp Ala Asp Leu Trp Lys Pro Glu Phe Ala Asn
 180 185 190
 Lys Val Gln Leu Leu Asp Asp Ala Arg Glu Val Phe Asn Ile Ala Leu
 195 200 205
 Leu Lys Ile Gly Gln Asp Pro Asn Thr Gln Asp Pro Ala Ile Ile Lys
 210 215 220
 Gln Ala Tyr Glu Glu Leu Leu Lys Leu Arg Pro Asn Val Leu Ser Phe
 225 230 235 240
 Asn Ser Asp Asn Pro Ala Asn Ser Phe Ile Ser Gly Glu Val Glu Val
 245 250 255
 Gly Gln Leu Trp Asn Gly Ser Val Arg Ile Ala Lys Lys Glu Lys Ala
 260 265 270
 Pro Leu Asn Met Val Phe Pro Lys Glu Gly Pro Val Leu Trp Val Asp
 275 280 285
 Thr Leu Ala Ile Pro Ala Thr Ala Lys Asn Ser Glu Gly Ala His Lys
 290 295 300
 Leu Ile Asn Tyr Met Leu Gly Lys Lys Thr Ala Glu Lys Leu Thr Leu
 305 310 315 320
 Ala Ile Gly Tyr Pro Thr Ser Asn Ile Glu Ala Lys Lys Ala Leu Pro
 325 330 335
 Lys Glu Ile Thr Glu Asp Pro Ala Ile Tyr Pro Ser Ala Asp Ile Leu
 340 345 350
 Lys Asn Ser His Trp Gln Asp Asp Val Gly Asp Ala Ile Gln Phe Tyr
 355 360 365
 Glu Gln Tyr Tyr Gln Glu Leu Lys Ala Ala Lys
 370 375

<210> 51
 <211> 379
 <212> PRT
 <213> *Haemophilus influenzae*

5

<400> 51

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

10

Thr 65	Glu	Tyr	Val	Pro	Asp 70	Gly	Leu	Leu	Asp	Glu 75	Phe	Thr	Lys	Glu	Thr 80
Gly	Ile	Lys	Val	Ile 85	Val	Ser	Ser	Leu	Glu 90	Ser	Asn	Glu	Thr	Met 95	Tyr
Ala	Lys	Leu	Lys 100	Thr	Gln	Gly	Glu	Ser 105	Gly	Gly	Tyr	Asp	Val 110	Ile	Ala
Pro	Ser	Asn 115	Tyr	Phe	Val	Ser	Lys 120	Met	Ala	Arg	Glu	Gly 125	Met	Leu	Lys
Glu	Leu 130	Asp	His	Ser	Lys	Leu 135	Pro	Val	Leu	Lys	Glu 140	Leu	Asp	Pro	Asp
Trp 145	Leu	Asn	Lys	Pro	Tyr 150	Asp	Lys	Gly	Asn	Lys 155	Tyr	Ser	Leu	Pro	Gln 160
Leu	Leu	Gly	Ala 165	Pro	Gly	Ile	Ala	Phe	Asn 170	Thr	Asn	Thr	Tyr	Lys 175	Gly
Glu	Gln	Phe 180	Thr	Ser	Trp	Ala	Asp	Leu 185	Trp	Lys	Pro	Glu	Phe 190	Ala	Asn
Lys	Val	Gln 195	Leu	Leu	Asp	Asp	Ala 200	Arg	Glu	Val	Phe	Asn 205	Ile	Ala	Leu
Leu	Lys 210	Ile	Gly	Gln	Asp	Pro 215	Asn	Thr	Gln	Asp	Pro 220	Ala	Ile	Ile	Lys
Gln 225	Ala	Tyr	Glu	Glu	Leu 230	Leu	Lys	Leu	Arg	Pro 235	Asn	Val	Leu	Ser	Phe 240
Asn	Ser	Asp	Asn 245	Pro	Ala	Asn	Ser	Phe	Ile 250	Ser	Gly	Glu	Val 255	Glu	Val
Gly	Gln	Leu 260	Trp	Asn	Gly	Ser	Val	Arg	Ile 265	Ala	Lys	Lys	Glu 270	Lys	Ala
Pro	Leu 275	Asn	Met	Val	Phe	Pro	Lys 280	Glu	Gly	Pro	Val	Leu 285	Trp	Val	Asp
Thr 290	Leu	Ala	Ile	Pro	Val	Thr 295	Ala	Lys	Asn	Pro	Glu 300	Gly	Ala	His	Lys
Leu 305	Ile	Asn	Tyr	Met	Leu 310	Gly	Lys	Lys	Thr	Ala 315	Glu	Lys	Leu	Thr	Leu 320
Ala	Ile	Gly	Tyr 325	Pro	Thr	Ser	Asn	Ile	Glu 330	Ala	Lys	Lys	Ala	Leu 335	Pro
Lys	Glu	Ile	Thr 340	Glu	Asp	Pro	Ala	Ile 345	Tyr	Pro	Ser	Ala	Asp 350	Ile	Leu
Lys	Asn 355	Ser	His	Trp	Gln	Asp	Asp 360	Val	Gly	Asp	Ala	Ile 365	Gln	Phe	Tyr
Glu 370	Gln	Tyr	Tyr	Gln	Glu	Leu 375	Lys	Ala	Ala	Lys					

REIVINDICACIONES

1. Una composición de vacuna que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y un polipéptido aislado que se escoge de entre:
- 5 (a) un polipéptido aislado que consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de al menos el 85% con la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 10;
- (b) un polipéptido aislado que consiste una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de al menos el 90% con la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 10;
- (c) un polipéptido aislado que consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de al menos el 95% con la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 10;
- 10 (d) un polipéptido aislado que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 10;
- (e) un polipéptido aislado que es un análogo de un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 10, en el que el análogo tiene menos de 20 sustituciones o eliminaciones de restos de aminoácidos de SEQ ID NO: 10;
- 15 (f) un fragmento inmunogénico que consiste en al menos 15 aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 10, en el que el fragmento inmunogénico puede dar lugar a una respuesta inmunitaria contra *Haemophilus influenzae*;
- (g) el polipéptido aislado de (a), (b), (c), (d), o (e), en el que el resto Met del extremo N se ha eliminado; y
- (h) el polipéptido aislado de (a), (b), (c), (d), o (e), en el que la secuencia de aminoácidos secretora se ha eliminado,
- 20 en la que el polipéptido aislado puede dar lugar a una respuesta inmunitaria contra *Haemophilus influenzae*.
2. La composición de vacuna de la reivindicación 1, en la que el polipéptido aislado está acoplado o conjugado con una proteína portadora que aumenta la respuesta inmunitaria.
3. La composición de vacuna de la reivindicación 2, en la que la proteína portadora es una proteína bacteriana.
4. Un polipéptido quimérico para su uso en la inducción de una respuesta inmunitaria contra *Haemophilus influenzae*, comprendiendo dicho polipéptido
- 25 (a) un análogo polipeptídico de un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, en el que el análogo tiene menos de 20 sustituciones o eliminaciones de restos de aminoácido de SEQ ID NO: 10; o
- (b) un fragmento inmunogénico que consiste en al menos 15 aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 10, en el que el polipéptido quimérico mantiene la inmunogenicidad de un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 10.
- 30
5. Una composición de vacuna que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y el polipéptido quimérico de acuerdo con la reivindicación 4.
6. La composición de vacuna de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 5 que comprende además un adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- 35
7. Una composición farmacéutica para su uso en la inducción de una respuesta inmunitaria contra *Haemophilus influenzae*, en la que la composición comprende:
- un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y
- 40 un polipéptido como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4; y opcionalmente un adyuvante farmacéuticamente aceptable.
8. Una composición farmacéutica de la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por *Haemophilus influenzae* en un individuo.
9. La composición de la reivindicación 8, en la que la infección por *H. influenzae* comprende otitis media, sinusitis, bronquitis, neumonía, meningitis, o bacteriemia.
- 45
10. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en la que el *Haemophilus influenzae* es un *Haemophilus influenzae* no tipable.
11. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en la que el *Haemophilus influenzae* es un *Haemophilus influenzae* tipable.
- 50
12. El uso de un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y un polipéptido como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4; y opcionalmente un adyuvante farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para la inducción de una respuesta inmunitaria contra *Haemophilus influenzae*.

