

OZET**5 MODİFİYE MENİNGOKOKAL FHBP POLİPEPTİDLERİ**

Buluş sahipleri, meningokokal fHbp varyant 2 ve varyant 3 içinde, bu varyantların özelliklerini geliştirmek maksadıyla modifiye edilebilecek olan artıklar belirleyip tanımlamışlardır.

10

15

20

25

İSTEMLER

1. SEKANS KOD NO.: 5 ile en az %80 oranında sekans özdeşliğine sahip olan bir amino asit sekansı içeren bir polipeptid olup, burada (a) amino asit sekansı SEKANS KOD NO.: 5'ten SEKANS KOD NO.: 5'teki 123 ve 240 numaralı artıklar bakımından farklıdır; (b) polipeptid, bir insana uygulama yapıldıktan sonra, SEKANS KOD NO.: 4'ten oluşan bir polipeptidi algılayıp tanıyabilen antikorlar ortaya çıkmasını sağlayabilir; (c) polipeptid, SEKANS KOD NO.: 4'ten oluşan bir polipeptitten daha yüksek bir stabiliteye sahiptir; ve (d) polipeptid, SEKANS KOD NO.: 4'ten oluşan bir polipeptide kıyasla insan fH'sine yönelik daha düşük bir afiniteye sahiptir.
2. İstem 1'e uygun polipeptid olup, burada amino asit sekansı SEKANS KOD NO.: 5'ten SEKANS KOD NO.: 5'teki 32 numaralı artık bakımından da farklıdır, örneğin SEKANS KOD NO.: 47 amino asit sekansını içerir, tercihen SEKANS KOD NO.: 5'ten farklı olarak S32V, L123R ve E240A substitüsyonlarına sahiptir, örneğin SEKANS KOD NO.: 50 sekansını içerir..
3. SEKANS KOD NO.: 17 ile en az %80 oranında sekans özdeşliğine sahip olan bir amino asit sekansı içeren bir polipeptid olup, burada (a) amino asit sekansı SEKANS KOD NO.: 17'den SEKANS KOD NO.: 17'deki 126 ve 243 numaralı artıklar bakımından farklıdır; (b) polipeptid, bir insana uygulama yapıldıktan sonra, SEKANS KOD NO.: 40'tan oluşan

- 5 bir polipeptidi algılayıp tanıyabilen antikorların ortaya çıkmasını sağlayabilir; (c) polipeptid, SEKANS KOD NO.: 40'tan oluşan bir polipeptidden daha yüksek bir stabiliteye sahiptir; ve (d) polipeptid, SEKANS KOD NO.: 40'tan oluşan bir polipeptide kıyasla insan fH'sine yönelik daha düşük bir afiniteye sahiptir.
- 10 4. İstem 3'e uygun polipeptid olup, burada amino asit sekansı SEKANS KOD NO.: 17'den SEKANS KOD NO.: 17'deki 32 numaralı artık bakımından da farklıdır, örneğin SEKANS KOD NO.: 48 amino asit sekansını içerir.
- 15 5. İstem 3 veya istem 4'e uygun polipeptid olup, SEKANS KOD NO.: 17'den farklı olarak S32V, L126R ve E243A substitüsyonlarına sahiptir, örneğin SEKANS KOD NO.: 51 sekansını içerir.
- 20 6. Aşağıda belirtilenleri içeren bir polipeptid: SEKANS KOD NO.: 47 ile en az %90 oranında sekans özdeşliğine sahip olan bir amino asit sekansı, burada SEKANS KOD NO.: 47'e kıyasla 123 numaralı artık, lösin değildir ve 240 numaralı artık, glutamat değildir; ve burada (i) SEKANS KOD NO.: 4'e kıyasla polipeptid daha yüksek stabiliteye ve fH'ye yönelik daha düşük afiniteye sahiptir; ve (ii) polipeptid, bir insana uygulandığında, 25 bir v2 fHbp eksprese eden bir meningokoka karşı bakterisidal olan bir antikor cevabının ortaya çıkmasını sağlayabilir, veya:

- 5'e varan sayıda tek amino asit substitüsyonu ile modifiye edilmiş SEKANS KOD NO.: 47 amino asit sekansı, ancak şu şartla ki, (i) 123 numaralı artık, lösin değildir, (ii) 240 numaralı artık, glutamat değildir, (iii) yabancı tip sekansa, örneğin
- 5 SEKANS KOD NO.: 4'e kıyasla polipeptid daha yüksek stabiliteye sahiptir ve fH'ye yönelik daha düşük afiniteye sahiptir, (iv) polipeptid, bir insana uygulandığında, bir v2 fHbp eksprese eden bir meningokoka karşı bakterisidal olan bir antikor cevabının ortaya çıkmasını sağlayabilir.
- 10
7. İstem 6'ya uygun polipeptid olup, burada SEKANS KOD NO.: 47'ye kıyasla 32 numaralı artık, serin değildir.
8. Aşağıda belirtilenleri içeren bir polipeptid: SEKANS KOD NO.: 48 ile en az %90 oranında sekans özdeşliğine sahip olan
- 15 bir amino asit sekansı, burada SEKANS KOD NO.: 48'e kıyasla 126 numaralı artık, lösin değildir ve 243 numaralı artık, glutamat değildir; ve burada (i) SEKANS KOD NO.: 40'a kıyasla polipeptid daha yüksek stabiliteye ve fH'ye yönelik daha düşük afiniteye sahiptir; ve (ii) polipeptid, bir insana
- 20 uygulandığında, bir v3 fHbp eksprese eden bir meningokoka karşı bakterisidal olan bir antikor cevabının ortaya çıkmasını sağlayabilir,
- veya:
- 5'e varan sayıda tek amino asit substitüsyonu ile modifiye edilmiş SEKANS KOD NO.: 48 amino asit sekansı, ancak şu
- 25 şartla ki, (i) 126 numaralı artık, lösin değildir, (ii) 243 numaralı artık, glutamat değildir, (iii) yabancı tip sekansa, örneğin SEKANS KOD NO.: 40'a kıyasla polipeptid daha yüksek

stabiliteye sahiptir ve fH'ye yönelik daha düşük afiniteye sahiptir, (iv) polipeptid, bir insana uygulandığında, bir v3 fHbp eksprese eden bir meningokoka karşı bakterisidal olan bir antikor cevabının ortaya çıkmasını sağlayabilir.

5

9. İstem 8'e uygun polipeptid olup, burada SEKANS KOD NO.: 48'e kıyasla 32 numaralı artık, serin değildir.

10. 10. Aşağıda belirtilenleri içeren bir füzyon polipeptidi: (i) istemler 1, 2, 6 ve 7'den herhangi birinde tanımlandığı gibi olan bir polipeptid; ve (ii) istemler 3, 4, 5, 8 ve 9'dan herhangi birinde tanımlandığı gibi olan bir polipeptid.

15 11. (a) Bir insana uygulandığında, hem bir v2 fHbp eksprese eden bir meningokoka hem de bir v3 fHbp eksprese eden bir meningokoka karşı bakterisidal olan bir antikor cevabının ortaya çıkmasını sağlayabilecek olan; (b) SEKANS KOD NO.: 4'ten oluşan bir polipeptide kıyasla daha yüksek stabiliteye ve insan fH'sine yönelik daha düşük afiniteye sahip olan; (c) 20 SEKANS KOD NO.: 40'tan oluşan bir polipeptide kıyasla daha yüksek stabiliteye ve insan fH'sine yönelik daha düşük afiniteye sahip olan bir füzyon polipeptidi olup, burada polipeptid şunları içerir: (I) aşağıda belirtilenler arasından seçilen bir birinci amino asit sekansı: (a) SEKANS KOD NO.: 5 ile en az %80 25 oranında sekans özdeşliğine sahip olan ve/veya SEKANS KOD NO.: 5'in bir fragmanını içeren bir amino asit sekansı; burada amino asit sekansı SEKANS KOD NO.: 5'ten SEKANS KOD NO.: 5'teki L123 ve E240 (ve isteğe bağlı olarak S32) artıkları

bakımından farklıdır; (b) SEKANS KOD NO.: 47 ile en az %90 oranında sekans özdeşliğine sahip olan bir amino asit sekansı, burada SEKANS KOD NO.: 47'ye kıyasla (i) 123 numaralı artık lösin değildir, (ii) 240 numaralı artık, glutamat değildir, (iii) isteğe bağlı olarak 32 numaralı artık, serin değildir; ve isteğe bağlı olarak 5'e varan sayıda tek amino asit değişikliği (yani 1, 2, 3, 4 veya 5 adet tek amino asit substitüsyonu, delesyonu ve/veya insersiyonu) ile modifiye edilmiş olan SEKANS KOD NO.: 47 veya SEKANS KOD NO.: 50 amino asit sekansı, burada (i) isteğe bağlı olarak 32 numaralı artık, serin değildir, (ii) 123 numaralı artık, lösin değildir ve (iii) 240 numaralı artık, glutamat değildir; ve (II) aşağıda belirtilenler arasından seçilen bir ikinci amino asit sekansı: (a) SEKANS KOD NO.: 17 ile en az %80 oranında sekans özdeşliğine sahip olan ve/veya SEKANS KOD NO.: 17'nin bir fragmanını içeren bir amino asit sekansı; burada (b) amino asit sekansı SEKANS KOD NO.: 17'den SEKANS KOD NO.: 17'deki L126 ve E243 (ve isteğe bağlı olarak S32) artıkları bakımından farklıdır; (b) SEKANS KOD NO.: 48 ile en az %90 oranında sekans özdeşliğine sahip olan bir amino asit sekansı, burada (i) 126 numaralı artık, lösin değildir, (ii) 243 numaralı artık, glutamat değildir, (iii) isteğe bağlı olarak 32 numaralı artık, serin değildir; veya isteğe bağlı olarak 5'e varan sayıda tek amino asit değişikliği (yani 1, 2, 3, 4 veya 5 adet tek amino asit substitüsyonu, delesyonu ve/veya insersiyonu) ile modifiye edilmiş olan SEKANS KOD NO.: 48 veya SEKANS KOD NO.: 51 amino asit sekansı, burada (i) 32 numaralı artık, herhangi bir amino asittir, isteğe bağlı olarak

serin değildir, (ii) 126 numaralı artık, lösün değildir ve (iii) 243 numaralı artık, glutamat değildir.

- 5
10
- 12.** İstem 11'e uygun füzyon polipeptidi olup, burada ya (A) birinci amino asit sekansı SEKANS KOD NO.: 47 (örneğin SEKANS KOD NO.: 50)'dir ve ikinci amino asit sekansı SEKANS KOD NO.: 48 (örneğin SEKANS KOD NO.: 51)'dir ya da (B) birinci amino asit sekansı SEKANS KOD NO.: 31 (örneğin SEKANS KOD NO.: 45)'dir ve ikinci amino asit sekansı SEKANS KOD NO.: 32 (örneğin SEKANS KOD NO.: 44)'dür.
- 15
20
25
- 13.** İstemler 11 ilâ 13'ten herhangi birine uygun füzyon polipeptidi olup, bir v1 fHbp sekansı da içerir, burada polipeptid, bir insana uygulandığında, bir v1 fHbp eksprese eden bir meningokoka, bir v2 fHbp eksprese eden bir meningokoka ve bir v3 fHbp eksprese eden bir meningokoka karşı bakterisidal olan bir antikor cevabının ortaya çıkmasını sağlayabilir ve burada isteğe bağlı olarak, v1 fHbp sekansı SEKANS KOD NO.: 48'den oluşan bir meningokok polipeptidine kıyasla kendisini insan fH'sine yönelik daha düşük bir afiniteye sahip kılan bir mutasyon içerir, örneğin burada v1 fHbp sekansı SEKANS KOD NO.: 49 veya 52 amino asit sekansına sahiptir, burada füzyon polipeptidi tercihen SEKANS KOD NO.: 27, SEKANS KOD NO.: 28, SEKANS KOD NO.: 29 veya SEKANS KOD NO.: 30 amino asit sekansını içerir.
- 14.** İstemler 1-9'a uygun polipeptidler ve istemler 10-13'e uygun füzyon polipeptidleri arasından seçilen bir polipeptid ve bir

farmasötik açıdan kabul edilebilir taşıyıcı içeren, tercihen ayrıca bir adjuvan da içeren bir immünojenik bileşim.

- 5 **15.** İstem 14'e uygun immünojenik bileşim olup, bir insanda bir antikor cevabı ortaya çıkarmak maksatlı kullanım içindir.

10

15

20

25

25059

TARİFNAME**MODİFİYE MENİNGOKOKAL FHBP POLİPEPTİDLERİ**

5

TEKNİK ALAN

Bu buluş, protein mühendisliği alanı hakkındadır ve özel olarak ilgili olduğu unsur, faydalı bir aşı immünojeni olarak bilinen meningokokal faktör H bağlanma proteindir (fHbp).

10

ARKA PLAN

Neisseria meningitidis, insan popülasyonunun yaklaşık %10'unda üst solunum yolunu kolonize eden bir Gram-negatif kapsüllü bakteridir. A, C, W135 ve Y serogruplarına yönelik konjugat aşıları mevcuttur; bununla birlikte, B serogrubuna karşı genel olarak koruma sağlamak için istifade edilebilecek tek aşı, 2013 senesinde onay almış olan BEXSERO™ ürünüdür.

20

BEXSERO™ ürününde yer alan koruyucu immünojenlerden biri, protein '741' (1 numaralı referansta SEKANS KOD NO.: 2536; burada SEKANS KOD NO.: 1), 'NMB1870', 'GNA1870' [2-4], 'P2086', 'LP2086' veya 'ORF2086' [5-7] adıyla da bilinen fHbp'dir. Bu proteinin üç boyutlu yapısı bilinmemekte olup [8, 9], proteinde kısa bir bağlayıcı ile bağlı iki β -fıçı bulunmaktadır. Bu proteinin meningokokal aşılardaki koruyucu etkinliği birçok yayında rapor

25

edilmiştir, örneğin bkz: 10-14 numaralı referanslar. FHbp lipoproteini bütün serogruplar genelinde muhtelif suşlarda eksprese olur, fHbp sekansları üç varyanta ayrılmışlardır [2] (burada v1, v2 ve v3 olarak anılmaktadırlar) ve bu varyantlardan belirli birine karşı oluşturulan serumun genel olarak o varyantı eksprese eden bütün suşlara karşı bakterisidal olduğu, fakat diğer iki varyanttan birini eksprese eden suşlara karşı aktif olmadığı, başka bir deyişle varyant-içi çapraz-korumanın söz konusu olduğu, ancak varyantlar-arası çapraz-korumanın söz konusu olmadığı (bazı v2 ve v3 çapraz-reaktivite durumları dışında) tespit edilmiştir.

Familyalar-arası çapraz-reaktiviteyi artırmak için, fHbp sekansı bahsi geçen üç varyantın hepsine karşı ayrı spesifisiteye sahip olacak şekilde değiştirilmiştir [15]. FHbp'nin sideroforlarla [16] ve insan faktörü H [17-25] ile etkileşimini ortadan kaldırmak için de protein mühendisliğine başvurulmuştur. Bahsi geçen üç varyant için de fH'nin etkileşiminin bozulduğu rapor edilmiştir ve bunun daha üstün bir aşı immünojeni elde etmeyi sağlayacağı varsayılmaktadır [22, 26]. Fakat 23 ve 24 numaralı referanslarda v2 polipeptidlerine istinaden, fH-bağlanımı bozulmuş olan mutantlarda da görülen bir içkin instabilite rapor edilmektedir. Bu instabilitenin N-terminal β -fıçı domaininden kaynaklandığı düşünülmekte olup, 23 numaralı referansta bu fıçıda yapılacak her türlü substitüsyonun instabiliteyi artırabileceğine dair uyarıda bulunmaktadır. 27 numaralı referansta, söz konusu v2 sekanslarının stabilitesini kuvvetlendirme amaçlı mutasyonlar açıklanmaktadır.

Bu buluşun hedeflerinden biri, geliştirilmiş özelliklere sahip olan fHbp v2 ve v3 mutantları ortaya koymaktır.

BULUŞUN ÖZETİ

5

Bu buluş, bir özelliğine göre, SEKANS KOD NO.: 5 ile en az %80 oranında sekans özdeşliğine sahip olan bir amino asit sekansı içeren bir polipeptid ortaya koymakta olup, burada bahsi geçen amino asit sekansı SEKANS KOD NO.: 5'ten SEKANS KOD NO.: 5'teki 123 ve
10 240 numaralı artıklar bakımından farklıdır ve polipeptid, bir insana uygulama yapıldıktan sonra, SEKANS KOD NO.: 4'ten oluşan bir polipeptidi algılayıp tanıyabilen antikorlar ortaya çıkmasını sağlayabilir.

15 Buluşun bir diğer özelliği, SEKANS KOD NO.: 5 ile en az %80 oranında sekans özdeşliğine sahip olan bir amino asit sekansı içeren bir polipeptid ile ilgili olup, burada bahsi geçen amino asit sekansı SEKANS KOD NO.: 5'ten SEKANS KOD NO.: 5'teki 32, 123 ve 240
20 numaralı artıklar bakımından farklıdır ve polipeptid, bir insana uygulama yapıldıktan sonra, SEKANS KOD NO.: 4'ten oluşan bir polipeptidi algılayıp tanıyabilen antikorlar ortaya çıkmasını sağlayabilir.

25 Buluşun bir diğer özelliği, SEKANS KOD NO.: 17 ile en az %80 oranında sekans özdeşliğine sahip olan bir amino asit sekansı içeren bir polipeptid ile ilgili olup, burada bahsi geçen amino asit sekansı SEKANS KOD NO.: 17'den SEKANS KOD NO.: 17'deki 126 ve 243 numaralı artıklar bakımından farklıdır ve polipeptid, bir insana

uygulama yapıldıktan sonra, SEKANS KOD NO.: 40'tan oluşan bir polipeptidi algılayıp tanıyabilen antikorlar ortaya çıkmasını sağlayabilir.

- 5 Buluşun bir diğer özelliği, SEKANS KOD NO.: 17 ile en az %80 oranında sekans özdeşliğine sahip olan bir amino asit sekansı içeren bir polipeptid ile ilgili olup, burada bahsi geçen amino asit sekansı SEKANS KOD NO.: 17'den SEKANS KOD NO.: 17'deki 13, 126 ve 243 numaralı artıklar bakımından farklıdır ve polipeptid, bir insana
- 10 uygulama yapıldıktan sonra, SEKANS KOD NO.: 40'tan oluşan bir polipeptidi algılayıp tanıyabilen antikorlar ortaya çıkmasını sağlayabilir.

- Buluşun bir diğer özelliği, SEKANS KOD NO.: 47 ile en az %90
- 15 oranında sekans özdeşliğine sahip olan bir amino asit sekansı içeren bir polipeptid ile ilgili olup, burada SEKANS KOD NO.: 47'den farklı olarak 123 numaralı artık lösin değildir ve 240 numaralı artık glutamat değildir ve burada bir insana uygulama yapıldığında polipeptid bir v2 fHbp eksprese eden bir meningokoka karşı bakterisidal bir antikör
- 20 cevabı ortaya çıkmasını sağlayabilir.

- Buluşun bir diğer özelliği, SEKANS KOD NO.: 47 ile en az %90 oranında sekans özdeşliğine sahip olan bir amino asit sekansı içeren bir polipeptid ile ilgili olup, burada SEKANS KOD NO.: 47'den farklı
- 25 olarak 32 numaralı artık serin değildir, 123 numaralı artık lösin değildir ve 240 numaralı artık glutamat değildir ve burada bir insana uygulama yapıldığında polipeptid bir v2 fHbp eksprese eden bir

meningokoka karşı bakterisidal bir antikor cevabı ortaya çıkmasını sağlayabilir.

5 Buluşun bir diğer özelliği, SEKANS KOD NO.: 48 ile en az %90 oranında sekans özdeşliğine sahip olan bir amino asit sekansı içeren bir polipeptid ile ilgili olup, burada SEKANS KOD NO.: 48'den farklı olarak 126 numaralı artık lösin değildir ve 243 numaralı artık glutamat değildir ve burada bir insana uygulama yapıldığında polipeptid bir v3 fHbp eksprese eden bir meningokoka karşı bakterisidal bir antikor
10 cevabı ortaya çıkmasını sağlayabilir.

Buluşun bir diğer özelliği, SEKANS KOD NO.: 48 ile en az %90 oranında sekans özdeşliğine sahip olan bir amino asit sekansı içeren bir polipeptid ile ilgili olup, burada SEKANS KOD NO.: 48'den farklı
15 olarak 32 numaralı artık serin değildir, 126 numaralı artık lösin değildir ve 243 numaralı artık glutamat değildir ve burada bir insana uygulama yapıldığında polipeptid bir v3 fHbp eksprese eden bir meningokoka karşı bakterisidal bir antikor cevabı ortaya çıkmasını sağlayabilir.

20 Buluşun bir diğer özelliği, bir insana uygulandıklarında hem bir v2 fHbp eksprese eden bir meningokoka hem de bir v3 fHbp eksprese eden bir meningokoka karşı bakterisidal olan bir antikor cevabı ortaya çıkmasını sağlayabilen füzyon polipeptidleri ile ilgilidir.

25 Buluşun bir diğer özelliği, buluşa uygun bir polipeptid veya füzyon polipeptidi ve yanı sıra bir farmasötik açıdan kabul edilebilir taşıyıcı içeren bir immünojenik bileşim ile ilgilidir.

Buluşun bir diğer özelliği, bir insanda bir antikor cevabı ortaya çıkarmak için olan ve söz konusu insana buluşa uygun bir immünojenik bileşimin uygulanmasını içeren bir yöntem ile ilgilidir.

5 ŞEKİLLERE DAİR KISA AÇIKLAMALAR

Şekil 1'de, immobilize fH'ye bağlanan yabani tip v2 fHbp (üst çizgi), v2 E266 mutanı (alt çizgi) ve v2 S58V/L149R mutanına (orta çizgi) ilişkin SPR cevapları gösterilmektedir. Y-ekseninde bağl birimler, x-ekseninde ise zaman (saniye cinsinden; 0, numune enjeksiyonunun yapıldığı zaman noktasını temsil etmektedir).

Şekil 2'de, yabani tip ve S58V/L149R mutanı v2 fHbp'ye ilişkin elde edilen DSC sonuçları gösterilmektedir. C-terminal domain mutasyondan etkilenmemiştir, fakat N-terminal domainin T_m 'si $> 20^\circ\text{C}$ kadar artmıştır (okla işaretlenmiştir). Y-ekseninde C_p (kcal/mol/ $^\circ\text{C}$), x-ekseninde ise sıcaklık ($^\circ\text{C}$) gösterilmektedir.

Şekil 3'te, yabani tip ve E266A mutanı v2 fHbp'ye ilişkin elde edilen DSC sonuçları gösterilmektedir. N-terminal geçiş mutantta ortadan kaybolmuş, fakat C-terminal domainin T_m 'si $> 16^\circ\text{C}$ kadar artmıştır.

Şekil 4'te, 'yabani tip' (üst çizgi, kesikli) ve 'SNB' mutanı (alt çizgi, düz) v2-v3-v1 fHbp füzyon polipeptidlerinin SPR cevapları gösterilmektedir.

Şekil 5'te, (A) 'yabani tip' ve (B) 'SNB mutanı' v2-v3-v1 fHbp füzyon polipeptidlerine ilişkin elde edilen DSC sonuçları gösterilmektedir.

Şekil 6'da, yabancı tip (üst) olan veya çeşitli mutasyonlar barındıran v3 fHbp'nin SPR cevabı gösterilmektedir.

Şekil 7'de, S58 ve L149 mutasyonlarıyla fHbp stabilize edildikten sonra faktör H'nin yokluğunda X-ışını kristalografisi ile belirlenen v2 (Şekil 7a) ve v3 (Şekil 7b) fHbp yapıları gösterilmektedir.

Şekil 8'de, Western blot ile problanan E. coli ekstraktlarında 'yabancı tip' füzyon (SEKANS KOD NO.: 18) ile stabilize edilmiş bağlanmayan füzyonun (SEKANS KOD NO.: 27) stabiliteyi karşılaştırılmaktadır. Şekil 8a'da, stabilize edilmiş bağlanmayan füzyonun kesik formlarının daha az yaygın oldukları gösterilmektedir. Şekil 8b'de, stabilize edilmiş bağlanmayan füzyonun 'yabancı tip' füzyona kıyasla kimotripsin ile yarılmaya daha az yatkın olduğu gösterilmektedir.

Şekil 9'da, 231 SNB füzyonunun bir şematığı sunulmaktadır.

AYRINTILI AÇIKLAMA

20

V2'de suş 2996'nın tam-boy fHbp'si aşağıda gösterilen amino asit sekansına (SEKANS KOD NO.: 2) sahiptir:

```

MNEFAFCCLSLTAALILTAQSEGGGGVAADIGAGLADALTAPLHEKRSLQSSDTLQGSVREKNE
MLKLAAGGAERTYGGGDSLNTGKLENDKVSREDFIRQIEVDGQLITLESSEFDIYKQDHSAVV
ALQIEKINNEPKIUSLINQRSFLVSGLGGEHTAFNQLPDKAEYHCKAFSSDAGCKLIYTIID
FAAKQCHGKI EHLKTPQQNVELAAAELEADERSHAVILGGETRYGSEERGIYHLALFGDRAQEI
AGSATVFIQEKVHIGIAGFQ

```

25

Matür lipoprotein, SEKANS KOD NO.: 2'nin ilk 19 amino asidini (altı çizili olan kısım; Cys-20 ile başlayan SEKANS KOD NO.: 4) içermez. N-terminal kısım 26 numaralı artığa kadar kesilip (yani poliglisin gerilmesi çıkarılıp, sekansın Val-27 ile başlaması sağlanarak)

5 SEKANS KOD NO.: 5 sekansı temin edilerek elde edilen fHbp'nin bir 'ΔG' formunu ürettiği de bilinmektedir.

V3'te suş M1239'un tam-boy fHbp'si aşağıda gösterilen amino asit sekansına (SEKANS KOD NO.: 3) sahiptir:

10

MNETAFCCLSLITLALILITACSSGGGGSSGGGSVAADIGTGLADALTAPLEHEDEGLKSLTLEIS
 IPQNGTTLTLSAAGAEKTEKAGDKDNLNTGKLNKDKISRFDFVQKIEVDSQTITLASGEFQIY
 KQNHSAVVALQIEKINNPDKTIGSLINQRSELYSGLGGEHTAENQLPGGKAAYHCKAFSSDDPN
 GELHYSIDFTKKQGYGRIEHLKTLQNVLELAALKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLAL
 FGDRADEIAGSATVKIGEKVHEIGIAGKQ

Matür lipoprotein, SEKANS KOD NO.: 3'ün ilk 19 amino asidini (altı çizili olan kısım; SEKANS KOD NO.: 40 elde edilir) içermez ve

15 SEKANS KOD NO.: 3'ün ΔG formu, ilk 31 amino asidi içermez (SEKANS KOD NO.: 17).

Buluş sahipleri, v2 ve v3'e iki farklı mutasyon tipi üzerine çalışmışlardır. Birincisi, SEKANS KOD NO.: 2 ve SEKANS KOD

20 NO.: 3 içerisinde yer alan ve polipeptidin stabilitesini artırmak maksadıyla modifiye edilebilecek olan artıkları belirleyip tanımlamışlardır. İkincisi, insan faktörü H'ye (fH) bağlanımı azaltan artıkları belirleyip tanımlamışlardır. Bu buluş, bahsi geçen her iki mutasyon çeşidini de içeren ve bu sayede geliştirilmiş özelliklere

25 sahip olan fHbp polipeptidlerini teşkil eden mutant fHbp polipeptidleri ile ilgilidir. Daha somut ifade etmek gerekirse, faktör H'ye

bağlanmayan fakat immünojenisiteyi muhafaza eden fHbp mutantları, bunlarla elde edilen antikor cevaplarının fH-bağlanma yerinde veya onun yakınında yer alan epitoplari hedef almalarından dolayı faydalıdırlar. Yabani tip fHbp aşı antijenleri kullanılarak yapılan aşılardan sonra, söz konusu epitoplari faktör H bağlanımından ötürü gölgelenebilirler.

Bu bakımdan en çok ilgi duyulan amino asitler, tam-boy sekanslara (SEKANS KOD NO.: 1 & 3) ve ayrıca ΔG sekanslarına (SEKANS KOD NO.: 5 & 17) göre numaralandırılmış olan aşağıdaki amino asitlerdir:

		Stabilite**		fH bağlanımı
v2	SEKANS KOD NO.: 1	Ser-58	Leu-149	Glu-266
	SEKANS KOD NO.: 5	Ser-32	Leu-123	Glu-240
v3	SEKANS KOD NO.: 3	Ser-63	Leu-157	Glu-274
	SEKANS KOD NO.: 17	Ser-32	Leu-126	Glu-243
** Bu artıklardan yalnızca biri mutasyona uğratılacaksa, o artığın lösün olması tercih edilir.				

15 **Mutant v2 fHbp**

Dolayısıyla bu buluş, birinci özelliğine göre, bir mutant fHbp v2 amino asit sekansı içeren bir polipeptid ortaya koymakta olup, burada: (a) amino asit sekansı SEKANS KOD NO.: 5 ile en az %k oranında sekans özdeşliğine sahiptir ve/veya SEKANS KOD NO.: 5'in bir

fragmanını içerir; bununla birlikte (b) amino asit sekansı SEKANS KOD NO.: 5'ten L123 ve E240 numaralı artıklar (ve isteğe bağlı olarak S32 numaralı artık) (amino asitlerin numaralandırması SEKANS KOD NO.: 5'e göre yapılmıştır) bakımından farklıdır.

5

Yukarıda açıklanan (a) özelliğinin bir fragman ile ilgili olduğu durumda, bu fragman (b)'de listelenen iki (veya isteğe bağlı olarak üç) artığı içerecektir, fakat bu artıklar SEKANS KOD NO.: 5'teki mütakabil pozisyonlara kıyasla farklı olacaklardır. Bir mutant fHbp v2 amino asit sekansının SEKANS KOD NO.: 5 ile en az %k oranında sekans özdeşliğine sahip olması ve SEKANS KOD NO.: 5'in bir dizi fragmanını içermesi mümkün olup, burada söz konusu fragmanlardan her biri en az 7 amino asit uzunluğundadır. Bu fragmanlar, normalde SEKANS KOD NO.: 5'ten en az bir adet epitopu içereceklerdir. FHbp'ye istinaden epitop tanıma ve haritalama çalışmaları yapılmıştır [11; 28-32].

Yukarıda bahsi geçen k değeri, 80, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 ve daha yüksek değerler arasından seçilebilir. Tercihen 90 (yani mutant fHbp v2 amino asit sekansının SEKANS KOD NO.: 5 ile en az %90 oranında özdeşliğe sahip olması) ve daha çok tercihen 95'tir.

Polipeptid, uygun bir konakçı hayvana (örneğin bir fare veya insan) uygulama yapıldıktan sonra, SEKANS KOD NO.: 4'ten oluşan bir yabancı tip meningokokal polipeptidi algılayıp tanıyabilen antikolar ortaya çıkmasını sağlayabilir. Bu antikolar arasında, bir v1 veya v3 polipeptidini algılayıp tanımayan (örneğin SEKANS KOD NO.:

- 46'dan oluşan bir yabancı tip meningokokal polipeptidi ve SEKANS KOD NO.: 40'tan oluşan bir yabancı tip meningokokal polipeptidi algılayıp tanımayacak olan) bazı antikorlar bulunacaktır, fakat bunlarla birlikte söz konusu antikorlar arasında v1 ve/veya v3 polipeptidleri ile çapraz-reaksiyona giren bazı antikorlar da bulunabilir. İdeal duruma göre, bu antikorlar, bir v2 fHbp eksprese eden bir meningokokal suşa karşı, örneğin M2091 suşuna karşı bakterisidal olan antikorları teşkil ederler (aşağıya bakınız).
- 5
- 10 Polipeptid, aynı deneysel koşullar altında, (b)'deki sekans farklılıklarının söz konusu olmadığı aynı polipeptidden daha yüksek bir stabiliteye, örneğin SEKANS KOD NO.: 4'ten oluşan bir yabancı tip meningokokal polipeptidden daha yüksek bir stabiliteye sahiptir. Stabilitede sağlanan artış, örneğin 33 & 34 numaralı referanslarda tartışıldığı gibi diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC) kullanılarak değerlendirilebilir. DSC daha önceden v2 fHbp'nin stabilitesini değerlendirmek için kullanılmıştır [24]. DSC ile stabilite değerlendirmesi için uygun koşullar olarak, 100-200 mM NaCl (örneğin 150 mM) bulunan ve pH seviyesi 6-8 (örneğin 7-7,5) aralığında olan bir tamponlu çözeltide (örneğin 25 mM Tris) 20 µM polipeptidin kullanılması gösterilebilir.
- 15
- 20

Stabilitedeki artışın en az 5°C, örneğin en az 10°C, 15°C, 20°C, 25°C, 30°C, 35°C veya daha fazla olması idealdir. Bu sıcaklıklar, termal geçiş orta noktasında (T_m) DSC ile yapılan değerlendirmeye göre meydana gelen artışa atıf yaparlar. Yabancı-tip fHbp açılma sırasında iki DSC piki (biri N-terminal domaine ve diğer C-terminal domaine ilişkindir) göstermektedir ve bu buluşa konu olan bir polipeptidde bu

25

domainlerden her ikisi de varsa, artış, N-terminal domainin stabilitesine ilişkindir ve yabani tip v2 sekanslarıyla 40°C'nin altında olması dahi mümkündür [24] (diğer yandan C-terminal domainler 80°C veya daha yüksek bir T_m sergileyebilirler). Dolayısıyla buluşa konu olan mutant fHbp v2 amino asit sekansının T_m'si en az 45°C, 5 örneğin $\geq 50^\circ\text{C}$, $\geq 55^\circ\text{C}$, $\geq 60^\circ\text{C}$, $\geq 65^\circ\text{C}$, $\geq 70^\circ\text{C}$, $\geq 75^\circ\text{C}$ ve hatta $\geq 80^\circ\text{C}$ olan bir N-terminal domaine sahip olması tercih edilir.

Polipeptid, bu stabilite artışının yanı sıra, aynı deneysel koşullar altında, (b)'deki sekans farklılıklarının söz konusu olmadığı aynı polipeptide kıyasla insan fH'sine yönelik daha düşük bir afiniteye, 10 örneğin SEKANS KOD NO.: 4'ten oluşan bir yabani tip meningokokal polipeptide kıyasla daha düşük bir afiniteye sahiptir. Afinite bozulması, immobilize insan fH'si ile, örneğin 18 ve 21-24 numaralı referanslarda açıklandığı gibi yüzey plazmon rezonansı (SPR) kullanılarak kantitatif olarak değerlendirilebilir. En az 10 kat ve 15 ideal olanı en az 100 kat ölçüsünde bir afinite düşüşü (yani ayrışma sabiti K_D'de artış) sağlanması tercih edilir.

20 Buluşun bazı yapılarında, polipeptid, SEKANS KOD NO.: 5 kesilerek elde edilebilir. SEKANS KOD NO.: 5'te yabani tip matür sekansa kıyasla N-terminal kısımdaki poli-glisin sekansına kadar olan ve onu da içine alan bölge zaten kesiktir (SEKANS KOD NO.: 4 ile 5'i karşılaştırmamız), fakat SEKANS KOD NO.: 5 buna ek olarak C- 25 terminal kısımdan da kesilebilir ve/veya N-terminal kısımdan biraz daha kesilebilir.

Mutant v3 fHbp

Bu buluş, ikinci özelliğine göre, bir mutant fHbp v3 amino asit sekansı içeren bir polipeptid ortaya koymakta olup, burada: (a) amino asit sekansı SEKANS KOD NO.: 17 ile en az %j oranında sekans özdeşliğine sahiptir ve/veya SEKANS KOD NO.: 17'nin bir fragmanını içerir; bununla birlikte (b) amino asit sekansı SEKANS KOD NO.: 17'den L126 ve E243 numaralı artıklar (ve isteğe bağlı olarak S32 numaralı artık) (amino asitlerin numaralandırması SEKANS KOD NO.: 17'ye göre yapılmıştır) bakımından farklıdır.

Yukarıda açıklanan (a) özelliğinin bir fragman ile ilgili olduğu durumda, bu fragman (b)'de listelenen iki (veya isteğe bağlı olarak üç) artığı içerecektir, fakat bu artıklar SEKANS KOD NO.: 17'deki mütakabil pozisyonlara kıyasla farklı olacaklardır. Bir mutant fHbp v3 amino asit sekansının SEKANS KOD NO.: 17 ile en az %j oranında sekans özdeşliğine sahip olması ve SEKANS KOD NO.: 17'nin bir dizi fragmanını içermesi mümkün olup, burada söz konusu fragmanlardan her biri en az 7 amino asit uzunluğundadır. Bu fragmanlar, normalde SEKANS KOD NO.: 17'den en az bir adet epitopu içereceklerdir. FHbp'ye istinaden epitop tanıma ve haritalama çalışmaları yapılmıştır [11; 28-32].

Yukarıda bahsi geçen k değeri, 80, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 ve daha yüksek değerler arasından seçilebilir. Tercihen 90 (yani mutant fHbp v3 amino asit sekansının SEKANS KOD NO.: 17 ile en az %90 oranında özdeşliğe sahip olması) ve daha çok tercihen 95'tir.

- Polipeptid, uygun bir konakçı hayvana (örneğin bir fare veya insan) uygulama yapıldıktan sonra, SEKANS KOD NO.: 40'tan oluşan bir yabancı tip meningokokal polipeptidi algılayıp tanıyabilen antikolar ortaya çıkmasını sağlayabilir. Bu antikolar arasında, bir v1 veya v2 polipeptidini algılayıp tanımayan (örneğin SEKANS KOD NO.: 46'dan oluşan bir yabancı tip meningokokal polipeptidi ve SEKANS KOD NO.: 4'ten oluşan bir yabancı tip meningokokal polipeptidi algılayıp tanımayacak olan) bazı antikolar bulunacaktır, fakat bunlarla birlikte söz konusu antikolar arasında v1 ve/veya v2 polipeptidleri ile çapraz-reaksiyona giren bazı antikolar da bulunabilir. İdeal duruma göre, bu antikolar, bir v3 fHbp ekspres eden bir meningokokal suşa karşı, örneğin M01-240355 suşuna karşı bakterisidal olan antikoları teşkil ederler (aşağıya bakınız).
- 15 Polipeptid, aynı deneysel koşullar altında, (b)'deki sekans farklılıklarının söz konusu olmadığı aynı polipeptidden daha yüksek bir stabiliteye, örneğin SEKANS KOD NO.: 40'tan oluşan bir yabancı tip meningokokal polipeptidden daha yüksek bir stabiliteye sahiptir, stabilitede sağlanan artış, örneğin 33 & 34 numaralı referanslarda tartışıldığı gibi diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC) kullanılarak değerlendirilebilir. DSC daha önceden v3 fHbp'nin stabilitesini değerlendirmek için kullanılmıştır [23]. DSC ile stabilite değerlendirmesi için uygun koşullar olarak, 100-200 mM NaCl (örneğin 150 mM) bulunan ve pH seviyesi 6-8 (örneğin 7-7,5) aralığında olan bir tamponlu çözeltide (örneğin 25 mM Tris) 20 µM polipeptidin kullanılması gösterilebilir.

- Stabilitedeki artışın en az 5°C, örneğin en az 10°C, 15°C, 20°C, 25°C, 30°C, 35°C veya daha fazla olması idealdir. Bu sıcaklıklar, termal geçiş orta noktasında (T_m) DSC ile yapılan değerlendirmeye göre meydana gelen artışa atıf yaparlar. Yabani-tip fHbp açılma sırasında
- 5 iki DSC piki (biri N-terminal domaine ve diğer C-terminal domaine ilişkindir) göstermektedir ve bu buluşa konu olan bir polipeptidde bu domainlerden her ikisi de varsa, artış, N-terminal domainin stabilitesine ilişkindir ve yabani tip v3 sekanslarıyla 60°C civarında veya daha az olması mümkündür [24] (diğer yandan C-terminal
- 10 domainler 80°C veya daha yüksek bir T_m sergileyebilirler). Dolayısıyla buluşa konu olan mutant fHbp v3 amino asit sekansının T_m'si en az 65°C, örneğin $\geq 70^\circ\text{C}$, $\geq 75^\circ\text{C}$ ve hatta $\geq 80^\circ\text{C}$ olan bir N-terminal domaine sahip olması tercih edilir.
- 15 Polipeptid, bu stabilite artışının yanı sıra, aynı deneysel koşullar altında, (b)'deki sekans farklılıklarının söz konusu olmadığı aynı polipeptidde kıyasla insan fH'sine yönelik daha düşük bir afiniteye, örneğin SEKANS KOD NO.: 40'tan oluşan bir yabani tip meningokokal polipeptidde kıyasla daha düşük bir afiniteye sahiptir.
- 20 Afinite bozulması, immobilize insan fH'si ile, örneğin 18 ve 21-24 numaralı referanslarda açıklandığı gibi yüzey plazmon rezonansı (SPR) kullanılarak kantitatif olarak değerlendirilebilir. En az 10 kat ve ideal olanı en az 100 kat ölçüsünde bir afinite düşüşü (yani ayrışma sabiti K_D'de artış) sağlanması tercih edilir.
- 25 Buluşun bazı yapılarında, polipeptid, SEKANS KOD NO.: 17 kesilerek elde edilebilir. SEKANS KOD NO.: 17'de yabani tip matür sekansa kıyasla N-terminal kısımdaki poli-glisin sekansına kadar olan

ve onu da içine alan bölge zaten kesiktir (SEKANS KOD NO.: 40 ile 17'yi karşılaştırınız), fakat SEKANS KOD NO.: 17 buna ek olarak C-terminal kısımdan da kesilebilir ve/veya N-terminal kısımdan biraz daha kesilebilir.

