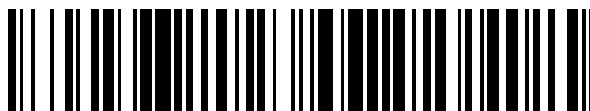


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 815**

51 Int. Cl.:

C12N 15/62 (2006.01)

C07K 14/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2006** E 11171587 (6)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017** EP 2385126

54 Título: **Polipéptidos quiméricos, híbridos y en tándem de NMB1870 meningocócico**

30 Prioridad:

25.11.2005 GB 0524066

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

04.04.2018

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA (100.0%)
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart , BE**

72 Inventor/es:

**MASIGNANI, VEGA;
SCARSELLI, MARIA;
RAPPUOLI, RINO;
PIZZA, MARIAGRAZIA y
GIULIANI, MARZIA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 661 815 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

Polipéptidos quiméricos, híbridos y en tándem de NMB1870 meningocócico

Campo de la técnica

5 La presente invención se encuentra en el campo de la inmunización y, en particular, de la inmunización contra enfermedades causadas por bacterias patogénicas del género *Neisseria*, tales como *N. meningitidis* (meningococo).

Técnica anterior

10 *Neisseria meningitidis* es una bacteria gramnegativa encapsulada que coloniza el tracto respiratorio alto de aproximadamente 10 % de la población humana. Aunque se dispone de las vacunas de polisacáridos y conjugados contra los serogrupos A, C, W135 e Y, este enfoque no se puede aplicar al serogrupo B porque el polisacárido capsular es un polímero de ácido polisialílico que es un autoantígeno en seres humanos. Para desarrollar una vacuna contra el serogrupo B se han usado proteínas expuestas contenidas en las vesículas de la membrana externa (VMO). Estas vacunas producen respuestas de anticuerpos bactericidas en suero y protegen contra la enfermedad, pero no inducen protección cruzada entre cepas [1]. Por tanto, algunos trabajadores se han centrado en antígenos meningocócicos específicos para uso en vacunas [2].

20 Uno de estos antígenos es "NMB1870". Esta proteína se denominó inicialmente proteína "741" de la cepa MC58 [SEQ ID NO: 2535 y 2536 en la ref. 3; SEC ID 1 en el presente documento] y también se ha denominado 'GNA1870' [refs. 4-6, tras la ref. 2] y 'ORF2086' [7-9]. Esta lipoproteína se expresa en todos los serogrupos de meningococos y se ha encontrado en múltiples cepas de meningococos. Las secuencias de NMB1870 se han agrupado en tres familias (denominadas en el presente documento familias I, II y III) y se ha encontrado que el suero producido contra una familia dada es bactericida dentro de la misma familia, pero no es activo contra cepas que expresan una de las otras dos familias, es decir existe una protección cruzada dentro de la familia pero no hay una protección cruzada entre familias.

25 Por tanto, para conseguir protección cruzada entre cepas usando NMB1870 se usa más de una familia. Para evitar la necesidad de expresar y purificar proteínas separadas se ha propuesto expresar diferentes familias como proteínas híbridas [10-12], incluidas dos o tres de las familias en una única cadena polipeptídica. Se han analizado varios híbridos y han proporcionado una alentadora eficacia anti-meningocócica.

30 Es un objeto de la invención proporcionar más y mejores enfoques para superar la especificidad de la familia de la protección proporcionada por NMB1870 y para usar estos enfoques para conferir inmunidad contra la enfermedad y/o infección meningocócicas, en particular para el serogrupo B.

Divulgación de la invención

Los inventores han producido nuevos polipéptidos híbridos y en tándem que incluyen secuencias de NMB1870 de múltiples familias, complementando de esta manera el trabajo descrito en las referencias 10 y 12.

35 Mientras que cada familia de NMB1870 individual puede producir anticuerpos (por ejemplo, en ratones) que son eficaces únicamente contra cepas de la misma familia de NMB1870, los polipéptidos híbridos y en tándem de la invención pueden producir anticuerpos que reconocen polipéptidos NMB1870 de más de una familia.

Polipéptidos híbridos y en tándem

40 Las referencias 10 a 13 divulgan polipéptidos híbridos en los que una única cadena polipeptídica incluye una secuencia de NMB1870 y una secuencia de polipéptido meningocócico diferente. Por ejemplo, los híbridos que contienen NMB1870 y NadA se divulgan en la referencia 10. La referencia 12 divulga una subpoblación específica de polipéptidos híbridos, denominados polipéptidos en tándem, en los que una cadena polipeptídica sencilla incluye múltiples secuencias de NMB1870, por ejemplo uno de cada familia. La invención proporciona un número de nuevos polipéptidos híbridos y en tándem.

En general, un polipéptido híbrido se puede representar con la fórmula:

45 $-A-[-X-L-]_n-B$

en la que X es una secuencia de aminoácidos que comprende una secuencia de *Neisseria*, L es una secuencia de aminoácidos ligadora opcional; A es una secuencia de aminoácidos opcional en el extremo N; B es una secuencia de aminoácidos opcional en el extremo C y *n* es un número entero superior a 1.

El valor de *n* puede ser 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más, pero, preferentemente, es 2 o 3. La secuencia -A- está,

preferentemente, en el extremo N del polipéptido y la secuencia -B- está, preferentemente, en el extremo C del polipéptido.

Las secuencias de NM1870 preferidas para su uso como restos -X- se truncan hasta e incluyendo la secuencia de polinucleótidos encontrada cerca del N-terminal maduro, es decir, son secuencias ΔG. Las versiones ΔG de las SEQ ID NO: 1 a 3 son SEQ ID NO: 22 a 24, respectivamente.

Para los restos X, particularmente aquellos distintos de X₁, se prefiere que el péptido líder nativo se omita. En una realización, los péptidos líderes se eliminarán excepto por el del resto -X- localizado en el N-terminal del polipéptido híbrido, es decir, el péptido líder X₁ se retendrá, pero los péptidos líderes de X₂ ... X_n se omitirán. Esto es equivalente a eliminar todos los péptidos líder y usar el péptido líder de X₁ como resto -A-.

Para n casos de [-X-L-], la secuencia de aminoácidos ligadora -L- puede estar presente o ausente. Por ejemplo, cuando n= 2, el híbrido puede ser NH₂-X₁- L₁-X₂- L₂-COOH, NH₂-X₁-X₂-COOH, NH₂-X₁- L₁-X₂-COOH, NH₂-X₁-X₂-L₂-COOH, etc. La(s) secuencia(s) de aminoácidos ligadora(s) -L- normalmente serán cortas (por ejemplo, de 20 o menos aminoácidos, es decir 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1). Ejemplos incluyen secuencias peptídicas cortas que facilitan la clonación, ligadores de poli-glicina (es decir, Gly_n, donde n= 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) y marcas de histidina (es decir, His_n, donde n= 3,4,5, 6, 7, 8, 9, 10 o más). Otras secuencias de aminoácidos adecuadas en el extremo C serán evidentes para los expertos en la técnica. Un ligador útil es GSGGGG (SEQ ID NO: 15), estando el dipéptido Gly-Ser formado a partir de un sitio de restricción BamHI, de modo que ayuda a la clonación y manipulación, y el tetrapéptido Gly₄ (SEQ ID NO: 16) es otro ligador de poli-glicina típico. Otro ligador útil es la SEQ ID NO: 17, que opcionalmente puede estar precedida por un dipéptido Gly-Ser (SEQ ID NO: 18, de BamHI) o un dipéptido Gly-Lys (SEQ ID NO: 19, de HindIII).

-A- es una secuencia de aminoácidos opcional en el extremo N. Esta normalmente será corta (por ejemplo, de 40 o menos aminoácidos, es decir, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1). Ejemplos incluyen secuencias líder para dirigir el tráfico de proteínas o secuencias peptídicas cortas que facilitan la clonación o purificación (por ejemplo, marcas de histidina, es decir His_n, donde n= 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más). Otras secuencias de aminoácidos en el extremo N adecuadas serán evidentes para los expertos en la técnica. Si X₁ carece de su propia metionina en el extremo N, -A- puede proporcionar dicho residuo de metionina en el polipéptido traducido (por ejemplo, -A- es un solo residuo de Met). La Met puede estar en el extremo N de una secuencia ligadora, tal como la SEQ ID NO: 17 (es decir SEC ID 21) o en el extremo N de una secuencia corta (por ejemplo, la SEQ ID NO: 26). Ejemplos de secuencias de -A- incluyen las SEQ ID NO: 21, 26 y 43.

-B- es una secuencia de aminoácidos opcional en el extremo C. Esta normalmente será corta (por ejemplo, de 40 o menos aminoácidos, es decir, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1). Ejemplos incluyen secuencias líder para dirigir el tráfico de proteínas o secuencias peptídicas cortas que facilitan la clonación o purificación (por ejemplo, que comprenden marcas de histidina, es decir His_n, donde n= 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más, por ejemplo, la SEQ ID NO: 20) o las secuencias que potencian estabilidad al polipéptido. Otras secuencias de aminoácidos adecuadas en el extremo C serán evidentes para los expertos en la técnica. Un resto -B- adecuado es la SEQ ID NO: 41, en la que el dipéptido Leu-Glu (SEQ ID NO: 44), en 5' de la SEQ ID NO: 20 se produce a partir de un sitio de restricción XhoI.

Catorce polipéptidos híbridos y en tándem específicos se desvelan como SEQ ID NO: 27 a 40 que, por guía, se construyen a partir de las SEQ ID NO como sigue:

SEQ ID	n	A	X ₁	L ₁	X ₂	L ₂	X ₃	L ₃	B
27	2	21	23	15	22	44	-	-	20
28	3	26	25	15	22	18	23	44	20
29	3	26	25	18	23	45	22	44	20
30	3	21	23	15	22	18	24	42	20
31	3	21	23	18	24	15	22	44	20
32	3	43	22	18	23	18	24	42	20
33	2	21	23	15	22	-	-	-	-
34	3	26	25	15	22	18	23	-	-
35	3	26	25	18	23	15	22	-	-
36	3	21	23	18	24	15	22	-	-

(continuación)

SEQ ID	n	A	X ₁	L ₁	X ₂	L ₂	X ₃	L ₃	B
37	3	21	23	15	22	18	24	-	-
38	3	43	22	18	23	18	24	-	-
39	3	43	22	18	24	19	23	44	20
40	3	43	22	18	24	19	23	-	-

Los polipéptidos híbridos y en tándem preferidos adicionales incluyen una familia IV de secuencias. De esta manera al menos un resto X puede tener (i) al menos una identidad de secuencia v % con la SEQ ID NO: 95 y/o (ii) comprende un fragmento de al menos vv aminoácidos contiguos de la SEQ ID NO: 95. El valor de v se selecciona de 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5, 99,9 o más. El valor off se selecciona de 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 75, 100, 150, 200 o más. Incluyendo una secuencia de la familia IV, puede mejorarse la actividad en suero contra cepas 269 cpx,

Polipéptidos

La invención proporciona un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 30, 31, 36 y 37. También proporciona polipéptidos que tienen una secuencia de aminoácidos (a) que tiene un 80 % o más de identidad de secuencia a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 30, 31, 36 y 37. El grado de identidad de secuencia es preferentemente mayor del 90 % (por ejemplo, el 95 %, el 99 % o más).

NMB1870 es una lipoproteína natural de *N. meningitidis*. También se ha descubierto que está lipidada cuando se expresa en *E. coli*. Los polipéptidos de la invención pueden tener un residuo de cisteína en el extremo C, que puede estar lipidado, que comprenden, por ejemplo, un grupo palmitoilo.

Una característica de los polipéptidos preferidos de la invención es la capacidad para inducir anticuerpos bactericidas anti-meningocócicos tras la administración a un animal huésped.

Los polipéptidos de la invención se pueden preparar por varios medios, por ejemplo mediante síntesis química (al menos en parte) mediante digestión de los polipéptidos más largos usando proteasas, mediante traducción desde ARN, mediante purificación del cultivo celular (por ejemplo, de la expresión recombinante o del cultivo de *N. meningitidis*) etc. La expresión heteróloga de un huésped de *E. coli* es una vía de expresión preferida (por ejemplo, en DH5 α , BL21(DE3), BLR, etc.).

Los polipéptidos de la invención pueden estar fijados o inmovilizados en un soporte sólido.

Los polipéptidos de la invención pueden comprender un marcador detectable, por ejemplo un marcador radioactivo, un marcador fluorescente o un marcador de biotina. Esto es particularmente útil en técnicas de inmunoensayo.

Los polipéptidos pueden tomar varias formas (por ejemplo, nativas, fusiones, glicosiladas, no glicosiladas, lipidadas, puentes disulfuro etc.).

Preferentemente, los polipéptidos se preparan en forma sustancialmente pura o sustancialmente aislada (es decir, sustancialmente libre de otros polipéptidos de *Neisseria* o de células huésped.). En general, los polipéptidos se proporcionan en un ambiente no natural, por ejemplo se separan de su ambiente natural. En ciertas realizaciones, el polipéptido objeto está presente en una composición que está enriquecida para el polipéptido en comparación con un control. Como tal, se proporciona el polipéptido purificado, con purificado se quiere decir que el polipéptido está presente en una composición que está sustancialmente libre de otros polipéptidos expresados, de modo que con sustancialmente libre se quiere decir que menos del 90 %, normalmente menos del 60 % y, más normalmente, menos del 50 % de la composición está hecho de otros polipéptidos expresados.

El término "polipéptido" se refiere a polímeros de aminoácidos de cualquier longitud. El polímero puede ser lineal o ramificado, puede comprender aminoácidos modificados y puede estar interrumpido por no aminoácidos. Los términos también abarcan un polímero de aminoácidos que se ha modificado de forma natural o mediante intervención; por ejemplo formación de puentes disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación o cualquier otra manipulación o modificación, tal como conjugación con un componente de marcado. También incluidos dentro de la definición están, por ejemplo, los polipéptidos que contienen uno o más análogos de un aminoácido (incluidos, por ejemplo, aminoácidos no naturales etc.), así como otras modificaciones conocidas en la técnica. Los polipéptidos se pueden producir en forma de cadenas sencillas o cadenas asociadas.

Ácidos nucleicos

La invención proporciona un ácido nucleico que codifica un polipéptido de la invención como se ha definido anteriormente. La invención también proporciona ácidos nucleicos que comprenden una secuencia que tiene al menos un 60 % (por ejemplo, un 70 %, un 80 %, un 90 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 %, un 99 % o más) de identidad de secuencia a dicho ácido nucleico.

Adicionalmente, la invención proporciona un ácido nucleico que puede hibridar con un ácido nucleico que codifica un polipéptido de la invención, preferentemente en condiciones de "alta rigurosidad" (por ejemplo, 65 °C en una solución de SSC 0,1x, SDS al 0,5 %).

Los ácidos nucleicos de la invención se pueden usar en reacciones de hibridación (por ejemplo, transferencias de tipo northern o southern, o en micromatrices de ácido nucleico o "chip génicos") y en reacciones de amplificación (por ejemplo, PCR, SDA, SSSR, LCR, TMA, NASBA, etc.) y en otras técnicas de ácido nucleico.

Los ácidos nucleicos de la invención se pueden preparar de muchos modos mediante, por ejemplo, síntesis química (por ejemplo, síntesis con fosforamidita de ADN) en todo o en parte, digiriendo los ácidos nucleicos más largos usando nucleasas (por ejemplo, enzimas de restricción), uniendo los ácidos nucleicos más cortos o los nucleótidos (por ejemplo, usando ligasas o polimerasas), a partir de bibliotecas genómicas o de ADNc etc.

Los ácidos nucleicos de la invención pueden tomar varias formas, por ejemplo monocatenarios, bicatenarios, vectores, cebadores, sondas, marcados, no marcados etc.

Los ácidos nucleicos de la invención están, preferentemente, en forma aislada o sustancialmente aislada.

La invención incluye ácido nucleico que comprende secuencias complementarias a las descritas anteriormente, por ejemplo para antisentido o sondaje, o para usar como cebadores.

El término "ácido nucleico" incluye ADN y ARN, y también sus análogos, tales como los que contienen armazones modificados, y también ácidos nucleicos peptídicos (PNA) etc.

El ácido nucleico de acuerdo con la invención se puede marcar con, por ejemplo, un marcador radioactivo o fluorescente. Esto es particularmente útil cuando el ácido nucleico se va a usar en las técnicas de detección de ácido nucleico, por ejemplo cuando el ácido nucleico es un dejador o como sonda para usar en técnicas tales como PCR, LCR, TMA, NASBA, etc.

La invención también proporciona vectores que comprenden secuencias de nucleótidos de la invención (por ejemplo, vectores de clonación o expresión, tales como los adecuados para inmunización con ácido nucleico) y células huésped transformadas con dichos vectores.

30 Respuestas bactericidas

Los polipéptidos preferidos de la invención pueden producir respuestas de anticuerpos que son bactericidas contra meningococos. Las respuestas de anticuerpos bactericidas se miden de forma conveniente en ratones y son un indicador estándar de la eficacia de la vacuna [por ejemplo, véase la nota al final 14 de la referencia 2]. Los polipéptidos de la invención pueden producir, preferentemente, una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra al menos una cepa de *N. meningitidis* de cada uno de al menos dos de los siguientes tres grupos de cepas:

(I) MC58, gb185 (=M01-240185), m4030, m2197, m2937, iss1001, NZ394/98, 67/00, 93/114, bz198, m1390, nge28, lnp17592, 00-241341, f6124, 205900, m198/172, bz133, gb149 (=M01-240149), nm008, nm092, 30/00, 39/99, 72/00, 95330, bz169, bz83, cu385, h44/76, m1590, m2934, m2969, m3370, m4215, m4318, n44/89, 14847.