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 para la preparación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de la infección bacteriana por *Haemophilus influenzae* en un individuo susceptible a la infección por *Haemophilus influenzae*.

5 14. El uso de la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en el que el *Haemophilus influenzae* es un *Haemophilus influenzae* no tipable.

15. El uso de la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en el que el *Haemophilus influenzae* es un *Haemophilus influenzae* tipable.

Figura 1

1	ATGCCTGTCA	TTCGGCAGGT	GGTTTTTTTAC	GA CTCTTTTAA	CAGGAGAACA
51	AACAAAAATG	AAAAAATTTG	CAGGTTTTAAT	TACTGCCAGC	TTCGTAGCTG
101	CAACTTTAAC	CGCTTGCAAC	GATAAAGATG	CTAAGCAAGA	AACTGCAAAA
151	GCTACGGCTG	CTGCTAATGA	CACTGTGTAT	CTCTACACTT	GGACAGAATA
201	TGTACCAGAT	GGTCTTTTAG	ATGAGTTTAC	TAAAGAAACT	GGCATCAAAG
251	TTATCGTTTC	AAGCCTAGAA	TCAAACGAAA	CAATGTACGC	AAAAC TCAA
301	ACTCAAGGCG	AGTCTGGTGG	CTATGATGTT	ATCGCACCTT	CTAACTACTT
351	CGTTTCTAAA	ATGGCACGCG	AAGGAATGTT	AAAAGA ACTT	GATCACAGCA
401	AATTACCTGT	TCTTAAAGAA	TTAGATCCTG	ATTGGCTCAA	TAAACCTTAT
451	GATAAAGGTA	ACAAATACTC	TCTTCCGCAA	CTTTTAGGTG	CGCCGGGTAT
501	CGCATTCAAT	ACCAACACTT	ACAAAGGCGA	ACAAT TCACT	TCTTGGGCAG
551	ACTTATGGAA	ACCTGAATTT	GCAAACAAAG	TTCAGTTATT	AGACGATGCG
601	CGCGAAGTAT	TCAACATCGC	TTTATTGAAA	ATTGGTCAAG	ATCCAAATAC
651	TCAAGATCCA	GCCATTATCA	AACAAGGGTA	TGAAGAATTA	TTGAAATTAC
701	GTCCAAATGT	ACTTTCTTTC	AATTCCGATA	ACCCAGCTAA	CTCGTTCATC
751	TCAGGCGAAG	TGGAAGTGGG	TCAATTATGG	AATGGTTCGG	TACGTATTGC
801	TAAAAAAGAA	AAAGCACCTT	TAAATATGGT	ATTCCCAAAA	GAGGGTCTTG
851	TACTTTGGGT	TGATACACTT	GCAATTCCTG	TAACAGCTAA	AAATCCTGAA
901	GGCGCACACA	AGCTGATTAA	CTACATGTTA	GGGAAAAAAA	CAGCTGAAAA
951	ATTAACCTTA	GCTATCGGTT	ACCCAACCTC	AAATATTGAA	GCGAAAAAAG
1001	CATTACCAAA	AGAAATCACT	GAAGATCCAG	CGATTTATCC	GTCAGCTGAT
1051	ATATTAATAAA	ATAGTCACTG	GCAAGATGAC	GTTGGGGATG	CAATTCAATT
1101	CTATGAACAA	TATTÁTCAAG	AATTAAAAGC	AGGAAAATAA	(SEQ ID NO:1)

Figura 2.

1	MPVIRQVVFY	DSL TGEQTKM	KKFA GLITAS	FVAATLTACN	DKDAKQETAK
51	ATAAANDTVY	LYTWTEYVPD	GLLDEF TKET	GIKVIVSSLE	SNETMYAKLK
101	TQESGGYDV	IAPSNYFVSK	MAREGMLKEL	DH SKLPVLKE	LDPDWLNKPY
151	DKGNKYSLPQ	LLGAPGIAFN	TNTYKGEQFT	SWADLWKPEF	ANKVQLLDDA
201	REVFNIALLK	IGQDPNTQDP	AI IKQAYEEL	LKLRPNVLSF	NSDN PAN SFI
251	SGEVEVGQLW	NGSVRIAKKE	KAPLNMVFPK	EGPVLWVDTL	AIPVTAKNPE
301	GAHKLINYML	GKKTAEKLTL	AIGYPTS NIE	AKKALPKEIT	EDPAIYPSAD
351	ILKN SHWQDD	VGDAIQFYEQ	YYQELKAAK	(SEQ ID NO: 2)	

Figura 3.

1	ATGAAAAAAC	TTTTAAAAAT	TAGTGCCGTT	TCTGCCGCAC	TTTTAAGTGC
51	GCCAATGATG	GCGAATGGCG	ATGTATTAGC	ATCAGTAAAA	CCTTTAGGCT
101	TTATTGTTTC	ATCTATTGCA	GATGGCGTAA	CTGGTACACA	AGTCCTTGÍT
151	CCTGCTGGCG	CCTCTCCGCA	TGATTACAAT	TTGAAATTAT	CTGATATTCA
201	AAAAGTAAAA	TCTGCAGATT	TAGTTGTATG	GATTGGTGAA	GACATTGATT
251	CATTCTTAGA	CAAACCAATT	AGCCAAATTG	AACGTAAAAA	AGTGATTACC
301	ATTGCCGATC	TTGCGGATGT	AAAACCTTTA	TTAAGTAAAG	CTCACCACGÁ
351	GCATTTCCAT	GAAGATGGCG	ATCATGATCA	TGACCATAAG	CACGAACACA
401	AACATGATCA	TAAACATGAC	CATGACCATG	ATCATAAACA	CGAGCATAAA
451	CACGATCACG	AACATCATGA	TCAGGATCAT	CACGAGGGTT	TAACAACAAA
501	CTGGCACGTT	TGGTATTCTC	CAGCTATCAG	CAAAATTGTT	GCACAAAAAG
551	TAGCGGATAA	ATTA ACTGCA	CAAT TCCAG	ATAAAAAAGC	GTTAATTGCA
601	CAAATCTTT	CAGATTTTAA	CCGCACTTTG	GCAGAACAAA	GTGAAAAAAT
651	TACGGCACAA	CTTGCAAATG	TTAAAGATAA	AGGTTTCTAC	GTTTTCCACG
701	ATGCTTATGG	TTATTTCAAC	GATGCTTATG	GGTTAAAACA	AACAGGT TAC

ES 2 588 023 T3

751	TTTACCATCA	ATCCATTAGT	AGCACCGGGT	GCAAAAACCTT	TAGCGCACAT
801	TAAAGAAGAA	ATTGATGAAC	ATAAAGTAAA	TTGCTTATTC	GCAGAGCCTC
851	AATTTACGCC	AAAAGTGATT	GAGTCTTTAG	CGAAAAATAC	TAAAGTCAAT
901	GTAGGACAGC	TCGACCCAAT	TGGCGATAAA	GTTACTTTAG	GTAAAAATTC
951	TTATGCAACA	TTCTTGCAAT	CTACTGCAGA	TAGCTACATA	GAATGTTTAG
1001	CTAAATAA	(SEQ ID NO: 3)			

Figura 4.

1	MKKLLKISAV	SAALL.SAPMM	ANADVLASVK	PLGFIVSSIA	DGVTGTQVLV
51	PAGÁSPHDYN	LKLSDÍQVKV	SADLWWIGE	DIDSFLDKPI	SQ1ERKKVIT
101	IADLADVPL	LSKAHHEHFH	EDGDPIDHDK	HEHKHDHDKHD	HDHDKHEHK
151	HDHEHHDH	HEGLTTNWHV	WYSPAISKIV	AQKVADKLTA	QFPDKKALIA
201	QNLSDFNRTL	AEQSEKITAQ	LANVKDKGFY	VFHDAYGYFN.	DAYGLKQGTG
251	FTTNPLVAPG	AKTLAHIKEE	IDEHKVNCLF	AEPQFTPKEVI	ESLAKNTKVN
301	VGQLDFIGDK	VTLGKNSYAT	FLQSTADSYI	ECLAK*	(SEQ ID NO: 4)

Figura 5.