5

SEKANS KOD NO.: 5'e ilişkin mutasyonlar

Buluşun birinci özelliği ile ilgili polipeptidler, SEKANS KOD NO.: 5 ile en az %k oranında özdeşliğe sahip olan bir amino asit sekansı içerirler ve/veya SEKANS KOD NO.: 5'in bir fragmanını içerirler. Bununla birlikte, söz konusu amino asit sekansı, SEKANS KOD NO.: 5'ten farklı olarak en azından L123 ve E240 numaralı amino asit artıklarında (ve isteğe bağlı olarak ayrıca S32 numaralı artıktaki) bir modifikasyona sahiptir. Bu artıklar SEKANS KOD NO.: 5'e göre numaralandırılmış olup, nasent yabancı tip sekans (SEKANS KOD NO.: 2) ile eşleştirilmeleri istendiğinde ilgili numaralara 26 eklenmelidir (yani SEKANS KOD NO.: 5'in Ser-32 artığı SEKANS KOD NO.: 2'nin Ser-58 artığıdır) ve matür yabancı tip sekans (SEKANS KOD NO.: 4) ile eşleştirilmeleri istendiğinde ilgili numaralara 7 eklenmelidir (bu uygulama aynı zamanda 25 numaralı referans ile karşılaştırma yapmayı kolaylaştırır).

Belirtilen üç artık silinebilir, fakat bu artıklar tercihen farklı bir amino asit ile substitüe edilirler. Örnek vermek gerekirse, Leu-123, diğer 19 doğada kendiliğinden oluşan artıktan herhangi biri ile substitüe edilebilir. Bir substitüsyon söz konusu ise, buluşun bazı yapılarında mevcut amino asidin yerine getirilen amino asit glisin veya alanin gibi basit bir amino asit olabilir. Başka hallerde ise, mevcut artığın yerine

getirilen amino asit bir konservatif substitüsyonu teşkil edebilir, örneğin aşağıda sayılan dört grup içerisinde yapılı: (1) asidik, yani aspartat, glutamat; (2) bazik, yani lizin, arjinin, histidin; (3) polar olmayan, yani alanin, valin, lösin, izolösin, prolin, fenilalanin, metionin, triptofan; ve (4) yüksüz polar, yani glisin, asparajin, glutamin, sistein, serin, treonin, tirozin. Buluşun başka yapılarında, substitüsyon konservatif değildir.

Belirtilen artıklar için tercih edilen substitüsyonlar şunlardır: S32V; L123R ve E240A.

Stabiliteyi artırma ve polipeptidin fH'ye bağlanma kabiliyetini bozma amacı taşıyan yukarıda bahsi geçen mutasyon(lar)ın yanı sıra, bir polipeptidde, örneğin polipeptidin sideroforlar ile etkileşimini bozma amaçlı bir veya daha fazla sayıda ek mutasyon da bulunabilir. Sideroforlar ile etkileşime giren artıklar, örneğin burada sunulan SEKANS KOD NO.: 5 ile 16 numaralı referanstaki SEKANS KOD NO.: 4'ü hizalayıp sideroforlar ile, örneğin katekolatlar, hidrosamatlar veya karboksilatlar ile etkileşime girebilen artıkları belirleyip tanımlamak suretiyle, 16 ve 35 numaralı referanslarda verilen bilgiler ışığında mutasyona uğratılabilirler.

24 numaralı referansta, v2'deki belirli substitüsyonların fH'ye yönelik afiniteyi artırabilecekleri ve dolayısıyla bu substitüsyonlardan genelde kaçınılmasının gerekli olduğu rapor edilmekte olup, bunların bir örneği SEKANS KOD NO.: 5'teki E85'tir (24 numaralı referansta 157 numaralı artık).

Polipeptidin yabancı tip sekansa (örneğin SEKANS KOD NO.: 4) kıyasla daha yüksek stabiliteye sahip olmasını, fH'ye yönelik daha düşük afiniteye sahip olmasını ve uygun bir memeliye uygulandığında meningokoka karşı bakterisidal olan bir antikor cevabı ortaya
5 çıkarmasını sağlayan başka artıklara yönelik başka mutasyonlar da yapılabilir.

Buluşun birinci özelliği ile ilgili polipeptid, SEKANS KOD NO.: 47'yi içerebilir. SEKANS KOD NO.: 47'de, 32 numaralı artık
10 herhangi bir amino asittir, 123 numaralı artık lösin değildir ve 240 numaralı artık glutamat değildir. Bir diğer seçenek, 32 numaralı artığın serin olmadığı, 123 numaralı artığın lösin olmadığı ve 240 numaralı artığın glutamat olmadığı SEKANS KOD NO.: 39'dur. SEKANS KOD NO.: 47'ye ilişkin tercih edilen bir buluş yapısında, 32
15 numaralı artık valindir, 123 numaralı artık arjinindir ve 240 numaralı artık alanindir (yani SEKANS KOD NO.: 50). SEKANS KOD NO.: 47'ye ilişkin bir diğer tercih edilen buluş yapısında, 32 numaralı artık serindir, 123 numaralı artık arjinindir ve 240 numaralı artık alanindir (yani SEKANS KOD NO.: 53).

20

Buluşun birinci özelliği ile ilgili polipeptid, SEKANS KOD NO.: 31'i içerebilir. SEKANS KOD NO.: 31'de, 32 numaralı artık herhangi bir amino asittir ve 123 numaralı artık lösin değildir. Bir diğer seçenek, 32 numaralı artığın serin olmadığı ve 123 numaralı artığın lösin
25 olmadığı SEKANS KOD NO.: 37'dir. SEKANS KOD NO.: 31'e ilişkin tercih edilen bir buluş yapısında, 32 numaralı artık valindir ve 123 numaralı artık arjinindir (yani SEKANS KOD NO.: 45). SEKANS KOD NO.: 31'e ilişkin bir diğer tercih edilen buluş

yapısında, 32 numaralı artık serindir ve 123 numaralı artık arjinindir (yani SEKANS KOD NO.: 54).

Bir v2 sekansında mutasyon için işaret edilen amino asit artıkları, suş
5 2996'ya ait olan SEKANS KOD NO.: 5'e göre numaralandırılmışlardır. Başka herhangi bir suşa ait olan bir v2 fHbp'deki mütakabil amino asit artıkları, sekans hizalama oluyla kolaylıkla belirlenip ayırt edilebilirler, örneğin bir ikili hizalama algoritması (örneğin aşağıda ayrıntıları verilen Needleman-Wunsch
10 global hizalama algoritması) kullanılarak SEKANS KOD NO.: 5 ile hizalama yapıldığında burada bahsi geçen amino asit ile aynı hizaya gelen bir amino asit olarak tanımlanabilirler. Mütakabil amino asit genelde SEKANS KOD NO.: 5'te görülenle aynı olacaktır (örneğin 32 numaralı artık serin olacaktır), fakat eğer artıklar aynı değilse yapılan
15 hizalama bunu kolayca belirleyecektir.

SEKANS KOD NO.: 17'ye ilişkin mutasyonlar

Buluşun ikinci özelliği ile ilgili polipeptidler, SEKANS KOD NO.: 17
20 ile en az %j oranında özdeşliğe sahip olan bir amino asit sekansı içerirler ve/veya SEKANS KOD NO.: 17'nin bir fragmanını içerirler. Bununla birlikte, söz konusu amino asit sekansı, SEKANS KOD NO.: 17'den farklı olarak en azından L126 ve E243 numaralı amino asit artıklarında (ve isteğe bağlı olarak ayrıca S32 numaralı artıktaki) bir
25 modifikasyona sahiptir. Bu artıklar SEKANS KOD NO.: 17'ye göre numaralandırılmış olup, nasent yabancı tip sekans (SEKANS KOD NO.: 3) ile eşleştirilmeleri istendiğinde ilgili numaralara 31 eklenmelidir (yani SEKANS KOD NO.: 17'nin Ser-32 artığı SEKANS

KOD NO.: 2'nin Ser-63 artığıdır) ve matür yabancı tip sekans (SEKANS KOD NO.: 40) ile eşleştirilmeleri istendiğinde ilgili numaralara 12 eklenmelidir.

- 5 Belirtilen iki (veya üç) artık silinebilir, fakat bu artıklar tercihen farklı bir amino asit ile substitüe edilirler. Örnek vermek gerekirse, Leu-126, diğer 19 doğada kendiliğinden oluşan artıktan herhangi biri ile substitüe edilebilir. Bir substitüsyon söz konusu ise, buluşun bazı yapılarında mevcut amino asidin yerine getirilen amino asit glisin veya alanin gibi basit bir amino asit olabilir. Buluşun başka yapılarında ise, mevcut artığın yerine getirilen amino asit bir konservatif substitüsyonu teşkil edebilir, örneğin aşağıda sayılan dört grup içerisinde yapılır: (1) asidik, yani aspartat, glutamat; (2) bazik, yani lizin, arjinin, histidin; (3) polar olmayan, yani alanin, valin, lösin, izolösin, prolin, fenilalanin, metionin, triptofan; ve (4) yüksüz polar, yani glisin, asparajin, glutamin, sistein, serin, treonin, tirozin. Buluşun başka yapılarında, substitüsyon konservatif değildir.

Belirtilen artıklar için tercih edilen substitüsyonlar şunlardır: S32V; 20 L126R ve E243A.

Stabiliteyi artırma ve polipeptidin fH'ye bağlanma kabiliyetini bozma amacı taşıyan yukarıda bahsi geçen mutasyon(lar)ın yanı sıra, bir polipeptidde, örneğin polipeptidin sideroforlar ile etkileşimini bozma amaçlı bir veya daha fazla sayıda ek mutasyon da bulunabilir. 25 Sideroforlar ile etkileşime giren artıklar, örneğin burada sunulan SEKANS KOD NO.: 17 ile 16 numaralı referanstaki SEKANS KOD NO.: 4'ü hizalayıp sideroforlar ile, örneğin katekolatlar,

hidroksamatlar veya karboksilatlar ile etkileşime girebilen artıkları belirleyip tanımlamak suretiyle, 16 ve 35 numaralı referanslarda verilen bilgiler ışığında mutasyona uğratılabilirler.

- 5 24 numaralı referansta, v3'teki belirli substitüsyonların fH'ye yönelik afiniteyi artıracakları ve dolayısıyla bu substitüsyonlardan genelde kaçınılmasının gerekli olduğu rapor edilmekte olup, bunların bir örneği SEKANS KOD NO.: 17'deki P44'tür (24 numaralı referansta 106 numaralı artık).

10

Polipeptidin yabancı tip sekansa (örneğin SEKANS KOD NO.: 40) kıyasla daha yüksek stabiliteye sahip olmasını, fH'ye yönelik daha düşük afiniteye sahip olmasını ve uygun bir memeliye uygulandığında meningokoka karşı bakterisidal olan bir antikor cevabı ortaya

15 çıkarmasını sağlayan başka artıklara yönelik başka mutasyonlar da yapılabilir.

- Buluşun ikinci özelliği ile ilgili polipeptid, SEKANS KOD NO.: 48'i içerebilir. SEKANS KOD NO.: 48'de, 32 numaralı artık herhangi bir
- 20 amino asittir, 126 numaralı artık lösin değildir ve 243 numaralı artık glutamat değildir. Bir diğer seçenek, 32 numaralı artığın serin olmadığı, 126 numaralı artığın lösin olmadığı ve 243 numaralı artığın glutamat olmadığı SEKANS KOD NO.: 57'dir. SEKANS KOD NO.:
- 25 48'e ilişkin tercih edilen bir buluş yapısında, 32 numaralı artık valindir, 126 numaralı artık arjinindir ve 243 numaralı artık alanindir (yani SEKANS KOD NO.: 51). SEKANS KOD NO.: 48'e ilişkin bir diğer tercih edilen buluş yapısında, 32 numaralı artık serindir, 126

numaralı artık arjinindir ve 243 numaralı artık alanındır (yani SEKANS KOD NO.: 55).

5 Buluşun ikinci özelliği ile ilgili polipeptid, SEKANS KOD NO.: 32'yi içerebilir. SEKANS KOD NO.: 32'de, 32 numaralı artık herhangi bir amino asittir ve 126 numaralı artık lösin değildir. Bir diğer seçenek, 32 numaralı artığın serin olmadığı ve 126 numaralı artığın lösin olmadığı SEKANS KOD NO.: 38'dir. SEKANS KOD NO.: 32'ye ilişkin tercih edilen bir buluş yapısında, 32 numaralı artık valindir ve 10 126 numaralı artık arjinindir (yani SEKANS KOD NO.: 44). SEKANS KOD NO.: 32'ye ilişkin bir diğer tercih edilen buluş yapısında, 32 numaralı artık serindir ve 126 numaralı artık arjinindir (yani SEKANS KOD NO.: 56).

15 Bir v3 sekansında mutasyon için işaret edilen amino asit artıkları, suş M1239'a ait olan SEKANS KOD NO.: 17'ye göre numaralandırılmışlardır. Başka herhangi bir suşa ait olan bir v3 fHbp'deki mütakabil amino asit artıkları, sekans hizalama oluyla kolaylıkla belirlenip ayırt edilebilirler, örneğin bir ikili hizalama 20 algoritması (örneğin aşağıda ayrıntıları verilen Needleman-Wunsch global hizalama algoritması) kullanılarak SEKANS KOD NO.: 17 ile hizalama yapıldığında burada bahsi geçen amino asit ile aynı hizaya gelen bir amino asit olarak tanımlanabilirler. Mütakabil amino asit genelde SEKANS KOD NO.: 17'de görülenle aynı olacaktır (örneğin 25 32 numaralı artık serin olacaktır), fakat eğer artıklar aynı değilse yapılan hizalama bunu kolayca belirleyecektir.

Buluşa konu olan mutant sekanslar

Yukarıda belirtildiği gibi, buluşun birinci özelliği ile ilgili polipeptid SEKANS KOD NO.: 47 veya SEKANS KOD NO.: 37'yi içerebilir ve
5 buluşun ikinci özelliği ile ilgili polipeptid SEKANS KOD NO.: 48 veya SEKANS KOD NO.: 57'yi içerebilir.

Buluşun birinci özelliği ile örtüşen buluşun üçüncü özelliğine göre bu buluş, SEKANS KOD NO.: 47 ile en az %v oranında sekans
10 özdeşliğine sahip olan bir amino asit sekansı içeren bir polipeptid ortaya koyar; ancak şu şartla ki, (i) 32 numaralı artık herhangi bir amino asittir, fakat buluşun bazı yapılarında serin değildir, (ii) 123 numaralı artık lösin değildir, (iii) 240 numaralı artık glutamat değildir,
15 (iv) yabancı tip sekansa, örneğin SEKANS KOD NO.: 4'e kıyasla polipeptid daha yüksek stabiliteye ve fH'ye yönelik daha düşük afiniteye sahiptir ve (v) uygun bir memeliye uygulandığında, bir v2 fHbp eksprese eden bir meningokoka karşı bakterisidal olan bir antikor cevabı ortaya çıkmasını sağlayabilir. Yukarıdaki (i) ilâ (iii)'te geçen artık numaraları, SEKANS KOD NO.: 47'ye dayanmaktadır.

20

Yukarıda bahsi geçen v değeri, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 ve daha yüksek değerler arasından seçilebilir. Tercihen 90 (yani mutant fHbp v2 amino asit sekansının SEKANS KOD NO.: 47 ile en az %90 oranında özdeşliğe sahip olması) ve daha çok tercihen 95'tir.

25

Buluşun ikinci özelliği ile örtüşen buluşun dördüncü özelliğine göre bu buluş, SEKANS KOD NO.: 48 ile en az %w oranında sekans özdeşliğine sahip olan bir amino asit sekansı içeren bir polipeptid

5 ortaya koyar; ancak şu şartla ki, (i) 32 numaralı artık herhangi bir amino asittir, fakat buluşun bazı yapılarında serin değildir, (ii) 126 numaralı artık lösin değildir, (iii) 243 numaralı artık glutamat değildir, (iv) yabancı tip sekansa, örneğin SEKANS KOD NO.: 40'a kıyasla polipeptid daha yüksek stabiliteye ve fH'ye yönelik daha düşük afiniteye sahiptir ve (v) uygun bir memeliye uygulandığında, bir v3 fHbp eksprese eden bir meningokoka karşı bakterisidal olan bir antikör cevabı ortaya çıkmasını sağlayabilir. Yukarıdaki (i) ilâ (iii)'te geçen artık numaraları, SEKANS KOD NO.: 48'e dayanmaktadır.

10

Yukarıda bahsi geçen w değeri, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 ve daha yüksek değerler arasından seçilebilir. Tercihen 90 (yani mutant fHbp v3 amino asit sekansının SEKANS KOD NO.: 48 ile en az %90 oranında özdeşliğe sahip olması) ve daha çok tercihen 95'tir.

15

Buluşun beşinci özelliğine göre bu buluş, 5'e varan sayıda tek amino asit değişikliği (yani 1, 2, 3, 4 veya 5 adet tek amino asit substitüsyonu, delesyonu ve/veya insersiyonu) ile modifiye edilmiş amino asit sekansı SEKANS KOD NO.: 47'yi içeren bir polipeptid
20 ortaya koyar; ancak şu şartla ki, (i) 32 numaralı artık herhangi bir amino asittir, fakat buluşun bazı yapılarında serin değildir, (ii) 123 numaralı artık lösin değildir, (iii) 240 numaralı artık glutamat değildir, (iv) yabancı tip sekansa, örneğin SEKANS KOD NO.: 4'e kıyasla polipeptid daha yüksek stabiliteye ve fH'ye yönelik daha düşük afiniteye sahiptir ve (v) uygun bir memeliye uygulandığında, bir v2
25 fHbp eksprese eden bir meningokoka karşı bakterisidal olan bir antikör cevabı ortaya çıkmasını sağlayabilir.

- Buluşun altıncı özelliğine göre bu buluş, 5'e varan sayıda tek amino asit değişikliği (yani 1, 2, 3, 4 veya 5 adet tek amino asit substitüsyonu, delesyonu ve/veya insersiyonu) ile modifiye edilmiş amino asit sekansı SEKANS KOD NO.: 48'i içeren bir polipeptid
- 5 ortaya koyar; ancak şu şartla ki, (i) 32 numaralı artık herhangi bir amino asittir, fakat buluşun bazı yapılarında serin değildir, (ii) 126 numaralı artık lösin değildir, (iii) 243 numaralı artık glutamat değildir, (iv) yabancı tip sekansa, örneğin SEKANS KOD NO.: 40'a kıyasla polipeptid daha yüksek stabiliteye ve fH'ye yönelik daha düşük
- 10 afiniteye sahiptir ve (v) uygun bir memeliye uygulandığında, bir v3 fHbp eksprese eden bir meningokoka karşı bakterisidal olan bir antikor cevabı ortaya çıkmasını sağlayabilir. Yukarıdaki (i) ilâ (iii)'te geçen artık numaraları, SEKANS KOD NO.: 48'e dayanmaktadır.
- 15 Bu muhtelif v2 ve v3 polipeptidleri kombine edilerek füzyon polipeptidleri oluşturulabilir ve böylelikle tek bir polipeptid ile her iki varyanta karşı immün cevap elde edilmesi sağlanabilir. Buna bağlı olarak, buluşun yedinci özelliğine göre bu buluş, (i) buluşun birinci, üçüncü veya beşinci özelliğine göre tanımlandığı gibi olan bir
- 20 polipeptid ile (ii) buluşun ikinci, dördüncü veya altıncı özelliğine göre tanımlandığı gibi olan bir polipeptidin bir füzyonunu içeren bir polipeptid ortaya koyar. Bu tarz füzyon polipeptidlerinin avantajı, uygun bir memeliye uygulandıklarında hem bir v2 fHbp eksprese eden bir meningokoka hem de bir v3 fHbp eksprese eden bir meningokoka
- 25 karşı bakterisidal olan bir antikor cevabı ortaya çıkmasını sağlayabilecek olmalarıdır.

Dolayısıyla, buluşun yedinci özelliğine konu olan füzyon polipeptidinde aşağıda belirtilenler bulunur:

5 (I) aşağıda belirtilenler arasından seçilen bir birinci amino asit sekansı:

- 10 • bir mutant fHbp v2 amino asit sekansı, burada: (a) amino asit sekansı SEKANS KOD NO.: 5 ile en az %k oranında sekans özdeşliğine sahiptir ve/veya SEKANS KOD NO.: 5'in bir fragmanını içerir; bununla birlikte (b) amino asit sekansı SEKANS KOD NO.: 5'ten L123 ve E240 numaralı artıklar (ve isteğe bağlı olarak S32 numaralı artık) bakımından farklıdır;
- 15 • SEKANS KOD NO.: 47 ile en az %v oranında sekans özdeşliğine sahip olan bir amino asit sekansı; ancak şu şartla ki, (i) 32 numaralı artık herhangi bir amino asittir, fakat buluşun bazı yapılarında serin değildir, (ii) 123 numaralı artık lösin değildir ve (iii) 240 numaralı artık glutamat değildir; veya
- 20 • isteğe bağlı olarak 5'e varan sayıda tek amino asit değişikliği (yani 1, 2, 3, 4 veya 5 adet tek amino asit substitüsyonu, delesyonu ve/veya insersiyonu) ile modifiye edilmiş olan SEKANS KOD NO.: 47 veya SEKANS KOD NO.: 50 amino asit sekansı; ancak şu
- 25 şartla ki, (i) 32 numaralı artık herhangi bir amino asittir, fakat buluşun bazı yapılarında serin değildir, (ii) 123 numaralı artık lösin değildir ve (iii) 240 numaralı artık glutamat değildir;

ve (II) aşağıda belirtilenler arasından seçilen bir ikinci amino asit sekansı:

- 5 • bir mutant fHbp v3 amino asit sekansı, burada: (a) amino asit sekansı SEKANS KOD NO.: 17 ile en az %j oranında sekans özdeşliğine sahiptir ve/veya SEKANS KOD NO.: 17'nin bir fragmanını içerir; bununla birlikte (b) amino asit sekansı SEKANS KOD NO.: 17'den L126 ve E243 numaralı artıklar (ve isteğe bağlı olarak S32 numaralı artık) bakımından farklıdır;
- 10 • SEKANS KOD NO.: 48 ile en az %w oranında sekans özdeşliğine sahip olan bir amino asit sekansı; ancak şu şartla ki, (i) 32 numaralı artık herhangi bir amino asittir, fakat buluşun bazı yapılarında serin değildir, (ii) 126 numaralı artık lösin değildir ve (iii) 243 numaralı artık glutamat değildir; veya
- 15 • isteğe bağlı olarak 5'e varan sayıda tek amino asit değişikliği (yani 1, 2, 3, 4 veya 5 adet tek amino asit substitüsyonu, delesyonu ve/veya insersiyonu) ile modifiye edilmiş olan SEKANS KOD NO.: 48 veya
- 20 SEKANS KOD NO.: 51 amino asit sekansı; ancak şu şartla ki, (i) 32 numaralı artık herhangi bir amino asittir, fakat buluşun bazı yapılarında serin değildir, (ii) 126 numaralı artık lösin değildir ve (iii) 243 numaralı artık glutamat değildir;
- 25

burada füzyon polipeptidleri, (a) uygun bir memeliye uygulandıklarında, hem bir v2 fHbp eksprese eden bir meningokoka

karşı hem de bir v3 fHbp eksprese eden bir meningokoka karşı bakterisidal olan bir antikor cevabı ortaya çıkmasını sağlayabilirler; (b) SEKANS KOD NO.: 4'ten oluşan bir yabancı tip meningokokal fHbp'ye kıyasla daha yüksek stabiliteye ve fH'ye yönelik daha düşük afiniteye sahiptirler; (c) SEKANS KOD NO.: 40'tan oluşan bir yabancı tip meningokokal fHbp'ye kıyasla daha yüksek stabiliteye ve fH'ye yönelik daha düşük afiniteye sahiptirler.

Stabilite artışının yukarıda tartışıldığı gibi en az 5°C, örneğin en az 10°C, 15°C, 20°C, 25°C, 30°C, 35°C veya daha fazla olması idealdir. Afinitenin yukarıda tartışıldığı gibi en az 10 kat düşük olması tercih edilir ve ideal olanı en az 100 kat düşük olmasıdır.

Buluşun yedinci özelliğinin bir yapısında, bu buluş, bir birinci amino asit sekansı ve bir ikinci amino asit sekansı içeren bir polipeptid ortaya koymakta olup, burada birinci amino asit sekansı SEKANS KOD NO.: 47 veya SEKANS KOD NO.: 39'dur ve ikinci amino asit sekansı SEKANS KOD NO.: 48 veya SEKANS KOD NO.: 57'dir.

Birinci ve ikinci amino asit sekanslarından her ikisi de N-terminalden C-terminale doğru yönde ilk sırada gelebilir, fakat birinci sekansın ikinci sekanstan önce gelmesi tercih edilir.

Birinci ve ikinci amino asit sekansları bir bağlayıcı sekans ile birleştirilebilirler. Bu bağlayıcı sekans(lar) normalde kısa olacaktır (örneğin 20 veya daha az sayıda amino asit, yani 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 adet amino asitten meydana gelecektir). Örnek olarak, klonlamayı kolaylaştıran kısa peptid

sekansları, poli-glisin bağlayıcıları (yani Gly_n, burada n = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 veya daha yüksek (SEKANS KOD NO.: 58)) ve histidin tagları (yani His_n, burada n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 veya daha yüksek (SEKANS KOD NO.: 59)) gösterilebilir. Diğer uygun bağlayıcı amino asit sekansları sektörde bilgi ve beceri sahibi uzmanlar rahatlıkla anlaşılacaklardır. Kullanıma uygun bağlayıcılardan biri, bir BamHI restriksiyon yerinden oluşturulmuş olan ve dolayısıyla klonlama ve manipülasyonda yardımcı olan Gly-Ser dipeptidi eşliğindeki GSGGGG'dir (SEKANS KOD NO.: 20). Faydalı bir diğer bağlayıcı, isteğe bağlı olarak öncesinde bir Gly-Ser dipeptidi (SEKANS KOD NO.: 22, BamHI kaynaklı) veya bir Gly-Lys dipeptidi (SEKANS KOD NO.: 23 HindIII kaynaklı) gelen SEKANS KOD NO.: 21'dir.

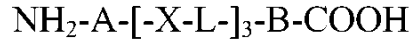
Füzyon polipeptidinde bir v1 fHbp sekansı da bulunabilecek olup, böyle bir durumda tek bir polipeptidle üç fHbp varyantının üçüne de karşı immün cevap elde edilmesi sağlanmış olur, başka bir deyişle polipeptid uygun bir memeliye uygulandığında, bir v1 fHbp eksprese eden bir meningokoka, bir v2 fHbp eksprese eden bir meningokoka ve bir v3 fHbp eksprese eden bir meningokoka karşı bakterisidal olan bir antikor cevabı ortaya çıkmasını sağlayabilir. Dolayısıyla, buluşun yedinci özelliğine uygun bir polipeptidde, (i) SEKANS KOD NO.: 16 ile en az %i oranında sekans özdeşliğine sahip olan ve/veya (ii) SEKANS KOD NO.: 16'nın bir fragmanını içeren bir amino asit sekansı da bulunabilir. Yukarıda bahsi geçen i değeri, 80, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 ve daha yüksek değerler arasından seçilebilir. Tercihen 90 (yani amino asit sekansının SEKANS KOD NO.: 16 ile en az %90 oranında özdeşliğe sahip olması) ve daha çok tercihen 95'tir. Yukarıda (ii) maddesinde bahsi

- geçen fragman, genelde SEKANS KOD NO.: 16'nın amino asitleri arasından en az 7 amino asit, örneğin 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 24, 26, 28, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 veya daha fazla sayıda bitişik amino asit uzunluğunda olacaktır. Fragman
- 5 normalde SEKANS KOD NO.: 16'dan en az bir adet epitop ihtiva edecektir. SEKANS KOD NO.: 16 ile paylaştığı en az 30 bitişik amino asidin bulunması yaygın karşılaşılan durumu teşkil eder ve genelde bir v1 fHbp amino asit sekansı, SEKANS KOD NO.: 16'dan bir dizi (örneğin 2, 3, 4, 5 veya daha fazla sayıda) fragman ihtiva
- 10 edecektir. Genel itibarıyla, buluşun yedinci özelliğine uygun olarak kullanılan bir v1 fHbp sekansı, SEKANS KOD NO.: 16 ile en az %i oranında sekans özdeşliğine sahip olabilir ve onun bir dizi fragmanını içerebilir.
- 15 V1 fHbp sekansının (b)'deki sekans farklılıklarının söz konusu olmadığı aynı polipeptide kıyasla insan fH'sine yönelik daha düşük bir afinite (yukarıda tartışıldığı gibi), örneğin SEKANS KOD NO.: 46'dan oluşan bir yabancı tip meningokokal polipeptidden daha düşük afinite sağlayan bir mutasyon içermesi faydalıdır. Örneğin, SEKANS KOD
- 20 NO.: 16'daki Arg-34 amino asit artığı (SEKANS KOD NO.: 1'deki Arg-60 artığı ve SEKANS KOD NO.: 46'daki Arg-41 artığı) mutasyona uğratarak Ser'e dönüştürülerek fHbp/fH etkileşimi bozulabilir [19, 21]. Dolayısıyla, bu buluşta kullanılması tercih edilen v1 fHbp sekanslarından biri, 34 numaralı artığın arjinin olmadığı
- 25 SEKANS KOD NO.: 49'dur (örneğin 34 numaralı artığın serin olduğu SEKANS KOD NO.: 52).

Eğer bir polipeptidde hem bir v1 sekansı, hem bir v2 sekansı, hem de bir v3 sekansı bulunuyorsa, bu sekanslar N-terminalden C-terminale doğru yönde herhangi bir sırayla, yani v1-v2-v3, v1-v3-v2, v2-v1-v3, v2-v3-v1, v3-v1-v2 veya v3-v2-v1 şeklinde dizili olabilirler. En çok tercih edilen sıralama v2-v3-v1'dir.

Genel itibarıyla, bu buluşa uygun tercih edilen bir fHbp füzyon polipeptidinde, aşağıda gösterilen formüle sahip olan bir amino asit sekansı bulunur:

10



burada her X, burada tanımlandığı gibi olan farklı bir varyant fHbp sekansıdır; L, isteğe bağlı kullanılan bir bağlayıcı amino asit sekansıdır; A, isteğe bağlı kullanılan bir N-terminal amino asit sekansıdır; ve B, isteğe bağlı kullanılan bir C-terminal amino asit sekansıdır.

Formülde geçen üç X moiyesi, yukarıda tartışıldığı gibi v1, v2 ve v3 sekanslarıdır; dolayısıyla, polipeptid uygun bir memeliye uygulandığında, bir v1 fHbp eksprese eden bir meningokoka karşı, bir v2 fHbp eksprese eden bir meningokoka karşı ve bir v3 fHbp eksprese eden bir meningokoka karşı bakterisidal olan bir antikor cevabı ortaya çıkmasını sağlayabilir. Yukarıda belirtildiği gibi, bu üç varyant N-terminalden C-terminale doğru yönde tercihen v2-v3-v1 sırasıyla dizili olurlar.

Her [-X-L-] için diğlerlerinden bağımsız olarak, bağlayıcı amino asit sekansı -L- bulunabilir de bulunmayabilir de. Uygun bağlayıcı sekanslar yukarıda tartışılmaktadır.

- 5
- A- bir isteğe bağlı N-terminal amino asit sekansıdır. Normalde kısa olacaktır (örneğin 40 veya daha az sayıda amino asit, yani 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 adet amino asit uzunluğunda). Örnekler arasında, protein trafiğini yönlendiren lider sekanslar bulunur. Eğer X_1 'in N-terminal kısmında metionin artığı bulunmuyorsa, translate polipeptidde -A- bir metionin artığı temin edebilir (örneğin -A-, bir tek Met artığını teşkil edebilir). Met, SEKANS KOD NO.: 21 gibi bir bağlayıcı sekansın N-terminal ucunda (yani SEKANS KOD NO.: 24) ya da bir kısa sekansın N-terminal ucunda (örneğin SEKANS KOD NO.: 25) bulunabilir.
- 10
- 15
- 20
- B-, bir isteğe bağlı C-terminal amino asit sekansıdır. Normalde kısa olacaktır (örneğin 40 veya daha az sayıda amino asit, yani 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 adet amino asit uzunluğunda). Örnekler arasında, protein trafiğini yönlendiren sekanslar, klonlama veya saflaştırmayı kolaylaştıran kısa peptid sekansları (örneğin, histidin tagları, yani His_n içerenler, burada $n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$ veya daha yüksek (SEKANS KOD NO.: 59)) veya polipeptid stabilitesini artıranlar sayılabilir. Diğler uygun C-terminal amino asit sekansları, sektörde bilgi ve beceri sahibi
- 25

uzmanlar tarafından rahatlıkla anlaşılacaklardır. Uygun -B- moietelerinden biri, histidin tagından önce kaynağı bir XhoI restriksiyon yeri olan Leu-Glu'nun geldiği SEKANS KOD NO.: 26'dır.

5

Dolayısıyla, buluşun bir yapısında, bu buluş, SEKANS KOD NO.: 28 amino asit sekansını içeren bir polipeptid ortaya koyar. Bu sekans, N-terminalden C-terminale doğru yönde aşağıda belirtilen SEKANS KOD NUMARALARINA sahip amino asit sekanslarından oluşur:

10

A	X ₁	L ₁	X ₂	L ₂	X ₃	L ₃	B
-	50	20	51	20	52	-	-

Bu buluş, bahsi geçen sekansa N-terminal -A- moietesi olarak SEKANS KOD NO.: 24'ün dahil edilmesi yoluyla elde edilen, SEKANS KOD NO.: 27 amino asit sekansını içeren bir polipeptid de ortaya koyar.

15

Buluşun bir diğer yapısında, bu buluş, SEKANS KOD NO.: 30 amino asit sekansını içeren bir polipeptid ortaya koyar. Bu sekans, N-terminalden C-terminale doğru yönde aşağıda belirtilen SEKANS KOD NUMARALARINA sahip amino asit sekanslarından oluşur:

20

A	X ₁	L ₁	X ₂	L ₂	X ₃	L ₃	B
-	45	20	44	20	52	-	-

Bu buluş, bahsi geçen sekansa N-terminal -A- moiyesi olarak SEKANS KOD NO.: 24'ün dahil edilmesi yoluyla elde edilen, SEKANS KOD NO.: 29 amino asit sekansını içeren bir polipeptid de ortaya koyar.

5

Polipeptidler

Buluşa konu olan polipeptidler çeşitli yollarla, örneğin kimyasal sentez yoluyla (en azından kısmen), proteazlar kullanılarak uzun polipeptidlerin parçalanması yoluyla, RNA'dan translasyon yoluyla, hücre kültüründen (örneğin rekombinan ekspresyondan ya da N. meningitidis kültüründen) saflaştırma yoluyla veya benzeri başka bir yolla hazırlanabilirler. Bir E. coli konakçısında heterolog ekspresyon tercih edilen ekspresyon yollarından biridir.

15

Buluşa konu olan polipeptidlerin en az 100 amino asit uzunluğunda, örneğin 150 amino asit, 175 amino asit, 200 amino asit, 225 amino asit uzunluğunda veya daha uzun olmaları idealdir. Bir mutant fHbp v2 ve/veya v3 amino asit sekansı içerirler ve bu mutant fHbp v2 veya v3 amino asit sekansı da benzer şekilde en az 100 amino asit uzunluğunda, örneğin 150 amino asit, 175 amino asit, 200 amino asit, 225 amino asit uzunluğunda veya daha uzun olmalıdır.

FHbp doğada N. meningitidis'te bulunan bir lipoproteindir. Nativ lider sekansı veya heterolog lider sekanslarla birlikte E. coli'de eksprese edildiğinde lipide olduğu da saptanmıştır. Buluşa konu olan polipeptidler, lipide edilebilecek olan, örneğin bir palmitoil grubu içeren ve genelde tripalmitoil-S-gliseril-sisteini oluşturan bir N-

25

terminal sistein artığı ihtiva edebilirler. Buluşun başka yapılarında, polipeptidler lipide edilmezler.

5 Polipeptidler tercihen büyük ölçüde saf veya büyük ölçüde izole formda (yani diğer Neisseria veya konakçı hücre polipeptidlerini esasen pek içermeyen bir formda) hazırlanırlar. Polipeptidler genelde bir doğada kendiliğinden oluşmayan ortamda temin edilirler, örneğin doğada kendiliğinden oluşan ortamlarından ayrılırlar. Buluşun belirli yapılarında, polipeptid, bir başlangıç maddesine kıyasla polipeptid 10 açısından zengin bir bileşimde bulunur. Dolayısıyla saflaştırılmış polipeptid temin edilmekte olup, burada geçen saflaştırılmış tabiri, polipeptidin diğer eksprese olan polipeptidleri esasen hiç içermeyen bir bileşimde yer aldığı anlamına gelir ve burada geçen esasen pek içermeyen tabiri, bileşimdeki toplam polipeptid içeriğinin %50'sinden 15 fazlasının (örneğin $\geq \%75$, $\geq \%80$, $\geq \%90$, $\geq \%95$ veya $\geq \%99$) buluşa uygun bir polipeptid olduğu anlamına gelir.

20 Polipeptidler çeşitli formlarda (örneğin nativ, füzyonlar, glikozile, glikozile olmayan, lipide, disülfür köprüleri ve benzeri) bulunabilirler.

25 SEKANS KOD NO.: 4, 5, 17 ve 40, bir N-terminal metionin artığı ihtiva etmezler. Buluşa konu olan bir polipeptid bir biyolojik konakçıda translasyon yapılarak üretiliyorsa, o halde birçok konakçıda bir N-terminal metionin artığı sağlayacak olan bir başlangıç kodonu gereklidir. Dolayısıyla buluşa uygun bir polipeptid, en azından bir nasent aşamada, bahsi geçen SEKANS KOD NUMARASINA sahip sekanstan önce gelen bir metionin artığı içerecektir.

Nasent sekansların yarıılması, mutant fHbp v2 veya v3 amino asit sekansının kendisinin polipeptidin N-terminal kısmını teşkil edebileceği anlamına gelir. Bununla birlikte buluşun başka yapılarında, buluşa konu olan bir polipeptid, mutant fHbp v2 veya v3 amino asit sekansından önce gelen bir N-terminal sekans içerebilir. Buluşun bazı yapılarında, polipeptidde, mutant fHbp v2 veya v3 amino asit sekansından hemen önce N-terminal kısımda bir tek metinonin artığı bulunur; buluşun başka yapılarında ise, önce gelen tarafta daha uzun bir sekans kullanılabilir. Bahsi geçen sekans kısa olabilir (örneğin 40 veya daha az sayıda amino asit, yani 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 amino asit uzunluğunda). Buna verilebilecek örnekler arasında, protein trafiğini yönlendiren lider sekanslar veya klonlama veya saflaştırmayı kolaylaştıran kısa peptid sekansları (örneğin bir histidin tagı, yani His_n, burada n = 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 veya daha yüksek (SEKANS KOD NO.: 60)) sayılabilir. Diğer uygun N-terminal amino asit sekansları, sektörde bilgi ve beceri sahibi uzmanlar tarafından rahatlıkla anlaşılacaklardır; örnek olarak SEKANS KOD NO.: 2'de veya SEKANS KOD NO.: 3'te bulunan nativ upstream sekansları gösterilebilir.

Buluşa konu olan bir polipeptidde, mutant fHbp v2 veya v3 amino asit sekansının son amino asidinden sonra gelen amino asitler de bulunabilir. Bu tarz C-terminal uzatmaları kısa olabilirler (örneğin 40 veya daha az sayıda amino asit, yani 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 amino asit uzunluğunda). Buna

verilebilecek örnekler arasında, protein trafiğini yönlendiren sekanslar, klonlama veya saflaştırmayı kolaylaştıran kısa peptid sekansları (örneğin bir histidin tagı, yani His_n içerenler, burada n = 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 veya daha yüksek (SEKANS KOD NO.: 60)) veya polipeptid stabilitesini artıran sekanslar sayılabilir. Diğer uygun C-terminal amino asit sekansları, sektörde bilgi ve beceri sahibi uzmanlar tarafından rahatlıkla anlaşılacaklardır.

"Polipeptid" terimi, uzunluğu fark etmeksizin her boydan amino asit polimerine atıf yapar. Polimer, lineer ya da dallanmış olabilir, modifiye amino asitler içeriyor olabilir ve amino asit olmayan birimlerle kesilebilir. Bu terim, aynı zamanda, doğal yollarla modifikasyona uğramış olan ya da disülfür bağı formasyonu, glikozilasyon, lipidasyon, asetilasyon, fosforilasyon veya bir etiketleme bileşeni ile konjugasyon gibi başka herhangi bir manipülasyon veya modifikasyon yöntemiyle müdahale edilerek modifikasyona uğratılmış olan amino asit polimerlerini de içine alan bir anlam taşır. Bir amino asidin (örneğin doğal olmayan amino asitler ve benzerleri de dahil) bir veya daha fazla sayıda analogunu içeren ve sektörde bilinen başka tür modifikasyonlara uğramış veya uğratılmış olan polipeptidler de bu terimin kapsamı içerisinde yer alır. Polipeptidler tek zincir formunda olabilecekleri gibi birbirleriyle bağlantılı zincirlerden oluşan bir formda da olabilirler.

Buluşa konu olan polipeptidler bir katı desteğe tutturulabilir veya immobilize edilebilirler.

Buluşa konu olan polipeptidler, bir tespit edilebilir etiket, örneğin bir radyoaktif etiket, bir floresan etiket veya bir biyotin etiketi içerebilirler. Etiket bulunması özellikle immünoesey tekniklerinde fayda sağlar.