40 (II) 961-5945, 2996, 96217, 312294, 11327, a22, gb013 (=M01-240013), e32, m1090, m4287, 860800, 599, 95N477, 90-18311, c11, m986, m2671, 1000, m1096, m3279, bz232, dk353, m3697, ngh38, L93/4286.

(III) M1239, 16889, gb355 (=M01-240355), m3369, m3813, ngp165.

Por ejemplo, un polipéptido quimérico puede producir una respuesta bactericida eficaz contra dos o más cepas de *N. meningitidis* del serogrupo B MC58, 961-5945 y M1239.

45 Preferentemente, el polipéptido puede producir una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra al menos el 50 % de las cepas meningocócicas del serogrupo B clínicamente relevantes (por ejemplo, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o más). El polipéptido puede producir una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra cepas de *N. meningitidis* del serogrupo B y cepas de al menos uno (por ejemplo, 1, 2, 3, 4) de los serogrupos A, C, W135 e Y. El polipéptido puede producir una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra cepas de *N. gonococcus* y/o 50 *N. cinerea*. El polipéptido puede producir una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra cepas de al

menos dos de las tres ramas principales del dendrograma mostrado en la Figura 5 de la referencia 4.

El polipéptido puede producir una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra cepas de *N. meningitidis* en al menos 2 (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7) de los linajes hipervirulentos del serogrupo B y cepas de al menos uno (por ejemplo, 1, 2, 3, 4) de los serogrupos A, C, W135 e Y. El polipéptido puede producir ET-37, ET-5, clúster A4, linaje 3, subgrupo I, subgrupo III, y subgrupo IV-1 [13,14]. Los polipéptidos pueden inducir adicionalmente respuestas de anticuerpos bactericidas contra uno o más linajes hiperinvasivos.

Los polipéptidos pueden producir una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra cepas de *N. meningitidis* en al menos 2 (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7) de los siguientes tipos de secuencia multilocus: ST1, ST4, ST5, ST8, ST11, ST32 y ST41 [18]. El polipéptido puede también producir una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra las cepas ST44.

El polipéptido no tiene que inducir anticuerpos bactericidas contra todas y cada una de las cepas de meningococo del serogrupo B en los linajes especificados o MLST, en su lugar, para cualquier grupo dado de cuatro o más cepas del meningococo del serogrupo B en un linaje hipervirulento concreto o MLST, los anticuerpos inducidos por la composición son, preferentemente, bactericidas contra al menos el 50% (por ejemplo, 60%, 70%, 80%, 90% o más) del grupo. Los grupos de cepas preferidos incluirán cepas aisladas en al menos cuatro de los países siguientes: GB, AU, CA, NO, IT, US, NZ, NL, BR y CU. Preferentemente, el suero tiene un título bactericida de al menos 1024 (por ejemplo, 2^{10} , 2^{11} , 2^{12} , 2^{13} , 2^{14} , 2^{15} , 2^{16} , 2^{17} , 2^{18} o mayor, preferentemente al menos 2^{14}), es decir, el suero puede matar al menos el 50% de las bacterias de ensayo de una cepa concreta cuando está diluida al 1:1024, como se describe en la nota final 14 de la referencia 2. Polipéptidos quiméricos preferidos pueden producir una respuesta de anticuerpos en ratones que permanezca bactericida incluso cuando el suero se ha diluido a 1:4096 o mayor.

Immunización

Preferentemente, los polipéptidos de la invención se proporcionan como composiciones inmunogénicas y la invención proporciona una composición inmunogénica de la invención para uso como medicamento.

La invención también proporciona una composición inmunogénica de la invención para su uso elevando una respuesta de anticuerpos en un mamífero. Preferentemente, la respuesta de anticuerpos es protectora y/o respuesta de anticuerpos bactericidas.

La invención también proporciona una composición inmunogénica de la invención para su uso para proteger a un mamífero contra una infección por *Neisseria* (por ejemplo, meningococos).

La invención proporciona polipéptidos quiméricos de la invención para uso como medicamentos (por ejemplo, como composiciones inmunogénicas o como vacunas) o como reactivos diagnósticos. También proporciona el uso de polipéptido de la invención en la fabricación de un medicamento para provocar una infección por *Neisseria* (por ejemplo, meningococos) en un mamífero.

Preferentemente, el mamífero es un ser humano. El ser humano puede ser un adulto o, preferentemente, un niño. Cuando la vacuna es para uso profiláctico, el ser humano es, preferentemente, un niño (por ejemplo, un niño pequeño o un lactante); cuando la vacuna es para uso terapéutico, el ser humano es, preferentemente, un adulto. Una vacuna destinada a niños puede también administrarse a adultos, por ejemplo para evaluar la seguridad, la dosificación, la inmunogenicidad *etc.*

Los usos son particularmente útiles para la prevención/tratamiento de enfermedades incluidas, entre otras, meningitis (particularmente meningitis bacteriana) y bacteriemia.

La eficacia del tratamiento terapéutico se puede analizar monitorizando la infección por *Neisseria* tras la administración de la composición de la invención. La eficacia del tratamiento profiláctico se puede analizar monitorizando las respuestas inmunitarias contra NMB1870 tras la administración de la composición. La inmunogenicidad de las composiciones de la invención se puede determinar mediante su administración a sujetos de ensayo (por ejemplo, niños de edad de 12-16 meses, modelos animales [16]) y, después, determinando los parámetros estándar, incluidos los anticuerpos bactericidas en suero (ABS) y los títulos de ELISA (GMT). Estas respuestas inmunitarias generalmente se determinarán alrededor de meses después de la administración de la composición y se compararán con los valores determinados antes de la administración de la composición. Se prefiere un incremento de los ABS de al menos 4 u 8 veces. Cuando se administra más de una dosis de la composición, se puede realizar más de una determinación postadministración.

Las composiciones preferidas de la invención pueden conferir un título de anticuerpos en un paciente que es superior al criterio para seroprotección para cada componente antigénico para un porcentaje aceptable se sujetos humanos. Los antígenos con un título de anticuerpos asociado superior a lo que en un huésped se considera

seroconversión contra el antígeno son bien conocidos y dichos títulos son publicados por organizaciones tales como la OMS. Preferentemente, más del 80% de una muestra estadísticamente significativa de sujetos está seroconvertido, más preferentemente más del 90%, todavía más preferentemente más del 93% y, más preferentemente, 96-100%.

- 5 En general, las composiciones de la invención se administrarán directamente a un paciente. La administración directa se puede conseguir mediante inyección parenteral (por ejemplo por vía subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular o en el espacio intersticial de un tejido) o mediante administración rectal, oral, vaginal, tópica, transdérmica, intranasal, ocular, aural, pulmonar u otra mucosa. Se prefiere la administración intramuscular en el muslo o el brazo. La inyección se puede realizar a través de una aguja (por ejemplo, una aguja hipodérmica) pero, como alternativa, se puede usar la inyección sin aguja. Una dosis intramuscular típica es de aproximadamente 0,5 ml.

La invención se puede usar para provocar inmunidad sistémica y/o mucosa.

- 15 La posología del tratamiento puede ser un calendario de dosis única o un calendario de múltiples dosis. Las múltiples dosis pueden usarse en un calendario de inmunización primaria y/o en un calendario de inmunización de refuerzo. A un calendario de dosis primaria le puede seguir un calendario de dosis de refuerzo. El tiempo adecuado entre las dosis iniciales (por ejemplo, entre 4-16 semanas) y entre la administración inicial y la de refuerzo se pueden determinar de forma rutinaria.

- 20 Generalmente, la composición inmunogénica de la invención incluirá un vehículo farmacéuticamente aceptable que puede ser cualquier sustancia que no induzca por sí sola la producción de anticuerpos perjudiciales para el paciente que recibe la composición y que se puede administrar sin toxicidad indebida. Vehículos farmacéuticamente aceptables pueden incluir líquidos tales como agua, solución salina, glicerol y etanol. En dichos vehículos también puede haber sustancias auxiliares, tales como agentes humectantes o emulsionantes, sustancias de tampón del pH y similares. En la referencia 17 se puede encontrar una exhaustiva discusión de dichos vehículos.

- 25 Las infecciones con *Neisseria* afectan a varias zonas del cuerpo y, por tanto, las composiciones de la invención se pueden preparar de varias maneras. Por ejemplo, las composiciones se pueden preparar en forma de inyectables, bien como soluciones líquidas o suspensiones. También se pueden preparar formas sólidas adecuadas para solución, o suspensión, en vehículos líquidos antes de la inyección. La composición se puede preparar para administración tópica, por ejemplo en forma de un ungüento, crema o polvo. La composición se puede preparar para administración oral, por ejemplo en forma de un comprimido o cápsula, o como un jarabe (opcionalmente aromatizado). La composición se puede preparar para administración pulmonar, *por ejemplo* en forma de un inhalador, usando un polvo fino o un atomizador. La composición puede prepararse en forma de un supositorio o pesario. La composición se puede preparar para administración nasal, aural u ocular, *por ejemplo* en forma de gotas.

- 35 Preferentemente, la composición es estéril. Preferentemente es apirógena. Preferentemente está tamponada a, por ejemplo, un pH de 6 y Ph de 8, generalmente a un pH de aproximadamente 7. Cuando una composición comprende una sal de hidróxido de aluminio se prefiere usar un tampón de histidina [18]. Las composiciones de la invención pueden ser isotónicas con respecto a los seres humanos.

- 40 Las composiciones inmunogénicas comprenden una cantidad inmunológicamente eficaz de inmunógeno, así como de cualquier otro componente especificado, según sea necesario. Por "cantidad inmunológicamente eficaz" se quiere decir que la administración de dicha cantidad a un individuo, bien en una sola dosis o como parte de una serie, es eficaz para tratamiento o prevención. Esta cantidad varía en función de la salud y el estado físico del individuo que se va a tratar, la edad, el grupo taxonómico del individuo que se va a tratar (por ejemplo, primate no humano, primate etc.), la capacidad del sistema inmunitario del individuo para sintetizar anticuerpos, el grado de protección deseado, la formulación de la vacuna, la evaluación del médico encargado del tratamiento de la situación médica y otros factores relevantes. Cabe esperar que la cantidad entre dentro de un intervalo relativamente amplio que puede determinarse mediante ensayos de rutina. La posología del tratamiento puede ser un calendario de dosis única o un calendario de múltiples dosis (por ejemplo, incluidas dosis de refuerzo). La composición puede administrarse junto con otros agentes inmunorreguladores.

- 50 Los adyuvantes que se pueden usar en las composiciones de la invención incluyen, entre otros:

A. Composiciones que contienen mineral

Las composiciones que contienen mineral adecuadas para usar como adyuvantes en la invención incluyen sales minerales, tales como sales de aluminio y sales de calcio. La invención incluye sales minerales tales como hidróxidos (*por ejemplo*, oxihidróxidos), fosfatos (*por ejemplo*, hidroxifosfatos, ortofosfatos), sulfatos *etc.* [*por*

ejemplo, véanse los capítulos 8 y 9 de la referencia 19] o mezclas de diferentes compuestos minerales, tomando los compuestos cualquier forma adecuada (por ejemplo, gel, cristalina, amorfo, etc.) y prefiriéndose la adsorción. Las composiciones que contienen minerales también se pueden formular en forma de una partícula de una sal metálica [20].

- 5 Particularmente se prefieren fosfatos de aluminio, particularmente en las composiciones que incluyen un antígeno sacárido de *H. influenzae* y un adyuvante típico es hidroxifosfato aluminio amorfo con una proporción molar de PO_4/Al entre 0,84 y 0,92, incluida a 0,6 mg de Al^{3+}/ml . La adsorción con una dosis baja de fosfato de aluminio se puede usar, por ejemplo, entre 50 y 100 μg de Al^{3+} por conjugado por dosis. Cuando hay más de un conjugado en una composición, no todas los conjugados tienen que adsorberse.

10 B. Emulsiones en aceite

Las composiciones en emulsión en aceite adecuadas para usar como adyuvantes en la invención incluyen emulsiones de escualeno-agua, tal como MF59 [Capítulo 10 de la referencia 19; véase también la referencia 21] (5% de escualeno, 0,5% de Tween 80 y 0,5% de Span 85, formulado en partículas de submicrones usando un microfluidizador). También se pueden usar adyuvante completo de Freund (CFA) y adyuvante incompleto de

- 15 Freund (IFA). Las emulsiones de aceite en agua son útiles con la invención.

C. Formulaciones de saponina [capítulo 22 de la referencia 19]

Las formulaciones de saponina también se pueden usar como adyuvantes en la invención. Las saponinas son un grupo heterólogo de glicósidos de esterol y glicósidos de triterpenoide que se encuentran en la corteza, las hojas, los tallos, las raíces e incluso las flores de una amplia gama de especies de plantas. La saponina de la corteza del árbol *Quillaia saponaria* Molina se ha estudiado ampliamente como adyuvante. La saponina también se puede obtener comercialmente de *Smilax ornata* (zarzaparrilla), *Gypsophilla paniculata* (velo de novia) y *Saponaria officianalis* (jabonera). Las formulaciones adyuvantes de saponina incluyen formulaciones purificadas, tales como QS21, así como formulaciones lipídicas, tales como ISCOM. El QS21 se comercializa como Stimulon™.

- 20 Las composiciones de saponina se han purificado usando HPLC y RP-HPLC. Se han identificado fracciones específicas purificadas usando estas técnicas, incluyendo QS7, QS17, QS18, QS21, QH-A, QH-B y QH-C. Preferentemente, la saponina es QS21. En la referencia 22 se divulga un procedimiento de producción de QS21. Las formulaciones de saponina pueden también comprender un esterol, tal como colesterol [23].

- 25 Las combinaciones de saponinas y colesterol se pueden usar para formar partículas únicas denominadas complejos inmunoestimulantes (ISCOM) [capítulo 23 de la referencia 19]. Normalmente, los ISCOM también incluyen un fosfolípido tal como fosfatidiletanolamina o fosfatidilcolina. En los ISCOM se puede usar cualquier saponina conocida. Preferentemente, el ISCOM incluye uno o más de QuilA, QHA y QHC. Los ISCOM se describen con mayor detalle en las referencias 23-25. Opcionalmente, los ISCOM pueden estar desprovistos de detergente adicional [26].

Una revisión del desarrollo de adyuvantes basados en saponina se puede encontrar en las referencias 27 & 28.

35 D. Virosomas y partículas similares a virus

Los virosomas y partículas similares a virus (VLP) también se pueden usar como adyuvantes en la invención. Generalmente estas estructuras contienen una o más proteínas de un virus opcionalmente combinado o formulado con un fosfolípido. En general son no patogénicas, no replicantes y generalmente no contienen nada del genoma viral nativo. Las proteínas virales pueden producirse de forma recombinante o aislarse a partir de virus enteros.

- 40 Estas proteínas virales adecuadas para usar en virosomas o VLP incluyen proteínas derivadas del virus de la gripe (tal como HA o NA), el virus de la hepatitis B (tal como proteínas del núcleo o de la cápside), el virus de la hepatitis E, el virus del sarampión, el virus Sindbis, rotavirus, el virus de la enfermedad pie-boca, retrovirus, virus de Norwalk, el virus del papiloma humano, VIH, fagos de ARN, fago Q13 (tal como proteínas de la cubierta), fago GA, fago fr, fago AP205 y Ty (tal como proteína p1 del retrotransposón Ty). Las VLP se tratan con mayor detalle en las referencias 29-34. Los virosomas se tratan con mayor detalle en, por ejemplo, la referencia 35.

E. Derivados de bacterias o microbianos

Los adyuvantes adecuados para usar en la invención incluyen derivados bacterianos o microbianos tales como derivados no tóxicos del lipopolisacárido de enterobacterias (LPS), derivados del lípido A, oligonucleótidos inmunoestimuladores y toxinas de ribosilación de ADP y derivados destoxificados de los mismos.

- 50 Los derivados no tóxicos del LPS incluyen monofosforil lípido A (MPL) y MPL 3-O-desacilado (3dMPL). El 3dMPL es una mezcla de monofosforil lípido A 3-O-desacilado con 4, 5, o 6 cadenas aciladas. Una forma en "partícula pequeña" preferida de monofosforil lípido A 3-O-desacilado se divulga en la referencia 36. Dichas "partículas

pequeñas” de 3dMPL son lo suficientemente pequeñas como para esterilizarse mediante filtración a través de una membrana de 0,22 μm [36]. Otros derivados de LPS no tóxicos incluyen similares al monofosforil lípido A, tal como derivados de aminoalquilglucosaminida fosfato, por ejemplo RC-529 [37,38].

5 Los derivados del lípido A incluyen derivados del lípido A de *Escherichia coli*, tal como OM-174. El OM-174 se describe en, por ejemplo, las referencias 39 y 40.

Oligonucleótidos inmunoestimuladores adecuados para usar como adyuvantes en la invención incluyen secuencias de nucleótidos que contienen un motivo CpG (una secuencia dinucleotídica que contiene una citosina no metilada unida por un enlace de fosfato a una guanósina). También se ha demostrado que los ARN de doble cadena y los oligonucleótidos que contienen secuencias palindrómicas o poli(dG) son inmunoestimuladores.