1	ATGCTTATGA	AACTAAAAGC	AACATTAACCT	CTCGCCGCTG	CAACTCTTGT
51	TTTGGCAGCT	TGTGATCAAT	CTAGCTCGGC	AAATAAATGT	ACCGCTCAAA
101	CTGAAGCAA	ATCGTCGTCA	AATAATACTT	TCGTTTATTG	CACAGCGAAA
151	GCTCCATTGG	GATTTAGCCC	TGCGTTAATA	ATTGAAGGTA	CTTCTTATAA
201	TGCAAGCTCA	CAACAAGTGT	ATAACCGCTT	AGTTGAATTT	AAAAAAGGCT
251	CAACGGATAT	TGAACCAGCT	TTAGCTGAAA	GCTGGGAAAT	TAGCGATGAT
301	GGCTTAAGTT	ATACTTTTCA	TTTGAGAAAA	GGGGTTAAAT	TCCACACAAC
351	AAAAGAATTT	ACCCCGACAC	GTGATTTTAA	TGCAGATGAT	GTTGTATTTT
401	CATTCCAACG	TCAGTTAGAT	CCAAATCATC	CATATCACAA	TGTATCTAAG
451	GGGACTTATC	CATATTTTAA	AGCAATGAAA	TTCCCTGAAT	TGTTGAAATC
501	AGTGGAGAAA	GTAGACGATA	ACACAATTCG	TATTACCTTA	AACAAGACAG
551	ATGCGACTTT	CTTGGCTAGT	CTTGGTATGG	ATTTTATTTT	TATTTATTCT
601	GCAGAATATG	CTGATTC AAT	GCTGAAAGCG	GGTAAACCAG	AAACGGTTGA
651	TAGTCGCCCA	GTGGGGACAG	GCCCTTTTGT	TTTTGTGGAT	TATAAAACAG
701	ATCAAGCCAT	ACAATATGTT	GCGCATGAAA	ATTATTGGAA	AGGTAGAACA
751	CCTTTAGATC	GTTTAGTCAT	TAGCATTGTG	CCTGATGCAA	CAACACGTTA
801	TGCAAAATTA	CAGGCGGGTA	CTTGCGATTT	AATTTTATTC	CCAAATGTAG
851	CGGATTTAGC	CAAAATGAAA	ACCGATCCAA	AAGTACAACCT	TTTGGAACAA
901	AAAGGTTTGA	ACGTAGCGTA	TATCGCATTC	AATACCGAAA	AAGCACCGTT
951	TGATAATGTC	AAAGTGCGCC	AAGCGTTGAA	TTACGCAGTG	GATAAAAAAG
1001	CGATTATTGA	AGCGGTTTAT	CAAGGCGCAG	GAACATCAGC	TAAAAACCCA
1051	CTTCCTCCAA	CAATTTGGAG	TTATAATGAT	GAAATCCAAG	ATTATCCGTA
1101	CGATCCAGAA	AAAGCAAAAC	AACTTTTAGC	AGAAGCGGGT	TATCCAAATG
1151	GTTTTGAAAC	TGATTTCTGG	ATTCAACCTA	TTATTCTGTC	TTCTAATCCA
1201	AATCCAAAAC	GTATGGCTGA	ATTAATTATG	GCGGATTGGG	CGAAAATTGG
1251	TGTA AAAACT	AACCCAGTGA	CTTATGAATG	GGCTGATTAT	AGAAAACGAG
1301	CAAAAGAGGG	AGAATTAACCT	GCGGGTATCT	TTGGTTGGTC	TGGCGACAAT
1351	GGCGATCCTG	ATAATTTCTT	ATCCCCATTA	TTAGGTAGCT	CAAAATATAGG
1401	TAATTCTAAT	ATGGCACGTT	TCAATAATTC	AGAATTTGAT	GCTTTACTCA
1451	ATGAGGCTAT	TGGATTAACC	AATAAGGAAG	AACGTGCGAA	ACTTTATAAA
1501	CAAGCTCAAG	TTATTGTCCA	TAATCAAGCA	CCTTGGATTC	CAGTTGCCCA
1551	CTCTGTTGGT	TTTGCGCCAC	TTAGTCCTCG	TGTAAAAGGT	TATGTACAAA
1601	GCCCATTTGG	CTATGACGCT	TTTTATGGTG	TGAGTGTTGA	TGGTAAATAA

(SEQ ID NO: 5)

Figura 6.

```

1 MLMKLKATLT LAAATLVLAA CDQSSSANKS .TAQTEAKSSS NNTFVYCTAK
51 APLGFSPALI IEGTSYNASS QQVYNRLVEF KKGSTDIEPA LAESWEISDD
101 GLSYTFHLRK GVKFHTTKEF TPTRDFNADD WFSFQRQLD PNHPYHNVSK
151 GTPYPFKAMK FPELLKSVEK VDDNTIRITL NKTDATFLAS LGMDFISIYS
201 AEYADSMMLKA GKPETLDSRP VGTGPFVFD YKTDQAIQYV AHENYWKGRY
251 PLDRLVISIV PDATTRYAKL QAGTCDLILF PNVADLAKMK TDPKVQLLEQ
301 KGLNVAYIAF NTEKAPFDNV KVRQALNYAV DKKAIIEAVY QGAGTSAKNP
351 LPPTIWSYND EIQDYPYDPE KAKQLLAEAG YPNGFETDFW IQPIIRASNP
401 NPKRMAELIM ADWAKIGVKT NPVTYEWADY RKRAKEGELT AGIFGWSGDN
451 GDPDNFLSPL LGSSNIGNSN MARFNNSEFD ALLNEAIGLT NKEERAKLYK
501 QÁQVIVHNQA PWIPVAHSVQ FAPLSPRVKG YVQSPFGYDA FYGVSVDGK*
(SEQ ID NO: 6)

```

Figura 7.

```

1 ATGATGAACA GACGTCATTT TATTCAAATT GGTGCGACCA GTATTCTTGC
51 ATTAAGTGCA AACCGTTTTG CGATGGCAAA AGGAAAGAGC GATGTTGATT
101 TACGCATTGT GGCAACAACA GATGTTTATA GTTTCTTGAC CGÁTTTTGAC
151 TATTATAAAG ATGCACCAAC CGATAAATTC GGTTTTACTC GTGCGGCAAG
201 CCTTATTCGT CAAGCACGTG CTAAAGTAAA AAATAGCGTA TTGGTAGATA
251 ATGGGGATTT AATCAAGGT AATCCAATTG CAGACTATCA AGCCGCACAA
301 GGCTATAAAG AGGGTAAATC TAACCCTGCG GTCGATTGTT TAAATGCGAT
351 GAATTATGAA GTGGGTACAT TAGGTAACCA CGAATTTAAC TATGGTCTCA
401 ATTATCTTGC AGATGCCATC AAACAAGCTA AATCCCAAT TGTGAATGCT
451 AACGTAGTAA AAGCGGGGAC AGAAGAACCT TATTTAGAC CTTATGTCAT
501 TCAAGAAAAA TCTGTGGTGG ATAATAATGG CAAAACACAT AAATTAAAAA
551 TTGGTTACAT CGGTTTTGTG CCACCGCAAA TTATGGTTTG GGATAAAGCA
601 AACCTTCAAG GCAAAGTTGA AACCCGTGAT ATTGTAAÁAA CAGCGCAAAA
651 ATATGTACCT GAAATGAAGA AAAAAGGGGC TGATATTGTC GTTGCATTAG
701 CTCACACTGG TCCATCTGAT GAACCTTATC AAGAAGGTGC TGAAAACCTCA
751 GCATTCTATC TAGCGGATGT TCCACACATT GATGCGGTTA TTTTTGGTCA
801 CTCACACCGT TTATTCCCAA ATAAAGAATT CGCAAATCA CCAAATGCAG
851 ACATCGTAAA TGGTACCGTA AAAGGCGTAC CAGAAAGTAT GGCTGGTTAC
901 TGGGCAAATA ATATCAGCGT GGTGGATTTA GGCTTAACAG AACAGAAGGG
951 TAAATGGATC GTGACTTCTG GCAAAGCTGT GCTTCGTCCA ATTTATGATG
1001 TAGAAACCAA AAAAGCACTT GCAAAAATG ACCCAGAAAT TACCGCACTT
1051 TTAAAACCAG TTCACGAAGC AACACGTAAA TATGTTTCTC AACCTATCGG
1101 CAAAGCCACA GACAATATGT ATAGTTACCT TGCATTAATA CAAGATGATC
1151 CAACCATTCA AATTGTAAAC CAAGCACAAA AAGCGTATGT AGAGAAAGTT
1201 GCACCAAGTG TTGCAGCAAT GGCTGGCTTA CCTATTTTAA GTGCAGGTGC
1251 TCCATTTAAA GCGGGTGGTC GTAAAAATGA CCCAACGGGC TATACCGAAG
1301 TAAATAAAGG TGAATTAAC TTCCGTAATG CAGCAGACTT ATACCTTTAT
1351 CCAAATACGC TAGTGGTTGT TAAAGCGACA GGCGAACAAAT TAAAAGAATG
1401 GTTAGAATGT AGTGCTGGTA TGTTTAAACA AATTGACCCT ACAAGTGATA
1451 AACCACAATC ATTAATCGAC TGGGAAGGTT TCCGCACTTA TAACCTTGAT
1501 GTGATTGATG GTGTCAATTA TGAATACGAT CTAACCAAAC CAGCTCGTTA
1551 CGATGGCGAA TGTAAGTTAA TCAACCCAGA ATCGCATCGT GTAGTGAATC
1601 TCACTTATCA AGGTAAACCA GTTGATCCAA AAGCAGAATT TTTGATTGCA
1651 ACGAATAACT ATCGTGCTTA CGGCAATAAA TTCCAGGTA CTGGCGATCA
1701 ACATATTGTT TACGCATCAC CAGATGAAAG CCGTCAAATT TTGGCTGATT