5

162 numaralı referansta açıklandığı gibi, fHbp, A, B ve C olarak anılan üç domaine bölünebilir. SEKANS KOD NO.: 1 üzerinden tanımlamak gerekirse, bu üç domain (A) 1-119, (B) 120-183 ve (C) 184-274'tür:

10

MNRTEFCISLITALLITACSSGGGGVAADICAGLAFALTAPIDHEDEGLQSLTLDQSVRENE
KLKLAAGGAEKTYENGDSLNTGKLNKDKVSRFDPIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALT
AFQTEQIQDSEHSGKQVAKRQFRIGDIAGENTSFDKLPEGGRATYRGTAFGSDDAGGKLTYYTI
DFAAKQGNKIEHLESFELNVULAAADIKPQGRHVAISGSVLYNQAEKQSYSLGTFGGRAOE
VAGSAEVKTVNDSIRHIGLAAEQ

N-terminal kısımdaki Cys-20'den Lys-119'a kadar olan 'A' domaininin matür formuna 'A_{matür}' denmektedir.

15

Birden çok fHbp sekansı bilinmekte olup, bunlar standart yöntemler kullanılarak rahatlıkla hizalanabilirler. Sektörde bilgi ve beceri sahibi uzmanlar bu hizalamalar sayesinde, (a) MC58 sekansındaki koordinatlar ile kıyaslamak suretiyle belirli herhangi bir fHbp sekansındaki 'A' (ve 'A_{matür}'), 'B' ve 'C' domainlerini ve (b) örneğin substitüsyonları belirlemek maksadıyla birden çok fHbp sekansındaki tek artıkları belirleyip tanımlayabilirler. Bununla birlikte, söz konusu domainler referans alınabilecek tanımlar sunmak amacıyla aşağıda tanımlanmaktadır:

25

- 5

 - Belirli bir fHbp sekansındaki 'A domaini', o sekans bir ikili hizalama algoritması kullanılarak SEKANS KOD NO.: 1 ile hizalandığında SEKANS KOD NO.: 1'deki Met-1'e hizalı amino asit ile başlayan ve SEKANS KOD NO.: 1'deki Lys-119'a hizalı amino asit ile sonlanan sekans fragmanını teşkil eder.
- 10

 - Belirli bir fHbp sekansındaki 'A_{matür}' domaini, o sekans bir ikili hizalama algoritması kullanılarak SEKANS KOD NO.: 1 ile hizalandığında SEKANS KOD NO.: 1'deki Cys-20'ye hizalı amino asit ile başlayan ve SEKANS KOD NO.: 1'deki Lys-119'a hizalı amino asit ile sonlanan sekans fragmanını teşkil eder.
- 15

 - Belirli bir fHbp sekansındaki 'B' domaini, o sekans bir ikili hizalama algoritması kullanılarak SEKANS KOD NO.: 1 ile hizalandığında SEKANS KOD NO.: 1'deki Gln-120'ye hizalı amino asit ile başlayan ve SEKANS KOD NO.: 1'deki Gly-183'e hizalı amino asit ile sonlanan sekans fragmanını teşkil eder.

20
- Belirli bir fHbp sekansındaki 'C' domaini, o sekans bir ikili hizalama algoritması kullanılarak SEKANS KOD NO.: 1 ile hizalandığında SEKANS KOD NO.: 1'deki Lys-184'e hizalı amino asit ile başlayan ve SEKANS KOD NO.: 1'deki Gln-274'e hizalı amino asit ile sonlanan sekans fragmanını teşkil eder.

25

Tercih edilen ikili hizalama algoritması, varsayılan parametreler ile (örneğin EBLOSUM62 skorlama matrisi çerçevesinde boşluk açma bedeli = 10,0 ve boşluk uzatma bedeli = 0,5 ile) kullanılan Needleman-Wunsch global hizalama algoritmasıdır [156]. Bu algoritma, EMBOSS paketinde yer alan needle aracı aracılığıyla rahatlıkla uygulanabilir [157].

Buluşun bazı yapılarında, buluşa uygun bir mutant fHbp v2 veya v3 amino asit sekansı, A domainini çıkarmak amacıyla kesilir. Fakat bununla birlikte genelde, mutant fHbp v2 veya v3 amino asit sekansının hem bir N-terminal β -fıçı hem de bir C-terminal β -fıçı içermesi tercih edilir.

Buluşun bazı yapılarında, bir polipeptid, N-terminal kısımdaki 10'a varan sayıda amino asidin (yani 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 veya 10 adet) ve/veya C-terminal kısımdaki 10'a varan sayıda amino asidin (yani 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 veya 10 adet) silinmesi dışında yukarıda tanımlandığı gibi olan bir amino asit sekansı içerir.

20 **Nükleik asitler**

Bu buluş, yukarıda tanımlandığı gibi olan buluşa uygun bir polipeptidi kodlayan nükleik asitler ortaya koyar.

25 Buluşa uygun nükleik asitler, birçok yolla, örneğin kısmen veya tamamen kimyasal sentez (örneğin fosforamidit DNA sentezi) yoluyla, nükleazlar (örneğin restriksiyon enzimleri) kullanılarak uzun nükleik asitlerin parçalanması yoluyla, kısa nükleik asitlerin veya

nükleotidlerin (örneğin ligazlar veya polimerazlar kullanılarak) birleştirilmesi yoluyla, genomik veya cDNA kütüphanelerinden veya benzeri başka bir yolla hazırlanabilirler.

- 5 Buluşa uygun nükleik asitler, çeşitli formlarda, örneğin tek-iplikçikli, çift-iplikçikli, vektörler, primerler, probalar, etiketler, etiketsiz veya benzeri başka bir formda bulunabilirler.

- 10 Buluşa konu olan nükleik asitler tercihen izole veya büyük ölçüde izole formda bulunurlar.

- 15 Burada kullanılan "nükleik asit" terimi, DNA ve RNA'yı ve ayrıca onların analoglarını, örneğin modifiye omurgalar içeren analoglarını ve ayrıca peptid nükleik asitleri (PNA) ve benzerlerini içine alan bir anlam taşımaktadır.

Buluşa uygun nükleik asit, örneğin bir radyoaktif veya floresan etiket ile etiketlenebilir.

- 20 Bu buluş, buluşa konu olan nükleotid sekanslarını içeren vektörler (örneğin plazmidler) (örneğin klonlama veya ekspresyon vektörleri, örneğin nükleik asit immünizasyonu için uygun olan vektörler) ve bu vektörler ile transforme edilen konakçı hücreler de ortaya koyar.

25 **Bakterisidal cevaplar**

Bu buluşa uygun tercih edilen polipeptidler, meningokoklara karşı bakterisidal olan antikör cevapları ortaya çıkmasını sağlayabilirler.

Bakterisidal antikor cevapları farelerde rahatlıkla ölçülebilirler ve aşı etkinliğine dair standart göstergelerden biri kabul edilirler (örneğin bkz: 36 numaralı referansta 14 numaralı son not; ayrıca 37 numaralı referans). Dolayısıyla antikorlar, uygun bir serum bakterisidal eseyinde (SBA) bir test suşuna karşı bakterisidal olacaklardır.

Buluşun birinci özelliği ile ilgili polipeptidler, tercihen, örneğin bir farede, bir v2 fHbp sekansı eksprese eden bir *N. meningitidis* suşuna, örneğin 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 ve/veya L93/4286 suşlarından birine veya birden fazlasına karşı bakterisidal olan bir antikor cevabı ortaya çıkarabilirler. Bakterisidal cevaplar, örneğin var2 suşu M2091'e (ATCC 13091) karşı değerlendirilebilirler.

Buluşun birinci özelliği ile ilgili tercih edilen polipeptidler, bir farede yürütülen bir serum bakterisidal eseyinde M2091 suşuna karşı bakterisidal olan antikorlar ortaya çıkarabilirler.

Buluşun ikinci özelliği ile ilgili polipeptidler, tercihen, örneğin bir farede, bir v3 fHbp sekansı eksprese eden bir *N. meningitidis* suşuna, örneğin M1239, 16889, gb355 (=M01-240355), m3369, m3813, ngp165 suşlarından birine veya birden fazlasına karşı bakterisidal olan bir antikor cevabı ortaya çıkarabilirler. Bakterisidal cevaplar, tam ve eksiksiz sekanslanmış (bkz: EMBL ID CP002422 [39]) bir *Neisseria* MLST referans suşu (38 numaralı referansta tanıma kod numarası 19265) olan var3 suşu M01-240355'e karşı değerlendirilebilirler.

Buluşun ikinci özelliği ile ilgili tercih edilen polipeptidler, bir farede yürütülen bir serum bakterisidal eseyinde M01-240355 suşuna karşı bakterisidal olan antikolar ortaya çıkarabilirler.

- 5 Bu polipeptidleri içeren bir immünojenik bileşim, örneğin, insan komplemanıyla Goldschneider eseyi gerçekleştirildiğinde $\geq 1:4$ düzeyinde bir serum bakterisidal titresi [40-42] ve yavru tavşan komplemanı kullanıldığında $\geq 1:128$ düzeyinde bir serum bakterisidal titresi sağlayabilir.

10

İmmünizasyon

- 15 Buluşa konu olan polipeptidler, immünojenik bileşimlerde etkin bileşen olarak kullanılabilirler; dolayısıyla bu buluş, buluşa uygun bir polipeptid içeren bir immünojenik bileşim (örneğin bir aşı) ortaya koyar.

- 20 Bu buluş, bir memelide, örneğin bir fare veya bir insan bir antikor cevabı ortaya çıkarmak için olan ve o memeliye buluşa uygun bir immünojenik bileşim ile uygulama yapılmasını içeren bir yöntem de ortaya koyar. Bu antikor cevabının bir koruyucu ve/veya bakterisidal antikor cevabı olması tercih edilir. Bu buluş, aynı zamanda, bu tür yöntemlerde kullanım için buluşa uygun polipeptidler de ortaya koyar.

- 25 Bu buluş, bir memeliyi, örneğin bir fare veya bir insan bir Neisseria (örneğin meningokok) enfeksiyonuna karşı korumak için olan ve o memeliye buluşa uygun bir immünojenik bileşim ile uygulama yapılmasını içeren bir yöntem de ortaya koyar.

Bu buluş, ilaçlar olarak (örneğin immünojenik bileşimler olarak veya aşılarda olarak) veya diagnostik reaktifler olarak kullanım için buluşa uygun polipeptidler ortaya koyar. Bununla birlikte, buluşa uygun nükleik asit veya polipeptidin bir memelide, örneğin bir fare veya bir insanda *Neisseria* (örneğin meningokok) enfeksiyonuna karşı koruma sağlamaya yönelik bir ilacın üretiminde kullanımı ile de ilgilidir.

Bahsi geçen memelinin bir insan olması tercih edilir. Bu insan bir yetişkin veya tercihen bir çocuk olabilir. Aşı profilaktik kullanım amaçlı ise, insanın bir çocuk (örneğin bir küçük çocuk veya bebek) olması tercih edilir; aşı terapötik kullanım amaçlı ise, insanın bir yetişkin olması tercih edilir. Çocuklarda kullanılması hedeflenen bir aşı, örneğin güvenilirlik, dozaj, immünojenisite ve benzeri parametreleri değerlendirmek amacıyla yetişkinlere de uygulanabilir.

15

Bahsi geçen kullanımlar ve yöntemler, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın ve fakat menenjit (spesifik olarak bakteriyel olan türleri, örneğin meningokokal menenjit) ve baktereminin aralarında bulunduğu hastalıkları önlemek/tedavi etmek için bilhassa faydalıdır. Örneğin, *N. meningitidis*'in (örneğin serogrup B'ye mensup olan bir suşun) sebep olduğu invazif meningokokal hastalığa karşı bireylerin aktif immünizasyonunu sağlamak için uygundur.

Terapötik tedavinin etkinliği, buluşa konu olan bileşim uygulandıktan sonra *Neisseria* enfeksiyonu izlenerek test edilebilir. Profilaktik tedavinin etkinliği, bileşim uygulaması yapıldıktan sonra fHbp'ye karşı gelişen immün cevaplar izlenerek test edilebilir. Buluşa konu olan bileşimlerin immünojenisitesi, bu bileşimler test deneklerine

25

(örneğin 12-16 aylık çocuklar veya hayvan modelleri) uygulanıp daha sonra serum bakterisidal antikorları (SBA) ve ELISA titrelerinin (GMT) aralarında bulunduğu standart parametrelere dair tayin yapılarak belirlenebilir. Bu immün cevaplar genelde bileşim 5 uygulaması yapıldıktan yaklaşık 4 hafta sonra belirlenecek ve bileşim uygulanmadan önce belirlenen değerler ile karşılaştırılacaktır. En az 4 kat veya 8 kat düzeyinde bir SBA artışı olması tercih edilir. Bileşim birden fazla sayıda dozla uygulanacaksa, birden fazla sayıda uygulama sonrası tayini yapılabilir.

10

Buluşa uygun olan bileşimlerden tercih edilenleri, bir hastada, insan deneklerin kabul edilebilir bir yüzdesi için her antijenik bileşene ilişkin serokoruma kriterinden daha üstün bir antikor titresi oluşmasını sağlayabilen bileşimlerdir. Uygulama yapılan konakçıda antijene karşı 15 serokonversiyon gerçekleşmiş olduğu yönünde bir değerlendirmede bulunulmasını sağlayan asgari antikor titreleri iyi bilinirler ve bu titre değerleri WHO gibi kurum ve örgütler tarafından yayımlanırlar. İstatistiksel açıdan anlamlı bir denek örneklem grubunun tercihen %80'inden fazlası, daha çok tercihen %90'ından fazlası, daha da çok 20 tercihen %93'ünden fazlası ve en çok tercihen %96 ilâ %100'ü serokonverte olur.

Bu buluş, sistemik ve/veya mukozal immünite ortaya çıkmasını sağlamak amacıyla kullanılabilir.

25

Buluşa konu olan bileşimler bir hastaya genelde doğrudan uygulanacaklardır. Doğrudan uygulama, parenteral enjeksiyon (örneğin subkütan, intraperitoneal, intravenöz, intramüsküler ya da bir

dokunun interstisyel alanına doğru) ya da rektal, oral, vajinal, topikal, transdermal, intranazal, oküler, aural, pılmoner veya başka bir yolla gerçekleştirilen mukozal uygulama ile yapılabilir. Uyluk veya üst kola doğru yapılan intramüsküler uygulama tercih edilir. Enjeksiyon bir 5 iğne (örneğin bir hipodermik iğne) aracılığıyla gerçekleştirilebilir, fakat bununla birlikte alternatif olarak bir iğnesiz enjeksiyon da gerçekleştirilebilir. Tipik bir intramüsküler doz yaklaşık 0,5 ml'dir (örneğin BEXSERO™ ürününde olduğu gibi).

10 Dozaj bir tek doz programına ya da bir çoklu doz programına dayanabilir. Primer immünizasyon programında da rapel immünizasyon programında da birden çok doz kullanılabilir. Bir primer doz programını takiben bir rapel doz programı uygulanabilir. Primer dozlar arasında (örneğin 4-16 hafta arası) ve primer dozlar ile 15 rapel dozları arasında bırakılacak olan süre rutin ve standart yollarla belirlenebilir. Örnek vermek gerekirse, BEXSERO™ ürünü, uygulama yapılacak deneğe (örneğin bebekler veya başkaları) bağlı olarak, aralarında 1 aydan veya 2 aydan kısa bir süre bırakılan iki veya üç doz halinde uygulanır.

20

Buluşa konu olan immünojenik bileşim genelde bir farmasötik açıdan kabul edilebilir taşıyıcı içerecektir ve bu taşıyıcı, bileşimi alan hasta için zararlı antikorların oluşmasına sebep olmayan ve denekte yersiz ve gereksiz bir toksisiteye yol açılmadan uygulanabilecek olan 25 herhangi bir madde olabilir. Farmasötik açıdan kabul edilebilir taşıyıcılar arasında, su, salin, gliserol ve etanol gibi sıvılar sayılabilir. Bu tür vehiküllerde, ıslatıcı veya emülsiyife edici ajanlar, pH tamponlayıcı maddeler ve benzerlerinin örnek gösterilebileceği

yardımcı maddeler de bulunabilir. 43 numaralı referansta, uygun taşıyıcılara dair kapsamlı ve geniş bir tartışma mevcuttur. Örneğin BEXSERO™ ürünü, sodyum klorür, histidin, sukroz, alüminyum hidroksit ve enjeksiyonluk su içerir.

5

Neisseria enfeksiyonları vücudun çeşitli bölgelerini etkilerler ve bundan dolayı buluşa konu olan bileşimler çeşitli farklı formlarda hazırlanabilirler. Örnek vermek gerekirse, bileşimler, sıvı çözelti veya süspansiyon formunda olan enjektatlar olarak hazırlanabilirler.

10 Enjeksiyon yapılmadan önce sıvı vehiküller içerisinde çözelti veya süspansiyon formuna getirilerek kullanılabilir olan uygun katı formlar da hazırlanabilir. Parenteral enjeksiyon (örneğin kasa doğru yapılan enjeksiyonlar) için uygun bileşimler en çok tercih edilenlerdir.

15 Bileşimin steril olması tercih edilir. Tercihen pirojen içermez. Tercihen, örneğin pH 6 ve pH 8 arası bir düzeyde ve genelde pH 7 civarı bir düzeyde tamponlanır. Bir bileşimde bir alüminyum hidroksit tuzu bulunuyorsa, bir histidin tamponunun kullanılması tercih edilir [44]. Buluşa konu olan bileşimler, insanlar için izotonik olabilirler.

20

İmmünojenik bileşimlerde, immünolojik açıdan etkili bir miktarda immünojen ve onun yanı sıra, belirtilen diğer bileşenlerden gereken varsa o veya onlar yer alır. 'İmmünolojik açıdan etkili miktar' tabiri, bir bireye tek dozla ya da bir dizi dozun bir parçası olarak uygulanan

25 miktarın terapötik veya önleyici amaçları karşılayacak etkinlikte olduğu anlamına gelir. Bu miktar; tedavi edilecek bireyin genel sağlık durumu ve fiziksel durumu, yaşı, mensup olduğu taksonomik grup (örneğin insan olmayan primat, primat ve benzeri), sahip olduğu

immün sistemin antikor sentezleme kapasitesi, istenen koruma derecesi, kullanılan aşı formülasyonu, tedaviyi yürüten doktorun tıbbi duruma dair yaptığı değerlendirme ve ilgili başka faktörlere bağlı olarak değişir. Bu miktarın rutin deney ve denemeler aracılığıyla belirlenebilecek nispeten geniş bir aralık dahilinde yer alması beklenir. Dozaj tedavisi bir tek doz programına veya bir çoklu doz programına (örneğin rapel dozları dahil) dayalı olabilir. Bileşim, başka immüno-regüle edici ajanlar ile birlikte uygulanabilir.

10 Buluşa konu olan bileşimlerde kullanılabilecek olan adjuvanlar arasında, sadece bunlarla sınırlı kalmaksızın, çözünmez metal tuzları, suda-yağ emülsiyonları (örneğin her ikisi de skualen içeren MF59 veya AS03), saponinler, toksik olmayan LPS derivatları (örneğin monofosforil lipid A veya 3-O-deasile MPL), immüno-stimüle edici oligonükleotidler, detoksifiye bakteriyel ADP-ribozilasyonu yapan toksinler, mikropartiküller, lipozomlar, imidazokinolonlar ve bunların karışımları sayılabilir. 45 numaralı referansın 7. bölümünde, immüno-stimüle edici ajan işlevi görebilecek olan başka maddeler de açıklanmaktadır.

20

Bir alüminyum hidroksit ve/veya alüminyum fosfat adjuvanının kullanılması özellikle tercih edilir ve polipeptidler genelde bu tuzlara adsorbe edilirler. Bu tuzlar arasında oksihidroksitler ve hidroksifosfatlar bulunur (örneğin bkz: 45 numaralı referansın 8 & 9. bölümleri). Bu tuzlar, uygun herhangi bir formda (örneğin jel, kristalin, amorf ve benzeri) bulunabilirler. Al^{+++} , < 1 mg/doz düzeyinde bulunmalıdır.

En çok tercih edilen adjuvan, BEXSERO™ ürününde de kullanılan alüminyum hidroksittir. Bu buluşa uygun bir bileşimdeki polipeptidler, BEXSERO™ ürününde olduğu gibi bu adjuvana adsorbe edilebilirler. Bileşime yaklaşık 1 mg/ml Al^{+++} (yani 0,5 ml doz başına 0,5 mg) seviyesinde katılabilir.

Ek antijenik bileşenler

Buluşa konu olan bileşimler mutant v2 ve/veya v3 fHbp sekansı içerirler. Bileşimin antijenleri kompleks veya tanımlı olmayan karışımlar halinde içermemesi daha faydalıdır, örneğin bileşimde dış membran vezikülleri bulunmaması tercih edilir. Buluşa konu olan polipeptidler, tercihen bir heterolog konakçıda rekombinan olarak eksprese edilir ve daha sonra saflaştırılırlar.

15

Buluşa konu olan bir bileşim, bir fHbp polipeptidinin yanı sıra, bakteri başına birden fazla sayıda immünojeni hedef alan bir aşı kaçış mutantlarını seçmiş olma ihtimalini azaltacağı için bir veya birden fazla sayıda ek neisserial immünojen de içerebilir. Dolayısıyla bir bileşimde, uygun bir memeliye uygulandığında meningokoka karşı bakterisidal bir antikor cevabı ortaya çıkmasını sağlayan bir ikinci polipeptid de yer alabilir. Bu ikinci polipeptid bir meningokokal fHbp olabilir, fakat genelde bir fHbp olmayacaktır, örneğin bir NHBA sekansı, bir NadA sekansı veya benzeri başka bir unsur olabilir.

25

Buluşa konu olan bir bileşim bir NHBA antijeni ihtiva edebilir. NHBA antijeni, meningokokal serogrup B suşu MC58 için yayımlanmış genom sekansına [46] NMB2132 geni (GenBank erişim

numarası GI: 7227388; burada SEKANS KOD NO.: 6) olarak dahil edilmiştir. O zamandan beri birçok suş için NHBA antijeni sekansları yayımlanmıştır. Örneğin, 47 numaralı referanstaki Şekiller 5 ve 15'te ve 1 numaralı referanstaki örnek 13 ve şekil 21'de (o yayındaki

5 SEKANS KOD NO.: 3179 ilâ 3184) NHBA'nın allelik formları görülebilir. NHBA antijeninin çeşitli immünojenik fragmanları da rapor edilmiştir. Bu buluşta kullanılması tercih edilen 287 antijenleri,

(a) SEKANS KOD NO.: 6 ile %50 veya daha yüksek oranda özdeşliğe (örneğin %60, %65, %70, %75, %80, %85, %90, %91,

10 %92, %93, %94, %95, %96, %97, %98, %99, %99,5 veya daha yüksek oranda) sahip olan ve/veya (b) 'n'in 7 veya daha yüksek (örneğin 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 veya daha yüksek) bir değere karşılık geldiği SEKANS KOD NO.: 6'nın en az 'n' adet ardışık dizili amino asidinden

15 oluşan bir fragmanını içeren bir amino asit sekansı ihtiva ederler. Tercih edilen (b) fragmanları SEKANS KOD NO.: 6'dan bir epitop içerirler. Buluşa uygun en faydalı NHBA antijenleri, bir deneğe uygulama yapıldıktan sonra SEKANS KOD NO.: 6 amino asit sekansından oluşan bir meningokok polipeptidine bağlanabilen

20 antikolar ortaya çıkmasını sağlayabilecek olan antijenlerdir. Bu buluşta kullanılması fayda sağlayacak olan NHBA antijenleri, bir deneğe uygulandıktan sonra bakterisidal anti-meningokokal antikolar ortaya çıkmasını sağlayabilecek olan antijenlerdir.

25 Buluşa konu olan bir bileşim bir NadA antijeni ihtiva edebilir. NadA antijeni, meningokokal serogrup B suşu MC58 için yayımlanmış genom sekansına [46] NMB1994 geni (GenBank erişim numarası GI: 7227256; burada SEKANS KOD NO.: 7) olarak dahil edilmiştir. O

zamandan beri birçok suş için NadA antijeni sekansları yayımlanmıştır ve proteinin bir Neisseria adezini olarak ortaya koyduğu aktivite belgelenmiştir. NadA çeşitli immünojenik fragmanları da rapor edilmiştir. Bu buluşta kullanılması tercih edilen

5 NadA antijenleri, (a) SEKANS KOD NO.: 7 ile %50 veya daha yüksek oranda özdeşliğe (örneğin %60, %65, %70, %75, %80, %85, %90, %91, %92, %93, %94, %95, %96, %97, %98, %99, %99,5 veya daha yüksek oranda) sahip olan ve/veya (b) 'n'nin 7 veya daha yüksek (örneğin 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90,

10 100, 150, 200, 250 veya daha yüksek) bir değere karşılık geldiği SEKANS KOD NO.: 7'nin en az 'n' adet ardışık dizili amino asidinden oluşan bir fragmanını içeren bir amino asit sekansı ihtiva ederler. Tercih edilen (b) fragmanları SEKANS KOD NO.: 7'den bir epitop içerirler. Buluşa uygun en faydalı NadA antijenleri, bir deneğe

15 uygulama yapıldıktan sonra SEKANS KOD NO.: 7 amino asit sekansından oluşan bir meningokok polipeptidine bağlanabilen antikolar ortaya çıkmasını sağlayabilecek olan antijenlerdir. Bu buluşta kullanılması fayda sağlayacak olan NadA antijenleri, bir deneğe uygulandıktan sonra bakterisidal anti-meningokokal antikolar

20 ortaya çıkmasını sağlayabilecek olan antijenlerdir. SEKANS KOD NO.: 15, bu fragmanlardan biridir.

Buluşu konu olan bir bileşim bir NspA antijeni ihtiva edebilir. NspA antijeni, meningokokal serogrup B suşu MC58 için yayımlanmış

25 genom sekansına [46] NMB0663 geni (GenBank erişim numarası GI: 7225888; burada SEKANS KOD NO.: 8) olarak dahil edilmiştir. Bu antijen, daha önceden 48 & 49 numaralı referanslarda verilen bilgiler üzerinden bilinmekteydi. O zamandan beri birçok suş için NspA

antijeni sekansları yayımlanmıştır. NspA'nın çeşitli immünojenik fragmanları da rapor edilmiştir. Bu buluşta kullanılması tercih edilen NspA antijenleri, (a) SEKANS KOD NO.: 8 ile %50 veya daha yüksek oranda özdeşliğe (örneğin %60, %65, %70, %75, %80, %85, %90, %91, %92, %93, %94, %95, %96, %97, %98, %99, %99,5 veya daha yüksek oranda) sahip olan ve/veya (b) 'n'nin 7 veya daha yüksek (örneğin 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 veya daha yüksek) bir değere karşılık geldiği SEKANS KOD NO.: 8'in en az 'n' adet ardışık dizili amino asidinden oluşan bir fragmanını içeren bir amino asit sekansı ihtiva ederler. Tercih edilen (b) fragmanları SEKANS KOD NO.: 8'den bir epitop içerirler. Buluşa uygun en faydalı NspA antijenleri, bir deneğe uygulama yapıldıktan sonra SEKANS KOD NO.: 8 amino asit sekansından oluşan bir meningokok polipeptidine bağlanabilen antikolar ortaya çıkmasını sağlayabilecek olan antijenlerdir. Bu buluşta kullanılması fayda sağlayacak olan NspA antijenleri, bir deneğe uygulandıktan sonra bakterisidal anti-meningokokal antikolar ortaya çıkmasını sağlayabilecek olan antijenlerdir.

20 Buluşa konu olan bileşimler bir meningokokal HmbR antijeni ihtiva edebilir. Tam-boy HmbR antijeni, meningokokal serogrup B suşu MC58 için yayımlanmış genom sekansına [46] NMB1668 geni (burada SEKANS KOD NO.: 9) olarak dahil edilmiştir. Bu buluşta bir tam-boy HmbR sekansı içeren bir polipeptid kullanılabilir, ancak genelde bir kısmi HmbR sekansı içeren bir polipeptid kullanılacaktır. Dolayısıyla buluşun bazı yapılarında, bu buluşa göre kullanılan bir HmbR sekansı, SEKANS KOD NO.: 9 ile en az %i oranında sekans özdeşliğine sahip olan bir amino asit sekansı içerebilecek olup, burada

i değeri, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 99 veya daha yüksek bir değere karşılık gelir. Buluşun başka yapılarında, buluşa göre kullanılan bir HmbR sekansı, SEKANS KOD NO.: 9'un amino asitleri arasından en az j adet ardışık amino asitten meydana gelen bir fragman içerebilecek
5 olup, burada j değeri 7, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 veya daha yüksek bir değere karşılık gelir. Buluşun başka yapılarında, buluşa göre kullanılan bir HmbR sekansı, (i) SEKANS KOD NO.: 9 ile en az %i oranında sekans özdeşliğine sahip olan ve/veya (ii) SEKANS KOD NO.: 9'un amino
10 asitleri arasından en az j adet ardışık amino asitten meydana gelen bir fragman içeren bir amino asit sekansı ihtiva edebilir. J adet amino asitten meydana gelen tercih edilen fragmanlar, SEKANS KOD NO.: 9'dan bir epitop içerirler. Bu gibi epitoplar, genelde, HmbR'nin yüzeyi üzerinde yer alan amino asitler ihtiva edeceklerdir. Faydalı epitoplar arasında HmbR'nin hemoglobine bağlanmasında rol oynayan amino
15 asitlerin yer aldığı epitoplar bulunur, zira bu epitoplara bağlanan antikolar bir bakterinin konakçı hemoglobinine bağlanma kabiliyetini bloke edebilirler. HmbR'nin topolojisi ve onun kritik fonksiyonel artıkları, 50 numaralı referans kapsamında incelenmişlerdir. Buluşa uygun en faydalı HmbR antiijenleri, bir deneğe uygulama yapıldıktan
20 sonra SEKANS KOD NO.: 9 amino asit sekansından oluşan bir meningokok polipeptidine bağlanabilen antikolar ortaya çıkmasını sağlayabilecek olan antiijenlerdir. Bu buluşta kullanılması fayda sağlayacak olan HmbR antiijenleri, bir deneğe uygulandıktan sonra
25 bakterisidal anti-meningokokal antikolar ortaya çıkmasını sağlayabilecek olan antiijenlerdir.

Buluşa konu olan bir bileşim bir NhhA antijeni ihtiva edebilir. NhhA antijeni, meningokokal serogrup B suşu MC58 için yayımlanmış genom sekansına [46] NMB0992 geni (GenBank erişim numarası GI: 7226232; burada SEKANS KOD NO.: 10) olarak dahil edilmiştir. O zamandan beri birçok suş için NhhA antijeni sekansları yayımlanmıştır, bunun için örneğin 47 & 51 numaralı referanslara bakılabilir ve NhhA'nın çeşitli immünojenik fragmanları da rapor edilmiştir. Hsf adıyla da bilinmektedir. Bu buluşta kullanılması tercih edilen NhhA antijenleri, (a) SEKANS KOD NO.: 10 ile %50 veya daha yüksek oranda özdeşliğe (örneğin %60, %65, %70, %75, %80, %85, %90, %91, %92, %93, %94, %95, %96, %97, %98, %99, %99,5 veya daha yüksek oranda) sahip olan ve/veya (b) 'n'nin 7 veya daha yüksek (örneğin 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 veya daha yüksek) bir değere karşılık geldiği SEKANS KOD NO.: 10'un en az 'n' adet ardışık dizili amino asidinden oluşan bir fragmanını içeren bir amino asit sekansı ihtiva ederler. Tercih edilen (b) fragmanları SEKANS KOD NO.: 10'dan bir epitop içerirler. Buluşa uygun en faydalı NhhA antijenleri, bir deneğe uygulama yapıldıktan sonra SEKANS KOD NO.: 10 amino asit sekansından oluşan bir meningokok polipeptidine bağlanabilen antikolar ortaya çıkmasını sağlayabilecek olan antijenlerdir. Bu buluşta kullanılması fayda sağlayacak olan NhhA antijenleri, bir deneğe uygulandıktan sonra bakterisidal anti-meningokokal antikolar ortaya çıkmasını sağlayabilecek olan antijenlerdir.

25

Buluşa konu olan bir bileşim bir App antijeni ihtiva edebilir. App antijeni, meningokokal serogrup B suşu MC58 için yayımlanmış genom sekansına [46] NMB1985 geni (GenBank erişim numarası GI:

7227246; burada SEKANS KOD NO.: 11) olarak dahil edilmiştir. O zamandan beri birçok suş için App antijeni sekansları yayımlanmıştır. App'nin çeşitli immünojenik fragmanları da rapor edilmiştir. Bu buluşta kullanılması tercih edilen App antijenleri, (a) SEKANS KOD NO.: 11 ile %50 veya daha yüksek oranda özdeşliğe (örneğin %60, %65, %70, %75, %80, %85, %90, %91, %92, %93, %94, %95, %96, %97, %98, %99, %99,5 veya daha yüksek oranda) sahip olan ve/veya (b) 'n'nin 7 veya daha yüksek (örneğin 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 veya daha yüksek) bir değere karşılık geldiği SEKANS KOD NO.: 11'in en az 'n' adet ardışık dizili amino asidinden oluşan bir fragmanını içeren bir amino asit sekansı ihtiva ederler. Tercih edilen (b) fragmanları SEKANS KOD NO.: 11'den bir epitop içerirler. Buluşa uygun en faydalı App antijenleri, bir deneğe uygulama yapıldıktan sonra SEKANS KOD NO.: 11 amino asit sekansından oluşan bir meningokok polipeptidine bağlanabilen antikolar ortaya çıkmasını sağlayabilecek olan antijenlerdir. Bu buluşta kullanılması fayda sağlayacak olan App antijenleri, bir deneğe uygulandıktan sonra bakterisidal anti-meningokokal antikolar ortaya çıkmasını sağlayabilecek olan antijenlerdir.

Buluşu konu olan bir bileşim bir Omp85 antijeni ihtiva edebilir. Omp85 antijeni, meningokokal serogrup B suşu MC58 için yayımlanmış genom sekansına [46] NMB0182 geni (GenBank erişim numarası GI: 7225401; burada SEKANS KOD NO.: 12) olarak dahil edilmiştir. O zamandan beri birçok suş için Omp85 antijeni sekansları yayımlanmıştır. 52 ve 53 numaralı referanslardan Omp85 hakkında daha fazla bilgi edinilebilir. Omp'nin çeşitli immünojenik fragmanları

da rapor edilmiştir. Bu buluşta kullanılması tercih edilen Omp85 antijenleri, (a) SEKANS KOD NO.: 12 ile %50 veya daha yüksek oranda özdeşliğe (örneğin %60, %65, %70, %75, %80, %85, %90, %91, %92, %93, %94, %95, %96, %97, %98, %99, %99,5 veya daha

5 yüksek oranda) sahip olan ve/veya (b) 'n'nin 7 veya daha yüksek (örneğin 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 veya daha yüksek) bir değere karşılık geldiği SEKANS KOD NO.: 12'nin en az 'n' adet ardışık dizili amino asidinden oluşan bir fragmanını içeren bir amino asit sekansı ihtiva

10 ederler. Tercih edilen (b) fragmanları SEKANS KOD NO.: 12'den bir epitop içerirler. Buluşa uygun en faydalı Omp85 antijenleri, bir deneğe uygulama yapıldıktan sonra SEKANS KOD NO.: 12 amino asit sekansından oluşan bir meningokok polipeptidine bağlanabilen antikolar ortaya çıkmasını sağlayabilecek olan antijenlerdir. Bu

15 buluşta kullanılması fayda sağlayacak olan Omp85 antijenleri, bir deneğe uygulandıktan sonra bakterisidal anti-meningokokal antikolar ortaya çıkmasını sağlayabilecek olan antijenlerdir.

Buluşu konu olan bir bileşim bir 936 antijeni ihtiva edebilir. 936

20 antijeni, meningokokal serogrup B suşu MC58 için yayımlanmış genom sekansına [46] NMB2091 geni (burada SEKANS KOD NO.: 13) olarak dahil edilmiştir. Bu buluşta kullanılması tercih edilen 936 antijenleri, (a) SEKANS KOD NO.: 13 ile %50 veya daha yüksek oranda özdeşliğe (örneğin %60, %65, %70, %75, %80, %85, %90, %91, %92, %93, %94, %95, %96, %97, %98, %99, %99,5 veya daha

25 yüksek oranda) sahip olan ve/veya (b) 'n'nin 7 veya daha yüksek (örneğin 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 veya daha yüksek) bir değere karşılık geldiği

SEKANS KOD NO.: 13'ün en az 'n' adet ardışık dizili amino asidinden oluşan bir fragmanını içeren bir amino asit sekansı ihtiva ederler. Tercih edilen (b) fragmanları SEKANS KOD NO.: 13'ten bir epitop içerirler. Buluşa uygun en faydalı 936 antijenleri, bir deneğe
 5 uygulama yapıldıktan sonra SEKANS KOD NO.: 13 amino asit sekansından oluşan bir meningokok polipeptidine bağlanabilen antikolar ortaya çıkmasını sağlayabilecek olan antijenlerdir. 936 antijeni, fHbp için iyi bir füzyon partneridir (örneğin bkz: 54 & 55 numaralı referanslar).

10

Bir bileşim şunları içerebilir: SEKANS KOD NO.: 14'ü içeren bir polipeptid; SEKANS KOD NO.: 15'i içeren bir polipeptid; ve bir mutant fHbp v2 amino asit sekansını ve SEKANS KOD NO.: 13'ü içeren buluşa uygun bir polipeptid (karşılaştırmız: 54 & 55 numaralı referanslar).

15

Bir bileşim şunları içerebilir: SEKANS KOD NO.: 14'ü içeren bir polipeptid; SEKANS KOD NO.: 15'i içeren bir polipeptid; ve bir mutant fHbp v3 amino asit sekansını ve SEKANS KOD NO.: 13'ü içeren buluşa uygun bir polipeptid (karşılaştırmız: 54 & 55 numaralı referanslar).

20

Buluşun bazı yapılarında, buluşa konu olan bir polipeptid, bir ek meningokokal fHbp sekansı ile kombine edilir. Somutlaştırmak gerekirse, bir v2 polipeptidi, suş kapsama spektrumunu artırmak amacıyla bir v1 ve/veya v3 polipeptidi ile kombine edilebilir [160]. Dolayısıyla bir bileşim şunları içerebilir: (i) bir mutant fHbp v2 amino asit sekansı içeren buluşa uygun bir polipeptid; ve (ii) bir v1 fHbp

25

polipeptidi ve/veya bir v3 fHbp polipeptidi. Buluşun başka yapılarında, buluşa uygun bir polipeptid, (i) bir mutant fHbp v2 amino asit sekansı ve (ii) bir v1 fHbp amino asit sekansı ve/veya bir v3 fHbp amino asit sekansı içerebilir. Dolayısıyla v1 ve/veya v3 sekansları bir
5 bileşimde (veya yukarıda tartışıldığı gibi bir füzyon polipeptidi içinde) ayrı entiteler olarak mutant v2 sekansı ile kombine edilebilirler.

Benzer şekilde, bir v3 polipeptidi, suş kapsama spektrumunu artırmak amacıyla bir v1 ve/veya bir v2 polipeptidi ile kombine edilebilir [160].
10 Dolayısıyla bir bileşim şunları içerebilir: (i) bir mutant fHbp v3 amino asit sekansı içeren buluşa uygun bir polipeptid; ve (ii) bir v1 fHbp polipeptidi ve/veya bir v2 fHbp polipeptidi. Buluşun başka yapılarında, buluşa uygun bir polipeptid, (i) bir mutant fHbp v3 amino asit sekansı ve (ii) bir v1 fHbp amino asit sekansı ve/veya bir v2 fHbp amino asit sekansı içerebilir. Dolayısıyla v1 ve/veya v2 sekansları bir
15 bileşimde (veya yukarıda tartışıldığı gibi bir füzyon polipeptidi içinde) ayrı entiteler olarak mutant v3 sekansı ile kombine edilebilirler.

Ayrıca, suş kapsamını artırmak için mutant v2 ve v3 polipeptidleri de
20 birbirleri ile kombine edilebilirler. Dolayısıyla bir bileşim şunları içerebilir (i) bir mutant fHbp v2 amino asit sekansı içeren buluşa uygun bir polipeptid; (ii) bir mutant fHbp v3 amino asit sekansı içeren buluşa uygun bir polipeptid; ve (iii) bir fHbp v1 polipeptidi. Buluşun başka yapılarında, buluşa uygun bir polipeptid, (i) bir mutant fHbp v2 amino asit sekansı; (ii) bir mutant v3 fHbp amino asit sekansı ve (iii)
25 bir fHbp v1 amino asit sekansı içerebilir. Dolayısıyla mutant v2 ve v3 sekansları bir bileşimde (veya yukarıda tartışıldığı gibi bir füzyon polipeptidi içinde) ayrı entiteler olarak bir v1 sekansı ile kombine

edilebilirler. V1 sekansı bir yabancı tip sekansı veya bir mutant sekans olabilir.

