

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 895**

51 Int. Cl.:

**C07K 1/00** (2006.01)

**C07K 2/00** (2006.01)

**A61K 39/02** (2006.01)

**A61K 39/095** (2006.01)

**A61K 38/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2002 E 02804818 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 1442047**

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

30 Prioridad:

**11.10.2001 US 328101 P**  
**30.08.2002 US 406934 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.05.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 568 895 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Nuevas composiciones inmunogénicas para la prevención y tratamiento de enfermedad meningocócica

**Campo de la invención**

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

**Antecedentes de la invención**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Sumario de la invención**

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

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

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

#### **Breve descripción de los dibujos**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Sumario de secuencias**

SEQ ID NO para secuencias estudiadas:

35 SEQ ID NO 1: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L3 6275 cuando se combina con una secuencia líder nativa.

SEQ ID NO 2: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L3 6275 preparada usando una secuencia líder nativa.

SEQ ID NO 3: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de L3 6275 cuando se combina con una secuencia líder P4.

40 SEQ ID NO 4: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L3 6275 preparada usando una secuencia líder P4.

SEQ ID NO 5: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L3 6275.

SEQ ID NO 6: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L3 6275.

45 SEQ ID NO 7: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC2369 cuando se combina con una secuencia líder nativa.

## ES 2 568 895 T3

- SEQ ID NO 8: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC2369 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 9: secuencia de ácido nucleico para codificar la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de CDC2369 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 5 SEQ ID NO 10: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC2369 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 11: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC2369.
- SEQ ID NO 12: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC2369.
- 10 SEQ ID NO 13: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC 1034 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 14: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC 1034 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 15 SEQ ID NO 15: secuencia de ácido nucleico para codificar la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de CDC1034 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 16: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC 1034 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 17: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1034.
- 20 SEQ ID NO 18: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1034.
- SEQ ID NO 19: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L4 891 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 20: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L4 891 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 25 SEQ ID NO 21: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos de la proteína 2086 madura de L4 891 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO: 22: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L4 891 preparada usando una secuencia líder P4.
- 30 SEQ ID NO 23: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L4 891.
- SEQ ID NO 24: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L4 891.
- SEQ ID NO 25: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa B16B6 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 35 SEQ ID NO 26: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa B16B6 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 27: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de B16B6 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 28: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa B16B6 preparada usando una secuencia líder P4.
- 40 SEQ ID NO 29: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa B16B6.
- SEQ ID NO 30: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa B16B6.
- SEQ ID NO 31: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa W135 (ATCC35559) cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 45 SEQ ID NO 32: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa W135 (ATCC35559) preparada usando una secuencia líder nativa.

## ES 2 568 895 T3

- SEQ ID NO 33: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de W135 (ATCC35559) cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 34: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa W135 (ATCC35559) preparada usando una secuencia líder P4.
- 5 SEQ ID NO 35: secuencia de ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa W135 (ATCC35559).
- SEQ ID NO 36: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa W135 (ATCC35559).
- SEQ ID NO 37: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa C11 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 10 SEQ ID NO 38: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa C11 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 39: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de C11 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 15 SEQ ID NO 40: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa C11 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 41: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa C11.
- SEQ ID NO 42: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa C11.
- 20 SEQ ID NO 43: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa Y (ATCC35561) cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 44: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa Y (ATCC35561) preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 45: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa de Y (ATCC35561) cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 25 SEQ ID NO 46: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa Y (ATCC35561) preparada usando una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 47: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa de Y (ATCC35561).
- SEQ ID NO 48: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa Y (ATCC35561).
- 30 SEQ ID NO 49: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250732 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 50: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250732 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 35 SEQ ID NO 51: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa de M98 250732 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 52: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250732 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 53: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa de M98 250732.
- 40 SEQ ID NO 54: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250732.
- SEQ ID NO 55: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa de M98 250771 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 56: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250771 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 45 SEQ ID NO 57: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de M98 250771 cuando se combina con una secuencia líder P4.

## ES 2 568 895 T3

- SEQ ID NO 58: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250771 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 59: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa de M98 250771.
- 5 SEQ ID NO 60: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250771.
- SEQ ID NO 61: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa de CDC1135 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 62: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1135 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 10 SEQ ID NO 63: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de CDC1135 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 64: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1135 preparada usando una secuencia líder P4.
- 15 SEQ ID NO 65: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa de CDC1135.
- SEQ ID NO 66: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1135.
- SEQ ID NO 67: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa de M97 252153 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 20 SEQ ID NO 68: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252153 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 69: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de M97 252153 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 70: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252153 preparada usando una secuencia líder P4.
- 25 SEQ ID NO 71: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252153.
- SEQ ID NO 72: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252153.
- SEQ ID NO 73: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1610 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 30 SEQ ID NO 74: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1610 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 75: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de CDC1610 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 35 SEQ ID NO 76: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1610 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 77: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC 1610.
- SEQ ID NO 78: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1610.
- 40 SEQ ID NO 79: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC 1492 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 80: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1492 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 81: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de CDC 1492 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 45 SEQ ID NO 82: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC 1492 preparada usando una secuencia líder P4.

## ES 2 568 895 T3

- SEQ ID NO 83: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC 1492.
- SEQ ID NO 84: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1492.
- 5 SEQ ID NO 85: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L8 M978 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 86: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L8 M978 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 87: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de L8 M978 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 10 SEQ ID NO 88: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L8 M978 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 89: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L8 M978.
- SEQ ID NO 90: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L8 M978.
- 15 SEQ ID NO 91: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252988 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 92: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252988 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 20 SEQ ID NO 93: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de M97 252988 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 94: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252988 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 95: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252988.
- 25 SEQ ID NO 96: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252988.
- SEQ ID NO 97: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252697 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 98: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252697 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 30 SEQ ID NO 99: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de M97 252697 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 100: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252697 preparada usando una secuencia líder P4.
- 35 SEQ ID NO 101: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252697.
- SEQ ID NO 102: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252697.
- SEQ ID NO 103: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 6557 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 40 SEQ ID NO 104: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 6557 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 105: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de 6557 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 106: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 6557 preparada usando una secuencia líder P4.
- 45 SEQ ID NO 107: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 6557.



## ES 2 568 895 T3

- SEQ ID NO 108: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 6557.
- SEQ ID NO 109: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 2996 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 5 SEQ ID NO 110: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 2996 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 111: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de 2996 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 112: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 2996 preparada usando una secuencia líder P4.
- 10 SEQ NO 113: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 2996.
- SEQ ID NO 114: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 2996.
- SEQ NO 115: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252976 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 15 SEQ NO 116: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252976 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 117: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos de la proteína 2086 madura de M97 252976 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO: 118: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252976 preparada usando una secuencia líder P4.
- 20 SEQ ID NO 119: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252976.
- SEQ ID NO 120: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252976.
- SEQ ID NO 121: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 251854 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 25 SEQ ID NO 122: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 251854 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 123: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de M97 251854 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 30 SEQ ID NO 124: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 251854 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 125: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 251854.
- SEQ NO 126: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 251854.
- 35 SEQ ID NO 127: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1521 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 128: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1521 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEQ NO 129: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de CDC1521 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 40 SEQ ID NO 130: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC 1521 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 131: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1521.
- 45 SEQ ID NO: 132: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1521.

## ES 2 568 895 T3

- SEQ ID NO 133: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250622 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 134: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250622 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 5 SEQ ID NO 135: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de M98 250622 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 136: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250622 preparada usando una secuencia líder P4.
- 10 SEQ ID NO 137: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250622.
- SEQ ID NO 138: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250622.
- SEQ ID NO 139: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 870446 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 15 SEQ ID NO 140: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 870446 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 141: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de 870446 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 142: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 870446 preparada usando una secuencia líder P4.
- 20 SEQ ID NO 143: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 870446.
- SEQ ID NO 144: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 870446.
- SEQ ID NO 145: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 253248 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 25 SEQ ID NO 146: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 253248 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 147: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de M97 253248 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 30 SEQ NO 148: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 253248 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 149: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 253248.
- SEQ ID NO 150: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 253248.
- 35 SEQ NO 151: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250809 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 152: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250809 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 153: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de M98 250809 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 40 SEQ ID NO 154: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250809 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 155: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250809.
- SEQ ID NO 156: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250809.
- 45 SEQ ID NO 157: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L5 M981 cuando se combina con una secuencia líder nativa.

## ES 2 568 895 T3

- SEQ ID NO 158: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L5 M981 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 159: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de L5 M981 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 5 SEQ ID NO 160: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L5 M981 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 161: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L5 M981.
- SEQ ID NO 162: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa L5 M981.
- 10 SEQ ID NO 163: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa NMB cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 164: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa NMB preparada usando una secuencia líder nativa.
- 15 SEQ ID NO 165: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de NMB cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 166: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa NMB preparada usando una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 167: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa NMB.
- 20 SEQ ID NO 168: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa NMB.
- SEQ ID NO 169: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250572 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 170: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250572 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 25 SEQ ID NO 171: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de M98 250572 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 172: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250572 preparada usando una secuencia líder P4.
- 30 SEQ ID NO 173: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250572.
- SEQ ID NO 174: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250572.
- 35 SEQ ID NO 175: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa A4 Sanford; M97 251836 PARTE; M97 251957; M97 251985; M97 252060; M97 251870; M97 251994; M98 250024; M97 251905; M97 251876; M97 251898; o M97 251830 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 176: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa A4 Sanford; M97 251836 PARTE; M97 251957; M97 251985; M97 252060; M97 251870; M97 251994; M98 250024; M97 251905; M97 251876; M97 251898; o M97 251830 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 40 SEQ ID NO 177: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de A4 Sanford; M97 251836 PARTE; M97 251957; M97 251985; M97 252060; M97 251870; M97 251994; M98 250024; M97 251905; M97 251876; M97 251898; o M97 251830 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 45 SEQ ID NO 178: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa A4 Sanford; M97 251836 PARTE; M97 251957; M97 251985; M97 252060; M97 251870; M97 251994; M98 250024; M97 251905; M97 251876; M97 251898; o M97 251830 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 179: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa A4 Sanford; M97 251836 PARTE; M97 251957; M97 251985; M97 252060; M97 251870; M97 251994; M98 250024; M97 251905; M97 251876; M97 251898; o M97 251830.

## ES 2 568 895 T3

- SEQ ID NO 180: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa A4 Sanford; M97 251836 PARTE; M97 251957; M97 251985; M97 252060; M97 251870; M97 251994; M98 250024; M97 251905; M97 251876; M97 251898; o M97 251830.
- 5 SEQ ID NO 181: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos parcial para la proteína 2086 madura de la cepa CDC937 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 182: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC937 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 183: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos parcial para la proteína 2086 madura de CDC937 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 10 SEQ ID NO 184: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC937 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 185: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos parcial para la proteína 2086 madura de la cepa CDC937.
- SEQ ID NO 186: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC937.
- 15 SEQ ID NO 187: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos parcial para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252097 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 188: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252097 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 20 SEQ ID NO 189: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos parcial para la proteína 2086 madura de M97 252097 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 190: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252097 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 191: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos parcial para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252097.
- 25 SEQ ID NO 192: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M97 252097.
- SEQ ID NO 193: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 870227 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 194: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 870227 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 30 SEQ ID NO 195: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de 870227 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 196: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 870227 preparada usando una secuencia líder P4.
- 35 SEQ ID NO 197: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 870227.
- SEQ ID NO 198: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 870227.
- SEQ ID NO 199: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa H355 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 40 SEQ ID NO 200: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa H355 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 201: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de H355 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 202: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa H355 preparada usando una secuencia líder P4.
- 45 SEQ ID NO 203: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa H355.

## ES 2 568 895 T3

- SEQ ID NO 204: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa H355.
- SEQ ID NO 205: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa H44\_76 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 5 SEQ ID NO 206: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa H44\_76 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 207: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa H44\_76 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 208: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa H44\_76.
- 10 SEQ ID NO 209: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de H44\_76 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO: 210: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 de la cepa H44\_76.
- SEQ ID NO 211: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 8529 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 15 SEQ ID NO 212: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 8529 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 213: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de 8529 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 20 SEQ ID NO 214: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 8529 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 215: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 8529.
- SEQ ID NO: 216: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 8529.
- 25 SEQ ID NO 217: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 6940 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 218: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 6940 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 219: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de 6940 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 30 SEQ ID NO 220: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 6940 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 221: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 6940.
- SEQ ID NO 222: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 6940.
- 35 SEQ ID NO 223: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M982 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 224: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M982 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 40 SEQ ID NO 225: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de M982 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 226: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M982 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 227: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M982.
- 45 SEQ ID NO 228: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M982.

## ES 2 568 895 T3

- SEQ ID NO 229: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 880049 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 230: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 880049 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 5 SEQ ID NO 231: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de 880049 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 232: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 880049 preparada usando una secuencia líder P4.
- 10 SEQ ID NO 233: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 880049.
- SEQ ID NO 234: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa 880049.
- SEQ ID NO 235: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de las cepas M97 253524, M97 251885 y M97 251926 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- 15 SEQ ID NO 236: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de las cepas M97 253524, M97 251885 y M97 251926 preparada usando una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 237: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de las cepas M97 253524, M97 251885 y M97 251926 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- 20 SEQ ID NO 238: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de las cepas M97 253524, M97 251885 y M97 251926 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 239: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa las cepas M97 253524, M97 251885 y M97 251926.
- SEQ ID NO 240: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de las cepas M97 253524, M97 251885 y M97 251926.
- 25 SEQ ID NO 241: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250670 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 242: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250670 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 30 SEQ ID NO 243: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de M98 250670 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 244: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250670 preparada usando una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 245: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250670.
- 35 SEQ ID NO 246: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa M98 250670.
- SEQ ID NO 247: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1573 cuando se combina con una secuencia líder nativa.
- SEQ ID NO 248: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1573 preparada usando una secuencia líder nativa.
- 40 SEQ ID NO 249: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de CDC1573 cuando se combina con una secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 250: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1573 preparada usando una secuencia líder P4.
- 45 SEQ NO 251: secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC 1573.
- SEQ ID NO 252: secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 madura de la cepa CDC1573.

- SEQ ID NO 253: secuencia de ácido nucleico parcial que codifica la secuencia de aminoácidos para la proteína 2086 de una cepa de *Neisseria lactamica*.
- SEQ ID NO 254 a 259: secuencias de aminoácidos asociadas con las proteínas de la familia de proteínas 2086.
- SEQ ID NO 260 a 278: secuencias de aminoácidos asociadas con las proteínas de la Subfamilia A de 2086.
- 5 SEQ ID NO 279 a 299: secuencias de aminoácidos asociadas con las proteínas de la Subfamilia B de 2086.
- SEQ ID NO 300: es la secuencia consenso de aminoácidos correspondiente a la familia de proteínas 2086 ("proteínas 2086") de acuerdo con una realización de la presente invención.
- SEQ ID NO 301: es la secuencia consenso de aminoácidos correspondiente a la Subfamilia A de proteínas 2086 de acuerdo con una realización de la presente invención.
- 10 SEQ ID NO 302: es la secuencia consenso de aminoácidos correspondiente a la Subfamilia B de proteínas 2086 de acuerdo con una realización de la presente invención.
- SEQ ID NO 303: secuencia de ácido nucleico para un cebador inverso con un sitio de restricción BamHI (Compuesto N° 4623).
- 15 SEQ ID NO 304: secuencia de ácido nucleico para un cebador directo con un sitio de restricción NdeI (Compuesto N° 4624).
- SEQ ID NO 305: secuencia de ácido nucleico para un cebador directo (Compuesto N° 4625).
- SEQ ID NO 306: secuencia de ácido nucleico para un cebador directo (Compuesto N° 5005).
- SEQ ID NO 307: secuencia de ácido nucleico para un cebador inverso (Compuesto N° 5007).
- 20 SEQ ID NO 308: secuencia de ácido nucleico para un cebador inverso con un sitio de restricción BglII (Compuesto N° 5135).
- SEQ ID NO 309: secuencia de ácido nucleico para un cebador directo con un sitio de restricción BamHI (Compuesto N° 5658).
- SEQ ID NO 310: secuencia de ácido nucleico para un cebador inverso con un sitio de restricción SphI (Compuesto N° 5660).
- 25 SEQ ID NO 311: secuencia de ácido nucleico para un cebador directo con un sitio de restricción BamHI (Compuesto N° 6385).
- SEQ NO 312: secuencia de ácido nucleico para un cebador directo con sitios de restricción BamHI y NdeI (Compuesto N° 6406).
- SEQ ID NO 313: secuencia de ácido nucleico para un cebador directo (Compuesto N° 6470).
- 30 SEQ ID NO 314: secuencia de ácido nucleico para un cebador inverso (Compuesto N° 6472).
- SEQ ID NO 315: secuencia de ácido nucleico para un cebador directo con un sitio de restricción BamHI (Compuesto N° 6473).
- SEQ ID NO 316: secuencia de ácido nucleico para un cebador directo con sitios de restricción BglII y NdeI (Compuesto N° 6474).
- 35 SEQ ID NO 317: secuencia de ácido nucleico para un cebador directo (Compuesto N° 6495).
- SEQ ID NO 318: secuencia de ácido nucleico para un cebador inverso (Compuesto N° 6496).
- SEQ ID NO 319: secuencia de ácido nucleico para un cebador inverso con un sitio de restricción SphI (Compuesto N° 6543).
- 40 SEQ ID NO 320: secuencia de ácido nucleico para un cebador inverso con un sitio de restricción BglII (Compuesto N° 6605).
- SEQ ID NO 321: secuencia de ácido nucleico para un cebador directo con sitios de restricción BglII y NdeI (Compuesto N° 6721).
- SEQ ID NO 322: secuencia de ácido nucleico para la secuencia líder P4.
- SEQ ID NO 323: secuencia de ácido nucleico para la variante de Líder 2086 nativa 1.

SEQ ID NO 324: secuencia de ácido nucleico para la variante de líder 2086 nativa 2.

SEQ ID NO 325: secuencia de ácido nucleico para la variante de líder 2086 nativa 3.

SEQ ID NO 326: secuencia de ácido nucleico para la variante de líder 2086 nativa 4.

SEQ ID NO 327: es la secuencia de aminoácidos de P4431.

5 SEQ ID NO 328: es la secuencia de aminoácidos de P5136.

SEQ ID NO 329: es una secuencia de aminoácidos de acuerdo con una realización de la presente invención.

### **Descripción detallada de la invención**

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

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

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

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

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

50 La presente divulgación también proporciona anticuerpos que se unen de forma inmuno específica a los agentes inmunogénicos anteriores, de acuerdo con implementaciones de la divulgación.

Adicionalmente, la presente invención proporciona composiciones y/o composiciones inmunogénicas y su uso en la prevención, el tratamiento de meningitis meningocócica, en particular enfermedad meningocócica de serogrupo B, así como procedimientos para preparar dichas composiciones.

Se ha mostrado que las composiciones de la presente invención son altamente inmunogénicas y capaces de inducir



la producción de anticuerpos bactericidas. Estos anticuerpos tienen reactividad cruzada para las cepas meningocócicas heterólogas de serogrupo, serotipo y serosubtipo. En consecuencia, las presentes composiciones superan las deficiencias de intentos de vacuna de *N. meningitidis* anteriores mostrando la capacidad para inducir anticuerpos bactericidas a cepas de *Neisseria* heterólogas. Por lo tanto, entre otras ventajas, la presente invención proporciona composiciones inmunogénicas que pueden componerse con menos componentes para inducir protección comparable a agentes previamente usados. Las composiciones o agentes inmunogénicos de las mismas (por ejemplo, polipéptidos, partes inmunogénicas o fragmentos y equivalentes biológicos) pueden usarse solos o en combinación con otros antígenos o agentes para inducir protección inmunológica de infección meningocócica y enfermedad, así como para inducir protección inmunológica de infección y/o enfermedad provocada por otros patógenos. Esto simplifica el diseño de una composición inmunogénica para su uso contra infección meningocócica reduciendo el número de antígenos requeridos para protección contra múltiples cepas. De hecho, la proteína 2086 purificada reducirá drásticamente e inesperadamente el número de proteínas requeridas para proporcionar una cobertura inmunogénica adecuada de las cepas responsables de la enfermedad meningocócica. La proteína 2086 puede expresarse de forma recombinante en *E. coli* como una lipoproteína, que es la forma de tipo silvestre de la proteína, a niveles mucho mayores que en los meningococos nativos.

Debido a que se descubrió que los anticuerpos dirigidos contra la proteína 2086 de una única cepa destruían cepas no relacionadas (es decir, heterólogas), se realizó un intento de caracterizar un gran número de cepas heterólogas con respecto a la presencia de un "homólogo de 2086" y determinar el nivel de conservación de secuencia. Aunque aproximadamente el 70 % de las cepas ensayadas por PCR tuvieron homólogos de 2086 que podrían amplificarse usando los cebadores que amplificaron el gen de 2086 original de la cepa 8529, el aproximadamente 30 % restante fueron negativas por este ensayo. Se descubrió que este aproximadamente 30 % restante contenía un homólogo de 2086 que tenía solamente aproximadamente el 60 % de homología de secuencia de aminoácidos con el gen de 2086 derivado de 8529 original. Se identificaron otros cebadores que podrían amplificar un homólogo de 2086 de este aproximadamente 30 % de cepas. Se han designado las cepas *N. meningitidis* ensayadas como pertenecientes a la Subfamilia A o Subfamilia B dependiendo de qué conjunto de cebadores pueda amplificar un homólogo de 2086. Los detalles de estos experimentos se resumen en el Ejemplo 5 posterior.

#### La presencia de una proteína 2086 en numerosos serosubtipos

Para determinar el nivel de conservación de secuencia del gen 2086 entre cepas de *N. meningitidis*, se han clonado varios representantes de Subfamilias A y B como genes de longitud completa y se han presentado para análisis de secuencia de ADN. Usando cebadores como se desvela en el presente documento, véase, por ejemplo, Tabla IV, se han identificado veinticuatro cepas meningocócicas del serogrupo B que expresan antígenos de diferentes serosubtipos y también expresan una proteína compartida, P2086. Se proporcionan ejemplos de estas secuencias en el presente documento y se muestran como secuencias de ADN maduras (es decir, se han escindido todas las secuencias señal de lipoproteína en el resto de cisteína). Véase, por ejemplo, las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 2-252 pares, sin limitación.

Aunque la proteína 2086 no está presente en grandes cantidades en cepas de tipo de silvestre, es una diana para anticuerpos bactericidas. Estos anticuerpos, a diferencia de los producidos en respuesta a las PorA, son capaces de destruir cepas que expresan serosubtipos heterólogos.

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

#### Proteínas, partes inmunogénicas y equivalentes biológicos

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

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

ADIGxGLADA (SEQ ID NO: 254), en la que x es cualquier aminoácido;  
 IGxGLADALT (SEQ ID NO: 255), en la que x es cualquier aminoácido;  
 5 SLNTGKCLKND (SEQ ID NO: 256);  
 SLNTGKCLKNDKxSRFDF (SEQ ID NO: 257, en la que x es cualquier aminoácido);  
 SGEFQxYKQ (SEQ ID NO: 258), en la que x es cualquier aminoácido; o  
 IEHLKxPE (SEQ ID NO: 259), en la que x es cualquier aminoácido.

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

GGGVAADIGx (SEQ ID NO: 260), en la que x es cualquier aminoácido;  
 SGEFQIYKQ (SEQ ID NO: 261);  
 HSAVVALQIE (SEQ ID NO: 262);  
 EKINNPDKID (SEQ ID NO: 263);  
 15 SLINQRSFLV (SEQ ID NO: 264);  
 SGLGGEHTAF (SEQ ID NO: 265);  
 GEHTAFNQLP (SEQ ID NO: 266);  
 SFLVSGLGGEH (SEQ ID NO: 267);  
 EKINNPDKIDSLINQRSFLVSGLGGEHTAFNQLP (SEQ NO: 268);

20 GKAEYHGKAF (SEQ ID NO: 269);  
 YHGKAFSSDD (SEQ ID NO: 270);  
 GKAEYHGKAFSSDD (SEQ ID NO: 271);  
 IEHLKTPEQN (SEQ ID NO: 272);  
 KTPEQNVELA (SEQ ID NO: 273);  
 25 IEHLKTPEQNVELA (SEQ ID NO: 274);  
 AELKADEKSH (SEQ ID NO: 275);  
 AVILGDTRYG (SEQ ID NO: 276);  
 AELKADEKSHAVILGDTRYG (SEQ ID NO: 277); o  
 EEKGTYHLAL (SEQ ID NO: 278).

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

LITLESGEFQ (SEQ ID NO: 279);  
 SALTALQTEQ (SEQ ID NO: 280);  
 FQVYKQSHSA (SEQ ID NO: 281);  
 35 LITLESGEFQVYKQSHSALTALQTEQ (SEQ ID NO: 282);  
 IGDIAGEHTS (SEQ ID NO: 283);  
 EHTSFDKLPK (SEQ ID NO: 284);  
 IGDIAGEHTSFDKLPK (SEQ ID NO: 285);

ATYRGTAFGS (SEQ ID NO: 286);

DDAGGKLYT (SEQ ID NO: 287);

IDFAAQGHG (SEQ ID NO: 288);

KIEHLKSP (SEQ ID NO: 289);

5 ATYRGTAFGSDDAGGKLYTIDFAAQGHGKIEHLKSP (SEQ ID NO: 290);

HAVISGSVLY (SEQ ID NO: 291);

KGSYSLGIFG (SEQ ID NO: 292);

VLYNQDEKGS (SEQ ID NO: 293);

HAVISGSVLYNQDEKGSYSLGIFG (SEQ ID NO: 294);

10 AQEVAGSAEV (SEQ ID NO: 295);

IHHIGLAAKQ (SEQ ID NO: 296);

VETANGIHHI (SEQ ID NO: 297);

AQEVAGSAEVETANGIHHIGLAAKQ (SEQ ID NO: 298); o

VAGSAEVETANGIHHIGLAAKQ (SEQ ID NO: 299).

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

Secuencia Consenso de Proteína 2086 (SEQ ID NO: 300):

**CSSG-----GGGVxADIGxGLADALTxPxDxKDKxLxSLTLxxSxxxNxxLxLxAQGA  
 EKTxxxGD---SLNTGKLKNDKxSRFDFxxxIxVDGxxITLxSGEFQxYKQxHSAxx  
 ALQxExxxxxxxxxxxxxxxxxRxFxxxxxGEHTxFxxLPxx-xAxYxGxAFxSDDxxGxLxYx  
 IDFxxKQGxGxIEHLKxPExNVxLAXxxxKxDEKxHAVIxGxxxYxxxEKGxYxLxxx  
 GxxAQExAGxAxVxxxxxxHxIxxAxKQ**

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

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

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

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

40

Secuencia de Subfamilia A de 2086 (SEC ID 301)

**CSSG----GGGVAADIGxGLADALTxPxDxKDKxLxSLTLxxSxxxNxxLxLxAQGA  
 EKTxxxGD---SLNTGKLNKNDKxSRFDFxxxLxVDGQxITLxSGEFQIYKQxHSAVV  
 ALQIEKINNPDKIDSLINQRSFLVSGLGGEHTAFNQLPxGKAEYHGKAFSSDDx  
 xGxLxYxIDFxxKQGxGxIEHLKTPEQNVELAxAELKADEKSHAVILGDTRYGxE  
 EKGTYHLALxGDRAQEIAGxATVKIxEKVHEIxIAxKQ**

La referencia "x" es cualquier aminoácido.

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

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

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

Subfamilia B de 2086 (SEC ID 302)

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

La referencia "x" es cualquier aminoácido.

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

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

15 De acuerdo con implementaciones de la presente invención, las subfamilias de proteína 2086 pueden subdividirse adicionalmente en grupos. Por ejemplo, se desvelan los siguientes grupos en el presente documento: SEQ ID NO: 2-12 de números pares; SEQ ID NO: 14-24 de números pares; SEQ ID NO: 26-42 de números pares; SEQ ID NO: 50-60; SEQ ID NO: 62-108 de números pares; SEQ ID NO: 110-138 de números pares; SEQ ID NO: 140-156 de números pares; SEQ ID NO: 158-174 de números pares; y SEQ ID NO: 224-252 de números pares.

20 Una secuencia polipeptídica de la invención puede ser idéntica a la secuencia de referencia de las SEQ ID NO: 56, 58, 60 de números pares es decir, 100 % idéntica, o puede incluir varias alteraciones de aminoácidos en comparación con la secuencia de referencia de modo que el % de identidad sea menor del 100 %. Dichas alteraciones incluyen al menos una delección, sustitución, incluyendo sustitución conservativa y no conservativa, o inserción de aminoácido. Las alteraciones pueden suceder en las posiciones amino o carboxilo-terminal de la secuencia polipeptídica de referencia o en cualquier parte entre esas posiciones terminales, intercaladas individualmente entre los aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de referencia o en uno o más grupos contiguos dentro de la secuencia de aminoácidos de referencia.

25 Por lo tanto, la invención también proporciona proteínas que tienen identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos contenidas en la Lista de Secuencia (es decir, SEQ ID NO: 56, 58, 60 de números pares). Dependiendo de la secuencia particular, el grado de identidad de secuencia es preferentemente mayor del 97 % (por ejemplo, 97 %, 99 %, 99,9 % o más). Estas proteínas homólogas incluyen mutantes y variantes alélicas.

30 En realizaciones preferidas de la invención, las proteínas 2086 u otros polipéptidos 2086 (por ejemplo, partes inmunológicas y equivalentes biológicos como se define en las reivindicaciones adjuntas) generan anticuerpos bactericidas para cepas homólogas y al menos una heteróloga de meningococos. Específicamente, los anticuerpos para los polipéptidos 2086 protegen de forma pasiva las crías de rata de la exposición, tal como intranasal, a meningococos. En realizaciones preferidas adicionales, los polipéptidos 2086 muestran dicha protección para crías de rata para cepas homólogas y al menos una cepa heteróloga. El polipéptido puede seleccionarse del Sumario de

Secuencia anterior, como se expone en las SEQ ID NO: 56, 58, 60 de números pares, o el polipéptido puede ser cualquier fragmento inmunológico o equivalente biológico de los polipéptidos enumerados. Preferentemente, el polipéptido se selecciona de cualquiera de las SEQ ID NO: 56, 58, 60 de números pares en el Sumario de Secuencias anterior.

5 También se desvelan en el presente documento variantes alélicas u otras de los polipéptidos 2086 que son equivalentes biológicos. Los equivalentes biológicos desvelados en el presente documento mostrarán la capacidad para (1) inducir anticuerpos bactericidas para cepas homólogas y al menos una cepa heteróloga de *Neisseria* y/o cepa gonocócica; (2) reaccionar con la superficie de cepas homólogas y al menos una cepa de *Neisseria* y/o gonocócica heteróloga; (3) conferir protección pasiva contra una exposición en vivo; y/o (4) evitar la colonización.  
10 Los equivalentes biológicos desvelados en el presente documento tienen al menos aproximadamente 60 %, preferentemente al menos inserto de aproximadamente 70 %, más preferentemente al menos aproximadamente 75 %, aún más preferentemente aproximadamente 85 %, aún más preferentemente aproximadamente 85 %, aún más preferentemente aproximadamente 90 %, aún más preferentemente 95 % o aún más preferentemente 98 %, o aún más preferentemente 99 % de similitud con uno de los polipéptidos 2086 especificados en el presente documento  
15 (es decir, las SEQ ID NO: 2-252 de números pares), a condición de que el equivalente sea capaz de inducir sustancialmente las mismas propiedades inmunogénicas que una de las proteínas 2086 de la presente invención.