```


ES 2 588 023 T3

1751 ATATTAAAGC AACCAGTGAG AAAGAGGGTT CAGTCAATCC AAATGCGGAT
 1801 AAAAAGTGGC GTTTTGTGCC TATCACAGGT AACGATAAAT TAGATGTCCG
 1851 TTTTGAAACA TCGCCAAGCG AACAAAGCGG GAAATTTATC GCAGAAAAAG
 1901 CACAATACCC AATGAAACAA GTGGGTACTG ACGAAATCGG TTTTGCAGTG
 1951 TATCAAATG ATTTATCTAA ATAA (SEQ ID NO: 7)

Figura 8.

1 MMNRRHFIQI GATSILALSA NRFAMAKGKS DVDLRIVATT DVHSFLTDFD
 51 YYKDAPTDKF GFTRAASLIR QARAKVKNSV LVDNGDLIQG NPIADYQAAQ
 101 GYKEGKSNPA VDCLNAMNYE VGTLGNHEFN YGLNYLADAI KQAKFPIVNA
 151 NVVKAGTEEP YFTPVIQEK SVVDNNGKTH KLKIGYIGFV PPQIMVWDKA
 201 NLQKQVETRD IVKTAQKYVP EMKKKGADIV VALAHTGPSD EPYQEGAENS
 251 AFYLADVPHI DAVIFGHSR EFPNKEFAKS PNADIVNGTV KGVPEMAGY
 301 WANNISVVDL GLTEHKGKWI VTSGKAVLRP IYDVETKKAL AKNDPEITAL
 351 LKPVHEATRK YVSQPIGKAT DNMYSLALI QDDPTIQIVN QAQKAYVEKV
 401 APSVAAMAGL PILSAGAPFK AGGRKNDPTG YTEVNKGELT FRNAADLYLY
 451 PNTLVVVKAT GEQLKEWLEC SAGMFKQIDP TSDKPQSLID WEGFRTYNFD
 501 VIDGVNYEYD LTKPARYDGE CKLINPESHR VVNLTYQGKP VDPKAEFLIA
 551 TNNYRAYGNK FPGTGDQHIV YASPDESRI LADYIKATSE KEGSVNPNAD
 601 KNWRFVPITG NDKLDVRFET SPSEQAAKFI AEKAQYPMKQ VGTDEIGFAV
 651 YQIDLK* (SEQ ID NO: 8)

Figura 9.

1 ATGAAAAAAA TTATTTTAAC ATTATCACTT GGGTACTTA CCGCTTGGTC
 51 TGCTCAAATC CAAAAGGCTG AACAAAATGA TGTGAAGCTG GCACCGCCGA
 101 CTGATGTACG AAGCGGATAT ATACGTTTGG TAAAGAATGT GAATTATTAC
 151 ATCGATAGTG AATCGATCTG GGTGGATAAC CAAGAGCCAC AAATTGTACA
 201 TTTTGATACA GTGGTGAATT TAGATAAGGG ATTGTATGTT TATCCTGAGC
 251 CTAACGTTA TGCACGTTCT GTTCGTGAGT ATAAGATTTT GAATTGTGCA
 301 AATTATCATT TAACTCAAGT ACGAACTGAT TTGTATGATG AATTTTGGGG
 351 ACAGGGTTTG CGGGCAGCAC CTA AAAAGCA AAAGAAACAT ACGTTAAGTT
 401 TAACACCTGA TACAACGCTT TATAATGCTG CTCAGATTAT TTGTGCAAAT
 451 TATGGTAAAG CATTTCAGT TGATAAAAAA TAA (SEQ ID NO: 9)

Figura 10.

1 MKKIILTL SL GLLTAWSAQI QKAEQNDVKL APPTDVRSGY IRLVKNVNY
 51 IDSESIWVDN QEPQIVHFD T VVNLDKGLYV YPEPKRYARS VRQYKILNCA
 101 NYHLTQVRTD FYDEFWQGL RAAPKKQKKH TSLSLPDTTL YNAAQIICAN
 151 YGKA FSVDK * (SEQ ID NO: 10)

Figura 11.

1 GTGCCTTCTG ATTTAGTCGC ACAGTTCTCT AAAGAAACTG GCATCGAGGT
 51 AATTTATTCT ACCTTTGAAA GCAACGAAGA AATGTATGCG AAAC TTA AAC
 101 T TACTCAGAA TACGGGTTCT GGCTATGATT TGGTGTTC ATCAAGTTAC
 151 TACGTAAATA AAATGATTAA GAAAAGATG CTTCAACCGA TTGATCAAAG
 201 TAAATTGACC AATATTCATC AAATCCCTAA ACATTTATTA AATAAAGAAT

ES 2 588 023 T3

```

251 TCGACCCAGA AAATAAATAT TCATTACCTT ACGTTTACGG CTTAAC.TGGT
301 ATTGAAGTTA ATGCGGATGA GATTGATCCT AAAACCATTA CCAGCTGGGC
351 AGATTTATGG AAACCTGAAT TTAAAGGCAA AGTTCTCATG ACCAGTGATG
401 CGCGTGAAGT GTTCCACGTA GCATTATTAC TGGATGGTAA ATCGCCAAAT
451 ACCACCAATG AAGAAGACAT CAAAACAGCT TATGAGCGTT TAGAAAAACT
501 GTTACCAAAT GTAGCGACTT TTAACTCTGA TTCTCCTGAA GTCCCTTACG
551 TACAAGGCGA AGTTGCAATT GGTATGATTT GGAATGGTTC AGCTTATTTA
601 GCGCAGAAAAG AAAATCAATC TCTTCAATTT GTGTATCCAA AAGAAGGTGC
651 AATTTTCTGG ÁTGGATAACT ATGCGATTCC GACTACAGCA AAAAATGTTG
701 AAGGTGCACA TAAGTTCATT GACTTCTTAC TTCGCCCTGA AAATGCAAAA
751 ATTGTTATCG AACGCATGGG CTTTTCTATG CCAAATAATG GGGCGAAAAC
801 ATTGCTAAGC GCGGAAGTTG CTAATGATCC AAAATTATTT CCACCAGCGG
851 AAGAAGTGGA AAAAGGAATT ATGCAAGGCG ATGTAGGAGA AGCGGTCGAT
901 ATTTATGAAA AATATTGGAG TAAATTAATA ACTAATTAG (SEQ ID NO: 11)

```

Figura 12.

```

1 MPSDLVAQFS KETGIEVIYS TFESNEEMYA KLKITQNTGS GYDLVFPSSY
51 YVNKMIKEKM LQPIDQSKLT NIHQIPKHLN NKEFDPENKY SLPYVYGLTG
101 IEVNADEIDP KTITSWADLW KPEFKGKVLN TSDAREVFHV ALLLDGKSPN
151 TTNEEDIKTA YERLEKLLPN VATFNDSPE VPYVQGEVAI GMIWNGSAYL
201 AQKENQSLQF VYPKEGAIFW MDNYAIPPTA KNVEGAHKFI DFLLRPENAK
251 IVIERMGFSM PMNGAKTLLS AEVANDPKLF PPAAEVEKGI MQGDVGEAVD
301 IYEKYWSKLN TN* (SEQ ID NO: 12)