Bir v1 fHbp, (a) SEKANS KOD NO.: 16 ile en az %k oranında
5 özdeşliğe sahip olan bir amino asit sekansı ve/veya (b) SEKANS
KOD NO.: 16'nın bir fragmanını içerebilir. Bahsi geçen 'k' değeri ve
fragmanlar hakkında yukarıda bilgi verilmektedir. Fragman, genelde
SEKANS KOD NO.: 16'dan en az bir epitop içerecektir ve v1 fHbp
10 polipeptidi, buluşa uygun v2 veya v3 amino asit sekansında
bulunmayan en az bir epitop ihtiva edecektir, öyle ki v1 fHbp'nin
ortaya çıkardığı antikorlar v1 suşlarını algılayıp tanıyabileceklerdir.
İdeal olan, v1 fHbp'nin v1 suşlarına karşı, örneğin ('BAA-335' olarak
ATCC'den edinilebilecek olan) MC58 suşuna karşı bakterisidal olan
antikorlar ortaya çıkmasını sağlayabilecek olmasıdır. V1 fHbp, fH'ye
15 bağlanma kabiliyetini bozan bir amino asit mutasyonu ihtiva edebilir.

Bir v2 fHbp, (a) SEKANS KOD NO.: 5 ile en az %k oranında
özdeşliğe sahip olan bir amino asit sekansı ve/veya (b) SEKANS
KOD NO.: 5'in bir fragmanını içerebilir. Bahsi geçen 'k' değeri ve
20 fragmanlar hakkında yukarıda bilgi verilmektedir. Fragman, genelde
SEKANS KOD NO.: 5'ten en az bir epitop içerecektir ve v2 fHbp
polipeptidi, buluşa uygun v3 amino asit sekansında bulunmayan en az
bir epitop ihtiva edecektir, öyle ki v2 fHbp'nin ortaya çıkardığı
antikorlar v2 suşlarını algılayıp tanıyabileceklerdir. İdeal olan, v2
25 fHbp'nin v2 suşlarına karşı, örneğin M2091 suşuna (ATCC 13091)
karşı bakterisidal olan antikorlar ortaya çıkmasını sağlayabilecek
olmasıdır. V2 fHbp, buluşun birinci özelliğine uygun bir polipeptid
olabilir.

Bir v3 fHbp, (a) SEKANS KOD NO.: 17 ile en az %k oranında özdeşliğe sahip olan bir amino asit sekansı ve/veya (b) SEKANS KOD NO.: 17'nin bir fragmanını içerebilir. Bahsi geçen 'k' değeri ve fragmanlar hakkında yukarıda bilgi verilmektedir. Fragman, genelde

5 SEKANS KOD NO.: 17'den en az bir epitop içerecektir ve v3 fHbp polipeptidi, buluşa uygun v2 amino asit sekansında bulunmayan en az bir epitop ihtiva edecektir, öyle ki v3 fHbp'nin ortaya çıkardığı antikolar v3 suşlarını algılayıp tanıyabileceklerdir. İdeal olan, v3 fHbp'nin v3 suşlarına karşı, örneğin M01-240355 suşuna karşı

10 bakterisidal olan antikolar ortaya çıkmasını sağlayabilecek olmasıdır. V3 fHbp, buluşun ikinci özelliğine uygun bir polipeptid olabilir.

Bileşimde, Neisseria polipeptid antijenlerinin yanı sıra, başka hastalıklar veya enfeksiyonlara karşı immünizasyon sağlamak amacıyla bileşime katılan antijenler bulunabilir. Örneğin, bileşim

15 aşağıda sayılan ek antijenlerden birini veya birden fazlasını içerebilir:

- N. meningitidis A, C, W135 ve/veya Y serogrubundan bir sakkarit antijeni, örneğin 56 numaralı referansta açıklanan

20 (ayrıca bkz: 57 numaralı referans) ve C serogrubundan olan veya 58 numaralı referansta açıklanan sakkarit;

- Streptococcus pneumoniae kaynaklı bir sakkarit antijeni [örneğin 59, 60, 61];
- hepatit A virüsü kaynaklı bir antijen, örneğin inaktive virüs

25 [örneğin 62, 63];

- hepatit B virüsü kaynaklı bir antijen, örneğin yüzey ve/veya çekirdek antijenleri [örneğin 63, 64];

- bir difteri antijeni, örneğin difteri toksoidi [örneğin 65 numaralı referansın 3 numaralı bölümü], örneğin CRM₁₉₇ mutanlığı [örneğin 66];
- 5 • bir tetanos antijeni, örneğin bir tetanos toksoidi (örneğin 65 numaralı referansın 4 numaralı bölümü);
- Bordetella pertussis kaynaklı bir antijen, örneğin isteğe bağlı olarak pertaktin ve/veya aglütinojenler 2 ve 3 ile kombinasyon halinde olmak üzere B. pertussis kaynaklı filamentöz hemaglütinin (FHA) ve boğmaca holotoksini (PT) (örneğin 67 & 68 numaralı referanslar);
- 10 • Haemophilus influenzae B kaynaklı bir sakkarit antijeni [örneğin 57];
- polio antijen(ler)i [örneğin, 69, 70], örneğin IPV;
- kızamık, kabakulak ve/veya kızamıkçık antijenleri (örneğin 65 numaralı referansın 9, 10 & 11 numaralı bölümleri);
- 15 • influenza antijen(ler)i (örneğin 65 numaralı referansın 19 numaralı bölümü), örneğin hemaglütinin ve/veya nöraminidaz yüzey proteinleri;
- Moraxella catarrhalis kaynaklı bir antijen [örneğin 71];
- 20 • Streptococcus agalactiae (B grubu streptokok) kaynaklı bir protein antijeni [örneğin 72, 73];
- Streptococcus agalactiae (B grubu streptokok) kaynaklı bir sakkarit antijeni;
- Streptococcus pyogenes (A grubu streptokok) kaynaklı bir antijen [örneğin 73, 74, 75]; ve
- 25 • Staphylococcus aureus kaynaklı bir antijen [örneğin 76].

Bileşim, bu ek antijenlerden birini veya birden fazlasını içerebilir.

Toksik protein antijenleri gerekirse ve gerektiğinde detoksifiye edilebilirler (örneğin, kimyasal ve/veya genetik yollarla boğmaca toksininin detoksifikasyonu [68]).

- 5 Bileşime bir difteri antijeni katıldıysa, bileşimin tetanos antijenini ve boğmaca antijenlerini de içermesi tercih edilir. Benzer şekilde, bir tetanos antijeni katıldıysa, bileşimin ayrıca difteri ve boğmaca antijenlerini de içermesi tercih edilir. Benzer şekilde, bir boğmaca antijeni katıldıysa, bileşimin difteri ve tetanos antijenlerini de içermesi
- 10 tercih edilir. Dolayısıyla DTP kombinasyonları tercih edilirler.

Sakkarit antijenleri tercihen konjugat formunda kullanılırlar. Konjugatlar için kullanılacak uygun taşıyıcı proteinler aşağıda daha ayrıntılı olarak tartışılmaktadırlar.

15

Bileşimde yer alan antijenlerin her biri normalde en az 1 µg/ml konsantrasyonunda bulunacaktır. Genel olarak, belirli herhangi bir antijenin konsantrasyonu, o antijene karşı bir immün cevap ortaya çıkmasını sağlamaya yetecek düzeyde olacaktır.

20

Buluşa konu olan immünojenik bileşimler, terapötik (yani bir mevcut enfeksiyonu tedavi etmek amacıyla) veya profilaktik (yani ileride meydana gelmesi olası enfeksiyonu önlemek amacıyla) olarak kullanılabilirler.

25

Buluşa konu olan immünojenik bileşimlerde protein antijenlerinin kullanılmasına alternatif olarak, antijeni kodlayan nükleik asit (bu

nükleik asit RNA, örneğin bir kendi kendine replike olan RNA ya da DNA, örneğin bir plazmid olabilir) de kullanılabilir.

Buluşun bazı yapılarında, buluşa uygun bir bileşim, fHbp sekansının yanı sıra, meningokok serogrupları A, C, W135 ve Y'nin 1'i, 2'si, 3'ü veya 4'ünden konjuge kapsüller sakkarit antijenleri de içerir. Buluşun başka yapılarında, buluşa uygun bir bileşim, fHbp sekansının yanı sıra, en az bir adet konjuge pnömokokal kapsüller sakkarit antijeni içerir.

10

Meningokok serogrupları Y, W135, C ve A

Mevcut C serogrubu aşılar (MENJUGATE™ [56, 77], MENINGITEC™ ve NEISVAC-C™) arasında konjuge sakkaritler bulunur. Menjugate™ ve Meningitec™ taşıyıcı olarak kullanılan CRM₁₉₇'ye konjuge oligosakkarit antijenleri içerirken, NEISVAC-C™ ürününde taşıyıcı olarak kullanılan bir tetanos toksoidine konjuge tam polisakkarit (de-O-asetile) kullanılmaktadır. MENACTRA™ aşısı ise, Y, W135, C ve A serogruplarının her birinden konjuge kapsüller sakkarit antijenleri içermektedir.

20

Bu buluşa konu olan bileşimler, meningokok serogrupları Y, W135, C ve A'dan biri veya birden fazlasına mensup kapsüller sakkarit antijenleri içerebilecek olup, burada antijenler taşıyıcı protein(ler)e konjuge edilirler ve/veya oligosakkarittirler. Örneğin bileşimde, C serogrubu; A ve C serogrupları; A, C ve W135 serogrupları; A, C ve Y serogrupları; C, W135 ve Y serogrupları ya da A, C, W135 ve Y

25

serogruplarının dördünden de bir kapsüler sakkarit antijeni bulunabilir.

Her menigokokal sakkarit antijeni için doz başına tipik miktar, (sakkarit olarak eksprese olan) 1 µg ile 20 µg arası bir seviyededir, 5 örneğin yaklaşık 1 µg, yaklaşık 2,5, yaklaşık 4 µg, yaklaşık 5 µg ya da yaklaşık 10 µg'dir.

Bir karışımda A ve C serogruplarının her ikisinden de kapsüler sakkaritler varsa, MenA sakkariti:MenC sakkariti oranı (a/a) 1'den büyük (örneğin 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 10:1 veya daha yüksek) olabilir. Bir karışımda Y serogrubundan ve C ve W135 serogruplarının birinden veya her ikisinden de kapsüler sakkaritler varsa, MenY sakkariti:MenW135 sakkariti oranı (a/a) 1'den büyük (örneğin 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 10:1 veya daha yüksek) olabilir ve/veya MenY sakkariti:MenC sakkariti oranı (a/a) 1'den küçük (örneğin 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 veya daha düşük) olabilir. A:C:W135:Y serogruplarından olan sakkaritler için tercih edilen oranlar (a/a) şunlardır: 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; ve 2:2:2:1. C:W135:Y serogruplarından olan sakkaritler için tercih edilen oranlar (a/a) şunlardır: 1:1:1; 1:1:2; 1:1:1; 2:1:1; 4:2:1; 2:1:2; 4:1:2; 2:2:1; ve 2:1:1. Her sakkaritin büyük ölçüde eşit bir kütlede kullanılması tercih edilir.

25 Kapsüler sakkaritler, oligosakkarit formunda kullanılabilirler. Bunlar, saflaştırılmış kapsüler polisakkaritin (örneğin hidroliz yoluyla) fragmanlarına ayrılması ve genelde bunu takiben gerçekleştirilen,

istenen büyüklükteki fragmanların saflaştırılması yoluyla rahatlıkla oluşturulabilirler.

Polisakkaritlerin fragmentasyonu, tercihen, oligosakkaritteki nihai
5 ortalama polimerizasyon derecesinin (DP) 30'dan düşük (örneğin 10
ve 20 arası, tercihen A serogrubu için yaklaşık 10; W135 ve Y
serogrupları için 15 ve 25 arası, tercihen yaklaşık 15-20; C serogrubu
için 12 ve 22 arası; ve benzeri) olmasını sağlayacak ölçüde
gerçekleştirilir. DP, iyon değiştirme kromatografisi ya da kolorimetrik
10 eseylerle rahatlıkla ölçülebilir [78].

Hidroliz gerçekleştirilecekse, kısa uzunluktaki oligosakkaritleri
uzaklaştırmak amacıyla genelde hidrolizat büyüklüğe göre
sınıflandırmaya tâbi tutulacaktır [57]. Ultrafiltrasyon ve akabinde iyon
15 değiştirme kromatografisi gerçekleştirmeye dayalı uygulamanın örnek
gösterilebileceği çeşitli yollarla bu sağlanabilir. A serogrubuna
istinaden, polimerizasyon derecesi yaklaşık 6'ya eşit veya ondan
düşük olan oligosakkaritlerin uzaklaştırılması ve W135 ile Y
serogruplarına istinaden, polimerizasyon derecesi yaklaşık 4'ten düşük
20 olan oligosakkaritlerin uzaklaştırılması tercih edilir.

Tercih edilen MenC sakkarit antijenleri, 77 numaralı referansta
MENJUGATE™ ürününe istinaden açıklanmaktadır.

25 Sakkarit antijeni kimyasal olarak modifiye edilebilir. Bu tarz bir
uygulama özellikle A serogrubuna istinaden hidrolizi azaltmak için
faydalıdır [79]. Meningokokal sakkaritler de-O-asetilasyona tâbi

tutulabilirler. Oligosakkaritler modifikasyona depolimerizasyondan önce veya sonra tâbi tutulabilirler.

5 Buluşa konu olan bir bileşimde bir MenA sakkarit antijeni varsa, bu antijenin nativ sakkarit üzerindeki hidroksil gruplarından biri veya birden fazlasının bir bloke edici grup ile değiştirilmiş olduğu bir modifiye sakkarit olması tercih edilir [79]. Bu modifikasyon, hidrolize direnci artırır.

10 **Kovalent konjugasyon**

15 Bu buluşa konu olan bileşimlerde yer alan kapsüler sakkaritler genelde taşıyıcı protein(ler) konjuge edilmiş olacaklardır. Genel olarak ifade etmek gerekirse, konjugasyon, sakkaritlerin T-bağımsız antijenlerden T-bağımlı antijenlere dönüşmelerini ve buna bağlı olarak immünolojik hafızanın çalışmasını sağlaması sayesinde sakkaritlerin immünojenitesini artırır. Konjugasyon bilhassa pediatrik aşılar için faydalıdır ve iyi bilinen bir tekniktir.

20 Tipik taşıyıcı proteinler, difteri veya tetanos toksinleri ya da onların toksoidleri veya mutantlarının örnek gösterilebileceği bakteriyel toksinlerdir. CRM₁₉₇ difteri toksini mutanı [80] faydalıdır ve PREVNAR™ ürününde kullanılan taşıyıcıdır. Diğer uygun taşıyıcı proteinler arasında, N. meningitidis dış membran proteini kompleksi [81], sentetik peptidler [82, 83], ısı şok proteinleri [84, 85], boğmaca proteinleri [86, 87], sitokinler, [88], lenfokinler [88], hormonlar [88], büyüme faktörleri [88], çeşitli farklı patojen kaynaklı antijenlere ait birden çok insan CD4⁺ T hücresi epitopunun yer aldığı artifisyel

proteinler [89], örneğin N19 [90], H. influenzae kaynaklı protein D [91-93] veya onun toksik olmayan derivatları [95], pnömokokal yüzey proteini PspA [96], demir alım proteinleri [97], C. difficile kaynaklı toksin A veya B [98], rekombinan P. aeruginosa eksoproteini A (rEPA) [99] ve benzerleri sayılabilir.

Gerekirse ve gerektiğinde uygun herhangi bir bağlayıcı eşliğinde, uygun herhangi bir konjugasyon reaksiyonu kullanılabilir.

10 Sakkarit normalde konjugasyon gerçekleştirilmeden önce aktive edilecek veya işlevsel hale getirilecektir. Aktivasyon için örneğin CDAP (örneğin 1-siyano-4-dimetilamino piridinyum tetraflorobotrat [101, 101 ve benzeri]) gibi sinanilleyiçi reaktifler kullanılabilir. Başka uygun tekniklere göre, karbodiimidler, hidrazitler, aktif esterler, 15 norboranlar, p-nitrobenzoik asit, N-hidroksisüksinimid, S-NHS, EDC, TSTU veya benzeri unsurlar kullanılabilir.

Bir bağlayıcı grup aracılığıyla bağlantı kurmak için, bilinen uygun herhangi bir prosedür, örneğin 102 ve 103 numaralı referanslarda anlatılan prosedürler kullanılabilir. Bir tip linkajda, polisakkarit indirgen aminasyona tâbi tutulur, oluşan amino grubu bir adipik asit bağlayıcı grubunun bir ucuna kenetlenir ve daha sonra bir protein adipik asit bağlayıcı grubunun diğeri ucuna kenetlenir [104, 105]. Diğeri bağlayıcılar arasında, B-propionamido [106], nitrofenil-etilamin 25 [107], haloasil halitler [108], glikozidik linkajlar [109], 6-aminokaproik asit [110], ADH [111], C₄ ilâ C₁₂ moieteleri [112] ve benzerleri sayılabilir. Bir bağlayıcının kullanılmasına alternatif olarak, doğrudan linkaja başvurulabilir. Proteine doğrudan linkaj, örneğin 113

ve 114 numaralı referanslarda anlatıldığı gibi, polisakkaritin okside edilmesi ve ardından proteinin indirgen aminasyona tâbi tutulması yoluyla gerçekleştirilebilir.

- 5 Sakkarite (örneğin terminal =O grupları yerine -NH₂ getirilerek) amino gruplarının sokulduğu, ardından sakkaritin bir adipik diester (örneğin adipik asit N-hidroksisüksinimido diester) ile derive edildiği ve son olarak sakkaritin taşıyıcı protein ile reaksiyona sokulduğu bir proses tercih edilir. Bir diğer tercih edilen reaksiyonda, örneğin MenA
- 10 veya MenC için bir taşıyıcı protein D ile CDAP aktivasyonu gerçekleştirilir.

Dış membran vezikülleri (OMV'ler)

- 15 Buluşa konu olan bileşimlerin OMV'lerin tipik karakteristikleri olan antijen kompleksleri veya tanımlanmamış antijen karışımları içermemeleri tercih edilir. Bununla birlikte, fHbp'nin OMV'lerin etkinliğini [4] artırdığı tespit edilmiş olduğu için, buluş OMV'ler ile birlikte kullanılabilir ve bu, buluşa konu olan polipeptidler OMV
- 20 preparatı için kullanılan suşlarda basitçe karıştırılması veya aşırı eksprese edilmesi yoluyla sağlanır.

- Bu yaklaşım, genel olarak, N.meningitidis B serogrubu mikrovezikülleri [115], 'nativ OMV'ler' [116], kabarcıklar veya dış
- 25 membran veziküllerinin (örneğin 117 ilâ 123 numaralı referanslar ve benzeri) preparatlarını geliştirmek amacıyla kullanılabilir.

Tipik dış membran vezikülleri bakterilerden artifisyel olarak hazırlanırlar ve deterjan uygulaması yapılarak (örneğin deoksikolatla) veya deterjan kullanılmayan yollarla hazırlanabilirler (örneğin bkz: 127 numaralı referans). OMV'ler oluşturmak için izlenen tekniklerde, 5 bakterilere deterjanın presipite olmasına neden olmayacak kadar yüksek bir pH'de bir safra asit tuzu deterjanı (örneğin litokolik asit, kenodeoksikolik asit, ursodeoksikolik asit, deoksikolik asit, kolik asit, ursokolik asit ve benzerleri; Neisseria tedavisi için tercih edilen sodyum deoksikolattır [124 & 125]) uygulanır [126]. Diğer teknikler, 10 örneğin sonikasyon, homojenleştirme, mikroakışkanlaştırma, kavitasyon, osmotik şok, öğütme, French press, harmanlama ve benzeri teknikler kullanılarak hemen hemen hiç deterjan olmadan [127, 128] gerçekleştirilebilirler. Deterjanın kullanılmadığı ya da düşük seviyede kullanıldığı yöntemler, NspA ve fHbp gibi kullanışlı 15 antijenlerin korunmasını sağlayabilirler. Dolayısıyla, bu buluşta kullanılacak olan OMV'ler, deoksikolat içeriği yaklaşık %0,5 ya da daha düşük olan, örneğin yaklaşık %0,2, yaklaşık %0,1, < %0,05 ya da sıfır olan bir OMV ekstraksiyon tamponu kullanılarak hazırlanabilirler.

20

MV'ler (membran vezikülleri) ve NOMV'ler (nativ dış membran vezikülleri) olarak bilinen veziküller, bakteriyel çoğalma sırasında spontan oluşan doğada kendiliğinden oluşan veziküllerdir ve kültür vasatı içine salınırlar. MV'ler, sıvı besiyeri kültür vasatı içinde 25 Neisseria'nın kültürlenmesi, sıvı besiyeri kültür vasatı içinde bulunan tam hücrelerin daha küçük MV'lerden (örneğin filtrasyonla ya da daha küçük vezikülleri değil de, yalnızca hücreleri peletlemek için düşük hızda santrifüjleme yoluyla) ayrılması ve ardından, hücrelerin

uzaklaştırılmış olduğu vasattan MV'lerin (örneğin, filtrasyonla, MV'lerin diferansiyel presipitasyonu veya agregasyonu yoluyla, MV'leri peletlemek için yüksek hızda santrifüjleme yoluyla) toplanması suretiyle elde edilebilirler. MV'lerin üretiminde kullanıma yönelik suşlar, genelde, kültürde üretilen MV miktarı temelinde seçilebilirler; örneğin 135 & 136 numaralı referanslarda, yüksek miktarda MV üretimi temelinde Neisseria anlatılmaktadır.

Veziküller, örneğin immünojenisiteyi artırmak maksadıyla (örneğin hiper-ekspresyon immünojenleri), toksisiteyi düşürmek maksadıyla, kapsüler polisakkarit sentezini inhibe etmek maksadıyla, PorA ekspresyonunu aşağı regüle etmek maksadıyla ya da benzeri başka bir maksatla genetik olarak manipüle edilmiş olan bakterilerden [129-132] hazırlanabilirler. Hiperkabarıklanan suşlardan hazırlanabilirler [133-136]. Farklı sınıf I dış membran proteini alt-tiplerinin söz konusu olduğu bakteri vezikülleri kullanılabilir, örneğin her biri üç alt-tip sergileyen iki farklı genetiği değiştirilmiş vezikül popülasyonu kullanılarak elde edilen altı farklı alt-tip [137, 138] veya her biri üç alt-tip sergileyen üç farklı genetiği değiştirilmiş vezikül popülasyonu kullanılarak elde edilen dokuz farklı alt-tip veya benzeri bir durum söz konusu olabilir. Faydalı alt-tipler arasında şunlar bulunur: 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. Bununla birlikte genelde, bu buluşta OMV'lerin bir yabancı tip meningokok suşundan hazırlanması tercih edilir.

25

Dolayısıyla bu buluşta kullanılacak olan veziküller herhangi bir yabancı tip meningokok suşundan hazırlanabilirler. Veziküller genelde bir B serogrubu suşundan hazırlanacaklardır, fakat vezikülleri B

dışındaki serogruplardan (A serogrubuna ilişkin bir proses için örneğin 126 numaralı referansa bakınız), örneğin A, C, W135 veya Y'den hazırlamak da mümkündür. Suş herhangi bir serotipe (örneğin 1, 2a, 2b, 4, 14, 15, 16 ve benzeri), herhangi bir seroalttıpe (örneğin P1.4) ve herhangi bir immünotipe (örneğin L1; L2; L3; L3,7; L3,7,9; L10; ve benzeri) mensup olabilir. Meningokoklar, hiperinvazif ve hipervirülan seriler dahil uygun herhangi bir seriden, örneğin aşağıda belirtilen yedi hipervirülan serinin herhangi birinden olabilirler: alt-grup I; alt-grup III; alt-grup IV-1; ET-5 kompleksi; ET-37 kompleksi; A4 kümesi; seri 3. En çok tercih edilen, OMV'lerin NZ98/254 suşundan ya da P1.4 PorA seroalttıpine mensup herhangi bir suştan hazırlanmalarıdır. Bu buluşta, BEXSERO™ ve MENZB™ ürünlerinde kullanılan ve NZ98/254 suşundan hazırlanan OMV'ler kullanılması fayda sağlar.

15

Veziküller genelde menigokokal lipooligosakkaritler (LPS, lipopolisakkarit olarak da bilinen LOS) içereceklerdir, fakat LOS'un OMV'lerdeki pirojenik etkisi aynı miktarda saflaştırılmış LOS'la görülenden çok daha düşüktür ve OMV'lerin alüminyum hidroksite adsorpsiyonu pirojenisiteyi daha da düşürür. LOS seviyeleri, endotoksin Uluslararası Birimleri (IU) cinsinden ifade edilirler ve LAL eseyi (limulus amebosit lizat) ile test edilebilirler. LOS'un OMV proteininin $\mu\text{g}'\text{si}$ başına 2000 IU'dan az miktarda bulunması tercih edilir.

25

Bir vezikülde LOS yer alıyorsa, vezikülü LOS ve protein bileşenlerinin birbirlerine bağlanmasını sağlayacak bir işlemden geçirmek mümkündür ("kabarcık içi" konjugasyon [139]).

- 140 numaralı referansta kullanıma uygun bir OMV saflaştırma prosesi anlatılmakta olup, bu proste yüksek hızlı santrifüj yerine ham OMV'lerde ultrafiltrasyon uygulanmaktadır. Bu proses, ultrafiltrasyondan sonra gerçekleştirilen bir ultrasantrifüj basamağı
- 5 içerebilir. Proses, ultrafiltrasyondan sonra gerçekleştirilen bir ultrasantrifüj basamağı içerebilir. OMV'ler, 152 numaralı referansta anlatılan iki aşamalı büyüklük filtrasyon prosesi kullanılarak da saflaştırılabilirler.
- 10 OMV'lerin hazırlandıktan sonra bir sukroz çözeltisinde süspansiyon edilmeleri faydalı olabilir.

Konakçı hücreler

- 15 Bu buluş, buluşa konu olan bir polipeptidi eksprese eden bir bakteri ortaya koyar. Bu bakteri bir meningokok veya bir E. coli olabilir. Bakteri polipeptidi konstitütif olarak eksprese ediyor olabilir, fakat buluşun bazı yapılarında ekspresyon bir indüklenebilir promotörün kontrolü altında gerçekleşir. Bakteri polipeptidi hiper-eksprese ediyor
- 20 olabilir (karşılaştırınız: 141 numaralı referans). İdeal olan, polipeptid ekspresyonunun faz-değişken olmamasıdır.

- Bu buluş, buluşa uygun bir bakteriden (özellikle de bir meningokoktan) hazırlanan dış membran vezikülleri de ortaya koyar.
- 25 Buluşa uygun bir bakteriden veziküller üretmek için olan bir proses de ortaya koyar. Bu suşlardan hazırlanan veziküller tercihen buluşa uygun polipeptidi içerirler ve bu polipeptid veziküllerde immünoerişilebilir formda bulunmalıdır, başka bir deyişle buluşa

uygun saflaştırılmış polipeptide bağlanabilen bir antikor veziküllerde bulunan polipeptide de bağlanabilmelidir.

Bu buluşa uygun bakteriler, buluşa konu olan bir polipeptidi kodlamanın yanı sıra, bir veya daha fazla sayıda ek modifikasyon ihtiva edebilirler. Örneğin bu bakterilerde bir modifiye fur geni bulunabilir [142]. NspA ekspresyonu, porA ve cps knockout'u ile yukarı regüle edilebilir. OMV üretmek için istifade edilebilecek ek N. meningitidis knockout mutantları örneğin 139 numaralı referansta açıklanmaktadır. 143 numaralı referansta, altı farklı PorA alt-tipini eksprese etmelerini sağlayacak modifikasyonlardan geçirilmiş olan suşlardan vezikül yapımı anlatılmakta ve açıklanmaktadır. LPS biyosentezinde rol oynayan enzimlerin knockout edilmesi yoluyla elde edilen düşük endotoksin seviyelerine sahip mutant Neisseria da kullanılabilir [144, 145]. Bu buluşta, LPS'nin lipid A kısmının toksikleştirilmesinde rol oynayan en az bir adet genin, özellikle de lpx11 geninin ekspresyonunun azalmasını veya sona ermesini sağlayacak değişikliklere tâbi tutulmuş olan mutant Neisseria kullanılabilir [146]. Benzer şekilde, bu buluşta, kapsüler polisakkarit sentezi veya ihracında rol oynayan en az bir adet genin, özellikle de synX ve/veya ctrA genlerinin ekspresyonunun azalmasını veya sona ermesini sağlayacak değişikliklere tâbi tutulmuş olan mutant Neisseria kullanılabilir. Bu veya başka mutantların hepsi bu buluşta kullanılabilir.

25

Buluşun bazı yapılarında, bir suş PorA ekspresyonu yönünden aşağı regüle edilmiş olabilir, örneğin yabani tip seviyelerine (örneğin H44/76 suşunda seviyelere) kıyasla PorA miktarı en az %20 (örneğin

$\geq \%30$, $\geq \%40$, $\geq \%50$, $\geq \%60$, $\geq \%70$, $\geq \%80$, $\geq \%90$, $\geq \%95$ ve benzeri) oranında düşürülmüş ve hatta knockout edilmiş olabilir.

5 Buluşun bazı yapılarında, bir suş belirli proteinleri hiper-eksprese ediyor olabilir (mütekabil yabani tip suşa kıyasla). Örneğin, suşlar, NspA, protein 287 [117], fHbp [141] (buluşa konu olan fHbp dahil), TbpA ve/veya TbpB [147], Cu,Zn-süperoksit dismutaz, HmbR veya benzeri proteinleri hiper-eksprese ediyor olabilirler.

10 Buluşa konu olan bir polipeptidi kodlayan bir gen bakteriyel kromozoma entegre edilmiş olabilir ya da örneğin bir plazmid içinde epizomal formda bulunuyor olabilir.

15 Vezikül üretimi için fayda sağlayacak bir yaklaşıma göre, bir meningokok, polipeptid ekspresyonunun fazdan faza değişmemesini sağlayacak olan bir genetik değişikliğe tâbi tutulabilir. Meningokoklarda gen ekspresyonunun faz değişkenliğini azaltmak veya sona erdirmek için kullanılabilecek yöntemler 148 numaralı referansta açıklanmaktadır. Örnek vermek gerekirse, gen bir 20 konstitütif veya indüklenabilir promotörün kontrolüne bırakılabilir ya da faz değişkenliğinden sorumlu olan DNA motifi çıkarılabilir veya değiştirilebilir.

25 Buluşun bazı yapılarında, bir suş, 122, 129, 133 ve 139 numaralı referanslarda açıklanan knockout ve/veya hiper-ekspresyon mutantlarından birini veya birden fazlasını içerebilir. Örnek vermek gerekirse, bu dört yayında sunulan rehber ve nomenklatür çerçevesinde aşağı-regülasyon ve/veya knockout için uygun genler

arasında şunlar sayılabilir: (a) Cps, CtrA, CtrB, CtrC, CtrD, FrpB, GalE, HtrB/MsbB, LbpA, LbpB, LpxK, Opa, Opc, PilC, PorB, SiaA, SiaB, SiaC, SiaD, TbpA ve/veya TbpB; (b) CtrA, CtrB, CtrC, CtrD, FrpB, GalE, HtrB/MsbB, LbpA, LbpB, LpxK, Opa, Opc, PhoP, PilC, PmrE, PmrF, SiaA, SiaB, SiaC, SiaD, TbpA ve/veya TbpB ; (c) ExbB, ExbD, rmpM, CtrA, CtrB, CtrD, GalE, LbpA, LpbB, Opa, Opc, PilC, PorB, SiaA, SiaB, SiaC, SiaD, TbpA ve/veya TbpB; veya (d) CtrA, CtrB, CtrD, FrpB, OpA, OpC, PilC, PorB, SiaD, SynA, SynB, SynX ve/veya SynC.

10

Bir mutant suş kullanılacaksa, buluşun bazı yapılarında bu suş aşağıda belirtilen karakteristiklerden birine veya birden fazlasına ya da hepsine sahip olabilir: (i) meningokokal LOS'u kesmek için aşağı-regüle edilmiş veya knockout edilmiş LgtB ve/veya GalE; (ii) yukarı regüle edilmiş TbpA; (iii) yukarı regüle edilmiş NhhA; (iv) yukarı regüle edilmiş Omp85; (v) yukarı regüle edilmiş LbpA; (vi) yukarı regüle edilmiş NspA; (vii) knockout edilmiş PorA; (viii) aşağı regül edilmiş veya knockout edilmiş FrpB; (ix) aşağı regüle edilmiş veya knockout edilmiş Opa; (x) aşağı regül edilmiş veya knockout edilmiş Opc; (ii) silinmiş cps gen kompleksi. Bir kesik LOS; bir sialil-lakto-N-neotetraoz epitopu içermeyen bir LOS olabilir, örneğin galaktoz bulunmayan bir LOS olabilir. LOS'ta bir α zincir bulunmayabilir.

20

Vezikülleri hazırlamak için kullanılan meningokok suşuna bağlı olarak, veziküllerde suşun nativ fHbp antijeni bulunabilir de bulunmayabilir de [149].

25

Buluşun tercih edilen bir yapısında, bir meningokok bir fonksiyonel MltA proteini eksprese etmez. 150 & 151 numaralı referanslarda tartışıldığı gibi, meningokoklarda MltA'nın (GNA33 adıyla da bilinen membrana bağlı litik transglikozilaz) knockout edilmesi, kültür vasatının içine büyük miktarlarda membran vezikülünü spontan bir düzende serbest bırakan bakteriler sağlar ve bu veziküller kültür vasatından kolayca saflaştırılabilirler. Örneğin, veziküller, 152 numaralı referansta anlatılan ve aşağıda belirtilen basamakları içeren iki aşamalı büyüklük filtrasyon prosesi kullanılarak saflaştırılabilirler:

5 (i) veziküllerin filtrata geçmek suretiyle sahip oldukları farklı büyüklükler temelinde bakterilerden ayrıldıkları bir birinci filtrasyon basamağı; ve (ii) veziküllerin retentatta korundukları bir ikinci filtrasyon basamağı. MltA mutasyonu (aşağı-regülasyon veya knockout), 'GMMA' aşılarında kullanılmıştır [153] ve LPS'nin lipid A kısmının toksikleştirilmesinde rol oynayan en az bir adet gene, 15 özellikle de lpxII'e ve/veya kapsüler polisakkarit sentezi veya ihracında rol oynayan en az bir adet gene, özellikle de synX ve/veya ctrA genlerine yönelik ek aşağı-regülasyon veya knockout uygulaması ile rahatlıkla kombine edilebilir.

20

Bu yaklaşımın kullanıldığı bir 'GMMA' (Membran Antijenleri için Jeneralize Modül) aşısı için tercih edilen meningokok suşlarından biri, buluşun birinci, üçüncü veya beşinci özelliğine uygun bir mutant v2 fHbp ve/veya buluşun ikinci, dördüncü veya altıncı özelliğine uygun bir mutant v3 fHbp eksprese eder ve bu ekspresyon kuvvetli promotörler ile yönlendirilebilir. Bu suşun serbest bıraktığı veziküller arasında, immünojenik formdaki mutant v2 ve/veya v3 fHbp proteinleri bulunur ve bu veziküller ile yapılan uygulama, 153

numaralı referansta tartışıldığı gibi bakterisidal antikor cevabı sağlayabilir. Suş, bir v1 fHbp de eksprese edebilir ya da bunun yerine, çözünür formdaki ayrı bir rekombinan protein olarak bir v1 fHbp sunulabilir (ve v1 fHbp, örneğin yukarıda tartışıldığı gibi fH'ye bağlanma kabiliyetini bozmak maksadıyla mutasyona uğratılmış olan bir yabancı tip veya bir mutant sekans olabilir). Bu buluş bu tür suşlar ortaya koyar ve ayrıca bu suşların örneğin suşlar çoğaltıldıktan sonra kültür vasatından saflaştırılmış olarak salgıladıkları vezikülleri ortaya koyar. Bu suşlarda eksprese edilmesi tercih edilen v2 mutantlarından biri, burada tartışıldığı gibi L123 ve E240'ta (ve isteğe bağlı olarak S32'de) bir mutasyona sahiptir ve bu suşlarda eksprese edilmesi tercih edilen v3 mutantlarından biri, burada tartışıldığı gibi L126 ve E243'te (ve isteğe bağlı olarak S32'de) bir mutasyona sahiptir. Dolayısıyla, bu v2 ve v3 mutant fHbp sekanslarını eksprese eden meningokoklardan hazırlanan veziküller, buluşa konu olan aşılarda kullanılması bilhassa tercih edilen immünojenleri teşkil ederler. Bu tarz bir mutagenез için faydalı bir yabancı tip v2 sekansı, (SEKANS KOD NO.: 34'ün Δ G formunu içeren) SEKANS KOD NO.: 33 veya SEKANS KOD NO.: 35'i içerir ve bu tarz bir mutagenез için faydalı bir yabancı tip v3 sekansı, SEKANS KOD NO.: 36'yı içerir.

Bu tür suşlarda kullanılması fayda sağlayacak olan promotörler arasında, 154 ve 155 numaralı referanslarda açıklanan promotörler bulunur. Örneğin, promotör, (a) bir porin geninde, tercihen porA veya porB'den, özellikle de N. meningitidis'ten gelen bir promotör olabilir veya (b) bilhassa N. meningitidis'ten olmak üzere bir rRNA gen promotörü (örneğin bir 16S rRNA geni) olabilir. Bir meningokokal porin promotörü kullanılacaksa, bu promotörün kaynağı tercihen

porA'dır ve hatta daha da somutlaştırmak gerekirse, bir meningokokal porA gen promotörünün bir -10 bölgesi ve/veya bir meningokokal porA gen promotörünün bir -35 bölgesidir (tercih edilen, burada bahsi geçen -10 bölgesi ile -35 bölgesinin 12-20 nükleotid uzunluğundaki bir ara sekans ile ayrılmış olmaları ve burada bahsi geçen ara seansın ya hiç poli-G- sekansı içermemesi ya da en fazla sekiz adet ardışık dizili G nükleotidine sahip olan bir poli-G- sekansı içermesidir). Bir rRNA gen promotörü kullanılacaksa, bu promotör, somut olarak (i) bir meningokokal rRNA gen promotörünün bir -10 bölgesini ve/veya (ii) bir rRNA gen promotörünün bir -35 bölgesini içerebilir. Yukarıda açıklanan (a) ile (b)'nin bir hibridini kullanmak, örneğin bir porA promotöründen bir -10 bölgesi ile bir rRNA promotöründen (bir konsensüs -35 bölgesi olabilecek olan) bir -35 bölgesini birlikte kullanmak da mümkündür. Dolayısıyla, ya (i) bir (özellikle meningokokal) rRNA geninden bir -10 bölgesi ve bir (özellikle meningokokal) porA geninden bir -35 bölgesi ya da (ii) bir (özellikle meningokokal) porA geninden bir -10 bölgesi ve bir (özellikle meningokokal) rRNA geninden bir -35 bölgesi içeren bir promotör faydalı bir promotör olabilir.

20

Genel

"İçeren" terimi, hem "kapsayan" terimini hem de "oluşan" terimini içine alan bir anlam taşır; örnek vermek gerekirse, X "içeren" bir bileşim, yalnızca X'ten oluşuyor olabileceği gibi, onun yanı sıra başka bir şeyi daha kapsıyor olabilir, örneğin X + Y içeriyor olabilir. "İçeren"e (veya "içerir" ve benzeri) yapılan atıflar, isteğe bağlı olarak

25

"oluşan"a (veya "oluşur" veya benzeri) yapılan atıflar ile değiştirilebilirler.

Bir x sayısal değerine atfen kullanılan "yaklaşık" terimi isteğe bağlı
5 kullanılan bir terimdir ve örneğin $x \pm \%10$ anlamını taşır.

"Büyük ölçüde" ya da "hemen hemen tamamen" tabiri, "tamamen"
anlamını dışlayan bir anlam taşımaz, örneğin "hemen hemen hiç" Y
içermediği söylenen bir bileşimde kelimenin gerçek anlamıyla hiç Y
10 bulunmuyor olabilir. Gerekiyorsa ve gerektiğinde, "büyük ölçüde" ya
da "hemen hemen" tabiri buluşun tanımından çıkartılabilir.

"Sekans özdeşliği", tercihen, varsayılan parametreler ile (örneğin
EBLOSUM62 skorlama matrisi çerçevesinde boşluk açma bedeli =
15 10,0 ve boşluk uzatma bedeli = 0,5 ile) kullanılan Needleman-Wunsch
global hizalama algoritması [156] ile belirlenir. Bu algoritma,
EMBOSS paketinde yer alan needle aracı aracılığıyla rahatlıkla
uygulanabilir [157]. Buluşu başvurusunda belirli bir SEKANS KOD
NUMARASINA sahip bir sekans ile sekans özdeşliğine atıf
20 yapılıyorsa, bu özdeşliğin o SEKANS KOD NUMARASINA sahip
olan sekansın tam uzunluğu boyunca hesaplanmasının gerektiği
anlaşılmalıdır.

Meningokok sınıflandırmasında serogruptan sonra serotip, seroalttip
25 ve son olarak immünotip yer alır ve serogrup, serotip, seroalttip ve
immünotipin her biri standart nomenklatöründe ayrı bir kolonda,
örneğin B:4:P1.15:L3,7.9 şeklinde gösterilir. B serogrubu içinde yer
alan bazı seriler hastalığa daha sık neden olurlar (hiperinvaizif), bazı

- seriler diğerlerine kıyasla hastalığın daha şiddetli formlarına neden olurlar (hipervirülan) ve diğerleri hastalığa nadiren neden olurlar. Tanınan ve bilinen yedi hipervirülan seri vardır ve bunların adları serogruplar I, III, IV-1, ET-5 kompleksi, ET-37 kompleksi, A4 kümesi ve seri 3'tür. Bunlar çoklu-lokus enzim elektroforezi (MLEE) ile tanımlanmışlardır, fakat meningokokları sınıflandırmak için çoklu-lokus sekans tiplendirme (MLST) kullanıldığı da olmuştur. Dört temel hipervirülan küme şunlardır: ST32, ST44, ST8 ve ST11 kompleksleri.
- 10 Bu buluş, genel itibarıyla, 2, 3, 5, 6, 7, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164 ve 165 numaralı referanslarda özel olarak açıklanan muhtelif fHbp sekanslarını kapsamaz.