Como alternativa, los equivalentes biológicos desvelados en el presente documento tienen sustancialmente las mismas propiedades inmunogénicas de una de las proteínas 2086 en las SEQ ID NO: 2-252 de números pares. De acuerdo con realizaciones de la presente invención, los equivalentes biológicos tienen las mismas propiedades  
20 inmunogénicas que las SEQ ID NO: 56, 58, 60 de números pares.

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

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

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

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

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

También pueden prepararse equivalentes biológicos de un polipéptido usando mutagénesis específica. La mutagénesis específica es una técnica útil en la preparación de polipéptidos de segunda generación, o polipéptidos o péptidos equivalentes biológicamente funcionales, derivados de las secuencias de los mismos, mediante mutagénesis específica del ADN subyacente. Dichos cambios pueden ser deseables cuando sean deseables  
55 sustituciones de aminoácidos. La técnica proporciona además una capacidad sencilla para preparar y ensayar variantes de secuencia, por ejemplo, incorporando una o más de las consideraciones anteriores, introduciendo uno o más cambios de secuencia de nucleótidos en el ADN. La mutagénesis específica permite la producción de mutantes mediante el uso de secuencias oligonucleotídicas específicas que codifican la secuencia de ADN de la mutación deseada, así como un número suficiente de nucleótidos adyacentes, para proporcionar una secuencia de cebadores

de suficiente tamaño y complejidad de secuencia para formar una doble cadena estable en ambos lados del punto de unión de delección que se atraviesa. Típicamente, se prefiere un cebador de aproximadamente 17 a 25 nucleótidos de longitud, con de aproximadamente 5 a 10 restos en ambos lados del punto de unión de la secuencia que se altera.

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

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

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

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

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

20894; Altschul, S., y col., 1990). El algoritmo de Smith Waterman bien conocido puede usarse también para determinar la identidad.

Como ejemplo, sin pretender quedar limitado a lo mismo, una secuencia de aminoácidos de la presente invención pueden ser idéntica a la secuencia de referencia, las SEQ ID NO: 56, 58, 60 de números pares; es decir ser 100 % idéntica, o puede incluir varias alteraciones de aminoácidos en comparación con la secuencia de referencia de modo que el % de identidad sea menor del 100 %. Dichas alteraciones se seleccionan del grupo que consiste en al menos una deleción, sustitución, incluyendo sustitución conservativa y no conservativa, o inserción de aminoácido, y en el que dichas alteraciones pueden producirse en las posiciones amino o carboxilo terminal de la secuencia polipeptídica de referencia o en cualquier parte entre esas posiciones terminales, intercaladas individualmente entre los aminoácidos en la secuencia de referencia o en uno o más grupos continuos dentro de la secuencia de referencia. El número de alteraciones de aminoácidos para un % de identidad dado se determina multiplicando el número total de aminoácidos en SEQ ID NO: 56, 58, 60 por el porcentaje numérico del % de identidad respectivo (dividido por 100) y restando después ese producto de dicho número total de aminoácidos en cualquiera de las SEQ ID NO: 56, 58, 60, o:

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

en la que  $n_a$  es el número de alteraciones de aminoácidos,  $x_a$  es el número total de aminoácidos en las SEQ ID NO: 56, 58, 60 e  $y$  es, por ejemplo 0,70 para 70 %, 0,80 para 80 %, 0,85 para 85 %, etc., y en la que cualquier producto no entero de  $x \cdot y$  se redondea hacia abajo hasta el número entero más cercano antes de restarlo de  $x_a$ .

En realizaciones referidas, el polipéptido anterior se selecciona de las proteínas expuestas en las SEQ ID NO: 56, 58, 60 de números pares, tal como la forma procesada madura de una proteína 2086. Las proteínas 2086 como se define en las reivindicaciones adjuntas pueden estar lipidadas o no lipidadas.

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

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

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

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

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

La bacteria *Haemophilus influenzae* no tipificable expresa una lipoproteína designada P4 (también conocida como proteína "e"). La forma recombinante de la proteína P4 se expresa en gran medida en *E. coli* usando la secuencia señal de P4 nativa. Patente de Estados Unidos N° 5.955.580. Cuando la secuencia señal de P4 se sustituye por la secuencia señal de ORF 2086 nativa en un vector de expresión en *E. coli*, se aumenta el nivel de expresión de ORF2086.

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

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

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

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

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

### Anticuerpos

Las proteínas de la divulgación, incluyendo las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 2-252 sus fragmentos y análogos de las mismas, o células que las expresan, también se usan como inmunógenos para producir anticuerpos inmuno-específicos para los polipéptidos de la divulgación.

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

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

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



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

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

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

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

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

### Polinucleótidos

Como con las proteínas de la presente invención, un polinucleótido de la presente invención puede comprender una secuencia de ácido nucleico que es idéntica a cualquiera de las secuencias de referencia de las SEQ ID NO: 55, 57, 59, de números impares, es decir, es 100 % idéntica o puede incluir hasta un número de alteraciones de nucleótidos en comparación con la secuencia de referencia. Dichas alteraciones se seleccionan del grupo que consiste en al menos una deleción, sustitución, incluyendo transición y transversión, o inserción de nucleótidos, y en el que dichas alteraciones pueden producirse en las posiciones 5' o 3' terminal de la secuencia de nucleótidos de referencia o en cualquier parte entre esas posiciones terminales, intercaladas bien individualmente entre los nucleótidos en la secuencia de referencia o en uno o más grupos contiguos dentro de la secuencia de referencia. El número de alteraciones de nucleótidos se determina multiplicando el número total de nucleótidos en cualquiera de las SEQ ID NO: 55, 57, 59 de números impares por el porcentaje numérico del porcentaje de identidad respectivo (dividido por 100) y restando ese producto de dicho número total de nucleótidos en dicha secuencia.

Como ejemplo, sin pretender limitarse al mismo, un polinucleótido de *N. meningitidis* aislado que comprende una secuencia polinucleotídica que tiene al menos 70 % de identidad con cualquier secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 1-253; una variante degradada de la misma o un fragmento de la misma, en la que la secuencia polinucleotídica puede incluir hasta  $n_n$  alteraciones de ácido nucleico sobre la región polinucleotídica completa de la secuencia de ácido nucleico SEQ ID NO: 1-253; en la que  $n_n$  es el máximo número de alteraciones y se calcula por la fórmula:

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

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

Ciertas realizaciones de la presente invención se refieren a polinucleótidos (denominados en el presente documento

- los “polinucleótidos 2086” o “polinucleótidos de ORF2086”) que codifican las proteínas 2086. También se desvela en el presente documento un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente el 95 % de identidad con una secuencia de nucleótidos seleccionada de una de las SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 253 de números impares, una variante degradada de las mismas, o un fragmento de las mismas.
- 5 Como se define en el presente documento, una “variante degradada” se define como un polinucleótido que difiere de la secuencia de nucleótidos mostrada en las SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 253 de números impares (y fragmentos de las mismas) debido a la degeneración del código genético, pero aún codifica la misma proteína 2086 (es decir, las SEQ ID NO: 2-252 de números pares) que la codificada por la secuencia de nucleótidos mostrada en las SEQ ID NO: 1-253 de números impares.
- 10 Se apreciará que los polinucleótidos de 2086 pueden obtenerse de fuentes naturales, sintéticas o semisintéticas; además, la secuencia de nucleótidos puede ser una secuencia de origen natural, o puede estar relacionada por mutación, incluyendo sustituciones, deleciones, inserciones e inversiones de una o múltiples bases, con dicha secuencia de origen natural, a condición de que la molécula de ácido nucleico que comprende dicha secuencia pueda expresarse como un polipéptido inmunogénico 2086 como se ha descrito anteriormente. La molécula de ácido
- 15 nucleico puede ser ARN, ADN, monocatenaria o bicatenaria, lineal o de forma circular cerrada covalentemente. La secuencia de nucleótidos puede tener secuencias de control de la expresión situadas adyacentes a ella, derivando dichas secuencias de control habitualmente de una fuente heteróloga. En general, la expresión recombinante de la secuencia de ácido nucleico usará una secuencia de codón de parada, tal como TAA, en el extremo de la secuencia de ácido nucleico.
- 20 También se desvelan en el presente documento polinucleótidos capaces de hibridar en condiciones de rigurosidad reducida, más preferentemente condiciones rigurosas, y más preferentemente condiciones altamente rigurosas, con polinucleótidos descritos en el presente documento. Se muestran ejemplos de condiciones de rigurosidad en la Tabla de Condiciones de Rigurosidad a continuación: las condiciones altamente rigurosas son las que son al menos tan rigurosas como, por ejemplo, las condiciones A-F; las condiciones rigurosas son al menos tan rigurosas como, por ejemplo, las condiciones G-L; y las condiciones de rigurosidad reducida son al menos tan rigurosas como, por
- 25 ejemplo, las condiciones M-R.

**CONDICIONES DE RIGUROSIDAD – TABLA I**

| Condición de rigurosidad | Híbrido polinucleotídico | Longitud del híbrido (pb) <sup>l</sup> | Temperatura de hibridación y tampón <sup>H</sup> | Temperatura de lavado y tampón <sup>H</sup> |
|--------------------------|--------------------------|--|--|---|
| A                        | ADN:ADN                  | > 50                                   | 65EC; SSC1x -o- 42EC; SSC1x, formamida al 50 %   | 65EC; SSC0,3x                               |
| B                        | ADN:ADN                  | < 50                                   | T <sub>B</sub> ; 1xSSC                           | T <sub>B</sub> ; SSC1x                      |
| C                        | ADN:ARN                  | > 50                                   | 67EC; SSC1x -o- 45EC; SSC1x, formamida al 50 %   | 67EC; SSC0,3x                               |
| D                        | ADN:ARN                  | < 50                                   | T <sub>D</sub> ; SSC1x                           | T <sub>D</sub> ; SSC1x                      |
| E                        | ARN: ARN                 | > 50                                   | 70EC; SSC1x -o- 50EC; SSC1x, formamida al 50 %   | 70EC; SSC0,3x                               |
| F                        | ARN: ARN                 | < 50                                   | T <sub>F</sub> ; SSC1x                           | T <sub>F</sub> ; SSC1x                      |
| G                        | ADN:ADN                  | > 50                                   | 65EC; SSC4x -o- 42EC; SSC4x, formamida al 50 %   | 65EC; SSC1x                                 |
| H                        | ADN:ADN                  | < 50                                   | T <sub>H</sub> ; 4xSSC                           | T <sub>H</sub> ; SSC4x                      |
| I                        | ADN:ARN                  | > 50                                   | 67EC; SSC4x -o- 45EC; SSC4x, formamida al 50 %   | 67EC; SSC1x                                 |
| J                        | ADN:ARN                  | < 50                                   | T <sub>J</sub> ; SSC4x                           | T <sub>J</sub> ; SSC4x                      |
| K                        | ARN: ARN                 | > 50                                   | 70EC; SSC4x -o- 50EC; SSC4x, formamida al 50 %   | 67EC; SSC1x                                 |

(continuación)

| Condición de rigurosidad | Híbrido polinucleotídico | Longitud del híbrido (pb) <sup>1</sup> | Temperatura de hibridación y tampón <sup>H</sup> | Temperatura de lavado y tampón <sup>H</sup> |
|--------------------------|--------------------------|--|--|---|
| L                        | ARN: ARN                 | < 50                                   | T <sub>L</sub> ; 2xSSC                           | T <sub>L</sub> ; SSC2x                      |
| M                        | ADN:ADN                  | > 50                                   | 50EC; SSC4x -o- 40EC; SSC6x, formamida al 50 %   | 50EC; SSC2x                                 |
| N                        | ADN:ADN                  | <50                                    | T <sub>N</sub> ; SSC6x                           | T <sub>N</sub> ; SSC6x                      |
| O                        | ADN:ARN                  | > 50                                   | 55EC; SSC4x -o- 42EC; SSC6x, formamida al 50 %   | 55EC; SSC2x                                 |
| P                        | ADN:ARN                  | < 50                                   | T <sub>P</sub> ; SSC6x                           | T <sub>P</sub> ; SSC6x                      |
| Q                        | ARN: ARN                 | > 50                                   | 60EC; SSC4x -o-45EC; SSC6x, formamida al 50 %    | 60EC; SSC2x                                 |
| R                        | ARN: ARN                 | < 50                                   | T <sub>R</sub> ; SSC4x                           | T <sub>R</sub> ; SSC4x                      |

pb<sup>1</sup>: La longitud del híbrido es la anticipada para la región o regiones hibridadas de los polinucleótidos que hibridan. Cuando se hibrida un polinucleótido con un polinucleótido diana de secuencia desconocida, se supone que la longitud del híbrido es la del polinucleótido que hibrida. Cuando se hibridan polinucleótidos de secuencia conocida, la longitud del híbrido puede determinarse alineando las secuencias de los polinucleótidos e identificando la región o las regiones de complementariedades de secuencia óptimas.

tampón<sup>H</sup>: SSPE (SSPE1x es NaCl 0,15 M, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 10 mM y EDTA 1,25 mM, pH 7,4) puede sustituir a SSC (SSC1x es NaCl 15 M y citrato sódico 15 M) en los tampones de hibridación y lavado; se realizan lavados durante 15 minutos después de completarse la hibridación.

T<sub>B</sub> hasta T<sub>R</sub>: La temperatura de hibridación para híbridos que se anticipa que son de menos de 50 pares de bases de longitud debería ser de 5-10EC menos que la temperatura de fusión (T<sub>m</sub>) del híbrido, cuando T<sub>m</sub> se determina de acuerdo con las siguientes ecuaciones. Para híbridos de menos de 18 pares de bases de longitud, T<sub>m</sub>(EC) = 2(nº de bases A + T) + 4(nº de bases G + C). Para híbridos entre 18 y 49 pares de bases de longitud, T<sub>m</sub>(EC) = 81,5 + 16,6 (log<sub>10</sub>[Na<sup>+</sup>]) + 0,41(% G+C) - (600/N), en la que N es el número de bases en el híbrido, y [Na<sup>+</sup>] es la concentración de iones de sodio en el tampón de hibridación ([Na<sup>+</sup>]) para SSC1x = 0,165 M).

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

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

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

### Proteínas de fusión

15 También se desvelan en el presente documento proteínas de fusión. Una "proteína de fusión" se refiere a una proteína codificada por dos genes fusionados, con frecuencia no relacionados, o fragmentos de los mismos. Por ejemplo, proteínas de fusión que comprenden diversas partes de región constante de moléculas de inmunoglobulina junto con otra proteína inmunogénica o parte de la misma. En muchos casos, el empleo de una región Fc de inmunoglobulina como parte de una proteína de fusión es ventajoso para su uso en terapia y diagnóstico dando como resultado, por ejemplo, propiedades farmacocinéticas mejoradas (véase, por ejemplo, documento EP 0 232 262 A1). Por otro lado, para algunos usos sería deseable poder suprimir la parte Fc después de que la proteína de fusión se haya expresado, detectado y purificado. Los polinucleótidos 2086 de la invención se usan para la producción recombinante de polipéptidos de la presente invención, el polinucleótido puede incluir la secuencia codificante del polipéptido maduro, por sí sola, o la secuencia codificante del polipéptido maduro en fase de lectura con otras secuencias codificantes, tales como las que codifican una secuencia líder o secretora, una secuencia de pre, o pro o prepro-proteína, u otras partes de péptidos de fusión. Por ejemplo, puede codificarse una secuencia 25 marcadora que facilita la purificación de un polipéptido 2086 o polipéptido fusionado (véase Gentz y col., 1989). Por lo tanto, se contempla en una implementación de la presente invención la preparación de polinucleótidos que codifican polipéptidos de fusión que permiten la purificación de marcador His de productos de expresión. El polinucleótido también puede contener secuencias 5' y 3' no codificantes, tales como secuencias transcritas, no traducidas, señales de corte y empalme y de poliadenilación. Dicho polipéptido fusionado puede producirse por una 30 célula huésped transformada/transfectada o infectada o infectada con un vehículo de clonación de ADN recombinante como se describe posteriormente y puede aislarse posteriormente de la célula huésped para proporcionar el polipéptido fusionado sustancialmente sin otras proteínas de células huésped.

### Composiciones inmunogénicas

Un aspecto de la presente invención proporciona composiciones inmunogénicas que comprenden al menos una proteína 2086 como se define en las reivindicaciones adjuntas. Las anteriores tienen la capacidad de (1) inducir anticuerpos bactericidas para múltiples cepas; (2) reaccionar con la superficie de múltiples cepas; (3) conferir protección pasiva contra una exposición en vivo; y/o (4) prevenir la colonización.

La formulación de dichas composiciones inmunogénicas se conoce bien por los expertos en este campo. Las composiciones inmunogénicas de la invención preferentemente incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen todos y cada uno de disolventes convencionales, medios de dispersión, cargas, vehículos sólidos, soluciones acuosas, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, uno o más de agua, solución salina, solución salina tamponada con fosfato, dextrosa, glicerol, etanol y similares, así como combinaciones de los mismos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden comprender además cantidades menores de sustancias adyuvantes tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes o tampones, que potencian el periodo de caducidad o eficacia del anticuerpo. La preparación y uso de vehículos farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla el uso del mismo en las composiciones inmunogénicas de la presente invención.

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

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

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

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

### Antígenos múltiples

Los agentes inmunogénicos, incluyendo proteínas, polinucleótidos y equivalentes de la presente invención pueden

administrarse como el único inmunógeno activo en una composición inmunogénica o, como alternativa, la composición puede incluir otros inmunógenos activos, incluyendo otros polipéptidos inmunogénicos de *Neisseria* sp. o proteínas inmunológicamente activas de uno o más patógenos microbianos distintos (por ejemplo, virus, prion, bacteria u hongo, sin limitación) o polisacárido capsular. Las composiciones pueden comprender una o más proteínas deseadas, fragmentos o compuestos farmacéuticos según se desee para una indicación seleccionada. De la misma manera, las composiciones de la presente invención que emplean uno o más ácidos nucleicos en la composición inmunogénica también pueden incluir ácidos nucleicos que codifican el mismo grupo diverso de proteínas, como se ha indicado anteriormente.

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

La presente invención también completa regímenes de multi-inmunización en los que cualquier composición útil contra un patógeno puede combinarse en los mismos o con las composiciones de la presente invención. Por ejemplo, sin limitación, puede administrarse a un paciente la composición inmunogénica de la presente invención y otra composición inmunológica para inmunizar contra *S. pneumoniae*, como parte de un régimen de multi-inmunización. Los expertos en la materia serían capaces fácilmente de seleccionar composiciones inmunogénicas para su uso junto con las composiciones inmunogénicas de la presente invención para los fines de desarrollar e implementar regímenes multi-inmunización.

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

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

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

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

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

#### **Vectores virales y no virales**

Los vectores preferidos, particularmente para ensayos celulares *in vitro* e *in vivo*, son vectores virales, tales como

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

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

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

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

**Vectores de adenovirus.** Los adenovirus son virus de ADN eucariota que pueden modificarse para suministrar eficazmente un ácido nucleico de la presente invención a una diversidad de tipos celulares. Existen diversos serotipos de adenovirus. De estos serotipos, se da preferencia, dentro del alcance de la presente invención, al uso de adenovirus humanos de tipo 2 o tipo 5 (Ad 2 o Ad 5) o adenovirus de origen animal (véase Publicación de PCT N° WO 94/26914). Los adenovirus de origen animal que pueden usarse dentro del alcance de la presente invención incluyen adenovirus de origen canino, bovino, murino (ejemplo: Mavl, Beard y col., Virology, 1990, 75-81), ovino, porcino, aviar y de simio (por ejemplo: SAV). Preferentemente, el adenovirus de origen animal es un adenovirus canino, más preferentemente un adenovirus CAV2 (por ejemplo, cepa Manhattan o A26/61, ATCC VR-800, por ejemplo). Se han descrito diversos adenovirus defectuosos para replicación y vectores de adenovirus mínimos (Publicaciones de PCT N° WO 94/26914, WO 95/02697, WO 94/28938, WO 94/28152, WO 94/12649, WO 95/02697, WO 96/22378). Los adenovirus recombinantes defectuosos en la replicación de acuerdo con la invención pueden prepararse por cualquier técnica conocida por el experto en la materia (Levrero y col., Gene, 1991, 101:195; Publicación Europea N° EP 185 573; Graham, EMBO J., 1984, 3:2917; Graham y col., J. Gen. Virol., 1977, 36:59). Se recuperan adenovirus recombinantes y se purifican usando técnicas de biología molecular convencionales, que se conocen bien por los expertos habituales en la materia.

**Virus adenoasociados.** Los virus adenoasociados (VAA) son virus de ADN de tamaño relativamente pequeño que pueden integrarse, de una manera estable y específica de sitio, en el genoma de las células que infectan. Son capaces de infectar un amplio espectro de células sin inducir ningún efecto en el crecimiento, morfología o diferenciación celular, y no parecen estar implicados en patologías humanas. El genoma de VAA se ha clonado, secuenciado y caracterizado. El uso de vectores derivados de VAA para transferir genes *in vitro* e *in vivo* se ha descrito (véase, Publicación de PCT N° WO 91/18088 y WO 93/09239; Patente de Estados Unidos N° 4.797.368 y 5.139.941; Publicación Europea N° EP 488 528). Los AAV recombinantes defectuosos en replicación de acuerdo con la invención pueden prepararse cotransfectando un plásmido que contiene la secuencia de ácido nucleico de interés flanqueada por dos regiones de repeticiones terminales invertidas (ITR) de AAV, y un plásmido que porta los genes de encapsidación de AAV (genes rep y cap), en una línea celular que está infectada con un virus auxiliar humano (por ejemplo un adenovirus). Los recombinantes de AAV que se producen se purifican después por técnicas convencionales.

**Vectores retrovirales.** En otra implementación de la presente invención, el ácido nucleico puede introducirse en un vector retroviral, por ejemplo, como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5.399.346; Mann y col., Cell,

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

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

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

**Vectores lentivirales.** En otra implementación de la presente invención, pueden usarse vectores lentivirales como agentes para el suministro directo y expresión sostenida de un transgén en varios tipos tisulares, incluyendo cerebro, retina, músculo, hígado y sangre. Los vectores pueden transducir eficazmente células en división y no en división en estos tejidos, y efectuar expresión a largo plazo del gen de interés. Para una revisión, véase, Naldini, Curr. Opin. Biotechnol., 1998, 9: 457-63; véase también Zufferey, y col., J. Virol., 1998, 72: 9873-80. Están disponibles líneas celulares de empaquetamiento lentiviral y se conocen en general en la técnica. Facilita la producción de vectores lentivirales de alto título para la terapia génica. Un ejemplo es una línea celular de empaquetamiento de lentivirus pseudotipificado VSV-G inducible por tetraciclina que puede generar partículas virales a títulos mayores de 10<sup>6</sup> UI/ml durante al menos 3 a 4 días (Kafri, y col., J. Virol., 1999, 73: 576-584). El vector producido por la línea celular inducible puede concentrarse según sea necesario para transducir eficazmente células no en división *in vitro* e *in vivo*.

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

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

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

electrotransferencia (Mir y col. C.P. Acad. Sci., 1988, 321: 893; Publicaciones de PCT N° WO 99/01157; WO 99/01158; WO 99/01175). En consecuencia, realizaciones adicionales de la presente invención se refieren a un procedimiento para inducir una respuesta inmunitaria en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de una molécula de ADN que codifica un polipéptido 2086 de la presente invención, opcionalmente con un agente facilitador de la transfección, en el que dicho polipéptido, cuando se expresa, conserva inmunogenicidad y, cuando se incorpora a una composición inmunogénica y se administra a un ser humano, proporciona protección sin inducir enfermedad potenciada tras la infección posterior del ser humano con patógeno *Neisseria* sp., tal como *N. meningitidis*. Se conocen en la técnica agentes facilitadores de la transfección e incluyen bupivacaína y otros anestésicos locales (por ejemplo, véase Patente de Estados Unidos N° 5.739.118) y poliaminas catiónicas (como se ha publicado en la Solicitud de Patente Internacional WO 96/10038).

### Sistemas de expresión bacteriana y plásmidos

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

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

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

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

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

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

TABLA II

| Actividad BC de anti-sOMP contra diferentes cepas de <i>N. meningitidis</i> |         |      |       |      |        |              |        |
|---|---------|------|-------|------|--------|--------------|--------|
| Anti-suero Semana 6   | H44/76  | 5315 | H355  | M982 | 880049 | 8529*        | NMB    |
| Serosubtipo   | P1.7,16 | P1.5 | P1.15 | P1.9 | P1.4   | P1.3         | P1.5,2 |
| sOMP H44/76 25 µg QS-21 20 µg   | 1.000   | < 50 | < 50  | < 50 | < 50   | 980          | < 50   |
| sOMP 5315 25 µg QS-21 20 µg   | 50      | < 50 | <50   | < 50 | < 50   | 2170         | < 50   |
| sOMP H355 25 µg QS-21 20 µg   | < 50    | < 50 | 450   | < 50 | < 50   | 860          | < 50   |
| sOMP M982 25 µg QS-21 20 µg   | 92      | < 50 | < 50  | 300  | < 50   | 1100         | < 50   |
| sOMP 880049 25 µg QS-21 20 µg   | 50      | < 50 | < 50  | < 50 | < 50   | 1190         | < 50   |
| sOMP 8529 25 µg QS-21 20 µg   | 1.000   | < 50 | 450   | 50   | 215    | >4050 (81,7) | < 50   |



(continuación)

| Actividad BC de anti-sOMP contra diferentes cepas de <i>N. meningitidis</i> |      |      |      |      |      |              |     |
|---|------|------|------|------|------|--------------|-----|
| sOMP 2996 25 µg QS-21 20 µg   | < 50 | < 50 | < 50 | < 50 | < 50 | 790          | 148 |
| Suero de control de célula completa 25 µg 3DMPL 25 µg                       | 450  | 50   | 100  | 500  | 150  | >1350 (66,0) | 952 |

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

#### Cepas y condiciones de cultivo

Se sembró en estrías la cepa 8529 *N. meningitidis* de un frasco congelado en una placa GC. (La cepa meningocócica 8529 se recibió de The RIVM, Bilthoven, Países Bajos). La placa se incubó a 36 C/CO<sub>2</sub> 5 % durante 7,5 h. Se usaron varias colonias para inocular un matraz que contenía 50 ml de medio de Frantz modificado + complemento de GC. El matraz se incubó en un agitador al aire a 36 °C y se agitó a 200 RPM durante 4,5 h. Se usaron 5 ml para inocular un matraz de Fernbach que contenía 450 ml de medio Frantz modificado + complemento de GC. El matraz se incubó en un agitador al aire a 36 °C y se agitó a 100 RPM durante 11 h. Se usaron los 450 ml para inocular 8,5 l de medio de Franz modificado + complemento de GC en un fermentador de 10 l.

Composición del medio de Franz modificado:

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

(YE soln. 25 % dializado frente a 5 volúmenes de dH<sub>2</sub>O durante una noche, después esterilizado por autoclave)

Complemento de GC 100X, esterilización por filtrado

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

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

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

Se suspendieron 100 g de peso húmedo de las células, hasta un volumen cinco veces el peso húmedo, con HEPES-NaOH 10 mM, pH 7,4, Na<sub>2</sub>EDTA 1 mM y se lisaron por pase a través de un microfluidificador 110Y equipado con una cámara a ~124,07 Mpa. El lisado celular se clasificó y la envoltura celular se aisló por centrifugación a 300.000 x g durante 1 hora a 10 °C. Las envolturas celulares se lavaron 2X con el mismo tampón por suspensión con un homogeneizador seguido de centrifugación como anteriormente. Las envolturas celulares se extrajeron después con 320 ml de Triton X-100 1 % (p/v) en HEPES-NaOH 10 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 1 mM. En referencia a la Tabla III posterior, los resultados de la extracción con detergente diferencial secuencial usando Triton X-100 y Zwittergent 3-14 seguido de inmunización de ratones, permitió a los inventores determinar que los extractos de Triton extraían óptimamente el candidato o los candidatos de interés. Este extracto de Triton X-100, que inducía respuestas de anticuerpos bactericidas contra 4 de las cinco cepas enumeradas en la tabla III, se fraccionó después por isoelectroenfoque preparatorio (IEF) en una unidad BioRad Rotophor. Las concentraciones de anfolito fueron del 1 %, pH 3-10, mezclado con 1 %, pH 4-6. Como se muestra en la Tabla III, se ha descubierto que varias fracciones

5 inducen una respuesta bactericida heteróloga. Las fracciones obtenidas de IEF, que se centraron en el intervalo de pH 5,5-7,0, indujeron una respuesta heteróloga a la mayoría de las cepas como se determina por el ensayo bactericida. Las fracciones de IEF agrupadas se concentraron y se retiraron los anfolitos por precipitación con etanol. Se consiguió una purificación adicional adsorbiendo algunas de las proteínas obtenidas en el intervalo de pH de aproximadamente 5,5-7,8 en una columna de intercambio aniónico y comparando la actividad bactericida obtenida de inmunizar a los ratones con las proteínas adsorbidas y no adsorbidas. En referencia de nuevo a la Tabla II, aunque muchas proteínas se adsorbieron en la resina de intercambio aniónico, las proteínas que no se adsorbieron por la columna indujeron más anticuerpos bactericidas heterólogos.

TABLA III

|   |                               | CB <sub>50</sub> de la cepa diana |        |      |      |      |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|--------|------|------|------|
| Procedimiento   | Fracción                      | H44/76                            | 880049 | H355 | 539* | M982 |
| sOMP sin LOS  |                               | 1.000                             | 215    | 450  | NC   | 50   |
| Detergente<br>Extracciones  | Extracto citoplasmático       | 200                               | NT     | NT   | NT   | NT   |
|   | TX-100                        | >800                              | >800   | >800 | >800 | <25  |
|   | Zwittergent 3-12              | 400                               | >25    | 100  | 400  | <25  |
|   | Zwittergent 3-14              | <25                               | NT     | NT   | NT   | NT   |
|   | Zw.3-14 + NaCl                | <25                               | NT     | NT   | NT   | NT   |
|   | Sarcosilo                     | <25                               | NT     | NT   | NT   | NT   |
|   | Zw.3-14 + calor               | <25                               | NT     | NT   | NT   | NT   |
| IEF<br>Preparatorio   | Fracciones 1-3 (pH 2,3-3,9)   | 50                                | NT     | NT   | NT   | NT   |
|   | Fracción 4 (pH 4,1)           | >800                              | <25    | 100  | <25  | NT   |
|   | Fracción 5 (pH 4,3)           | >800                              | <25    | 100  | 200  | NT   |
|   | Fracción 6 (pH 4,5)           | 400                               | NT     | NT   | NT   | NT   |
|   | Fracción 7 (pH 4,8)           | <25                               | NT     | NT   | NT   | NT   |
|   | Fracciones 8-9 (pH 5,0-5,3)   | <25                               | NT     | NT   | NT   | NT   |
|   | Fracciones 10-17 (pH 5,5-7,8) | >800                              | 200    | <800 | <800 | NT   |
| Intercambio<br>aniónico   | Adsorbida                     | 400                               | NT     | 100  | 100  | NT   |
|   | No adsorbida                  | >6.400                            | NT     | <800 | <800 | NT   |
| NT: no ensayado   |                               |                                   |        |      |      |      |
| *El aislado clínico 539 es una cepa homóloga de 8529, aislada del mismo brote |                               |                                   |        |      |      |      |

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

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

20 Aunque la ORF 4431 fue la proteína más predominante identificada en las fracciones, los anticuerpos de ratón para

4431 lipídado recombinante no fueron bactericidas y no proporcionaron una respuesta protectora en un modelo animal. El análisis adicional de ORF 5136 está en progreso.