```

Figura 13.

```

1 ATGAAGAAAT TTTTAATTGC GATTTTACTT TTAATTTTGA TTTTAGCGGG
51 CGCGGCGAGT TTTGCTTATT ACAAATGAC TGAATTTGTA AAAACACCAG
101 TAAATGTGCA GGCAGATCAA CTTTTAACTA TTGAACGTGG CACAACAGGT
151 TCAAAATTAG CCGCACTTTT TGAGCAAGAA AAGTTAATTG CTGATGGGAA
201 ATTATTACCT TATTTGCTGA AGTTGAAATC TGAGCTAAAT AAAATAAAAG
251 CAGGGACTTA TTCTCTTGAG AATGTTAAAA CTGTGCAAGA TTTACTGGAT
301 TTGCTTAATT CAGGTAAGGA AGTGCAGTTT AATGTAAAAT GGATTGAAGG
351 AAAAATTTT AAGGATTGGC GAAAAGATCT TGAAAATGCA CCGCACTTGG
401 TGCAAACCTT GAAAGATAAG CGTAACGAAG ACATTTTCAC ATTACTTGAC
451 TTGCCAGATG TCGGTCAAAA TCTTGAACTA AAAAATGTGG AAGGTTGGCT
501 TTATCCTGAT ACTTATAATT ATACGCCTAA ATCCACAGAC TTAGAGCTAC
551 ÍTAAGCGATC GGCTGAGCAA ATGAAAAAGG CGTTAAATAA GGCTTGGAAC
601 GAGCGTGACG ATGATTTACC TTTAGCGAAT CCTTATGAAA TGTGATTTT
651 GGCTTCTATC GTAGAAAAAG AAACGGGTAT TGCTAATGAG AGAGCAAAG
701 TGGCCTCTGT ATTTATCAAC CGTTTTAAAAG CAAAAATGAA ATTACAGACG
751 GATCCAACGG TAATTTATGG TATGGGCGAA AATTACAATG GGAATATTCC
801 CAAAAAAGAT TTAGAAACCC TAACGCCTTA TAATACGTAT GTGATTGATG
851 GATTACCGCC AACACCTATT GCGATGCCAA GCGAAAGTTC GTTACAAGCT
901 GTTGCAAAAC CTGAAAAAAC AGATTTTTTAT TATTTTGTGG CAGATGGTTC
951 TGGTGGGCAT AAATTTACCC GAAATTTGAA TGAACATAAT AAAGCGGTGC
1001 AAGAATATTT ACGTTGGTAT CGCAGTCAGA AAAATGCCAA A (SEQ ID NO:
13)

```

Figura 14.

```

1 MKKFLIAILL LILILAGAAS FAYYKMTEFV KTPVNVQADQ LLTIERGTTG
51 SKLAALFEQE KLIADGKLLP YLLKLLKSELN KIKAGTYSLE NVKTVQDLLD
101 LLNSGKEVQF NVKWIEGKTF KDWRKDLENA PHLVQTLKDK RNEDIPTLLD
151 LPDVGQNLEL KNVEGWLYPD TYNYPKSTD LELLKRSAEQ MKKALNKAWN
201 ERDDDLPLAN PYEMLILASI VEKETGIANE RAKVASVFIN RLKAKMKLQT
251 DPTVIYGMGE NYNGNIRKGD LETLTPYNTY VIDGLPPTPI AMPSESSLQA
301 VAKPEKTDFY YFVADGSGGH KFTRNLNEHN KAVQEYLRWY RSQKNAK
(SEQ ID NO: 14)

```

Figura 15.

```

1 ATGAAAATGA AAAAATTTAT TCTAAAATCT TTTTTATTGG CTTACTTTGGG
51 ATGTGTCGCT TTCGCTTCTA TGGCACAAGC GGAGGAACGT GTCGTAGCGA
101 CAGTGGATGG TATTCCGTGT TTAGAAAAGCC AAGTGCCTGC CAATATGGGT
151 AAAAAAGGTG ATCGCCAAAG TGCGATTGAT AAAATTATTG ATGATATTTT
201 GGTGCAAAAA GCAGTTCAAG AATCGGGAGT CAAAATTGAT CCTCGTGAAA
251 TTGATCATAT TGTGGAAGAC ACTGCGGCAA GAAATGGCTT AACTTATGGT
301 CAATTTTTGG ATGCGTTAGA TTACCAAGGC ATTTTATTAA ATGCATTTTCG
351 TCAGCAAATT GCCAATCAAA TGGTGATGGG GGCTGTACGC AACAAAGCTA
401 TTCAAGAAAG CATTGATGTA ACGCGTGAAG AAGTTGTCGC ACTCGGTCAA
451 AAAATGTTAG AAGAAGCGAA AGAAAAGGGT ACGGCGCAGA AAGTTATGGG
501 GAAAGAGTAT GAAGTTCGCC ATATTTTGTG AAAACTTAAT CCATTGTTAA
551 ATGATGCTCA AGCAAAAAAA CAATTAGCTA AAATTCGTTT TGATATTATT
601 GCAGTAAAAA CAACTTTTGC TGATGCCGCA TTAAAAATATT CTAAAGATTA
651 TTTATCGGGT GCGAATGGCG GTAGTTTAGG TTATGCGTTC CCAGAAACTT
701 ATGCACCACA GTTTGCACAA ACCGTCGTGA AAAGTAAACA AGGTGTGATT
751 TCTGCACCAT TTAAAACTGA GTTTGGTTGG CATATTTTGG AAGTAACTGG
801 CGTACGTGAT GCGGATCTTA CAGCAGAAGC CTACACACAA AAAGCATATG
851 AACGTTTAGT AAATACTCAA TTACAAGATG CGACGAACGA TTGGGTTAAA
901 GCATTGCGTA AAAGAGCGAA TATTCAGTAT TTTAATAAAT AA
(SEQ ID NO: 15]

```

Figura 16.

```

1 MKMKKFFILKS FLLATLGCVA FASMAQAEER VVATVDGIPV LESQVRANMG
51 KKGDRQSAID KIIDDILVQK AVQESGVKID PREIDHIVED TAARNGLTYG
101 QFLDALDYQG ISLNAFRQOI ANQVMGAVR NKAIQESIDV TREEVVALGQ
151 KMLEEAKEKG TAQKVMGKEY ÉVRHILLKLN PLLNDAQAKK QLAKIRSDII
201 AGKTTTFADAA LKYSKDYLSG ANGGSLGYAF PETYAPQFAQ TVVKSQQVI
251 SAPFKTEFGW HILEVTGVRD GDLTAEAYTQ KAYERLVNTQ LQDATNDWVK
301 ALRKRANIQY FNK* (SEQ ID NO: 16)

```

Figura 17.

```

1 ATGACTATGT TTAAAAÁAAT CTCTGTTTTA TTTTTTACGT TAATATTGGC
51 AGGTTGTTCT TCTTGGTCAT CGGTTACTAA CTATATTCCA TTTATGGGGA
101 ACGATAAAAA AGTGATTGAT TTAGATAAAG ATAAAAATCGA TCAAAAAATCC
151 TATGCACGGG CTTATGAAGC GACTGTGGCG ACATATAAAG GTCGCGTGAA
201 TGAAAAATTC TTTGTAGATA ATTTTGCAAG TGGTGCGAAT GACTGGTATT
251 TAGGTTCGTAT TTTAGTTCCT GTGAAACAAA TTCAGGATAA ACTTTATACA

```

ES 2 588 023 T3

301 GCGGTCATG ATTCTGATAT ATATGCTTAT TATAGCGGCG TGTTACATGC
 351 GGAAGCATTG CAAGCTAACC TTAAACGTTT AAGTGTAAGC TGTTGGGAAA
 401 AAGTAGATTC GCAAAGTATG GCTCAAGGTA TTTATGATGC GATGCGTGAT
 501 TAGTGAAGCG CTGCTGAAAAG CCTGTACATC TAAATAA (SEQ ID NO: 17)

Figura 18.