ORNEKLER

15

Ornek 1: fH bağlanımına yönelik mutagenез

- Yabani tip v2 proteini (SEKANS KOD NO.: 2), immobilize insan fH'si kullanılarak yüzey plazmon rezonansı (SPR) ile değerlendirildiğinde fH'ye yönelik kuvvetli bağlanma göstermektedir (Şekil 1, üst çizgi). FHbp'nin fH'ye bağlanımını bozmak için, v2'de Glu-266 (SEKANS KOD NO.: 5'te E240; 19 & 25 numaralı referanslardaki E248'e tekabül etmektedir) ve v3'te Glu-274 (SEKANS KOD NO.: 17'de E243) mutasyona uğratarak Ala'ya dönüştürüldü. V2'deki E266A mutasyonu, fH bağlanımını kuvvetli ölçüde düşürdü (Şekil 1, alt çizgi).
- 20
- 25

Benzer şekilde, v1 fHbp'de bilinen 'R41S' mutasyonu yapıldı (SEKANS KOD NO.:52).

Ornek 2: Stabilize artırma amaçlı mutagenез

5

V2 ve v3 fHbp'lerin her ikisi de, özellikle N-terminal domainleri bakımından v1'den anlamlı ölçüde daha az stabildir ve v2, bu üç varyantın en az stabil olanıdır. V2'de stabiliteyi artırmak için iki artık mutasyona uğratıldı: SEKANS KOD NO.: 2'de Ser-58 (SEKANS KOD NO.: 5'te S32) ve SEKANS KOD NO.: 2'de Leu-149 (SEKANS KOD NO.: 5'te L123) mutasyona uğratılarak sırasıyla Val ve Arg'ye dönüştürüldü. Mutant v2 proteini (SEKANS KOD NO.: 19) DSC ile analiz edilip yabani tip sekans olan SEKANS KOD NO.: 2 ile karşılaştırıldı ve C-terminal domainin T_m 'sinin mutasyondan etkilenmediği görüldü. N-terminal domainin T_m 'si $> 20^\circ\text{C}$ daha yüksektir (Şekil 2, ok ile işaret edilen artış). V3'te de bunların muadili mutasyonlar yapıldı (SEKANS KOD NO.: 44).

S58V ve L149R mutasyonlarının yapılma amacı stabiliteyi artırmak olmasına rağmen ve bu mutasyonlar sayesinde bu amaca ulaşılmış olmakla birlikte, Şekil 1'de görülebileceği üzere (orta çizgi) mutant polipeptid (SEKANS KOD NO.: 19) (E266A mutasyonu olmasa dahi) şaşırtıcı bir şekilde çok daha azalmış fH bağlanımı da sergiledi. Ayrıca, bir serum bakterisidal eseyinde bu v2 mutantının SEKANS KOD NO.: 18'e karşı üretilmiş olan insan antikorlarına bağlanma konusunda rekabete girebileceği kaydedildi:

rSBA	Suş: Var 2.19	Suş: Var 2.16
Rakip	Tavşan 20-1	Tavşan 20-1
	741(2-3-1)	741(2-3-1)
Yok	2048	4096
741 V2 S58/L149R	< 16	< 16

V2'de yapılan S58V/L149R stabilize edici mutasyonun fH bağlanımına yönelik şaşırtıcı bir etkisi vardı ve bundan dolayı E266A'nın stabiliteye etkisi de araştırıldı. Bu mutasyon, potansiyel bir beta fiçı stabilizasyonuna işaret eden bir etkiye neden olarak, beklenmedik bir şekilde N-terminal domainin stabilitesini azalttı, fakat C-terminal domainin stabilitesini yabancı tipe kıyasla > 15°C düzeyinde artırdı (Şekil 3'te gösterildiği gibi 83°C'den 99°C'ye varan ölçüde).

10

V3'te, S58V ve L149R mutasyonlarının fH bağlanmasına etkileri ayrı ayrı çalışıldı. Bunun için, SEKANS KOD NO.: 17'ye uygun numaralandırılmış S32V veya L126R mutasyonu v3 sekansına dahil edildi. Bu iki mutant, iki farklı yabancı tip v3 sekansı ile ve ayrıca v3'te fH bağlanımını bozduğu bilinen 'E313A' mutantı [23] ile karşılaştırıldı.

15

Şekil 6'da gösterildiği gibi, her iki yabancı tip v3 de fH'ye bağlanmaktadır (üst iki çizgi). Stabiliteyi artırmak amacıyla tasarlanmış olan S58V mutasyonu SPR pikini yaklaşık 2 kat düşürdü. En şaşırtıcısı, (yine stabiliteyi artırmak amacıyla tasarlanmış olan)

20

L149R mutasyonu fH afinitesini bilinen E313A mutanı ile benzer bir seviyeye indirgedi (alt iki çizgi).

V3'teki S58V L149R mutasyonları DSC ile de incelendiler ve bu mutasyonların N-terminal T_m 'yi 5,5°C (S58V) veya 6,7°C (L149R) artırdıkları tespit edildi. Bu mutantların her ikisinin de T_m 'si, v2 S58V/L149R ikili mutantında görüldenden yüksekti. L149R v3 mutanı da C-terminal domainine istinaden daha yüksek bir T_m değeri gösterirken, S58V v3 mutantında hemen hemen hiç kayma yoktu.

10

Ornek 3: Füzyon polipeptidleri

Stabilite ve fHbp bağlanımına yönelik mutasyonlar, v2 (SEKANS KOD NO.: 3) ve v3'ün (SEKANS KOD NO.: 51) mutant formlarında kombine edildiler. Bu mutantlar v2-v3-v1 sırasıyla mutant v1 sekansı ile (SEKANS KOD NO.: 52) füzyonlanıp bağlayıcılarla birleştirilerek SEKANS KOD NO.: 27 ('SNB') elde edildi. Dolayısıyla, söz konusu üç yabancı tip sekansına kıyasla bu füzyon polipeptidinde toplamda 7 nokta mutasyonu vardır (Şekil 9). SNB füzyonu, bu noktalar mutasyonlarının bulunmadığı bir 'yabancı tip' füzyon polipeptidi (SEKANS KOD NO.: 18; 163 numaralı referansta SEKANS KOD NO.: 36) ile kıyaslandı. Proteinin her iki formunu da eksprese eden E. coli ekstraktları Western blot ile problandı ve proteinin degradasyon formlarının füzyonun (SEKANS KOD NO.: 27) stabilize edilmiş bağlanmayan formları kullanılarak çok daha az görünür oldukları saptandı (Şekil 8).

SNB füzyonunun fH'ye bağlanımı SPR ile incelendi ve 'yabani tip' füzyon ile karşılaştırıldı. Şekil 4'te, 'yabani tip' füzyonun fH'ye kuvvetle düzeyde bağlandığı (üst çizgi), SNB mutantının ise fH ile anlamlı bir etkileşim kurmadığı (alt çizgi) gösterilmektedir.

5

Bahsi geçen iki füzyon polipeptidinin stabilitesi DSC kullanılarak incelendi (Şekil 5). 'Yabani tip' füzyona ilişkin termogramda (Şekil 5A) v3 ile ilişkilendirilebilir herhangi bir N-terminal geçiş yoktu ve buna bağlı olarak söz konusu domainin doğru katlanmamış olduğu anlaşıldı. Diğer yandan, 'SNB' mutantına ilişkin termogramda 6 domainin (N- ve C-terminallere ilişkin 3'er domain) hepsinde geçişler görüldü ve dolayısıyla bütün domainlerin doğru katlanmış olduğu anlaşıldı (Şekil 5B).

10

15 Ote yandan, v2 (SEKANS KOD NO.: 45) ve v3 (SEKANS KOD NO.: 44) stabilite mutasyonları v2-v3-v1 sırasıyla 'R41S' mutant v1 sekansı (SEKANS KOD NO.: 52) ile füzyonlanıp bağlayıcılar kullanılarak birleştirilerek SEKANS KOD NO.: 29 elde edildi. Dolayısıyla, söz konusu üç yabani tip sekansına kıyasla bu füzyon polipeptidinde
20 toplamda 5 nokta mutasyonu vardır.

FHbp'nin fH'ye bağlanmayan formlarının SBA titreleri ortaya çıkarma kabiliyeti transgenik (Tg) farelerde test edildi:

25

Antijen	Prototipik suşlara karşı elde edilen rSBA titreleri		
	Var 1.1	Var 2.16	Var 3.42
fHbp füzyonu SEKANS KOD NO.: 18	1024*	4096	8192
fHbp füzyonu SEKANS KOD NO.: 27	16384	32768	> 32768

Bu veriler, fHbp'nin bağlanmayan formlarının daha immünojenik olabileceklerini göstermektedir.

5

Örnek 4: 3D yapılar

Daha önceden fHbp var.3 yapısı yalnızca fH ile komplekste ayrıştırılmıştır. Daha önceki çalışmalarda v2 fHbp-fH kompleksinden
10 fHbp'nin yalnızca C-terminal domaini tespit edilebilmiştir.

V2 ve V3 fHbp mutantlarının kristalleri aşağıda tarif anlatıldığı gibi
hazırlandılar: Kristalizasyon deneyleri, bir Gryphon kristalizasyon
robotu (Art Robbins Instruments) kullanılarak gerçekleştirildiler. X-
15 ışını difraksiyon verileri, bir Pilatus 2M dedektörde İsviçre Işık
Kaynağı (Paul Scherrer Institute, Villigen, İsviçre) ışık demeti
X06DA'da ya da Avrupa Senkrotron Radyasyon Tesisi (ESRF),
Grenoble, Fransa'nın ışık demeti hattı BM30A'da toplandılar. Bütün
difraksiyon verileri, iMosflm ile işlenip Aimless ile ölçeklendiler ve
20 kristalografik manipülasyonlar, CCP4 paketi ile gerçekleştirildiler.

fHbp Yapısı	Kristaller	Yapı (Å)
fHbp v2.1 S58V/L149R	EVET	EVET (1.7)
fHbp v3.1 S58V/L149R	EVET	EVET (3.3)

Stabilize edici mutasyonlar, var.2 N-terminalinin yapı tayinini kuvvetlendirmektedir ve fHbp var.3 S58V'nin X-ışını yapısı, fH
5 olmadan çözülmüştür. FHbp var.2 ve var.3, var.1'e kıyasla daha az stabil bir katlanma ile karakterizedirler. Bundan dolayı, fHbp var2 ve var3'ün tam boy yapılarını belirlemekte zorlanılmıştır. Proteinin stabilize edilmesi, hem yapı hem de fonksiyonalitenin korunmasını, bununla birlikte (mikro)ortam ile daha iyi bir termodinamik dengenin
10 kurulmasını sağlar. Sonuç olarak, protein stabilizasyonu genelde yapı tayini için uygun kristallerin elde edilmesini sağlar. S58V ve L149R stabilize substitüsyonları, tam fHbp var.3 kristal yapısının tayin edilmesine ve fHbp var.2'nin 81-254 segmentinin ayrıştırılmasına olanak sağladı. Stabilize edici mutasyonlar yapılarak, N-terminalin
15 yapısının hemen hemen tamamı fH olmadan elde edilmiştir (Şekil 7).

Ornek 5: Yüzey Plazmon Rezonansı (SPR) analizi

SPR, 231 kimerik proteinlerinin fH proteinlerine bağlanımını analiz
20 etmek için kullanıldı. Bütün SPR deneyleri, 25°C sıcaklıkta bir Biacore T200 cihazı (GE Healthcare) kullanılarak gerçekleştirildiler. Kısaca değinmek gerekirse, bir karboksimetillenmiş dekstran sensör çipinde (CM-5; GE Healthcare) amin kenetleme yoluyla benzer yoğunluklardaki ((~400-500 cevap birimi (RU)) 231 proteinleri
25 immobilize edildi. İmmobilize edilen proteinler şunlardı:

- Akış hücresi 2'de immobilize edilen 231 yabancı tip (SEKANS KOD NO.: 18) saflaştırma MenB 547 (0,26 mg/ml)
- Hem v2 hem de v3 için R41S, S58V ve L149 mutasyonlarını içeren ve Akış hücresi 3'te immobilize edilen 231 S (SEKANS KOD NO.: 29) saflaştırma MenB 532 (0,68 mg/ml)
- Hem v2 hem de v3 için R41S, S58V ve L149 mutasyonlarını ve E252A ve E255A mutasyonlarını içeren ve Akış hücresi 4'te immobilize edilen 231 SNB (SEKANS KOD NO.: 27) saflaştırma MenB 512 (0,78 mg/ml)

10

Bu proteinler Asetat pH 5,5'te 5 µg/ml konsantrasyonuna varana dek seyreltildiler ve bir standart amin kenetleme protokolü takip edilerek hedef yoğunluğa ulaşıldı. Diğer akış hücreleriyle aynı şekilde fakat herhangi bir protein kullanılmadan Akış hücresi 1 hazırlandı. Daha sonra Akış hücresi 1 referans hücre olarak kullanıldı ve elde edilen sinyal diğer akış hücrelerinden elde edilen sinyalden çıkartıldı. Yürütme tamponunda 10 mM HEPES, 150 mM NaCl, %0,05 (h/h) P20 yüzey aktif maddesi, pH 7,4 (HBS-P- GE-Healthcare) vardı. Daha sonra fH proteinleri, bağlanma deneylerini gerçekleştirmek amacıyla, 2 kat seyreltmelerle elde edilen artan analit konsantrasyonuna sahip beş enjeksiyon (62,5 nM ilâ 1 M) halinde enjekte edildiler. Aşağıda belirtilen fH yapıları test edildi: faktör H tam boy (Calbiochem) ve C. Tang'ın sağladığı yalnızca 6-7 numaralı domainleri içeren faktör H (Schneider et al., Nature 458, 890-893).

25

Her enjeksiyondan sonra yüzeyler 20 saniye boyunca uygulanan bir 10 mM glisin pH 1,7 enjeksiyonu ile rejenere edildiler. Yalnızca tampon bulunan bir blank enjeksiyon her egriden çıkartıldı ve referans

sensorgramları deneysel sensorgramlardan çıkartılarak spesifik bağlanmayı temsil eden eğriler elde edildi. Gösterilen veriler, iki bağımsız deneyden elde edilen sonuçları temsil etmektedir. SPR verileri, Biacore T200 Değerlendirme yazılımı (GE Healthcare) kullanılarak analiz edildiler. Elde edilen sensorgramlar potansiyel kütle transferine karşılık bir parametrenin de yer aldığı 1:1 Langmuir bağlanma modeliyle birbirleri ile bağdaştırılarak, ayrı ayrı kon ve koff kinetik sabitleri elde edildi; daha sonra bu ayrı değerler birleştirilerek, raporlanan ortalama KD değerleri ($KD = koff/kon$) elde edildi. PH 7,4'te termodinamik ayrışma sabitlerini (KD) bulmak için kararlı durum analizine de başvuruldu. 6-7 numaralı fH domainlerinin enjeksiyonlarıyla yapılan titrasyonun sonuçları aşağıda gösterilmektedir:

Füzyon	fH proteini	K_{on} (1/Ms)	K_{off} (1/s)	1:1 bağdaştırma adan elde edilen K_D (M)	Kararlı durum analizinden elde edilen K_D (M)	Yabani tip/x K_D oranı (artık bağlanma)
231 WT	fH 67	6,4 E+5	0,008	1,24 E-8	2,1 E-8	1 (yabani tip/yabani tip)
231 S	fH 67	7,1 E+5	0,11	1,58 E-7	2,8 E-7	0,076 (yabani tip/S)
231 SNB	fH 67	2,8 E+5	0,29	1,05 E-6	2,0 E-6	0,011 (yabani tip/SNB)

15

Bağlanma testlerinde, fH'ye bağlanımda 231 yabani tipe kıyasla 231 S proteini için en az %90 oranında ve 231 yabani tipe kıyasla 231 SNB proteini için en az %98 oranında kuvvetli bir azalma gözlemlendi.

20

FH tam boy ile yapılan titrasyonun sonuçları aşağıda sunulmaktadır:

Füzyon	fH prot.	K_{on}(1/Ms)	K_{off}(1/s)	1:1 bağdaştırmadan elde edilen K_D (M)	Yabani tip/x K_D oranı (artık bağlanma)
231 WT	fH f.1.	1,1 E+4	0,003	3,1 E-7	1 (yabani tip/yabani tip)
231 S	fH f.1.	2,1 E+4	0,064	3,1 E-6	0,1 (yabani tip/S)
231 SNB	fH f.1.	2,7 E+3	0,06	2,1 E-5	0,015 (yabani tip/SNB)

- 5 Her iki bağlanma testinde de, fH'ye bağlanımda 231 yabani tipe kıyasla 231 S proteini için en az %90 oranında ve 231 yabani tipe kıyasla 231 SNB proteini için %98 oranında kuvvetli bir azalma gözlemledik.

10

15

20

REFERANSLAR

- [1] WO99/57280.
- [2] Masignani et al. (2003) *J Exp Med* 197:789-799.
- 5 [3] Welsch et al. (2004) *J Immunol* 172:5605-15.
- [4] Hou et al. (2005) *J Infect Dis* 192(4):580-90.
- [5] WO 03/063766.
- [6] Fletcher et al. (2004) *Infect Immun* 72:2088-2100.
- [7] Zhu et al. (2005) *Infect Immun* 73(10):6838-45.
- 10 [8] Cendron et al. (2011) *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun.* 67:531-5.
- [9] Mascioni et al. (2009) *J Biol Chem* 284:8738-46.
- [10] Pizza et al. (2008) *Vaccine* 26 Suppl 8:146-8.
- [11] Malito et al. (2013) *PNAS USA* 110:3304-9.
- 15 [12] Marshall et al. (2012) *Pediatr Infect Dis J* 31:1061-8.
- [13] McNeil et al. (2013) *Microbiol Mol Biol Rev* 77:234-52.
- [14] Serruto et al. (2012) *Vaccine* 30 Suppl 2: B87-97.
- [15] Scarselli et al. (2011) *Sci Transl Med* 3:91ra62.
- [16] WO 2011/051893.
- 20 [17] WO 2010/046715.
- [18] Schneider et al. (2009) *Nature* 458:890-5.
- [19] WO 2011/126863.
- [20] Beernink et al. (2010) *Clin Vaccine Immunol* 17:1074-8.
- [21] Beernink et al. (2011) *J Immunol* 186:3606-14.
- 25 [22] Rossi et al. (2013) *Vaccine* 31:5451-7.
- [23] van der Veen et al. (2014) *Infect Immun* PMID 24379280.
- [24] Johnson et al. (2012) *PLoS Pathogen* 8:e1002981.
- [25] Pajon et al. (2012) *Infect Immun* 80:2667-77.

- [26] Granoff et al. (2013) *Clin Vaccine Immunol* 20:1099-107.
- [27] WO 2014/030003.
- [28] Beernink et al. (2008) *Infect Immun* 76:4232-40.
- [29] Scarselli et al. (2009) *J Mol Biol* 386:97-108.
- 5 [30] Giuntini et al. (2012) *PLoS One* 7:e34272.
- [31] Vu et al. (2012) *Sci Rep* 2:341.
- [32] Faleri et al. (2013) *FASEB J* fj. 13-239012.
- [33] Johnson (2013) *Arch Biochem Biophys* 531:100-9.
- [34] Bruylants et al. (2005) *Current Medicinal Chemistry*
10 12:2011-20.
- [35] Veggi et al. (2012) *Biochemistry* 51:9384-93.
- [36] Pizza et al. (2000) *Science* 287:1816-1820.
- [37] WO 2007/028408.
- [38] <http://pubmlst.org/neisseria/>
- 15 [39] Budroni et al. (2011) *PNAS USA* 108:4494-99.
- [40] Goldschneider et al. (1969) *J. Exp. Med.* 129:1307-26.
- [41] Santos et al. (2001) *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 8:616-23.
- [42] Frasci et al. (2009) *Vaccine* 27S:B112-6.
- 20 [43] Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20th edition, ISBN: 0683306472.
- [44] WO 03/009869.
- [45] *Vaccine Design...* (1995) eds. Powell & Newman. ISBN: 030644867X. Plenum.
- 25 [46] Tettelin et al. (2000) *Science* 287:1809-1815.
- [47] WO 00/66741.
- [48] Martin et al. (1997) *J Exp Med* 185(7):1173-83.
- [49] WO 96/29412.

- [50] Perkins-Balding et al. (2003) *Microbiology* 149:3423-35.
- [51] WO 01/55182.
- [52] WO 01/38350.
- [53] WO 00/23595.
- 5 [54] Giuliani et al. (2006) *Proc Natl Acad Sci USA*. 103:10834-9.
- [55] WO 2004/032958.
- [56] Costantino et al. (1992) *Vaccine* 10:691-698.
- [57] Costantino et al. (1999) *Vaccine* 17:1251-1263.
- 10 [58] WO 03/007985.
- [59] Watson (2000) *Pediatr Infect Dis J* 19:331-332.
- [60] Rubin (2000) *Pediatr Clin North Am* 47:269-285, v.
- [61] Jedrzejewski (2001) *Microbiol Mol Biol Rev* 65:187-207.
- [62] Bell (2000) *Pediatr Infect Dis J* 19:1187-1188.
- 15 [63] Iwarson (1995) *APMIS* 103:321-326.
- [64] Gerlich et al. (1990) *Vaccine* 8 Suppl:S63-68 & 79-80.
- [65] *Vaccines* (1988) eds. Plotkin & Mortimer. ISBN 0-7216-1946-0.
- [66] Del Giudice et al. (1998) *Molecular Aspects of Medicine*
- 20 19:1-70.
- [67] Gustafsson et al. (1996) *N. Engl. J. Med.* 334:349-355.
- [68] Rappuoli et al. (1991) *TIBTECH* 9:232-238.
- [69] Sutter et al. (2000) *Pediatr Clin North Am* 47:287-308.
- [70] Zimmerman & Spann (1999) *Am Fam Physician* 59:113-118, 125-126.
- 25 [71] McMichael (2000) *Vaccine* 19 Suppl 1:S101-107.
- [72] Schuchat (1999) *Lancet* 353(9146):51-6.
- [73] WO 02/34771.

- [74] Dale (1999) *Infect Dis Clin North Am* 13:227-43, viii.
- [75] Ferretti et al. (2001) *PNAS USA* 98: 4658-4663.
- [76] Kuroda et al. (2001) *Lancet* 357(9264):1225-1240; ayrıca bkz: 1218-1219. sayfalar.
- 5 [77] Jones (2001) *Curr Opin Investig Drugs* 2:47-49.
- [78] Ravenscroft et al. (1999) *Vaccine* 17:2802-2816.
- [79] WO 03/080678.
- [80] Research Disclosure, 453077 (Jan 2002).
- [81] EP-A-0372501.
- 10 [82] EP-A-0378881.
- [83] EP-A-0427347.
- [84] WO 93/17712.
- [85] WO 94/03208.
- [86] WO 98/58668.
- 15 [87] EP-A-0471177.
- [88] WO 91/01146.
- [89] Falugi et al. (2001) *Eur J Immunol* 31:3816-3824.
- [90] Baraldo et al. (2004) *Infect Immun* 72(8):4884-7.
- [91] EP-A-0594610.
- 20 [92] Ruan et al. (1990) *J Immunol* 145:3379-3384.
- [93] WO 00/56360.
- [94] Kuo et al. (1995) *Infect Immun* 63:2706-13.
- [95] Michon et al. (1998) *Vaccine*. 16:1732-41.
- [96] WO 02/091998.
- 25 [97] WO 01/72337.
- [98] WO 00/61761.
- [99] WO 00/33882
- [100] Lees et al. (1996) *Vaccine* 14:190-198.

- [101] WO95/08348.
- [102] 4.882.317 sayılı ABD patenti
- [103] 4.695.624 sayılı ABD patenti
- [104] Porro et al. (1985) Mol Immunol 22:907-919.s
- 5 [105] EP-A-0208375
- [106] WO 00/10599
- [107] Gevert et al. Med. Microbiol. Immunol, 165 : 171-288 (1979).
- [108] 4.057.685 sayılı ABD patenti
- 10 [109] 4.673.574, 4.761.283, 4.808.700 sayılı ABD patentleri
- [110] 4.459.286 sayılı ABD patenti
- [111] 4.965.338 sayılı ABD patenti
- [112] 4.663.160 sayılı ABD patenti
- [113] 4.761.283 sayılı ABD patenti
- 15 [114] 4.356.170 sayılı ABD patenti
- [115] WO 02/09643
- [116] Katial et al. (2002) Infect Immun 70:702-707.
- [117] WO 01/52885.
- [118] 0301992 sayılı Avrupa patenti
- 20 [119] Bjune et al. (1991) Lancet 338(8775):1093-1096.
- [120] Frasch et al. (2001) chapter 7 of Methods in Molecular Medicine, volume 66 ('Meningococcal Vaccines: Methods and Protocols', eds. Pollard & Maiden).
- [121] Fukasawa et al. (1999) Vaccine 17:2951-2958.
- 25 [122] WO 02/09746.
- [123] Rosenqvist et al. (1998) Dev. Biol. Stand. 92:323-333.
- [124] 0011243 sayılı Avrupa patenti.
- [125] Fredriksen et al. (1991) NIPH Ann. 14(2):67-80.

- [126] WO 01/91788.
- [127] WO 2004/019977.
- [128] 6.558.677 sayılı ABD patenti.
- [129] WO 01/09350.
- 5 [130] 0449958 sayılı Avrupa patenti.
- [131] EP-A-0996712.
- [132] EP-A-0680512.
- [133] WO 02/062378.
- [134] WO 99/59625.
- 10 [135] 6.180.111 sayılı ABD patenti.
- [136] WO 01/34642.
- [137] Peeters et al. (1996) *Vaccine* 14:1008-1015.
- [138] Vermont et al. (2003) *Infect Immun* 71:1650-1655.
- [139] WO 2004/014417.
- 15 [140] WO 2005/004908.
- [141] WO 2006/081259.
- [142] WO 98/56901.
- [143] Claassen et al. (1996) 14(10):1001-8.
- [144] WO 99/10497.
- 20 [145] Steeghs et al. (2001) *The EMBO Journal* 20:6937-6945.
- [146] Fisseha et al. (2005) *Infect Immun* 73:4070-80.
- [147] WO 00/25811.
- [148] WO 2004/015099.
- [149] WO 2004/046177.
- 25 [150] WO 2006/046143.
- [151] Adu-Bobie et al. (2004) *Infect Immun* 72:1914-19.
- [152] WO 2011/036562.
- [153] Koeberling et al. (2014) *Vaccine* 32:2688-95.

[154] WO 2013/033398.

[155] WO 2013/113917.

[156] Needleman & Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48, 443-453.

[157] Rice et al. (2000) Trends Genet 16:276-277.

5

[158] WO 01/64920.

[159] WO 03/020756.

[160] WO 2004/048404.

[161] WO 2004/094596

[162] WO 2006/024954.

10

[163] WO 2007/060548.

[164] WO 2009/104097.

[165] WO 2013/132452.

15

20

25

SEKANS LİSTESİ

>SEKANS KOD NO.: 1 [MC58, v1]

5

MNRTAFQOCLSLTTALILTACSSGGGGVAADIGAGLADALTAPLDHKDFGTSQSLTLDQSVRKNE
 KKLAAQGAEKTYGNGOSLNTGKLYNDYVSRFDFIRQIEVDGQLITLESSEFQVYKQSHSALT
 AFQTEQIQDSEHSFKVAKRQFRIGDIAGEHTSFDKLPERRATYRGTAFSSDDAARGKLYTI
 DFAAKQGHGKIEHLKSPQLNVLAAADIKFDGKRHAVISGSVLYNQAEFSSYGLGIFGGAQE
 VAGSABVKTWNGIRHIGLAAKQ

>SEKANS KOD NO.: 2 [2996, v2]

10

MNRTAFQOCLSLTAALILTACSSSSGGGVAADIGAGLADALTAPLDHKKOKSLQSLTLDQSVRFNE
 KKLAAQGAEKTYGNGOSLNTGKLYNDKVSERFDFIRQIEVDGQLITLESSEFQIYKQDHSAMV
 ALQIEKINNPKINDSLINQRSFLVSGLGSEHTAFNQLPDSKABYHGKAFSSDDAGGKLYTI
 DFAAKQGHGKIEHLKTPQNVELAAAEKKADEKSHAVILGDTRYGSEEEKGTYHLALFGDRAQE
 IAGSATVKIGEKVHEIGIAGKQ

>SEKANS KOD NO.: 3 [M1239, v3]

15

MNRTAFQOCLSLTTALILTACSSGGGGSSGGGVAADIGAGLADALTAPLDHKKOKGKLSLTLDES
 IPQNGTLTILSAQGAEKTFKAGDKENGSLNTGKLYNDKISRFDFVQKIIEVDGQITILASSEFQIY
 KQNHSAVVALQIEKINNPKINDSLINQRSFLVSGLGSEHTAFNQLPDSKABYHGKAFSSDDFN
 GRILHYSIDFTKQGYGRIEHLKTPQNVELAAAEKKADEKSHAVILGDTRYGSEEEKGTYHLAL
 FGDRAQEIAGSATVKIGEKVHEIGIAGKQ

>SEKANS KOD NO.: 4 [2996 matür]

SSGGGGVAADIGAGLADALTAPLDHKKOKSLQSLTLDQSVRKNEKKLAAQGAEKTYGNGOSL
 NTGKLYNDKVSERFDFIRQIEVDGQLITLESSEFQIYKQDHSAMVVALQIEKINNPKINDSLINQ
 RSLVSGLGSEHTAFNQLPDSKABYHGKAFSSDDAGGKLYTIIDFAAKQGHGKIEHLKTPQNV
 ELAAAEKKADEKSHAVILGDTRYGSEEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHEIGIAG
 KQ

>SEKANS KOD NO.: 5 [2996 4G]

20

VADIGAGLADALTAPLDHKKOKSLQSLTLDQSVRKNEKKLAAQGAEKTYGNGOSLNTGKLYN
 DKVSERFDFIRQIEVDGQLITLESSEFQIYKQDHSAMVVALQIEKINNPKINDSLINQRSFLVSG
 LGSEHTAFNQLPDSKABYHGKAFSSDDAGGKLYTIIDFAAKQGHGKIEHLKTPQNVELAAAE
 KKADEKSHAVILGDTRYGSEEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHEIGIAGKQ

>SEKANS KOD NO.: 6 [NHBA]

MFKREVIAMACIFALPNOGGGGSSSSPQVKSADTLKFAAFVVEKETEAKEDAPQAGSQQQA
 PSAQGSQDMAAVSEENTONGGANTADNPKNEDEVAQNDMPQNAAGTDSSTPNHTFDENMLAGN
 MENQATDAGESSQPANQPRMANAADGMQSDPSSAQGGNACNTAAQGANQAGNNOAGSSDFIP
 ASNPAADGGENFGWOLANGVLDGPEQNIITLTHCKEODSOSUNNELDEWQIKSEBEKLSDA
 DEISNYKZDGRNDKFWGLWADSVMKGINQYIIPYKKEFTSFAFRFRSARFRSLEAENFLIF
 VNQADTLIVIGEAVSLTGHSRNLFAPEGNRYRLTYGAEKLPSSYALVQGEPAKNGEMLAGAA
 VYNGEVLHFHTENGRPYPTRGRFAAKWDFGSKSVQGLIDSGDOLHMGTQKFKAAALDGNKFKGT
 WTENSSDVSQKIFYGPAGEEVAGKYSYRPTDAENSGGFEVFAKKEBQJ

>SEKANS KOD NO.: 7 [NadA]

MSMKHFPSKVLTTA I L A T F C S S A L A A T S P D D V K K A A T V A I V A A Y N N Q Q E I N G F K A G E T I Y D I G
 E D G T I T Q K D A T A A D W E A D D F K G L G L K K V T N L T K T I N E N K Q N V D A K V K A A E S E I E F L T T K L A D
 T D A A L A D T D A A L I E T T N A L N K L G E N I T T F A E E T K T N I V K I D E P L E A V A D T V D K H A Z A F N O I A D
 S L D E T N T K A I E A V N T A N E A K Q T A E E T K Q N V D A K V K A A E T A A G K A E A A A G T A N T A A D K A E A V A A
 K V T D I K A D I A T N Y A D I A K N S A R I D S L D K I V A N L R K E T R Q Q L A E Q A A S G L F Q P Y N V G R E N V T A
 A V G G Y K S E S A V A I G T G R E T E N F A A K A G V A V G T S S G S S A A Y H V G V N Y E K

5 >SEKANS KOD NO.: 8 [NspA]

MKKEALATLIALALPAALAEAGAGGFYVQADAHHKASSSIGSAKGFSPRISAGYRINDOREFW
 BYTRYKNYKAPSDFEYLYSIGASAIFYDFDTQSPEKPYLQARLSLNRASVSLGSSDSFSQTSIG
 LGVLTGVSYAVTPNVVLDAGYRYNYIGKVVITVKNVRSSELSAGVRVKF

10

>SEKANS KOD NO.: 9 [HmbR]

MKFLQMLPIAALVGSIFGHEVLADEAATETTPYKAEIKAVRVKQQNAPAAVEPDIILNRIKQ
 EMIRDNKDLVRYSTDVGLSDSGRHKQGFVAVRQVEGHRVQVSIDGVVLPDSEENULYARYGNFN
 SSRLSIDPELVENIEIVKGAQGFNTGSGALGGGVNYQTLQGRDLLLDROQFQVYMKNGYSTRN
 REWNTLGFQGVNDRWDAALLYQRRGHETESAGNRGYAVEGEGGANIRGSARGLPDSSKHK
 YNHHALGR IAYQINDNHRISASLIGQQGHNYTWEESYNLTASSWREADDOWNRRRANLFEYEM
 PLSHWLESLEKADFQNTKVAANRNGKGFPMQYSTATRNYNQKOLDEIYNRSMOTREKRETLR
 LQSHPLQLGGGRHRLSFKTFWSRQDFENLNEQDYFESRWWTSSIQHPWNTTNGFSLSDQ
 IQWNVFSSRAGIERYIHTKMTPOELNACHACPKTFPAANTYKGSWGFVGLAAQLNQAWRVGY
 DLTSGYVPMASEVYFTYNHSSGRWLPNPKAERSTHTLSLQGESEKGMILLANLYQSNYRN
 FLSEEGKLTTRGTPGCTEENAYYFICSDPYEKLLWQMKNIQKARIRGIELTGRLVKRVASF
 VPEGWKLFGSLGYAKSKLSGNSLLETQPLKVIAGIDYESPSEKWEVFORLTYLGAKFVYDAQ
 YTVYENFQNGTFLQKVVNDYFWLNEBAYVFDMYGFYFPAKNTLRAGVYNLFRNYTTWOSLR
 GLYSYSTTNAVDRDGYGLDRYRABGRNYAVELEWYF

>SEKANS KOD NO.: 10 [NhhA]

MKETYRIKNSALNAGVYVSELTRNHTKRASATVKTAVLATLLFATVQASANNEEQEEDLYLD
 PNOPTVAVLIVNSDKEGTGEKFFVFEENSQWAVYFNEKQVITARFILLKAGDNLKIYQNGTNET
 YSLKRDLDLTSWQTEKLSFSANGNKVNIISDTFGLNFAKRETAGTNGDIYVHLNGIGSLITLDT
 LINCIGATTNWTNRWTDOEKRAASVROVWLNAGANIKNVYPTTASRWVSEWRTYDTWPEI SA
 DTKTITVNVVEKKNKTEVYKIGAKTSVIEKKGKLVTCQKQKGENGSSSTDEGEGLATAREVLD
 AVNKAGWRMKTITANGQTQADYFFTVTSGTNYTFAS EKETTATVSKDDQGNLTVHYDWNVGO
 ALNVNQLQNEGNLDSKAVASSSEKVIENVNSPSKGGKMOETVNIAGANNIEITRNGKNIDLAT
 SMTPOFSSVSLGAGADAPTI.SVIGQDAINVGSFKKDKKPVRIITNVAPGVKFGDVTNVAQLEKVAQ
 NLIHRIENVEGNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGKSNMAIGGGTYRGEAGYAI GYSSI SDGSH
 IIRGTASGNERGHEFGASASVGVQW

15

>SEKANS KOD NO.: 11 [App]

MKTTDKRTTETHRKAPNTGRIREFSPAYLATIQLSPGILPQAWAGHTYFGINYOYYRDPFAENKPK
 FAVGAKDIEVYNYKYGELMGKSMTKAPMIDFEMVSRNGVAALVGGQYIVSVAHNGGYDNDVDFGA
 EGRNPDQHRFTYKIVERNNYKASTKSHFYGGDYHMR LHEFVTOAEPVEMTSYMDGRKYIDQNI
 RYPDENVIGAGRIQYNSDEDEPNRHESSYHIASAYSWLKGNTPFAQNGSGGGTWNLGSEKLEH
 SPYGFLEPTGGSPGDSGSPMFIYDAQYQKWLINGVLOQTSNEYIGKSNQFQIVRKNDFPYDEIFAG
 DTHSVFYEPBQNGKYSENDONNGTKINAKHEHNSLENRLKTRVQLFNWVLSSETAREPVQHA
 AGGNNSYRPELNGENLSEIDEGRGELILTENINGAGGLYFOGDTVS PENNETWQAGAVHI
 SEDSTVTKVNGVANDRLSEIERKSTLHVQARGENOGSISVGDSTVILDQQADCKGKKAQFSEI
 GLVSGRSTVQLNADNQENFQKLYEGFRGGRLDNLGHSLSFHRIQNTDEGAMI VNHQDKKESTV
 TITGNKDIATTGNNSLDSKKEIAYNGWFGKDTTETNGRNLNAYQPAAEKRTLLSGSTNLN
 GNITQTNGKLEFFSGRPTPHAYNHLDNDHWSQKSGI PRGEINWONDWINRTFKAENFQI HGGQAV
 VSRNVAKWKGDNHLSNHAQAVEJVAHQSHITCTRSDATCLINQVNTITDOKVIASLHFDI
 SGRVGLADBAHLNLTGLATLNENLSANGDTRYTVSHNATQNGNLSLVGNAQA TENQATLMENT
 SAGNARFNLEDHAVQNGSLTILSONAKANVPHSALNGHVS LADKAVPHFESSRPTQITSOCHD
 TALHLKQSEWTLPSGTELGXNLNDNATITLNSAYRHDAAGAQTSSATDAPRRSRRSRRLLE
 VDFPFSVESRFTNLTWNGKLNQOSTFRMSLELGYRSORLKLAESESGTYTLAVNNTGHEPAS
 LEQITVVEGFQNYPLSENTNETIQNEHVQAGAWRYQIIRKQGEFRLHNPVYFQELSDOKAKAE
 AKKQAEKDNAQS LDALIAAGREAVKTESVAEPARQA SGENNGIMQAEEEKKRVQADKDTALA
 KQREAFTRPATTAPPRARRARDLQIQIQPPQPQBRQLISRYANGSLSSESATINSWFVAVQD
 ELDRVFAEDRBNAVNTSGIRKTKHYRSQDFRAYRQQTDLRQIGMKNLGGSGRVGILFSHNRT
 NTFDDGIRNSARLAHGAVIQOYGLDRPYIGISAGAGFSSGSLDQIGKIRRRVLYGIQARY

RAGFGGQIEPEIGATRYPVQKADYRYENVNATPGLAENRYRAGIKADYSFKPAQHISITPY
 LSLNYTDAASGVVTRVNTAVLAQDFYKTRSAENGVNAEIKGFTLSLHAAAANKGPOLEAGHSA
 GIKLGYRW

5 >SEKANS KOD NO.: 12 [Omp85]

MKLQIASALMMLGISPLALADFTIQDIRVEGLQRTEPSTVFNYPVKVGLTYNDCHGSAITK
 SLIYATGFFDIWRVETADGQLLLTVERFTIGSLNITGAKMLQNDAIKKNLESFGLAQSKYFQ
 ATLNQAVAGLKEEYLGKGLNIQITPKVTKLARNDVIDITIDEGKSAKITDIEFEGNQVYSO
 RELMROMSLIEGGINTALTRSNQFNQOPFAQOMKVTDFYQNNSYDFRILDTDOIQTNEOKTK
 QTIKITVHEGGRFRNGKVSIECDTNEVPKAELEKLLTMKCKWYERQOMTAVLGETQNRMSA
 QYAYSEISVQPLPNAETXTVDFVLIHIEFGRKIYVNEIHIIGNNKTROEVRRELRQMSAPYD
 TSKLQREKERVELLGYFQNVQFDAYPLAGTPOKVLONMSITERSTGSLILSAGWQDTOLVMS
 AGVSDQDELFGTGSAAALRASRSETLNGSLSEFTDPYPTADKVSLSGYDYGKAPDRKASTS IK
 QYKTTAGAGIRMSVPVTEYDRVNEFGLVAEHLTVNTYHKAPKHYADFIKNGKIDGTGSEFKG
 WLYKGTVSWGRNNTDSALAPTRGYLITGVNAEIALPGSKLQYYSATHNQTFEPLSPTETLMLG
 GENGJAGSYGRTEIPEFENFYSGELGWRGYESFTLSEPKVYDFYGEKISYGGNKKANVSAFLL
 LFPMPGAKDARTVMLSDFADASSVWDRKIYDCHSSSAIGGRVQNIYAGANTHSTFTNELRYS
 AGSAVTWLSPLGPMKFSYAYPLKKKPEDEIQRFQQLSTTF

>SEKANS KOD NO.: 13 [NMB2091]

MWSAVIGSAAVGAKSAVDRRTTGAQTDI NVMALRIETTARSYLQINQQTGTYTPQISVWGYDR
 HLLLLGQVATEGEKQFVGQIARSEQAAEGVYNYITWASLPRTAGDIAGDTWNTSKVPATLLGI
 SPATRARKIWTYGNWTYVQGLITPEEQAQITQKWSITVGVQKVIITLYQNYVQR