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

## 5 Procedimientos de inmunogenicidad:

### Preparación de antisueros:

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

### Ensayo bactericida:

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

### Procedimientos usados para identificar la proteína 2086:

#### Escisión de bromuro de cianógeno y secuenciación directa de fragmentos:

20 Escisión con bromuro de cianógeno de la Fracción No adsorbida por Intercambio Aniónico (AEUF). La AEUF se precipitó con etanol frío al 90 % y se solubilizó con bromuro de cianógeno 10 mg/ml en ácido fórmico al 70 % hasta una concentración de proteínas de 1 mg/ml. La reacción se realizó durante una noche a temperatura ambiente en la oscuridad. Los productos escindidos se secaron por vacío rápido, y el sedimento se solubilizó con HE/TX-100 reducido al 0,1 %. Se usó SDS-PAGE seguido de secuenciación de aminoácidos N terminal para identificar los componentes de esta fracción.

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

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

#### Secuenciación de aminoácidos N terminal:

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

## 50 EM-CL/EM

Las muestras de proteínas purificadas por IEF se analizaron por electroforesis en gel de poliacrilamida-SDS. Las proteínas se visualizaron por tinción con azul de Coomassie, y las bandas de interés se escindieron manualmente, después se redujeron, se alquilaron y se digirieron con tripsina (Promega, Madison, WI) *in situ* usando un robot de

digestión trípica en gel automático (1). Después de la digestión, los extractos peptídicos se concentraron hasta un volumen final de 10-20 µl usando un Concentrador Savant Speed Vac (ThermoQuest, Holdbrook, NY).

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

#### **Espectrometría de masas-HPLC microcapilar:**

Se separaron péptidos extraídos de productos de digestión en gel por el sistema de HPLC de microelectropulverización usando un gradiente de 50 minutos de disolvente B 0-50 % (A: HOAC 0,1 M, B: MeCN al 90 %/HOAC 0,1 M). Se realizaron análisis de péptidos en un espectrómetro de masas de trampa iónica Finnigan LCQ (ThermoQuest, San Jose, CA) actuando a una tensión de pulverización de 1,5 kV, y usando una temperatura de capilar caliente de 150 °C. Los datos se adquirieron en modo EM/EM automático usando el programa informático de adquisición de datos proporcionado con el instrumento. El procedimiento de adquisición incluía 1 exploración de EM (375-1200 m/z) seguido de exploración EM/EM de los tres iones más abundantes en la exploración de EM. Se emplearon las funciones de exclusión dinámica y exclusión de isótopos para aumentar el número de iones peptídicos que se analizaban (ajustes: 4 uma = anchura de exclusión, 3 min = duración de la exclusión, 30 s = duración pre-exclusión, 3 uma = anchura de exclusión de isótopos). Se realizó análisis automático de los datos EM/EM usando el algoritmo informático SEQUEST incorporado en el paquete de análisis de datos Finnigan Bioworks (ThermoQuest, San Jose, CA) usando la base de datos de proteínas derivada del genoma completa de *N. meningitidis* (de Sanger). Los resultados del estudio se ilustran en la FIG. 3.

#### **Ejemplo 2**

##### **Clonación de P2086 lipidado recombinante (rLP2086):**

##### **A.) Secuencia líder nativa:**

##### **Materiales de partida:**

El gen de ORF 2086 se amplificó por PCR de un aislado clínico de una cepa de *Neisseria meningitidis* de serogrupo B designada 8529. El serogrupo, serotipo y serosubtipo de esta cepa se muestran entre paréntesis; 8529 (B:15, P1:7b,3). Esta cepa meningocócica se recibió del RIVM, Bilthoven, Países Bajos. La secuencia génica de la proteína 2086 madura de la cepa meningocócica 8529 se proporciona en el presente documento como SEQ ID NO: 212.

##### **Amplificación por PCR y estrategia de clonación:**

Una inspección visual de ORF 2086 indicó que este gen tenía una secuencia señal de lipoproteína potencial. El análisis adicional usando un algoritmo de Lipoproteína de Modelo de Markov oculto patentado confirmó que ORF 2086 contenía una secuencia señal de lipoproteínas. Para expresar de forma recombinante P2086 en una conformación más de tipo nativo, se diseñaron cebadores oligonucleotídicos para amplificar el gen de longitud completa con la secuencia señal de lipoproteína intacta y se basaron en un análisis de la secuencia de Sanger para *N. meningitidis* A ORF 2086, (cebador 5' CT ATT CTG CAT ATG ACT AGG AGC y cebador 3' - GCGC GGATCC TTA CTG CTT GGC GGC AAG ACC), que son SEQ ID NO 304 (Compuesto N° 4624) y SEQ ID NO 303 (Compuesto N° 4623), respectivamente (véase también Tabla IV en el presente documento). El gen 2086 gene se amplificó por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) [termociclador ABI 2400, Applied Biosystems, Foster City, CA] de la cepa *N. meningitidis* 8529. El producto amplificado de tamaño correcto se ligó y clonó en pCR2.1-TOPO (Invitrogen). El ADN plasmídico se digirió por restricción con NdeI y BamHI, se purificó en gel y se ligó en el vector pET-27b(+) (Novagen).

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

TABLA IV: CEBADORES

| SEQ ID NO.<br>(Compuesto<br>Nº) | Cebador | Secuencia  | Sitios de<br>restricción |
|---------------------------------|---------|--|--------------------------|
| 303 (4623)                      | Inverso | <b>GCGCGGATCCTTACTGCTTGGCGGCAAGACC</b>   | BamHI                    |
| 304 (4624)                      | Directo | CTATTCTGCATATGACTAGGAGC  | NdeI                     |
| 305 (4625)                      | Directo | AGCAGCGGAGGCGGCGGTGTC  |                          |
| 306 (5005)                      | Directo | TGCCGATGCACTAACC GCACC   |                          |
| 307 (5007)                      | Inverso | CGTTTCGCAACCATCTTCCCG  |                          |
| 308 (5135)                      | Inverso | <b>GAGATCTCACTCACTCATTACTGCTTGGC<br/>GGCAAGACCGATATG</b>                               | BglII                    |
| 309 (5658)                      | Directo | GCGGATCCAGCGGAGGGGGTGGTGTCCGC  | BamHI                    |
| 310 (5660)                      | Inverso | <b>GCGCATGCTTACTGCTTGGCGGCAAGACC<br/>GATATG</b>  | SphI                     |
| 311 (6385)                      | Directo | GCGGATCCAGCGGAGGCGGCGGAAGC   | BamHI                    |
| 312 (6406)                      | Directo | <b>GCGCAGATCTCATATGAGCAGCGGAGGGG<br/>GTGGTGTCCGCCGAYATWGGTGC GG<br/>CTTGCCG</b>        | BglII y NdeI             |
| 313 (6470)                      | Directo | CTATTCTGCGTATGACTAG  |                          |
| 314 (6472)                      | Inverso | GTCCGAACGGTAAATTATCGTG   |                          |
| 315 (6473)                      | Directo | GCGGATCCAGCGGAGGCGGCGGTGTCCGC  | BamHI                    |
| 316 (6474)                      | Directo | <b>GAGATCTCATATGAGCAGCGGAGGCGGCG<br/>GAAGC</b>   | BglII y NdeI             |
| 317 (6495)                      | Directo | GACAGCCTGATAAACC   |                          |
| 318 (6496)                      | Inverso | GATGCCGATTTCTGTAACC  |                          |
| 319 (6543)                      | Inverso | GCGCATGCCTACTGTTTGCCGCGATG   | SphI                     |
| 320 (6605)                      | Inverso | <b>GAGATCTCACTCACTCACTACTGTTTGCC<br/>GGCGATGCCGATTTT</b>                               | BglII                    |
| 321 (6721)                      | Directo | <b>GCGCAGATCTCATATGAGCAGCGGAGGCG<br/>GCGGAAGCGGAGGCGGCGGTGTACCGCC<br/>GACATAGGCACG</b> | BglII y NdeI             |

**Expresión de lipoproteínas de rLP2086 utilizando secuencia líder nativa:**

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

post-inducida como se describe y se analiza en SDS-PAGE (Véase FIG. 4).

#### **Purificación de rLP2086:**

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

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

#### **Procedimientos de purificación:**

Se resuspendieron sedimentos congelados de células BLR DE3 pLysS que expresaban P2086 en HEPES-NaOH 10 mM/EDTA 1 mM/inhibidor de proteasa Pefabloc SC 1 µg/ml (Roche) pH 7,4 (HEP) a 20 ml/g de peso celular húmedo y se lisó por microfluidificador (Microfluidics Corporation Modelo 110Y). El lisado celular se centrifugó a 150.000 x g durante una hora. El sedimento se lavó dos veces con HEP y se centrifugó dos veces, y el sedimento de membrana resultante se congeló durante una noche. El sedimento se solubilizó con HEPES-NaOH 10 mM/MgCl<sub>2</sub> 1 mM/TX-100 1 % pH 7,4 durante 30 minutos, seguido de centrifugación a 150.000 x g durante 30 minutos. Esto se repitió tres veces. El sedimento de membrana se lavó como anteriormente dos veces con Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM/Zwittergent 3-12 1 %, pH 8, seguido de dos lavados cada uno de Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM/Zwittergent 3-12 1 % pH 8, y Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM/Zwittergent 3-14 1 %/NaCl 0,5 M pH 8.

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

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

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

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

#### **Procedimientos de inmunogenicidad:**

##### **Preparación de antisueros:**

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

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

Se diluyeron suspensiones de células completas de *N. meningitidis* hasta una densidad óptica de 0,1 a 620 nm en fosfato 0,01 M estéril, NaCl 0,137 M, KCl 0,002 M (PBS). A partir de esta suspensión, se añadieron 0,1 ml a cada

5 pocillo de placas Nunc Bac T de 96 pocillos (Cat. N° 2-69620). Las células se secaron en las placas a temperatura ambiente durante tres días, después se cubrieron, se invirtieron y se almacenaron a 4 °C. Las placas se lavaron tres veces con tampón de lavado (Tris-HCl 0,01 M, NaCl/KCl 0,139 M, dodecilmoli(oxietilenglicoléter) 0,1 % n=23 (Brij-35®, disponible de ICI Americas, Inc., Wilmington, Delaware), pH 7,0-7,4). Se prepararon diluciones de antiseros en PBS, Tween-20 0,05 %/Azida y se transfirieron 0,1 ml a las placas revestidas. Las placas se incubaron durante dos horas a 37 °C. Las placas se lavaron tres veces en tampón de lavado. Se diluyó AP anti-IgG de ratón de cabra (Southern Biotech) a 1:1500 en PBS/Tween-20 0,05 %, se añadieron 0,1 ml a cada pocillo, y se incubaron las placas a 37 °C durante dos horas. Las placas se lavaron (como anteriormente). Se preparó solución de sustrato diluyendo *p*-nitrofenil fosfato (Sigma) en dietanolamina 1 M/MgCl<sub>2</sub> 0,5 mM hasta 1 mg/ml. Se añadió sustrato a la placa a 0,1 ml por pocillo y se incubó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se detuvo con 5 µl/pocillo de NaOH 3 N y las placas se leyeron a 405 nm con una referencia de 690 nm.

**B.) Secuencia Líder P4:**

**Amplificación por PCR y Estrategia de Clonación:**

15 Para optimizar la expresión de rLP2086, el gen 2086 se clonó detrás de la secuencia señal P4 de *Haemophilus influenzae* no tipificable (Green y col., 1991). Se enumeran cebadores utilizados para la clonación de lipoproteínas en la Tabla IV y se identifican por los números de compuesto: 5658, 5660, 6473, 6543 y 6385. Se amplificó ORF 2086 de la cepa 8529 de *N. meningitidis* B usando cebadores con los siguientes números de compuesto 5658 y 5660. Se amplificó ORF 2086 de la cepa CDC 1573 del serogrupo B de *N. meningitidis* usando cebadores con los siguientes números de compuestos 6385 y 5660. Se amplificó ORF 2086 de la cepa 2996 del serogrupo B de *N. meningitidis* usando cebadores con los siguientes números de compuesto 6473 y 6543. Los cebadores N terminales (5') se diseñaron para ser homólogos de la región madura del gen 2086 (comenzando en el resto de serina en la posición de aminoácido 3 justo cadena abajo de la cisteína). El sitio de restricción BamHI (GGATTC) se incorporó en el extremo 5' de cada cebador N terminal y dio como resultado la inserción de un resto de glicina en la proteína madura en la posición de aminoácido 2. Los cebadores C terminales (3') se diseñaron para ser homólogos del extremo C terminal del gen 2086 e incluyó el codón de Parada así como un sitio SphI para fines de clonación. El fragmento amplificado de cada cepa de *N. meningitidis* B se clonó en un vector intermedio y se exploró por análisis de secuencia.

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

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

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

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

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

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

**Ejemplo 3**

**Genética del desarrollo para proteína 2086 madura no lipitada:**

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

55 **Amplificación génica por PCR de la ORF 2086:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

El gen 2086 se amplificó por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) [AmpliAq y termociclador ABI 2400, Applied Biosystems, Foster City, CA] a partir de ADN cromosómico derivado de la cepa meningocócica 8529. La amplificación por PCR del gen 2086 utilizó dos cebadores oligonucleotídicos en cada reacción identificada por los números de compuesto 6474 y 5135 (SEQ ID NO: 316 y 318, respectivamente). El producto de PCR 2086 amplificado se clonó directamente en el vector de clonación TOPO-PCR2.1 y se seleccionó en agar de Caldo de Cultivo Terrific complementado con ampicilina 100 µg/ml y X-Gal 20 µg/ml. Se seleccionaron y cultivaron colonias blancas. Se preparó ADN plasmídico usando un kit de miniprep Qiagen y los plásmidos se exploraron con respecto al inserto de fragmento de PCR. Se sometieron plásmidos de inserto de PCR a secuenciación de ADN (química Big Dye en un secuenciador ABI377, Applied Biosystems, Foster City, CA).

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

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

#### **Producción de proteína 2086 no lipidada:**

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



**Mutagénesis de genes no lipidados 2086**

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

**5 Purificación de rP2086T7 no lipidada:**

Se lisaron células *E. coli* BLR(DE3)pLysS que expresaban rP2086T7 no lipidada por microfluidificador en HEPES-NaOH 10 mM/EDTA 5 mM/Pefabloc SC 1 mM pH 7,4. El lisado celular se centrifugó después a 18.000 x g durante 30 minutos. El sedimento de cuerpos de inclusión se lavó tres veces con Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM/Triton X-100 1 % pH 8 seguido de centrifugación cada vez a 24.000 x g durante 30 minutos. El sedimento de cuerpos de inclusión se lavó después dos veces con Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM/Zwittergent 3-14 1 % pH 8 seguido de centrifugación cada vez a 24.000 x g durante 15 minutos. El sedimento de cuerpos de inclusión se solubilizó después con Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM/Urea 4 M pH 8 durante dos horas seguido de centrifugación para retirar el material insoluble. El sobrenadante (rP2086T7 solubilizado) se repartió en cuatro muestras iguales. Una muestra se ajustó a Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM/NaCl 250 mM/Urea 2 M pH 8 (sin detergente), una se ajustó a Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM/NaCl 250 mM/Urea 2 M/Triton X-100 hidrogenado 1 % pH 8 (TX-100), una se ajustó a Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM/NaCl 250 mM/Urea 2 M/Zwittergent 3-12 1 % pH 8 (Z3-12) y una se ajustó a Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM/NaCl 250 mM/Urea 2 M/Zwittergent 3-14 1 % pH 8 (Z3-14) usando soluciones madre. Para retirar la urea, las muestras se dializaron hasta su compleción frente al tampón respectivo que no contenía urea. Las muestras se dializaron después hasta su compleción frente al tampón respectivo que no contenía urea y NaCl 60 mM para reducir la concentración de NaCl. Se retiró el material insoluble por centrifugación a 2.000 x g durante 15 minutos, y el sobrenadante resultante (rP2086T7 replegada) se usó para experimentos adicionales. Se descubrió que la homogeneidad de rP2086T7 era del 91-95 % como se determinó usando SDS-PAGE teñido con Coomassie y densitometría por láser.

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

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

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

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

**Ejemplo 4****30 Desarrollo de clones quiméricos de ORF 2086**

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

**40 Materiales y Procedimientos:**

Se purificó ADN cromosómico de las cepas 8529 y 2996 y se usó como un molde para amplificación por PCR del gen 2086 quimérico. Se usaron cebadores de PCR con los números de compuestos 6721 y 5135 (SEQ ID NO: 321 y 308, respectivamente) para amplificar el gen 2086 quimérico de la cepa 8529 y se usaron cebadores de PCR con los números de compuestos 6721 y 6605 (SEQ ID NO 321 y 320, respectivamente) para amplificar el gen 2086 quimérico de la cepa 2996. Los productos de PCR se clonaron directamente en el vector PCR2.1 TOPO de Invitrogen y después se exploraron por análisis de secuencia de ADN para identificar un gen 2086 quimérico intacto. Ese gen se escindió después del vector PCR2.1 con BglIII y el fragmento de BglIII se insertó en el sitio BamHI del

plásmido pET9a. Se exploraron insertos plasmídicos con respecto a la orientación apropiada y después se sometieron a una digestión con NdeI. Los fragmentos de NdeI lineales se auto-ligaron para conseguir la delección de un fragmento de NdeI pequeño que contenía la secuencia de marcador T7 a la que contribuía el vector pET9a. Esta delección une directamente el promotor T7 con el extremo 5' del gen 2086 quimérico. El plásmido con NdeI suprimido se transformó en la cepa de *E. coli* BL21(DE3) y se exploraron colonias resistentes a kanamicina con respecto a expresión de proteína 2086 quimérica con inducción de IPTG.

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

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

### Ejemplo 5

#### Exploración por PCR de 2086 de cepas de *N. meningitidis*:

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

La identificación por PCR inicial de ORF 2086 utilizó cebadores enumerados en la Tabla IV (véase Ejemplo 2 anterior) identificados por los números de compuesto: 4623, 4624 y 4625 (SEQ ID NO 303, 304 y 305, respectivamente). Estos cebadores se diseñaron basándose en la secuencia del serogrupo A de *N. meningitidis* de Sanger. Para facilitar la exploración de un gran número de cepas, se diseñaron cebadores internos para el gen 2086. Se exploró un total de 88 cepas de *N. meningitidis* por PCR con los cebadores de 2086 internos de nuevo diseño identificados por los números de compuesto 5005 y 5007 (SEQ ID NO: 306 y 307). Con estos cebadores los solicitantes fueron capaces de identificar el gen 2086 de 63 de las 88 cepas de *N. meningitidis* (~70 %), (véase Tabla VI-A).

Se examinaron y alinearon regiones expandidas que rodeaban al gen 2086 en la secuencia del serogrupo A de *N. meningitidis* de Sanger y la secuencia del serogrupo B de *N. meningitidis* de TIGR. Los cebadores se diseñaron para corresponder a las regiones cadena arriba y cadena abajo del gen 2086. El fin era utilizar estos cebadores para amplificar genes 2086 mayores de longitud completa de una diversidad de cepas de *N. meningitidis* para comparación de secuencias. La amplificación por PCR de una cepa (6557), usando los Compuestos N° 6470 y 6472 (SEQ ID NO: 313 y 314, respectivamente), dio como resultado un bajo rendimiento de producto. El producto amplificado de la cepa 6557 se clonó y se envió el ADN plasmídico para análisis de secuencia. Los resultados indicaron un nuevo tipo de gen 2086 con mayor variabilidad de secuencia de lo que se había visto previamente. El gen 2086 de la cepa 6557 fue ~75 % idéntico al nivel de aminoácidos de las otras cepas secuenciadas. Resulta interesante que la cepa 6557 fue una del 30 % de las cepas que había dado resultado negativo previamente por exploración por PCR de 2086 descrita anteriormente.

Se diseñaron cebadores internos específicos para las regiones variables C terminales dentro de la cepa 6557. Estos cebadores se usaron para explorar con respecto al gen 2086 más variable en el ~30 % de cepas que habían dado resultado negativo previamente por exploración por PCR de 2086. Todas las cepas de *N. meningitidis* disponibles (n=88) se exploraron por PCR con estos cebadores 2086 internos de nueva identificación (identificados por los números de compuestos 6495 y 6496; SEQ ID NO: 159 y 160, respectivamente). Solamente el ~30 % de las cepas *N. meningitidis* que habían dado resultado negativo previamente por PCR para 2086 fueron positivas para PCR en esta exploración. El conjunto de genes amplificados a partir de las cepas previamente negativas para PCR (~30 %) debería representar un nuevo tipo de gen 2086 o una segunda familia de genes 2086 y se designan en el presente documento Subfamilia A 2086. El conjunto de genes 2086 amplificados a partir del ~70 % de las cepas con los cebadores derivados de 8529 se designa en el presente documento Subfamilia B.

La Subfamilia A de los genes 2086 se ejemplifica por la SEQ ID NO: 1-173 de números impares sin limitación. La Subfamilia B de los genes 2086 se ejemplifica, sin limitación, por las SEQ ID NO: 175-251 de números impares.

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

**TABLA VI-A**

| <b>Cepa</b> | <b>Serosubtipo</b>         | <b>Fuente</b> |
|-------------|----------------------------|---------------|
| M97 251854  | B:4z, PI:4                 | MPHL          |
| M98 250622  | B:2b, PI:10                | MPHL          |
| M98 250572  | B:2b, PI:10                | MPHL          |
| M98 250771  | B:4z, PI.22,14             | MPHL          |
| M98 250732  | B:4z, PI.22,14a            | MPHL          |
| M98 250809  | B:15, PI:7,16              | MPHL          |
| M97 252697  | B:1, PI:6, P1.18,25        | MPHL          |
| M97 252988  | B:4, PI:6, P1.18,25,6      | MPHL          |
| M97 252976  | B:4, PI:6, P1.18,25        | MPHL          |
| M97 252153  | B:4, PI:6, P1.18,25        | MPHL          |
| M97 253248  | B:15,PI:7, NT, 16          | MPHL          |
| CDC1610     | P1:NT 4(15), P1.18-7,16-14 | CDC           |
| CDC1521     | P1.6,3 2b(4)               | CDC           |
| CDC1034     | P1.7 4(15)                 | CDC           |
| L8          | P1.7,1 15(4)               | Walter Reed   |
| CDC1492     | P1.7,1 4(15)               | CDC           |
| 870446      | P1.12a,13                  | RIVM          |
| CDC2369     | P1.(9),14                  | CDC           |
| 6557        | P1.(9),14, P1.22a,14a      | RIVM          |
| 2996        | P1.5,2, P1.5a,2c           | RIVM          |
| NmB         | P1.5,2, P1.5a,2c           | UIOWA         |
| L3          | P1.5,2                     | Walter Reed   |
| B16B6       | P1.5,2                     | RIVM          |
| CDC1135     |                            | CDC           |
| L5          | P1.NT, P1.21-6,1           | Walter Reed   |
| L4          | P1.21,16                   | Walter Reed   |
| W135        |                            | Walter Reed   |
| C11         | C:16, P1.7,1               | CDC           |
| Y           |                            | Walter Reed   |

**TABLA VI-B**

| <b>Cepa</b> | <b>Serosubtipo</b> | <b>Fuente</b> |
|-------------|--------------------|---------------|
| M98 250670  | B:1, PI:4          | MPHL          |
| M98 250024  | B:1, PI:4          | MPHL          |
| M97 253524  | B:1, PI:4          | MPHL          |
| M97 252060  | B:1, PI:4          | MPHL          |
| M97 251870  | B:4z, PI:4         | MPHL          |
| M97 251836  | B:4z, PI:4         | MPHL          |
| M97 251830  | B:4z, PI:4         | MPHL          |
| M97 251905  | B:4z, PI:4         | MPHL          |
| M97 251898  | B:4z, PI:4         | MPHL          |
| M97 251885  | B:4z, PI:4         | MPHL          |
| M97 251876  | B:4z, PI:4         | MPHL          |
| M97 251994  | B:4z, PI:4         | MPHL          |
| M97 251985  | B:4z, PI:4         | MPHL          |
| M97 251957  | B:4z, PI:4         | MPHL          |
| M97 251926  | B:4z, PI:4         | MPHL          |

(continuación)

| <b>Cepa</b> | <b>Serosubtipo</b>    | <b>Fuente</b> |
|-------------|-----------------------|---------------|
| M97 252045  | B:4z, PI:4            | MPHL          |
| M97 252038  | B:4z, PI:4            | MPHL          |
| M97 252026  | B:4z, PI:4            | MPHL          |
| M97 252010  | B:4z, PI:4            | MPHL          |
| M97 252098  | B:4z, PI:4            | MPHL          |
| M97 252083  | B:4z, PI:4            | MPHL          |
| M97 252078  | B:4z, PI:4            | MPHL          |
| M98 250735  | B:4z, PI:15           | MPHL          |
| M98 250797  | B:4z, PI:15           | MPHL          |
| M98 250768  | B:4z, PI:15           | MPHL          |
| M98 250716  | B:2b, PI:10           | MPHL          |
| M98 250699  | B:4z,PI:10            | MPHL          |
| M98 250393  | B:4z,PI:10            | MPHL          |
| M98 250173  | B:4z,PI:10            | MPHL          |
| M97 253462  | B:4z, PI:14           | MPHL          |
| M98 250762  | B:15, PI:7,16         | MPHL          |
| M98 250610  | B:15, PI:7,16         | MPHL          |
| M98 250626  | B:15, PI:7,16         | MPHL          |
| M97 250571  | B:15, PI:16           | MPHL          |
| M97 252097  | B:15, PI:16, PI.7b,16 | MPHL          |
| M97 253092  | B:1, PI:6             | MPHL          |
| M97 252029  | B:15,PI:7, NT         | MPHL          |
| M97 251875  | B:15,PI:7, NT         | MPHL          |
| CDC1127     | PI.7,16 4(15)         | CDC           |
| CDC982      | PI.7,16 4(15)         | CDC           |
| CDC1359     | PI.7,16 4(15)         | CDC           |
| CDC798      | PI.7,16 15(4)         | CDC           |
| CDC1078     | PI.7,16 15(4)         | CDC           |
| CDC1614     | PI.7,16 15(4)         | CDC           |
| CDC1658     | PI.7,16 15(4)         | CDC           |
| H44/76      | PI.7,16 15(4)         | RIVM          |
| CDC1985     | P1.7,13 4(15)         | CDC           |
| L6          | P1.7,1 ?(4)           | Walter Reed   |
| CDC1573     | P1.7,1 4(15)          | CDC           |
| L7          | P1.7,(9),1            | Walter Reed   |
| CDC937      | P1.7,3, P1.7b,3       | CDC           |
| 8529        | P1.7,3, P1.7b,3       | RIVM          |
| 880049      | P1.7b,4               | RIVM          |
| CDC2367     | P1.15 4(15)           | CDC           |
| H355        | P1.19,15              | RIVM          |
| CDC1343     | P1.14 4(15)           | CDC           |
| M982        | P1.22,9               | RIVM          |
| 870227      | P1.5c,10              | RIVM          |
| B40         | P1.5c,10              | RIVM          |
| 5315        | P1.5c,10              | RIVM          |
| CDC983      | P1.5,2                | CDC           |
| CDC852      | P1.5,2                | CDC           |

(continuación)

| Cepa | Serosubtipo  | Fuente |
|------|--------------|--------|
| 6940 | P1.18,25 (6) | RIVM   |
| A4   |              |        |

Otras cepas están fácilmente disponibles como aislados de individuos infectados.

**Ejemplo 6**

**Reactividad de antisuero rLP2086 contra cepas meningocócicas:**

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

10

**TABLA VII**

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

**Ejemplo 7**

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

15

**TABLA VIII**

| Sumario de Construcción de r2086 |          |        |           |                   |        |                                 |
|----------------------------------|----------|--------|-----------|-------------------|--------|---------------------------------|
| Construcción                     | Promotor | Líder  | Expresión | Extracción        | Vector | % de proteína total             |
| pPX7340                          | T7       | nativo | Coomassie | sarcosilo soluble | pET27b | 2,5 % de lipoproteína procesada |
| pPX7341                          | T7       | P4     | Coomassie | sarcosilo soluble | pET27b | 5 % de lipoproteína procesada   |

(continuación)

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

### Ejemplo 8

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

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

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

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

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

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

Generación de cepas deficientes en PorA – Se clonó el locus cromosómico porA en el plásmido pPX7016 de la cepa 2996. Dentro del plásmido se ha suprimido el promotor de porA, la caja S/D y los primeros 38 codones N terminales

y se ha reemplazado con un casete que expresa KanR autónomo. Los plásmidos se linealizaron con enzimas de restricción y se transformaron de forma natural en las cepas de serosubtipo PI:5,2; PI:9; PI:7,16; PI:15; PI:4; PI:3 y PI:10. Se seleccionaron transformantes resistentes a kanamicina y se exploraron con respecto a la pérdida de PorA por monoclonales específicos de serosubtipo en un ELISA.

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

10 Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas (ELISA) de Células Completas: Se diluyeron suspensiones de células completas de *N. meningitidis* hasta una densidad óptica de 0,1 a 620 nm en fosfato 0,01 M estéril, NaCl 0,137 M, KCl 0,002 M (PBS). A partir de esta suspensión, se añadieron 0,1 ml a cada pocillo de placas de 96 pocillos Nunc Bac T (Cat. N° 2-69620). Las células se secaron en las placas a 37 °C durante una noche, después se cubrieron, se invirtieron y se almacenaron a 4 °C. Las placas se lavaron tres veces con tampón de lavado (Tris-HCl 0,01 M, NaCl/KCl 0,139 M, Brij-35 0,1 %, pH 7,0-7,4). Se prepararon diluciones de antisueros en PBS, Tween-20/Azida 0,05 % y se transfirieron 0,1 ml a las placas recubiertas y se incubaron durante dos horas a 37 °C. Las placas se lavaron tres veces en tampón de lavado. Se diluyó AP anti-IgG de ratón de cabra (Southern Biotech) a 1:1500 en PBS/Tween-20 0,05 %, se añadieron 0,1 ml a cada pocillo, y las placas se incubaron a 37 °C durante dos horas. Las placas se lavaron (como anteriormente). La solución del sustrato se preparó diluyendo *p*-nitrofenil fosfato (Sigma) en dietanolamina a 1 mg/ml. Se añadió sustrato a la placa a 0,1 ml por pocillo y se incubó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se detuvo con 50 ul/pocillo de NaOH 3N y las placas se leyeron a 405 nm con 690 nm de referencia.

25 Inducción de PorA Recombinante: Las cepas BLR(DE3)/pET9a se cultivaron durante una noche a 37 °C en Caldo de Cultivo HySoy (Sheffield Products) complementado con Kan-30 y glucosa al 2 %. Por la mañana se diluyeron los cultivos de una noche 1/20 en Caldo de Cultivo HySoy Kan-30 y glicerol al 1 % y se cultivaron a 37 °C durante 1 hora. Estos cultivos se indujeron mediante la adición de IPTG hasta una concentración final de 1 mM. Los cultivos se dejaron crecer durante 2-3 horas adicionales y después se recogieron.

Purificación de PorA Recombinante: La rPorA se solubilizó de los cuerpos de inclusión de *E. coli* con Urea 8 M, y se replegó por diálisis frente a tampón que no contenía urea. La rPorA replegada se concentró después por diafiltración y se cambió el tampón por columna de G25 en NaPO<sub>4</sub> pH 6. La rPorA dializada se procesó después en una columna de intercambio catiónico (Fractogel S) y se eluyó con NaCl 1 M.