10 Los CpG pueden incluir modificaciones/análogos de nucleótidos tales como modificaciones de fosforotioato y pueden ser de doble cadena o de una cadena. Las referencias 41, 42 y 43 divulgan posibles sustituciones de análogos, *por ejemplo* sustitución de guanósina con 2'-desoxi-7-deazaguanósina. El efecto de adyuvante de los oligonucleótidos CpG se trata adicionalmente en las referencias 44-49.

15 La secuencia de CpG puede dirigirse a aTLR9, tal como el motivo GTCGTT o TTCGTT [50]. La secuencia de CpG puede ser específica para inducir una respuesta inmunitaria Th1, tal como CpG-A ODN, o puede ser más específica para inducir una respuesta de células B, tal como CpG-B ODN. CpG-A y CpG-B ODN se tratan en las referencias 51-53. Preferentemente, el CpG es un CpG-A ODN.

20 Preferentemente, el oligonucleótido CpG se construye de modo que el extremo 5' sea accesible para el reconocimiento del receptor. Opcionalmente se pueden unir dos secuencias oligonucleotídicas CpG en sus extremos 3' para formar “inmunómeros”. Véanse, por ejemplo, las referencias 50 & 54-56.

25 Toxinas bacterianas de ribosilación de ADP y derivados destoxificados de las mismas se pueden usar como adyuvantes en la invención. Preferentemente, la proteína deriva de *E. coli* (enterotoxina termolábil de *E. coli* “LT”), cólera (“CT”) o pertussis (“PT”). El uso de toxinas de ribosilación de ADP destoxificadas tales como adyuvantes de mucosa se describe en la referencia 57 y como adyuvantes parenterales en la referencia 58. La toxina o toxoide está, preferentemente, en forma de holotoxina, que comprende las subunidades A y B. Preferentemente, la subunidad A contiene una mutación destoxificante; preferentemente la subunidad B no ha mutado. Preferentemente, el adyuvante es un mutante LT destoxificado tal como LT-K63, LT-R72 y LT-G192. El uso de toxinas de ribosilación de ADP y derivados destoxificados de las mismas, particularmente LT-K63 y LT-R72, como adyuvantes se pueden encontrar en las ref. 59-66. Preferentemente, la referencia numérica para las sustituciones de aminoácidos se basa en las alineaciones de las subunidades A y B de las toxinas de ribosilación de ADP indicadas en la referencia 67.

F. Inmunomoduladores humanos

35 Los inmunomoduladores humanos adecuados para usar como adyuvantes en la invención incluyen citocinas, tales como interleucinas (*por ejemplo*, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12 [68], *etc.*) [69], interferones (*por ejemplo*, interferón- γ), factor estimulante de colonias de macrófagos y factor de necrosis tumoral

G. Bioadhesivos y mucoadhesivos

40 Los bioadhesivos y mucoadhesivos también se pueden usar como adyuvantes en la invención. Los bioadhesivos adecuados incluyen microesferas de ácido hialurónico [70] o mucoadhesivos tales como derivados reticulados de poli(ácido acrílico), alcohol polivinílico, polivinil pirrolidona, polisacáridos y carboximetilcelulosa. También se pueden usar como adyuvantes en la invención quitosano y derivados del mismo [71].

H. Micropartículas

45 Las micropartículas también se pueden usar como adyuvantes en la invención. Se prefieren micropartículas (*es decir*, una partícula de ~ 100 nm a ~ 150 μm de diámetro, más preferentemente de ~ 200 nm a ~ 30 μm de diámetro, y más preferentemente de ~ 500 nm a ~ 10 μm de diámetro) formadas a partir de materiales que son biodegradables y no tóxicos (*por ejemplo*, un poli(α -hidroxiácido), un ácido polihidroxi-butírico, un poliortoéster, un polianhídrido, una policaprolactona *etc.*) con poli(láctido-co-glicólido), opcionalmente tratadas para tener una superficie con carga negativa (*por ejemplo*, con SDS) o una superficie con carga positiva (*por ejemplo*, con un detergente catiónico, tal como CTAB).

I. Liposomas (Capítulos 13 y 14 de la referencia 19)

50 Ejemplos de formulaciones de liposomas adecuadas para usar como adyuvantes se describen en las referencias 72-74.

J. Formulaciones de polioxietilenéter y polioxietilenéster

- Adyuvantes adecuados para usar en la invención incluyen polioxietilenéteres y polioxietilenésteres [75]. Dichas formulaciones incluyen además tensioactivos de polioxietilenéster de sorbitano en combinación con un octoxinol [76] así como tensioactivos de polioxietilenéter o éster de alquilo en combinación con al menos un tensioactivo no iónico adicional tal como un octoxinol [77]. Los polioxietilenéteres preferidos se selecciona del siguiente grupo: Polioxietilen-9-lauriléter (laureth 9), polioxietilen-9-esteoriléter, polioxietilen-8-esteoriléter, polioxietilen-4-lauriléter, polioxietilen-35-lauriléter y polioxietilen-23-lauriléter.

K. Polifosfaceno (PCPP)

Las formulaciones de PCPP se describen en, por ejemplo, las referencias 78 y 79.

10 L. Péptidos de muramilo

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

M. Compuestos de imidazoquinolona

- 15 Ejemplos de compuestos de imidazoquinolona adecuados para usar adyuvantes en la invención incluyen Imiquimod y sus homólogos (*por ejemplo*, "Resiquimod 3M"), descritos adicionalmente en las referencias 80 y 81.

- La invención puede también comprender combinaciones de aspectos de uno o más de los adyuvantes identificados con anterioridad. Por ejemplo, las siguientes composiciones adyuvantes se pueden usar en la invención: (1) una saponina y una emulsión de aceite en agua [82]; (2) una saponina (por ejemplo, QS21) + un derivado de LPS no tóxico (por ejemplo, 3dMPL) [83]; (3) una saponina (por ejemplo, QS21) + un derivado de LPS no tóxico (por ejemplo, 3dMPL) + un colesterol; (4) una saponina (por ejemplo, QS21) + 3dMPL + IL-12 (opcionalmente + un esteroil) [84]; (5) combinaciones de 3dMPL con, por ejemplo, QS21 y/o emulsiones de aceite en agua [85]; (6) SAF, que contiene 10% de escualeno, 0,4% de Tween 80TM, 5% de polímero de bloque-plurónico L121 y thr-MDP, bien microfluidizados en una emulsión en submicrones o agitados en vórtex para generar una emulsión de tamaño de partícula más grande. (7) Sistema adyuvante RibiTM (RAS), (Ribi Immunochem) que contiene 2% de escualeno, 0,2% de Tween 80 y uno o más componentes de la pared celular bacteriana del grupo constituido por monofosforilo lípido A (MPL), dimicolato de trehalosa (TDM) y esqueleto de la pared celular (CWS), preferentemente MPL + CWS (DetoxTM) y (8) una o más sales minerales (tales como una sal de aluminio) + un derivado no tóxico de LPS (tal como 3dMPL).

- 30 Otras sustancias que actúan como agentes inmunoestimulantes se divulgan en el capítulo 7 de la referencia 19.

Sales de aluminio (fosfatos de aluminio y, particularmente hidroxifosfatos y/o hidróxidos y, en particular, oxihidróxido) y MF59 son adyuvantes preferidos para inmunización parenteral. Los mutantes de toxina son adyuvantes mucosos preferidos. El QS21 es otro adyuvante útil para NMB1870, que se puede usar solo o en combinación con uno o más otros diversos adyuvantes, por ejemplo con una sal de aluminio.

- 35 Péptidos de muramilo incluyen N-acetil-muramil-L-treonil-D-isoglutamina (thr-MDP), N-acetil-normuramil-L-alanil-D-isoglutamina (nor-MDP) y N-acetilmuramil-L-alani-D-isoglutamil-L-alanina-2-(1'-2'-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-hidroxfosforiloxi)-etilamina MTP-PE), etc.

Otros componentes antigénicos

- 40 Las composiciones de la invención incluyen secuencias de NMB1870 como se definen en las reivindicaciones. Es particularmente preferido que la composición no incluya mezclas complejas o no definidas de antígenos, por ejemplo se prefiere no incluir vesículas de la membrana externa en la composición. Los polipéptidos de la invención se expresan, preferentemente, de forma recombinante en un huésped heterólogo y después se purifican.

- Además de incluir una secuencia de NMB1870, una composición de la invención también puede incluir uno o más antígenos de Neisseria adicionales, como una vacuna dirigida a más de un antígeno por bacteria disminuye la posibilidad de seleccionar mutantes de escape. Los antígenos de Neisseria para incluir en las composiciones incluyen polipéptidos que comprenden uno o más de:

(a) las 446 SEC ID pares (es decir, 2, 4, 6, ... , 890, 892) divulgadas en la referencia 86.

(b) las 45 SEC ID pares (es decir, 2, 4, 6, ... , 88, 90) divulgadas en la referencia 87;

- 50 (c) las 1674 SEC ID pares 2-3020, SEC ID pares 3040-3114, y todas las SEC ID 3115-3241, divulgadas en la referencia 3;

- (d) las 2160 secuencias de aminoácidos de NMB0001 a NMB2160 de la referencia 2;
 (e) una proteína PorA de meningococos, de cualquier subtipo, preferentemente expresada de forma recombinante
 (f) una variantes, homólogo, ortólogos, parálogo, mutante etc. de (a) a (e); o
 5 (g) una preparación de vesículas de la membrana externa de *N. meningitidis* [por ejemplo, véase la ref. 179].

Además de antígenos polipeptídicos de Neisseria, la composición puede incluir antígenos para inmunizar contra otras enfermedades o infecciones. Por ejemplo, la composición puede incluir uno o más de los antígenos adicionales siguientes:

- 10 - un antígeno sacárido de *N. meningitidis*, serogrupo A, C, W135 y/o Y, tal como el oligosacárido divulgado en la referencia 88, del serogrupo C [véase también la referencia 89] o los oligosacáridos de la referencia 90.
- un antígeno sacárido de *Streptococcus pneumoniae* [por ejemplo, 91, 92, 93].
- un antígeno del virus de la hepatitis A, tal como virus inactivados [por ejemplo, 94, 95].
- un antígeno del virus de la hepatitis B, tal como los antígenos de superficie y/o del núcleo [por ejemplo, 95, 96].
- 15 - un antígeno de difteria, tal como el toxoide de la difteria [por ejemplo, capítulo 3 de la referencia 97], por ejemplo el mutante CRM197 [por ejemplo, 98].
- un antígeno del tétanos, tal como el toxoide del tétanos [por ejemplo, capítulo 4 de la referencia 97].
- un antígeno de *Bordetella pertussis*, tal como la holotoxina de pertussis (PT) y la hemaglutinina filamentosa (FHA) de *B. pertussis*, opcionalmente también en combinación con pertactina y/o aglutinógenos 2 y 3 [por ejemplo, referencias 99 y 100].
- 20 - un antígeno sacárido de *Haemophilus influenzae* B [por ejemplo, 89].
- antígeno(s) de la polio [por ejemplo, 101, 102] tal como IPV.
- antígenos del sarampión, paperas y/o rubéola [por ejemplo, capítulos 9, 10 y 11 de la referencia 97].
- antígeno(s) de la gripe [por ejemplo, capítulo 19 de la referencia 97] tal como las proteínas de superficie hemaglutinina y/o neuraminidasa.
- 25 - un antígeno de *Moraxella catarrhalis* [por ejemplo, 103].
- un antígeno proteico de *Streptococcus agalactiae* (estreptococos del grupo B) [por ejemplo, 104, 105].
- un antígeno sacárido de *Streptococcus agalactiae* (estreptococos del grupo B).
- un antígeno de *Streptococcus pyogenes* (estreptococos del grupo A) [por ejemplo, 105, 106, 107].
- un antígeno de *Staphylococcus aureus* [por ejemplo, 108].

- 30 La composición puede comprender uno o más de estos otros antígenos:

Los antígenos de proteínas tóxicas se pueden destoxificar cuando sea necesario (por ejemplo, destoxificación de la toxina de pertussis por medios químicos y/o genéticos [100]).

- 35 Cuando un antígeno de difteria está incluido en la composición, también se prefiere incluir los antígenos del tétanos y de pertussis. De forma similar, cuando un antígeno del tétanos está incluido, también se prefiere incluir los antígenos de difteria y de pertussis. De forma similar, cuando un antígeno de pertussis está incluido, también se prefiere incluir los antígenos de difteria y del tétanos. Por tanto, se prefieren las combinaciones de DTP.

Preferentemente, los antígenos sacáridos están en forma de conjugados. Las proteínas transportadoras para estos conjugados se tratarán más detalladamente más adelante.

- 40 Normalmente, los antígenos en la composición estarán presentes a una concentración de al menos 1 µg/ml cada uno. En general, la concentración de cualquier antígeno dado será suficiente para provocar una respuesta inmunitaria contra ese antígeno.

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

- 45 Como alternativa al uso de antígenos proteicos en las composiciones inmunogénicas de la invención se puede usar el ácido nucleico que codifica el antígeno (preferentemente ADN, por ejemplo en forma de un plásmido).

Composiciones particularmente preferidas de la invención incluyen uno, dos o tres de: (a) antígenos sacáridos de los serogrupos Y, W135, C y (opcionalmente) A de meningococos; (b) un antígeno sacárido de *Haemophilus influenzae* tipo B; y/o (c) un antígeno de *Streptococcus pneumoniae*.

Serogrupos Y, W135, C y (opcionalmente) A de meningococo

- 50 Las vacunas de polisacáridos contra los serogrupos A, C, W135 e Y se han conocido durante muchos años. Estas vacunas (MENCEVAX ACWY™ y MENOMUNE™) se basan en los polisacáridos capsulares de los organismos y, aunque son eficaces en adolescentes y adultos, proporcionan una respuesta inmunitaria mala y una duración corta

de la protección, y no pueden usarse en lactantes.

En contraste con los antígenos polisacáridos no conjugados en estas vacunas, las vacunas del serogrupo C recientemente aprobadas (Menjugate™ [108, 88], Meningitec™ y NeisVac-C™) incluyen sacáridos conjugados. Menjugate™ y Meningitec™ tienen antígenos oligosacáridos conjugados con un transportador CRM₁₉₇, mientras que NeisVac-C™ usa el polisacárido completo (des-O-acetilado) conjugado con un transportador del toxoide del tétanos. La vacuna Menactra™ contiene antígenos sacáridos capsulares conjugados de cada uno de los serogrupos Y, W135, C y A.

Las composiciones de la presente invención incluyen, preferentemente, antígenos sacáridos capsulares de uno o más de los serogrupos Y, W135, C y (opcionalmente) A de meningococos, en las que los antígenos están conjugados a proteína(s) transportadora(s) y/o son oligosacáridos. Por ejemplo, la composición puede incluir un antígeno sacárido capsular de: serogrupo C; serogrupos A y C; serogrupos A, C y W135; serogrupos A, C e Y; serogrupos C, W135 e Y; de los cuatro serogrupos A, C, W135 e Y.

Una cantidad típica de cada antígeno sacárido de meningococo por dosis está entre 1 µg y 20 µg, *por ejemplo* aproximadamente 1 µg, aproximadamente 2,5 µg, aproximadamente 4 µg, aproximadamente 5 µg o aproximadamente 10 µg (expresados en forma de sacárido).

Cuando una mezcla comprende sacáridos capsulares de los serogrupos A y C, la proporción (p/p) del sacárido MenA:sacárido MenC puede ser superior a 1 (por ejemplo, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 10:1 o mayor). Cuando una mezcla comprende sacáridos capsulares del serogrupo Y y de uno o los dos serogrupos C y W135, la proporción (p/p) del sacárido MenY:sacárido MenW135 puede ser superior a 1 (por ejemplo, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 10:1 o mayor) y/o la proporción (p/p) del sacárido MenY:sacárido MenC puede ser inferior a 1 (por ejemplo, :2, 1:3, 1:4, 1:5, o menor). Las proporciones (p/p) preferidas para los sacáridos de los serogrupos A:C:W135:Y son: 1:1:1:1; 1:1:1:2; 2:1:1:1; 4:2:1:1; 8:4:2:1; 4:2:1:2; 8:4:1:2; 4:2:2:1; 2:2:1:1; 4:4:2:1; 2:2:1:2; 4:4:1:2; y 2:2:2:1. Las proporciones (p/p) preferidas para los sacáridos de los serogrupos C:W135:Y son: 1:1:1; 1:1:2; 1:1:1; 2:1:1; 4:2:1; 2:1:2; 4:1:2; 2:2:1; y 2:1:1. Se prefiere usar una masa sustancialmente igual de cada sacárido.

En general, los sacáridos capsulares se usan en forma de oligosacáridos. Estos se forman de forma conveniente mediante fragmentación del lipopolisacárido capsular purificado (*por ejemplo*, mediante hidrólisis), que normalmente irá seguida de la purificación de los fragmentos del tamaño deseado.

La fragmentación de los polisacáridos se realiza, preferentemente, para dar un grado medio final de polimerización (GP) en el oligosacárido inferior a 30 (por ejemplo, entre 10 y 20, preferentemente de aproximadamente 10 para el serogrupo A; entre 15 y 25 para los serogrupos W135 e Y, preferentemente de aproximadamente 15-20; entre 12 y 22 para el serogrupo C; etc.). El GP puede medirse convenientemente mediante cromatografía de intercambio iónico o mediante ensayos colorimétricos [110].