1 MTMFKKISVL FFTLILAGCS SWSSVTNYIP FMGNDKKVID LDKDKIDQKS
 51 YAAAYEATVA TYKGRVNENF FVDNFASGAN DWYLGRILVP VKQIQDKLYT
 101 GGHDSDIYAY YSGVLHAEAL QANLKRLSVS CWEKVDSQSM AQGIYDAMRD
 151 LQKGEARGEN DEYIVQGSEA LLKACTSK* (SEQ ID NO:18)

Figura 19.

1 ATGTCTATTC TATTACAAGG CGAACGTTTT AAAAAACGTT TAATGCCAAT
 51 TTTATTGTCA ATGGCTTTAG CTGGCTGTTC AAATCTACTT GGTAGCAATT
 101 TCACGCAAAC CTTACAAAAA GATGCAAATG CAAGTTCTGA ATTTTATATA
 151 AACAAATTAG GGCAAACGCA AGAACTTGAA GATCAACAAA CCTATAAATT
 201 GCTCGCGGCT CGAGTGTAA TCCGTGAAAA TAAGGTTGAA CAATCGGCAG
 251 CGTTATTGAG GGAATTAGGC GAATTAATG ATGCGCAAAA ATTAGATCGT
 301 GCATTAATTG AAGCGAGAAT TTCTGCCGCA AAAAATGCCA ATGAAGTCGC
 351 ACAAATCAA TTACGTGCAT TGGATTTAAA TAAACTAAGC CCGTCACAAA
 401 AATCTGGTTA TTACGAAACC TTAGCTATTG TTGCCGAAAA CCGTAAAGAC
 451 ATGATTGAAG CGGTAAAAGC GCGGATAGAA ATGGATAAGA ATTTAACAGA
 501 TGTACAACGT CGTCAAGATA ATATTGATAA AACTTGGGCT TTATTGCGTT
 551 CAGCGAATAG TGGCGTTATT AATAATGCCT CTGATGAAGG TAATGCAGCT
 601 TTAGGCGGTT GGCTAACATT AATCAAAGCC TACAACGATT ATATTCGTCA
 651 GCCTGTACAA TTAAGCCAAG CCTTACAAAG TTGGAAAAAT GCTTATCCAA
 701 ATCATGCAGC CGCAACGTTG TTCCCAAAAG AATTGCTTAC ATTGCTTAAT
 751 TTCCAACAAA CGAATGTGTC ACAAATTGGT TTACTIONTGC CATTAAAGTGG
 801 AGATGGACAA ATTCTTGTA CAACCATTCA ATCGGGTTTT AACGACGCGA
 851 AAGGTAATC AACCATTCCA GTGCAAGTGT TTGATACCTC AATGAATTCT
 901 GTCCAAGATA TCATTGCGCA AGCAAAACAA GCGGGGATTA AAACCTTAGT
 951 CGGCCCATTA CTAAAACAAA ATCTTGATGT GATTTTAGCG GATCCTGCTC
 1001 AAATTCAAGG TATGGATGTG CTTGCATTAA ATGCCACACC ACATTCTCGT
 1051 GCGATTCCCTC AACTTTGTTA TTACGGACTT TCTCCAGAAG ATGAAGCTGA
 1101 ATCTGCCGCC AATAAAATGT GGAACGATGG CGTGCGTAAT CCACTTGTCG
 1151 CAATGCCGCA AAATGATTTA GGACAACGCG TAGGCAATGC CTTTAAATGTA
 1201 CGTTGGCAGC AATTAGCAGG TACTGATGCG AATATCCGTT ACTACAATTT
 1251 GCCTGCGGAT GTGACCTATT TCGTTCAAGA AAATAACTCA AAÁACAACCG
 1301 CACTTTATGC CGTAGCAAGT CCAACTGAAC TGGCAGAAAT GAAAGGTTAT
 1351 TTAACAAATA TCGTACCTAA TTTAGCGATT TATGCCAGTT CTCGAGCAAG
 1401 CGCAAGTGCG ACAAACACTA ATACCGACTT CATCGCACAG ATGAACGGTG
 1451 TACAGTTTAG TGATATTCCA TTTTTTAAAG ATACCAATTC TCCACAATAT
 1501 CAGAAGTTAG CAAAATCCAC GGGGGGTGAA TATCAATTGA TCGGTTTATA
 1551 TGCAATGGGT GCAGATGCGT GGTTGCTCAT TAATCAATTT AATGAATTAC
 1601 GCCAAGTGCC AGGCTATCGC TTGAGTGGCT TAACAGGGAT TTTAAGTGCT
 1651 GATACCAACT GTAATGTTGA ACGCGATATG ACTTGGTATC AATATCAAGA
 1701 TGGTGCAATT GTACCAGTTG CAAACTAA (SEQ ID NO: 19)

Figura 20.

ES 2 588 023 T3

```

1 MSILLQGERF KKRLMPILLS MALAGCSNLL GSNFTQTLQK DAMASSEFYI
51 NKLGTQTELE DQQTYKLLAA RVLIRENKVE QSAALLRELG ELNDAQKLDLDR
101 ALIEARISAA KNANEVAQNQ LRALDLNKLK PSQKSRYEET LAIVAENRKD
151 MIEAVKARIE MDKNLTDVQR RQDNIDKTWA LLRSANTGVI NNASDEGNAA
201 LGGWLTLIKA YNDYIRQPVQ LSQALQSWKN AYPNHAAATL FPKELLTLLN
251 FQQTNVSQIG LLLPLSGDGQ ILGTTIQSGF NDAKGNSTIP VQVFDTSMNS
301 VQDIIAQAKQ AGIKTLVGPL LKQNLDVILA DPAQIQGMDV LALNATPHSR
351 AIPQLCYEGL SPEDEAESAA NKMWNDGVRN PLVAMPQNDL GQRVGNAFNV
401 RWQQLAGTDA NIRYYNLPAD VTYFVQENNS NTTALYAVAS PTELAEMKGY
451 LTNIVPNLAI YASSRASASA TNTNTDFIAQ MNGVQFSDIP FFKDTNSPQY
501 QKLAKSTGGE YQLMRLYAMG ADAWLLINQF NELRQVPGYR LSGLTGILSA
551 DTNCNVERDM TWYQYQDGAI VPVAN* (SEQ ID NO: 20)