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

**TABLA IX**

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

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

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

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

2 NST = No serosubtipificable

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

Purificación de rLP2086 de Subfamilia A

**TABLA X**

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

5

Purificación de rLP2086 de Subfamilia B

**TABLA XI**

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

10

Procedimiento de Purificación: Todas las variantes se solubilizaron de membranas de *E. coli* con TX-100 (excepción rLP2086-8529 que se solubilizó con Sarcosilo o Urea). Se consiguió purificación adicional con una combinación de intercambio aniónico (TMAE), exclusión por tamaño y/o cromatografía de intercambio catiónico (Fractogel S) en un tampón Tris-HCl o NaPO<sub>4</sub>.

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

15

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

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

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

20

**TABLA XII**

| Cepa diana | Subfamilia de P2086 | Serosubtipo de la cepa diana | Homología de A.A. <sup>a</sup> | Título de ELISA de células completas <sup>b</sup> | Título de CB <sub>50</sub> <sup>c</sup> |
|------------|---------------------|------------------------------|--------------------------------|---|---|
| 539        | B                   | P1.7-2,3                     | 100                            | >1.458.000  | 3.200                                   |
| H44/76     | B                   | P1.7,16                      | 100                            | >1.458.000  | 3.200                                   |
| H355       | B                   | P1.19,15                     | 100                            | >1.458.000  | 3.200                                   |
| CDC937     | B                   | P1.7-2,3-4                   | 100                            | >1.458.000  | >800                                    |
| M97252097  | B                   | P1.7-2,16                    | 100                            | >1.458.000  | >800                                    |
| 870227     | B                   | P1.5-2,10                    | 100                            | >1.458.000  | <25                                     |
| 6940       | B                   | P1.18,25,6                   | 97                             | 900.162   | >800                                    |



(continuación)

| Cepa diana | Subfamilia de P2086 | Serosubtipo de la cepa diana | Homología de A.A. <sup>a</sup> | Título de ELISA de células completas <sup>b</sup> | Título de CB <sub>50</sub> <sup>c</sup> |
|------------|---------------------|------------------------------|--------------------------------|---|---|
| M982       | B                   | P1.22,9                      | 94                             | 435.909   | 200                                     |
| 880049     | B                   | P1.7-2,4                     | 92                             | 349.912   | 400                                     |
| CDC1573    | B                   | P1.7-1,1                     | 87                             | 102.508   | 25                                      |
| 870446     | A                   | P1.12-1,13                   | 71                             | 389.829   | 800                                     |
| M98250771  | A                   | P1.22,14                     | 62                             | 139.397   | <25                                     |
| NmB        | A                   | P1.5-1,2-2                   | 71                             | <2.000  | <25                                     |

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

- 5
- a Homología de aminoácidos de P2086 en comparación con rLP2086-8529.
- b Títulos de puntos finales expresados como el recíproco de la dilución a absorbancia = 0,1
- c Títulos de CB50 representados como el recíproco de la dilución de antisuero que reduce el recuento de células viables en 50 %. Los sueros de ratón normal de la semana 0 tuvieron títulos de CB50 de <10

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

TABLA XIII

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

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

- a Homología de aminoácidos de P2086 en comparación con rLP2086-2996.
- b Títulos de puntos finales expresados como el recíproco de la dilución a absorbancia = 0,1
- c Títulos bactericidas (CB50) representados como el recíproco de la dilución de antisueros que reduce el recuento de células viables en 50 %. Los sueros de ratón normal de semana 0 tuvieron títulos de CB50 de <10

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

TABLA XIV

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

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

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

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

TABLA XV

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

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

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

b sFa – Subfamilia A, SfB – Subfamilia B

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

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

### Ejemplo 9

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TABLA XVI

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

TABLA XVII

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

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

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

Se han clonado varios genes ORF 2086 y se han expresado de forma recombinante. Se expresaron versiones lipidadas de P2086 de nueve cepas meningocócicas. Estas proteínas recombinantes se han purificado y se han usado para vacunar ratones. Los antisueros resultantes son bactericidas.

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

### Ejemplo 10

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

TABLA XVIII

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

**TABLA XIX**

Variantes de rLP2086 de Subfamilia - Caracterización

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

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

5

**TABLA XX**

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

(continuación)

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

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

**Ejemplo 11**

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

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

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

**BIBLIOGRAFÍA**

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

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



3(5): 186-92.

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

30. Fraser, C. M., S. Casjens, W. M. Huang, G. G. Sutton, R. Clayton, R. Lathigra, O. White, K. A. Ketchum, R. Dodson, E. K. Hickey, M. Gwinn, B. Dougherty, J. F. Tomb, R. D. Fleischmann, D. Richardson, J. Peterson, A. R. Kerlavage, J. Quackenbush, S. Salzberg, M. Hanson, R. van Vugt, N. Palmer, M. D. Adams, J. 31. Gocayne, J. C. Venter, y col. 1997. Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi* [véase comentarios]. *Nature*. 390: 580-6.
- 5
32. Goldschneider, I., E. C. Gotschlich, y M. S. Artenstein. 1969. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *Journal of Experimental Medicine* 129(6): 1307-26.
33. Goldschneider, I., E. C. Gotschlich, y M. S. Artenstein. 1969. Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. *Journal of Experimental Medicine* 129(6): 1327-48.
- 10
34. Gotschlich, E. C., I. Goldschneider, y M. S. Artenstein. 1969. Human immunity to the meningococcus. IV. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers. *Journal of Experimental Medicine* 129(6): 1367-84.
35. Gotschlich, E. C., I. Goldschneider, y M. S. Artenstein. 1969. Human immunity to the meningococcus. V. The effect of immunization with meningococcal group C polysaccharide on the carrier state. *Journal of Experimental Medicine* 129(6): 1385-95.
- 15
36. Hacker, J., G. Blum-Oehler, I. Muhldorfer, y H. Tschape. 1997. Pathogenicity islands of virulent bacteria: structure, function and impact on microbial evolution. *Mol Microbiol*. 23: 1089-97.
37. Hanski, E., y M. Caparon. 1992. Protein F, a fibronectin-binding protein, is an adhesion of the group A streptococcus *Streptococcus pyogenes*. *Proc Natl Acad Sci., USA*. 89: 6172-76.
- 20
38. Hanski, E., P. A. Horwitz, y M. G. Caparon. 1992. Expression of protein F, the fibronectin-binding protein of *Streptococcus pyogenes* JRS4, in heterologous streptococcal and enterococcal strains promotes their adherence to respiratory epithelial cells. *Infect Immun*. 60: 5119-5125.
39. Hernandez-Sanchez, J., J. G. Valadez, J. V. Herrera, C. Ontiveros, y G. Guarneros. 1998. lambda bar minigene-mediated inhibition of protein synthesis involves accumulation of peptidyl-tRNA and starvation for tRNA. *EMBO Journal*. 17: 3758-65.
- 25
40. Huang, T. T., H. Malke, y J. J. Ferretti. 1989. The streptokinase gene of group A streptococci: cloning, expression in *Escherichia coli*, and sequence analysis. *Mol Microbiol*. 3: 197-205.
41. Hynes, W. L., A. R. Dixon, S. L. Walton, y L. J. Aridgides. 2000. The extracellular hyaluronidase gene (*hlyA*) of *Streptococcus pyogenes*. *FEMS Microbiol Lett*. 184: 109-12.
- 30
42. Hynes, W. L., L. Hancock, y J. J. Ferretti. 1995. Analysis of a second bacteriophage hyaluronidase gene from *Streptococcus pyogenes*: evidence for a third hyaluronidase involved in extracellular enzymatic activity. *Infect Immun*. 63: 3015-20.
43. Isberg, R. R., y G. Tran Van Nhieu. 1994. Binding and internalization of microorganisms by integrin receptors. *Trends Microbio*. 2: 10-4.
- 35
44. Jones, K. F., y V. A. Fischetti. 1988. The importance of the location of antibody binding on the M6 protein for opsonization and phagocytosis of group A M6 streptococci. *J Exp Med*. 167: 1114-23.
45. Kihlberg, B. M., M. Collin, A. Olsen, y L. Bjorck. 1999. Protein H, an antiphagocytic surface protein in *Streptococcus pyogenes*. *Infect Immun*. 67: 1708-14.
- 40
46. Koebnik, R. 1995. Proposal for a peptidoglycan-associating alpha-helical motif in the C-terminal regions of some bacterial cell-surface proteins [carta; comentario]. *Molecular Microbiology*. 16: 1269-70.
47. Kuipers, O. P., H. J. Boot, y W. M. de Vos. 1991. Improved site-directed mutagenesis method using PCR. *Nucleic Acids Res*. 19: 4558.
48. Kyte, J., y R. F. Doolittle. 1982. A simple method for displaying the hydropathic character of a protein. *Journal of Molecular Biology* 157: 105-132.
- 45
49. Landt, O., H. P. Grunert, y U. Hahn. 1990. A general method for rapid site-directed mutagenesis using the polymerase chain reaction. *Gene* 96: 125-128.
50. Loessner, M. J., S. Gaeng, y S. Scherer. 1999. Evidence for a holin-like protein gene fully embedded out of frame in the endolysin gene of *Staphylococcus aureus* bacteriophage 187. *J Bacteriol*. 181: 4452-60.
- 50
51. Lukashin, A. V., y M. Borodovsky. 1998. GeneMark.hmm: new solutions for gene finding. *Nucleic Acids Res*. 26: 1107-15.

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

- Savino, M. Scarselli, E. Stomi, P. Zuo, M. Broeker, E. Hundt, B. Knapp, E. Blair, T. Mason, H. Tettelin, D. W. Hood, A. C. Jeffries, N. J. Saunders, D. M. Granoff, J. C. Venter, E. R. Moxon, G. Grandi, y R. Rappuoli. 2000. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science* 287(5459): 1816-20.
- 5 72. Podbielski, A., A. Flosdorff, y J. Weber-Heynemann. 1995. The group A streptococcal virR49 gene controls expression of four structural vir regulon genes. *Infect Immun.* 63: 9-20.
73. Poolman, J. T. 1996. Bacterial outer membrane protein vaccines. The meningococcal example. *Advances in Experimental Medicine & Biology* 397: 73-7.
- 10 74. Proft, T., S. Louise Moffatt, C. J. Berkahn, y J. D. Fraser. 1999. Identification and Characterization of Novel Superantigens from *Streptococcus pyogenes*. *J Exp Med.* 189: 89-102.
75. Pugsley, A. P. 1993. The complete general secretory pathway in gram-negative bacteria. *Microbiol Rev.* 57: 50-108.
76. Quinn, A., K. Ward, V. A. Fischetti, M. Hemric, y M. W. Cunningham. 1998. Immunological relationship between the class I epitope of streptococcal M protein and myosin. *Infect Immun.* 66: 4418-24.
- 15 77. Reda, K. B., V. Kapur, D. Goela, J. G. Lamphear, J. M. Musser, y R. R. Rich. 1996. Phylogenetic distribution of streptococcal superantigen SSA allelic variants provides evidence for horizontal transfer of ssa within *Streptococcus pyogenes*. *Infect Immun.* 64: 1161-5.
78. Sambrook, J., y D. W. Russell. 2001. *Molecular cloning a laboratory manual*, Tercera ed, vol. 3. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York.
- 20 79. Salzberg, S. L., A. L. Delcher, S. Kasif, y O. White. 1998. Microbial gene identification using interpolated Markov models. *Nucleic Acids Res.* 26: 544-8.
80. Saukkonen, K., H. Abdillahi, J. T. Poolman, y M. Leinonen. 1987. Protective efficacy of monoclonal antibodies to class 1 and class 3 outer membrane proteins of *Neisseria meningitidis* B:15:P1.16 in infant rat infection model: new prospects for vaccine development. *Microbial Pathogenesis* 3(4): 261-7.
- 25 81. Sedegah y col. 1994. *Immunology.* 91, 9866-9870.
82. Sonnenberg, M. G., y J. T. Belisle. 1997. Definition of *Mycobacterium tuberculosis* culture filtrate proteins by two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis, N-terminal amino acid sequencing, and electrospray mass spectrometry. *Infect Immun.* 65: 4515-24.
- 30 83. Sonnhammer, E. L., S. R. Eddy, y R. Durbin. 1997. Pfam: a comprehensive database of protein domain families based on seed alignments. *Proteins.* 28: 405-20.
84. Stevens, D. L. 1995. Streptococcal toxic-shock syndrome: spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment. *Emerg Infect Dis.* 1: 69-78.
- 35 85. Stockbauer, K. E., L. Magoun, M. Liu, E. H. Bums, Jr., S. Gubba, S. Renish, X. Pan, S. C. Bodary, E. Baker, J. Coburn, J. M. Leong, y J. M. Musser. 1999. A natural variant of the cysteine protease virulence factor of group A streptococcus with an arginine-glycine-aspartic acid (RGD) motif preferentially binds human integrins alphavbeta3 and alphallbbeta3 *Proc Natl Acad Sci., USA.* 96: 242-7.
- 40 86. Tettelin, H., N. J. Saunders, J. Heidelberg, A. C. Jeffries, K. E. Nelson, J. A. Eisen, K. A. Ketchum, D. W. Hood, J. F. Peden, R. J. Dodson, W. C. Nelson, M. L. Gwinn, R. DeBoy, J. D. Peterson, E. K. Hickey, D. H. Haft, S. L. Salzberg, O. White, R. D. Fleischmann, B. A. Dougherty, T. Mason, A. Ciecko, D. S. Parksey, E. Blair, H. Cittone, E. B. Clark, M. D. Cotton, T. R. Utterback, H. Khouri, H. Qin, J. Vamathevan, J. Gill, V. Scarlato, V. Massignani, M. Pizza, G. Grandi, L. Sun, H. O. Smith, C. M. Fraser, E. R. Moxon, R. Rappuoli, y J. C. Venter. 2000. Complete genome sequence of *Neisseria meningitidis* serogroup B strain MC58. *Science* 287(5459): 1809-15.
- 45 87. Ton-That, H., G. Liu, S. K. Mazmanian, K. F. Faull, y O. Schneewind. 1999. Purification and characterization of sortase, the transpeptidase that cleaves surface proteins of *Staphylococcus aureus* at the LPXTG motif. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 96: 12424-12429.
88. von Heinje, G. 1987. *Sequence Analysis in Molecular Biology.* Academic Press, Nueva York.
- 50 89. Weldingh, K., 1. Rosenkrands, S. Jacobsen, P. B. Rasmussen, M. J. Elhay, y P. Andersen. 1998. Twodimensional electrophoresis for analysis of *Mycobacterium tuberculosis* culture filtrate and purification and characterization of six novel proteins. *Infect Immun.* 66: 3492-500.

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

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

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

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

LISTADO DE SECUENCIAS

- 15 <110> Zlotnick, Gary Fletcher, Leah John, Farley Bernfield, Liesel Zagursky, Robert Metcalf, Benjamin
- <120> Nuevas composiciones inmunogénicas para la prevención y el tratamiento de enfermedad meningocócica
- <130> 38523.000016
- 20 <150> US 60/328.101
- <151> 11-10-2001
- <150> US 60/406.934
- 25 <151> 30-08-2002
- <160> 329
- <170> PatentIn versión 3.1
- 30 <210> 1
- <211> 765
- <212> ADN
- <213> *Neisseria meningitidis*
- 35 <400> 1

ES 2 568 895 T3

|   |     |
|---|-----|
| tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta | 60  |
| accacaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgaogctgga tcagtcogtc | 120 |
| aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc | 180 |
| gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttoga ctttatccgt | 240 |
| caaategaag tggacggaca aaccatcacg ctggcaagcg gcgaatttca aatatacaaa | 300 |
| cagaaccact ccgccgtcgt tgcctacag attgaaaaaa tcaacaacct cgacaaaatc  | 360 |
| gacagcctga taaaccaacg ctcttctctt gtcagcgggt tgggcggaga acataccgcc | 420 |
| ttcaaccaac tgctgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgac  | 480 |
| ccgaacggca ggctgcaact ctccattgat tttacaaaaa aacaggggta cggcagaatc | 540 |
| gaacacctga aaacgcccga gcagaatgac gagcttgct ccgccgaact caaagcagat  | 600 |
| gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact | 660 |
| taccacctcg ccttttccgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag | 720 |
| ataagggaag aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                 | 765 |

<210> 2

<211> 254

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 2

5

ES 2 568 895 T3

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

ES 2 568 895 T3

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

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

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

5 <210> 3  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 3

tgcggatcca ggggagggcg cggtgtcgcc gccgacateg ggcgggggct tgccgatgca 60  
 ctaaccacac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagtcc 120  
 gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac 180  
 ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc 240  
 cgtcaaateg aagtggacgg acaaaccatc acgctggcaa gggggaatt tcaaatatac 300  
 aaacagaacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aaatcaacaa ccccgacaaa 360  
 atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttggggcg agaacatacc 420  
 gccttcaacc aactgcctga cggcaaagcc gaggatcacg gcaaagcatt cagctccgac 480  
 gaccggaacg gcaggctgca ctactccatt gattttacca aaaaacaggg ttacggcaga 540  
 atcgaacacc tgaaaacgcc cgagcagaat gtcgagcttg cctccgccga actcaaagca 600  
 gatgaaaaat cacacgccgt cttttgggc gacacgcgct acggcggcga agaaaaaggc 660  
 acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg 720  
 aagataaggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag 768

10 <210> 4  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 15 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 4

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



ES 2 568 895 T3

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

ES 2 568 895 T3

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

5 <400> 5

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgcgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta      60
accacaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc      120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc      180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggta gccgcttcca ctttatccgt      240
caaatcgaag tggacggaca aaccatcacg ctggcaagcg gcgaatttca aatatacaaa      300
cagaaccact ccgccgtcgt tgccttacag attgaaaaaa tcaacaacc cgcacaaatc      360
gacagcctga taaaccaacg ctcttctctt gtcagcgggt tgggcgagga acataccgcc      420
ttcaaccaac tgctgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgac      480
ccgaacggca ggctgcacta ctccattgat tttacaaaaa aacaggggta cggcagaatc      540
gaacacctga aaacgcccga gcagaatgtc gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat      600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact      660
taccacctcg ccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg cgggctcggc aaccgtgaag      720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765
    
```

10 <210> 6  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

15 <400> 6

```

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

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

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

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



ES 2 568 895 T3

```

tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcgggc cggggcttgc cgatgcacta      60
accacaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc      120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggggcca caaggtgagg aaaaaactta tggaaacggc      180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaagggtca gccgcttcga ctttatccgt      240
caaatcgaag tggacggaca aaccatcacg ctggcaagcg gccaatttca aatatacaaa      300
cagaaccact ccgccgctgt tgccttacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc      360
gacagcctga taaaccaacg ctccctcctt gtcagcgggt tggggcggaga acataccgcc      420
ttcaaccaac tgcctgacgg caaagccgag taccacggca aagcattcag ctccgacgac      480
ccgaacggca ggctgacta ctccattgat tttacaaaaa aacaggggta cggcagaatc      540
gaacacctga aaacgcccga gcagaatgac gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat      600
gaaaaatcac acgccgtcat tttggggcag acgcgctacg gggcggaaga aaaaggcact      660
taccacctcg cctttttcgg cgaccgccc caagaaatcg ccggcccggc aaccgtgaag      720
ataagggaaa aggttcacga aatcgccatc gccagcaaac agtag                          765

```

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

5

<400> 8

```

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

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

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

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

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

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

```

10

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 9

tgcggatcca gcgaggcgg cgggtgcgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca 60

ctaaccacac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagtc 120

gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac 180

ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc 240

cgtcaaatcg aagtggacgg acaaaccatc acgctggcaa gcggcgaatt tcaaatatac 300

5

10

ES 2 568 895 T3

```

aaacagaacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aaatcaacaa ccccgacaaa      360
atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggcgg agaacatacc      420
gccttcaacc aactgcctga cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac      480
gaccegaacg gcaggctgca ctactccatt gattttacca aaaaacaggg ttacggcaga      540
atcgaacacc tgaaaacgcc cgagcagaat gtcgagcttg cctccgccga actcaaagca      600
gatgaaaaat cacacgccgt cttttgggc gacacgcgct acggcggcga agaaaaaggc      660
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggccc ggcaaccgtg      720
aagataaggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccagca aacagtag                      768

```

<210> 10  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 10

5

```

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln

```

10

ES 2 568 895 T3

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

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

5

<400> 11

|  |     |
|--|-----|
| atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta  | 60  |
| accacaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc  | 120 |
| aggaaaaacg agaaaactgaa gctggcggca caaggtgctg aaaaaactta tggaaacggc | 180 |
| gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt  | 240 |
| caaatcgaag tggacggaca aaccatcacg ctggcaagcg gcgaatttca aatatacaaa  | 300 |
| cagaaccact ccgccgtcgt tgccttacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc  | 360 |
| gacagcctga taaaccaacg ctcttctctt gtcagcgggt tgggcggaga acataccgcc  | 420 |
| ttcaaccaac tgctgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgac   | 480 |
| ccgaacggca ggctgcaact ctccattgat tttacaaaa aacagggtta cggcagaatc   | 540 |
| gaacacctga aaacgccccg gcagaatgct gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat  | 600 |

10

ES 2 568 895 T3

gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact 660  
 taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggcccggc aaccgtgaag 720  
 ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccagcaaac agtag 765

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

5

<400> 12

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

10



ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

5

<400> 13

tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60  
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcogtc 120  
 aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180  
 gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaagggtca gccgcttcga ctttatccgt 240  
 caaatcggag tggacggaca aaccatcacg ctggcaagcg gogaatttca aatatacaaa 300  
 cagaaccact ccgccgtcgt tgcctacag attgaaaaaa tcaacaacc cgcacaaaatc 360  
 gacagcctga taaaccaacg ctcttcctt gtcagcgggt tgggcggaga acataccgcc 420  
 ttcaaccaac tgectgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgac 480  
 ccgaacggca ggetgcacta ctccattgat tttaccaaaa aacaggggta cggcagaatc 540  
 gaacacctga aaacgccga gcagaatgtc gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat 600  
 gaaaaatcac acgcgcat tttggggcag acgcgctacg gggcgaaga aaaaggcact 660  
 taccacctcg ccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720  
 ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag 765

10

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

15

<400> 14

ES 2 568 895 T3

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

ES 2 568 895 T3

210 215 220

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

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

5  
 <210> 15  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 15

tgcggatcca ggggagggcg cgggtgtgcc gccgacatcg ggcgggggct tgccgatgca 60  
 ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgagct ctttgacgct ggatcagtc 120  
 gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac 180  
 gggcagagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc 240  
 cgtcaaactg gagtggacgg acaaaccatc acgctggcaa gggcggaatt tcaaataac 300  
 aaacagaacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aaatcaacaa ccccgacaaa 360  
 atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttggggcg agaacatacc 420  
 gccttcaacc aactgcctga cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac 480  
 gaccogaacg gcaggctgca ctactccatt gattttacca aaaaacaggg ttacggcaga 540  
 atcgaacacc tgaaaacgcc cgagcagaat gtcgagcttg cctccgcca actcaaagca 600  
 gatgaaaaat cacacgccgt cattttgggc gacacgcgct acggcgccga agaaaaaggg 660  
 acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg 720  
 aagataaggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag 768

10  
 <210> 16  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 16

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

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

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 17  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 17

5

ES 2 568 895 T3

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgcgcgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtcctt tgacgctgga tcagtcgcgc      120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggctgcgg aaaaaactta tggaaacggc      180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtoa gccgcttoga ctttatccgt      240
caaatcggag tggacggaca aaccatcacg ctggcaagcg gcgaatttca aatatacaaa      300
cagaaccact ccgcgcgtcg tgccttacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc      360
gacagcctga taaaccaacg ctccttcctt gtcagcgggtt tgggcggaga acataccgcc      420
ttcaaccaac tgcctgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgac      480
ccgaacggca ggctgcaeta ctccattgat ttaccaaaaa aacaggggta cggcagaatc      540
gaacacctga aaacgcccgga gcagaatgtc gagcttgccct ccgccgaact caaagcagat      600
gaaaaatcac acgccgtcat ttggggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact      660
taccacctcg ccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag      720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765

```

5 <210> 18  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 18

```

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

```

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 19  
<211> 765  
5 <212> ADN  
<213> *Neisseria meningitidis*  
<400> 19

tgcagcagca gagggcggcg tgtcgcgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60  
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc 120

10

ES 2 568 895 T3

aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgctg aaaaaactta tggaaacggc 180  
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttoga ctttatccgt 240  
caaatogaag tggacggaca aaccatcacg ctggcaagcg gcgaatttca aatatacaaa 300  
cagaaccact ccgccgtcgt tgcctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaaatc 360  
gacagcctga taaaccaacg ctcttctctt gtcagcgggt tgggcggaga acataccgcc 420  
ttcaaccaac tgctgacgg caaagccgag taccacggca aagcattcag ctccgacgac 480  
ccgaacggca ggctgacta ctccattgat tttacaaaaa aacagggtta cggcagaatc 540  
gaacacctga aaacgcccga gcagaatgtc gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat 600  
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact 660  
taccacctcg ccttttctcg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720  
ataagggaaa aggttcacga aatcggcctc gccggcaaac agtag 765

<210> 20  
<211> 254  
<212> PRT  
<213> *Neisseria meningitidis*  
<400> 20

5

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

10

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5

<400> 21

tgcggatcca gcagaggcgg cgggtgctgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca 60

ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgagct ctttgacgct ggatcagtec 120

gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaaggtg cggaaaaaac ttatggaaac 180

ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc 240

cgtaaaatcg aagtggacgg acaaaccatc acgctggcaa gggcggaatt tcaaatatac 300

aaacagaacc actccgccgt cgttgccta cagattgaaa aatcaacaa ccccgacaaa 360

atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggcgg agaacatacc 420

10



ES 2 568 895 T3

```

gccttcaacc aactgcctga cggcaaagcc gagtatcaag gcaaagcatt cagctccgac 480
gacccgaacg gcaggctgca ctactccatt gattttacca aaaaacaggg ttacggcaga 540
atcgaacacc tgaaaacgcc cgagcagaat gtcgagcttg cctccgccga actcaaagca 600
gatgaaaaat cacacgccgt cattttgggc gacacgcgct acggcgccga agaaaaaggc 660
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg 720
aagataaggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgcggcca aacagtag 768

```

<210> 22  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 22

5

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

```

10

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

5

<400> 23

atgagcagca gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60  
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc 120  
 aggaaaaacg agaaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180  
 gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtca gccgcttcca ctttatccgt 240  
 caaatcgaag tggacggaca aaccatcacg ctggcaagcg gccaatttca aatatacaaa 300  
 cagaaccact ccgccgtcgt tgcctacag attgaaaaaa tcaacaacc cgcacaaatc 360  
 gacagcctga taaaccaacg ctcttctctt gtcagcgggt tgggcgggaga acataccgcc 420  
 ttcaaccaac tgcctgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgac 480  
 ccgaacggca ggctgcacta ctccattgat tttacaaaa aacaggggta cggcagaatc 540  
 gaacacctga aaacgcccga gcagaatgtc gagcttgect ccgccgaact caaagcagat 600  
 gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gggcgaaga aaaaggcact 660  
 taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720  
 ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac aqtag 765

10

ES 2 568 895 T3

<210> 24  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 24

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

5 <210> 25  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 25

5 tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60  
 accgcaccgt tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtott tgacgctgga tcagtcgcgc 120  
 aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180  
 gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt 240  
 caaatcgaag tggacgggca gtcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa 300  
 caggaccact ccgccgtcgt tgcctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc 360  
 gacagcctga taaaccaacg ctcttctctt gtcagcgggtt tgggtggaga acataccgcc 420  
 ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgac 480  
 ccgaacggca ggctgcacta ctccattgat tttacaaaaa aacaggggta cggcagaatc 540  
 gaacacctga aaacgcccga gcagaatgtc gagcttgcoct ccgccgaact caaagcagat 600  
 gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact 660  
 taccacctcg ccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720  
 10 ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag 765

15 <210> 26  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 26

ES 2 568 895 T3

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

ES 2 568 895 T3

5 <210> 27  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 27

```

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

10 <210> 28  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 28

```

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

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

Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys
  
```

ES 2 568 895 T3

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

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

5

<400> 29

ES 2 568 895 T3

```

atgagcagcg gagggcgcg tgtegcgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgt tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc      120
aggaaaaacg agaaaactgaa gctggcgcca caaggtgcbg aaaaaactta tggaaacggc      180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt      240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaaa      300
caggaccact ccgccgtcgt tgcctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc      360
gacagcctga taaaccaacg ctcttcctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc      420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgac      480
ccgaacggca ggctgcacta ctccattgat tttacaaaaa aacaggggta cggcagaatc      540
gaacacctga aaacgcccg gacagaatgt gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat      600
gaaaaatcac acgccgtcat tttggggcag acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact      660
taccacctcg ccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag      720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765

```

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

5

<400> 30

```

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

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

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

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

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

```

10



ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 31

tgcagcagcg gaggcggcgg tgctgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60  
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcocgc 120  
aggaaaaacg agaaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180

5

10

ES 2 568 895 T3

```

gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaagggtca gccgcttcga ctttatccgt      240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaaa      300
caggaccact ccgccgtcgt tgccttacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc      360
gacagcctga taaaccaacg ctccttcctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc      420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag taccacggca aagcattcag ctccgacgac      480
ccgaacggca ggctgcacta ctccattgat ttaccacaaa aacagggtta cggcagaatc      540
gaacacctga aaacgcccga gcagaatgtc gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat      600
gaaaaatcac acgccgcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact      660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag      720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765

```

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

5

<400> 32

```

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

```

10

ES 2 568 895 T3

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

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

5

<400> 33

|            |             |            |             |            |            |     |
|------------|-------------|------------|-------------|------------|------------|-----|
| tgcggatcca | gaggagggcg  | cggtgtcgcc | gccgacatcg  | gcgcggggct | tgccgatgca | 60  |
| ctaaccgcac | cgctogacca  | taaagacaaa | agtttgcagt  | ctttgacgct | ggatcagtcc | 120 |
| gtcaggaaaa | acgagaaaact | gaagctggcg | gcacaagggtg | cggaaaaaac | ttatggaaac | 180 |
| ggcgacagcc | tcaatacggg  | caaattgaag | aacgacaagg  | tcagccgctt | cgactttatc | 240 |
| cgtaaatcg  | aagtggacgg  | gcagctcatt | accttgagga  | gcggagagtt | ccaaatatac | 300 |
| aaacaggacc | actccgccgt  | cgttgccta  | cagattgaaa  | aatcaacaa  | ccccgacaaa | 360 |
| atcgacagcc | tgataaacca  | acgtccttc  | cttgtcagcg  | gtttgggtgg | agaacatacc | 420 |
| gccttcaacc | aactgcccag  | cggcaaagcc | gagtatcacg  | gcaaagcatt | cagctccgac | 480 |

10

ES 2 568 895 T3

gaccggaacg gcaggctgca ctactccatt gattttacca aaaaacaggg ttacggcaga 540  
 atcgaacacc tgaaaacgcc cgagcagaat gtcgagcttg cctccgcca actcaaagca 600  
 gatgaaaaat cacacgccgt cattttgggc gacacgcgct acggcggcga agaaaaaggc 660  
 acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg 720  
 aagataaggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag 768

<210> 34  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 34

5

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

10

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

5

<400> 35

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcgggc cggggcttgc cgatgcacta 60  
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc 120  
 aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgctg aaaaaactta tggaaacggc 180  
 gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt 240  
 caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa 300  
 caggaccact ccgcgctcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc 360  
 gacagcctga taaaccaacg ctccctcctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc 420  
 ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgac 480  
 ccgaacggca ggctgcacta ctccattgat ttaccacaaa aacagggtta cggcagaatc 540  
 gaacacctga aaacgcccga gcagaatgct gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat 600  
 gaaaaatcac acgcccgtcat tttggggcag acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact 660  
 taccacctcg ccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720  
 ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag 765

10

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

15

ES 2 568 895 T3

<400> 36

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 568 895 T3

195 200 205

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

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

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

5 <210> 37  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 37

tgcagcagcg gagggcggcgg tgtegcgcccc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60  
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc 120  
 aggaaaaacg agaaaactgaa gctggcggca caaggtgctg aaaaaactta tggaaacggc 180  
 gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtca gccgcttcga ctttatccgt 240  
 caaatogaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa 300  
 caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc 360  
 gacagcctga taaaccaacg ctcttctctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc 420  
 ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag taccacggca aagcattcag ctccgacgac 480  
 ccgaacggca ggctgcacta ctccattgat tttacaaaaa aacaggggta cggcagaatc 540  
 gaacacctga aaacgcccga gcagaatgct gagcttgccct ccgccgaact caaagcagat 600  
 gaaaaatcac acgccgtcat tttggggcag acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact 660  
 taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720  
 10 ataagggaaa aggttcacga aatcggcacc gccggcaaac agtag 765

15 <210> 38  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 38

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

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 39  
 <211> 768



ES 2 568 895 T3

<212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 39

5