10

>SEKANS KOD NO.: 14 [NHBA füzyonu]

MASFVWKSALTLSKPAAPVWSEKETEAKEDAPQAGSQQQQAPSAOQQQDMAAVSEENTONKGA
 AATDKPKNELEGAQNDMPQNAADTDELTPNHTPASHMPARNMENQAPDAGESEQFANQPOMAN
 TADGMQDDPSAGGENAGNTAAQFINQAENNTAGSQHPASSTNPGATNSGGEDFGRTNVONS
 VLDGFSQNTLTHCKGDSSECHNFIDFEVQLKSEFEKLSDAOKIENYKKEGKNDGKNDKFKVGL
 VADSVMKGINQYIIFYKPKETSFAFRFRSARSRRSLPAEMPLIPVQACTLTVDGEAVSLTG
 HSONIFAPFGNYRYLTYGAEKLEPQSYALRWQGEPSKGEMLAGTAVYNGEVLHEHTENGRPS
 SRORFAAKVIFGSKSVGGITDSGDGLHMGTOFKFAATDONGPKGTWTENGGGIVSSEHPYGEAG
 FEVAGKYSYRPTDARKGGFVFEAGKYPQDGGEGGGATYKVDIYHANARFALDFHNTSTWVGGF
 YGLTGSVEFDQANKRGGKIDITIFVANLQSGSQHPTDHLKSADIFDAAQYPCIREWSTHEFNNG
 KKLNSVDGNLTHMGKTAPVKLKAEEKFNQYQSPMAKTEVCGGGDFSTTIDRTKNGVDYLVNKGMT
 KSVRIDIQIEAAKQ

>SEKANS KOD NO.: 15 [NadA fragman]

ATNDODVYKKAATVAIAAAYNNQOEINGFKAGETTYDIDEDGTITKKDATAADVEADDFKGLGL
 KKVWNLTKTVNENKQVWLAKVKAASEIEKLTTKLADTDAALADTDAALDATTNALNKLGEN
 ITTFAEETKTNIVKIEKLEAVADTVORHAEAFNDIAQSLDEINTKADAEVKTANBAKQTAE
 TKQNVDAKVKAAETAAGKAEAAAGTANTAADKAEAVAAKVTIDIKADTATNKDNIANKANSADV
 YTREESESKFVRI DGLNATTEFLDGLASAEKSIADHCTRNLNGLKTVSOLRKETRQGLAEQA
 ALSGLFQPYNNG

5

>SEKANS KOD NO.: 16 [MC58, 4G]

VAADIGAGLADALTAPLDHKDKSLQSLTLDQSVRKNEKLEKLAAGGAEKTYGNDSLNTGKLN
 DKVSRFDFIRQIEVGGQLITLESSEFQVYKQSHSALTAFQTEQIQDSEHSGKMVAKRQFRIGD
 IAGEHTSFDKLPEGRATYRGTAFGSDDAGGKLTYTIDFAAKQNGKIEHLKSPELNVOLAAA
 DIKPDGKRHAVIGSSVLYNQAEGSSYSLSIFGGKAQEVASSAENKTVNGIRHIGLAAKQ

10

>SEKANS KOD NO.: 17 [M1239, 4G]

VAADIGTGLADALTAPLDHKDKSLQSLTLEDSIPQNGILTLSAQQGAEKTFKAGKONSINTGK
 LKNDKISRFLFWQKIEWGGQITLASGEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNPKTDLSLINQRSFL
 VSGLGGEHTAFNQLPFGKAETHGKAFSSDDPNRGLHYSIDFTKQGGYGRIEHLKTLQNVELA
 AAELKADEKSHAVILGDTRYGSEBEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIIEKVVHEIGIAGKQ

15

>SEKANS KOD NO.: 18 ['yabani tip' füzyon]

MSPDSDRLQQRVAADIGAGLADALTAPLDHKDKSLQSLTLDQSVRKNEKLEKLAAGGAEKTYG
 NGSLSLNTGKLNKNDKVSREFDFIRQIEVGGQLITLESSEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNPKTD
 SLINQRSFLVSGLGGEHTAFNQLPFGKAETHGKAFSSDDAGGKLTYTIDFAAKQNGKIEHLK
 TPEQNVELAAAEKKADEKSHAVILGDTRYGSEBEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIIEKVVHE
 IGIAGKQGGSPDSDRLQQRVAADIGTGLADALTAPLDHKDKSLQSLTLEDSIPQNGILTLSA
 QGAEKTFKAGKONSINTGKLNKNDKISRFLFWQKIEWGGQITLASGEFQIYKQNHSAVVALQ
 IEKINNPKTDLSLINQRSFLVSGLGGEHTAFNQLPFGKAETHGKAFSSDDPNRGLHYSIDFTK
 QGGYGRIEHLKTLQNVELAAAEKKADEKSHAVILGDTRYGSEBEKGTYHLALFGDRAQEIAGS
 ATVKIIEKVVHEIGIAGKQSSGGVAADIGAGLADALTAPLDHKDKSLQSLTLDQSVRKNEKLE
 KLAAGGAEKTYGNDSLNTGKLNKNDKVSREFDFIRQIEVGGQLITLESSEFQVYKQSHSALTAF
 QTEQIQDSEHSGKMVAKRQFRIGD IAGEHTSFDKLPEGRATYRGTAFGSDDAGGKLTYTIDF
 AAKQNGKIEHLKSPELNVOLAAA DIKPDGKRHAVIGSSVLYNQAEGSSYSLSIFGGKAQEVA
 SSAENKTVNGIRHIGLAAKQ

20

>SEKANS KOD NO.: 19 [S58V/L149R mutant v2]

MNRTAFCCLSLTAALILTACSSGGGGVAADIGAGLADALTAPLDHKNFSLQSLTLDQVVRKNE
 FLKLAAGGAERTYGNGLNIDGKLNKDKVSRPDPINQIEVDGQLITLESQGFQIYKQDHSVV
 ALQIEKINNFDRIDSLINQRSFRVSGLGGEHTAFNQLPDGKAEYHGKAFSSDDAGGKLTYYTD
 FAAPQGHGKI EHLKTPEDNVELAAAEKKADEKSHAVILGGTRYGSEEEKQTYHLALEGDRAGEI
 AGSATVKIGEKVHEIGLAGKQ

5 **>SEKANS KOD NO.: 20 [bağlayıcı]**
 GSGGGG

>SEKANS KOD NO.: 21 [bağlayıcı]
 GPDSDDLQQR

10

>SEKANS KOD NO.: 22 [bağlayıcı]
 GSGPDSDDLQQR

15

>SEKANS KOD NO.: 23 [bağlayıcı]
 GKGPDSDDLQQR

>SEKANS KOD NO.: 24 [N-terminal sekans]
 MGPDSDDLQQR

20

>SEKANS KOD NO.: 25 [N-terminal sekans]
 MAS

>SEKANS KOD NO.: 26 [bağlayıcı]
 LEHHHHHH

25

>SEKANS KOD NO.: 27 [mutant 2-3-1 sekansı, A]

MGFDSORLQQRVAADIGAGLADALTAPLDHNDKSLQSLTLDQVVRKNEKLEKLAQAQGAENTYGN
 NGDSLNTGKIKNOKVSRFDPIRQIEVDGQLITLESSEFQIYKQDHSAYVALQIEKINNDPKID
 SLINQRSFRVSGLGGHTAFNQLPDGKAETHGKAFSSDDAGGKLYTIDFAAQGGHCKIEHLK
 TPEQNVELAAAEKKADEKSHAVILGDTRYGSEEEKGTYHLALFGORAQEIAGSATVKIGEKVHA
 IGIAGKQSGGGGVAADIGTGLADALTAPLDHNDKSLTLEQVTPQNTLTLQAQGAEKTF
 KAGDKDNLNTGKLNKDKISRFDVQKIEVDGQITLASSEFQIYKQDHSAYVALQIEKINND
 PKIDSLINQRSFRVSGLGGHTAFNQLPDGKAETHGKAFSSDDPNGRILHYSIDFTKQGYGRI
 EHLKTLQNVELAAAEKKADEKSHAVILGDTRYGSEEEKGTYHLALFGORAQEIAGSATVKIGE
 KVHAISGIAGKQSGGGGVAADIGAGLADALTAPLDHNDKSLQSLTLDQVSVKNEKLEKLAQAQGA

EKTYGNDSLNTGKLNDEKVSFRFDPIRQIEVDGQLITLESSEFQIYKQDHSAYVALQIEKINNDPKID
 SEHSGFNVAKQFRIGDIAGEHTSFDKLEGGGRATYRGTAFSSDDAGGKLYTIDFAAQGGHCKIEHLK
 SPELNVDLAAADIKPDGKRHAVISSVLYNQAERKSSYELGIFGGKAQEVAGSABVKT
 VNGIRHIGLAAKQ

5 >SEKANS KOD NO.: 28 [lider olmadan mutant 2-3-1
 sekansı, A]

VAADIGAGLADALTAPLDHNDKSLQSLTLDQVVRKNEKLEKLAQAQGAENTYGNDSLNTGKLN
 DKVSRFDPIRQIEVDGQLITLESSEFQIYKQDHSAYVALQIEKINNDPKIDSLINQRSFRVSG
 LGGHTAFNQLPDGKAETHGKAFSSDDAGGKLYTIDFAAQGGHCKIEHLKTPQNVELAAAE
 KKADEKSHAVILGDTRYGSEEEKGTYHLALFGORAQEIAGSATVKIGEKVHAIGIAGKQSGGG
 GVAADIGTGLADALTAPLDHNDKSLTLEQVTPQNTLTLQAQGAEKTFKAGDKDNLNTG
 KLNKDKISRFDVQKIEVDGQITLASSEFQIYKQDHSAYVALQIEKINNDPKIDSLINQRSF
 RVSGLGGHTAFNQLPDGKAETHGKAFSSDDPNGRILHYSIDFTKQGYGRIEHLKTLQNVEL
 AAAEKKADEKSHAVILGDTRYGSEEEKGTYHLALFGORAQEIAGSATVKIGEKVHAIGIAGKQ
 SGGGVAADIGAGLADALTAPLDHNDKSLQSLTLDQVSVKNEKLEKLAQAQGAENTYGNDSLNT
 GKLNDEKVSFRFDPIRQIEVDGQLITLESSEFQIYKQDHSAYVALQIEKINNDPKIDSEHSGFN
 VAKQFRIGDIAGEHTSFDKLEGGGRATYRGTAFSSDDAGGKLYTIDFAAQGGHCKIEHLKSP
 ELNVDLAAADIKPDGKRHAVISSVLYNQAERKSSYELGIFGGKAQEVAGSABVKT
 VNGIRHIGLAAKQ

10 >SEKANS KOD NO.: 29 [mutant 2-3-1 sekansı, B]

MGFDSORLQQRVAADIGAGLADALTAPLDHNDKSLQSLTLDQVVRKNEKLEKLAQAQGAENTYGN
 NGDSLNTGKLNKDKVSRFDPIRQIEVDGQLITLESSEFQIYKQDHSAYVALQIEKINNDPKID
 SLINQRSFRVSGLGGHTAFNQLPDGKAETHGKAFSSDDAGGKLYTIDFAAQGGHCKIEHLK
 TPEQNVELAAAEKKADEKSHAVILGDTRYGSEEEKGTYHLALFGORAQEIAGSATVKIGEKVH
 EIGIAGKQSGGGGVAADIGTGLADALTAPLDHNDKSLTLEQVTPQNTLTLQAQGAEKTF
 KAGDKDNLNTGKLNKDKISRFDVQKIEVDGQITLASSEFQIYKQDHSAYVALQIEKINND
 PKIDSLINQRSFRVSGLGGHTAFNQLPDGKAETHGKAFSSDDPNGRILHYSIDFTKQGYGRI
 EHLKTLQNVELAAAEKKADEKSHAVILGDTRYGSEEEKGTYHLALFGORAQEIAGSATVKIGE
 KVHEIGIAGKQSGGGGVAADIGAGLADALTAPLDHNDKSLQSLTLDQVSVKNEKLEKLAQAQGA
 ENTYGNDSLNTGKLNKDKVSRFDPIRQIEVDGQLITLESSEFQIYKQDHSAYVALQIEKINNDPKID
 SEHSGFNVAKQFRIGDIAGEHTSFDKLEGGGRATYRGTAFSSDDAGGKLYTIDFAAQGGHCKIEHLK
 SPELNVDLAAADIKPDGKRHAVISSVLYNQAERKSSYELGIFGGKAQEVAGSABVKT
 VNGIRHIGLAAKQ

>SEKANS KOD NO.: 30 [lider olmadan mutant 2-3-1 sekansı, B]

VAADIGAGLADALTAPLDHKKKSLQSLTLDQVVRKNEKLLAAQGAEKTYNGDSLNTGKLN
 EKVSREFDFIRQIEVDGQLITLESSEFQIYKQDHSAVVALQIEKINNPDKIDSLINQRSFRVSG
 LGGEHTAFNQLPDGKAHEYHGKAFSSDDAGGKLYTIDFAAKQGHGKIEHLKTPEQNVELAAAE
 LKADEKSHAVILGDTRYGSEEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHEIGIAGKQGGGG
 GVAADIGTGLADALTAPLDHKKKSLQSLTLDQVVRKNEKLLAAQGAEKTFKAGGKDNLSLNTG
 KLNKDKISRFDVQKIEVDGQITILASGEFQIYKQDHSAVVALQIEKINNPDKITUSLINQRSF
 RVSGLGGEHTAFNQLPDGKAHEYHGKAFSSDDFNGLRHLHYSIDFTKQGGYGRIEHLKTLEQNVEL
 AAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHEIGIAGKQGG
 SGGGVAADIGAGLADALTAPLDHKKKSLQSLTLDQSVSRNEKLLAAQGAEKTYNGDSLNTG
 KLNKDKVSRFDPIRQIEVDGQILITLESSEFQIYKQDHSALTAFQTRQIQDSEHSGKMWAKRQ
 FRIGDIAGEHTSFEKLPGEGRATYRGTAFSSDDAGGKLYTIDFAAKQGGNGKIEHLKSPELNV
 DLAAADIKHGGKRHAVIGGSVLYNQAEKSSYSLSIFGGKAQEVAGSSEVNTVNSIRHIGLAAK
 Q

5

>SEKANS KOD NO.: 31 [Xaa 32'nin herhangi bir amino asit olduğu, Xaa 123'ün L olmadığı mutant v2]

VAADIGAGLADALTAPLDHKKKSLQSLTLDQVVRKNEKLLAAQGAEKTYNGDSLNTGKLN
 EKVSREFDFIRQIEVDGQILITLESSEFQIYKQDHSAVVALQIEKINNPDKIDSLINQRSFXVSG
 LGGEHTAFNQLPDGKAHEYHGKAFSSDDAGGKLYTIDFAAKQGHGKIEHLKTPEQNVELAAAE
 LKADEKSHAVILGDTRYGSEEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHEIGIAGKQ

10

>SEKANS KOD NO.: 32 [Xaa 32'nin herhangi bir amino asit olduğu, Xaa 126'nin L olmadığı mutant v3]

VAADIGTGLADALTAPLDHKKKSLQSLTLDQVVRKNEKLLAAQGAEKTFKAGGKDNLSLNTGK
 LNKDKISRFDVQKIEVDGQITILASGEFQIYKQDHSAVVALQIEKINNPDKITUSLINQRSFX
 VSGLGGEHTAFNQLPDGKAHEYHGKAFSSDDFNGLRHLHYSIDFTKQGGYGRIEHLKTLEQNVEL
 AAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHEIGIAGKQ

15

>SEKANS KOD NO.: 33 [v2, 8047 suşu, yabancı tip]

MNRTAFQCLSLTTALILTACSSGGGVAADIGAGLADALTAPLDHKKKSLQSLTLDQSVVRKNE
 KLLAAQGAEKTYNGDSLNTGKLNKDKVSRFDPIRQIEVDGQILITLESSEFQIYKQDHSAVV
 ALQIEKINNPDKIDSLINQRSFELVSGLGGEHTAFNQLPDGKAHEYHGKAFSSDDAGGKLYTID
 FAAKQGHGKIEHLKTPEQNVELAAAEKKADEKSHAVILGDTRYGSEEEKGTYHLALFGDRAQEI
 AGSATVKIGEKVHEIGIAGKQ

>SEKANS KOD NO.: 34 [v2, 8047 suşu, ΔG]

VAADIGARLADALTAPLDHKDESLQSLTLDQSVRKNKLELAAQGAEKTYGNQDSLNTGKLEK
 EKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESSEFQIYKQDHSAYVALQIEKINNPKINDSLINQRSFLVSG
 LGGEHTAFNQLPDGKAEYHSGKAFSSDDAGGKLTYYTIDFAAKQGHGKIEHLKTPEQNVELAAAE
 LKADEKSHAVILGDTRYGSEERKTYHLALFGDRAQELAGSATVKIGEKVHEIGLAGKQ

5 **>SEKANS KOD NO.: 35 [mutagenез için, örneğın GMMA
 yaklaşımı için yabancı tip v2]**

VAADIGARLADALTAPLDHKDESLQSLTLDQSVRKNKLELAAQGAEKTYGNQDSLNTGKLEK
 EKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESSEFQIYKQDHSAYVALQIEKINNPKINDSLINQRSFLVSG
 LGGEHTAFNQLPDGKAEYHSGKAFSSDDAGGKLTYYTIDFAAKQGHGKIEHLKTPEQNVELAAAE
 LKADEKSHAVILGDTRYGSEERKTYHLALFGDRAQELAGSATVKIGEKVHEIGLAGKQ

10 **>SEKANS KOD NO.: 36 [mutagenез için, örneğın GMMA
 yaklaşımı için yabancı tip v3]**

VAADIGARLADALTAPLDHKDESLQSLTLDQSVRKNKLELAAQGAEKTYGNQDSLNTGKLEK
 EKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESSEFQIYKQDHSAYVALQIEKINNPKINDSLINQRSFLVSG
 LGGEHTAFNQLPDGKAEYHSGKAFSSDDAGGKLTYYTIDFAAKQGHGKIEHLKTPEQNVELAAAE
 LKADEKSHAVILGDTRYGSEERKTYHLALFGDRAQELAGSATVKIGEKVHEIGLAGKQ

15 **>SEKANS KOD NO.:37 [32 numaralı artığın S olmadığı, 126
 numaralı artığın L olmadığı N. meningitidis kaynaklı varyant
 fHbp v3]**

VAADIGTGLA DALTAPLDHK DEKLEKSLLE DXIPQNGTLT LSAQGAEKTE KAGDKDNSLN 60
 TSKLNDKIS RFDVQKIEV DQTTITLASE FQIYKQNHSAVVALQIEKINNPKINDSLINQRSFLVSG 120
 NQSEFXVSGL GGEHTAFNQL PDGKAEYHSGK AFSSDDDPNGR LHYSIDPIKN QGYGRIEHLK 180
 TLEQNVELAA AELKADEKSH AVILGDTRYG SEERKTYHLA LFGDRAQLIA GSATVKIGEK 240
 VHEIGLAGKQ

20

**>SEKANS KOD NO.:38 [32 numaralı artığın S olmadığı, 123
 numaralı artığın L olmadığı, 240 numaralı artığın E olmadığı
 N. meningitidis kaynaklı fHbp v3]**

VAADIGAGLA DALTAPLDHK DMSLQSLTLD QXVRKNEKLE LAAQGAEKTY GNEDSLNTGK 60
 LNDFVSPFD FIRQIEVDGQ LITLESGEFQ IYKQDHSAVV ALQIENIINF DKIDSLINQR 120
 SFVSGLGGE HTAFNQLPDS KAETHGKAFS SDCAGNLTLY TIDFAANQOH GRIEHLKTFE 180
 QNVELAAAEI KADEKSHAVI LGDTRYGSEE KGTYHLALFG DRAQEIAGSA TVKIGEKVHX 240
 ISLAGKQ

>SEKANS KOD NO.: 39 [32 numaralı artığın S olmadığı, 123 numaralı artığın L olmadığı, 240 numaralı artığın E olmadığı fHbp varyant v2]

5

CSSGGGGSSG GVAADIGTG LADALTAPLD HXKKGKSLT LEDSI PQNT LTLSAQGAEN 60
 TKAGDKONS LNTGKLNKDK ISRFDFVQKI EVDGQTITLA SGEFQIYKQV HSAVVALQIE 120
 KIXNPKTDS LINQRSFLVS GLGGEHTAFN QLPGGKALYH GKAFSSDOPN GRLHYSIDFT 180
 * KKQGYGRIEHLKTLQNVEL AAELKADEK SHAVILGDIR YGSEEKGTYH LALFGDRAQX 240
 IAGSATVKIG EKVHEIGIAG KQ

10

>SEKANS KOD NO.: 40 [M1239, mafür]

CSSGGGGSSGGGVAADIGTGLADALTAPLDHDKGKSLTLED SI PQNGT LTLSAQGAEKTEK
 ASDFONS LNTGKLNKDK ISRFDFVQKIEVDGQTITLASEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNPK
 KTDSLINQRSFLVSGLGGEHTAFNQLPGGKAEYHGKAFSSDOPNGRLHYSIDFTKKQGYGRIE
 HLKTLQNVELAAAEIKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEK
 VHEIGIAGKQ

>SEKANS KOD NO.: 41 [M1239, E243A, ΔG]

15

VAADIGTGLADALTAPLDHDKGKSLTLED SI PQNGT LTLSAQGAEKTEKAGDKONS LNTGK
 LKNDKISRFDFVQKIEVDGQTITLASEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNPKTDSLINQRSFL
 VSGLGGEHTAFNQLPGGKAEYHGKAFSSDOPNGRLHYSIDFTKKQGYGRIEHLKTLQNVELA
 AAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHXISLAGKQ

>SEKANS KOD NO.: 42 [M1239, S32 V+E243A, AG]

VAADIGTGLADALTAPLDHDKGKSLTLED SI PQNGT LTLSAQGAEKTEKAGDKONS LNTGK
 LKNDKISRFDFVQKIEVDGQTITLASEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNPKTDSLINQRSFL
 VSGLGGEHTAFNQLPGGKAEYHGKAFSSDOPNGRLHYSIDFTKKQGYGRIEHLKTLQNVELA
 AAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHXISLAGKQ

20

>SEKANS KOD NO.: 43 [M1239, S32V+L126R+E243A, ΔG]

VAADIGTGLADALTAPLDHDKDKSLKSLTLEWVLPQKGTLTLSAQGAENTFKAGDKKNSLNTGK
 LKNDKI SRFDFFVQKIEVDGQTITLAGEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNPKTDLSLINQRFER
 VSGLGGHTAFNQLPQKAEYHGKAFSSDDPNRGLHYSIDFTKQSYGRIEHLKTLEQNVELA
 AAEKKALEKSHAVILGDTRYGSEKGTYHLALFGDRAQEIAGEATVKIIEKVVHAIIGIAGKQ

5 >SEKANS KOD NO.: 44 [M1239, S32V + L126R, ΔG]

VAADIGTGLADALTAPLDHDKDKSLKSLTLEWVLPQKGTLTLSAQGAENTFKAGDKKNSLNTGK
 LKNDKI SRFDFFVQKIEVDGQTITLAGEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNPKTDLSLINQRFER
 VSGLGGHTAFNQLPQKAEYHGKAFSSDDPNRGLHYSIDFTKQSYGRIEHLKTLEQNVELA
 AAEKKALEKSHAVILGDTRYGSEKGTYHLALFGDRAQEIAGEATVKIIEKVVHAIIGIAGKQ

>SEKANS KOD NO.: 45 [v2 MUTANT #3, ΔG]

10

VAADIGAGLADALTAPLDHDKDKSLQSLTLDQVWRNEKLEKLAQAQGAENTYGNQDGLNTGKLN
 DKVSRFDFFIRQIEVDGQLITLESSEFQIYKQDHSAVVALQIEKINNPKTDLSLINQRSFRVSG
 LGSEHTAFNQLPQKAEYHGKAFSSDDAGGKLYTIDFAAKQGHGYIEHLKTPEQNVELAAAE
 LKADEKSHAVILGDTRYGSEKGTYHLALFGDRAQEIAGEATVKIIEKVVHELGLAGKQ

>SEKANS KOD NO.: 46 [MC58, v1, matür]

15

QSSGGGGVAADIGAGLADALTAPLDHDKDKSLQSLTLDQVWRNEKLEKLAQAQGAENTYGNQDGL
 NTGKLNKNDKVSFRFDFFIRQIEVDGQLITLESSEFQIYKQDHSAVVALQIEKINNPKTDLSLINQRSFRVSG
 RQFRIGTAGEHTSFDKLPQGRATYRGTAFSSDAGGKLYTIDFAAKQGHGKIEHLKSPDL
 NVDLAAADIKPDGKRHAVISSVLYNQAEKSSYSLGIFGGKAQEVAGSAEVKTYNCRHIDSLA
 AKQ

**>SEKANS KOD NO.: 47 [Xaa 32'nin herhangi bir amino asit
 olduğu, 123'ün L olmadığı, 240'in E olmadığı mutant v2]**

20

VAADIGAGLADALTAPLDHDKDKSLQSLTLDQVWRNEKLEKLAQAQGAENTYGNQDGLNTGKLN
 DKVSRFDFFIRQIEVDGQLITLESSEFQIYKQDHSAVVALQIEKINNPKTDLSLINQRSFRVSG
 LGSEHTAFNQLPQKAEYHGKAFSSDDAGGKLYTIDFAAKQGHGKIEHLKTPEQNVELAAAE
 LKADEKSHAVILGDTRYGSEKGTYHLALFGDRAQEIAGEATVKIIEKVVHAIIGIAGKQ

>SEKANS KOD NO.: 48 [Xaa 32'nin herhangi bir amino asit olduğu, 126'nın L olmadığı, 243'ün E olmadığı mutant v3]

VAADIGTGLADALTAPLDHKDEGLKSLTLEOXI PQNGTLLLSAQGAEKTFKAGDKONS LNTCK
LKNDEKISRFDVQKIEVGGQITLASEGEPQIYKQNHGANVALQIEKINNPDKTDSLINQRFK
VSGLGGEHTAFNQLPGGKAEYHGKAFSSDDPNRGLHYSIDFTKQGYGRIEHLKTLAQIVELA
AAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEEKGTYHLALFGDRAQELAGSATVKIGEKVHXIGLAGKQ

5

>SEKANS KOD NO.: 49 [Xaa 34'ün R olmadığı mutant v1]

VAADIGAGLADALTAPLDHKDEGLQSLTLDQSWKXNEKLELAAQGAEKTYGNQDS LNTSKLEN
EKVSRFDFIRQIEVGGQLITLESSEFPVYKQSHSALTAFCQEQIQDSEHSGKQVANRQFRIGD
IAGEHTSFDKLPGEGRATYRGTAFCSDDAGGKLTYYTIDFAAKQNGKIEHLKSPELNVLAAA
DIKFDGKRHAVISGSVLYNQAEKSSYLSGIFGGKAQEVASSAENKTVNGIRHIGLAAKQ

10

>SEKANS KOD NO.: 50 [mutant v2]

VAADIGAGLADALTAPLDHKDEGLQSLTLDQSWKXNEKLELAAQGAEKTYGNQDS LNTSKLEN
EKVSRFDFIRQIEVGGQLITLESSEFPVYKQSHSALTAFCQEQIQDSEHSGKQVANRQFRIGD
IAGEHTSFDKLPGEGRATYRGTAFCSDDAGGKLTYYTIDFAAKQNGKIEHLKSPELNVLAAA
DIKFDGKRHAVISGSVLYNQAEKSSYLSGIFGGKAQEVASSAENKTVNGIRHIGLAAKQ

>SEKANS KOD NO.: 51 [mutant v3]

15

VAADIGTGLADALTAPLDHKDEGLKSLTLEOWI PQNGTLLLSAQGAEKTFKAGDKONS LNTCK
LKNDEKISRFDVQKIEVGGQITLASEGEPQIYKQNHGANVALQIEKINNPDKTDSLINQRFK
VSGLGGEHTAFNQLPGGKAEYHGKAFSSDDPNRGLHYSIDFTKQGYGRIEHLKTLAQIVELA
AAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEEKGTYHLALFGDRAQELAGSATVKIGEKVHXIGLAGKQ

>SEKANS KOD NO.: 52 [R41S mutant v1]

VAADIGAGLADALTAPLDHKDEGLQSLTLDQSWKXNEKLELAAQGAEKTYGNQDS LNTSKLEN
EKVSRFDFIRQIEVGGQLITLESSEFPVYKQSHSALTAFCQEQIQDSEHSGKQVANRQFRIGD
IAGEHTSFDKLPGEGRATYRGTAFCSDDAGGKLTYYTIDFAAKQNGKIEHLKSPELNVLAAA
DIKFDGKRHAVISGSVLYNQAEKSSYLSGIFGGKAQEVASSAENKTVNGIRHIGLAAKQ

20

>SEKANS KOD NO.: 53 [mutant v2]

VAADIGAGLADALTAPLDHKKDESLQSLTLDQSVRKNKLEKLAQAQGAEKTYGNGDSLNTGKLEK
 EKVSREFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSAAVALQIEKINNPKKIDSLINQRSFRVSG
 LGGEHTAFNQLPDGGKAEYHGKAFSSDDAGGKLTYYTIDFAANQGHGKIEHLKTPQONVELAAAE
 LKADKESHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFSDRAQELAGSATVKIGEKVHALGIGLAGKQ

5 >SEKANS KOD NO.: 54 [mutant v2]

VAADIGAGLADALTAPLDHKKDESLQSLTLDQSVRKNKLEKLAQAQGAEKTYGNGDSLNTGKLEK
 EKVSREFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSAAVALQIEKINNPKKIDSLINQRSFRVSG
 LGGEHTAFNQLPDGGKAEYHGKAFSSDDAGGKLTYYTIDFAANQGHGKIEHLKTPQONVELAAAE
 LKADKESHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFSDRAQELAGSATVKIGEKVHEIGIGLAGKQ

>SEKANS KOD NO.: 55 [mutant v3]

10

VAADIGTGLADALTAPLDHKKKGLKSLTLEDSTFQNGTLTLSAQQAEMTFKAGDKONS LNTGK
 LKNDKISRFDVQKIEVDGQITITLASGEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNPKKIDSLINQRSFR
 VSGLGGEHTAFNQLPDGGKAEYHGKAFSSDDPNRRLHYSIDFTKKQCYGRIEHLKTLQONVELA
 AAE LKADKESHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFSDRAQELAGSATVKIGEKVHALGIGLAGKQ

>SEKANS KOD NO.: 56 [mutant v3]

15

VAADIGTGLADALTAPLDHKKKGLKSLTLEDSTFQNGTLTLSAQQAEMTFKAGDKONS LNTGK
 LKNEKISRFDVQKIEVDGQITITLASGEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNPKKIDSLINQRSFR
 VSGLGGEHTAFNQLPDGGKAEYHGKAFSSDDPNRRLHYSIDFTKKQCYGRIEHLKTLQONVELA
 AAE LKADKESHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFSDRAQELAGSATVKIGEKVHEIGIGLAGKQ

>SEKANS KOD NO.: 57 [32 numaralı artığın S dışındaki herhangi bir amino asit olduğu, 126 numaralı artığın L olmadığı, 243 numaralı artığın E olmadığı, mutant v3]

20

VAADIGTGLADALTAPLDHKKKGLKSLTLEDSTFQNGTLTLSAQQAEMTFKAGDKONS LNTGK
 LKNDKISRFDVQKIEVDGQITITLASGEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNPKKIDSLINQRSFR
 VSGLGGEHTAFNQLPDGGKAEYHGKAFSSDDPNRRLHYSIDFTKKQCYGRIEHLKTLQONVELA
 AAE LKADKESHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFSDRAQELAGSATVKIGEKVHALGIGLAGKQ
 - 250

SEKANS LİSTESİ

<110> GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.

5 <120> MODİFİYE MENİNGOKOKAL FHBP POLİPEPTİDLERİ

<130> VN56307 WO

<140>

10 <141>

<150> EP 14177564.3

<151> 2014-07-17

15 <160> 60

<170> PatentIn versiyon 3.5

<210> 1

20 <211> 274

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 1

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

<210> 2

<211> 273

5 <212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<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
 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

5 <211> 281

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 3

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 Val
20 25 30

Ala Ala Asp Ile Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu

5

10

15

20

25

<210> 4

<211> 254

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

5

<400> 4

10

15

20

25

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

225

230

235

240

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

<210> 5

<211> 247

5 <212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 5

10

15

20

25

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> 6

<211> 488

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

5

<400> 6

Met Phe Lys Arg Ser Val Ile Ala Met Ala Cys Ile Phe Ala Leu Ser
 1 5 10 15

Ala Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Pro Asp Val Lys Ser Ala Asp
 20 25 30

Thr Leu Ser Lys Pro Ala Ala Pro Val Val Ser Glu Lys Glu Thr Glu
 35 40 45

Ala Lys Glu Asp Ala Pro Gln Ala Gly Ser Gln Gly Gln Gly Ala Pro
 50 55 60

Ser Ala Gln Gly Ser Gln Asp Met Ala Ala Val Ser Glu Glu Asn Thr
 65 70 75 80

Gly Asn Gly Gly Ala Val Thr Ala Asp Asn Pro Lys Asn Glu Asp Glu
 85 90 95

Val Ala Gln Asn Asp Met Pro Gln Asn Ala Ala Gly Thr Asp Ser Ser
 100 105 110

Thr Pro Asn His Thr Pro Asp Pro Asn Met Leu Ala Gly Asn Met Glu
 115 120 125

Asn Gln Ala Thr Asp Ala Gly Glu Ser Ser Gln Pro Ala Asn Gln Pro
 130 135 140

Asp Met Ala Asn Ala Ala Asp Gly Met Gln Gly Asp Asp Pro Ser Ala
 145 150 155 160

Gly Gly Gln Asn Ala Gly Asn Thr Ala Ala Gln Gly Ala Asn Gln Ala
 165 170 175

Gly Asn Asn Gln Ala Ala Gly Ser Ser Asp Pro Ile Pro Ala Ser Asn
 180 185 190

Pro Ala Pro Ala Asn Gly Gly Ser Asn Phe Gly Arg Val Asp Leu Ala
 195 200 205

Asn Gly Val Leu Ile Asp Gly Pro Ser Gln Asn Ile Thr Leu Thr His
 210 215 220

Cys Lys Gly Asp Ser Cys Ser Gly Asn Asn Phe Leu Asp Glu Glu Val
 225 230 235 240

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

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

Asp Ser Val Gln Met Lys Gly Ile Asn Gln Tyr Ile Ile Phe Tyr Lys
 275 280 285

Pro Lys Pro Thr Ser Phe Ala Arg Phe Arg Arg Ser Ala Arg Ser Arg
 290 295 300

Arg Ser Leu Pro Ala Glu Met Pro Leu Ile Pro Val Asn Gln Ala Asp
 305 310 315 320

Thr Leu Ile Val Asp Gly Glu Ala Val Ser Leu Thr Gly His Ser Gly
 325 330 335

Asn Ile Phe Ala Pro Glu Gly Asn Tyr Arg Tyr Leu Thr Tyr Gly Ala
 340 345 350

Glu Lys Leu Pro Gly Gly Ser Tyr Ala Leu Arg Val Gln Gly Glu Pro
 355 360 365

Ala Lys Gly Glu Met Leu Ala Gly Ala Ala Val Tyr Asn Gly Glu Val
 370 375 380

Leu His Phe His Thr Glu Asn Gly Arg Pro Tyr Pro Thr Arg Gly Arg
 385 390 395 400

Phe Ala Ala Lys Val Asp Phe Gly Ser Lys Ser Val Asp Gly Ile Ile
 405 410 415

Asp Ser Gly Asp Asp Leu His Met Gly Thr Gln Lys Phe Lys Ala Ala
 420 425 430

Ile Asp Gly Asn Gly Phe Lys Gly Thr Trp Thr Glu Asn Gly Ser Gly
435 440 445

Asp Val Ser Gly Lys Phe Tyr Gly Pro Ala Gly Glu Glu Val Ala Gly
450 455 460

Lys Tyr Ser Tyr Arg Pro Thr Asp Ala Glu Lys Gly Gly Phe Gly Val
465 470 475 480

Phe Ala Gly Lys Lys Glu Gln Asp
485

<210> 7

<211> 364

5 <212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 7

Met Ser Met Lys His Phe Pro Ser Lys Val Leu Thr Thr Ala Ile Leu
1 5 10 15

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

Lys Lys Ala Ala Thr Val Ala Ile Val Ala Ala Tyr Asn Asn Gly Gln
35 40 45

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

Asp Gly Thr Ile Thr Gln Lys Asp Ala Thr Ala Ala Asp Val Glu Ala
65 70 75 80

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

Lys Thr Val Asn Glu Asn Lys Gln Asn Val Asp Ala Lys Val Lys Ala
100 105 110

Ala Glu Ser Glu Ile Glu Lys Leu Thr Thr Lys Leu Ala Asp Thr Asp
115 120 125

Ala Ala Leu Ala Asp Thr Asp Ala Ala Leu Asp Glu Thr Thr Asn Ala
130 135 140

Leu Asn Lys Leu Gly Glu Asn Ile Thr Thr Phe Ala Glu Glu Thr Lys
145 150 155 160

Thr Asn Ile Val Lys Ile Asp Glu Lys Leu Glu Ala Val Ala Asp Thr
165 170 175

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

Glu Thr Asn Thr Lys Ala Asp Glu Ala Val Lys Thr Ala Asn Glu Ala
195 200 205

Lys Gln Thr Ala Glu Glu Thr Lys Gln Asn Val Asp Ala Lys Val Lys
210 215 220

Ala Ala Glu Thr Ala Ala Gly Lys Ala Glu Ala Ala Ala Gly Thr Ala
225 230 235 240

Asn Thr Ala Ala Asp Lys Ala Glu Ala Val Ala Ala Lys Val Thr Asp
245 250 255

Ile Lys Ala Asp Ile Ala Thr Asn Lys Ala Asp Ile Ala Lys Asn Ser
260 265 270

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

Thr Arg Gln Gly Leu Ala Glu Gln Ala Ala Leu Ser Gly Leu Phe Gln
290 295 300

Pro Tyr Asn Val Gly Arg Phe Asn Val Thr Ala Ala Val Gly Gly Tyr
305 310 315 320

Lys Ser Glu Ser Ala Val Ala Ile Gly Thr Gly Phe Arg Phe Thr Glu
325 330 335

Asn Phe Ala Ala Lys Ala Gly Val Ala Val Gly Thr Ser Ser Gly Ser
340 345 350

Ser Ala Ala Tyr His Val Gly Val Asn Tyr Glu Trp
355 360

<210> 8

5 <211> 174

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 8

10

Met Lys Lys Ala Leu Ala Thr Leu Ile Ala Leu Ala Leu Pro Ala Ala
1 5 10 15

Ala Leu Ala Glu Gly Ala Ser Gly Phe Tyr Val Gln Ala Asp Ala Ala
 20 25 30

His Ala Lys Ala Ser Ser Ser Leu Gly Ser Ala Lys Gly Phe Ser Pro
 35 40 45

Arg Ile Ser Ala Gly Tyr Arg Ile Asn Asp Leu Arg Phe Ala Val Asp
 50 55 60

Tyr Thr Arg Tyr Lys Asn Tyr Lys Ala Pro Ser Thr Asp Phe Lys Leu
 65 70 75 80

Tyr Ser Ile Gly Ala Ser Ala Ile Tyr Asp Phe Asp Thr Gln Ser Pro
 85 90 95

Val Lys Pro Tyr Leu Gly Ala Arg Leu Ser Leu Asn Arg Ala Ser Val
 100 105 110

Asp Leu Gly Gly Ser Asp Ser Phe Ser Gln Thr Ser Ile Gly Leu Gly
 115 120 125

Val Leu Thr Gly Val Ser Tyr Ala Val Thr Pro Asn Val Asp Leu Asp
 130 135 140

Ala Gly Tyr Arg Tyr Asn Tyr Ile Gly Lys Val Asn Thr Val Lys Asn
 145 150 155 160

Val Arg Ser Gly Glu Leu Ser Ala Gly Val Arg Val Lys Phe
 165 170

<210> 9

5 <211> 792

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 9

Met Lys Pro Leu Gln Met Leu Pro Ile Ala Ala Leu Val Gly Ser Ile
 1 5 10 15

Phe Gly Asn Pro Val Leu Ala Ala Asp Glu Ala Ala Thr Glu Thr Thr
 20 25 30

Pro Val Lys Ala Glu Ile Lys Ala Val Arg Val Lys Gly Gln Arg Asn
 35 40 45

Ala Pro Ala Ala Val Glu Arg Val Asn Leu Asn Arg Ile Lys Gln Glu
 50 55 60

Met Ile Arg Asp Asn Lys Asp Leu Val Arg Tyr Ser Thr Asp Val Gly

Leu Ser Ser Leu Lys Ala Asp Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Lys Val Ala
 325 330 335