Si se realiza hidrólisis, se medirá el tamaño del hidrolizado con el fin de eliminar los oligosacáridos de longitud corta [89]. Esto se puede conseguir de varios modos, tales como ultrafiltración seguida por cromatografía de intercambio iónico. Los oligosacáridos con un grado de polimerización inferior o igual a aproximadamente 6 se eliminan, preferentemente, para el serogrupo A y los inferiores a aproximadamente 4 son preferentemente eliminados para los serogrupos W135 e Y.

Los antígenos sacáridos MenC preferidos se divulgan en la referencia 109 y se usan en Menjugate™.

El antígeno sacárido puede modificarse químicamente. Esto es particularmente útil para reducir la hidrólisis para el serogrupo A [111; véase más adelante]. Se puede realizar la des-O-acetilación de los sacáridos meningocócicos. Para los oligosacáridos, la modificación puede tener lugar antes o después de la despolimerización.

Cuando una composición de la invención incluye un antígeno sacárido MENA, el antígeno es, preferentemente, un sacárido modificado en el que uno o más de los grupos hidroxilo en el sacárido nativo se ha/han reemplazado por un grupo de bloqueo [111]. Esta modificación mejora la resistencia a la hidrólisis.

Normalmente, los polisacáridos capsulares meningocócicos se preparan mediante un procedimiento que comprende las etapas de precipitación de polisacárido (*por ejemplo*, usando un detergente catiónico), fraccionamiento en etanol, extracción en fenol frío (para eliminar la proteína) y ultracentrifugación (para eliminar el LPS) [por ejemplo, referencia 112]. No obstante, un procedimiento más preferido [90] implica precipitación del polisacárido seguida por solubilización del polisacárido precipitado usando un alcohol menor. La precipitación se puede conseguir usando un detergente catiónico tal como sales de tetrabutilamonio y cetiltrimetilamonio (por ejemplo, las sales de bromuro) o bromuro de hexadimetrina y sales de miristiltrimetilamonio. Particularmente preferido es el bromuro de cetiltrimetilamonio ("CTAB") [113]. La solubilización del material precipitado se puede conseguir usando un alcohol menor tal como metanol, propan-1-ol, propan-2-ol, butan-1-ol, butan-2-ol, 2-metil-

propan-1-ol, 2-metil-propan-2-ol, dioles etc., pero el etanol es particularmente adecuado para solubilizar los complejos CTBA-polisacárido. Preferentemente se añade etanol al polisacárido precipitado para dar una concentración final (sobre la base del contenido total de etanol y agua) de entre 50% y 95%.

Después de la resolubilización, el polisacárido se puede tratar adicionalmente para eliminar contaminantes. Esto es particularmente importante en situaciones en las que ni siquiera la menor contaminación es aceptable (por ejemplo, para la producción de vacunas humanas). Normalmente esto implicará una o más etapas de filtración, por ejemplo filtración en profundo, se puede usar filtración a través de carbón activado, filtración por tamaño y/o ultrafiltración. Una vez filtrado para eliminar los contaminantes, el polisacárido se puede precipitar para tratamiento y/o procesamiento adicional. Esto se puede conseguir de forma conveniente intercambiando cationes (por ejemplo, mediante la adición de sales de calcio o de sodio).

Como alternativa a la purificación se pueden obtener sacáridos capsulares mediante síntesis total o parcial, por ejemplo la síntesis Hib se divulga en la referencia 114 y la síntesis de MenA en la referencia 115.

Las composiciones de la invención comprenden sacáridos capsulares de al menos dos serogrupos de *N. meningitidis*. Los sacáridos se preparan preferentemente de forma separada (incluyendo cualquier fragmentación, conjugación, modificación, etc.) y después se mezclan para dar una composición de la invención.

Cuando la composición comprende sacárido capsular del serogrupo A, sin embargo, se prefiere que el sacárido del serogrupo A no se combine con el(los) otro(s) sacárido(s) hasta poco antes de usar, con el fin de minimizar el potencial de hidrólisis. Esto se puede alcanzar de forma conveniente teniendo el componente del serogrupo A (normalmente junto con los excipientes adecuados) en forma liofilizada y el(los) otro(s) componente(s) del serogrupo en forma líquida (también con los excipientes adecuados), usándose los componentes líquidos para reconstituir el componente de MENA liofilizado cuando se vaya a usar. Cuando se usa una sal de adyuvante como aluminio se prefiere incluir el adyuvante en el vial que contiene la vacuna líquida y liofilizar el componente MenA sin adyuvante.

Por tanto, se puede preparar una composición de la invención a partir de un kit que comprende: (a) sacárido capsular de *N. meningitidis* del serogrupo A, en forma liofilizada; y (b) los otros antígenos de la composición en forma líquida.

En cada dosis, la cantidad de un antígeno sacárido individual estará, en general, entre 1-50 µg (medidos en masa de sacárido), prefiriéndose aproximadamente 2,5 µg, 5 µg o 10 µg de cada uno. Con proporciones en peso para A:C:W135:Y de 1:1:1:1; 1:1:1:2; 2:1:1:1; 4:2:1:1; 8:4:2:1; 4:2:1:2; 8:4:1:2; 4:2:2:1; 2:2:1:1; 4:4:2:1; 2:2:1:2; 4:4:1:2; y 2:2:2:1, por tanto, la cantidad representada por el número es, preferentemente, de aproximadamente 2,5 µg, 5 µg o 10 µg. Para una proporción de la composición A:C:W:Y de y 1:1:1:1 y 10 µg por sacárido, se administran 40 µg de sacárido por dosis. Las composiciones preferidas tienen aproximadamente los siguientes µg de sacárido por dosis:

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

Las composiciones preferidas de la invención comprenden menos de 50 µg de sacárido meningocócico por dosis. Otras composiciones preferidas comprenden ≤ 40 µg de sacárido meningocócico por dosis. Otras composiciones preferidas comprenden 30 µg de sacárido meningocócico por dosis. Otras composiciones preferidas comprenden 25 µg de sacárido meningocócico por dosis. Otras composiciones preferidas comprenden 20 µg de sacárido meningocócico por dosis. Otras composiciones preferidas comprenden ≤ 10 µg de sacárido meningocócico por dosis, pero, idealmente, las composiciones de la invención comprenden al menos 10 µg de sacárido meningocócico por dosis.

Los conjugados Menjugate™ y NeisVac™ MenC usan un adyuvante hidróxido, mientras que Meningitec™ usa un fosfato. Es posible en las composiciones de la invención adsorber algunos antígenos sobre un hidróxido de aluminio, pero tener otros antígenos asociados con un fosfato de aluminio. Para combinaciones tetravalentes de serogrupos, por ejemplo, se dispone de las permutaciones siguientes:

45

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

Para combinaciones trivalentes de serogrupos de *N. meningitidis*, se dispone de las permutaciones siguientes:

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

Haemophilus influenzae de tipo B

5 Cuando la composición incluye un antígeno de *H. influenzae* tipo b, normalmente incluirá un antígeno sacárido capsular Hib, Los antígenos sacáridos de *H. influenzae* b son bien conocidos.

De forma ventajosa, el sacárido Hib está conjugado covalentemente a una proteína transportadora con el fin de potenciar su inmunogenicidad, especialmente en niños. La preparación de conjugados de polisacáridos en general y del polisacárido capsular de Hib en particular está bien documentada [por ejemplo, referencias 116 a 124 etc.]. La invención puede usar cualquier conjugado Hib. Proteínas transportadoras adecuadas se describen más adelante y los transportadores preferidos para sacáridos Hib son CRM₁₉₇ ('HbOC'), toxoide del tétanos ('PRP-T') y el complejo de membrana externa de *N. meningitidis* ('PRP-OMP').

10 El resto sacárido del conjugado puede ser un polisacárido (por ejemplo, polirribosilribitol fosfato de longitud completa (PRP)), pero se prefiere hidrolizar polisacáridos para formar oligosacáridos (por ejemplo, PM de ~ 1 a ~ 5 kDa).

15 Un conjugado preferido comprende un oligosacárido Hib unido covalentemente a CRM₁₉₇ a través de un ligador de ácido adípico [125, 126]. El toxoide del tétanos también es un transportador preferido.

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

20 Cuando una composición incluye un antígeno sacárido Hib se prefiere que tampoco incluya un adyuvante de hidróxido de aluminio. Si la composición incluye un adyuvante de fosfato de aluminio, el antígeno Hib puede adsorberse en el adyuvante [127] o puede no adsorberse [128].

Los antígenos Hib puede estar liofilizados, por ejemplo junto con antígenos meningocócicos.

Streptococcus pneumoniae

25 Cuando la composición incluye un antígeno de *S. pneumoniae*, normalmente será un antígeno sacárido capsular que preferentemente está conjugado con una proteína transportadora [por ejemplo, referencias 91-93]. Se prefiere incluir sacáridos de más de un serotipo de *S. pneumoniae*. Por ejemplo, mezclas de polisacáridos de 23 serotipos diferentes se usan ampliamente, ya que son vacunas conjugadas con polisacáridos de entre 5 y 11 serotipos diferentes [129]. Por ejemplo, PrevNar™ [130] contiene antígenos de siete serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, y 23F) con cada sacárido conjugado individualmente con CRM₁₉₇ mediante aminación reductora, con 2 µg de cada sacárido por dosis de 0,5 ml (4 µg de serotipo 6B) y con conjugados adsorbidos sobre adyuvante de fosfato de aluminio. Las composiciones de la invención incluyen, preferentemente, al menos los serotipos 6B, 14, 19F y 23F. Los conjugados pueden adsorberse sobre fosfato de aluminio.

30 Como alternativa al uso de antígenos sacáridos de neumococos, la composición puede incluir uno o más antígenos polipeptídicos. Se dispone de secuencias genómicas para varias cepas de neumococos [131,132] y se pueden someter a vacunología inversa [133-136] para identificar antígenos polipeptídicos adecuados [137-138]. Por ejemplo, la composición puede incluir uno o más de los antígenos siguientes: PhtA, PhtD, PhtB, PhtE, SpsA, LytB, LytC, LytA, Sp125, Sp101, Sp128 y Sp130, como se ha definido en la referencia 139.

En algunas formas de realización, la composición puede incluir los antígenos sacárido y polipeptídico de neumococo. Estos se pueden usar en mezcla simple, o el antígeno sacárido neumocócico puede conjugarse con una proteína neumocócica. Proteínas transportadoras adecuadas para dichas formas de realización incluyen los antígenos indicados en el párrafo anterior [139].

- 5 Los antígenos neumocócicos pueden estar liofilizados, *por ejemplo* junto con antígenos meningocócicos y/o Hib.

Conjugación covalente

Normalmente, los sacáridos capsulares en las composiciones de la invención estarán conjugados con proteína(s) transportadora(s). En general, la conjugación potencia la inmunogenicidad de los sacáridos ya que los convierte de antígenos independientes de linfocitos T en antígenos dependientes de linfocitos T, lo que permite la iniciación de la memoria inmunológica.

La conjugación es particularmente útil para vacunas pediátricas y es una técnica bien conocida [por ejemplo, revisada en las referencias 140 y 116-124].

Las proteínas transportadoras preferidas son toxinas o toxoides bacterianos, tales como el toxoide de difteria o el toxoide del tétanos. El toxoide de difteria mutante CRM₁₉₇ [141,142,143] es particularmente preferido. Otras proteínas transportadoras adecuadas incluyen la proteína de membrana externa de *N. meningitidis* [144], péptidos sintéticos [145,146], proteínas del shock térmico [147,148], proteínas de pertussis [149,150], proteína D de *H. influenzae* [151,152], citocinas [153], linfoquinas [153], proteínas artificiales que comprenden múltiples epítomos de células T CD4+ humanas de varios antígenos derivados de patógenos [154], proteínas de estreptococos, hormonas [153], factores de crecimiento [153], proteína de superficie neumocócica PspA [155], toxina A o B de *C. difficile* [156], proteínas de captación de hierro [157], etc. Una proteína transportadora preferida es CRM197.

Dentro de una composición de la invención es posible usar más de una proteína transportadora, *por ejemplo* para reducir el riesgo de supresión del transportador. Por tanto, se pueden usar diferentes proteínas transportadoras para diferentes serogrupos, por ejemplo los sacáridos del serogrupo A se podrían conjugar con CRM₁₉₇ mientras que los sacáridos del serogrupo C podrían conjugarse con el toxoide del tétanos. También es posible usar más de una proteína transportadora para un antígeno sacárido concreto, por ejemplo los sacáridos del serogrupo A podrían estar en dos grupos, algunos conjugados con CRM₁₉₇ y otros conjugados con el toxoide del tétanos. No obstante, en general, se prefiere usar la misma proteína transportadora para todos los sacáridos.

Una proteína transportadora única podría transportar más de un antígeno sacárido [158]. Por ejemplo, Una proteína transportadora única podría tener conjugados sacáridos de los serogrupos A y C. Para conseguir este objetivo, los sacáridos se pueden mezclar antes de la reacción de conjugación. No obstante, en general, se prefiere tener conjugados separados para cada serogrupo.

Se prefieren los conjugados con una proporción sacárido: proteína (p/p) de ente 1:5 (es decir, exceso de proteína) y 5:1 (es decir, exceso de sacárido). Se prefieren las proporciones de 1:2 y 5:1, como son más preferidas las proporciones entre 1:1,25 y 1:2,5. Para MenA y MenC se prefiere un exceso de la proteína transportadora.

Los conjugados se pueden usar junto con la proteína transportadora libre [159]. Cuando una proteína transportadora dada está presente en forma tanto libre como conjugada en una composición de la invención, la forma no conjugada es, preferentemente, no superior al 5% de la cantidad total de la proteína transportadora en la composición como un todo y, más preferentemente, presente a menos del 2% en peso.

Se puede usar cualquier reacción de conjugación adecuada, con cualquier ligador adecuado cuando sea necesario.

Normalmente, el sacárido se activará o funcionalizará antes de la conjugación. La activación puede implicar, por ejemplo, reactivos de cianilación tales como CDAP (por ejemplo, 1-ciano-4-dimetilamino piridinio tetrafluoroborato [160,161, etc.]). Otras técnicas adecuadas usan carbodiimidias, hidrazidas, ésteres activos, norborano, ácido p-nitrobenzoico, N-hidroxisuccinimida, S-NHS, EDC, TSTU; véase también la introducción a la referencia 122).

Se pueden establecer enlaces a través de un grupo ligador usando cualquier procedimiento conocido, por ejemplo, los procedimientos descritos en las referencias 162 y 163. Un tipo de enlace implica la aminación reductora del polisacárido, acoplamiento del grupo amino resultante con un extremo de un grupo ligador de ácido adípico y, después, acoplamiento de una proteína en el otro extremo del grupo ligador de ácido adípico [120,164,165]. Otros ligadores incluyen B-propionamido [166], nitrofenil-etilamina [167], haluros de haloacilo [168], enlaces glicosídicos [169], ácido 6-aminocaproico [170], ADH [171], restos de C₄ a C₁₂ [172] etc. Como alternativa al uso de un ligador, se puede usar enlace directo. Los enlaces directos a la proteína pueden comprender oxidación del polisacárido, seguida de aminación reductora con la proteína, tal como se ha descrito en, por ejemplo, las referencias 173 y 174.

Un procedimiento que implica la introducción de grupos amino en el sacárido (por ejemplo, mediante sustitución de los grupos =O terminales con -NH₂), seguido por derivación con un diéster adípico (por ejemplo, N-hidroxisuccinimido diéster de ácido adípico) y se prefiere la reacción con la proteína transportadora. Otra reacción preferida usa activación con CDAP con una proteína D transportadora, por ejemplo MenA o MenC.

- 5 Después de la conjugación, los sacáridos libres y conjugados se pueden separar. Hay muchos procedimientos adecuados, incluidos cromatografía hidrofóbica, ultrafiltración tangencial, diafiltración *etc.* [véanse también las referencias 175 y 176, *etc.*].

Cuando la composición de la invención incluye un oligosacárido conjugado, se prefiere que la preparación de los oligosacáridos preceda a la conjugación.

10 Vesículas de la membrana externa

Se prefiere que las composiciones de la invención no incluyan mezclas complejas o no definidas de antígenos, que son características típicas de las VME. No obstante, la invención se puede usar junto con VME, ya que se ha descubierto que el NMB1870 potencia su eficacia [6], en particular sobreexpresando los polipéptidos de la invención en las cepas usadas para la preparación de VME.