```

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

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

10

<400> 40

```

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

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

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

15

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5

<400> 41

ES 2 568 895 T3

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgcccgc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc      120
aggaaaaacg agaaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc      180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtca gccgcttcga ctttatccgt      240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa      300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc      360
gacagcctga taaaccaacg ctcttctctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc      420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag taccacggca aagcattcag ctccgacgac      480
ccgaacggca ggctgcacta ctccattgat tttacaaaaa aacaggggta cggcagaatc      540
gaacacctga aaacgccga gcagaatgtc gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat      600
gaaaaatcac acgocgtcat tttggggcag acgocgtacg gcggcgaaga aaaaggcact      660
taccacctcg ccttttccgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag      720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765

```

<210> 42

<211> 254

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 42

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

5

10

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 43  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 43

tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgcgcgc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60

accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcogtc 120

aggaaaaacg agaaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180

gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtea gccgcttcga ctttatccgt 240

caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa 300

5

10

ES 2 568 895 T3

```

caggaccact ccgccgtcgt tgcctacag attgaaaaaa tcaacaacc cgacaaaatc 360
gacagcctga taaaccaacg ctccttctt gtcagecgtt tgggtggaga acataccgcc 420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tadcacggca aagcattcag ctccgacgac 480
ccgaacggca ggctgcacta ctccattgat tttacaaaa aacagggtta cggcagaatc 540
gaacacctga aaacgcccga gcagaatgtc gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat 600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact 660
taccacctcg ccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag 765

```

<210> 44  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 44

5

```

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

```

10

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5

<400> 45

tgccgatcca gccgagggcgg cgggtgctgcc gccgacatcg ggcgggggct tgccgatgca 60

ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagtc 120

gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggt cggaaaaaac ttatggaaac 180

ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc 240

cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttgagga gccgagagtt ccaaatatac 300

aaacaggacc actccgccgt cgttgcctta cagattgaaa aaatcaacaa ccccgacaaa 360

atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggtgg agaacatacc 420

gccttcaacc aactgcccag cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac 480

gacccgaacg gcaggctgca ctactccatt gattttacca aaaaacaggg ttacggcaga 540

atcgaacacc tgaaaacgcc cgagcagaat gtcgagcttg cctccgccga actcaaagca 600

10

ES 2 568 895 T3

gatgaaaaat cacacgccgt cattttgggc gacacgcgct acggcggcga agaaaaaggc 660  
 acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg 720  
 aagataaggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag 768

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

5

<400> 46

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

10

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

5 <210> 47  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 47

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgcccgc gacatcgggc cggggcttgc cgatgcacta 60

accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcggtc 120

aggaaaaacg agaaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180

gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttoga ctttatccgt 240

caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa 300

caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc 360

gacagcctga taaaccaacg ctcttctctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc 420

ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgac 480

ccgaacggca ggctgcacta ctccattgat ttaccaaaaa aacagggtta cggcagaatc 540

gaacacctga aaacgcccga gcagaatgct gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat 600

gaaaaatcac acgccgcat tttggggcgc acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact 660

taccacctcg ccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720

10 ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag 765

15 <210> 48  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 48



ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 568 895 T3

5 <210> 49  
 <211> 786  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 49

```

tgcagcagcg gaagcgggaag cggaggcggc ggtgtcgccg ccgacatcgg cacagggctt      60
gccgatgcac taactgcgcc gctcgaccat aaagacaaag gtttgaaatc cctgacattg      120
gaagactcca ttcccacaaa cggaacactg accctgtcgg cacaaggtgc ggaaaaaact      180
ttcaaagtcg gcgacaaaga caacagtctc aatacaggca aattgaagaa cgacaaaatc      240
agccgcttcg actttgtgca aaaaatcgaa gtggacggac aaaccatcac gctggcaagc      300
ggcgaatttc aatatataca acaggaccac tccgccgtcg ttgccctaca gattgaaaaa      360
atcaacaacc ccgacaaaat cgacagcctg ataaaccaac gctccttcc tgtcagcggc      420
ttgggcggag aacataccgc cttcaaccaa ctgcccagcg gcaaagccga gtatcacggc      480
aaagcattca gctccgaaga tgccggcgga aaactgacct ataccataga ttttgcgcc      540
aaacagggac acggcaaaat cgaacacctg aaaaacaccg agcagaatgt cgagccttgc      600
tccgccgaac tcaaagcaga tgaaaaatca cacgccgtca ttttgggcga cacgcgctac      660
ggcagcgaag aaaaaggcac ttaccacctc gctcttttcg gcgaccgagc ccaagaaatc      720
gccggctcgg caaccgtgaa gataagggaa aaggttcacg aaatcggcat cgccggcaaa      780
cagtag                                             786
  
```

10 <210> 50  
 <211> 261  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

15 <400> 50

```

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

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ile Ala Gly Lys Gln  
 260

ES 2 568 895 T3

5 <210> 51  
 <211> 789  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 51

```

    tgcggatcca gcggaagcgg aagcggaggc ggcggtgtcg ccgccgacat cggcacaggg      60
    cttgccgatg cactaactgc gccgctcgac cataaagaca aaggtttgaa atccctgaca      120
    ttggaagact ccatttccca aaacggaaca ctgaccctgt cggcacaagg tgcggaaaaa      180
    actttcaaag tcggcgacaa agacaacagt ctcaatacag gcaaattgaa gaacgacaaa      240
    atcagccgct tcgactttgt gcaaaaaatc gaagtggacg gacaaacat cagcctggca      300
    agcggcgaat ttcaaatata caaacaggac cactccgccg tcgttgcctt acagattgaa      360
    aaaatcaaca accccgacaa aatcgacagc ctgataaacc aacgctcctt ccttgtcagc      420
    ggtttgggcg gagaacatac cgccttcaac caactgcca gcggaagc cgagtatcac      480
    ggcaaagcat tcagctcga cgatgccggc ggaaaactga cctataccat agattttgcc      540
    gccaaacagg gacacggcaa aatcgaacac ctgaaaacac ccgagcagaa tgotagcctt      600
    gcctccgccc aactcaaagc agatgaaaaa tcacacgccc tcattttggg cgacacgccc      660
    tacggcagcg aagaaaaagg cacttaccac ctcgctcttt tcggcgaccg agcccaagaa      720
    atcgccggct cggcaaccgt gaagataagg gaaaaggttc acgaaatcgg catcgccggc      780
    aaacagtag                                     789
  
```

10 <210> 52  
 <211> 262  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

15 <400> 52

```

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

ES 2 568 895 T3

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

<210> 53  
<211> 786

ES 2 568 895 T3

<212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 53

5

```

atgagcagcg gaagcggag cggaggcggc ggtgtcgccg cggacatcgg cacagggcctt    60
gccgatgcac taactgcgcc gctcgaccat aaagacaaag gtttgaaatc cctgacattg    120
gaagactcca tttcccaaaa cggaaactctg accctgtcgg cacaaggtgc ggaaaaaact    180
ttcaaagtctg gcgacaaaga caacagtctc aatacaggca aattgaagaa cgacaaaatc    240
agccgcttcg actttgtgca aaaaatcgaa gtggacggac aaaccatcac gctggcaagc    300
ggcgaatttc aaatatacaa acaggaccac tccgcgctcg ttgcctaca gattgaaaaa    360
atcaacaacc ccgacaaaat cgacagcctg ataaaccaac gtccttctct tgtcagcggc    420
ttgggcggag aacataccgc cttcaaccaa ctgcccagcg gcaaagccga gtatcacggc    480
aaagcattca gctccgacga tgccggcgga aaactgacct ataccataga ttttgccgcc    540
aaacagggac acggcaaaaat cgaacacctg aaaacaccog agcagaatgt cgagcttgcc    600
tccgccgaac tcaaagcaga tgaaaaatca cacgccgtca ttttgggoga cacgcgctac    660
ggcagcgaag aaaaaggcac ttaccacctc gctcttttcg gcgaccgagc ccaagaaatc    720
gccggctcgg caaccgtgaa gataagggaa aaggttcacg aaatcggcat cgcgggcaaa    780
cagtag                                             786
    
```

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

10

<400> 54

```

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

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

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

15

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ile Ala Gly Lys Gln  
260

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

5

<400> 55

ES 2 568 895 T3

tgcagcagcg gaagcgggaag cggaggcggc ggtgtcgccg ccgacatcgg cacagggctt 60  
gccgatgcac taactgcgcc gctcgaccat aaagacaaag gtttgaaatc cctgacattg 120  
gaagactcca tttcccaaaa cggaaactcg accctgtcgg cacaaggtgc ggaaaaaact 180  
ttcaaagtcg gcgacaaaga caacagtctc aatacaggca aattgaagaa cgacaaaatc 240  
agccgcttcg actttgtgca aaaaatcgaa gtggacggac aaaccatcac gctggcaagc 300  
ggcgaatttc aaatatacaa acaggaccac tccgccgtcg ttgccctaca gattgaaaaa 360  
atcaacaacc ccgacaaaat cgacagcctg ataaaccaac gctccttctt tgtcagcggc 420  
ttgggcggag aacataccgc cttaaccaa ctgcccagcg gcaaagccga gtatcacggc 480  
aaagcattca gctccgacga tgccggcgga aaactgaact ataccataga ttttgccgcc 540  
aaacagggac acggcaaaaat cgaacacctg aaaacacccg agcagaatgt cgagcttgcc 600  
tccgccgaac tcaaagcaga tgaaaaatca caagccgtca ttttgggcga cacgcgctac 660  
ggcagcgaag aaaaaggcac ttaccacctc gctcttttcg gcgaccgagc ccaagaaatc 720  
gccggctcgg caaccgtgaa gataagggaa aaggttcacg aaatcggcat cgccggcaaa 780  
cagtag 786

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

10 <400> 56

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



ES 2 568 895 T3

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

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

5

<400> 57

ES 2 568 895 T3

tgcggatecca gcggaagcgg aagcggaggc ggcgggtgctg ccgccgacat cggcacaggg 60  
 cttgccgatg cactaactgc gccgctcgac cataaagaca aaggtttgaa atccctgaca 120  
 ttggaagact ccatttccca aaacggaaca ctgaccctgt cggcacaagg tgcggaaaaa 180  
 actttcaaag tcggcgacaa agacaacagt ctcaatacag gcaaattgaa gaacgacaaa 240  
 atcagccgct tegactttgt gcaaaaaatc gaagtggacg gacaaacctat cacgctggca 300  
 agcggcgaat ttcaaatata caaacaggac cactccgccc tcgttgccct acagattgaa 360  
 aaaatcaaca accccgacaa aatcgacagc ctgataaacc aacgctcctt ccttgtcagc 420  
 ggtttggggc gagaacatac cgccttcaac caactgcccc gcggaagaag cgagtatcac 480  
 ggcaaagcat tcagctccga cgatgccggc ggaaaactga cctataccat agattttgcc 540  
 gccaaacagg gacacggcaa aatcgaacac ctgaaaacac ccgagcagaa tgctgagctt 600  
 gcctccgccc aactcaaagc agatgaaaaa tcacacgccc tcattttggg cgacacgccc 660  
 tacggcagcg aagaaaaagg cacttaccac ctcgctcttt tcggcgaccg agcccaagaa 720  
 atcgccgctt cggcaaccgt gaagataagg gaaaaggttc acgaaatcgg catcgccggc 780  
 aaacagtag 789

<210> 58  
 <211> 262  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 58

5

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

10

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
 260

<210> 59  
 <211> 786  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 59

atgagcagcg gaagcgggaag cggaggcggc ggtgtcgccg ccgacatcgg cacagggctt 60

10

ES 2 568 895 T3

```

gccgatgcac taactgcgcc gctcgacat aaagacaaag gtttgaaatc cctgacattg 120
gaagactcca tttcccaaaa cggaacactg accctgtcgg cacaaggtgc ggaaaaaact 180
ttcaaagtgc ggcacaaaga caacagtctc aatacaggca aattgaagaa cgacaaaatc 240
agccgcttcg actttgtgca aaaaatcgaa gtggacggac aaaccatcac gctggcaagc 300
ggcgaatttc aatatataca acaggaccac tccgccgtcg ttgccctaca gattgaaaaa 360
atcaacaacc ccgacaaaat cgacagcctg ataaaccaac gctccttctt tgtcagcggc 420
ttggggcggag aacataccgc cttcaaccaa ctgccccagcg gcaaagccga gtatcacggc 480
aaagcattca gctccgacga tgccggcgga aaactgacct ataccataga ttttgccgcc 540
aaacagggac acggcaaaaat cgaacacctg aaaacacccg agcagaatgt cgagcttgcc 600
tccgccgaac tcaaagcaga tgaaaaatca cacgccgtca ttttgggcga cacgcgctac 660
ggcagcgaag aaaaaggcac ttaccacctc gctctttctg gcgaccgagc ccaagaaatc 720
gccggctcgg caaccgtgaa gataagggaa aaggttcacg aaatcggcat cgccggcaaa 780
cagtag 786

```

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

5

```

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

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

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

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

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

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

```

10

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ile Ala Gly Lys Gln  
 260

<210> 61  
 <211> 789  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 61

tgcagcagcg gaggcggcgg aagcggaggg ggcgggtgtcg ccgccgacat cggcacgggg 60  
 cttgccgatg cactaactgc gccgctcgac cataaagaca aaggtttgaa atccctgaca 120  
 ttggaagact ctattcccca aaacggaaca ctaaccctgt cggcacaagg tgcggaaaaa 180

5

10

ES 2 568 895 T3

actttcaaag ccggcgacaa agacaacagc ctcaacacgg gcaaaactgaa gaacgacaaa 240  
 atcagccgct tcgactttgt gcaaaaaatc gaagtggacg gacaaacctat cacgctggca 300  
 agcggcgaat ttcaaatata caaacaggac cactccgccc tcgttgcctt acagattgaa 360  
 aaaatcaaca accccgacaa aatcgacagc ctgataaacc aacgctcctt ccttgtcagc 420  
 ggtttggggc gagaacatac cgccttcaac caactgcccg ggggcaaagc cgagtatcac 480  
 ggcaaagcat tcagctccga cgacccgaac ggcaggctgc actactccat tgattttacc 540  
 aaaaaacagg gttacggcgg aatcgaacac ctgaaaacac ccgagcaaaa tgctgagctt 600  
 gcctccgccc aactcaaagc agatgaaaaa tcacacgccc tcattttggg cgacacgcgc 660  
 tacggcagcg aagaaaaagg cacttaccac ctgcgccctt tcggcgaccg cgcccagaa 720  
 atcgccggct cggcaaccgt gaagataggg gaaaaggttc acgaaatcgg catcgccggc 780  
 aaacagtag 789

<210> 62  
 <211> 262  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 62

Cys Ser Ser 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 Asp His Ser  
 100 105 110

10

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
 260

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

<400> 63

tgcggatcca gcgaggcgg cggaagcgg ggcggcggtg tcgcccgcga catcggcacg 60

gggcttgccg atgcactaac tgcgcccgtc gaccataaag acaaaggttt gaaatccctg 120

acattggaag actctattcc ccaaaacgga aactaacc tgtcggcaca aggtgcgga 180

aaaactttca aagccggcga caaagacaac agcctcaaca cgggcaaact gaagaacgac 240

aaaatcagcc gcttcgactt tgtgcaaaaa atcgaagtgg acggacaaac catcacgctg 300

5

10

ES 2 568 895 T3

gcaagcggcg aatttcaaat atacaaacag gaccactccg ccgtcgttgc cctacagatt 360  
 gaaaaaatca acaaccccga caaatcgac agcctgataa accaacgctc cttccttgtc 420  
 agcggtttgg gcggaagaaca taccgccttc aaccaactgc ccggcggcaa agccgagtat 480  
 cacggcaaag cattcagctc cgacgaccg aacggcaggc tgcactactc cattgatttt 540  
 accaaaaaac agggttacgg cggaatcgaa cacctgaaaa cacccgagca aaatgtcgag 600  
 cttgcctccg ccgaactcaa agcagatgaa aaatcacacg ccgtcatttt gggcgacacg 660  
 cgctacggca gcgaagaaaa aggcacttac cacctcgccc ttttcggcga ccgcgccc 720  
 gaaatcgccg gctcggcaac cgtgaagata ggggaaaagg ttcacgaaat cggcatcgec 780  
 ggcaaacagt ag 792

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

5

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

10



ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
 260

<210> 65  
 <211> 789  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 65

atgagcagcg gaggcggcgg aagcggaggc ggcggtgtcg cgcgcgacat cggcacgggg 60

cttgccgatg cactaactgc gccgctogac cataaagaca aaggtttgaa atccctgaca 120

ttggaagact ctattcccca aaacggaaca ctaaccctgt cggcacaagg tgcggaaaaa 180

actttcaaag ccggcgacaa agacaacagc ctcaacacgg gcaaactgaa gaacgacaaa 240

atcagccgct togactttgt gcaaaaaatc gaagtggacg gacaaaccat cacgctggca 300

agcggcgaat ttcaaatata caaacaggac cactccgccg tcgttgccct acagattgaa 360

aaaatcaaca accccgacaa aatcgacagc ctgataaacc aacgctcctt ccttgtcagc 420

10

ES 2 568 895 T3

```

ggtttgggcg gagaacatac cgccttcaac caactgcccg gcggaacagc cgagtatcac    480
ggcaaagcat tcagctccga cgaccggaac ggcaggctgc actactccat tgattttacc    540
aaaaaacagg gttacggcgg aatcgaacac ctgaaaacac ccgagcaaaa tgtcgagctt    600
gcctccgccc aactcaaagc agatgaaaaa tcacacgccg tcattttggg cgacacgcgc    660
tacggcagcg aagaaaaagg cacttaccac ctgcctcttt tcggcgaccg cgcccaagaa    720
atcgccggct cggcaaccgt gaagataggg gaaaaggttc acgaaatcgg catcgccggc    780
aaacagtag                                     789
    
```

5  
 <210> 66  
 <211> 262  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 66

```

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

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

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

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

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

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

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

10

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
 260

<210> 67  
 <211> 774  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 67

5

tgcagcagcg gaggcggcgg tgctgcgcgc gacatcggcg cggggccttgc cgatgcacta 60

accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgaaatccc tgacattgga agactccatt 120

tccccaaaacg gaacactgac cctgtcggca caaggtgcgg aaaaaacttt caaagtcggc 180

gacaaaagaca acagtctcaa tacaggcaaa ttgaagaacg acaaaatcag ccgcttcgac 240

tttgtgcaaa aatcgaagt ggacggacaa accatcacgc tggcaagcgg cgaatttcaa 300

atatacaaac agaaccactc cgccgtcggt gccctacaga ttgaaaaaat caacaacccc 360

gacaaaatcg acagcctgat aaaccaacgc tccttctctg tcagcgggtt gggcggagaa 420

cataccgcct tcaaccaact gcccggcggc aaagccgagt atcacggcaa agcattcagc 480

tccgacgatg ccggcggaaa actgacctat accatagatt ttgccgcgcaa acagggacac 540

10

ES 2 568 895 T3

ggcaaaatcg aacacctgaa aacacccgag caaaatgctg agcttgccgc cgccgaactc 600  
aaagcagatg aaaaatcaca cgccgtcatt ttgggcgaca cgcgctacgg cagcgaagaa 660  
aaaggcactt accacctcgc ccttttcggc gaccgcgctc aagaaatcgc cggctcggca 720  
accgtgaaga taggagaaaa gtttcacgaa atcagcctcg ccggcaaaaca gtag 774

<210> 68  
<211> 257  
<212> PRT  
<213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 68

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

10

ES 2 568 895 T3

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

Gln

<210> 69  
 <211> 777  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 69

|             |            |            |            |            |            |     |
|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| tgcggatcca  | gcgaggcg   | cggtgtcgcc | gccgacatcg | gcgcggggct | tgccgatgca | 60  |
| ctaaccgcac  | cgctcgacca | taaagacaaa | ggtttgaaat | ccctgacatt | ggaagactcc | 120 |
| atttcccaaa  | acggaacact | gaccctgtcg | gcacaaggtg | cggaaaaaac | tttcaaagtc | 180 |
| ggcgacaaaag | acaacagtct | caatacaggc | aaattgaaga | acgacaaaat | cagccgcttc | 240 |
| gactttgtgc  | aaaaaatcga | agtggacgga | caaaccatca | cgctggcaag | cggcgaatth | 300 |
| caaataataca | aacagaacca | ctccgccgtc | gttgccctac | agattgaaaa | aatcaacaac | 360 |
| cccgacaaaa  | tcgacagcct | gataaaccaa | cgctccttcc | ttgtcagcgg | tttgggcgga | 420 |
| gaacataccg  | ccttcaacca | actgccgggc | ggcaaagccg | agtatcacgg | caaagcattc | 480 |
| agctccgacg  | atgccggcgg | aaaactgacc | tataccatag | atthttgcgc | caaacagggg | 540 |
| cacggcaaaa  | tcgaacacct | gaaaacaccc | gagcaaaatg | tcgagcttgc | cgccgccgaa | 600 |
| ctcaaagcag  | atgaaaaatc | acacgccgtc | atthttggcg | acacgcgcta | cggcagcgaa | 660 |
| gaaaaaggca  | cttaccacct | cgcccttttc | ggcgaccgcg | ctcaagaaat | cgccggctcg | 720 |
| gcaaccgtga  | agataggaga | aaaggttcac | gaaatcagca | tcgccggcaa | acagtag    | 777 |

10

<210> 70  
 <211> 258

ES 2 568 895 T3

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 70

5

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

Lys Gln

5 <210> 71  
 <211> 774  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 71

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgaaatccc tgacattgga agactccatt      120
tcccaaaacg gaacactgac cctgtcggca caaggtgctg aaaaaacttt caaagtcggc      180
gacaaagaca acagtctcaa tacaggcaaa ttgaagaacg acaaaatcag ccgcttcgac      240
tttgtgcaaa aaatcgaagt ggacggacaa accatcacgc tggcaagcgg cgaatttcaa      300
atatacaaac agaaccactc cgccgtcgtt gccttacaga ttgaaaaaat caacaacccc      360
gacaaaatcg acagcctgat aaaccaacgc tccttccttg tcagcggttt gggcggagaa      420
cataccgect tcaaccaact gcccgcgggc aaagccgagt atcacggcaa agcattcagc      480
tccgacgatg cggcgggaaa actgacctat accatagatt ttgccgcaa acagggacac      540
ggcaaaatcg aacacctgaa aacacccgag caaaatgtcg agcttgccgc cgccgaactc      600
aaagcagatg aaaaatcaca cgccgtcatt ttgggcgaca cgcgctacgg cagcgaagaa      660
aaaggcactt accacctcgc ccttttcggc gaccgcgctc aagaaatcgc cggctcggca      720
accgtgaaga taggagaaaa ggttcacgaa atcagcatcg ccggcaaaaca gtag          774
    
```

10  
 15 <210> 72  
 <211> 257  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 72

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



ES 2 568 895 T3

210

215

220

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

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

Gln

<210> 73  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 73

tgcagcagcg gagggcggcg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60  
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc 120  
 aggaaaaacg agaaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180  
 gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcca ctttatccgt 240  
 caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaaa 300  
 caggaccaact ccgccgtcgt tgccttacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc 360  
 gacagcctga taaaccaacg ctcttctctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc 420  
 ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat 480  
 gctggcggaa aactgacctt taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaaaatc 540  
 gaacacttga aaacaccgca gcaaaatgct gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat 600  
 gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact 660  
 taccacctcg cccttctcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720  
 ataagggaaa aggttcacga aatcggcatt gccggcaaac agtag 765

10

<210> 74  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

15

<400> 74

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

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 75  
 <211> 768

ES 2 568 895 T3

<212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 75

5

```

tgcggatcca gcggaggcgg cgggtgctgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca      60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgagct ctttgacgct ggatcagttc      120
gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggt cggaaaaaac ttatggaaac      180
ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc      240
cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttgagaga gcggagagtt ccaaatatac      300
aaacaggacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aaatcaacaa ccccgacaaa      360
atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggtgg agaacatacc      420
gccttcaacc aactgccag cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac      480
gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgccg ccaaacaggg acacggcaaa      540
atcgaacact tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg cctccgccga actcaaagca      600
gatgaaaaat cacacgccgt cattttgggc gacacgcgct acggcggcga agaaaaaggc      660
acttaccacc tcgcccttct cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggtc ggcaaccgtg      720
aagataaggg aaaaggttca cgaaatcggc attgccggca aacagtag      768
    
```

<210> 76  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

10

<400> 76

```

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

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

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

15

ES 2 568 895 T3

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

<210> 77  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 77

ES 2 568 895 T3

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgcccgc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60  
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc 120  
aggaaaaacg agaaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180  
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt 240  
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa 300  
caggaccact ccgcccgtcg tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc 360  
gacagcctga taaaccaacg ctccctcctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc 420  
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag taccacggca aagcattcag ctccgacgat 480  
gctggcggaa aactgacctt taccatagat ttcgcccga aacagggaca cggcaaaatc 540  
gaacacttga aaacaccoga gcaaaatgtc gagcttgctt ccgcccgaact caaagcagat 600  
gaaaaatcac acgcccgtcat tttgggcgac acgcccagc gggcgaaga aaaaggcact 660  
taccacctcg cccttctcgg cgaccgccc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720  
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatt gccggcaaac agtag 765

<210> 78  
<211> 254  
<212> PRT  
<213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 78

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

10

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 79  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 79

tgcagcagcg gaggcggcgg tgctgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60  
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgetgga tcagtccgtc 120  
 aggaaaaacg agaaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180  
 gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttega ctttatccgt 240  
 caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa 300

5

10

ES 2 568 895 T3

```

caggaccact ccgccgtcgt tgccttacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc 360
gacagcctga taaaccaacg ctccctcctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc 420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat 480
gctggcggaa aactgacctt taccatagat ttgcgcgcca aacagggaca cggcaaaaatc 540
gaacacttga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat 600
gaaaaatcac acgccgtcat tttggggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact 660
taccacctcg ccttttcggg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag 765

```

<210> 80  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 80

5

```

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

```

10

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 81  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 81

tgccgatcca gccgaggcgg cgggtgtgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca 60

ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgagct ctttgacgct ggatcagtc 120

gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaaggtg cggaaaaaac ttatggaaac 180

ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc 240

cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttgaga gccgagagtt ccaaatatac 300

aaacaggacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aaatcaacaa ccccgacaaa 360

atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttggtgg agaacatacc 420

gccttcaacc aactgcccag cggcaaagec gagtatcac gcaaagcatt cagctccgac 480

gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgccg ccaaacaggg acacggcaaa 540

atcgaacact tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg cctccgccga actcaaagca 600

10



ES 2 568 895 T3

gatgaaaaat cacacgccgt cattttgggc gacacgegct acggcggcga agaaaaaggg 660  
 acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg 720  
 aagataaggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag 768

<210> 82  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 82

5

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

10

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

5 <210> 83  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 83

atgagcagcg gaggcggcgg tgtegcgcgc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60  
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcgcgc 120  
 aggaaaaacg agaaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180  
 gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatecgt 240  
 caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa 300  
 caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc 360  
 gacagcctga taaaccaacg ctccctcctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc 420  
 ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat 480  
 gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttccgcgcc aacagggaca cggcaaaatc 540  
 gaacacttga aaacaccga gcaaaatgtc gagcttgccct ccgccgaact caaagcagat 600  
 gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact 660  
 taccacctcg ccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720  
 ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag 765

10  
 15 <210> 84  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 84

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 568 895 T3

5 <210> 85  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 85

```

    tgcagcagcg gaggcggcgg tgtegcgcgc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta      60
    accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcgcgc      120
    aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc      180
    gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt      240
    caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa      300
    caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc      360
    gacagcctga taaaccaacg ctcttcctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc      420
    ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat      480
    gctggcggaa aactgacctt taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaaaatc      540
    gaacacttga aaacaccgca gcaaaatgct gagcttgccct ccgccgaact caaagcagat      600
    gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact      660
    taccacctcg cctttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag      720
    ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765
  
```

10 <210> 86  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

15 <400> 86

```

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

```

    Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
  
```

ES 2 568 895 T3

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

<210> 87  
 <211> 768

ES 2 568 895 T3

<212> ADN

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 87

5

```

tgcggatcca gcggaggcgg cgggtgtcgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca      60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagtcc      120
gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggt cggaaaaaac ttatggaaac      180
ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc      240
cgtcaaactc aagtggacgg gcagctcatt accttggaga gcggagagtt ccaaatatac      300
aaacaggacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aatcaacaa ccccgacaaa      360
atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggtgg agaacatacc      420
gccttcaacc aactgcccag cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac      480
gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgccg ccaaacaggg acacggcaaa      540
atcgaacact tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg cctccgccga actcaaagca      600
gatgaaaaat cacacgccgt cattttgggc gacacgcgct acggcgccga agaaaaaggc      660
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg      720
aagataaggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag      768

```

<210> 88

<211> 255

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 88

10

```

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

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

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

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

```

15

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 89  
<211> 765  
5 <212> ADN  
<213> *Neisseria meningitidis*  
<400> 89

atgagcagcg gagggggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60

ES 2 568 895 T3

```

accgcaccgc tgcaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcocgtc      120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgctg aaaaaactta tggaacggc      180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggctc gccgcttcga ctttatccgt      240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa      300
caggaccact ccgocgtcgt tgcctacag attgaaaaaa tcaacaacc cgacaaaatc      360
gacagcctga taaaccaacg ctccttcctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc      420
ttcaaccaac tggccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat      480
gctggcggaa aactgacctt taccatagat ttccgcccca aacagggaca cggcaaaatc      540
gaacacttga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat      600
gaaaaatcac acgocgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact      660
taccacctcg ccttttcggg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag      720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765

```

<210> 90  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 90