Ala Val Asn Asn Lys Gly Ser Phe Pro Met Asp Tyr Ser Thr Trp Thr
 340 345 350

Arg Asn Tyr Asn Gln Lys Asp Leu Asp Glu Ile Tyr Asn Arg Ser Met
 355 360 365

Asp Thr Arg Phe Lys Arg Phe Thr Leu Arg Leu Asp Ser His Pro Leu
 370 375 380

Gln Leu Gly Gly Gly Arg His Arg Leu Ser Phe Lys Thr Phe Val Ser
 385 390 395 400

Arg Arg Asp Phe Glu Asn Leu Asn Arg Asp Asp Tyr Tyr Phe Ser Gly
 405 410 415

Arg Val Val Arg Thr Thr Ser Ser Ile Gln His Pro Val Lys Thr Thr
 420 425 430

Asn Tyr Gly Phe Ser Leu Ser Asp Gln Ile Gln Trp Asn Asp Val Phe
 435 440 445

Ser Ser Arg Ala Gly Ile Arg Tyr Asp His Thr Lys Met Thr Pro Gln
 450 455 460

Glu Leu Asn Ala Glu Cys His Ala Cys Asp Lys Thr Pro Pro Ala Ala
 465 470 475 480

Asn Thr Tyr Lys Gly Trp Ser Gly Phe Val Gly Leu Ala Ala Gln Leu
 485 490 495

Asn Gln Ala Trp Arg Val Gly Tyr Asp Ile Thr Ser Gly Tyr Arg Val
 500 505 510

Pro Asn Ala Ser Glu Val Tyr Phe Thr Tyr Asn His Gly Ser Gly Asn
 515 520 525

Trp Leu Pro Asn Pro Asn Leu Lys Ala Glu Arg Ser Thr Thr His Thr
 530 535 540

Leu Ser Leu Gln Gly Arg Ser Glu Lys Gly Met Leu Asp Ala Asn Leu
 545 550 555 560

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

Thr Ser Gly Thr Pro Gly Cys Thr Glu Glu Asn Ala Tyr Tyr Gly Ile
580 585 590

Cys Ser Asp Pro Tyr Lys Glu Lys Leu Asp Trp Gln Met Lys Asn Ile
595 600 605

Asp Lys Ala Arg Ile Arg Gly Ile Glu Leu Thr Gly Arg Leu Asn Val
610 615 620

Asp Lys Val Ala Ser Phe Val Pro Glu Gly Trp Lys Leu Phe Gly Ser
625 630 635 640

Leu Gly Tyr Ala Lys Ser Lys Leu Ser Gly Asp Asn Ser Leu Leu Ser
645 650 655

Thr Gln Pro Leu Lys Val Ile Ala Gly Ile Asp Tyr Glu Ser Pro Ser
660 665 670

Glu Lys Trp Gly Val Phe Ser Arg Leu Thr Tyr Leu Gly Ala Lys Lys
675 680 685

Val Lys Asp Ala Gln Tyr Thr Val Tyr Glu Asn Lys Gly Trp Gly Thr
690 695 700

Pro Leu Gln Lys Lys Val Lys Asp Tyr Pro Trp Leu Asn Lys Ser Ala
705 710 715 720

Tyr Val Phe Asp Met Tyr Gly Phe Tyr Lys Pro Ala Lys Asn Leu Thr
725 730 735

Leu Arg Ala Gly Val Tyr Asn Leu Phe Asn Arg Lys Tyr Thr Thr Trp
740 745 750

Asp Ser Leu Arg Gly Leu Tyr Ser Tyr Ser Thr Thr Asn Ala Val Asp
755 760 765

Arg Asp Gly Lys Gly Leu Asp Arg Tyr Arg Ala Pro Gly Arg Asn Tyr
770 775 780

Ala Val Ser Leu Glu Trp Lys Phe
785 790

<210> 10

<211> 591

5 <212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 10

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

Thr Thr Val Asn Val Glu Ser Lys Asp Asn Gly Lys Lys Thr Glu Val
 260 265 270

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

Val Thr Gly Lys Asp Lys Gly Glu Asn Gly Ser Ser Thr Asp Glu Gly
 290 295 300

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

Gly Trp Arg Met Lys Thr Thr Thr Ala Asn Gly Gln Thr Gly Gln Ala
 325 330 335

Asp Lys Phe Glu Thr Val Thr Ser Gly Thr Asn Val Thr Phe Ala Ser
 340 345 350

Gly Lys Gly Thr Thr Ala Thr Val Ser Lys Asp Asp Gln Gly Asn Ile
 355 360 365

Thr Val Met Tyr Asp Val Asn Val Gly Asp Ala Leu Asn Val Asn Gln
 370 375 380

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

Ser Gly Lys Val Ile Ser Gly Asn Val Ser Pro Ser Lys Gly Lys Met
 405 410 415

Asp Glu Thr Val Asn Ile Asn Ala Gly Asn Asn Ile Glu Ile Thr Arg
 420 425 430

Asn Gly Lys Asn Ile Asp Ile Ala Thr Ser Met Thr Pro Gln Phe Ser
 435 440 445

Ser Val Ser Leu Gly Ala Gly Ala Asp Ala Pro Thr Leu Ser Val Asp
 450 455 460

Gly Asp Ala Leu Asn Val Gly Ser Lys Lys Asp Asn Lys Pro Val Arg
 465 470 475 480

Ile Thr Asn Val Ala Pro Gly Val Lys Glu Gly Asp Val Thr Asn Val
 485 490 495

Ala Gln Leu Lys Gly Val Ala Gln Asn Leu Asn Asn Arg Ile Asp Asn
 500 505 510

Val Asp Gly Asn Ala Arg Ala Gly Ile Ala Gln Ala Ile Ala Thr Ala
515 520 525

Gly Leu Val Gln Ala Tyr Leu Pro Gly Lys Ser Met Met Ala Ile Gly
530 535 540

Gly Gly Thr Tyr Arg Gly Glu Ala Gly Tyr Ala Ile Gly Tyr Ser Ser
545 550 555 560

Ile Ser Asp Gly Gly Asn Trp Ile Ile Lys Gly Thr Ala Ser Gly Asn
565 570 575

Ser Arg Gly His Phe Gly Ala Ser Ala Ser Val Gly Tyr Gln Trp
580 585 590

<210> 11

<211> 1457

5 <212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 11

Met Lys Thr Thr Asp Lys Arg Thr Thr Glu Thr His Arg Lys Ala Pro
1 5 10 15

Lys Thr Gly Arg Ile Arg Phe Ser Pro Ala Tyr Leu Ala Ile Cys Leu
20 25 30

Ser Phe Gly Ile Leu Pro Gln Ala Trp Ala Gly His Thr Tyr Phe Gly
35 40 45

Ile Asn Tyr Gln Tyr Tyr Arg Asp Phe Ala Glu Asn Lys Gly Lys Phe
50 55 60

Ala Val Gly Ala Lys Asp Ile Glu Val Tyr Asn Lys Lys Gly Glu Leu
65 70 75 80

Val Gly Lys Ser Met Thr Lys Ala Pro Met Ile Asp Phe Ser Val Val
85 90 95

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

Val Ala His Asn Gly Gly Tyr Asn Asn Val Asp Phe Gly Ala Glu Gly
115 120 125

Arg Asn Pro Asp Gln His Arg Phe Thr Tyr Lys Ile Val Lys Arg Asn
130 135 140

Asn Tyr Lys Ala Gly Thr Lys Gly His Pro Tyr Gly Gly Asp Tyr His
 145 150 155 160

Met Pro Arg Leu His Lys Phe Val Thr Asp Ala Glu Pro Val Glu Met
 165 170 175

Thr Ser Tyr Met Asp Gly Arg Lys Tyr Ile Asp Gln Asn Asn Tyr Pro
 180 185 190

Asp Arg Val Arg Ile Gly Ala Gly Arg Gln Tyr Trp Arg Ser Asp Glu
 195 200 205

Asp Glu Pro Asn Asn Arg Glu Ser Ser Tyr His Ile Ala Ser Ala Tyr
 210 215 220

Ser Trp Leu Val Gly Gly Asn Thr Phe Ala Gln Asn Gly Ser Gly Gly
 225 230 235 240

Gly Thr Val Asn Leu Gly Ser Glu Lys Ile Lys His Ser Pro Tyr Gly
 245 250 255

Phe Leu Pro Thr Gly Gly Ser Phe Gly Asp Ser Gly Ser Pro Met Phe
 260 265 270

Ile Tyr Asp Ala Gln Lys Gln Lys Trp Leu Ile Asn Gly Val Leu Gln
 275 280 285

Thr Gly Asn Pro Tyr Ile Gly Lys Ser Asn Gly Phe Gln Leu Val Arg
 290 295 300

Lys Asp Trp Phe Tyr Asp Glu Ile Phe Ala Gly Asp Thr His Ser Val
 305 310 315 320

Phe Tyr Glu Pro Arg Gln Asn Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Asp Asp Asn
 325 330 335

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

Asn Arg Leu Lys Thr Arg Thr Val Gln Leu Phe Asn Val Ser Leu Ser
 355 360 365

Glu Thr Ala Arg Glu Pro Val Tyr His Ala Ala Gly Gly Val Asn Ser
 370 375 380

Tyr Arg Pro Arg Leu Asn Asn Gly Glu Asn Ile Ser Phe Ile Asp Glu
 385 390 395 400

Gly Lys Gly Glu Leu Ile Leu Thr Ser Asn Ile Asn Gln Gly Ala Gly
 405 410 415

Gly Leu Tyr Phe Gln Gly Asp Phe Thr Val Ser Pro Glu Asn Asn Glu
 420 425 430

Thr Trp Gln Gly Ala Gly Val His Ile Ser Glu Asp Ser Thr Val Thr
 435 440 445

Trp Lys Val Asn Gly Val Ala Asn Asp Arg Leu Ser Lys Ile Gly Lys
 450 455 460

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

Val Gly Asp Gly Thr Val Ile Leu Asp Gln Gln Ala Asp Asp Lys Gly
 485 490 495

Lys Lys Gln Ala Phe Ser Glu Ile Gly Leu Val Ser Gly Arg Gly Thr
 500 505 510

Val Gln Leu Asn Ala Asp Asn Gln Phe Asn Pro Asp Lys Leu Tyr Phe
 515 520 525

Gly Phe Arg Gly Gly Arg Leu Asp Leu Asn Gly His Ser Leu Ser Phe
 530 535 540

His Arg Ile Gln Asn Thr Asp Glu Gly Ala Met Ile Val Asn His Asn
 545 550 555 560

Gln Asp Lys Glu Ser Thr Val Thr Ile Thr Gly Asn Lys Asp Ile Ala
 565 570 575

Thr Thr Gly Asn Asn Asn Ser Leu Asp Ser Lys Lys Glu Ile Ala Tyr
 580 585 590

Asn Gly Trp Phe Gly Glu Lys Asp Thr Thr Lys Thr Asn Gly Arg Leu
 595 600 605

Asn Leu Val Tyr Gln Pro Ala Ala Glu Asp Arg Thr Leu Leu Leu Ser
 610 615 620

Gly Gly Thr Asn Leu Asn Gly Asn Ile Thr Gln Thr Asn Gly Lys Leu
 625 630 635 640

Phe Phe Ser Gly Arg Pro Thr Pro His Ala Tyr Asn His Leu Asn Asp

Gly Thr Glu Leu Gly Asn Leu Asn Leu Asp Asn Ala Thr Ile Thr Leu
 900 905 910

Asn Ser Ala Tyr Arg His Asp Ala Ala Gly Ala Gln Thr Gly Ser Ala
 915 920 925

Thr Asp Ala Pro Arg Arg Arg Ser Arg Arg Ser Arg Arg Ser Leu Leu
 930 935 940

Ser Val Thr Pro Pro Thr Ser Val Glu Ser Arg Phe Asn Thr Leu Thr
 945 950 955

Val Asn Gly Lys Leu Asn Gly Gln Gly Thr Phe Arg Phe Met Ser Glu
 965 970 975

Leu Phe Gly Tyr Arg Ser Asp Lys Leu Lys Leu Ala Glu Ser Ser Glu
 980 985 990

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

Leu Glu Gln Leu Thr Val Val Glu Gly Lys Asp Asn Lys Pro Leu
 1010 1015 1020

Ser Glu Asn Leu Asn Phe Thr Leu Gln Asn Glu His Val Asp Ala
 1025 1030 1035

Gly Ala Trp Arg Tyr Gln Leu Ile Arg Lys Asp Gly Glu Phe Arg
 1040 1045 1050

Leu His Asn Pro Val Lys Glu Gln Glu Leu Ser Asp Lys Leu Gly
 1055 1060 1065

Lys Ala Glu Ala Lys Lys Gln Ala Glu Lys Asp Asn Ala Gln Ser
 1070 1075 1080

Leu Asp Ala Leu Ile Ala Ala Gly Arg Asp Ala Val Glu Lys Thr
 1085 1090 1095

Glu Ser Val Ala Glu Pro Ala Arg Gln Ala Gly Gly Glu Asn Val
 1100 1105 1110

Gly Ile Met Gln Ala Glu Glu Glu Lys Lys Arg Val Gln Ala Asp
 1115 1120 1125

Lys Asp Thr Ala Leu Ala Lys Gln Arg Glu Ala Glu Thr Arg Pro
 1130 1135 1140

Ala Thr Thr Ala Phe Pro Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Asp Leu
 1145 1150 1155
 Pro Gln Leu Gln Pro Gln Pro Gln Pro Gln Pro Gln Arg Asp Leu
 1160 1165 1170
 Ile Ser Arg Tyr Ala Asn Ser Gly Leu Ser Glu Phe Ser Ala Thr
 1175 1180 1185
 Leu Asn Ser Val Phe Ala Val Gln Asp Glu Leu Asp Arg Val Phe
 1190 1195 1200
 Ala Glu Asp Arg Arg Asn Ala Val Trp Thr Ser Gly Ile Arg Asp
 1205 1210 1215
 Thr Lys His Tyr Arg Ser Gln Asp Phe Arg Ala Tyr Arg Gln Gln
 1220 1225 1230
 Thr Asp Leu Arg Gln Ile Gly Met Gln Lys Asn Leu Gly Ser Gly
 1235 1240 1245
 Arg Val Gly Ile Leu Phe Ser His Asn Arg Thr Glu Asn Thr Phe
 1250 1255 1260
 Asp Asp Gly Ile Gly Asn Ser Ala Arg Leu Ala His Gly Ala Val
 1265 1270 1275
 Phe Gly Gln Tyr Gly Ile Asp Arg Phe Tyr Ile Gly Ile Ser Ala
 1280 1285 1290
 Gly Ala Gly Phe Ser Ser Gly Ser Leu Ser Asp Gly Ile Gly Gly
 1295 1300 1305
 Lys Ile Arg Arg Arg Val Leu His Tyr Gly Ile Gln Ala Arg Tyr
 1310 1315 1320
 Arg Ala Gly Phe Gly Gly Phe Gly Ile Glu Pro His Ile Gly Ala
 1325 1330 1335
 Thr Arg Tyr Phe Val Gln Lys Ala Asp Tyr Arg Tyr Glu Asn Val
 1340 1345 1350
 Asn Ile Ala Thr Pro Gly Leu Ala Phe Asn Arg Tyr Arg Ala Gly
 1355 1360 1365
 Ile Lys Ala Asp Tyr Ser Phe Lys Pro Ala Gln His Ile Ser Ile
 1370 1375 1380

Thr Pro Tyr Leu Ser Leu Ser Tyr Thr Asp Ala Ala Ser Gly Lys
1385 1390 1395

Val Arg Thr Arg Val Asn Thr Ala Val Leu Ala Gln Asp Phe Gly
1400 1405 1410

Lys Thr Arg Ser Ala Glu Trp Gly Val Asn Ala Glu Ile Lys Gly
1415 1420 1425

Phe Thr Leu Ser Leu His Ala Ala Ala Ala Lys Gly Pro Gln Leu
1430 1435 1440

Glu Ala Gln His Ser Ala Gly Ile Lys Leu Gly Tyr Arg Trp
1445 1450 1455

<210> 12

<211> 797

5 <212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 12

Met Lys Leu Lys Gln Ile Ala Ser Ala Leu Met Met Leu Gly Ile Ser
1 5 10 15

Pro Leu Ala Leu Ala Asp Phe Thr Ile Gln Asp Ile Arg Val Glu Gly
20 25 30

Leu Gln Arg Thr Glu Pro Ser Thr Val Phe Asn Tyr Leu Pro Val Lys
35 40 45

Val Gly Asp Thr Tyr Asn Asp Thr His Gly Ser Ala Ile Ile Lys Ser
50 55 60

Leu Tyr Ala Thr Gly Phe Phe Asp Asp Val Arg Val Glu Thr Ala Asp
65 70 75 80

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

Asn Ile Thr Gly Ala Lys Met Leu Gln Asn Asp Ala Ile Lys Lys Asn
100 105 110

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

Leu Asn Gln Ala Val Ala Gly Leu Lys Glu Glu Tyr Leu Gly Arg Gly
130 135 140

Lys Leu Asn Ile Gln Ile Thr Pro Lys Val Thr Lys Leu Ala Arg Asn
 145 150 155 160

Arg Val Asp Ile Asp Ile Thr Ile Asp Glu Gly Lys Ser Ala Lys Ile
 165 170 175

Thr Asp Ile Glu Phe Glu Gly Asn Gln Val Tyr Ser Asp Arg Lys Leu
 180 185 190

Met Arg Gln Met Ser Leu Thr Glu Gly Gly Ile Trp Thr Trp Leu Thr
 195 200 205

Arg Ser Asn Gln Phe Asn Glu Gln Lys Phe Ala Gln Asp Met Glu Lys
 210 215 220

Val Thr Asp Phe Tyr Gln Asn Asn Gly Tyr Phe Asp Phe Arg Ile Leu
 225 230 235 240

Asp Thr Asp Ile Gln Thr Asn Glu Asp Lys Thr Lys Gln Thr Ile Lys
 245 250 255

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

Glu Gly Asp Thr Asn Glu Val Pro Lys Ala Glu Leu Glu Lys Leu Leu
 275 280 285

Thr Met Lys Pro Gly Lys Trp Tyr Glu Arg Gln Gln Met Thr Ala Val
 290 295 300

Leu Gly Glu Ile Gln Asn Arg Met Gly Ser Ala Gly Tyr Ala Tyr Ser
 305 310 315 320

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

Phe Val Leu His Ile Glu Pro Gly Arg Lys Ile Tyr Val Asn Glu Ile
 340 345 350

His Ile Thr Gly Asn Asn Lys Thr Arg Asp Glu Val Val Arg Arg Glu
 355 360 365

Leu Arg Gln Met Glu Ser Ala Pro Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Gln Arg
 370 375 380

Ser Lys Glu Arg Val Glu Leu Leu Gly Tyr Phe Asp Asn Val Gln Phe
 385 390 395 400

Asp Ala Val Pro Leu Ala Gly Thr Pro Asp Lys Val Asp Leu Asn Met
 405 410 415

Ser Leu Thr Glu Arg Ser Thr Gly Ser Leu Asp Leu Ser Ala Gly Trp
 420 425 430

Val Gln Asp Thr Gly Leu Val Met Ser Ala Gly Val Ser Gln Asp Asn
 435 440 445

Leu Phe Gly Thr Gly Lys Ser Ala Ala Leu Arg Ala Ser Arg Ser Lys
 450 455 460

Thr Thr Leu Asn Gly Ser Leu Ser Phe Thr Asp Pro Tyr Phe Thr Ala
 465 470 475 480

Asp Gly Val Ser Leu Gly Tyr Asp Val Tyr Gly Lys Ala Phe Asp Pro
 485 490 495

Arg Lys Ala Ser Thr Ser Ile Lys Gln Tyr Lys Thr Thr Thr Ala Gly
 500 505 510

Ala Gly Ile Arg Met Ser Val Pro Val Thr Glu Tyr Asp Arg Val Asn
 515 520 525

Phe Gly Leu Val Ala Glu His Leu Thr Val Asn Thr Tyr Asn Lys Ala
 530 535 540

Pro Lys His Tyr Ala Asp Phe Ile Lys Lys Tyr Gly Lys Thr Asp Gly
 545 550 555 560

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

Gly Arg Asn Lys Thr Asp Ser Ala Leu Trp Pro Thr Arg Gly Tyr Leu
 580 585 590

Thr Gly Val Asn Ala Glu Ile Ala Leu Pro Gly Ser Lys Leu Gln Tyr
 595 600 605

Tyr Ser Ala Thr His Asn Gln Thr Trp Phe Phe Pro Leu Ser Lys Thr
 610 615 620

Phe Thr Leu Met Leu Gly Gly Glu Val Gly Ile Ala Gly Gly Tyr Gly
 625 630 635 640

Arg Thr Lys Glu Ile Pro Phe Phe Glu Asn Phe Tyr Gly Gly Gly Leu

			645					650						655	
Gly	Ser	Val	Arg	Gly	Tyr	Glu	Ser	Gly	Thr	Leu	Gly	Pro	Lys	Val	Tyr
			660					665					670		
Asp	Glu	Tyr	Gly	Glu	Lys	Ile	Ser	Tyr	Gly	Gly	Asn	Lys	Lys	Ala	Asn
		675					680					685			
Val	Ser	Ala	Glu	Leu	Leu	Phe	Pro	Met	Pro	Gly	Ala	Lys	Asp	Ala	Arg
	690					695					700				
Thr	Val	Arg	Leu	Ser	Leu	Phe	Ala	Asp	Ala	Gly	Ser	Val	Trp	Asp	Gly
705					710					715					720
Lys	Thr	Tyr	Asp	Asp	Asn	Ser	Ser	Ser	Ala	Thr	Gly	Gly	Arg	Val	Gln
				725					730					735	
Asn	Ile	Tyr	Gly	Ala	Gly	Asn	Thr	His	Lys	Ser	Thr	Phe	Thr	Asn	Glu
			740					745					750		
Leu	Arg	Tyr	Ser	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	Thr	Trp	Leu	Ser	Pro	Leu	Gly
		755					760						765		
Pro	Met	Lys	Phe	Ser	Tyr	Ala	Tyr	Pro	Leu	Lys	Lys	Lys	Pro	Glu	Asp
	770					775						780			
Glu	Ile	Gln	Arg	Phe	Gln	Phe	Gln	Leu	Gly	Thr	Thr	Phe			
785					790					795					

<210> 13

<211> 180

5 <212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 13

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

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

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

Thr Lys Gly Tyr Thr Pro Gln Ile Ser Val Val Gly Tyr Asp Arg His
50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Val Gln Arg
180

5

<210> 14

<211> 644

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

10

<400> 14

Met Ala Ser Pro Asp Val Lys Ser Ala Asp Thr Leu Ser Lys Pro Ala
 1 5 10 15

Ala Pro Val Val Ser Glu Lys Glu Thr Glu Ala Lys Glu Asp Ala Pro
 20 25 30

Gln Ala Gly Ser Gln Gly Gln Gly Ala Pro Ser Ala Gln Gly Gly Gln
 35 40 45

Asp Met Ala Ala Val Ser Glu Glu Asn Thr Gly Asn Gly Gly Ala Ala
 50 55 60

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

Pro Gln Asn Ala Ala Asp Thr Asp Ser Leu Thr Pro Asn His Thr Pro
 85 90 95

Ala Ser Asn Met Pro Ala Gly Asn Met Glu Asn Gln Ala Pro Asp Ala
 100 105 110

Gly Glu Ser Glu Gln Pro Ala Asn Gln Pro Asp Met Ala Asn Thr Ala
 115 120 125

Asp Gly Met Gln Gly Asp Asp Pro Ser Ala Gly Gly Glu Asn Ala Gly
 130 135 140

Asn Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asn Gln Ala Glu Asn Asn Gln Thr Ala
 145 150 155 160

Gly Ser Gln Asn Pro Ala Ser Ser Thr Asn Pro Ser Ala Thr Asn Ser
 165 170 175

Gly Gly Asp Phe Gly Arg Thr Asn Val Gly Asn Ser Val Val Ile Asp
 180 185 190

Gly Pro Ser Gln Asn Ile Thr Leu Thr His Cys Lys Gly Asp Ser Cys
 195 200 205

Ser Gly Asn Asn Phe Leu Asp Glu Glu Val Gln Leu Lys Ser Glu Phe
 210 215 220

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

Lys Asn Asp Gly Lys Asn Asp Lys Phe Val Gly Leu Val Ala Asp Ser
 245 250 255

Val Gln Met Lys Gly Ile Asn Gln Tyr Ile Ile Phe Tyr Lys Pro Lys
 260 265 270

Pro Thr Ser Phe Ala Arg Phe Arg Arg Ser Ala Arg Ser Arg Arg Ser
 275 280 285

Leu Pro Ala Glu Met Pro Leu Ile Pro Val Asn Gln Ala Asp Thr Leu
 290 295 300

Ile Val Asp Gly Glu Ala Val Ser Leu Thr Gly His Ser Gly Asn Ile
 305 310 315 320

Phe Ala Pro Glu Gly Asn Tyr Arg Tyr Leu Thr Tyr Gly Ala Glu Lys
 325 330 335

Leu Pro Gly Gly Ser Tyr Ala Leu Arg Val Gln Gly Glu Pro Ser Lys
 340 345 350

Gly Glu Met Leu Ala Gly Thr Ala Val Tyr Asn Gly Glu Val Leu His
 355 360 365

Phe His Thr Glu Asn Gly Arg Pro Ser Pro Ser Arg Gly Arg Phe Ala
 370 375 380

Ala Lys Val Asp Phe Gly Ser Lys Ser Val Asp Gly Ile Ile Asp Ser
 385 390 395 400

Gly Asp Gly Leu His Met Gly Thr Gln Lys Phe Lys Ala Ala Ile Asp
 405 410 415

Gly Asn Gly Phe Lys Gly Thr Trp Thr Glu Asn Gly Gly Gly Asp Val
 420 425 430

Ser Gly Lys Phe Tyr Gly Pro Ala Gly Glu Glu Val Ala Gly Lys Tyr
 435 440 445

Ser Tyr Arg Pro Thr Asp Ala Glu Lys Gly Gly Phe Gly Val Phe Ala
 450 455 460

Gly Lys Lys Glu Gln Asp Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Thr Tyr Lys
 465 470 475 480

Val Asp Glu Tyr His Ala Asn Ala Arg Phe Ala Ile Asp His Phe Asn
 485 490 495

Thr Ser Thr Asn Val Gly Gly Phe Tyr Gly Leu Thr Gly Ser Val Glu
 500 505 510

Phe Asp Gln Ala Lys Arg Asp Gly Lys Ile Asp Ile Thr Ile Pro Val
 515 520 525

Ala Asn Leu Gln Ser Gly Ser Gln His Phe Thr Asp His Leu Lys Ser
 530 535 540

Ala Asp Ile Phe Asp Ala Ala Gln Tyr Pro Asp Ile Arg Phe Val Ser
 545 550 555 560

Thr Lys Phe Asn Phe Asn Gly Lys Lys Leu Val Ser Val Asp Gly Asn
 565 570 575

Leu Thr Met His Gly Lys Thr Ala Pro Val Lys Leu Lys Ala Glu Lys
 580 585 590

Phe Asn Cys Tyr Gln Ser Pro Met Ala Lys Thr Glu Val Cys Gly Gly
 595 600 605

Asp Phe Ser Thr Thr Ile Asp Arg Thr Lys Trp Gly Val Asp Tyr Leu

	610		615		620											
	Val	Asn	Val	Gly	Met	Thr	Lys	Ser	Val	Arg	Ile	Asp	Ile	Gln	Ile	Glu
	625					630					635					640
	Ala	Ala	Lys	Gln												

<210> 15

<211> 327

5 <212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 15

10

15

20

25

Ala Thr Asn Asp Asp Asp Val Lys Lys Ala Ala Thr Val Ala Ile Ala
 1 5 10 15

Ala Ala Tyr Asn Asn Gly Gln Glu Ile Asn Gly Phe Lys Ala Gly Glu
 20 25 30

Thr Ile Tyr Asp Ile Asp Glu Asp Gly Thr Ile Thr Lys Lys Asp Ala
 35 40 45

Thr Ala Ala Asp Val Glu Ala Asp Asp Phe Lys Gly Leu Gly Leu Lys
 50 55 60

Lys Val Val Thr Asn Leu Thr Lys Thr Val Asn Glu Asn Lys Gln Asn
 65 70 75 80

Val Asp Ala Lys Val Lys Ala Ala Glu Ser Glu Ile Glu Lys Leu Thr
 85 90 95

Thr Lys Leu Ala Asp Thr Asp Ala Ala Leu Ala Asp Thr Asp Ala Ala
 100 105 110

Leu Asp Ala Thr Thr Asn Ala Leu Asn Lys Leu Gly Glu Asn Ile Thr
 115 120 125

Thr Phe Ala Glu Glu Thr Lys Thr Asn Ile Val Lys Ile Asp Glu Lys
 130 135 140

Leu Glu Ala Val Ala Asp Thr Val Asp Lys His Ala Glu Ala Phe Asn
 145 150 155 160

Asp Ile Ala Asp Ser Leu Asp Glu Thr Asn Thr Lys Ala Asp Glu Ala
 165 170 175

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

Asn Val Asp Ala Lys Val Lys Ala Ala Glu Thr Ala Ala Gly Lys Ala
 195 200 205
 Glu Ala Ala Ala Gly Thr Ala Asn Thr Ala Ala Asp Lys Ala Glu Ala
 210 215 220
 Val Ala Ala Lys Val Thr Asp Ile Lys Ala Asp Ile Ala Thr Asn Lys
 225 230 235 240
 Asp Asn Ile Ala Lys Lys Ala Asn Ser Ala Asp Val Tyr Thr Arg Glu
 245 250 255
 Glu Ser Asp Ser Lys Phe Val Arg Ile Asp Gly Leu Asn Ala Thr Thr
 260 265 270
 Glu Lys Leu Asp Thr Arg Leu Ala Ser Ala Glu Lys Ser Ile Ala Asp
 275 280 285
 His Asp Thr Arg Leu Asn Gly Leu Asp Lys Thr Val Ser Asp Leu Arg
 290 295 300
 Lys Glu Thr Arg Gln Gly Leu Ala Glu Gln Ala Ala Leu Ser Gly Leu
 305 310 315 320
 Phe Gln Pro Tyr Asn Val Gly
 325

<210> 16

<211> 248

5 <212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 16

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

10

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> 17

<211> 250

5 <212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 17

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

10

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> 18

<211> 776

5 <212> PRT

<213> Artifişyel Sekans

<220>

<221> kaynak

10 <223> /not="Artifişyel Sekansın Tanımı: Sentetik polipeptid"

<400> 18

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 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
 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
 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

<210> 19

<211> 273

5 <212> PRT

<213> Artifişyel Sekans

<220>

<221> kaynak

10 <223> /not="Artifişyel Sekansın Tanımı: Sentetik polipeptid"

<400> 19

15

20

25

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 Val 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 Arg 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

<220>
 <221> kaynak
 <223> /not="Artifisyel Sekansın Tanımı: Sentetik peptid"

5 <400> 22

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

<210> 23
 10 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artifisyel Sekans

<220>
 15 <221> kaynak
 <223> /not="Artifisyel Sekansın Tanımı: Sentetik peptid"

<400> 23

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

<210> 24
 <211> 12
 <212> PRT
 25 <213> Artifisyel Sekans

<220>
 <221> kaynak
 <223> /not="Artifisyel Sekansın Tanımı: Sentetik peptid"

30

<400> 24

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

35 <210> 25
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artifisyel Sekans

40 <220>
 <221> kaynak
 <223> /not="Artifisyel Sekansın Tanımı: Sentetik peptid"

<400> 25

45

Met Ala Ser
 1

<210> 26
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artifisyel Sekans

5

<220>
 <221> kaynak
 <223> /not="Artifisyel Sekansın Tanımı: Sentetik peptid"

10 <400> 26

Leu Glu His His His His His His
 1 5

15 <210> 27
 <211> 769
 <212> PRT
 <213> Artifisyel Sekans

20 <220>
 <221> kaynak
 <223> /not="Artifisyel Sekansın Tanımı: Sentetik polipeptid"

<400> 27

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 Val 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 Arg 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 Ala Ile Gly Ile Ala
 245 250 255

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

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

Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Val Ile Pro Gln Asn Gly Thr Leu
 290 295 300

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

Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Ile Ser Arg
 325 330 335

Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val Asp Gly Gln Thr Ile Thr Leu
 340 345 350

Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His Ser Ala Val Val
 355 360 365

Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Thr Asp Ser Leu
 370 375 380

Ile Asn Gln Arg Ser Phe Arg Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr
 385 390 395 400

Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala
 405 410 415

Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe
 420 425 430

Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr Leu Glu

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

Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn
690 695 700

Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala
705 710 715 720

Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr
725 730 735

Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala
740 745 750

Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys
755 760 765

Gln

<210> 28

<211> 757

5 <212> PRT

<213> Artifişyel Sekans

<220>

<221> kaynak

10 <223> /not="Artifişyel Sekansın Tanımı: Sentetik polipeptid"

<400> 28

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 Val
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 Arg 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 Ala
 225 230 235 240

Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala
 245 250 255

Asp Ile Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His
 260 265 270

Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Val Ile Pro Gln
 275 280 285

Asn Gly Thr Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Phe Lys
 290 295 300

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

Lys Ile Ser Arg Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val Asp Gly Gln
 325 330 335

Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His
 340 345 350

Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 355 360 365

Thr Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Arg Val Ser Gly Leu Gly
 370 375 380

Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala Glu Tyr
 385 390 395 400

His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr
 405 410 415

Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu
 420 425 430

Lys Thr Leu Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala
 435 440 445

Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser
 450 455 460

Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln
 465 470 475 480

Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Ala
 485 490 495

Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala
 500 505 510

Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His
 515 520 525

Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Ser Lys
 530 535 540

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

Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser
 565 570 575

Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr
 580 585 590

Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu
 595 600 605

Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys
 610 615 620

Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His
625 630 635 640

Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly
645 650 655

Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile
660 665 670

Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser
675 680 685

Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly
690 695 700

Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu
705 710 715 720

Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val
725 730 735

Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly
740 745 750

Leu Ala Ala Lys Gln
755

<210> 29

<211> 769

5 <212> PRT

<213> Artifisyel Sekans

<220>

<221> kaynak

10 <223> /not="Artifisyel Sekansın Tanımı: Sentetik polipeptid"

<400> 29

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 Val 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 Arg 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 Thr
 260 265 270

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

Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Val Ile Pro Gln Asn Gly Thr Leu
 290 295 300

Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Phe Lys Ala Gly Asp Lys

Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser
 565 570 575
 Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe
 580 585 590
 Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly
 595 600 605
 Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln
 610 615 620
 Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys
 625 630 635 640
 Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp
 645 650 655
 Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly
 660 665 670
 Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala
 675 680 685
 Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn
 690 695 700
 Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala
 705 710 715 720
 Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr
 725 730 735
 Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala
 740 745 750
 Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys
 755 760 765

Gln

<210> 30

<211> 757

5 <212> PRT

<213> Artifişyel Sekans

<220>

<221> kaynak

<223> /not="Artifisyel Sekansın Tanımı: Sentetik polipeptid"

<400> 30

5

10

15

20

25

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 Val
 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 Arg 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 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala
 245 250 255

Asp Ile Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His
 260 265 270

Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Val Ile Pro Gln
 275 280 285

Asn Gly Thr Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Phe Lys
 290 295 300

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

Lys Ile Ser Arg Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val Asp Gly Gln
 325 330 335

Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His
 340 345 350

Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 355 360 365

Thr Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Arg Val Ser Gly Leu Gly
 370 375 380

Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala Glu Tyr
 385 390 395 400

His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr
 405 410 415

Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu
 420 425 430

Lys Thr Leu Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala
 435 440 445

Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser
 450 455 460

Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln
 465 470 475 480

Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu
 485 490 495

Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala
 500 505 510

Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His
 515 520 525

Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Ser Lys
 530 535 540

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

Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser
 565 570 575

Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr
 580 585 590

Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu
 595 600 605

Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys
 610 615 620

Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His
 625 630 635 640

Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly
 645 650 655

Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile
 660 665 670

Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser
 675 680 685

Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly
 690 695 700

Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu
 705 710 715 720

Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val
 725 730 735

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

740

745

750

Leu Ala Ala Lys Gln
755

<210> 31

5 <211> 247

<212> PRT

<213> Artifişyel Sekans

<220>

10 <221> kaynak

<223> /not="Artifişyel Sekansın Tanımı: Sentetik polipeptid"

<220>

<221> MOD_RES

15 <222> (32) .. (32)

<223> Herhangi bir amino asit

<220>

<221> MOD_RES

20 <222> (123) .. (123)

<223> Leu dışındaki herhangi bir amino asit

<400> 31

25

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 Xaa
 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 Xaa 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> 32
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> Artifişyel Sekans

5

<220>
 <221> kaynak
 <223> /not="Artifişyel Sekansın Tanımı: Sentetik polipeptid"

10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (32) .. (32)
 <223> Herhangi bir amino asit

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (126) .. (126)
 <223> Leu dışındaki herhangi bir amino asit

20 <400> 32

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 Xaa
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 Xaa 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> 33

5 <211> 273

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 33

10

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 Arg 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
 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> 34

<211> 247

<212> PRT

5 <213> Neisseria meningitidis

<400> 34

10

15

20

25

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Arg 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> 35

<211> 247

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

5

<400> 35

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Arg 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> 36

5 <211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 36

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

<210> 37
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> Artifişyel Sekans

5

<220>
 <221> kaynak
 <223> /not="Artifişyel Sekansın Tanımı: Sentetik polipeptid"

10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (32) .. (32)
 <223> Ser dışındaki herhangi bir amino asit

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (126) .. (126)
 <223> Leu dışındaki herhangi bir amino asit

20

<400> 37

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 Xaa
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
 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 Xaa 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> 38

<211> 247

5 <212> PRT

<213> Artifişyel Sekans

<220>

<221> kaynak

10 <223> /not="Artifişyel Sekansın Tanımı: Sentetik polipeptid"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (32) .. (32)

15 <223> Ser dışındaki herhangi bir amino asit

<220>

<221> MOD_RES

<222> (123) .. (123)

<223> Leu dışındaki herhangi bir amino asit

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (240) .. (240)

<223> Glu dışındaki herhangi bir amino asit

10

<400> 38

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 Xaa
 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 Xaa 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 Xaa
 225 230 235 240
 Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245

<210> 39
 <211> 262
 <212> PRT
 <213> Artifişyel Sekans

5

<220>
 <221> kaynak
 <223> /not="Artifişyel Sekansın Tanımı: Sentetik polipeptid"

10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (32) .. (32)
 <223> Ser dışındaki herhangi bir amino asit

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (123) .. (123)
 <223> Leu dışındaki herhangi bir amino asit

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (240) .. (240)
 <223> Glu dışındaki herhangi bir amino asit

25

<400> 39

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Ile Ala Gly Lys Gln
260

<210> 40

5 <211> 262

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 40

10

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Ile Ala Gly Lys Gln
260

- 5 <210> 41
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> Artifisyel Sekans
 <220>

<221> kaynak

<223> /not="Artifisyel Sekansın Tanımı: Sentetik polipeptid"

<400> 41

5

10

15

20

25

30

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 Ala Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 42

<211> 250

<212> PRT

<213> Artifisyel Sekans

5

<220>

<221> kaynak

<223> /not="Artifisyel Sekansın Tanımı: Sentetik polipeptid"

10 <400> 42

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 Val
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 Ala Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 43

<211> 250

5 <212> PRT

<213> Artifişyel Sekans

<220>

<221> kaynak

10 <223> /not="Artifişyel Sekansın Tanımı: Sentetik polipeptid"

<400> 43

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 Val
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 Arg Val Ser
115 120 125

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

15

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 Ala Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 44

<211> 250

5 <212> PRT

<213> Artifişyel Sekans

<220>

<221> kaynak

10 <223> /not="Artifişyel Sekansın Tanımı: Sentetik polipeptid"

<400> 44

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 Val
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 Arg 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> 45

<211> 247

5 <212> PRT

<213> Artifişyel Sekans

<220>

<221> kaynak

10 <223> /not="Artifişyel Sekansın Tanımı: Sentetik polipeptid"

<400> 45

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 Val
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 Arg 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> 46

5 <211> 255

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 46

10

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

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

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

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

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

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

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val
225 230 235 240

Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245 250 255

<210> 47

5 <211> 247

<212> PRT

<213> Artifişyel Sekans

<220>

5 <221> kaynak

<223> /not="Artifişyel Sekansın Tanımı: Sentetik polipeptid"

<220>

<221> MOD_RES

10 <222> (32) .. (32)

<223> Herhangi bir amino asit

<220>

<221> MOD_RES

15 <222> (123) .. (123)

<223> Leu dışındaki herhangi bir amino asit

<220>

<221> MOD_RES

20 <222> (240) .. (240)

<223> Glu dışındaki herhangi bir amino asit

<400> 47

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 Xaa
 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 Xaa 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 Xaa
 225 230 235 240
 Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245

<210> 48
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> Artifişyel Sekans

5

<220>
 <221> kaynak
 <223> /not="Artifişyel Sekansın Tanımı: Sentetik polipeptid"

10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (32) .. (32)
 <223> Herhangi bir amino asit

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (126) .. (126)
 <223> Leu dışındaki herhangi bir amino asit

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (243) .. (243)
 <223> Glu dışındaki herhangi bir amino asit