- 15 Este enfoque se puede usar en general para mejorar las preparaciones de microvesículas de *N. meningitidis* del serogrupo B [177], "VME nativas" [178], ampollas o vesículas de la membrana externa [por ejemplo, referencias 179 a 184 *etc.*]. Estas se pueden preparar a partir de bacterias que se han manipulado genéticamente [185-188], por ejemplo para incrementar la inmunogenicidad (por ejemplo, hiperexpresar inmunógenos), para reducir la toxicidad, para inhibir la síntesis de polisacáridos capsulares, para regular por disminución la expresión de PorA
20 *etc.* Se pueden preparar a partir de cepas con hiperformación de ampollas [189-192]. Se pueden incluir vesículas de una *Neisseria* no patogénica [193]. Las VME se pueden preparar sin el uso de detergentes [194,195]. Pueden expresar proteínas que no sean de *Neisseria* sobre su superficie [196]. Pueden carecer de LPS. Se pueden mezclar con antígenos recombinantes [179-197]. Se pueden usar vesículas de bacterias con diferentes subtipos de proteína de membrana externa de clase I, por ejemplo seis subtipos diferentes [198,199] usando dos poblaciones de vesículas diferentes sometidas a ingeniería genética, mostrando cada una tres subtipos, o nueve subtipos
25 diferentes usando tres poblaciones de vesículas diferentes sometidas a ingeniería genética, mostrando cada una tres subtipos *etc.* Los subtipos útiles incluyen: P1.7,16; P1.5-1,2-2; P1.19,15-1; P1.5-2,10; P1.12-1,13; P1.7-2,4; P1.22,14; P1.7-1,1; P1.18-1,3,6.

Expresión de proteínas

- 30 En la técnica se conocen técnicas de expresión en bacterias. Un promotor bacteriano es cualquier secuencia de ADN capaz de unir la ARN polimerasa bacteriana e iniciar la transcripción posterior (3') de una secuencia codificadora (por ejemplo, gen estructural) en ARNm. Un promotor tendrá una región de iniciación de la transcripción que normalmente está proximal al extremo 5' de la secuencia de codificación. Esta región de iniciación de la transcripción normalmente incluye un sitio de unión para la ARN polimerasa y un sitio de inicio de
35 la transcripción. Un promotor bacteriano puede también tener un segundo dominio denominado operador que puede solaparse con un sitio de unión a la ARN polimerasa adyacente en el que comienza la síntesis de ARN. El operador permite la transcripción negativa regulada (inducible), ya que una proteína represora génica se puede unir al operador y, de este modo, inhibir la transcripción de un gen específico. La expresión constitutiva se puede producir en ausencia de elementos reguladores negativos, tal como el operador. Además, la regulación positiva se puede conseguir con una secuencia de unión a una proteína activadora génica, que, si está presente, normalmente está proximal (5') a la secuencia de unión de la ARN polimerasa. Un ejemplo de una proteína activadora génica es la proteína activadora de catabolitos (CAP), que ayuda a iniciar la transcripción del operón *lac* en *Escherichia coli* (*E. coli*) [Raibaud y col. (1984) Annu. Rev. Genet. 18:173]. Por tanto, la expresión regulada puede ser positiva o negativa, de modo que potencia o reduce la transcripción.
- 45 Las secuencias que codifican enzimas de la vía metabólica proporcionan secuencias promotoras particularmente útiles. Ejemplos incluyen secuencias promotoras derivadas de enzimas del metabolismo del azúcar, tales como galactosa, lactosa (*lac*) [Chang y col. (1977) Nature 198:1056], y maltosa. Ejemplos adicionales incluyen secuencias promotoras derivadas de enzimas biosintéticas, tales como triptófano [Goeddel y col. (1980) Nuc. Acids Res. 8:4057; Yelverton y col. (1981) Nucl. Acids Res. 9:731; patente de EE.UU. 4.738.921; documento EP-A-0036776 y documento EP-A-0121775]. El sistema promotor de la β -lactamasa (*bla*) [Weissmann (1981) "The cloning of interferon and other mistakes." en Interferon 3 (ed. I. Gresser)], los sistemas promotores del bacteriófago lambda PL [Shimatake y col. (1981) Nature 292:128] y T5 [patente de EE.UU. 4.689.406] también proporcionan secuencias promotoras útiles. Otro promotor de interés es un promotor de arabinosa inducible (pBAD).

- 55 Además, los promotores sintéticos que no se producen en la naturaleza también funcionan como promotores bacterianos. Por ejemplo, las secuencias de activación de la transcripción de un promotor bacteriano o de

bacteriófago se pueden unir con las secuencias operones de otro promotor bacteriano o de bacteriófago, lo que crea un promotor híbrido sintético [patente de EE.UU. 4.551.433]. Por ejemplo, el promotor tac es un promotor híbrido trp-lac compuesto por el promotor trp y las secuencias del operón lac, que está regulado por el represor lac [Amann y col. (1983) Gene 25:167; de Boer y col. (1983) Proc. Natl. Acad. Sci. 80:21]. Además, un promotor bacteriano puede incluir promotores naturales de origen no bacteriano que tienen la capacidad de unir la ARN polimerasa bacteriana e iniciar la transcripción. Un promotor natural de origen no bacteriano también se puede acoplar a una ARN polimerasa compatible para producir niveles altos de expresión de algunos genes en procariontes. El sistema promotor/ARN polimerasa del bacteriófago T7 es un ejemplo de un sistema promotor acoplado [Studier y col. (1986) J. Mol. Biol. 189:113; Tabor y col. (1985) Proc Natl. Acad. Sci. 82:1074]. Además, un promotor híbrido también puede estar compuesto por un promotor de bacteriófago y una región operador de *E. coli* (EPO-A-0 267 851).

Además de una secuencia promotora funcionante, un sitio de unión al ribosoma eficiente también es útil para la expresión de genes extraños en procariontes. En *E. coli*, el sitio de unión al ribosoma se denomina secuencia de Shine-Dalgarno (SD) e incluye un codón de iniciación (ATG) y una secuencia de 3-9 nucleótidos de longitud localizada 3-11 nucleótidos antes del codón de iniciación. Se piensa que la secuencia SD estimula la unión del ARNm al ribosoma mediante el apareamiento de las bases entre la secuencia SD y el extremo 3' y del ARNr 16S de *E. coli* [Steitz y col. (1979) "Genetic signals and nucleotide sequences in messenger RNA." en Biological Regulation and Development: Gene Expression (ed. R.F. Goldberger)]. Para expresar genes eucarióticos y genes procarióticos con un sitio de unión al ribosoma débil [Sambrook y col. (1989) "Expression of cloned genes in Escherichia coli." en Molecular Cloning: A Laboratory Manual].

Una secuencia promotora puede estar unida directamente a la molécula de ADN, en cuyo caso el primer aminoácido en el extremo N siempre será una metionina, que está codificada por el codón de iniciación ATG. Si se desea, la metionina en el extremo N puede escindirse de la proteína mediante incubación *in vitro* con bromuro de cianógeno o mediante incubación *in vivo* o *in vitro* con una metionina N-terminal peptidasa bacteriana (documento EP-A-0219237).

Normalmente, las secuencias de terminación de la transcripción reconocidas por las bacterias son regiones reguladoras localizadas en 3' del codón de terminación de la traducción y, por tanto, junto con promotor que flanquea la secuencia de codificación. Estas secuencias dirigen la transcripción de un ARNm que se puede traducir en el polipéptido codificado por el ADN. Las secuencias de terminación de la transcripción incluyen con frecuencia secuencias de ADN de aproximadamente 50 nucleótidos capaces de formar estructuras de tipo bucle en tallo que ayudan a terminar la transcripción. Ejemplos incluyen secuencias de terminación de la transcripción derivadas de genes con promotores fuertes, tales como el gen trp en *E. coli*, así como otros genes biosintéticos.

Normalmente, los componentes descritos anteriormente, que comprenden un promotor, una secuencia señal (si se desea), la secuencia de codificación de interés y la secuencia de terminación de la transcripción, se introducen en construcciones de expresión. Las construcciones de expresión a menudo se mantienen en un replicón, tal como un elemento extracromosómico (por ejemplo, plásmidos) capaces del mantenimiento estable en un huésped, como una bacteria. El replicón tendrá un sistema de replicación, de modo que le permite mantenerse en un huésped procarionte para la expresión o para clonación y amplificación. Además, un replicón puede ser un plásmido con un número alto o bajo de copias. Generalmente, un plásmido con un número alto de copias tendrá un número de copias que varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 y, normalmente, de aproximadamente 10 a aproximadamente 150. Un huésped que contiene un plásmido de número alto de copias contendrá, preferentemente, al menos aproximadamente 10 y, más preferentemente, al menos aproximadamente 20 plásmidos. Se puede seleccionar un vector de número alto o bajo de copias, en función del efecto del vector y la proteína extraña del huésped.

Como alternativa, las construcciones de expresión se pueden integrar en el genoma bacteriano con un vector de integración. Los vectores de integración normalmente contienen al menos una secuencia homóloga al cromosoma bacteriano que permite que el vector se integre. Las integraciones parecen ser el resultado de recombinaciones entre ADN homólogo en el vector y el cromosoma bacteriano. Por ejemplo, los vectores de integración construidos con ADN de varias cepas de *Bacillus* se integran en el cromosoma de *Bacillus* (documento EP-A-0127328). Los vectores de integración también pueden estar compuestos del bacteriófago o las secuencias del transposón.

Normalmente, las construcciones extracromosómicas y de la expresión de integración pueden contener marcadores seleccionables para permitir la selección de cepas bacterianas que se han transformado. Los marcadores seleccionables se pueden expresar en el huésped bacteriano y pueden incluir genes que hacen a la bacteria resistente a fármacos tales como ampicilina, cloranfenicol, Eritromicina, kanamicina (neomicina) y tetraciclina [Davies y col. (1978) Annu. Rev. Microbiol. 32:469]. Los marcadores seleccionables pueden también incluir genes biosintéticos, tales como los que están en las vías biosintéticas de histidina, triptófano y leucina.

Como alternativa, algunos de los componentes descritos anteriormente se pueden introducir en vectores de transformación. Los vectores de transformación normalmente están compuestos por un marcador seleccionable que se mantiene en un replicón o se desarrolla en un vector de integración, como se ha descrito anteriormente. Los vectores de expresión y de transformación, bien replicones extracromosómicos o vectores de integración, se han desarrollado para la transformación en muchas bacterias. Por ejemplo, los vectores de expresión se han desarrollado para, entre otras, las bacterias siguientes: *Bacillus subtilis* [Palva y col. (1982) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79:5582; documento EP-A-0 036 259 y documento EPA-0 063 953; documento WO 84/04541], *Escherichia coli* [Shimatake y col. (1981) Nature 292:128; Amann y col. (1985) Gene 40:183; Studier y col. (1986) J. Mol. Biol. 189:113; documento EP-A-0 036 776, documento EP-A-0 136 829 y documento EP-A-0 136 907], *Streptococcus cremoris* (Powell y col. (1988) Appl. Environ. Microbiol. 54:655); *Streptococcus lividans* [Powell y col. (1988) Appl. Environ. Microbiol. 54:655], *Streptomyces lividans* [patente de EE.UU. 4.745.056].

Los procedimientos para introducir ADN exógeno en huéspedes bacterianos son bien conocidos en la técnica y normalmente incluyen la transformación de bacterias tratadas con CaCl₂ u otros agentes, tales como cationes divalentes y DMSO. El ADN también se puede introducir en células bacterianas mediante electroporación. Normalmente los procedimientos de transformación varían con la especie bacteriana que se va a transformar. Véase, por ejemplo, [Masson y col. (1989) FEMS Microbiol. Lett. 60:273; Palva y col. (1982) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79:5582; documento EP-A-0 036 259 y documento EP-A-0 063 953; documento WO 84/04541, *Bacillus*], [Miller y col. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. 85:856; Wang y col. (1990) J. Bacteriol. 172:949, *Campylobacter*], [Cohen y col. (1973) Proc. Natl. Acad. Sci. 69:2110; Dower y col. (1988) Nucleic Acids Res. 16:6127; Kushner (1978) "An improved method for transformation of *Escherichia coli* with ColEI-derived plasmids. en , Genetic Engineering: Proceedings of the International Symposium on Genetic Engineering (eds. H.W. Boyer and S. Nicosia); Mandel y col. (1970) J. Mol. Biol. 53:159; Taketo (1988) Biochim. Biophys. Acta 949:318; *Escherichia*], [Chassy y col. (1987) FEMS Microbiol. Lett. 44:173 *Lactobacillus*]; [Fiedler y col. (1988) Anal. Biochem 170:38, *Pseudomonas*]; [Augustin y col. (1990) FEMS Microbiol. Lett. 66:203, *Staphylococcus*], [Barany y col. (1980) J. Bacteriol. 144:698; Harlander (1987) "Transformation of *Streptococcus lactis* by electroporation, en: Streptococcal Genetics (ed. J. Ferretti and R. Curtiss III); Perry y col. (1981) Infect. Immun. 32:1295; Powell y col. (1988) Appl. Environ. Microbiol. 54:655; Somkuti y col. (1987) Proc. 4th Evr. Cong. Biotechnology 1:412, *Streptococcus*].

General

El término "que comprende" abarca (que incluye" además de "constituido por", *por ejemplo* una composición "que comprende" X puede estar constituido sólo por X o puede incluir algo adicional, *por ejemplo* X + Y.

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

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

"identidad de secuencia" se determina, preferentemente, con el algoritmo de búsqueda de homología de Smith-Waterman como se implementa en el programa MPSRCH (Oxford Molecular), usando una búsqueda de huecos afines con parámetros de penalización por hueco abierto= 12 y penalización por extensión de hueco= 1.

Después del serogrupo, la clasificación de meningococos incluye el serotipo, el serosubtipo y, después, el inmunotipo, y la nomenclatura estándar enumera serogrupo, serotipo, serosubtipo e inmunotipo, cada uno separado por dos puntos, por ejemplo B:4:P1.15:L3,7,9. Dentro del serogrupo B, algunos linajes producen enfermedad a menudo (hiperinvasiva), algunos linajes producen formas más graves de la enfermedad que otros (hipervirulentos) y otros rara vez producen enfermedad. Se reconocen siete linajes hipervirulentos, a saber los subgrupos I, III y IV-1, el complejo ET-5, el complejo ET-37, el clúster A4 y el linaje 3. Éstos se han definido mediante electroforesis enzimática de multilocus (MLEE), pero también se ha usado el tipado de secuencias en multilocus (MLST) para clasificar los meningococos [ref. 15]. Los cuatro clúster hipervirulentos principales son los complejos ST32, ST44, ST8 y ST11.

En general, la invención no abarca las diversas secuencias de NMB1870 divulgadas específicamente en las referencias 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 y 200, aunque estas secuencias de NMB1870 se pueden usar de acuerdo con la invención para, por ejemplo, la construcción de secuencias quiméricas, etc.

Ejemplos

Polipéptidos en tándem

Como se describe en la referencia 12, se preparó un triple tándem de las tres familias de NMB1870 ordenadas I-III-II, del N-terminal al C-terminal. Con o sin etiqueta de histidina C-terminal, este polipéptido provocó respuestas

inmunes que fueron excelentes contra los meningococos que tienen un NMB1870 en las familias I y III (se vieron típicamente sueros bactericidas >1:28 contra el 100 % de las cepas ensayadas), pero las respuestas fueron más débiles contra las cepas en la familia II de NMB1870 (se vieron típicamente títulos de $\geq 1:28$ de las cepas ensayadas). En particular, las respuestas fueron menores cuando se usa el polipéptido en tándem que cuando se usa una mezcla de las tres proteínas separadas. Por el contrario, un tándem II-III dio buenos resultados, de tal manera que la secuencia de la familia II no es inherentemente compatible con el enfoque de la expresión en tándem.

Las respuestas hacia las familias I y II son importantes, pero las cepas de la familia III son relativamente raras. Para mejorar la efectividad hacia las cepas de la familia II, se han usado ahora tres enfoques: (a) se alteró el orden de las familias, para ser I-II-III, II-III-I o II-I-III; (b) se omitió la secuencia de la familia III y las familias I y II se expresaron bien como I-II o como II-I; o (c) las familias I y II se expresaron aguas debajo de una "secuencia de proteína 936", bien como 936-I-II o como 936-II-I. Estos polipéptidos se expresaron con diversos conectores, líderes, etc. y con y sin una etiqueta poli-His C-terminal.

Las realizaciones de estos tres enfoques se dan como SEQ ID NO: 27 a 38:

SEQ ID	Descripción	SEQ ID	Descripción
27	II-I-His ₆	33	II-I
28	936-I-II-His ₆	34	936-I-II
29	936-II-I-His ₆	35	936-II-I
30	II-I-III-His ₆	36	II-III-I
31	II-III-I-His ₆	37	II-I-III
32	I-II-III-His ₆	38	I-II-III

Estas proteínas se usaron para inmunizar ratones. Se ensayaron diferentes adyuvantes, incluyendo el adyuvante completo de Freund, un adyuvante de hidróxido de aluminio, una emulsión de aceite en agua de MF59 y una mezcla de MF59 y un oligonucleótido inmunoestimulador. Los sueros de ratones se ensayaron en pruebas bactericidas.

En general, las SEQ ID NO: 28 y 29 fueron igualmente eficaces. SEQ ID NO: 34 a veces mostraron mejor actividad que SEQ ID NO: 28. Para las proteínas que incluían las tres familias, los mejores resultados se mostraron generalmente con SEQ ID NO: 37.

Debe entenderse que la invención se ha descrito anteriormente únicamente a modo de ejemplo y que se pueden realizar modificaciones permaneciendo dentro del alcance de las reivindicaciones.