```

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

```

10



ES 2 568 895 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|     | 100 |     | 105 |     | 110 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Lys | Ile | Asn | Asn | Pro | Asp | Lys | Ile | Asp | Ser | Leu | Ile | Asn | Gln | Arg | Ser |
|     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| Phe | Leu | Val | Ser | Gly | Leu | Gly | Gly | Glu | His | Thr | Ala | Phe | Asn | Gln | Leu |
|     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |
| Pro | Ser | Gly | Lys | Ala | Glu | Tyr | His | Gly | Lys | Ala | Phe | Ser | Ser | Asp | Asp |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Ala | Gly | Gly | Lys | Leu | Thr | Tyr | Thr | Ile | Asp | Phe | Ala | Ala | Lys | Gln | Gly |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| His | Gly | Lys | Ile | Glu | His | Leu | Lys | Thr | Pro | Glu | Gln | Asn | Val | Glu | Leu |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Ala | Ser | Ala | Glu | Leu | Lys | Ala | Asp | Glu | Lys | Ser | His | Ala | Val | Ile | Leu |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Gly | Asp | Thr | Arg | Tyr | Gly | Gly | Glu | Glu | Lys | Gly | Thr | Tyr | His | Leu | Ala |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| Leu | Phe | Gly | Asp | Arg | Ala | Gln | Glu | Ile | Ala | Gly | Ser | Ala | Thr | Val | Lys |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Ile | Arg | Glu | Lys | Val | His | Glu | Ile | Gly | Ile | Ala | Gly | Lys | Gln |     |     |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     |     |     |

<210> 91  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 91

|            |            |            |            |            |            |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| tgcagcagcg | gaggcggcgg | tgtcgcgcgc | gacatcggcg | cggggcttgc | cgatgcacta | 60  |
| accgcaccgc | tgcaccataa | agacaaaagt | ttgcagtctt | tgacgctgga | tcagtcctgc | 120 |
| aggaaaaacg | agaaactgaa | gctggcggca | caaggtgcgg | aaaaaactta | tggaacggc  | 180 |
| gacagcctca | atacgggcaa | attgaagaac | gacaaggcca | gccgcttcga | ctttatccgt | 240 |
| caaatcgaag | tggacgggca | gctcattacc | ttggagagcg | gagagttcca | aatatacaaa | 300 |
| caggaccact | ccgccgtcgt | tgccctacag | attgaaaaaa | tcaacaaccc | cgacaaaatc | 360 |

5

10

ES 2 568 895 T3

gacagcctga taaaccaacg ctccttcctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc 420  
 ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag taccacggca aagcattcag ctccgacgat 480  
 gctggcggaa aactgacctt taccatagat ttgcggcca aacagggaca cggcaaaatc 540  
 gaacacttga aaacaccoga gcaaaatgtc gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat 600  
 gaaaaatcac acgcccgtcat tttggggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact 660  
 taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720  
 ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag 765

<210> 92  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 92

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

10

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

- <210> 93
- <211> 768
- <212> ADN
- <213> *Neisseria meningitidis*
- <400> 93

5

```

tgcggatcca gcgaggcgg cgggtgcgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca      60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagtec      120
gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac      180
ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc      240
cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttgagaga gcgagagatt ccaaatatac      300
aaacaggacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aatcaacaa ccccgacaaa      360
atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggtgg agaacatacc      420
gccttcaacc aactgccag cggcaaagcc gagtatcagc gcaaagcatt cagctccgac      480
gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgccg ccaaacaggg acacggcaaa      540
atcgaacact tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg cctccgccga actcaaagca      600
gatgaaaaat cacacgccgt cattttgggc gacacgcgct acggcggcga agaaaaaggc      660
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg      720
aagataaggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag                      768
    
```

10

ES 2 568 895 T3

<210> 94  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 5 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 94

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu

ES 2 568 895 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|     | 180 |     | 185 |     | 190 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Leu | Ala | Ser | Ala | Glu | Leu | Lys | Ala | Asp | Glu | Lys | Ser | His | Ala | Val | Ile |
|     | 195 |     |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Leu | Gly | Asp | Thr | Arg | Tyr | Gly | Gly | Glu | Glu | Lys | Gly | Thr | Tyr | His | Leu |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| Ala | Leu | Phe | Gly | Asp | Arg | Ala | Gln | Glu | Ile | Ala | Gly | Ser | Ala | Thr | Val |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Lys | Ile | Arg | Glu | Lys | Val | His | Glu | Ile | Gly | Ile | Ala | Gly | Lys | Gln |     |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |

5 <210> 95  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 95

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcgggc cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtett tgacgctgga tcagtcgctc      120
aggaaaaacg agaaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc      180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt      240
caaatcgaag tggacgggca gtcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa      300
caggaccact cgcgcgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc      360
gacagcctga taaaccaacg ctcttctctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc      420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag taccacggca aagcattcag ctccgacgat      480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccgcc aacagggaca cggcaaaatc      540
gaacacttga aacacccga gcaaaatgtc gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat      600
gaaaaatcac acgccgtcat ttggggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact      660
taccacctcg ccttttctgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag      720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765
  
```

10  
 15 <210> 96  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 96

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 568 895 T3

5 <210> 97  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 97

```

tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgocgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcogtc      120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaaacggc      180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt      240
caaatcgaag tggacgggca gtcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa      300
caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc      360
gacagcctga taaaccaacg ctccctcctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc      420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat      480
gctggcggaa aactgacctt taccatagat ttccgcccca aacagggaca cggcaaaaatc      540
gaacacttga aaacaccgca gcaaaatgtc gagcttgcct ccgccgaact caaagcagat      600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact      660
taccacctcg ccttttcggg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag      720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtaa                          765
  
```

10 <210> 98  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

15 <400> 98

```

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

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 99  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 99

5



ES 2 568 895 T3

```

tgcggatcca gcgaggcgg cgggtgcgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca      60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagtcg      120
gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac      180
ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc      240
cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttggaga ggggagagtt ccaaatatac      300
aaacaggacc actccgccgt cgttgcctta cagattgaaa aaatcaacaa ccccgacaaa      360
atcgacagcc tgataacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggtgg agaacatacc      420
gccttcaacc aactgccag cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac      480
gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgccg ccaaacaggg acacggcaaa      540
atcgaacact tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg cctccgccga actcaaagca      600
gatgaaaaat cacacgccgt cattttgggc gacacgcgct acggcgccga agaaaaaggc      660
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg      720
aagataaggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtaa                      768

```

5 <210> 100  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 100

```

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

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

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

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

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

```

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 101  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 101

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60  
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcgcgc 120  
 aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180

5

10

ES 2 568 895 T3

gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt 240  
 caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa 300  
 caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc 360  
 gacagcctga taaaccaacg ctcttctctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc 420  
 ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat 480  
 gctggcggaa aactgacctt taccatagat ttccgcccga aacagggaca cggcaaaaatc 540  
 gaacacttga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgctt ccgccgaact caaagcagat 600  
 gaaaaatcac acgccgtcat tttggggcag acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact 660  
 taccacctcg cctttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720  
 ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtaa 765

<210> 102  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 102

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

10

ES 2 568 895 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 103  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 103

tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60

accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcctgc 120

aggaaaaacg agaaaactgaa gctggcggca caaggctcgg aaaaaactta tggaaacggc 180

gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgtttcga ctttatccgt 240

caaatcgaag tggacgggca gtcattacc ttggagagcg gagagttoca aatatacaaa 300

caggaccact ccgccgtcgt tgcctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc 360

gacagcctga taaaccaacg ctcttcctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc 420

ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat 480

10

ES 2 568 895 T3

```

gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaaatc 540
gaacacttga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgctt cgcgccgaact caaagcagat 600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact 660
taccacctcg cctttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720
ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag 765

```

<210> 104

<211> 254

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 104

```

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
130          135          140

Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
145          150          155          160

```

5

10

ES 2 568 895 T3

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly  
 165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu  
 180 185 190

Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu  
 195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala  
 210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys  
 225 230 235 240

Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
 245 250

<210> 105  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 105

tgcggatcca gcggaggcgg cgggtgctgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca 60  
 ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgacgt ctttgacgct ggatcagttc 120  
 gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac 180  
 ggcgacagcc ttaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgttt cgactttatc 240  
 cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttgagaga gcggagagtt ccaaatatac 300  
 aaacaggacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aatcaacaa ccccgacaaa 360  
 atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttggggtgg agaacatacc 420  
 gccttcaacc aactgccag cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac 480  
 gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgccg ccaaacaggg acacggcaaa 540  
 atcgaacact tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg cctccgccga actcaaagca 600  
 gatgaaaaat cacacgccgt cttttgggc gacacgcgct acggcggcga agaaaaaggc 660  
 acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg 720  
 aagataaggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag 768

10

<210> 106  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

15

ES 2 568 895 T3

<400> 106

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly  
 1 5 10 15

Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu  
 20 25 30

Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys  
 35 40 45

Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu  
 50 55 60

Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile  
 65 70 75 80

Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu  
 85 90 95

Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile  
 100 105 110

Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg  
 115 120 125

Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln  
 130 135 140

Leu Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp  
 145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln  
 165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu  
 180 185 190

ES 2 568 895 T3

Leu Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile  
 195 200 205

Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu  
 210 215 220

Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val  
 225 230 235 240

Lys Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
 245 250 255

<210> 107  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 107

atgagcagcg gaggcggcgg tgtegccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60  
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcogtc 120  
 aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180  
 gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaaggtca gccgtttcga ctttatccgt 240  
 caaatcgaag tggacgggca gtcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa 300  
 caggaccact ccgccgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc 360  
 gacagcctga taaaccaacg ctccctcctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc 420  
 ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat 480  
 gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttccgcccca aacagggaca cggcaaaatc 540  
 gaacacttga aaacaccgga gcaaaatgtc gagcttgcc cgcgcgaact caaagcagat 600  
 gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcggcgaaga aaaaggcact 660  
 taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720  
 ataagggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag 765

10

<210> 108  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

15

<400> 108

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu





ES 2 568 895 T3

5 <210> 109  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 109

```

tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcgctc      120
aggaaaaacg agaaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg agaaaactta tggaaacggc      180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt      240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa      300
caggaccact ccgccgtcgt tgccttacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc      360
gacagcctga taaaccaacg ctcttcctt gtcagcgggt tgggaggaga acataccgcc      420
ttcaaccaac tgctgacgg caaagccgag tatcaacggca aagcattcag ctccgacgat      480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttccgcccca aacagggaca cggcaaaaatc      540
gaacacctga aacacccga gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat      600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact      660
taccacctcg cctttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctoggc aaccgtgaag      720
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765
  
```

10 <210> 110  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 15 <400> 110

```

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
 1           5           10           15
Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
           20           25           30
Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
           35           40           45
  
```

ES 2 568 895 T3

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn  
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
85 90 95

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu  
100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser  
115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu  
130 135 140

Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp  
145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly  
165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu  
180 185 190

Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu  
195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala  
210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys  
225 230 235 240

Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
245 250

<210> 111  
<211> 768  
<212> ADN  
<213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 111

ES 2 568 895 T3

```

tgcgatcca gcggaggcgg cgggtgctgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca      60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagtec      120
gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaaggtg cggagaaaaac ttatggaaac      180
ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc      240
cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttggaga gcggagagtt ccaaatatac      300
aacaggacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aaatcaaca ccccgacaaa      360
atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggagg agaacatacc      420
gccttcaacc aactgcttga cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac      480
gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgccg ccaaacaggg acacggcaaa      540
atcgaacacc tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg ccgccgccga actcaaagca      600
gatgaaaaat cacacgccgt cattttgggc gacacgcgct acggcagcga agaaaaaggc      660
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg      720
aagatagggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag      768

```

<210> 112  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 112

5

```

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly
 1           5           10           15

Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu
      20           25           30

Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys
      35           40           45

Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu
      50           55           60

Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile
 65           70           75           80

Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu

```

10

ES 2 568 895 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|     | 85  |     | 90  |     | 95  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Phe | Gln | Ile | Tyr | Lys | Gln | Asp | His | Ser | Ala | Val | Val | Ala | Leu | Gln | Ile |
|     | 100 |     |     |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| Glu | Lys | Ile | Asn | Asn | Pro | Asp | Lys | Ile | Asp | Ser | Leu | Ile | Asn | Gln | Arg |
|     | 115 |     |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| Ser | Phe | Leu | Val | Ser | Gly | Leu | Gly | Gly | Glu | His | Thr | Ala | Phe | Asn | Gln |
|     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |
| Leu | Pro | Asp | Gly | Lys | Ala | Glu | Tyr | His | Gly | Lys | Ala | Phe | Ser | Ser | Asp |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Asp | Ala | Gly | Gly | Lys | Leu | Thr | Tyr | Thr | Ile | Asp | Phe | Ala | Ala | Lys | Gln |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| Gly | His | Gly | Lys | Ile | Glu | His | Leu | Lys | Thr | Pro | Glu | Gln | Asn | Val | Glu |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Leu | Ala | Ala | Ala | Glu | Leu | Lys | Ala | Asp | Glu | Lys | Ser | His | Ala | Val | Ile |
|     | 195 |     |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Leu | Gly | Asp | Thr | Arg | Tyr | Gly | Ser | Glu | Glu | Lys | Gly | Thr | Tyr | His | Leu |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| Ala | Leu | Phe | Gly | Asp | Arg | Ala | Gln | Glu | Ile | Ala | Gly | Ser | Ala | Thr | Val |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Lys | Ile | Gly | Glu | Lys | Val | His | Glu | Ile | Gly | Ile | Ala | Gly | Lys | Gln |     |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |

<210> 113  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 113

|            |            |            |            |            |            |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| atgagcagcg | gagggcggcg | tgctgcccgc | gacatcggcg | cggggcttgc | cgatgcacta | 60  |
| accgcaccgc | tcgaccataa | agacaaaagt | ttgcagtctt | tgacgctgga | tcagtcctgc | 120 |
| aggaaaaacg | agaaactgaa | gctggcggca | caaggtgcgg | agaaaactta | tggaacggc  | 180 |
| gacagcctca | atacgggcaa | attgaagaac | gacaaggtca | gccgcttcga | ctttatccgt | 240 |

5

10

ES 2 568 895 T3

caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa 300  
 caggaccact cgcgcgtcgt tgcctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc 360  
 gacagcctga taaaccaacg ctcttctctt gtcagcgggt tgggcggaga acataccgcc 420  
 ttcaaccaac tgctgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat 480  
 gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttgcgcgcca aacagggaca cggcaaaaatc 540  
 gaacacctga aaacaccoga gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat 600  
 gaaaaatcac acgcgctcat tttgggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact 660  
 taccacctcg ccttttctgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720  
 ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag 765

<210> 114  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 114

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu  
 1 5 10 15  
 Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln  
 20 25 30  
 Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu  
 35 40 45  
 Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn  
 50 55 60  
 Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
 65 70 75 80  
 Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
 85 90 95  
 Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu  
 100 105 110  
 Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser  
 115 120 125

10

ES 2 568 895 T3

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu  
 130 135 140

Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp  
 145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly  
 165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu  
 180 185 190

Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu  
 195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala  
 210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys  
 225 230 235 240

Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
 245 250

<210> 115  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 115

tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60

accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcgcgc 120

aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180

gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttoga ctttatccgt 240

caaatcgaag tggacgggca gtcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa 300

caggaccact ccgccgtcgt tgcctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc 360

gacagcctga taaaccaacg ctccttcctt gtcagcgggt tgggcggaga acataccgcc 420

ttcaaccaac tgectgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat 480

gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaaatc 540

10

ES 2 568 895 T3

gaacacctga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat 600  
 gaaaaatcac acgccgtcat tttggggcag acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact 660  
 taccacctcg ccccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720  
 ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag 765

<210> 116  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 116

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

10



ES 2 568 895 T3

|   |     |  |     |  |     |
|---|-----|--|-----|--|-----|
|   | 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 |  |     |

5  
 <210> 117  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 117

|  |     |
|--|-----|
| tgccgatcca gccgaggcgg cgggtgcgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca  | 60  |
| ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagtcc  | 120 |
| gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac | 180 |
| ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc  | 240 |
| cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttgagaga gcggagagtt ccaaataac  | 300 |
| aaacaggacc actccgccgt cgttgccta cagattgaaa aatcaacaa ccccgacaaa    | 360 |
| atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggggg agaacatacc  | 420 |
| gccttcaacc aactgectga cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac  | 480 |
| gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgccg ccaaacaggg acacggcaaa  | 540 |
| atcgaacacc tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg ccgccgccga actcaaagca  | 600 |
| gatgaaaaat cacacgccgt cattttgggc gacacgcgct acggcagcga agaaaaaggc  | 660 |
| acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg  | 720 |
| aagatagggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag               | 768 |

10  
 <210> 118  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 118

ES 2 568 895 T3

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly  
 1 5 10 15  
 Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu  
 20 25 30  
 Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys  
 35 40 45  
 Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu  
 50 55 60  
 Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile  
 65 70 75 80  
 Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu  
 85 90 95  
 Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile  
 100 105 110  
 Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg  
 115 120 125  
 Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln  
 130 135 140  
 Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp  
 145 150 155 160  
 Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln  
 165 170 175  
 Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu  
 180 185 190  
 Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile  
 195 200 205

ES 2 568 895 T3

Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu  
 210 215 220

Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val  
 225 230 235 240

Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
 245 250 255

5 <210> 119  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 119

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60  
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcgcgc 120  
 aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180  
 gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcca ctttatccgt 240  
 caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa 300  
 caggaccact ccgccgtcgt tgcctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc 360  
 gacagcctga taaaccaacg ctccctcctt gtcagcgggt tgggcggaga acataccgcc 420  
 ttcaaccaac tgectgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat 480  
 gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaaatc 540  
 gaacacctga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat 600  
 gaaaaatcac acgccgtcat tttggggcag acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact 660  
 taccacctcg ccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720  
 ataggggaaa aggttcacga aatcggcato gccggcaaac agtag 765

10 <210> 120  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 120

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu  
 1 5 10 15

ES 2 568 895 T3

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln  
 20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu  
 35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn  
 50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
 65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
 85 90 95

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu  
 100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser  
 115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu  
 130 135 140

Pro 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

ES 2 568 895 T3

<210> 121  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 121

```

    tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta      60
    accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc      120
    aggaaaaacg agaaaactgaa gctggcggca caaggtgcyg aaaaaactta tggaaacggc      180
    gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtca gccgcttcga ctttatccgt      240
    caaatcgaag tggacgggca gtcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa      300
    caggaccact ccgcctcgtg tgcctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc      360
    gacagcctga taaaccaacg ctcttcctt gtcagcgggt tgggcggaga acataccgcc      420
    ttcaaccaac tgctgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat      480
    gctggcggaa aactgacctg taccatagat ttgcgccca aacagggaca cggcaaaatc      540
    gaacacctga aaacaccgca gcaaaatgct gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat      600
    gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact      660
    taccacctcg ccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag      720
    ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765
    
```

10

<210> 122  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

15

<400> 122

```

    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
    
```

ES 2 568 895 T3

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
85 90 95

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu  
100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser  
115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu  
130 135 140

Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp  
145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly  
165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu  
180 185 190

Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu  
195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala  
210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys  
225 230 235 240

Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
245 250

<210> 123

<211> 768

<212> ADN

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 123

tgcggatcca gcggaggcgg cgggtgcgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca 60

10

ES 2 568 895 T3

ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagtcc 120  
 gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggt cggaaaaaac ttatggaaac 180  
 ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc 240  
 cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttggaga gcggagagtt ccaaataac 300  
 aaacaggacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aatcaacaa ccccgacaaa 360  
 atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttggggcg agaacatacc 420  
 gccttcaacc aactgcctga cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac 480  
 gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttgcgg ccaaacaggg acacggcaaa 540  
 atogaacacc tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg ccgcccgcga actcaaagca 600  
 gatgaaaaat cacacgccgt cattttgggc gacacgcgct acggcagcga agaaaaaggc 660  
 acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg 720  
 aagatagggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag 768

<210> 124  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 124

5

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly  
 1 5 10 15  
 Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu  
 20 25 30  
 Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys  
 35 40 45  
 Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu  
 50 55 60  
 Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile  
 65 70 75 80  
 Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu  
 85 90 95

10

ES 2 568 895 T3

Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile  
 100 105 110

Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg  
 115 120 125

Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln  
 130 135 140

Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp  
 145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln  
 165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu  
 180 185 190

Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile  
 195 200 205

Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu  
 210 215 220

Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val  
 225 230 235 240

Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
 245 250 255

<210> 125  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 125

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60

accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcgctc 120

aggaaaaacg agaaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180

gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtea gccgcttcga ctttatccgt 240

caaatcgaag tggacgggca gtcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa 300

caggaccact ccgcegtcgt tgcctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc 360

10



ES 2 568 895 T3

```

gacagcctga taaaccaacg ctcttcctt gtcagcgggtt tgggcggaga acataccgcc      420
ttcaaccaac tgectgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat      480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttccgcccca aacagggaca cggcaaaatc      540
gaacacctga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat      600
gaaaaatcac acgccgtcat tttggggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact      660
taccacctcg ccttttctgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag      720
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765

```

<210> 126

<211> 254

5 <212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 126

```

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
 1                               5 10 15
Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
 20 25 30
Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
 35 40 45
Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
 50 55 60
Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
 65 70 75 80
Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe
 85 90 95
Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
 100 105 110
Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
 115 120 125
Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
 130 135 140

```

10

ES 2 568 895 T3

Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp  
 145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly  
 165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu  
 180 185 190

Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu  
 195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala  
 210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys  
 225 230 235 240

Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
 245 250

<210> 127  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 127

tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcgggc cggggcttgc cgatgcacta 60  
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtott tgacgctgga tcagtcgctc 120  
 aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgccc aaaaaactta tggaaacggc 180  
 gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt 240  
 caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa 300  
 caggaccact ccgcccgtct tgcctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc 360  
 gacagcctga taaaccaacg ctccttcctt gtcagcgggt tgggaggaga acataccgcc 420  
 ttcaaccaac tgctgacgg caaagccgag tatcaaggca aagcattcag ctccgacgat 480  
 gctggcggaa aactgacctt taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaaatc 540  
 gaacacctga aacacccga gcaaaatgtc gagcttgccc ccgcccgaact caaagcagat 600  
 gaaaaatcac acgcccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact 660  
 taccacctcg cccttttcgg cgaccgccc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720  
 ataggggaaa aggttcacga aatcggcctc gccggcaaac agtag 765

10

ES 2 568 895 T3

<210> 128  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 128

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu  
 1                   5                   10                   15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln  
                  20                   25                   30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu  
                  35                   40                   45

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

ES 2 568 895 T3

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu  
 180 185 190

Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu  
 195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala  
 210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys  
 225 230 235 240

Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
 245 250

<210> 129  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 129

tgccgatcca gccgagggcg cgggtgcgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca 60  
 ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgacgt ctttgacgct ggatcagtc 120  
 gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac 180  
 ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc 240  
 cgtcaaatac aagtggacgg gcagctcatt accttgagaga gccgagagtt ccaaataac 300  
 aaacaggacc actccgccgt cgttgcctta cagattgaaa aaatcaacaa ccccgacaaa 360  
 atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggcgg agaacatacc 420  
 gccttcaacc aactgcctga eggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac 480  
 gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgcog ccaaacaggg acacggcaaa 540  
 atcgaacacc tgaaaacacc cgagcaaaat gtogagcttg ccgccgccga actcaaagca 600  
 gatgaaaaat cacacgccgt cattttgggc gacacgcgct acggcagcga agaaaaaggc 660  
 acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg 720  
 aagatagggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag 768

10

<210> 130  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

15

<400> 130

ES 2 568 895 T3

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly  
 1 5 10 15  
 Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu  
 20 25 30  
 Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys  
 35 40 45  
 Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu  
 50 55 60  
 Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile  
 65 70 75 80  
 Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu  
 85 90 95  
 Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile  
 100 105 110  
 Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg  
 115 120 125  
 Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln  
 130 135 140  
 Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp  
 145 150 155 160  
 Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln  
 165 170 175  
 Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu  
 180 185 190  
 Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile  
 195 200 205  
 Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu  
 210 215 220

ES 2 568 895 T3

Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val  
 225 230 235 240

Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
 245 250 255

5 <210> 131  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 131

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcctgc cgatgcacta 60  
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcgcgc 120  
 aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180  
 gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt 240  
 caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa 300  
 caggaccact ccgccgtcgt tgcacctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc 360  
 gacagcctga taaaccaacg ctccctcctt gtcagcgggt tgggcggaga acataccgcc 420  
 ttcaaccaac tgctgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat 480  
 gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaaatc 540  
 gaacacctga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat 600  
 gaaaaatcac acgccgtcat tttggggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact 660  
 taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720  
 ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag 765

10 <210> 132  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 132

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu  
 1 5 10 15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln  
 20 25 30

ES 2 568 895 T3

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu  
 35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn  
 50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
 65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
 85 90 95

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu  
 100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser  
 115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu  
 130 135 140

Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp  
 145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly  
 165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu  
 180 185 190

Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu  
 195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala  
 210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys  
 225 230 235 240

Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
 245 250

<210> 133  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 133

ES 2 568 895 T3

```

tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc      120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc      180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcca ctttatccgt      240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa      300
caggaccact ccgccgtcgt tgcctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc      360
gacagcctga taaaccaacg ctcttctctt gtcagcgggt tgggcggaga acataccgcc      420
ttcaaccaac tgccctgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat      480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaaatc      540
gaacacctga aaacaccgca gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat      600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact      660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg cgggctcggc aaccgtgaag      720
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtaa                          765

```

5 <210> 134  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 10 <400> 134

```

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
 1                               5                               10          15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
                20                               25          30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
                35                               40          45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
 50                               55          60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg

```





ES 2 568 895 T3

```

gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaaggcg cggaaaaaac ttatggaaac      180
ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc      240
cgtcaaactc aagtggacgg gcagctcatt accttggaga gcgagagatt ccaaatac      300
aacaggacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aatcaacaa ccccgacaaa      360
atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggagg agaacatacc      420
gccttcaacc aactgcctga cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac      480
gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgccg ccaaacaggg acacggcaaa      540
atcgaacacc tgaaaacacc cgagcaaat gtcgagcttg ccgccgccga actcaaagca      600
gatgaaaaat cacacgccgt cattttgggc gacacgcgct acggcagcga agaaaaaggc      660
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg      720
aagatagggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtaa      768

```

<210> 136

<211> 255

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 136

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly  
1 5 10 15

Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu  
20 25 30

Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys  
35 40 45

Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu  
50 55 60

Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile  
65 70 75 80

Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu  
85 90 95

Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile  
100 105 110

5

10

ES 2 568 895 T3

Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg  
 115 120 125

Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln  
 130 135 140

Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp  
 145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln  
 165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu  
 180 185 190

Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile  
 195 200 205

Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu  
 210 215 220

Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val  
 225 230 235 240

Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
 245 250 255

<210> 137  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 137

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60  
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcctgc 120  
 aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180  
 gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaagggtca gccgcttcga ctttatccgt 240  
 caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa 300  
 caggaccact ccgccgtcgt tgccttacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc 360  
 gacagcctga taaaccaacg ctccttcctt gtcagcgggt tgggcggaga acataccgcc 420

10

ES 2 568 895 T3

```

ttcaaccaac tgctgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat      480
gctggcgga aactgaccta taccatagat ttogcogcca aacagggaca cggcaaaatc      540
gaacacctga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat      600
gaaaaatcac acgccgtcat tttggggcgc acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact      660
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag      720
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtaa                          765

```

<210> 138  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 138

```

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
 1                               5                               10          15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
 20                               25                               30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
 35                               40                               45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
 50                               55                               60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
 65                               70                               75          80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe
 85                               90                               95

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
100                               105                               110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
115                               120                               125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
130                               135                               140

Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp

```

10

ES 2 568 895 T3

|   |  |     |  |     |  |     |
|---|--|-----|--|-----|--|-----|
| 145   |  | 150 |  | 155 |  | 160 |
| Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly |  | 165 |  | 170 |  | 175 |
| His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu |  | 180 |  | 185 |  | 190 |
| Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu |  | 195 |  | 200 |  | 205 |
| Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala |  | 210 |  | 215 |  | 220 |
| Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys |  | 225 |  | 230 |  | 235 |
|   |  |     |  |     |  | 240 |
| Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln         |  | 245 |  | 250 |  |     |

<210> 139  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 139

5

|  |     |
|--|-----|
| tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta  | 60  |
| accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcgctc  | 120 |
| aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc  | 180 |
| gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaaggtca gccgtttcga ctttatccgt  | 240 |
| caaatcgaag tggacgggca gtcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa   | 300 |
| caggaccact ccgccgtcgt tgcctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc   | 360 |
| gacagcctga taaaccaacg ctccttcctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc  | 420 |
| ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat  | 480 |
| gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccacca aacagggaca cggcaaaatc  | 540 |
| gaacacttga aaacaccgca gcaaaatgtc gagcttgccg ccgcccgaact caaagcagat | 600 |
| gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact  | 660 |
| taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggtctcggc aaccgtgaag | 720 |
| ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                  | 765 |

10

ES 2 568 895 T3

<210> 140  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 140

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu  
 1 5 10 15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln  
 20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu  
 35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn  
 50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
 65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
 85 90 95

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu  
 100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser  
 115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu  
 130 135 140

Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp  
 145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Thr Lys Gln Gly  
 165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu  
 180 185 190

ES 2 568 895 T3

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

5 <210> 141  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 141

|   |     |
|---|-----|
| tgcggatcca gcgaggcgg cgggtgctgcc gcgacatcg gcgcggggct tgccgatgca    | 60  |
| ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgacgt ctttgacgct ggatcagtc    | 120 |
| gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac  | 180 |
| ggcgacagcc ttaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccggtt cgactttatc   | 240 |
| cgtaaactcg aagtggacgg gcagctcatt accttgagaga gcggagagtt ccaaatatac  | 300 |
| aaacaggacc actccgcccgt cgttgcccta cagattgaaa aaatcaacaa ccccgacaaa  | 360 |
| atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggtgg agaacatacc   | 420 |
| gccttcaacc aactgcccag cggcaaagcc gaggatcacg gcaaagcatt cagctccgac   | 480 |
| gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgcca ccaaacaggg acacggcaaa   | 540 |
| atcgaacact tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg ccgcgcgca actcaaagca    | 600 |
| gatgaaaaat cacacgcccgt catthttgggc gacacgcgct acggcagcga agaaaaaggc | 660 |
| acttaccacc tcgcccctttt cggcgaccgc gcccagaaa tcgcccggctc ggcaaccgtg  | 720 |
| aagatagggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag                | 768 |

10  
 15 <210> 142  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 142

ES 2 568 895 T3

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly  
 1 5 10 15  
 Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu  
 20 25 30  
 Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys  
 35 40 45  
 Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu  
 50 55 60  
 Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile  
 65 70 75 80  
 Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu  
 85 90 95  
 Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile  
 100 105 110  
 Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg  
 115 120 125  
 Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln  
 130 135 140  
 Leu Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp  
 145 150 155 160  
 Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Thr Lys Gln  
 165 170 175  
 Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu  
 180 185 190  
 Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile  
 195 200 205  
 Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu  
 210 215 220  
 Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val





ES 2 568 895 T3

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn  
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
85 90 95

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu  
100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser  
115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu  
130 135 140

Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp  
145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Thr Lys Gln Gly  
165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu  
180 185 190

Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu  
195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala  
210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys  
225 230 235 240

Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
245 250

<210> 145  
<211> 765  
<212> ADN  
<213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 145

ES 2 568 895 T3