25

<400> 48

```

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 Xaa
          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 Xaa 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 Xaa Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245 250

<210> 49

<211> 248

5 <212> PRT

<213> Artifişyel Sekans

<220>

<221> kaynak

10 <223> /not="Artifişyel Sekansın Tanımı: Sentetik polipeptid"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (34)..(34)

<223> Arg dışındaki herhangi bir amino asit

5 <400> 49

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 Xaa 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> 50

<211> 247

5 <212> PRT

<213> Artifişyel Sekans

<220>

<221> kaynak

10 <223> /not="Artifişyel Sekansm Tanımı: Sentetik polipeptid"

<400> 50

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 Val
 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 Arg 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 Ala
225 230 235 240

Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245

<210> 51

<211> 250

5 <212> PRT

<213> Artifişyel Sekans

<220>

<221> kaynak

10 <223> /not="Artifişyel Sekansın Tanımı: Sentetik polipeptid"

<400> 51

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

<210> 52

<211> 248

5 <212> PRT

<213> Artifisyel Sekans

<220>

<221> kaynak

10 <223> /not="Artifisyel Sekansın Tanımı: Sentetik polipeptid"

<400> 52

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 Ser 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> 53

<211> 247

5 <212> PRT

<213> Artifişyel Sekans

<220>

<221> kaynak

10 <223> /not="Artifişyel Sekansın Tanımı: Sentetik polipeptid"

<400> 53

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 Arg 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 Ala
 225 230 235 240

Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245

- <210> 54
 5 <211> 247
 <212> PRT
 <213> Artifisyel Sekans

 <220>

<221> kaynak

<223> /not="Artifisyel Sekansın Tanımı: Sentetik polipeptid"

<400> 54

5

10

15

20

25

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 Arg 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> 55

<211> 250

<212> PRT

<213> Artifisyel Sekans

5

<220>

<221> kaynak

<223> /not="Artifisyel Sekansın Tanımı: Sentetik polipeptid"

10 <400> 55

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 Arg 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 Ala Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 56

<211> 250

5 <212> PRT

<213> Artifişyel Sekans

<220>

<221> kaynak

10 <223> /not="Artifişyel Sekansın Tanımı: Sentetik polipeptid"

<400> 56

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 Arg 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> 57

<211> 250

5 <212> PRT

<213> Artifişyel Sekans

<220>

<221> kaynak

10 <223> /not="Artifişyel Sekansın Tanımı: Sentetik polipeptid"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

15 <223> Ser dışındaki herhangi bir amino asit

<220>

<221> MOD_RES

<222> (126)..(126)

20 <223> Leu dışındaki herhangi bir amino asit

<220>

<221> MOD_RES

<222> (243)..(243)

25 <223> Glu dışındaki herhangi bir amino asit

<400> 57

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 Xaa
20 25 30

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 Xaa 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 Xaa Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245 250

<210> 58

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Artifisyel Sekans

<220>

10

<221> kaynak

<223> /not="Artifisyel Sekansın Tanımı: Sentetik peptid"

<220>

5 <221> VARYANT

<222> (3)..(10)

<223> /değiştir=" "

<220>

10 <221> muhtelif_özellikler

<222> (1)..(10)

<223> /not="Sekansta gösterilen varyant artıklar için, varyant pozisyonlara dair sunulan açıklama ve notlarda belirtilen amino asitler arasından özellikle tercih edilen herhangi bir amino asit yoktur"

15

<400> 58

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
1 5 10

20 <210> 59

<211> 10

<212> PRT

<213> Artifisyel Sekans

25 <220>

<221> kaynak

<223> /not="Artifisyel Sekansın Tanımı: Sentetik peptid"

30 <220>

<221> VARYANT

<222> (3)..(10)

<223> /değiştir=" "

<220>

5 <221> muhtelif_özellikler

<222> (1)..(10)

<223> /not="Sekansta gösterilen varyant artıklar için, varyant pozisyonlara dair sunulan açıklama ve notlarda belirtilen amino asitler arasından özellikle tercih edilen herhangi bir amino asit yoktur"

10

<400> 59

His His His His His His His His His His His
1 5 10

15

<210> 60

<211> 10

<212> PRT

<213> Artifisyonel Sekans

20

<220>

<221> kaynak

<223> /not="Artifisyonel Sekansın Tanımı: Sentetik peptid"

25

<220>

<221> VARYANT

<222> (4)..(10)

<223> /değiştir=" "

30

<220>

<221> muhtelif_özellikler

<222> (1)..(10)

5 <223> /not="Sekansta gösterilen varyant artıklar için, varyant pozisyonlara dair sunulan açıklama ve notlarda belirtilen amino asitler arasından özellikle tercih edilen herhangi bir amino asit yoktur"

<400> 60

10

His His His His His His His His His His
1 5 10

15

20

TARİFNAME İÇERİSİNDE ATIF YAPILAN REFERANSLAR

Başvuru sahibi tarafından atıf yapılan referanslara ilişkin bu liste, yalnızca okuyucunun yardımı içindir ve Avrupa Patent Belgesinin bir kısmını oluşturmaz. Her ne kadar referansların derlenmesine büyük önem verilmiş olsa da, hatalar veya eksiklikler engellenememektedir ve EPO bu bağlamda hiçbir sorumluluk kabul etmemektedir.

Tarifname içerisinde atıfta bulunulan patent dökümanları:

- WO 9957280 A [0224]
- WO 03063766 A [0224]
- WO 2011051893 A [0224]
- WO 2010046715 A [0224]
- WO 2011126863 A [0224]
- WO 2014030003 A [0224]
- WO 2007028408 A [0224]
- WO 03009869 A [0224]
- WO 0066741 A [0224]
- WO 9629412 A [0224]
- WO 0155182 A [0224]
- WO 0138350 A [0224]
- WO 0023595 A [0224]
- WO 2004032958 A [0224]
- WO 03007985 A [0224]
- WO 0234771 A [0224]
- WO 03080678 A [0224]
- EP 0372501 A [0224]
- EP 0378881 A [0224]
- EP 0427347 A [0224]
- WO 9317712 A [0224]
- WO 9403208 A [0224]
- WO 9858668 A [0224]
- EP 0471177 A [0224]
- WO 9101146 A [0224]
- EP 0594610 A [0224]
- WO 0056360 A [0224]
- WO 02091998 A [0224]
- WO 0172337 A [0224]
- WO 0061761 A [0224]
- US 4965338 A [0224]
- US 4663160 A [0224]
- US 4356170 A [0224]
- WO 0209643 A [0224]
- WO 0152885 A [0224]
- EP 0301992 A [0224]
- WO 0209746 A [0224]
- EP 0011243 A [0224]
- WO 0191788 A [0224]
- WO 2004019977 A [0224]
- US 6558677 B [0224]
- WO 0109350 A [0224]
- EP 0449958 A [0224]
- EP 0996712 A [0224]
- EP 0680512 A [0224]
- WO 02062378 A [0224]
- WO 9959625 A [0224]
- US 6180111 A [0224]
- WO 0134642 A [0224]
- WO 2004014417 A [0224]
- WO 2005004908 A [0224]
- WO 2006081259 A [0224]
- WO 9856901 A [0224]
- WO 9910497 A [0224]
- WO 0025811 A [0224]
- WO 2004015099 A [0224]
- WO 2004046177 A [0224]
- WO 2006046143 A [0224]
- WO 2011036562 A [0224]
- WO 2013033398 A [0224]

- WO 0033882 A [0224]
- WO 9508348 A [0224]
- US 4882317 A [0224]
- US 4695624 A [0224]
- EP 0208375 A [0224]
- WO 0010599 A [0224]
- US 4057685 A [0224]
- US 4673574 A [0224]
- US 4761283 A [0224]
- US 4808700 A [0224]
- US 4459286 A [0224]
- WO 2013113917 A [0224]
- WO 0164920 A [0224]
- WO 03020756 A [0224]
- WO 2004048404 A [0224]
- WO 2004094596 A [0224]
- WO 2006024954 A [0224]
- WO 2007060548 A [0224]
- WO 2009104097 A [0224]
- WO 2013132452 A [0224]
- EP 14177564 A [0226]

Tarifnamede belirtilen patentleştirilmemiş literatür:

- GenBank. GI:7227388 [0131]
- GenBank. GI:7227256 [0132]
- GenBank. GI:7225888 [0133]
- GenBank. GI:7226232 [0135]
- **MASIGNANI et al.** J Exp Med, 2003, vol. 197, 789-799 [0224]
- **WELSCH et al.** J Immunol, 2004, vol. 172, 5605-15 [0224]
- **HOU et al.** J Infect Dis, 2005, vol. 192 (4), 580-90 [0224]
- **FLETCHER et al.** Infect Immun, 2004, vol. 72, 2088-2100 [0224]
- **ZHU et al.** Infect Immun, 2005, vol. 73 (10), 6838-45 [0224]
- **CENDRON et al.** Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun., 2011, vol. 67, 531-5 [0224]
- **MASCIANI et al.** J Biol Chem, 2009, vol. 284, 8738-46 [0224]
- **PIZZA et al.** Vaccine, 2008, vol. 26 (8), 146-8 [0224]
- **MALITO et al.** PNAS USA, 2013, vol. 110, 3304-9 [0224]
- **MARSHALL et al.** Pediatr Infect Dis J, 2012, vol. 31, 1061-8 [0224]
- **MCNEIL et al.** Microbiol Mol Biol Rev, 2013, vol. 77, 234-52 [0224]
- **SERRUTO et al.** Vaccine, 2012, vol. 30 (2), 87-9 [0224]
- **SCARSELLI et al.** Sci Transl Med, 2011, vol. 3, 91ra62 [0224]
- **SCHNEIDER et al.** Nature, 2009, vol. 461, 103-10 [0224]
- GenBank. GI:7227246 [0136]
- GenBank. GI:7225401 [0137]
- **SCHNEIDER et al.** Nature, vol. 458, 890-893 [0219]
- **OLDSCHNEIDER et al.** J. Exp. Med., 1969, vol. 129, 1307-26 [0224]
- **SANTOS et al.** Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology, 2001, vol. 8, 616-23 [0224]
- **FRASCH et al.** Vaccine, 2009, vol. 27S, 112-6 [0224]
- **GENNARO.** Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 2000 [0224]
- Vaccine Design... Plenum, 1995 [0224]
- **TETTELIN et al.** Science, 2000, vol. 287, 1809-1815 [0224]
- **MARTIN et al.** J Exp Med, 1997, vol. 185 (7), 1173-83 [0224]
- **PERKINS-BALDING et al.** Microbiology, 2003, vol. 149, 3423-35 [0224]
- **GIULIANI et al.** Proc Natl Acad Sci USA., 2006, vol. 103, 10834-9 [0224]
- **COSTANTINO et al.** Vaccine, 1992, vol. 10, 691-698 [0224]
- **COSTANTINO et al.** Vaccine, 1999, vol. 17, 1251-1263 [0224]
- **WATSON.** Pediatr Infect Dis J, 2000, vol. 19, 331-332 [0224]
- **RUBIN.** Pediatr Clin North Am, 2000, vol. 47, 269-285 [0224]

- vol. 458, 890-5 [0224]
- **BEERNINK et al.** Clin Vaccine Immunol, 2010, vol. 17, 1074-8 [0224]
 - **BEERNINK et al.** J Immunol, 2011, vol. 186, 3606-14 [0224]
 - **ROSSI et al.** Vaccine, 2013, vol. 31, 5451-7 [0224]
 - **VAN DER VEEN et al.** Infect Immun, 2014 [0224]
 - **JOHNSON et al.** PLoS Pathogen, 2012, vol. 8, e1002981 [0224]
 - **PAJON et al.** Infect Immun, 2012, vol. 80, 2667-77 [0224]
 - **GRANOFF et al.** Clin Vaccine Immunol, 2013, vol. 20, 1099-107 [0224]
 - **BEERNINK et al.** Infect Immun, 2008, vol. 76, 4232-40 [0224]
 - **SCARSELLI et al.** J Mol Biol, 2009, vol. 386, 97-108 [0224]
 - **GIUNTINI et al.** PLoS One, 2012, vol. 7, e34272 [0224]
 - **VU et al.** Sci Rep, 2012, vol. 2, 341 [0224]
 - **FALERI et al.** FASEB J, 2013, 13-239012 [0224]
 - **JOHNSON.** Arch Biochem Biophys, 2013, vol. 531, 100-9 [0224]
 - **BRUYLANTS et al.** Current Medicinal Chemistry, 2005, vol. 12, 2011-20 [0224]
 - **VEGGI et al.** Biochemistry, 2012, vol. 51, 9384-93 [0224]
 - **PIZZA et al.** Science, 2000, vol. 287, 1816-1820 [0224]
 - **BUDRONI et al.** PNAS USA, 2011, vol. 108, 4494-99 [0224]
 - **FALUGI et al.** Eur J Immunol, 2001, vol. 31, 3816-3824 [0224]
 - **BARALDO et al.** Infect Immun, 2004, vol. 72 (8), 4884-7 [0224]
 - **RUAN et al.** J Immunol, 1990, vol. 145, 3379-3384 [0224]
 - **KUO et al.** Infect Immun, 1995, vol. 63, 2706-13 [0224]
 - **MICHON et al.** Vaccine, 1998, vol. 16, 1732-41 [0224]
 - **LEES et al.** Vaccine, 1996, vol. 14,
 - **JEDRZEJAS.** Microbiol Mol Biol Rev, 2001, vol. 65, 187-207 [0224]
 - **BELL.** Pediatr Infect Dis J, 2000, vol. 19, 1187-1188 [0224]
 - **IWARSON.** APMIS, 1995, vol. 103, 321-326 [0224]
 - **GERLICH et al.** Vaccine, 1990, vol. 8 (63-68), 79-80 [0224]
 - **Vaccines.** 1988 [0224]
 - **DEL GUIDICE et al.** Molecular Aspects of Medicine, 1998, vol. 19, 1-70 [0224]
 - **GUSTAFSSON et al.** N. Engl. J. Med., 1996, vol. 334, 349-355 [0224]
 - **RAPPUOLI et al.** TIBTECH, 1991, vol. 9, 232-238 [0224]
 - **SUTTER et al.** Pediatr Clin North Am, 2000, vol. 47, 287-308 [0224]
 - **ZIMMERMAN ; SPANN.** Am Fam Physician, 1999, vol. 59 (113-118), 113-118, 125-126 [0224]
 - **MCMICHAEL.** Vaccine, 2000, vol. 19 (1), 101-107 [0224]
 - **SCHUCHAT.** Lancet, 1999, vol. 353 (9146), 51-6 [0224]
 - **DALE.** Infect Dis Clin North Am, 1999, vol. 13, 227-43 [0224]
 - **FERRETTI et al.** PNAS USA, 2001, vol. 98, 4658-4663 [0224]
 - **KURODA et al.** Lancet, 2001, vol. 357 (9264), 1225-1240 [0224]
 - **LANCET,** 1218-1219 [0224]
 - **JONES.** Curr Opin Investig Drugs, 2001, vol. 2, 47-49 [0224]
 - **RAVENS-CROFT et al.** Vaccine, 1999, vol. 17, 2802-2816 [0224]
 - **Research Disclosure,** January 2002, 453077 [0224]
 - **FUKASAWA et al.** Vaccine, 1999, vol. 17, 2951-2958 [0224]
 - **ROSENQVIST et al.** Dev. Biol. Stand., 1998, vol. 92, 323-333 [0224]
 - **FREDRIKSEN et al.** NIPH Ann., 1991, vol. 14 (2), 67-80 [0224]
 - **PEETERS et al.** Vaccine, 1996, vol. 14, 1008-1015 [0224]
 - **VERMONT et al.** Infect Immun, 2003, vol. 71, 1650-1655 [0224]

- 190-198 [0224]
- **PORRO et al.** Mol Immunol, 1985, vol. 22, 907-919 [0224]
 - **GEVER et al.** Med. Microbiol. Immunol, 1979, vol. 165, 171-288 [0224]
 - **KATIAL et al.** Infect Immun, 2002, vol. 70, 702-707 [0224]
 - **BJUNE et al.** Lancet, 1991, vol. 338 (8775), 1093-1096 [0224]
 - Meningococcal Vaccines: Methods and Protocols. **FRASCH et al.** Methods in Molecular Medicine. 2001, vol. 66 [0224]
 - **STEEGHS et al.** The EMBO Journal, 2001, vol. 20, 6937-6945 [0224]
 - **FISSEHA et al.** Infect Immun, 2005, vol. 73, 4070-80 [0224]
 - **ADU-BOBIE et al.** Infect Immun, 2004, vol. 72, 1914-19 [0224]
 - **KOEBERLING et al.** Vaccine, 2014, vol. 32, 2688-95 [0224]
 - **NEEDLEMAN ; WUNSCH.** J. Mol. Biol., 1970, vol. 48, 443-453 [0224]
 - **RICE et al.** Trends Genet, 2000, vol. 16, 276-277 [0224]

5

10

15

20

25

ŞEKİLLERDEKİ YAZILARIN ANLAMLARI**ŞEKİL 6**

5 A = Yabani tip

ŞEKİL 8b

B = Kimotripsin

10 **ŞEKİL 9**

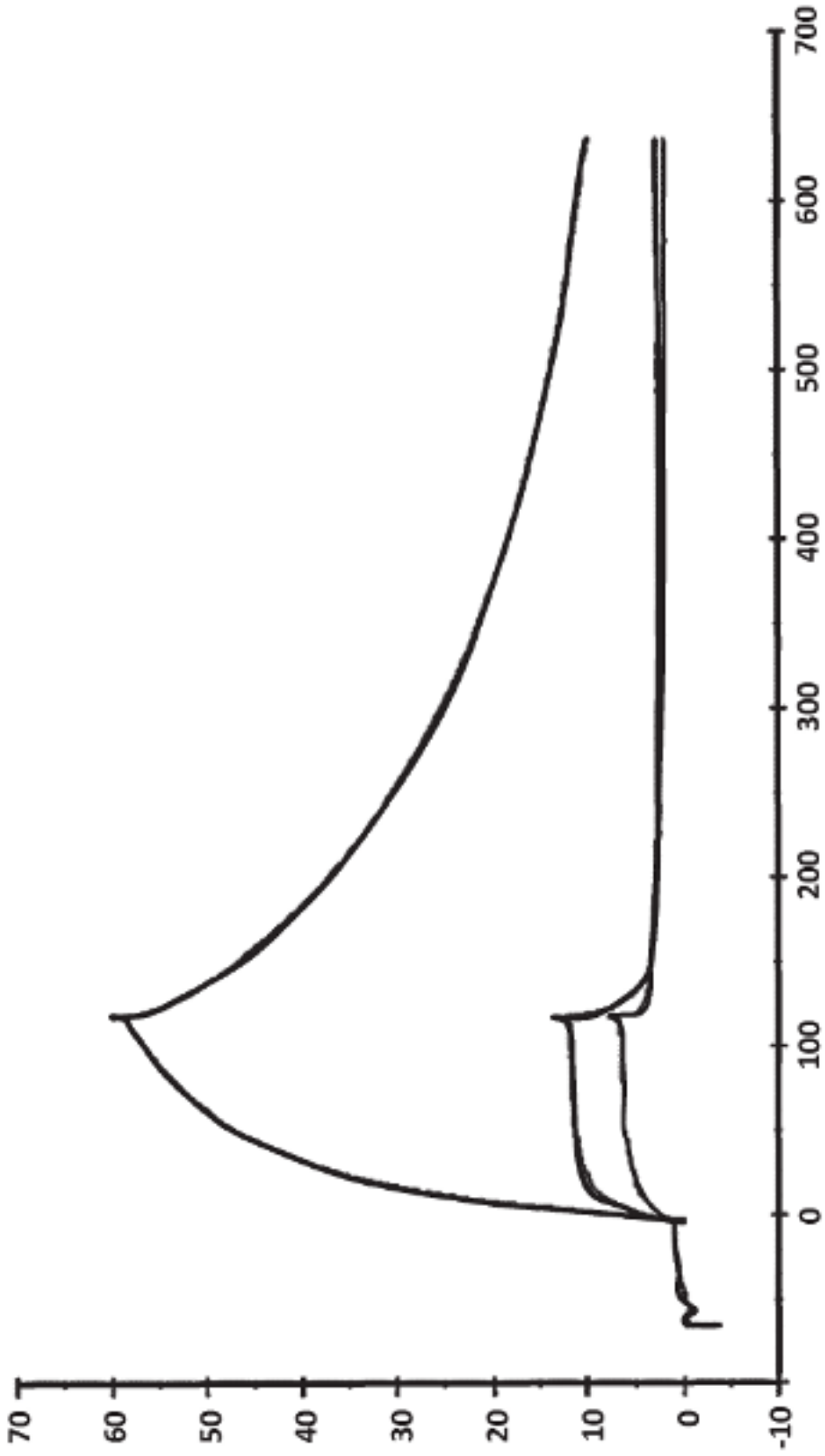
C = Stabilize edici mutasyonlar

D = fH'ye bağlanma kabiliyetini bozucu mutasyonlar

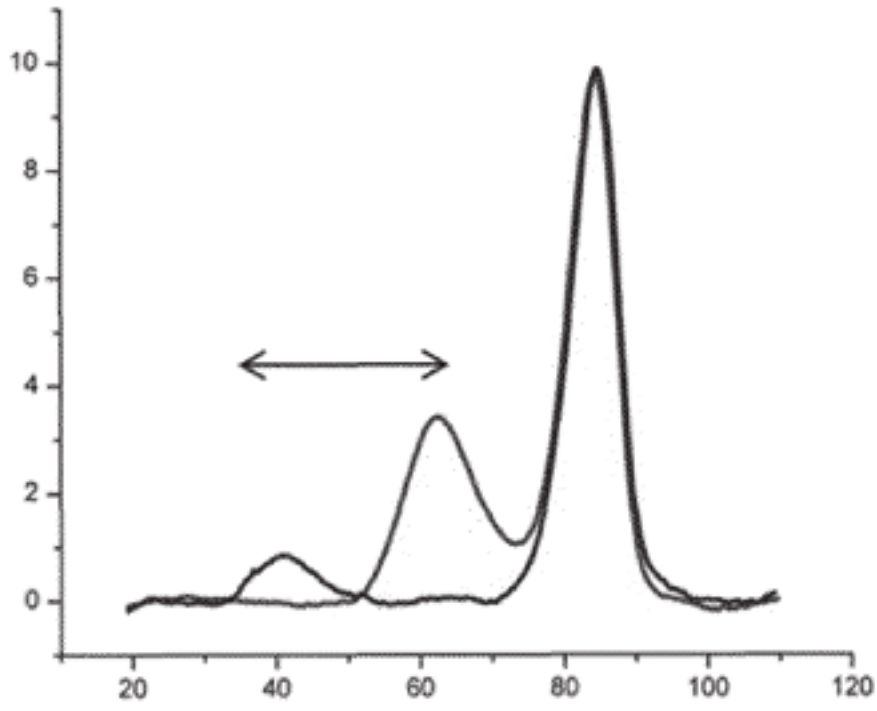
15

20

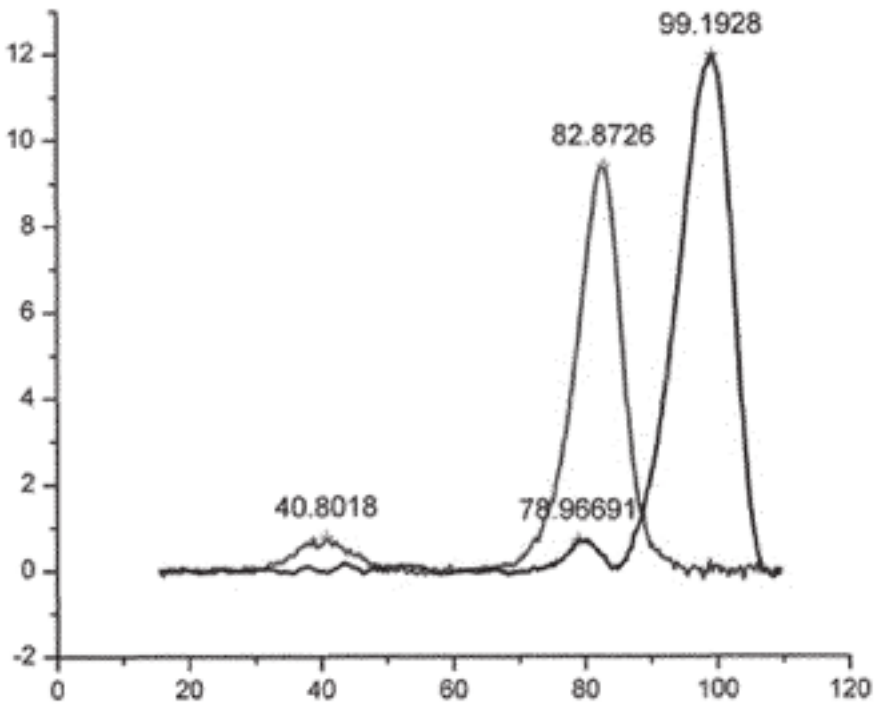
25



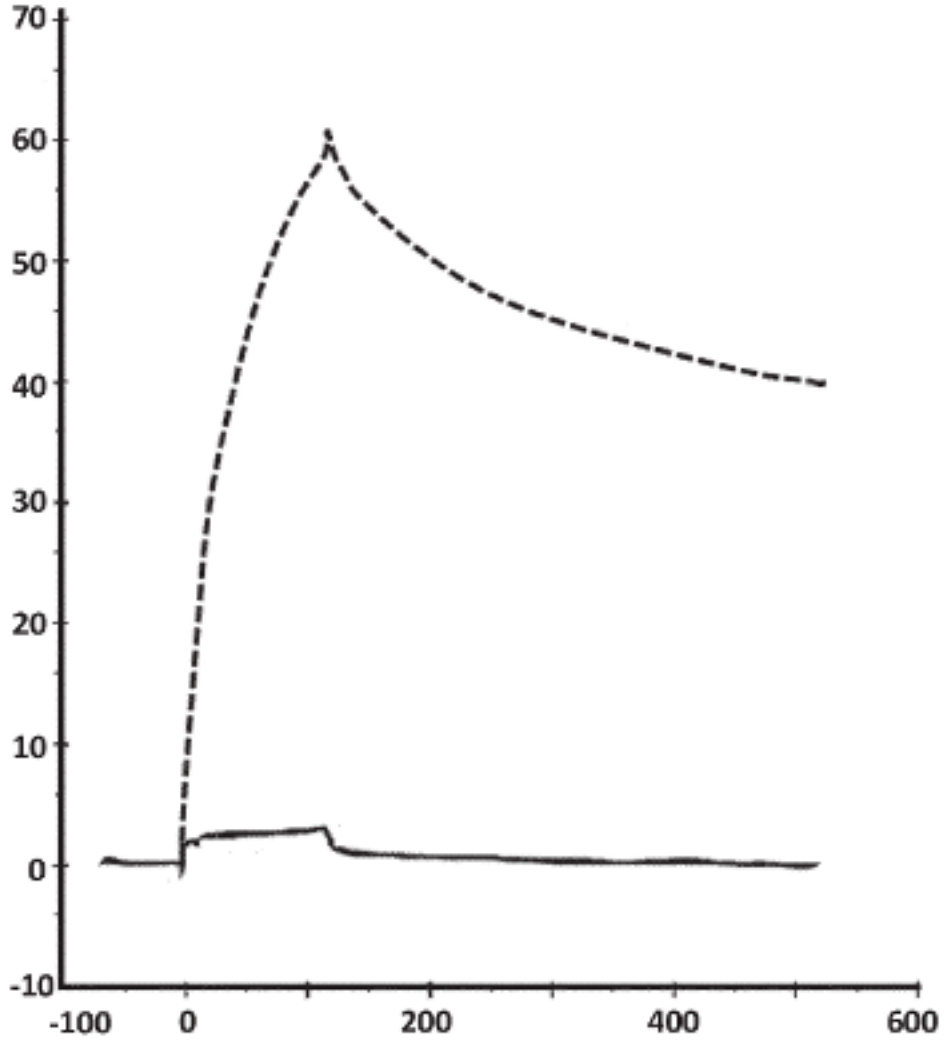
ŞEKİL 1



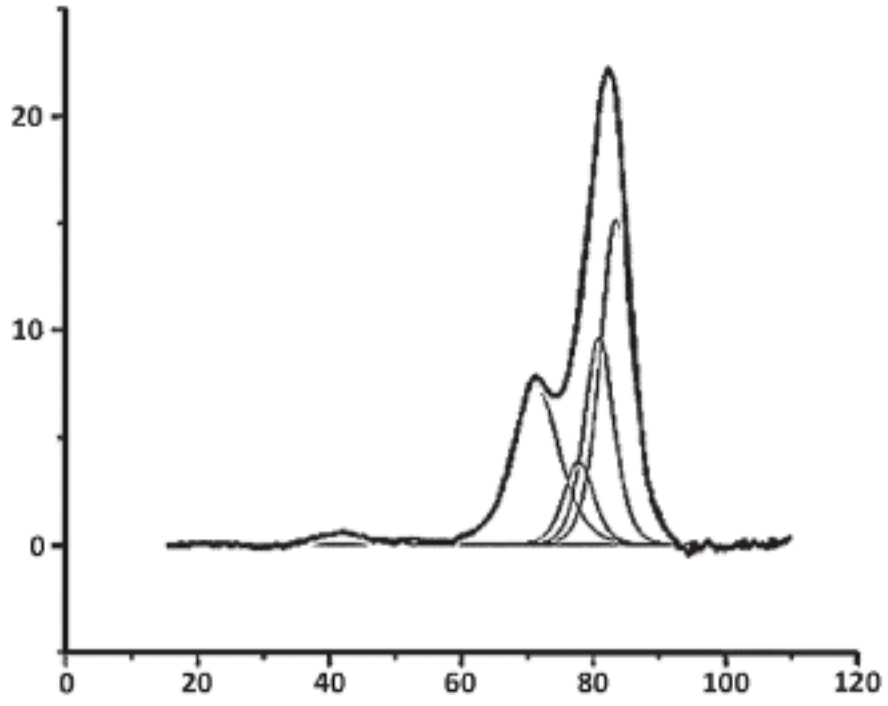
ŞEKİL 2



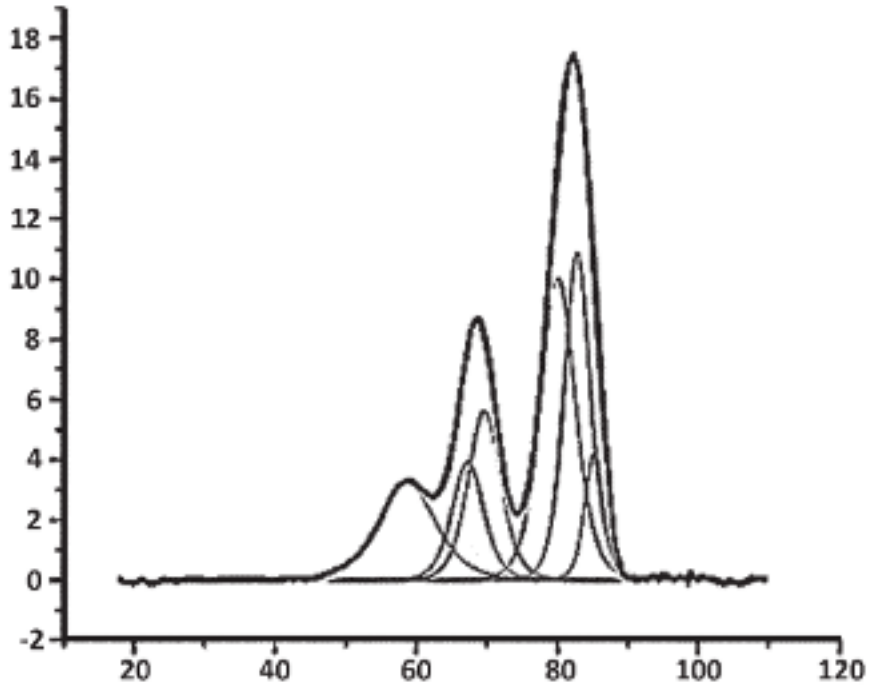
ŞEKİL 3



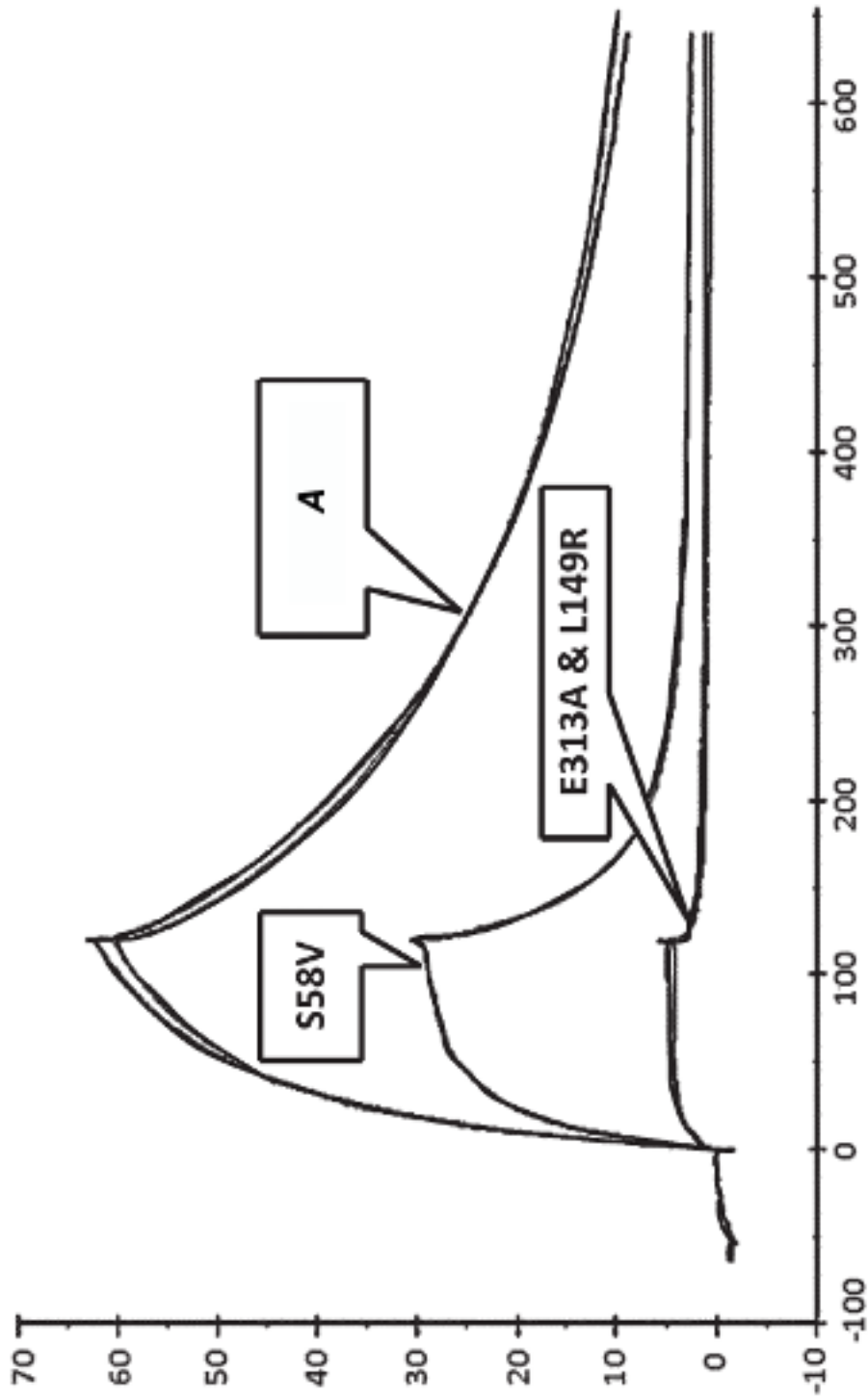
ŞEKİL 4



ŞEKİL 5a



ŞEKİL 5b



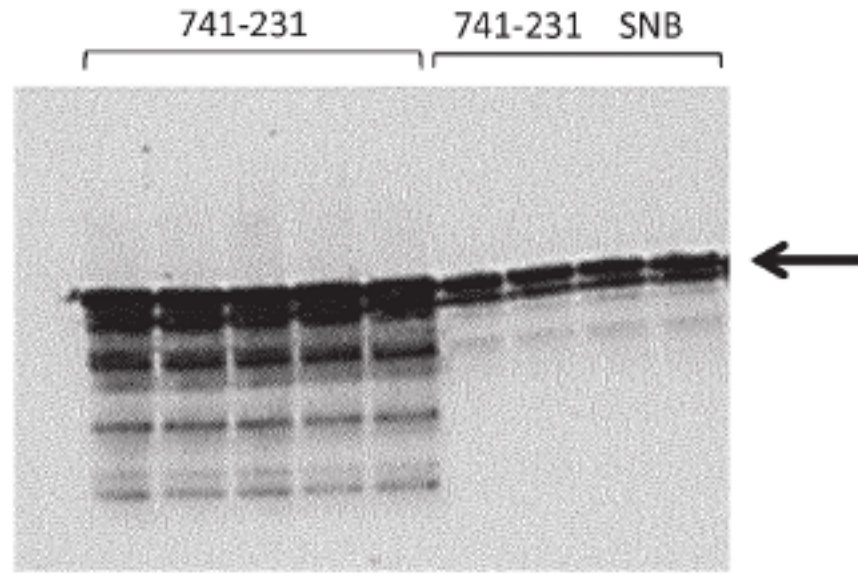
ŞEKİL 6



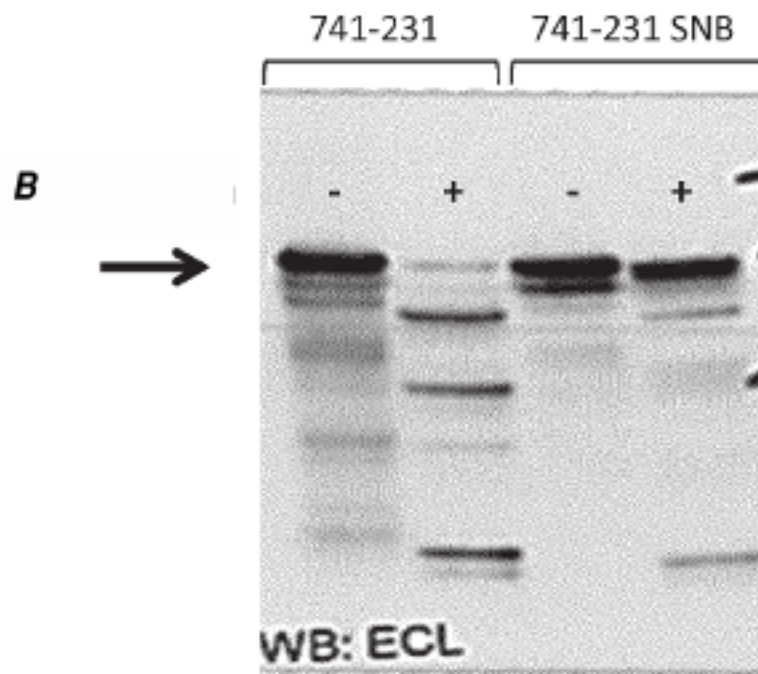
ŞEKİL 7a



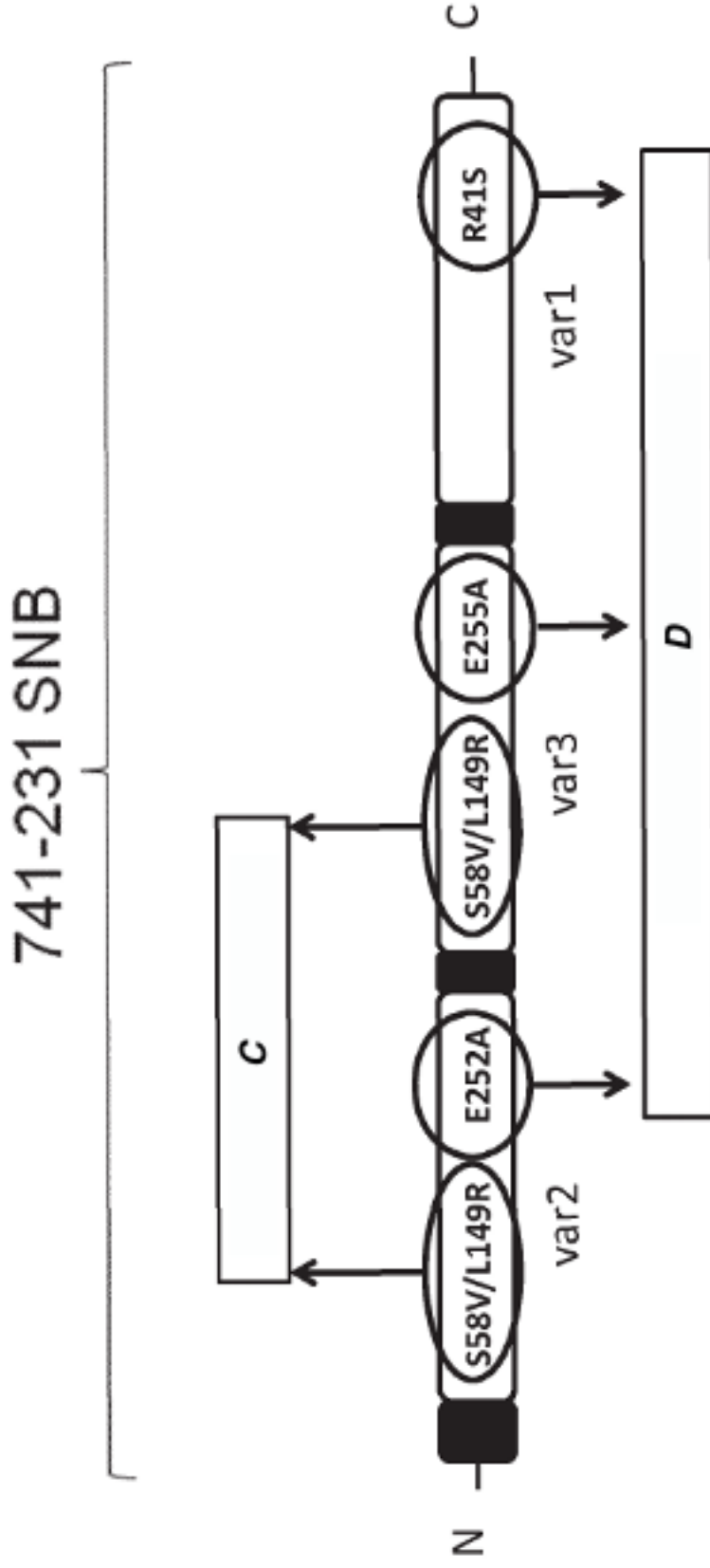
ŞEKİL 7b



ŞEKİL 8a



ŞEKİL 8b



ŞEKİL 9