REFERENCIAS

- [1] Jodar y col. (2002) *Lancet* 359(9316):1499-1508.
 [2] Pizza y col. (2000) *Science* 287:1816-1820.
 [3] WO99/57280.
 [4] Masignani y col. (2003) *J Exp Med* 197:789-799.
 [5] Welsch y col. (2004) *J Immunol* 172:5605-15.
 [6] Hou y col. (2005) *J Infect Dis* 192(4):580-90.
 [7] WO03/063766.
 [8] Fletcher y col. (2004) *Infect Immun* 72:2088-2100.
 [9] Zhu y col. (2005) *Infect Immun* 73(10):6838-45.
 [10] WO01/64920.
 [11] WO03/020756.
 [12] WO2004/048404.
 [13] Achtman (1995) *Global epidemiology of meningococcal disease*. Pages 159-175 of *Meningococcal disease* (ed. Cartwright). ISBN: 0-471-95259-1.
 [14] Caugant (1998) *APMIS* 106:505-525.
 [15] Maiden y col. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:3140-3145.
 [16] WO01/30390.
 [17] Gennaro (2000) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. 20a edition, ISBN: 0683306472.
 [18] WO03/009869.
 [19] *Vaccine Design...* (1995) eds. Powell & Newman. ISBN: 030644867X. Plenum.
 [20] WO00/23105.
 [21] WO90/14837.

- [22] Patente de EE.UU. 5.057.540.
 [23] WO96/33739.
 [24] EP-A-0109942.
 [25] WO96/11711.
 5 [26] WO00/07621.
 [27] Barr y col. (1998) *Advanced Drug Delivery Reviews* 32:247-271.
 [28] Sjolanderet y col. (1998) *Advanced Drug Delivery Reviews* 32:321,-338.
 [29] Niikura y col. (2002) *Virology* 293:273-280.
 [30] Lenz y col. (2001) *J Immunol* 166:5346-5355.
 10 [31] Pinto y col. (2003) *J Infect Dis* 188:327-338.
 [32] Gerber y col. (2001) *Virol* 75:4752-4760.
 [33] WO03/024480
 [34] WO03/024481
 [35] Gluck y col. (2002) *Vaccine* 20:B10-B16.
 15 [36] EP-A-0689454.
 [37] Johnson y col. (1999) *Bioorg Med Chem Lett* 9:2273-2278.
 [38] Evans y col. (2003) *Expert Rev Vaccines* 2:219-229.
 [39] Meraldi y col. (2003) *Vaccine* 21:2485-2491.
 [40] Pajak et al (2003) *Vaccine* 21:836-842.
 20 [41] Kandimalla y col. (2003) *Nucleic Acids Research* 31:2393-2400.
 [42] WO02/26757.
 [43] WO99/62923.
 [44] Krieg (2003) *Nature Medicine* 9:831-835.
 [45] McCluskie y col. (2002) *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 32:179-185.
 25 [46] WO98/40100.
 [47] Patente de EE.UU. 6.207.646.
 [48] Patente de EE.UU. 6.239.116.
 [49] Patente de EE.UU. 6.429.199.
 [50] Kandimalla y col. (2003) *Biochemical Society Transactions* 31 (part 3):654-65 8.
 30 [51] Blackwell y col. (2003) *J Immunol* 170:4061-4068.
 [52] Krieg (2002) *Trends Immunol* 23:64-65.
 [53] WO01/95935.
 [54] Kandimalla y col. (2003) *BBRC* 306:948-953.
 [55] Bhagat y col. (2003) *BBRC* 300:853-861.
 35 [56] WO031035836.
 [57] WO95/17211.
 [58] WO98/42375.
 [59] Beignon y col. (2002) *Infect Immun* 70:3012-3019.
 [60] Pizza y col. (2001) *Vaccine* 19:2534-2541.
 40 [61] Pizza y col. (2000) *Int J Med Microbiol* 290:455-461.
 [62] Scharton-Kersten y col. (2000) *Infect Immun* 68:5306-5313.
 [63] Ryan y col. (1999) *Infect Immun* 67:6270-6280.
 [64] Partidos y col. (1999) *Immunol Lett* 67:209-216.
 [65] Peppoloni y col. (2003) *Expert Rev Vaccines* 2:285-293.
 45 [66] Pine y col. (2002) *J Control Release* 85:263-270.
 [67] Domenighini y col. (1995) *Mol Microbiol* 15:1165-1167.
 [68] WO99/40936.
 [69] WO99/44636.
 [70] Singh et al] (2001) *J Cont Release* 70:267-276.
 50 [71] WO99/27960.
 [72] Patente de EE.UU. 6.090.406
 [73] Patente de EE.UU. 5.916.588
 [74] EP-A-0626169.
 [75] WO99/52549
 55 [76] WO01/21207.
 [77] WO01/21152.
 [78] Andrianov y col. (1998) *Biomaterials* 19:109-115.
 [79] Payne y col. (1998) *Adv Drug Delivery Review* 31:185-196.
 [80] Stanley (2002) *Clin Exp Dermatol* 27:571-577.
 60 [81] Jones (2003) *Curr Opin Investig Drugs* 4:214-218.
 [82] WO99/11241.
 [83] WO94/00153.

- [84] WO98/57659.
 [85] Solicitudes de patente europeas 0835318, 0735898 y 0761231.
 [86] WO99/24578.
 [87] WO99/36544.
- 5 [88] Costantino y col. (1992) *Vaccine* 10:691-698.
 [89] Costantino y col. (1999) *Vaccine* 17:1251-1263.
 [90] WO03/007985.
 [91] Watson (2000) *Pediatr Infect Dis J* 19:331-332.
- 10 [92] Rubin (2000) *Pediatr Clin North Am* 47:269-285, v.
 [93] Jedrzejewski (2001) *Microbiol Mol Biol Rev* 65:187-207.
 [94] Bell (2000) *Pediatr Infect Dis J* 19:1187-1188.
 [95] Iwarson (1995) *APMIS* 103:321-326.
 [96] Gerlich y col. (1990) *Vaccine* 8 Suppl:S63-68 & 79-80.
 [97] *Vaccines* (1988) eds. Plotkin & Mortimer. ISBN 0-7216-1946-0.
- 15 [98] Del Giudice y col. (1998) *Molecular Aspects of Medicine* 19:1-70.
 [99] Gustafsson y col. (1996) *N. Engl. J. Med.* 334:349-355.
 [100] Rappuoli y col. (1991) *TIBTECH* 9:232-238.
 [101] Sutter y col. (2000) *Pediatr Clin North Am* 47:287-308.
 [102] Zimmerman & Spann (1999) *Am Fam Physician* 59:113-118, 125-126.
- 20 [103] McMichael (2000) *Vaccine* 19 Suppl 1:S101-107.
 [104] Schuchat (1999) *Lancet* 353(9146):51-6.
 [105] WO02/34771.
 [106] Dale (1999) *Infect Dis Clin North Am* 13:227-43, viii.
 [107] Ferretti y col. (2001) *PNAS USA* 98: 4658-4663.
- 25 [108] Kuroda y col. (2001) *Lancet* 357(9264):1225-1240; see also pages 1218-1219.
 [109] Jones (2001) *Curr Opin Investig Drugs* 2:47-49.
 [110] Ravenscroft y col. (1999) *Vaccine* 17:2802-2816.
 [111] WO03/080678.
 [112] Frash (1990) p.123-145 of *Advances in Biotechnological Processes* vol. 13 (eds. Mizrahi & Van Wezel)
- 30 [113] Inzana (1987) *Infect. Immun.* 55:1573-1579.
 [114] Kandil y col. (1997) *Glycoconj J* 14:13-17.
 [115] Berkin y col. (2002) *Chemistry* 8:4424-4433.
 [116] Lindberg (1999) *Vaccine* 17 Suppl 2:S28-36.
 [117] Buttery & Moxon (2000) *JR Coll Physicians Lond* 34:163-168.
- 35 [118] Ahmad & Chapnick (1999) *Infect Dis Clin North Am* 13:113-33, vii.
 [119] Goldblatt (1998) *J. Med. Microbiol.* 47:563-567.
 [120] Patente europea 0477508.
 [121] Patente de EE.UU. 5.306.492.
 [122] WO98/42721
- 40 [123] Dick y col. in *Conjugate Vaccine* (eds. Cruse y col.) Karger, Basel, 1989, 10:48-114.
 [124] Hermanson *Bioconjugate Techniques*, Academic Press, San Diego (1996) ISBN: 0123423368.
 [125] Kanra y col. (1999) *The Turkish Journal of Paediatrics* 42:421-427.
 [126] Ravenscroft y col. (2000) *Dev Biol (Basel)* 103: 35-47.
 [127] WO97/00697.
- 45 [128] WO02/00249.
 [129] Zielen y col. (2000) *Infect. Immun.* 68:1435-1440.
 [130] Darkes & Plosker (2002) *Paediatr Drugs* 4:609-630.
 [131] Tettelin y col. (2001) *Science* 293:498-506.
 [132] Hoskins et al (2001) *J Bacteriol* 183:5709-5717.
- 50 [133] Rappuoli (2000) *Curr Opin Microbiol* 3:445-450
 [134] Rappuoli (2001) *Vaccine* 19:2688-2691.
 [135] Massignani y col. (2002) *Expert Opin Biol Ther* 2:895-905.
 [136] Mora y col. (2003) *Drug Discov Today* 8:459-464.
 [137] Wizemann y col. (2001) *Infect Immun* 69:1593-1598.
- 55 [138] Rigden y col. (2003) *Crit Rev Biochem Mol Biol* 38:143-168.
 [139] WO02/22167.
 [140] Ramsay y col. (2001) *Lancet* 357(9251):195-196.
 [141] *Research Disclosure*, 453077 (Jan 2002)
- 60 [142] Anderson (1983) *Infect Immun* 39(1):233-238.
 [143] Anderson y col. (1985) *J Clin Invest* 76(1):52-59.
 [144] EP-A-0372501
 [145] EP-A-0378881

- [146] EP-A-0427347
 [147] WO93/17712
 [148] WO94/03208
 [149] WO98/58668
 5 [150] EP-A-0471177
 [151] WO00/56360
 [152] EP-A-0594610.
 [153] WO91/01146
 10 [154] Falugi y col. (2001) Eur J Immunol 31 :3816-3824.
 [155] WO02/091998.
 [156] WO00/61761
 [157] WO01/72337
 [158] WO99/42130
 [159] WO96/40242
 15 [160] Lees y col. (1996) Vaccine 14:190-198.
 [161] WO95/08348
 [162] Patente de EE.UU. 4.882.317
 [163] Patente de EE.UU. 4.695.624
 [164] Porro y col. (1985) Mol Immunol 22:907-919.
 20 [165] EP-A-0208375
 [166] WO00/10599
 [167] Gever y col. Med. Microbiol. Immunol, 165 : 171-288 (1979).
 [168] Patente de EE.UU. 4,057,685.
 [169] Patentes de EE.UU. 4,673,574; 4,761,283; 4,808,700.
 25 [170] Patente de EE.UU. 4.459.286.
 [171] Patente de EE.UU. 4.965.338
 [172] Patente de EE.UU. 4.663.160.
 [173] Patente de EE.UU. 4.761.283
 [174] Patente de EE.UU. 4.356.170
 30 [175] Lei y col. (2000) Dev Biol (Basel) 103:259-264.
 [176] WO00/38711; Patente de EE.UU. 6.146.902.
 [177] WO02/09643.
 [178] Katial y col. (2002) Infect Immun 70:702-707.
 [179] WO01/52885.
 35 [180] Patente Europea 0301992.
 [181] Bjune y col. (1991) Lancet 338(8775):1093-1096.
 [182] Fukasawa y col. (1999) Vaccine 17:2951-2958.
 [183] WO02/09746.
 [184] Rosenqvist y col. (1998) Dev. Biol. Stand 92:323-333.
 40 [185] WO01/09350.
 [186] Patente Europea 0449958.
 [187] EP-A-0996712.
 [188] EP-A-0680512.
 [189] WO02/062378.
 45 [190] WO99/59625.
 [191] Patente EE.UU. 6.180.111.
 [192] WO01/34642.
 [193] WO03/051379.
 [194] Patente EE.UU. 6.558.677.
 50 [195] WO2004/019977.
 [196] WO02/062380
 [197] WO00/25811.
 [198] Peeters y col. (1996) Vaccine 14:1008-1015.
 [199] Vermont y col. (2003) Infect Immun 71:1650-1655.
 55 [200] WO2004/09459

Breve descripción del listado de secuencias

SEC ID Nº	Descripción
1	NMB1870 de la cepa MC58 - familia I
2	NMB 1870 de las cepas 961-5945 y 2996 - familia II
3	NMB1870 de la cepa M1239 - familia III
4-6	Dominios A a C de la SEQ ID NO: 1
7-9	Dominios A a C de la SEQ ID NO: 2
10-12	Dominios A a C de la SEQ ID NO: 3
13	Dominio maduro A de la SEQ ID NO: 4
14	Proteína 936.
15-21	Ligadores etc.
22-24	Versiones Δ G de las SEQ ID NO: 1, 2 y 3
25	SEC ID N 14 truncada ^o
26	Ligador
27-40	Híbridos y tándems

(continuación)

SEC ID Nº	Descripción
41-45	Ligadores etc.
45-46	Formas polimórficas de NNW1870
57	Secuencia de referencia para las sustituciones
58-60	Secuencias quiméricas
61-62	Secuencias barridas en la SEQ ID NO: 57
63-65	NMB1870 de varias cepas
67-85	Cebadores
86-94	NMB 1870 de varias cepas
95	Forma Δ G de NMB 1870 de la cepa nm17

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS SRL
- <120> POLIPÉPTIDOS QUIMÉRICOS, HÍBRIDOS Y EN TÁNDEM DEL MENINGOCOCO NMB1870
- 10 <130> P057113EP
- <150> GB-0524066.8
- <151> 25-11-2005
- 15 <160> 95
- <170> SeqWin99, versión 1.02
- <210> 1
- 20 <211> 274
- <212> PRT
- <213> *Neisseria meningitidis*
- <400> 1
- 25

ES 2 661 815 T3

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

ES 2 661 815 T3

<210> 2
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 2

```

Met Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Ser Leu Thr Ala Ala Leu Ile
 1                               5                               10           15

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

Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys
   35                40                45

Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys
   50                55                60

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

Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp
    85                90                95

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

Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu
   115               120               125

Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn
   130               135               140

Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe
 145               150               155               160

Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser
   165               170               175

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

Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn
   195               200               205

Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala
  
```

ES 2 661 815 T3

210 215 220
Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr
225 230 235 240
His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala
245 250 255
Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys
260 265 270

Gln

<210> 3

<211> 281

<212> PRT

5 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 3

ES 2 661 815 T3

```

Met Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Ser Leu Thr Thr Ala Leu Ile
1          5          10          15

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

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

Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile
          50          55          60

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

Phe Lys Ala Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys
          85          90          95

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

Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln
          115          120          125

Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro
130          135          140

Asp Lys Thr Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly
145          150          155          160

Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala
          165          170          175

Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu
          180          185          190

His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu
195          200          205

His Leu Lys Thr Leu Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu
          210          215          220

Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr
225          230          235          240

Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg
          245          250          255

Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val
          260          265          270

His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
          275          280

```

<210> 4
 <211> 119
 <212> PRT

ES 2 661 815 T3

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 4

```

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

```

5

<210> 5

<211> 64

<212> PRT

10

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 5

```

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

```

15

<210> 6

<211> 91

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

20

<400> 6

ES 2 661 815 T3

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

<210> 7

<211> 119

<212> PRT

5 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 7

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

10

<210> 8

<211> 63

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

15

<400> 8

ES 2 661 815 T3

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

<210> 9
 <211> 91
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 9

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

10

<210> 10
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

15

<400> 10

ES 2 661 815 T3

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

5 <210> 11
 <211> 63
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 11

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

10 <210> 12
 <211> 91
 <212> PRT
 15 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 12

ES 2 661 815 T3

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

<210> 13
 <211> 100
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 13

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

10

<210> 14
 <211> 202
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

15

<400> 14

ES 2 661 815 T3

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

195 200

5 <210> 15
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Conector

10 <400> 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 1 5

15 <210> 16
 <211> 4
 <212> PRT

ES 2 661 815 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector

5

<400> 16

Gly Gly Gly Gly
1

10

<210> 17

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Conector

<400> 17

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

20

<210> 18

<211> 13

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector

30

<400> 18

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

35

<210> 19

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector

40

<400> 19

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

45

<210> 20

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 661 815 T3

<220>
<223> Conector

5 <400> 20

His His His His His His
1 5

10 <210> 21
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Conector
<400> 21

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

20 <210> 22
<211> 248
<212> PRT
<213> *Neisseria meningitidis*

25 <400> 22

ES 2 661 815 T3

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

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80

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

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

Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125

Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140

Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160

Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175

Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190

Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn
 195 200 205

Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220

Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg
 225 230 235 240

His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 23

<211> 247

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 23

5

ES 2 661 815 T3

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

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

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His
 85 90 95

Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 100 105 110

Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly
 115 120 125

Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr
 130 135 140

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

Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu
 165 170 175

Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala
 180 185 190

Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser
 195 200 205

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

Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu
 225 230 235 240

Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245

<210> 24
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 24

ES 2 661 815 T3

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

<210> 25

<211> 179

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 25

5

ES 2 661 815 T3

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

5 <210> 26
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Conector
 <400> 26

Met Ala Ser

1

15 <210> 27
 <211> 521
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

20 <400> 27

ES 2 661 815 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys Gln Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala
260 265 270

Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly

ES 2 661 815 T3

	275		280		285														
Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu				
	290					295					300								
Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser				
305					310					315					320				
Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe				
				325					330					335					
Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly				
			340					345					350						
Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Phe	Gln				
		355					360					365							
Thr	Glu	Gln	Ile	Gln	Asp	Ser	Glu	His	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	Lys				
	370				375						380								
Arg	Gln	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	Asp				
385					390					395					400				
Lys	Leu	Pro	Glu	Gly	Gly	Arg	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly				
				405					410					415					
Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala				
			420					425					430						
Lys	Gln	Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	Asn				
		435					440					445							
Val	Asp	Leu	Ala	Ala	Ala	Asp	Ile	Lys	Pro	Asp	Gly	Lys	Arg	His	Ala				
	450					455					460								
Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Ala	Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr				
465					470					475					480				
Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Lys	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala				
				485					490					495					
Glu	Val	Lys	Thr	Val	Asn	Gly	Ile	Arg	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys				
			500					505					510						
Gln	Leu	Glu	His	His	His	His	His	His											
		515						520											

<210> 28
 <211> 704
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 28

5

ES 2 661 815 T3

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

Ser Ala Val Asp Arg Arg Thr Thr Gly Ala Gln Thr Asp Asp Asn Val
20 25 30

Met Ala Leu Arg Ile Glu Thr Thr Ala Arg Ser Tyr Leu Arg Gln Asn

ES 2 661 815 T3

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

ES 2 661 815 T3

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

ES 2 661 815 T3

675

680

685

Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln Leu Glu His His His His His His
690 695 700

<210> 29

<211> 704

5 <212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 29

ES 2 661 815 T3

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

Ser Ala Val Asp Arg Arg Thr Thr Gly Ala Gln Thr Asp Asp Asn Val
20 25 30

Met Ala Leu Arg Ile Glu Thr Thr Ala Arg Ser Tyr Leu Arg Gln Asn
35 40 45

Asn Gln Thr Lys Gly Tyr Thr Pro Gln Ile Ser Val Val Gly Tyr Asn
50 55 60

Arg His Leu Leu Leu Leu Gly Gln Val Ala Thr Glu Gly Glu Lys Gln
65 70 75 80

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

Asn Tyr Ile Thr Val Ala Ser Leu Pro Arg Thr Ala Gly Asp Ile Ala
100 105 110

Gly Asp Thr Trp Asn Thr Ser Lys Val Arg Ala Thr Leu Leu Gly Ile
115 120 125

Ser Pro Ala Thr Gln Ala Arg Val Lys Ile Val Thr Tyr Gly Asn Val
130 135 140

Thr Tyr Val Met Gly Ile Leu Thr Pro Glu Glu Gln Ala Gln Ile Thr
145 150 155 160

Gln Lys Val Ser Thr Thr Val Gly Val Gln Lys Val Ile Thr Leu Tyr
165 170 175

Gln Asn Tyr Val Gln Arg Gly Ser Gly Pro Asp Ser Asp Arg Leu Gln
180 185 190

Gln Arg Arg Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu
195 200 205

Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu
210 215 220

Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly
225 230 235 240

Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu
245 250 255

Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val

ES 2 661 815 T3

	260																
Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys		
		275					280					285					
Gln	Asp	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn		
	290					295					300						
Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser		
305					310					315					320		
Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Asp	Gly	Lys		
				325					330					335			
Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys		
			340					345					350				
Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile		
		355					360					365					
Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu		
	370					375					380						
Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg		
385					390					395					400		
Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp		
				405					410					415			
Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys		
			420					425					430				
Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln	Leu	Glu	Gly	Gly	Gly	Gly		
	435					440						445					
Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro		
	450					455					460						
Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser		
465					470					475					480		
Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys		
				485					490					495			
Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp		
			500					505					510				
Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln		
		515					520					525					
Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His		
	530					535					540						
Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Phe	Gln	Thr	Glu	Gln	Ile	Gln	Asp	Ser	Glu	His		
545					550					555					560		
Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	Lys	Arg	Gln	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala		
				565					570					575			
Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	Asp	Lys	Leu	Pro	Glu	Gly	Gly	Arg	Ala	Thr		

ES 2 661 815 T3

			580					585						590			
Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr		
		595					600						605				
Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Glu	His		
	610					615					620						
Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	Asn	Val	Asp	Leu	Ala	Ala	Ala	Asp	Ile	Lys		
625					630					635					640		
Pro	Asp	Gly	Lys	Arg	His	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn		
				645					650						655		
Gln	Ala	Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Lys	Ala		
			660					665					670				
Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu	Val	Lys	Thr	Val	Asn	Gly	Ile	Arg		
		675					680						685				
His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	Gln	Leu	Glu	His	His	His	His	His	His		
	690					695							700				

<210> 30
 <211> 784
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 30

ES 2 661 815 T3

				165						170					175
Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu
			180					185							190
Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser
		195					200					205			
His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly
	210					215					220				
Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly
225					230					235					240
Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala
				245					250					255	
Gly	Lys	Gln	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala
			260					265					270		
Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly
		275					280					285			
Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu
	290					295					300				
Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser
305					310					315					320
Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe
				325					330					335	
Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly
			340					345					350		
Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Phe	Gln
		355					360					365			
Thr	Glu	Gln	Ile	Gln	Asp	Ser	Glu	His	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	Lys
	370					375					380				
Arg	Gln	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	Asp
385					390					395					400
Lys	Leu	Pro	Glu	Gly	Gly	Arg	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly
				405					410					415	
Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala
			420					425					430		
Lys	Gln	Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	Asn
		435					440					445			
Val	Asp	Leu	Ala	Ala	Ala	Asp	Ile	Lys	Pro	Asp	Gly	Lys	Arg	His	Ala
	450					455					460				
Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Ala	Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr
465					470					475					480
Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Lys	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala

ES 2 661 815 T3

				485					490					495			
Glu	Val	Lys	Thr	Val	Asn	Gly	Ile	Arg	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys		
			500					505					510				
Gln	Gly	Ser	Gly	Pro	Asp	Ser	Asp	Arg	Leu	Gln	Gln	Arg	Arg	Val	Ala		
		515					520					525					
Ala	Asp	Ile	Gly	Thr	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp		
	530					535					540						
His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Leu	Glu	Asp	Ser	Ile	Pro		
545					550					555					560		
Gln	Asn	Gly	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Phe		
				565					570					575			
Lys	Ala	Gly	Asp	Lys	Asp	Asn	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn		
			580					585					590				
Asp	Lys	Ile	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Val	Gln	Lys	Ile	Glu	Val	Asp	Gly		
		595					600					605					
Gln	Thr	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asn		
	610					615					620						
His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp		
625					630					635					640		
Lys	Thr	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu		
				645					650					655			
Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Gly	Gly	Lys	Ala	Glu		
			660					665					670				
Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	Arg	Leu	His		
		675					680					685					
Tyr	Ser	Ile	Asp	Phe	Thr	Lys	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu	His		
	690					695					700						
Leu	Lys	Thr	Leu	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys		
705					710					715					720		
Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly		
				725					730					735			
Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala		
			740					745					750				
Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His		
		755					760					765					
Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln	Lys	Leu	His	His	His	His	His	His		
	770					775					780						

ES 2 661 815 T3

<210> 31
 <211> 784
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 31

```

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

ES 2 661 815 T3

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

ES 2 661 815 T3

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

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

Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu
 35 40 45

Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn
 50 55 60

Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly
 65 70 75 80

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

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

His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile
 115 120 125

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

ES 2 661 815 T3

130						135						140					
Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu		
145					150					155					160		
Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Glu		
			165						170					175			
His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	Asn	Val	Asp	Leu	Ala	Ala	Ala	Asp	Ile		
			180					185					190				
Lys	Pro	Asp	Gly	Lys	Arg	His	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr		
		195					200					205					
Asn	Gln	Ala	Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Lys		
210						215					220						
Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu	Val	Lys	Thr	Val	Asn	Gly	Ile		
225					230					235					240		
Arg	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	Ser	Gly	Pro	Asp	Ser	Asp		
				245					250					255			
Arg	Leu	Gln	Gln	Arg	Arg	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	Ala		
			260					265					270				
Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Ser	Leu	Gln	Ser		
		275					280					285					
Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Ala		
290						295					300						
Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr		
305					310					315					320		
Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln		
				325					330					335			
Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln		
			340					345					350				
Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys		
		355					360					365					
Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe		
	370					375					380						
Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro		
385					390					395					400		
Asp	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Ala		
			405						410					415			
Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	His		
			420					425					430				
Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala		
		435					440					445					
Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly		

ES 2 661 815 T3

450 455 460
 Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu
 465 470 475 480
 Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile
 485 490 495
 Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln Gly Ser Gly
 500 505 510
 Pro Asp Ser Asp Arg Leu Gln Gln Arg Arg Val Ala Ala Asp Ile Gly
 515 520 525
 Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys
 530 535 540
 Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile Pro Gln Asn Gly Thr
 545 550 555 560
 Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Phe Lys Ala Gly Asp
 565 570 575
 Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Ile Ser
 580 585 590
 Arg Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val Asp Gly Gln Thr Ile Thr
 595 600 605
 Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His Ser Ala Val
 610 615 620
 Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Thr Asp Ser
 625 630 635 640
 Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His
 645 650 655
 Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys
 660 665 670
 Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser Ile Asp
 675 680 685
 Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr Leu
 690 695 700
 Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys
 705 710 715 720
 Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys
 725 730 735
 Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala
 740 745 750
 Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile
 755 760 765
 Ala Gly Lys Gln Lys Leu His His His His His His
 770 775 780

ES 2 661 815 T3

<210> 33
 <211> 513
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 33

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

ES 2 661 815 T3

275 280 285

Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu
 290 295 300

Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser
 305 310 315 320

Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe
 325 330 335

Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly
 340 345 350

Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln
 355 360 365

Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys
 370 375 380

Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp
 385 390 395 400

Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly
 405 410 415

Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala
 420 425 430

Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn
 435 440 445

Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala
 450 455 460

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

Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala
 485 490 495

Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys
 500 505 510

Gln

<210> 34

<211> 696

5 <212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 34

ES 2 661 815 T3

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

Ser Ala Val Asp Arg Arg Thr Thr Gly Ala Gln Thr Asp Asp Asn Val
 20 25 30

Met Ala Leu Arg Ile Glu Thr Thr Ala Arg Ser Tyr Leu Arg Gln Asn

ES 2 661 815 T3

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

ES 2 661 815 T3

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

ES 2 661 815 T3

675

680

685

Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
690 695

5

<210> 35

<211> 696

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 35

ES 2 661 815 T3

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

Ser Ala Val Asp Arg Arg Thr Thr Gly Ala Gln Thr Asp Asp Asn Val
20 25 30

Met Ala Leu Arg Ile Glu Thr Thr Ala Arg Ser Tyr Leu Arg Gln Asn
35 40 45

Asn Gln Thr Lys Gly Tyr Thr Pro Gln Ile Ser Val Val Gly Tyr Asn
50 55 60

Arg His Leu Leu Leu Leu Gly Gln Val Ala Thr Glu Gly Glu Lys Gln
65 70 75 80

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

Asn Tyr Ile Thr Val Ala Ser Leu Pro Arg Thr Ala Gly Asp Ile Ala
100 105 110

Gly Asp Thr Trp Asn Thr Ser Lys Val Arg Ala Thr Leu Leu Gly Ile
115 120 125

Ser Pro Ala Thr Gln Ala Arg Val Lys Ile Val Thr Tyr Gly Asn Val
130 135 140

Thr Tyr Val Met Gly Ile Leu Thr Pro Glu Glu Gln Ala Gln Ile Thr
145 150 155 160

Gln Lys Val Ser Thr Thr Val Gly Val Gln Lys Val Ile Thr Leu Tyr
165 170 175

Gln Asn Tyr Val Gln Arg Gly Ser Gly Pro Asp Ser Asp Arg Leu Gln
180 185 190

Gln Arg Arg Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu
195 200 205

Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu
210 215 220

Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly
225 230 235 240

Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu
245 250 255

Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val

ES 2 661 815 T3

260 265 270
 Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys
 275 280 285
 Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn
 290 295 300
 Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser
 305 310 315 320
 Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys
 325 330 335
 Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys
 340 345 350
 Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile
 355 360 365
 Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu
 370 375 380
 Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg
 385 390 395 400
 Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp
 405 410 415
 Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys
 420 425 430
 Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 435 440 445
 Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 450 455 460
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 465 470 475 480
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 485 490 495
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 500 505 510
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 515 520 525
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 530 535 540
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 545 550 555 560
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 565 570 575
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr

ES 2 661 815 T3

	580		585		590														
Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr				
		595					600					605							
Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Glu	His				
	610						615				620								
Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	Asn	Val	Asp	Leu	Ala	Ala	Ala	Asp	Ile	Lys				
625					630					635					640				
Pro	Asp	Gly	Lys	Arg	His	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn				
				645					650					655					
Gln	Ala	Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Lys	Ala				
			660					665					670						
Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu	Val	Lys	Thr	Val	Asn	Gly	Ile	Arg				
		675					680					685							
His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	Gln												
	690					695													

<210> 36

<211> 776

5 <212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 36

ES 2 661 815 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe

ES 2 661 815 T3

				165						170					175
Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu
			180					185					190		
Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser
		195					200					205			
His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly
	210					215					220				
Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly
225					230					235					240
Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala
				245					250					255	
Gly	Lys	Gln	Gly	Ser	Gly	Pro	Asp	Ser	Asp	Arg	Leu	Gln	Gln	Arg	Arg
			260					265					270		
Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Thr	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro
		275					280					285			
Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Leu	Glu	Asp	Ser
	290					295					300				
Ile	Pro	Gln	Asn	Gly	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys
305					310					315					320
Thr	Phe	Lys	Ala	Gly	Asp	Lys	Asp	Asn	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu
				325					330					335	
Lys	Asn	Asp	Lys	Ile	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Val	Gln	Lys	Ile	Glu	Val
			340					345					350		
Asp	Gly	Gln	Thr	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys
		355					360					365			
Gln	Asn	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn
	370					375					380				
Pro	Asp	Lys	Thr	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser
385					390					395					400
Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Gly	Gly	Lys
				405					410					415	
Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	Arg
			420					425					430		
Leu	His	Tyr	Ser	Ile	Asp	Phe	Thr	Lys	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Arg	Ile
		435					440					445			
Glu	His	Leu	Lys	Thr	Leu	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu
	450					455					460				
Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg
465					470					475					480
Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp

ES 2 661 815 T3

				485					490					495				
Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys			
			500					505					510					
Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly			
		515					520					525						
Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro			
	530					535					540							
Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser			
545					550					555					560			
Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys			
				565					570					575				
Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp			
			580					585					590					
Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln			
		595					600					605						
Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His			
	610					615					620							
Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Phe	Gln	Thr	Glu	Gln	Ile	Gln	Asp	Ser	Glu	His			
625					630						635				640			
Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	Lys	Arg	Gln	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala			
				645					650					655				
Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	Asp	Lys	Leu	Pro	Glu	Gly	Gly	Arg	Ala	Thr			
			660					665					670					
Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr			
		675					680						685					
Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Glu	His			
	690					695					700							
Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	Asn	Val	Asp	Leu	Ala	Ala	Ala	Asp	Ile	Lys			
705					710					715					720			
Pro	Asp	Gly	Lys	Arg	His	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn			
				725					730					735				
Gln	Ala	Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Lys	Ala			
			740					745					750					
Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu	Val	Lys	Thr	Val	Asn	Gly	Ile	Arg			
		755					760					765						
His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	Gln											
770						775												

ES 2 661 815 T3

<210> 37
 <211> 776
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 37

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys Gln Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala
260                              265                              270

Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly
275                              280                              285

Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu
290                              295                              300

Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser
    
```

ES 2 661 815 T3

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

ES 2 661 815 T3

625		630		635		640
Lys Thr Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu						
		645		650		655
Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala Glu						
		660		665		670
Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His						
		675		680		685
Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His						
		690		695		700
Leu Lys Thr Leu Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys						
			710		715	720
Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly						
			725		730	735
Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala						
			740		745	750
Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His						
			755			765
Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln						
			770			775

<210> 38

<211> 772

5 <212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 38

ES 2 661 815 T3

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

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

Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu
 35 40 45

Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn
 50 55 60

Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly
 65 70 75 80

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

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

His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile
 115 120 125

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

ES 2 661 815 T3

	130					135						140			
Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu
145					150				155						160
Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Glu
				165					170					175	
His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	Asn	Val	Asp	Leu	Ala	Ala	Ala	Asp	Ile
			180				185						190		
Lys	Pro	Asp	Gly	Lys	Arg	His	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr
		195					200					205			
Asn	Gln	Ala	Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Lys
	210					215					220				
Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu	Val	Lys	Thr	Val	Asn	Gly	Ile
225					230					235					240
Arg	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	Ser	Gly	Pro	Asp	Ser	Asp
				245					250					255	
Arg	Leu	Gln	Gln	Arg	Arg	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	Ala
			260					265					270		
Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Ser	Leu	Gln	Ser
		275					280					285			
Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Ala
	290					295					300				
Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr
305					310					315					320
Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln
				325					330					335	
Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln
			340					345					350		
Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys
		355					360					365			
Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe
	370					375					380				
Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro
385					390					395					400
Asp	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Ala
				405					410					415	
Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	His
			420					425					430		
Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala
		435					440					445			
Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly

ES 2 661 815 T3

450 455 460
Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu
465 470 475 480
Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile
 485 490 495
Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln Gly Ser Gly
 500 505 510
Pro Asp Ser Asp Arg Leu Gln Gln Arg Arg Val Ala Ala Asp Ile Gly
 515 520 525
Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys
 530 535 540
Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile Pro Gln Asn Gly Thr
545 550 555 560
Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Phe Lys Ala Gly Asp
 565 570 575
Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Ile Ser
 580 585 590
Arg Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val Asp Gly Gln Thr Ile Thr
 595 600 605
Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His Ser Ala Val
 610 615 620
Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Thr Asp Ser
625 630 635 640
Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His
 645 650 655
Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys
 660 665 670
Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser Ile Asp
 675 680 685
Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr Leu
 690 695 700
Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys
705 710 715 720
Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys
 725 730 735
Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala
 740 745 750
Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile
 755 760 765
Ala Gly Lys Gln

770

ES 2 661 815 T3

<210> 39
 <211> 765
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 39

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

ES 2 661 815 T3

	275						280						285			
Ile	Gln	Asn	Gly	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	
	290						295						300			
Phe	Lys	Ala	Gly	Asp	Lys	Asp	Asn	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	
305					310					315					320	
Asn	Asp	Lys	Ile	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Val	Gln	Lys	Ile	Glu	Val	Asp	
				325					330					335		
Gly	Gln	Thr	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	
			340					345					350			
Asn	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Asp	
		355					360						365			
Lys	Thr	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	
	370					375						380				
Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Gly	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	
385					390					395					400	
His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Asn	Gly	Arg	Leu	His	Tyr	Ser	
				405					410					415		
Ile	Asp	Phe	Thr	Lys	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu	His	Leu	Lys	
			420					425					430			
Thr	Leu	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	
		435					440						445			
Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	
	450					455					460					
Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	
465					470					475					480	
Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	
				485					490					495		
Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln	Gly	Lys	Gly	Asp	Ser	Asp	Arg	Leu	Gln	Gln	
			500					505					510			
Arg	Arg	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	
		515					520						525			
Ala	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	
	530					535						540				
Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	
545					550					555					560	
Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	
				565					570					575		
Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	
			580					585					590			
Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	

ES 2 661 815 T3

	595		600		605														
His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Asp	Lys				
	610					615					620								
Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly				
625					630					635					640				
Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Asp	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His				
				645					650					655					
Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr				
			660					665					670						
Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys				
	675						680					685							
Thr	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu				
	690					695					700								
Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu				
705					710					715					720				
Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile				
				725					730					735					
Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly				
			740					745					750						
Ile	Ala	Gly	Lys	Gln	Leu	Glu	His	His	His	His	His	His							
	755						760						765						

<210> 40
 <211> 772
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 40

ES 2 661 815 T3

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

ES 2 661 815 T3

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

ES 2 661 815 T3

	435		440		445														
Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val				
	450					455					460								
Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His				
465					470					475					480				
Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr				
				485					490					495					
Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln				
			500					505					510						
Gly	Lys	Gly	Pro	Asp	Ser	Asp	Arg	Leu	Gln	Gln	Arg	Arg	Val	Ala	Ala				
		515					520						525						
Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His				
	530					535							540						
Lys	Asp	Lys	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys				
545					550					555					560				
Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly				
				565					570					575					
Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser				
			580					585						590					
Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr				
		595				600							605						
Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	Ala	Val				
	610					615					620								
Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser				
625					630					635				640					
Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His				
				645					650					655					
Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Asp	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys				
			660					665						670					
Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp				
		675					680							685					
Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro				
	690					695						700							
Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys				
705					710					715				720					
Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys				
				725					730					735					
Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala				
			740					745					750						
Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile				

ES 2 661 815 T3

755

760

765

Ala Gly Lys Gln
770

5 <210> 41
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Conector

<400> 41

Leu Glu His His His His His His
1 5

15 <210> 42
<211> 2
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Conector

<400> 42

25 Lys Leu
1

30 <210> 43
<211> 1
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Conector

35 <400> 43

Met
1

40 <210> 44
<211> 2
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Conector

<400> 44

ES 2 661 815 T3

Leu Glu
1

5 <210> 45
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Conector
10 <400> 45

Leu Glu Gly Gly Gly Gly
1 5

15 <210> 46
<211> 274
<212> PRT
<213> *Neisseria meningitidis*
<400> 46

ES 2 661 815 T3

Met Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Ser Leu Thr Thr Ala Leu Ile
1 5 10 15

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

Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys
35 40 45

Gly Leu Gln Ser Leu Met Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys
50 55 60

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

Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp
85 90 95

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

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

Gln Thr Glu Gln Val Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Arg Met Val Ala
130 135 140

Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe
145 150 155 160

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

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

Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu
195 200 205

Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Tyr Ile Lys Pro Asp Glu Lys His His
210 215 220

Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser
225 230 235 240

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

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

Lys Gln

ES 2 661 815 T3

<210> 47
 <211> 281
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 47

```

Met Asn Arg Thr Thr Phe Cys Cys Leu Ser Leu Thr Thr Ala Leu Ile
 1          5          10          15

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

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

Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile
 50          55          60

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

Phe Lys Ala Gly Gly Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys
 85          90          95

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

Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln
 115         120         125

Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro
 130         135         140

Asp Lys Thr Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly
 145         150         155         160

Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala
 165         170         175

Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu
 180         185         190

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

His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Glu Leu
 210         215         220

Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr
 225         230         235         240

Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg
 245         250         255

Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val
    
```

ES 2 661 815 T3

260

265

270

His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
275 280

<210> 48

<211> 279

<212> PRT

5 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 48

ES 2 661 815 T3

Met Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Ser Leu Thr Ala Ala Leu Ile
 1 5 10 15

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

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

Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Met Leu Asp Gln Ser Val
 50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Ile Asp Phe Ala Val Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu
 195 200 205

Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Thr Ala Tyr Ile Lys Pro
 210 215 220

Asp Glu Lys His His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln
 225 230 235 240

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

Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His
 260 265 270

Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 275

<210> 49

<211> 273

5 <212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 49

ES 2 661 815 T3

Met Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Phe Ser Leu Thr Ala Ala Leu Ile
1 5 10 15

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

Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys
35 40 45

Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys
50 55 60

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

Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp
85 90 95

Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala Ser
100 105 110

Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu
115 120 125

Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn
130 135 140

Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe
145 150 155 160

Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser
165 170 175

Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys
180 185 190

Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn
195 200 205

Val Glu Leu Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala
210 215 220

Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr
225 230 235 240

His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala
245 250 255

Thr Val Lys Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys

260

265

270

Gln

ES 2 661 815 T3

5 <210> 50
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 50

```

Met Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Ser Leu Thr Ala Ala Leu Ile
1          5          10          15

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

Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Thr Pro Leu Asp His Lys Asp Lys
          35          40          45

Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys
          50          55          60

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

Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp
          85          90          95

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

Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu
          115          120          125

Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn
          130          135          140

Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe
145          150          155          160

Asn Gln Leu Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser
          165          170          175

Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys
          180          185          190

Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn
          195          200          205

Val Glu Leu Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala
210          215          220

Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr
225          230          235          240

His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala
          245          250          255

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

Gln
  
```

ES 2 661 815 T3

5 <210> 51
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 51

```

Met Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Ser Leu Thr Thr Ala Leu Ile
 1                               10                      15

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

Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys
 35                      40                      45

Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys
 50                      55                      60

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

Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp
 85                      90                      95

Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala Ser
 100                     105                     110

Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu
 115                     120                     125

Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn
 130                     135                     140

Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe
 145                     150                     155                     160

Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser
 165                     170                     175

Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys
 180                     185                     190

Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn
 195                     200                     205

Val Glu Leu Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala
 210                     215                     220

Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr
 225                     230                     235                     240

His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala
 245                     250                     255

Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys
  
```


ES 2 661 815 T3

<210> 53
 <211> 274
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 53

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

260

265

270

Lys Gln

10

<210> 54

ES 2 661 815 T3

<211> 274
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

5 <400> 54

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

<210> 55
 <211> 274
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

10

ES 2 661 815 T3

<400> 55

```

Met Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Ser Leu Thr Ala Ala Leu Ile
1          5          10          15

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

Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys
          35          40          45

Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys
          50          55          60

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

Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp
          85          90          95

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

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

Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala
          130          135          140

Lys Arg Arg Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe
145          150          155          160

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

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

Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu
          195          200          205

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

Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly Ser
225          230          235          240

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

Ala Glu Val Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu Ala Ala
          260          265          270

Lys Gln

```

5

<210> 56
 <211> 281
 <212> PRT

ES 2 661 815 T3

<210> 57
 <211> 160
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 57

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

10 <210> 58
 <211> 159
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

15 <400> 58

ES 2 661 815 T3

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

- 5 <210> 59
- <211> 273
- <212> PRT
- <213> *Neisseria meningitidis*
- <400> 59

10

ES 2 661 815 T3

Met Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Ser Leu Thr Thr Ala Leu Ile
 1 5 10 15

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

Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys
 35 40 45

Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys
 50 55 60

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

Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp
 85 90 95

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

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

Gln Thr Glu Gln Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Met Val Ala
 130 135 140

Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe
 145 150 155 160

Asp Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly
 165 170 175

Ser Asp Asp Pro Asn Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala
 180 185 190

Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn
 195 200 205

Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala
 210 215 220

Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Ser Tyr
 225 230 235 240

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

Glu Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Leu Ala Ala Lys
 260 265 270

Gln

<210> 60
 <211> 159
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 60

ES 2 661 815 T3

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

5 <210> 61
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Secuencia intercambiada

<400> 61

Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg
 1 5

15 <210> 62
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Secuencia intercambiada
 <400> 62

Gln Leu Pro Asp Gly Lys
 1 5

25

ES 2 661 815 T3

<210> 63
 <211> 274
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 63

```

Met Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Ser Leu Thr Thr Ala Leu Ile
1                               5                               10           15

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

Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys
                35                               40           45

Gly Leu Gln Ser Leu Met Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys
50                               55           60

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

Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp
                85                               90           95

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

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

Gln Thr Glu Gln Val Gln Asp Ser Glu Asp Ser Gly Lys Met Val Ala
130                              135           140

Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe
145                              150           155           160

Asp Lys Leu Pro Lys Asp Val Met Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe
                165                              170           175

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

Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu

                195                               200           205

Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Tyr Ile Lys Pro Asp Glu Lys His His
                210                               215           220

Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser
225                               230           235           240

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

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

Lys Gln
    
```

ES 2 661 815 T3

<210> 64
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 64

```

Met Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Ser Leu Thr Ala Ala Leu Ile
 1          5          10          15

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

Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys
          35          40          45

Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys
 50          55          60

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

Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp
          85          90          95

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

Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu
          115          120          125

Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn
          130          135          140

Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe
          145          150          155          160

Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser
          165          170          175

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

Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn
          195          200          205

Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala
          210          215          220

Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr
          225          230          235          240

His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala
          245          250          255

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

Gln
    
```

ES 2 661 815 T3

<210> 65
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 65

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

ES 2 661 815 T3

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Cebador

<400> 71
 cgcggatccc cgccgacatc g 31

10 <210> 72
 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Cebador

<400> 72
 cccgctcgag ctgtttgccg gcgatgcc 28

20 <210> 73
 <211> 65
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Cebador

<400> 73
 cgcggatccc atatgggccc tgattctgac cgccctgcage agcggagggt cgccgccgac 60
 atcgg 65

30 <210> 74
 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Cebador

<400> 74
 cccgctcgag ctgtttgccg gcgatgcc 28

40 <210> 75
 <211> 31
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Cebador

50 <400> 75
 cgcggatccc cgccgacatc g 31

55 <210> 76
 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cebador

ES 2 661 815 T3

```

<400> 76
cccgctcgag ctgtttgccg gcgatgcc      28

5  <210> 77
   <211> 65
   <212> ADN
   <213> Secuencia artificial

10 <220>
   <223> Cebador

   <400> 77
   cgcggatccc atatgggccc tgattctgac cgctgcagc agcggagggt cgccgccgac   60
   atcgg                                                                    65

15 <210> 78
   <211> 28
   <212> ADN
   <213> Secuencia artificial

20 <220>
   <223> Cebador

   <400> 78
   cccgctcgag ctgtttgccg gcgatgcc      28

   <210> 79
   <211> 31
   <212> ADN
   <213> Secuencia artificial

30 <220>
   <223> Cebador

35 <400> 79
   cgcggatccc cgccgacatc g          31

   <210> 80
   <211> 28
   <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
   <220>
   <223> Cebador

45 <400> 80
   cccgctcgag ctgtttgccg gcgatgcc      28

   <210> 81
   <211> 65
   <212> ADN
   <213> Secuencia artificial

50 <220>
   <223> Cebador

55 <400> 81
   cgcggatccc atatgggccc tgattctgac cgctgcagc agcggagggt cgccgccgac   60
   atcgg                                                                    65

```

ES 2 661 815 T3

<210> 82
 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Cebador
 <400> 82
 10 cccgctcgag ctgtttgccg gcgatgcc 28
 <210> 83
 <211> 31
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador
 20 <400> 83
 cgcgatccc cgccgacatc g 31
 <210> 84
 <211> 28
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador
 30 <400> 84
 cccgctcgag ctgtttgccg gcgatgcc 28
 <210> 85
 <211> 65
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador
 40 <400> 85
 cgcgatccc atatgggecc tgattctgac cgccctgcagc agcggagggt cgccgccgac 60
 atcgg 65
 45 <210> 86
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 50 <400> 86

ES 2 661 815 T3

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

Gln

<210> 87
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 87

ES 2 661 815 T3

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

Gln

<210> 88

<211> 273

<212> PRT

5 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 88

ES 2 661 815 T3

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

- <210> 89
- <211> 281
- <212> PRT
- <213> *Neisseria meningitidis*
- <400> 89

10

ES 2 661 815 T3

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

275

280

<210> 90

<211> 274

<212> PRT

5 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 90

ES 2 661 815 T3

Met Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Phe Ser Leu Thr Ala Ala Leu Ile
 1 5 10 15

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

Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys
 35 40 45

Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys
 50 55 60

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

Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp
 85 90 95

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

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

Gln Thr Glu Gln Val Gln Asp Ser Glu Asp Ser Gly Lys Met Val Ala
 130 135 140

Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe
 145 150 155 160

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

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

Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu
 195 200 205

Asn Val Glu Leu Ala Thr Ala Tyr Ile Lys Pro Asp Glu Lys Arg His
 210 215 220

Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly Ser
 225 230 235 240

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

Ala Glu Val Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu Ala Ala
 260 265 270

Lys Gln

<210> 91

<211> 274

5 <212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 91

ES 2 661 815 T3

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

<210> 92

<211> 274

<212> PRT

5 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 92

ES 2 661 815 T3

Met Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Ser Leu Thr Thr Ala Leu Ile
1 5 10 15

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

Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys
35 40 45

Gly Leu Gln Ser Leu Met Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys
50 55 60

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

Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp
85 90 95

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

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

Gln Thr Glu Gln Val Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala
130 135 140

Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe
145 150 155 160

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

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

Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu
195 200 205

Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Tyr Ile Lys Pro Asp Glu Lys His His
210 215 220

Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser
225 230 235 240

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

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

Lys Gln

<210> 93

<211> 274

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 93

5

ES 2 661 815 T3

Met Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Ser Leu Thr Ala Ala Leu Ile
 1 5 10 15

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

Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys
 35 40 45

Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys
 50 55 60

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

Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp
 85 90 95

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

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

Gln Thr Glu Gln Val Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala
 130 135 140

Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe
 145 150 155 160

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

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

Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu
 195 200 205

Asn Val Asp Leu Ala Ala Ser Asp Ile Lys Pro Asp Lys Lys Arg His
 210 215 220

Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser
 225 230 235 240

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

Ala Glu Val Glu Thr Ala Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala
 260 265 270

Lys Gln

<210> 94
 <211> 282
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 94

ES 2 661 815 T3

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

275

280

<210> 95

<211> 251

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 95

ES 2 661 815 T3

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

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser
 20 25 30

Ile Ser Gln Asn Gly Thr Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Arg
 35 40 45

Thr Phe Lys Ala Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu
 50 55 60

Lys Asn Asp Lys Ile Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val
 65 70 75 80

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

Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu Gln Val Gln Asp
 100 105 110

Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly
 115 120 125

Asp Ile Val Gly Glu His Thr Ser Phe Gly Lys Leu Pro Lys Asp Val
 130 135 140

Met Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly
 145 150 155 160

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

Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala
 180 185 190

Asp Ile Lys Pro Asp Glu Lys His His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val
 195 200 205

Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly
 210 215 220

Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Glu Thr Ala Asn
 225 230 235 240

Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245 250

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido híbrido que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad del 80 % o más con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO: 36, 30, 31 y 37.
2. El polipéptido híbrido de la reivindicación 1, que tiene un 90 % o más de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO: 36, 30, 31 y 37.
3. El polipéptido híbrido de la reivindicación 2, que tiene un 95 % o más de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO: 36, 30, 31 y 37.
4. El polipéptido híbrido de la reivindicación 3, que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO: 36, 30, 31 y 37.
5. Un ácido nucleico que codifica el polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4.
6. Un ácido nucleico que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la reivindicación 5.
7. Un ácido nucleico que puede hibridar con el ácido nucleico de la reivindicación 6 en condiciones de alta rigurosidad.
8. Una composición inmunogénica que comprende el polipéptido híbrido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4.
9. La composición inmunogénica de la reivindicación 8 para su uso en la prevención de una infección de *Neisseria*.
10. La composición inmunogénica de la reivindicación 8 para su uso como un medicamento.
11. Un vector que comprende el ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 5-7.
12. Una célula hospedadora transformada con el vector de la reivindicación 11.