```

tgcagcagcg gaggeggcgg tgtegcgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtott tgacgctgga tcagtcocgc      120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcbg aaaaaactta tggaaacggc      180
gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgtttoga ctttatccgt      240
caaactgaag tggacgggca gtcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa      300
caggaccact ccgccgtcgt tgcctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc      360
gacagcctga taaaccaacg ctcttctctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc      420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat      480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttgccacca aacagggaca cggcaaaaatc      540
gaacacttga aacacccga gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat      600
gaaaaatcac acgccgtcat tttggcgcac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact      660
taccacctcg ccttttctgg cgaccgcgcc caagaaatcg cgggctcggc aaccgtgaag      720
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765

```

<210> 146  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 146

```

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

```

10

ES 2 568 895 T3

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
85 90 95

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu  
100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser  
115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu  
130 135 140

Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp  
145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Thr Lys Gln Gly  
165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu  
180 185 190

Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu  
195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala  
210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys  
225 230 235 240

Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
245 250

<210> 147  
<211> 768  
<212> ADN  
<213> *Neisseria meningitidis*  
<400> 147

tgcggatcca gcggaggcgg cgggtgctgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca 60  
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagtcc 120  
gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaaggtg cggaaaaaac ttatggaaac 180  
ggcgacagcc ttaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccggtt cgactttatc 240

5

10

ES 2 568 895 T3

```

cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttggaga gcgagagatt ccaaatatac      300
aacaggacc  actccgccgt  cgttgccta  cagattgaaa  aatcaacaa  ccccgacaaa      360
atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggtgg agaacatacc      420
gccttcaacc aactgcccag cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac      480
gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgcca ccaaacaggg acacggcaaa      540
atcgaacact tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg ccgccgccga actcaaagca      600
gatgaaaaat cacacgccgt cattttgggc gacacgcgct acggcagcga agaaaaaggc      660
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg      720
aagatagggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag                          768

```

<210> 148  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 148

5

```

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly
 1           5           10           15

Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu
 20           25           30

Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys
 35           40           45

Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu
 50           55           60

Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile
 65           70           75           80

Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu
 85           90           95

Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile
 100          105          110

Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg
 115          120          125

```

10

ES 2 568 895 T3

Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln  
 130 135 140

Leu Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp  
 145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Thr Lys Gln  
 165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu  
 180 185 190

Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile  
 195 200 205

Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu  
 210 215 220

Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val  
 225 230 235 240

Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
 245 250 255

<210> 149  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 149

atgagcagcg gagggcggcg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60

accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc 120

aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180

gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgtttcga ctttatccgt 240

caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa 300

caggaccact ccgcoctcgt tgcctacag attgaaaaaa tcaacaacce cgacaaaatc 360

gacagcctga taaaccaacg ctccctcctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc 420

ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat 480

gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccacca aacagggaca cggcaaaaatc 540

10

ES 2 568 895 T3

gaacacttga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat 600  
 gaaaaatcac acgcegtcat tttgggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact 660  
 taccacctcg ccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720  
 ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag 765

<210> 150  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 150

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu  
 1 5 10 15  
 Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln  
 20 25 30  
 Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu  
 35 40 45  
 Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn  
 50 55 60  
 Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
 65 70 75 80  
 Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
 85 90 95  
 Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu  
 100 105 110  
 Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser  
 115 120 125  
 Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu  
 130 135 140  
 Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp  
 145 150 155 160

10

ES 2 568 895 T3

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Thr Lys Gln Gly  
 165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu  
 180 185 190

Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu  
 195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala  
 210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys  
 225 230 235 240

Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
 245 250

5 <210> 151  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 151

5 tgcagcagcg gaggcggcgg tgctgcgcgcc gacatcggcg cgggggettgc cgatgcacta 60  
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc 120  
 aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180  
 gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgtttcga ctttatccgt 240  
 caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca aatatacaaa 300  
 caggaccact ccgccgtcgt tgcctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc 360  
 gacagcctga taaaccaacg ctccctcctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc 420  
 ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat 480  
 gctggcggaa aactgacctt taccatagat ttccgccacca aacagggaca cggcaaaatc 540  
 gaacacttga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat 600  
 gaaaaatcac acgcccgtcat tttggggcag acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact 660  
 taccacctcg ccccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720  
 10 ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag 765

15 <210> 152  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 152



ES 2 568 895 T3

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln  
           20                   25                   30  
 Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu  
           35                   40                   45  
 Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn  
           50                   55                   60  
 Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
 65                   70                   75                   80  
 Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
           85                   90                   95  
 Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu  
           100                   105                   110  
 Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser  
           115                   120                   125  
 Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu  
           130                   135                   140  
 Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp  
 145                   150                   155                   160  
 Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Thr Lys Gln Gly  
           165                   170                   175  
 His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu  
           180                   185                   190  
 Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu  
           195                   200                   205

ES 2 568 895 T3

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala  
 210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys  
 225 230 235 240

Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
 245 250

<210> 153  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 153

5

tgcggatcca gcgagggcgg cgggtgcgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca 60  
 ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagtc 120  
 gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac 180  
 ggcgacagcc ttaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccggtt cgactttatc 240  
 cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttggaga gcggagagtt ccaaataac 300  
 aaacaggacc actccgcctg cgttgcctca cagattgaaa aatcaacaa ccccgacaaa 360  
 atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggtgg agaacatacc 420  
 gccttcaacc aactgcccag cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac 480  
 gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgcca ccaaacaggg acacggcaaa 540  
 atcgaacact tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg ccgccgccga actcaaagca 600  
 gatgaaaaat cacacgcctg catthtgggc gacacgcgct acggcagcga agaaaaaggc 660  
 acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg 720  
 aagatagggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag 768

10

<210> 154  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 154

15

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly  
 1 5 10 15



ES 2 568 895 T3

<211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5 <400> 155

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcgggc cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcgctc      120
aggaaaaacg agaaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc      180
gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgtttoga ctttatccgt      240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa      300
caggaccact ccgccgctgt tgcctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc      360
gacagcctga taaaccaacg ctcttcctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc      420
ttcaaccaac tgcccagcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat      480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttccgccacca aacagggaca cggcaaaatc      540
gaacacttga aacacccgca gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat      600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact      660
taccacctcg ccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag      720
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                          765
    
```

10 <210> 156  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

15 <400> 156

```

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
 1          5          10          15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
          20          25          30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
          35          40          45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
    
```



ES 2 568 895 T3

tgcagcagcg gaggcggcgg tgtegcgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60  
accgcaccgc tcgactataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc 120  
aggaaaaacg agaaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaaacggc 180  
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtca gccgcttcga ctttatccgt 240  
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa 300  
caggaccact ccgccgtcgt tgccctatag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc 360  
gacagcctga taaaccaacg ctcttctctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc 420  
ttcaaccaac tgcccggcgg caaagccgag tadcacggca aagcattcag ctccgacgat 480  
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaaaatc 540  
gaacacctga aaacaccgca gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat 600  
gaaaaatcac acgccgtcat tttggggcag acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact 660  
taccacctcg ccttttccgg cgaccgcgct caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720  
ataggggaaa aggttcacga aatcggcctc gccggcaaac agtag 765

<210> 158  
<211> 253  
<212> PRT  
<213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 158

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu  
1 5 10 15  
Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp Tyr Lys Asp Lys Ser Leu Gln  
20 25 30  
Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu  
35 40 45  
Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn  
50 55 60  
Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
65 70 75 80  
Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
85 90 95

10

ES 2 568 895 T3

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Ile Glu Lys  
 100 105 110

Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe  
 115 120 125

Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro  
 130 135 140

Gly Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala  
 145 150 155 160

Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His  
 165 170 175

Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala  
 180 185 190

Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly  
 195 200 205

Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu  
 210 215 220

Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile  
 225 230 235 240

Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
 245 250

<210> 159  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 159

5

tgaggatcca gaggaggcgg cgggtgtcgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca 60

ctaaccgcac cgctcgacta taaagacaaa agtttgagct ctttgacgct ggatcagttc 120

gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaaggtg cggaaaaaac ttatggaaac 180

ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc 240

cgtcaaatacg aagtggacgg gcagctcatt accttgagaga gaggagagtt ccaaatatac 300

10

ES 2 568 895 T3

```

aaacaggacc actccgccgt cgttgcccta tagattgaaa aatcaacaa ccccgacaaa 360
atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggtgg agaacatacc 420
gecttcaacc aactgcccgg cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac 480
gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgccc ccaaacaggg acacggcaaa 540
atcgaacacc tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg ccgccgccga actcaaagca 600
gatgaaaaat cacacgccgt cattttgggc gacacgcgct acggcagcga agaaaaaggc 660
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gctcaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg 720
aagatagggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag 768

```

<210> 160  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 160

```

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly
 1           5           10           15

Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp Tyr Lys Asp Lys Ser Leu
 20           25           30

Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys
 35           40           45

Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu
 50           55           60

Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile
 65           70           75           80

Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu
 85           90           95

Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu 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

```

10



ES 2 568 895 T3

|  |     |     |
|--|-----|-----|
| 130  | 135 | 140 |
| Pro Gly Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp<br>145 | 150 | 155 |
| Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly<br>165 | 170 | 175 |
| His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu<br>180 | 185 | 190 |
| Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu<br>195 | 200 | 205 |
| Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala<br>210 | 215 | 220 |
| Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys<br>225 | 230 | 235 |
| Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln<br>245         | 250 |     |

<210> 161  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 161

|   |     |
|---|-----|
| atgagcagcg gaggcggcgg tgtegcgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta  | 60  |
| accgcaccgc tcgactataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcgcgc | 120 |
| aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc | 180 |
| gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt | 240 |
| caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa | 300 |
| caggaccact ccgccgtcgt tgccctatag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc | 360 |
| gacagcctga taaaccaacg etccttcctt gtcagcgggt tgggtggaga acataccgcc | 420 |
| ttcaaccaac tgcccggcgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat | 480 |
| gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttgcgccca aacagggaca cggcaaaaatc | 540 |
| gaacacctga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat | 600 |

5

10

ES 2 568 895 T3

gaaaaatcac acgccgtcat tttggggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact 660  
 taccacctcg ccccttttcgg cgaccgcgct caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720  
 ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag 765

<210> 162  
 <211> 253  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 162

5

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu  
 1 5 10 15  
 Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp Tyr Lys Asp Lys Ser Leu Gln  
 20 25 30  
 Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu  
 35 40 45  
 Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn  
 50 55 60  
 Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
 65 70 75 80  
 Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
 85 90 95  
 Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Ile Glu Lys  
 100 105 110  
 Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe  
 115 120 125  
 Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro  
 130 135 140  
 Gly Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala  
 145 150 155 160  
 Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His  
 165 170 175

10

ES 2 568 895 T3

Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala  
 180 185 190

Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly  
 195 200 205

Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu  
 210 215 220

Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile  
 225 230 235 240

Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
 245 250

5 <210> 163  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 163

tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60

accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcctgc 120

aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180

gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtea gccgcttcga ctttatccgt 240

caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa 300

caggaccact ccgccgtcgt tgccttacag attgaaaaaa tcaacaacc cgcacaaaatc 360

gacagcctga taaaccgacg ctcttctctt gtcagcgggt tgggaggaga acataccgcc 420

ttcaaccaac tgctgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat 480

gctggcggaa aactgacct taccatagat ttgcgcgcca aacagggaca cggcaaaaatc 540

gaacacctga aacaccccga gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat 600

gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcgac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact 660

taccacctcg ccttttccgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag 720

ataggggaaa aggttcacga aatcggcacc gccggcaaac agtag 765

10 <210> 164  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 15 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 164

ES 2 568 895 T3

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu  
 1 5 10 15  
 Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln  
 20 25 30  
 Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu  
 35 40 45  
 Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn  
 50 55 60  
 Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
 65 70 75 80  
 Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
 85 90 95  
 Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu  
 100 105 110  
 Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Arg Arg Ser  
 115 120 125  
 Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu  
 130 135 140  
 Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp  
 145 150 155 160  
 Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly  
 165 170 175  
 His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu  
 180 185 190  
 Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu  
 195 200 205  
 Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala

ES 2 568 895 T3

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

5 <210> 165  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 165

tgcggatcca gcgagggcgg cgggtgcgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca 60  
 ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagttcc 120  
 gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac 180  
 ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc 240  
 cgtcaaatacg aagtggacgg gcagctcatt accttggaga gcggagagtt ccaaataac 300  
 aaacaggacc actcgcgctt cgttgcctta cagattgaaa aaatcaacaa ccccgacaaa 360  
 atcgacagcc tgataaacgg acgctccttc cttgtcagcg gtttggggcg agaacatacc 420  
 gccttcaacc aactgcctga cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac 480  
 gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgccg ccaaacaggg acacggcaaa 540  
 atcgaacacc tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg ccgccgccga actcaaagca 600  
 gatgaaaaat cacacgccgt cttttgggc gacacgcgct acggcagcga agaaaaaggc 660  
 acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg 720  
 aagatagggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgccggca aacagtag 768

10  
 <210> 166  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 15 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 166

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly  
 1 5 10 15

Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu  
 20 25 30

ES 2 568 895 T3

Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys  
 35 40 45

Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu  
 50 55 60

Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile  
 65 70 75 80

Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu  
 85 90 95

Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile  
 100 105 110

Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Arg Arg  
 115 120 125

Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln  
 130 135 140

Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp  
 145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln  
 165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu  
 180 185 190

Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile  
 195 200 205

Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu  
 210 215 220

Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val  
 225 230 235 240

Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
 245 250 255

<210> 167  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 167

ES 2 568 895 T3

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgcccgc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcaacta 60  
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc 120  
aggaaaaacg agaaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180  
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt 240  
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaaa 300  
caggaccact ccgcccgtcg tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc 360  
gacagcctga taaaccgacg ctccctcctt gtcagcgggt tgggaggaga acataccgcc 420  
ttcaaccaac tgccctgacgg caaagccgag taccacggca aagcattcag ctccgacgat 480  
gctggcggaa aactgacctt taccatagat ttccgcccca aacagggaca cggcaaaaatc 540  
gaacacctga aaacaccoga gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat 600  
gaaaaatcac acgcccgtcat tttggggcag acgcgctacg gcagogaaga aaaaggcact 660  
taccacctcg cccctttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggtcggc aaccgtgaag 720  
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag 765

5 <210> 168  
<211> 254  
<212> PRT  
<213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 168

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu  
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

ES 2 568 895 T3

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
 65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
 85 90 95

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu  
 100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Arg Arg Ser  
 115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu  
 130 135 140

Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp  
 145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly  
 165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu  
 180 185 190

Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu  
 195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala  
 210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys  
 225 230 235 240

Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
 245 250

<210> 169  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 169

tgcagcagcg gaggcggcgg tgctgcccgc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60  
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcgcgc 120

5  
 10



ES 2 568 895 T3

```

aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgctg aaaaaactta tggaaacggc 180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttoga ctttatccgt 240
caaactgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa 300
caggaccact ccgccgtcgt tgcctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc 360
gacagcctga taaaccaacg ctcttcctt gtcagcgggt tgggcgagaga acataccgcc 420
ttcaaccaac tgcctgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat 480
gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttccgccca aacagggaca cggcaaaaatc 540
gaacacctga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat 600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggagac acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact 660
taccacctcg ccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtggag 720
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag 765

```

<210> 170  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 170

```

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

```

10

ES 2 568 895 T3

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser  
 115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu  
 130 135 140

Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp  
 145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly  
 165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu  
 180 185 190

Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu  
 195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala  
 210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Glu  
 225 230 235 240

Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
 245 250

<210> 171  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 171

tgcggatcca gcggaggcgg cgggtgtcggc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca 60

ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagtcc 120

gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac 180

ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc 240

cgtaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttgagaga gcggagagtt ccaaatatac 300

aaacaggacc actccgccgt cgttgcccta cagattgaaa aatcaacaa ccccgacaaa 360

atcgacagcc tgataaacca acgctccttc cttgtcagcg gtttgggcgg agaacatacc 420

10

ES 2 568 895 T3

gccttcaacc aactgcctga cggcaaagcc gagtatcacg gcaaagcatt cagctccgac 480  
gatgctggcg gaaaactgac ctataccata gatttcgcog ccaaacaggg acacggcaaa 540  
atcgaacacc tgaaaacacc cgagcaaaat gtcgagcttg ccgccgccga actcaaagca 600  
gatgaaaaat cacacgccgt cattttgggc gacacgcgct acggcagcga agaaaaaggg 660  
acttaccacc tcgccctttt cggcgaccgc gcccaagaaa tcgccggctc ggcaaccgtg 720  
gagatagggg aaaaggttca cgaaatcggc atcgcggcca aacagtag 768

<210> 172

<211> 255

5 <212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 172

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly  
1 5 10 15

Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu  
20 25 30

Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys  
35 40 45

Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu  
50 55 60

Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile  
65 70 75 80

Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu  
85 90 95

Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile  
100 105 110

Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg  
115 120 125

Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln  
130 135 140

10

ES 2 568 895 T3

Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp  
 145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln  
 165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu  
 180 185 190

Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile  
 195 200 205

Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu  
 210 215 220

Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val  
 225 230 235 240

Glu Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
 245 250 255

<210> 173  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 173

```

atgagcagcg gaggcgcgcg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgacta    60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtott tgacgctgga tcagtcgcgc    120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcbg aaaaaactta tggaaacggc    180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtca gccgcttcca ctttatccgt    240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca aatatacaaa    300
caggaccact cgcgcgtcgt tgccctacag attgaaaaaa tcaacaaccc cgacaaaatc    360
gacagcctga taaaccaacg ctcttctctt gtcagcgggt tgggcbgaga acataccgcc    420
ttcaaccaac tgctgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat    480
gctggcggaa aactgacctt taccatagat ttcgccgcc aacagggaca cggcaaaatc    540
gaacacctga aacacccga gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat    600
gaaaaatcac acgccgtcat tttgggcbg acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact    660
taccacctcg ccttttcbg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtggag    720
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc gccggcaaac agtag                                765
    
```

10

ES 2 568 895 T3

<210> 174  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 5 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 174

```

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
 1           5           10           15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
 20           25           30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
 35           40           45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
 50           55           60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
 65           70           75           80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe
 85           90           95

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
 100          105          110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
 115          120          125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
 130          135          140

Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
 145          150          155          160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly
 165          170          175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
 180          185          190
    
```

ES 2 568 895 T3

Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu  
 195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala  
 210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Glu  
 225 230 235 240

Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
 245 250

5 <210> 175  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 175

tgcagcagcg gagggcggcg tgtegcgccgacacatcgggcg eggtgcttgc cgatgcacta 60  
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc 120  
 aggaaaaacg agaaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180  
 gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgcttcga ctttatccgt 240  
 caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca agtgtacaaa 300  
 caaagccatt ccgccttaac cgcccttcag accgagcaag tacaagattc ggagcattca 360  
 ggggaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgata tagcgggtga acatacatct 420  
 tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatecgc ggacggcatt cggttcagac 480  
 gatgccagtg gaaaactgac ctacaccata gatttcgccg ccaagcaggg acacggcaaa 540  
 atcgaacatt tgaaatcgcc agaactcaat gttgacctgg ccgcctccga tatcaagccg 600  
 gataaaaaac gccatgccgt catcagcggc tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaggc 660  
 agttactctc taggcattct tggcgggcaa gccaggaag ttgccggcag cgcagaagtg 720  
 gaaaccgcaa accgcatacg ccatatcggc cttgcccga agcagtaa 768

10  
 15 <210> 176  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 176

ES 2 568 895 T3

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Val Leu  
 1 5 10 15  
 Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln  
 20 25 30  
 Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu  
 35 40 45  
 Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn  
 50 55 60  
 Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
 65 70 75 80  
 Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
 85 90 95  
 Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu  
 100 105 110  
 Gln Val Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln  
 115 120 125  
 Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu  
 130 135 140  
 Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp  
 145 150 155 160  
 Asp Ala Ser Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln  
 165 170 175  
 Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp  
 180 185 190  
 Leu Ala Ala Ser Asp Ile Lys Pro Asp Lys Lys Arg His Ala Val Ile  
 195 200 205  
 Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu  
 210 215 220

ES 2 568 895 T3

Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val  
 225 230 235 240

Glu Thr Ala Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln  
 245 250 255

5 <210> 177  
 <211> 771  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 177

tgccgatcca gcggaggcgg cgggtgtgcc gccgacatcg gcgcgggtgct tgccgatgca 60  
 ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagttcc 120  
 gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac 180  
 ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc 240  
 cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttggaga gcggagagtt ccaagtgtac 300  
 aaacaaagcc attccgcctt aaccgcctt cagaccgagc aagtacaaga ttccgagcat 360  
 tcagggaaga tggttgcgaa acgccagttc agaatcggcg atatagcggg tgaacataca 420  
 tcttttgaca agcttcccga aggcggcagg gcgacatata gcgggacggc attcggttca 480  
 gacgatgcca gtggaaaact gacctacacc atagatttcg ccgccaagca gggacacggc 540  
 aaaatcgaac atttgaaatc gccagaactc aatggtgacc tggccgcctc cgatatcaag 600  
 ccggataaaa aacgccatgc cgtcatcagc ggttcogtcc tttacaacca agccgagaaa 660  
 ggcagttact ctctagcat ctttggcggg caagcccagg aagttgccgg cagcgcagaa 720  
 gtggaaccg caaacggcat acgccatata ggtcttgccg ccaagcagta a 771

10  
 15 <210> 178  
 <211> 256  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 178

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Val  
 1 5 10 15

Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu  
 20 25 30

Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys



ES 2 568 895 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|--|--|--|
| 35  | 40  | 45  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |
| Leu | Ala | Ala | Gln | Gly | Ala | Glu | Lys | Thr | Tyr | Gly | Asn | Gly | Asp | Ser | Leu | 50  | 55  | 60  |     |  |  |  |  |  |  |
| Asn | Thr | Gly | Lys | Leu | Lys | Asn | Asp | Lys | Val | Ser | Arg | Phe | Asp | Phe | Ile | 65  | 70  | 75  | 80  |  |  |  |  |  |  |
| Arg | Gln | Ile | Glu | Val | Asp | Gly | Gln | Leu | Ile | Thr | Leu | Glu | Ser | Gly | Glu | 85  | 90  | 95  |     |  |  |  |  |  |  |
| Phe | Gln | Val | Tyr | Lys | Gln | Ser | His | Ser | Ala | Leu | Thr | Ala | Leu | Gln | Thr | 100 | 105 | 110 |     |  |  |  |  |  |  |
| Glu | Gln | Val | Gln | Asp | Ser | Glu | His | Ser | Gly | Lys | Met | Val | Ala | Lys | Arg | 115 | 120 | 125 |     |  |  |  |  |  |  |
| Gln | Phe | Arg | Ile | Gly | Asp | Ile | Ala | Gly | Glu | His | Thr | Ser | Phe | Asp | Lys | 130 | 135 | 140 |     |  |  |  |  |  |  |
| Leu | Pro | Glu | Gly | Gly | Arg | Ala | Thr | Tyr | Arg | Gly | Thr | Ala | Phe | Gly | Ser | 145 | 150 | 155 | 160 |  |  |  |  |  |  |
| Asp | Asp | Ala | Ser | Gly | Lys | Leu | Thr | Tyr | Thr | Ile | Asp | Phe | Ala | Ala | Lys | 165 | 170 | 175 |     |  |  |  |  |  |  |
| Gln | Gly | His | Gly | Lys | Ile | Glu | His | Leu | Lys | Ser | Pro | Glu | Leu | Asn | Val | 180 | 185 | 190 |     |  |  |  |  |  |  |
| Asp | Leu | Ala | Ala | Ser | Asp | Ile | Lys | Pro | Asp | Lys | Lys | Arg | His | Ala | Val | 195 | 200 | 205 |     |  |  |  |  |  |  |
| Ile | Ser | Gly | Ser | Val | Leu | Tyr | Asn | Gln | Ala | Glu | Lys | Gly | Ser | Tyr | Ser | 210 | 215 | 220 |     |  |  |  |  |  |  |
| Leu | Gly | Ile | Phe | Gly | Gly | Gln | Ala | Gln | Glu | Val | Ala | Gly | Ser | Ala | Glu | 225 | 230 | 235 | 240 |  |  |  |  |  |  |
| Val | Glu | Thr | Ala | Asn | Gly | Ile | Arg | His | Ile | Gly | Leu | Ala | Ala | Lys | Gln | 245 | 250 | 255 |     |  |  |  |  |  |  |

<210> 179  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 179

ES 2 568 895 T3

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggtgcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc      120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc      180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtca gccgcttcga ctttatccgt      240
caaatcgaag tggacgggca gtcattacc ttggagagcg gagagttcca agtgtacaaa      300
caaagccatt ccgccttaac cgcccttcag accgagcaag tacaagattc ggagcattca      360
gggaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgata tagcgggtga acatacatct      420
tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatcgcg ggacggcatt cggttcagac      480
gatgccagtg gaaaactgac ctacaccata gatttcgccg ccaagcaggg acacggcaaa      540
atcgaacatt tgaaatcgcc agaactcaat gttgacctgg ccgcctccga tatcaagccg      600
gataaaaaac gccatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaggc      660
agttactctc taggcatctt tggcgggcaa gcccaggaag ttgccggcag cgcagaagtg      720
gaaaccgcaa acggcatacg ccatatcggt cttgccgcca agcagtaa                      768

```

<210> 180

<211> 255

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 180

```

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Val Leu
 1                5                10                15

```

```

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
                20                25                30

```

```

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
 35                40                45

```

```

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
 50                55                60

```

```

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
 65                70                75                80

```

5

10

ES 2 568 895 T3

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
85 90 95

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu  
100 105 110

Gln Val Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln  
115 120 125

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu  
130 135 140

Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp  
145 150 155 160

Asp Ala Ser Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln  
165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp  
180 185 190

Leu Ala Ala Ser Asp Ile Lys Pro Asp Lys Lys Arg His Ala Val Ile  
195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu  
210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val  
225 230 235 240

Glu Thr Ala Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln  
245 250 255

<210> 181  
<211> 747  
5 <212> ADN  
<213> *Neisseria meningitidis*  
<400> 181

tgcagcagcg gagggggtgg tgtcgccgcc gacatcgggtg cggggcttgc cgatgcacta 60  
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcgctc 120  
aggaaaaacg agaaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggg 180

10

ES 2 568 895 T3

gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaagggtca gccgtttcga ctttatccgc 240  
 caaatcgaag tggacgggca gtcattacc ttggagagtg gagagttcca agtatacaaaa 300  
 caaagccatt ccgccttaac cgcctttcag accgagcaaa tacaagattc ggagcattcc 360  
 gggagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcgggcca acatacatct 420  
 tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatategcg ggacggcggt cggttcagac 480  
 gatgccggcg gaaaactgac ctacaccata gatttcgccg ccaagcaggg aaacggcaaa 540  
 atcgaacatt tgaatcgcc agaactcaat gtcgacctgg ccgccgccga tatcaagccg 600  
 gatggaaaac gccatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaggc 660  
 agttactccc tcggtatctt tggcgaaaaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg 720  
 aaaaccgtaa acggcatacg ccatatc 747

<210> 182  
 <211> 249  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 182

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

10

ES 2 568 895 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 115 | 120 | 125 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Phe | Arg | Ile | Gly | Asp | Ile | Ala | Gly | Glu | His | Thr | Ser | Phe | Asp | Lys | Leu |
|     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     |     | 140 |     |     |     |
| Pro | Glu | Gly | Gly | Arg | Ala | Thr | Tyr | Arg | Gly | Thr | Ala | Phe | Gly | Ser | Asp |
|     | 145 |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Asp | Ala | Gly | Gly | Lys | Leu | Thr | Tyr | Thr | Ile | Asp | Phe | Ala | Ala | Lys | Gln |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| Gly | Asn | Gly | Lys | Ile | Glu | His | Leu | Lys | Ser | Pro | Glu | Leu | Asn | Val | Asp |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Leu | Ala | Ala | Ala | Asp | Ile | Lys | Pro | Asp | Gly | Lys | Arg | His | Ala | Val | Ile |
|     | 195 |     |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Ser | Gly | Ser | Val | Leu | Tyr | Asn | Gln | Ala | Glu | Lys | Gly | Ser | Tyr | Ser | Leu |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| Gly | Ile | Phe | Gly | Gly | Lys | Ala | Gln | Glu | Val | Ala | Gly | Ser | Ala | Glu | Val |
|     | 225 |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Lys | Thr | Val | Asn | Gly | Ile | Arg | His | Ile |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 183  
 <211> 750  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 183

5

|            |            |            |            |            |            |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| tgcggatcca | gcgagggggg | tggtgtcgcc | gccgacatcg | gtgcggggct | tgccgatgca | 60  |
| ctaaccgcac | cgctcgacca | taaagacaaa | ggtttgagc  | ctttgacgct | ggatcagttc | 120 |
| gtcaggaaaa | acgagaaact | gaagctggcg | gcacaaggtg | cggaaaaaac | ttatggaaac | 180 |
| ggtgacagcc | tcaatacggg | caaattgaag | aacgacaagg | tcagccgttt | cgactttatc | 240 |
| cgccaaatcg | aagtggacgg | gcagctcatt | acottggaga | gtggagagtt | ccaagtatac | 300 |
| aaacaaagcc | attccgcctt | aaccgccttt | cagaccgagc | aaatacaaga | ttcggagcat | 360 |
| tccgggaaga | tggttgcgaa | acgccagttc | agaatcggcg | acatagcggg | cgaacataca | 420 |
| tcttttgaca | agcttcccga | aggcggcagg | gcgacatatc | gcgggacggc | gttcggttca | 480 |

10

ES 2 568 895 T3

gacgatgccg gcggaact gacctacacc atagatttcg ccgccaagca gggaaacggc 540  
 aaaatcgaac atttgaaatc gccagaactc aatgtcgacc tggccgcccg cgatatcaag 600  
 ccggatggaa aacgccatgc cgtcatcagc ggttccgtcc tttacaacca agccgagaaa 660  
 ggcagttact cctcgggtat ctttggcgga aaagcccagg aagttgccgg cagcgcggaa 720  
 gtgaaaaccg taaacggcat acgcatatc 750

<210> 184  
 <211> 250  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 184

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly  
 1 5 10 15  
 Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu  
 20 25 30  
 Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys  
 35 40 45  
 Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu  
 50 55 60  
 Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile  
 65 70 75 80  
 Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu  
 85 90 95  
 Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr  
 100 105 110  
 Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg  
 115 120 125  
 Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys  
 130 135 140  
 Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser  
 145 150 155 160

10

ES 2 568 895 T3

Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys  
 165 170 175

Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val  
 180 185 190

Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val  
 195 200 205

Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser  
 210 215 220

Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu  
 225 230 235 240

Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile  
 245 250

5 <210> 185  
 <211> 747  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 185

atgagcagcg gagggggtgg tgtcgccgcc gacatcggtg cggggcttgc cgatgcacta 60  
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcctgc 120  
 aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggt 180  
 gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtca gccgtttcga ctttatccgc 240  
 caaatcgaag tggacgggca gtcattacc ttggagagtg gagagttcca agtatacaaa 300  
 caaagccatt ccgccttaac cgcctttcag accgagcaaa tacaagattc ggagcattcc 360  
 ggggaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcggggcga acatacatct 420  
 tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatategcg ggacggcggt cggttcagac 480  
 gatgccggcg gaaaactgac ctacaccata gatttcgccg ccaagcaggg aaacggcaaa 540  
 atcgaacatt tgaaatcgcc agaactcaat gtcgacctgg ccgccgccga tatcaagccg 600  
 gatggaaaac gccatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaaccaagc cgagaaagggc 660  
 agttactccc tcggtatctt tggcggaaaa gccccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg 720  
 aaaaccgtaa acggcatacg ccatatc 747

10  
 15 <210> 186  
 <211> 249  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 186



ES 2 568 895 T3

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu  
1 5 10 15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln  
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu  
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn  
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
85 90 95

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu  
100 105 110

Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln  
115 120 125

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu  
130 135 140

Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp  
145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln  
165 170 175

Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp  
180 185 190

Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile

ES 2 568 895 T3

195

200

205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu  
 210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val  
 225 230 235 240

Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile  
 245

<210> 187  
 <211> 747  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 187

tgcagcagcg gaggggtgg tgtcgccgcc gacatcgggtg cggggcttgc cgatgcacta 60  
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc 120  
 aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgctg aaaaaactta tggaaacggt 180  
 gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtea gccgtttcga ctttatccgc 240  
 caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagtg gagagttcca agtatacaaa 300  
 caaagccatt ccgccttaac cgcctttcag accgagcaaa tacaagattc ggagcattcc 360  
 gggagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcgggcca acatacatct 420  
 tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac 480  
 gatgccggcg gaaaactgac ctacaccata gatttcgccg ccaagcaggg aaacggcaaa 540  
 atcgaacatt tgaatcgcc agaactcaat gtgcacctgg ccgccgccga tatcaagccg 600  
 gatggaaaac gccatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaggc 660  
 agttactccc tcggtatctt tggcggaaaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg 720  
 aaaaccgtaa acggcatacg ccatatc 747

10

<210> 188  
 <211> 249  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

15

<400> 188

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu  
 1 5 10 15

ES 2 568 895 T3

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln  
 20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu  
 35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn  
 50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
 65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
 85 90 95

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu  
 100 105 110

Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln  
 115 120 125

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu  
 130 135 140

Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp  
 145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln  
 165 170 175

Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp  
 180 185 190

Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile  
 195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu  
 210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val  
 225 230 235 240

Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile  
 245

<210> 189  
 <211> 750

ES 2 568 895 T3

<212> ADN

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 189

5