```

Figura 21.

```

1 ATGATTAGGA AACTTATGAA AACACCTCCA TTTTTTACCG CACTTTTTTGC
51 CTCGGCAATA TTCACCCTTA GTGTTTCACA AGGGGTATTA GGGGCAAATT
101 CAACAAATGT ATTACCAACG GAGCAATCGC TTAAAGCCGA TTTGGCTAAC
151 GCTCAAAAAA TGAGTGAGGG GGAAGCAAAA AAGAGGTGT TAGCAGAATT
201 ACAAACATCA ATTGATTTAT TGCAGCAAAT TCAAGCTCAA CAAAAATCA
251 ATGATGCATT GCAACAACA TTAAGCCATT CAGAGAGTGA AATTAGAAAG
301 AATAATGCAG AAATTCAGC ATTAACAAAA CAACAAGAAA CAGCAACAAG
351 TACTGATTAT AATGCACAGT CACAGGACGA TTTACAAAAT AGTCTCGCTA
401 AGTTAAATGA TCAATTACAA GATACGCAAA ACGCATTAGG CGCGGCAAAT
451 GCACAATTGG CAGGGCAAAA TTCTATTTCT GAACGAGCTC AAGCGGCATT
501 AACGGAAAAT GTTGTACGCA CTCAGCAAAT TAATCAACAA TTGGCCAATA
551 ATGATATTGG TAGCGCATT CGAAAACAAT ATCAGATTGA ATTACAACCTG
601 ATTGATTTAA AGAATAGTTA TAATCAAAA TTATTAAAA ATAATGATCA
651 GCTTCTTTTA CTTTATCAA GTCGTTACGA CCTATTGAAT TTACGTTTGC
701 AGGTGCAACA ACAAATATT ATTGCGATTC AAGAAGTCAT TAATCAAAAA
751 AGTCTTCAGC AATCACAAA TCAACTAGAA CAAGCTCAGC AGCAACAGCA
801 AAAAAGTGTG CAAAATGATT ACATTCAAAA AGAACTTGAT CGCAATGCAC
851 AGCTTGGTCA GTATCTATTA CAÁCAAACAG AAAAAGCGAA TTCATTAACCT
901 CAAGATGAGT TAAGAATGCG GAATATTTTA GATAGCCTCA CTCAAACTCA
951 ACATACTATT GATGAACAAA TTAGTGCAÍT ACAAGGCACG TTAGTTCTTT
1001 CACGTATTAT CCAGCAACAA AAACAAAAAT TACCGACTAA CTTAAATATT
1051 CAAGGTTTAT CAAAACAAAT TGCCGATTTG CGTGTGCATA TTTTGGACAT
1101 TACTCAAAAA CGCAATGAAC TTTATGATCT AGATAACTAT ATTAATAAAG
1151 TTGAAAGTGA AGATGGAAAA CAATTTACTG AGGCAGAAAG AACGCAAGTT
1201 AAAACGCTAT TAACTGAGCG TCGGAAAATG ACATCTGATC TGATTAAATC
1251 CTTAAATAAT CAATTAATC TCGCGATTTT TTTGGAATTA ACACAGCAGC
1301 AAATTACACA AATCAGTGAT CAAATTCAAT CTAAATTAGA GCAGCAAAGT
1351 TTTTGGGTGA AAAGTAATAA TCCCATTAAT TTAGATTGGA TAAAAATGCT
1401 TCCAAGAGCT TTAATTGAAC AGTTTAATGG TATGTTGAAA AAATTAGGTT
1451 TTCCAACATA TTATGACAAT TTACCTTATT TACTTATGTA TTTCTTAGGG
1501 TTATTTATTG TAGGCGGTGC AATTTTTTAA TTTAAAAATC GTATTAAACA
1551 ACAATTAAC AAAATTAATC GTGAAATACA TCGCTTAGAT ACAGATAGTC
1601 AGTGGAGTAC GCCACTTGCC CTGTTATTAA CTGCGTTTTT AACGCTTTCT
1651 AGTACACTTT GGTTTTTAGC AGTTTGCCAA ATGATCGGCT TCTTTTTCTT
1701 CAAAAATCCA GAAGAATTTT GGCATTGGTC ATTTAGTATG GCGAGTTATT
1751 GGTGGTTCTT TACATTTTGG ATTTCAATTGT TCCGTCCAAA TGGTATTTTT
1801 GTTAATCATT TTGAATCTTC AAAAGAGAAT GCACAACGTT TTCGTGGTGT
1851 TATCCAGCGT ATTATTATTG CGATAGTATT ACTCTTGAAT ACATCTGTTT
1901 TTAGTAATGT AACAGACAGT GGCTTAGCCA ATGATGTCCT AGGGGAAATT
1951 AATACTATTA CGGCGTTAAT TTTCTGCACG GCGATTATTG CTCCTCGTTT

```

ES 2 588 023 T3

```

2001 TAATGGAGTA CTTGCTCTT ATGAACCTGA AACAAATAAA CATCATTGGT
2051 TAATAAAAAT TGTACAAATT GGTTCGAGAT TAATTCCTGT GGGATTAATC
2101 GTACTTATTG TTTTAGGCTA TTACTACACC GCTTTAAATT TAATTGAGCA
2151 TTTTATTCAT TCTTATATTG CTTGGTGTGT ATGGTGGTTA GTACGTAATA
2201 CGATTTACCG TGGTATTACG GTTTCTTCTC GTCGTTTAGC ACATCGCCGT
2251 TTAGCAGAAA AACGTCGTCA AAAAGCACTT GAAAATAAAT ATGAAAATAT
2301 TTCCTCTGAT GATGTGGTTG CAGTGGGAGA GCCAGAGGAA GGTTTAGCGT
2351 TAAATGATGT GCGTAGCCAA TTATTACGTT TTGTAGATCT CTTTATTTGG
2401 ACAGCATTAT TGGGGATTTT CTACTATGTA TGGTCAGATT TAGTCACAGT
2451 AGTGAGCTAT TTACGTGAAA TTACACTTTG GCAACAAACC ACGACAACCG
2501 ATGCTGGCAC TGTAATGGAA AGCATTACTT TATTTAATCT TCTTGTTGCT
2551 TTGGTTATCC TAGGAATTAC TTATGTGTTG GTTCGTAATA TTTCAGGTAT
2601 TTTGGAAGTA TTAATTTTCT CTCGCGTGAA TCTTTCACAA GGTACGCCTT
2651 ATACGATTAC GACATTGCTC ACTTÁTATTT TTATCGCCAT TGGTGGTGG
2701 TGGGCATTTG CAACCTTAGG AATGTCTTGG TCAAATTGC AATGGTTATT
2751 TGCCGCACTT TCCGTTGGTC TTGGTTTTGG TATGCAAGAA ATTTTTGCAA
2801 ACTTTGTGTC GGGCATTATT TTGCTATTTG AACGCCAAT CCGAGTTGGC
2851 GATGTCGTAA CCATTAATGG AGTGAGCGGT ACTGTAGCGA AAATTCGTAT
2901 TCGTGCAATT ACATTAATTG ATTTTGATCG CAAAGAAATT ATTGTGCCAA
2951 ATAAATCTTT TGTGACAGGT CAAGTAACCA ATTGGGCATT ATCTAGCACG
3001 ATGACACGTT TAGTGATTAG CGTTGGTGTG GCTTATGGTT CTGATTTAAC
3051 ACTCGTTCGT CAATTATTAC TTCAAGCAGC TGATGAACAG CCGACTGTTT
3101 TACGGGATCC TAAACCAÍCT GCTTATTTTT TAACTTTTGG TGCAAGTACT
3151 TTGGATCACG AATTACGTGT TTATGTAGAA CAAGTTGGAG ATCGTACCAG
3201 TACTACAGAT GCTATTAATC GCCGTATTAA TGAATTATTT GCAGAACATA
3251 ATATTGATAT TGCCTTTAAT CAATTAGATG TATTTATCAA AAATAATGAC
3301 ACTGGCGAAG AAATTCCTTT TGTTGATGTA AAAAAA (SEQ ID NO: 21

```

Figura 22.

```

1 MIRKLMKTPP FFTALFASAI FTLSVSQGVL GANSTNVLPT EQSLKADLAN
51 AQKMSEGEAK KRLLAELQTS IDLLQQIQAQ QKINDALQTT LSHSESEIRK
101 NNAEQIQLKK QQETATSTDY NAQSQDDLQN SLAKLNDQLQ DTQNALGAAN
151 AQLAGQNSIS ERÁQAALTEN WRTQQINQQ LANNDIGSAL RKQYQIELQL
201 IDLKNSYNQN LLKNNDQLSL LYQSRDLLN LRLQVQQONI IAIQEVINQK
251 SLOQ.SQNQLE QAQQQQQKTV QNDYIQKELD RNAQLGQYLL QQTEKANSLT
301 QDELMRNIL DSLTQTQHTT DEQISALQGT LVLSRIIQQQ KQKLPTNLNI
351 QGLSKQIADL RVHIFDITQK RNELYDLNY INKVESEDGK QFTEAERTQV
401 KTLLETÉRRKM TSDLTKSLNM QLNLAISLEL TQQQITQISD QIQSKLEQQS
451 FWVKSNNPIN LDWIKMLPRA LIEQFNGMLK KLGFPNTYDN LPYLLMYFLG
501 LFIVGGAIKFK FKNRIKQQLN KINREIHRLD TDSQWSTPLA LLLTAFLTLS
551 STLWFLAVCQ MIGFFFFKNP EEFWHWSFSM ASYWWFFTFW ISLFRPNGIF
601 VNHFESSKEN AQRFRGVIQR I I I AIVLLL N TSVFSNVTDS GLANDVLGEI
651 NTITALIFCT AIIAPRFNRV LRSYEPETNK HHWLIKIVQI GLRLIPVGLI
701 VLIVLGYYYT ALNLIHFHFIH SYIAWCVWWL VRNTIYRGIT VSSRRLAHR
751 LAEKRRQKAL ENNYENISS DVVAVGEPEE GLALNDVRSQ LLRFVDLFIW
801 TALLGIFYVW WSDLVTVVSY LREITLWQQT TTTDAGTVME SITLFNLLVA
851 LVILGITYVL VRNISGILEV LIFSRVNSQ GTPYTITLTL TYIFIAIGGA
901 WAFATLGMWS SKLQWLFAAL SVGLGFGMQE IFANFVSGII LLFERPIRVG
951 DWTINGVSG TVAKIRIRAI TLIDFDRKEI IVPNKSFVTG QVTNWALSST
1001 MTRLVISVGV AYGSDLTLVR QLLLQAADQ PTVLRDPKPS AYFLTFGAST
1051 LDHELRYVVE QVGDRSTTD AINRRINELF AEHNIDIAFN QLDVFIKNN
1101 TGEEIPFVDV KK (SEQ ID NO: 22)

```

Figura 23.

```

1 ATGAAATTAA  AACAACTTTT  TGCAATCACT  GCAATCGCAT  CAGCTCTCGT
51 TTTAACAGGC  TGTAAGAAG  ACAAAAAACC  TGAAGCAGCA  GCACCGCTTA
101 AAATCAAAGT  AGGCGTGATG  TCTGGCCCTG  AGCATCAAGT  TGCAGAAATT
151 GCAGCAAAAAG  TCGCTAAAAG  AAAATATGGT  TTAGACGTTT  AATTCGTTGA
201 ATTCAATGAC  TACGCATTAC  CAAATGAAGC  TGTAGCTAAA  GGTGATTTAG
251 ATGCAAACGC  AATGCAACAT  AAACCTTATT  TAGATGAAGA  TGCAAAAGCG
301 AAAAATTTAA  ATAACCTAGT  TATCGTGGGT  AATACTTTTC  TCTATCCATT
351 AGCGGGTTAT  TCTAAAAAAA  TCAAAAATGT  GAATGAATTA  CAAGACGGTG
401 CTAAAGTTGT  TGTTCCCTAC  GATCCAACAA  ACCGTGGTTC  TGCATTAATT
451 CTTCTTGAAA  AACAAGGTTT  AATCAAATTA  AAAGATGCAA  ATAACCTTCT
501 TTCAACTGTA  TTAGATATTG  TTGAAAATCC  GAAAAAATTA  AACATCACTG
551 AAGTAGATAC  TTCTGTTGCG  GCACGCGCAT  TAGACGACGT  TGATTTAGCT
601 GTAGTAAACA  ATACTTATGC  GGGTCAAGTA  GGCTTAAATG  CTCAAGATGA
651 CGGTGTATTT  GTAGAAGATA  AAGATTCTCC  ATATGTGAAC  ATTATCGTTT
701 CTCGTACCGA  TAACAAAGAC  AGCAAAGCTG  TTCAAGATTT  CGTAAAATCT
751 TACCAAACAG  AAGAAGTTTA  CCAAGAAGCT  CAAAAACACT  TTAAGATGG
801 CGTTGTAATA  GGTGG (SEQ ID NO: 23)

```

Figura 24.

```

1 MKLKQLFAIT  AIASALVLTG  CKEDKKPEAA  APLKIKVGV  SGPEHQVAEI
51 AAKVAKEYG  LDVQFVEFND  YALPNEAVAK  GDLNANAMQ  KPYLDEDAKA
101 KNLNNLVIVG  NTFVYPLAGY  SKKIKVNEL  QDGAKVWPN  DPTNRGRALI
151 LLEKQGLIKL  K DANMLLSTV  LDIVENPKKL  NITEVDTSVA  ARALDDVDLA
201 VVNNTYAGQV  GLNAQDDGVF  VEDKDSPVN  IIVSRTDNKD  SKAVQDFVKS
251 YQTEEVYQEA  QKHFKDGWK  GW (SEQ ID NO: 24)

```

Figura 25.

```

NTHI1-12085  1 MPVIRQVVFYDSL TGEQTKMKKFAGLITASFVAATLTACNDKDAKQETAK  50
NTHI1-10095  1 MPVIRQVVFYDSL TGEQTKMKKFAGLITASFVAATLTACNDKDAKQETAK  50
NTHI1-A18    1 MPVIRQVVFYDSL TGEQTKMKKFAGLITASFVAATLTACNDKDAKQETAK  50
NTHI1-A108   1 MPVIRQVVFYDSL TGEQTKMKKFAGLITASFVAATLTACNDKDAKQETAK  50
*****
NTHI1-12085  51 ATAAANDTVYLYTWT EYVPDGLLDEFTKETGIKIVVSSLESNETMYAKLK  100
NTHI1-10095  51 ATAAANDTVYLYTWT EYVPDGLLDEFTKETGIKIVVSSLESNETMYAKLK  100
NTHI1-A18    51 ATAAANDTVYLYTWT EYVPDGLLDEFTKETGIKIVVSSLESNETMYAKLK  100
NTHI1-A108   51 ATAAANDTVYLYTWT EYVPDGLLDEFTKETGIKIVVSSLESNETMYAKLK  100
*****
NTHI1-12085  101 TQGESGGYDVIAPS NYFVSKMAREGMLKELDHSKLPVLKELDPDWLNKPY  150
NTHI1-10095  101 TQGESGGYDVIAPS NYFVSKMAREGMLKELDHSKLPVLKELDPDWLNKPY  150
NTHI1-A18    101 TQGESGGYDVIAPS NYFVSKMAREGMLKELDHSKLPVLKELDPDWLNKPY  150
NTHI1-A108   101 TQGESGGYDVIAPS NYFVSKMAREGMLKELDHSKLPVLKELDPDWLTKPY  150
*****
NTHI1-12085  151 DKG NKYSLPQLLGA PGIAFNTNTYKGEQFTSWADLWKPEFANKVQLLDDA  200
NTHI1-10095  151 DKG NKYSLPQLLGA PGIAFNTNTYKGEQFTSWADLWKPEFANKVQLLDDA  200
NTHI1-A18    151 DKG NKYSLPQLLGA PGIAFNTNTYKGEQFTSWADLWKPEFANKVQLLDDA  200
NTHI1-A108   151 DKG NKYSLPQLLGA PGIAFNTNTYKGEQFTSWADLWKPEFANKVQLLDDA  200
*****

```

ES 2 588 023 T3

NTHI1-12085	201	REVFNIALLKIGQDPNTQDPAI IKQAYEELLKLRPNVLSFNSDNPANSFI	250
NTHI1-10095	201	REVFNIALLKIGQDPNTQDPAI IKQAYEELLKLRPITVLSFWSNPANSFI	250
NTHI1-A18	201	REVFNIALLKIGQDPNTQDPAI IKQAYEELLKLRPNVLSFNSDNPANSFI	250
NTHI1-A108	201	REVFNIALLKIGQDPNTQDPAI IKQAYEELLKLRPNVLSFNSDNPANSFI *****	250
NTHI1-12085	251	SGEVEVGQLWNGSVRIAKKEKAPLNMVFPKEGPVLWVDTLAIPVTAKNPE	300
NTHI1-10095	251	SGEVEVGQLWNGSVRIAKKEKAPLNMVFPKEGPVLWYDTLAIPTAKNPE	300
NTHI1-A18	251	SGEVEVGQLWNGSVRIAKKEKAPLNMVFPKEGPVLWVDTLAIPATAKNSE	300
NTHI1-A108	251	SGEVEVGQLWNGSVRIAKKEKAPLNMVFPKEGPVLWVDTLAIPVTAKNPE *****	300
NTHI1-12085	301	GAHKLINYMLGKKTAEKLTLAIGYPTS NIEAKKALPKEITEDPAIYPSAD	350
NTHI1-10095	301	GAHKLINYMLGKKTAEKLTLAIGYPTS NIEAKKALPKEITEDPAIYPSAD	350
NTHI1-A18	301	GAHKLINYMLGKKTAEKLTLAIGYPTS NIEAKKALPKEITEDPAIYPSAD	350
NTHI1-A108	301	GAHKLINYMLGKKTAEKLTLAIGYPTS NIEAKKALPKEITEDPAIYPSAD *****	350
NTHI1-12085	351	ILKNSHWQDDVGD AIQFYEQYYQELKAAK	379
NTHI1-10095	351	ILKNSHWQDDVGD AIQFYEQYYQELKAAK	379
NTHI1-A18	351	ILKNSHWQDDVGD AIQFYEQYYQELKAAK	379
NTHI1-A108	351	ILKNSHWQDDVGD AIQFYEQYYQELKAAK *****	379