```

tgcggatcca gcggaggggg tgggtgcgcc gccgacatcg gtgcggggct tgccgatgca      60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa ggtttgcagt ctttgacgct ggatcagtcc      120
gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac      180
ggtgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgttt cgactttatc      240
cgccaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttggaga gtggagagtt ccaagtatac      300
aaacaaagcc attcgcctt aaccgccttt cagaccgagc aaatacaaga ttcggagcat      360
tccgggaaga tggttgcgaa acgccagttc agaatcggcg acatagcggg cgaacataca      420
tcttttgaca agcttccoga aggcggcagg gcgacatata gcgggacggc gttcggttca      480
gacgatgccg gcggaaaact gacctacacc atagatttcg ccgccaagca gggaaacggc      540
aaaatcgaac atttgaatc gccagaactc aatgtcgacc tggccgcccgc cgatatcaag      600
ccggatggaa aacgccatgc cgtcatcagc ggttccgtcc tttacaacca agccgagaaa      660
ggcagttact ccctcggtat ctttggcggg aaagcccagg aagttgccgg cagcgcggaa      720
gtgaaaaccg taaacggcat acgccatatac                                     750
    
```

<210> 190

<211> 250

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 190

10

```

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly
 1           5           10           15
    
```

```

Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu
      20           25           30
    
```

15

```

Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys
      35           40           45
    
```

ES 2 568 895 T3

Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu  
50 55 60

Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile  
65 70 75 80

Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu  
85 90 95

Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr  
100 105 110

Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg  
115 120 125

Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys  
130 135 140

Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser  
145 150 155 160

Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys  
165 170 175

Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val  
180 185 190

Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val  
195 200 205

Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser  
210 215 220

Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu  
225 230 235 240

Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile  
245 250

<210> 191  
<211> 747  
<212> ADN  
<213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 191

ES 2 568 895 T3

```

atgagcagcg gagggggtgg tgtcgccgcc gacatcggtg cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc      120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgctg aaaaaactta tggaaacggt      180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgtttcga ctttatccgc      240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagtg gagagtcca agtatacaaaa      300
caaagccatt ccgccttaac cgcttttcag accgagcaaa tacaagattc ggagcattcc      360
gggaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcgggcca acatacatct      420
tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac      480
gatgccggcg gaaaactgac ctacaccata gatttcgccg ccaagcaggg aaacggcaaaa      540
atcgaacatt tgaaatcgcc agaactcaat gtcgacctgg ccgccgccga tatcaagccg      600
gatggaaaac gccatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaggc      660
agttactccc tcggtatctt tggcggaaaa gcccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg      720
aaaaccgtaa acggcatacg ccatatc                                     747

```

<210> 192

<211> 249

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 192

```

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
 1          5          10          15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln
 20          25          30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
 35          40          45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
 50          55          60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
 65          70          75          80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe
 85          90          95

```

5

10

ES 2 568 895 T3

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu  
 100 105 110

Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln  
 115 120 125

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu  
 130 135 140

Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp  
 145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln  
 165 170 175

Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp  
 180 185 190

Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile  
 195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu  
 210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val  
 225 230 235 240

Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile  
 245

<210> 193  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 193

tgcagcagcg gagggggtgg tgtcgccgcc gacatcggtg cggggcttgc cgatgcacta 60

accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcgctc 120

aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgctg aaaaaactta tggaaacggt 180

gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtea gccgtttcga ctttatccgc 240

caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagtg gagagttcca agtatacaaa 300

10

ES 2 568 895 T3

caaagccatt ccgccttaac cgcctttcag accgagcaaa tacaagattc ggagcattcc 360  
 ggggaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcgggcca acatacatct 420  
 tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatecgc ggacggcgctt cggttcagac 480  
 gatgccggcg gaaaactgac ctacaccata gatttcgccg ccaagcaggg aaacggcaaa 540  
 atcgaacatt tgaatecgc agaactcaat gtcgacctgg ccgcccga tatcaagccg 600  
 gatggaaaac gccatgccgt catcagcggg tccgtcctt acaaccaagc cgagaaaggc 660  
 agttactccc tcggtatctt tggcggaaaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg 720  
 aaaaccgtaa accgcatacg ccatatcggc cttgccgcca agcaataa 768

<210> 194  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 194

5

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

10



ES 2 568 895 T3

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu  
 130 135 140

Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp  
 145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln  
 165 170 175

Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp  
 180 185 190

Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile  
 195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu  
 210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val  
 225 230 235 240

Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln  
 245 250 255

<210> 195  
 <211> 771  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 195

tgcggatcca gcgagggggg tgggtgtgcc gccgacatcg gtgcggggct tgecgatgca 60

ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa ggtttgcagt ctttgacgct ggatcagtcc 120

gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaaggtg cggaaaaaac ttatggaaac 180

ggtgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgttt cgactttatc 240

cgccaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttggaga gtggagagtt ccaagtatac 300

aaacaaagcc attccgcctt aaccgccttt cagaccgagc aaatacaaga ttcggagcat 360

tccgggaaga tggttgcgaa acgccagttc agaatcggcg acatagcggg cgaacataca 420

tcttttgaca agcttcccga aggcggcagg gcgacatata gcgggacggc gttcggttca 480

gacgatgccg gcggaaaact gacctacacc atagatttcg ccgccaagca gggaaacggc 540

aaaatcgaac atttgaatc gccagaactc aatgtcgacc tggccgccgc cgatatcaag 600

10

ES 2 568 895 T3

ccggatggaa aacgccatgc cgtcatcagc ggttccgtcc tttaacaacca agccgagaaa 660  
 ggcagttact ccctcggtat ctttgcgga aaagcccagg aagttgccgg cagcgcggaa 720  
 gtgaaaaccg taaacggcat acgcatatc ggccttgccg ccaagcaata a 771

<210> 196  
 <211> 256  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 196

5

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly  
 1 5 10 15  
 Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu  
 20 25 30  
 Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys  
 35 40 45  
 Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu  
 50 55 60  
 Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile  
 65 70 75 80  
 Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu  
 85 90 95  
 Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr  
 100 105 110  
 Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg  
 115 120 125  
 Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys  
 130 135 140  
 Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys  
 165 170 175

10

ES 2 568 895 T3

Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val  
 180 185 190

Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val  
 195 200 205

Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser  
 210 215 220

Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu  
 225 230 235 240

Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln  
 245 250 255

<210> 197  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 197

5

atgagcagcg gagggggtgg tgtcgcgcc gacatcggtg cggggcttgc cgatgcacta 60  
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc 120  
 aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaaacggt 180  
 gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtca gccgtttcga ctttatccgc 240  
 caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagtg gagagttcca agtatacaaa 300  
 caaagccatt ccgccttaac cgctttcag accgagcaaa tacaagattc ggagcattcc 360  
 ggggaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcgggcca acatacatct 420  
 tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac 480  
 gatgccggcg gaaaactgac ctacaccata gatttcgccg ccaagcaggg aaacggcaaa 540  
 atcgaacatt tgaategcc agaactcaat gtcgacctgg ccgccgccga tatcaagccg 600  
 gatggaaaac gccatgccgt catcagcgggt tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaaggc 660  
 agttactccc tcggtatctt tggcggaaaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg 720  
 aaaaccgtaa acggcatacg ccatatcggc cttgccgcca agcaataa 768

10

<210> 198  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 198

15

ES 2 568 895 T3

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu  
1 5 10 15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln  
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu  
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn  
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
85 90 95

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu  
100 105 110

Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln  
115 120 125

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu  
130 135 140

Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp  
145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln  
165 170 175

Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp  
180 185 190

Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile  
195 200 205

ES 2 568 895 T3

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu  
 210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val  
 225 230 235 240

Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln  
 245 250 255

5 <210> 199  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 199

5 tgcagcagcg gagggggtgg tgtcgccgcc gacatcggtg cggggcttgc cgatgcacta 60  
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcctgc 120  
 aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggt 180  
 gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgtttcga ctttatccgc 240  
 caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagtg gagagttcca agtatacaaa 300  
 caaagccatt ccgccttaac cgcctttcag accgagcaaa tacaagattc ggagcattcc 360  
 gggaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcgggcca acatacatct 420  
 tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac 480  
 gatgccggcg gaaaactgac ctacaccata gatttcgccg ccaagcaggg aaacggcaaa 540  
 atcgaacatt tgaaatcgcc agaactcaat gtcgacctgg ccgccgccga tatcaagccg 600  
 gatggaaaac gccatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaggc 660  
 agttactccc tcggtatctt tggcggaaaa gcccggaag ttgccggcag cgcggaagtg 720  
 10 aaaaccgtaa acggcatacg ccatatcggc cttgccgccca agcaataa 768

15 <210> 200  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 200

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



ES 2 568 895 T3

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 201

```

    tgcggatcca gcgaggggg tgggtgcgcc gccgacatcg gtgcggggct tgccgatgca      60
    ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa ggtttgcagt ctttgacgct ggatcagtcc      120
    gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac      180
    ggtgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgttt cgactttatc      240
    cgccaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttggaga gtggagagtt ccaagtatac      300
    aaacaaagcc attcgcctt aaccgccttt cagaccgagc aaatacaaga ttcggagcat      360
    tccgggaaga tggttgcgaa acgccagttc agaatcggcg acatagcggg cgaacataca      420
    tcttttgaca agcttcccga aggcggcagg gcgacatata gcgggacggc gttcggttca      480
    gacgatgccg gcggaaaact gacctacacc atagatttcg ccgccaagca gggaaacggc      540
    aaaatcgaac atttgaaatc gccagaactc aatgtcgacc tggccgccgc cgatatcaag      600
    ccggatggaa aacgccatgc cgtcatcagc ggttccgtcc tttacaacca agccgagaaa      660
    ggcagttact ccctcggtat ctttggcgga aaagcccagg aagttgccgg cagcgcggaa      720
    5   gtgaaaaccg taaacggcat acgcatatc ggccttgccg ccaagcaata a          771

```

<210> 202

<211> 256

<212> PRT

10 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 202

```

    Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly
    1           5           10           15
    Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu
           20           25           30
    Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys
           35           40           45
    Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu
    50           55           60

```

ES 2 568 895 T3

Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile  
65 70 75 80

Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu  
85 90 95

Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr  
100 105 110

Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg  
115 120 125

Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys  
130 135 140

Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser  
145 150 155 160

Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys  
165 170 175

Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val  
180 185 190

Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val  
195 200 205

Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser  
210 215 220

Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu  
225 230 235 240

Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln  
245 250 255

<210> 203  
<211> 768  
5 <212> ADN  
<213> *Neisseria meningitidis*  
<400> 203

atgagcagcg gaggggggtgg tgctgccgcc gacatcgggtg cggggcttgc cgatgcacta 60

10



ES 2 568 895 T3

accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt tgaacgtgga tcagtcctgc 120  
 aggaaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggg 180  
 gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtca gccgtttcga ctttatccgc 240  
 caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagtg gagagttcca agtatacaaaa 300  
 caaagccatt ccgccttaac cgcctttcag accgagcaaa tacaagattc ggagcattcc 360  
 ggggaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcgggcca acatacatct 420  
 tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac 480  
 gatgccggcg gaaaactgac ctacaccata gatttcgccg ccaagcaggg aaacggcaaaa 540  
 atcgaacatt tgaaatcgcc agaactcaat gtcgacctgg ccgccgccga tatcaagccg 600  
 gatggaaaac gccatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaaggc 660  
 agttactccc tcggtatctt tggcggaaaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg 720  
 aaaaccgtaa acggcatacg ccatatcggc cttgccgccca agcaataa 768

<210> 204  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 204

5

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu  
 1 5 10 15  
 Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln  
 20 25 30  
 Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu  
 35 40 45  
 Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn  
 50 55 60  
 Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
 65 70 75 80  
 Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
 85 90 95  
 Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu

10

ES 2 568 895 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|--|
|     | 100 |     | 105 |     | 110 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Gln | Ile | Gln | Asp | Ser | Glu | His | Ser | Gly | Lys | Met | Val | Ala | Lys | Arg | Gln |  |  |  |  |
|     |     | 115 |     |     |     |     |     | 120 |     |     |     | 125 |     |     |     |  |  |  |  |
| Phe | Arg | Ile | Gly | Asp | Ile | Ala | Gly | Glu | His | Thr | Ser | Phe | Asp | Lys | Leu |  |  |  |  |
|     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Pro | Glu | Gly | Gly | Arg | Ala | Thr | Tyr | Arg | Gly | Thr | Ala | Phe | Gly | Ser | Asp |  |  |  |  |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |  |  |  |  |
| Asp | Ala | Gly | Gly | Lys | Leu | Thr | Tyr | Thr | Ile | Asp | Phe | Ala | Ala | Lys | Gln |  |  |  |  |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |  |  |  |  |
| Gly | Asn | Gly | Lys | Ile | Glu | His | Leu | Lys | Ser | Pro | Glu | Leu | Asn | Val | Asp |  |  |  |  |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |  |  |  |  |
| Leu | Ala | Ala | Ala | Asp | Ile | Lys | Pro | Asp | Gly | Lys | Arg | His | Ala | Val | Ile |  |  |  |  |
|     | 195 |     |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |  |  |  |  |
| Ser | Gly | Ser | Val | Leu | Tyr | Asn | Gln | Ala | Glu | Lys | Gly | Ser | Tyr | Ser | Leu |  |  |  |  |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Gly | Ile | Phe | Gly | Gly | Lys | Ala | Gln | Glu | Val | Ala | Gly | Ser | Ala | Glu | Val |  |  |  |  |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |  |  |  |  |
| Lys | Thr | Val | Asn | Gly | Ile | Arg | His | Ile | Gly | Leu | Ala | Ala | Lys | Gln |     |  |  |  |  |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |  |  |  |  |

<210> 205  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 205

|            |            |            |             |            |            |     |
|------------|------------|------------|-------------|------------|------------|-----|
| tgcagcagcg | gagggggtgg | tgtcgccgcc | gacatcgggtg | cggggcttgc | cgatgcacta | 60  |
| accgcaccgc | tcgaccataa | agacaaaggt | ttgcagtctt  | tgacgctgga | tcagtccgtc | 120 |
| aggaaaaacg | agaaactgaa | gctggcggca | caaggtgcgg  | aaaaaactta | tggaaacggt | 180 |
| gacagcctca | atacgggcaa | attgaagaac | gacaaggtca  | gccgtttcga | ctttatccgc | 240 |
| caaategaag | tggacgggca | gctcattacc | ttggagagtg  | gagagttcca | agtatacaaa | 300 |
| caaagccatt | ccgccttaac | cgctttcag  | accgagcaaa  | tacaagattc | ggagcattcc | 360 |

10

ES 2 568 895 T3

ggggaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcggggcga acatacatct 420  
 tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac 480  
 gatgccggcg gaaaactgac ctacaccata gatttcgocg ccaagcaggg aaacggcaaa 540  
 atcgaacatt tgaaatcgcc agaactcaat gtcgacctgg ccgccgccga tatcaagccg 600  
 gatggaaaac gccatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaggg 660  
 agttactccc tcggtatctt tggcggaaaa gccccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg 720  
 aaaaccgtaa acggcatacg ccatatcggc cttgccgccca agcaataa 768

<210> 206

<211> 255

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 206

5

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

10

ES 2 568 895 T3

Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp  
 145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln  
 165 170 175

Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp  
 180 185 190

Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile  
 195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu  
 210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val  
 225 230 235 240

Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln  
 245 250 255

<210> 207  
 <211> 771  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 207

tgcggatcca gcgaggggg tgggtgctgcc gccgacatcg gtgcggggct tgccgatgca 60  
 ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa ggtttgcagt ctttgacgct ggatcagttcc 120  
 gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaaggtg cggaaaaaac ttatggaaac 180  
 ggtgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgttt cgactttatc 240  
 cgccaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttggaga gtggagagtt ccaagtatac 300  
 aaacaaagcc attccgcctt aaccgccttt cagaccgagc aaatacaaga ttccggagcat 360  
 tccgggaaga tggttgcgaa acgccagttc agaatcggcg acatagcggg cgaacataca 420  
 tcttttgaca agcttcccga aggcggcagg gcgacatata gcgggacggc gttcggttca 480  
 gacgatgccg gcggaaaact gacctacacc atagatttcg ccgccaagca gggaaaacggc 540  
 aaaatcgaac atttgaaatc gccagaactc aatgtcgacc tggccgcccgc cgatatcaag 600  
 ccggatggaa aacgccatgc cgtcatcagc ggttccgtcc tttacaacca agccgagaaa 660  
 ggcagttact ccctcgggtat ctttggcgga aaagcccagg aagttgccgg cagecgggaa 720  
 gtgaaaaccg taaacggcat acgccatata gcccttgccg ccaagcaata a 771

10

ES 2 568 895 T3

<210> 208  
 <211> 256  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 208

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly  
 1 5 10 15

Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu  
 20 25 30

Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys  
 35 40 45

Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu  
 50 55 60

Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile  
 65 70 75 80

Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu  
 85 90 95

Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr  
 100 105 110

Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg  
 115 120 125

Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys  
 130 135 140

Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser  
 145 150 155 160

Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys  
 165 170 175

Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val

ES 2 568 895 T3

|  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|
|  | 180 |     | 185 |     | 190 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
|  | Asp | Leu | Ala | Ala | Ala | Asp | Ile | Lys | Pro | Asp | Gly | Lys | Arg | His | Ala | Val |  |  |  |
|  |     | 195 |     |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |  |  |  |
|  | Ile | Ser | Gly | Ser | Val | Leu | Tyr | Asn | Gln | Ala | Glu | Lys | Gly | Ser | Tyr | Ser |  |  |  |
|  |     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |  |  |  |
|  | Leu | Gly | Ile | Phe | Gly | Gly | Lys | Ala | Gln | Glu | Val | Ala | Gly | Ser | Ala | Glu |  |  |  |
|  | 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |  |  |  |
|  | Val | Lys | Thr | Val | Asn | Gly | Ile | Arg | His | Ile | Gly | Leu | Ala | Ala | Lys | Gln |  |  |  |
|  |     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |  |  |  |

<210> 209  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 209

```

atgagcagcg gagggggtgg tgtcgccgcc gacatcgggtg cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcctgc      120
aggaaaaacg agaaaactgaa gctggcggca caaggtgctg aaaaaactta tggaaacggt      180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgtttcga ctttatccgc      240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagtg gagagttcca agtatacaaa      300
caaagccatt ccgccttaac cgcccttcag accgagcaaa tacaagattc ggagcattcc      360
gggaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcgggcca acatacatct      420
tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac      480
gatgccggcg gaaaactgac ctacaccata gatttcgccc ccaagcaggg aaacggcaaa      540
atcgaacatt tgaaatcgcc agaactcaat gtcgacctgg ccgccgccga tatcaagccg      600
gatggaaaac gccatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaggc      660
agttactccc tcggtatctt tggcggaaaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg      720
aaaaccgtaa acggcatacg ccatatcggc cttgccgccg agcaataa      768
    
```

10

<210> 210  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

15

<400> 210

ES 2 568 895 T3

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu  
1 5 10 15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln  
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu  
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn  
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
85 90 95

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu  
100 105 110

Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln  
115 120 125

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu  
130 135 140

Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp  
145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln  
165 170 175

Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp  
180 185 190

Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile  
195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu  
210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val  
225 230 235 240

Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln  
245 250 255

ES 2 568 895 T3

5 <210> 211  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 211

```

tgcagcagcg gagggggtgg tgtcgccgcc gacatcggtg cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtott tgacgctgga tcagtccgtc      120
aggaaaaacg agaaaactgaa gctggcggca caaggtgctg aaaaaactta tggaaacggt      180
gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtca gccgtttcga ctttatccgc      240
caaatcgaag tggacgggca gtcattacc ttggagagtg gagagtcca agtatacaaa      300
caaagccatt ccgcctaac cgcctttcag accgagcaaa tacaagattc ggagcattcc      360
gggaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcgggcca acatacatct      420
tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac      480
gatgccggcg gaaaactgac ctacaccata gatttogccg ccaagcaggg aaacggcaaa      540
atcgaacatt tgaaatgcc agaactcaat gtcgacctgg ccgccgccga tatcaagccg      600
gatggaaaac gccatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaggc      660
agttactccc tcggtatctt tggcggaaaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg      720
aaaaccgtaa acggcatacg ccatatcggt cttgccgcca agcagtaa      768
  
```

10 <210> 212  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

15 <400> 212

```

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
  
```



ES 2 568 895 T3

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu  
 35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn  
 50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
 65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
 85 90 95

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu  
 100 105 110

Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln  
 115 120 125

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu  
 130 135 140

Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp  
 145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln  
 165 170 175

Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp  
 180 185 190

Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile  
 195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu  
 210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val  
 225 230 235 240

Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln  
 245 250 255

<210> 213  
 <211> 771  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 213

ES 2 568 895 T3

```

tgcggatcca gcggaggggg tgggtgctgcc gccgacatcg gtgcggggct tgccgatgca      60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa ggtttgacgt ctttgacgct ggatcagtec      120
gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaaggtg cggaaaaaac ttatggaaac      180
ggtgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgttt cgactttatc      240
cgccaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttgagaga gtggagagtt ccaagtatac      300
aaacaaagcc attccgcctt aaccgccttt cagaccgagc aaatacaaga ttcggagcat      360
tccgggaaga tggttgcgaa acgccagttc agaatcggcg acatagcggg cgaacataca      420
tcttttgaca agcttcccga aggcggcagg gcgacatata gcgggacggc gttcggttca      480
gacgatgccg gcggaaaaact gacctacacc atagatttcg ccgccaagca gggaaacggc      540
aaaatcgaac atttgaaatc gccagaactc aatgtcgacc tggccgcgcg cgatatcaag      600
ccggatggaa aacgccatgc cgtcatcagc ggttccgtcc tttacaacca agccgagaaa      660
ggcagttact ccctcgggat ctttgggcgga aaagcccagg aagttgccgg cagcgcggaa      720
gtgaaaaccg taaacggcat acgccatata ggtcttgccg ccaagcagta a              771
    
```

5 <210> 214  
 <211> 256  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 214

```

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly
 1           5           10           15

Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu
 20           25           30

Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys
 35           40           45

Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu
 50           55           60

Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile
 65           70           75           80
    
```

ES 2 568 895 T3

Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu  
 85 90 95

Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr  
 100 105 110

Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg  
 115 120 125

Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys  
 130 135 140

Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser  
 145 150 155 160

Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys  
 165 170 175

Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val  
 180 185 190

Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val  
 195 200 205

Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser  
 210 215 220

Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu  
 225 230 235 240

Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln  
 245 250 255

<210> 215  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 215

atgagcagcg gagggggtgg tgtcgccgcc gacatcggtg cggggcttgc cgatgcacta 60  
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcgcgc 120  
 aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggctcgg aaaaaactta tggaaacggt 180

5

10

ES 2 568 895 T3

gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaagggtca gccgtttcga ctttatecgc 240  
 caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagtg gagagttcca agtatacaaaa 300  
 caaagccatt ccgccttaac cgcctttcag accgagcaaaa tacaagattc ggagcattcc 360  
 ggggaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcggggcga acatacatct 420  
 tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac 480  
 gatgccggcg gaaaactgac ctacaccata gatttcgocg ccaagcaggg aaacggcaaaa 540  
 atcgaacatt tgaaatcgcc agaactcaat gtogacctgg ccgccgccga tatcaagccg 600  
 gatggaaaac gccatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaggg 660  
 agttactccc tcggtatctt tggcggaaaa gccccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg 720  
 aaaaccgtaa acggcatacg ccatatcggt cttgccgccca agcagtaa 768

<210> 216  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 216

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu  
 1 5 10 15  
 Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln  
 20 25 30  
 Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu  
 35 40 45  
 Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn  
 50 55 60  
 Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
 65 70 75 80  
 Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
 85 90 95  
 Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu  
 100 105 110

10

ES 2 568 895 T3

Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln  
 115 120 125

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu  
 130 135 140

Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp  
 145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln  
 165 170 175

Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp  
 180 185 190

Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile  
 195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu  
 210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val  
 225 230 235 240

Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln  
 245 250 255

<210> 217  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 217

tgcagcagcg gagggggcgg tgtcgccgcc gacatcgggtg cggggcttgc cgatgcacta 60

accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcgctc 120

aggaaaaacg agaaactgaa gctggcgcca caaggtgctg aaaaaactta tggaaacggc 180

gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtea gccgcttcga ctttatccgt 240

caaatcgaag tggacaggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca agtgtacaaa 300

caaagccatt ccgccttaac cgcccttcag accgagcaag tacaagactc ggagcattcc 360

gggaagatgg ttgcgaaacg tcagttcaga atcggcgaca tagcgggtga acatacatct 420

tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatcgcg ggacggcggtt cggttcagac 480

10

ES 2 568 895 T3

gatgccggcg gaaaactgat ttacaccata gatttcgccg ctaagcaggg acacggtaaa 540  
 atcgaacatt tgaaatcgcc agaactcaat gtcgacctgg ccgcccgcga tatcaagccg 600  
 gatgaaaaac accatgccgt catcagcggc tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaagge 660  
 agttactccc tcggtatctt tggcggaaaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg 720  
 aaaaccgtaa acggtatagc ccatatcggc cttgccgcca agcaataa 768

<210> 218  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 218

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 Arg Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
 85 90 95  
 Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu  
 100 105 110  
 Gln Val Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln  
 115 120 125  
 Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu  
 130 135 140  
 Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp  
 145 150 155 160

10

ES 2 568 895 T3

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Ile Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln  
 165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp  
 180 185 190

Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Glu Lys His His Ala Val Ile  
 195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu  
 210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val  
 225 230 235 240

Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln  
 245 250 255

5 <210> 219  
 <211> 771  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 219

tgccgatcca gcggaggggg cgggtgtcgc gccgacatcg gtgcggggct tgccgatgca 60

ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa ggtttgcagt ctttgacgct ggatcagtcc 120

gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggt cggaaaaaac ttatggaaac 180

ggcgacagcc tcaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc 240

cgtcaaatcg aagtggacag gcagctcatt accttggaga gcggagagtt ccaagtgtac 300

aaacaaagcc attccgcctt aaccgcctt cagaccgagc aagtacaaga ctccggagcat 360

tccgggaaga tggttgcgaa acgtcagttc agaatcggcg acatagcggg tgaacataca 420

tcttttgaca agcttcccga aggcggcagg gcgacatate gcgggacggc gttcggttca 480

gacgatgccg gcggaaaact gatttacacc atagatttcg ccgctaagca gggacacggt 540

aaaatcgaac atttgaaatc gccagaactc aatgtcgacc tggccgccc cgatatcaag 600

ccggatgaaa aacaccatgc cgtcatcagc ggttccgtcc ttacaacca agccgagaaa 660

ggcagttact ccctcggtat ctttggcgga aaagcccagg aagttgccgg cagcgcggaa 720

10 gtgaaaaccg taaacggtat acgcatatc ggccttgccg ccaagcaata a 771

15 <210> 220  
 <211> 256  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 568 895 T3

<400> 220

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly  
 1 5 10 15  
 Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu  
 20 25 30  
 Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys  
 35 40 45  
 Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu  
 50 55 60  
 Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile  
 65 70 75 80  
 Arg Gln Ile Glu Val Asp Arg Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu  
 85 90 95  
 Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr  
 100 105 110  
 Glu Gln Val Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg  
 115 120 125  
 Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys  
 130 135 140  
 Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Ile Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys  
 165 170 175  
 Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val  
 180 185 190



ES 2 568 895 T3

Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Glu Lys His His Ala Val  
 195 200 205

Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser  
 210 215 220

Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu  
 225 230 235 240

Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln  
 245 250 255

<210> 221  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 221

atgagcagcg gagggggcgg tgtcgccgcc gacatcggtg cggggcttgc cgatgcacta 60  
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtccgtc 120  
 aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgctg aaaaaactta tggaaacggc 180  
 gacagcctca atacgggcaa attgaagaac gacaaggtca gccgcttoga ctttatccgt 240  
 caaatcgaag tggacaggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca agtgtacaaa 300  
 caaagccatt ccgccttaac cgcccttcag accgagcaag tacaagactc ggagcattcc 360  
 gggaagatgg ttgcgaaacg tcagttcaga atcggcgaca tagcgggtga acatacatct 420  
 tttgacaagc ttcccgaagg cggcagggcg acatatcgcg ggacggcgtt cggttcagac 480  
 gatgccggcg gaaaactgat ttacaccata gatttcgccg ctaagcaggg acacggtaaa 540  
 atcgaacatt tgaaatcgcc agaactcaat gtcgacctgg ccgccgccga tatcaagccg 600  
 gatgaaaaac accatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaaccaagc cgagaaaggc 660  
 agttactccc tcggtatctt tggcggaaaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg 720  
 aaaaccgtaa acggtatacg ccatatcggc cttgccgccg agcaataa 768

10

<210> 222  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

15

<400> 222

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu

ES 2 568 895 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
| 1   |     | 5   |     |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |  |  |
| Ala | Asp | Ala | Leu | Thr | Ala | Pro | Leu | Asp | His | Lys | Asp | Lys | Gly | Leu | Gln |  |  |
|     |     | 20  |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |  |  |
| Ser | Leu | Thr | Leu | Asp | Gln | Ser | Val | Arg | Lys | Asn | Glu | Lys | Leu | Lys | Leu |  |  |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |  |  |
| Ala | Ala | Gln | Gly | Ala | Glu | Lys | Thr | Tyr | Gly | Asn | Gly | Asp | Ser | Leu | Asn |  |  |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |  |  |
| Thr | Gly | Lys | Leu | Lys | Asn | Asp | Lys | Val | Ser | Arg | Phe | Asp | Phe | Ile | Arg |  |  |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |  |  |
| Gln | Ile | Glu | Val | Asp | Arg | Gln | Leu | Ile | Thr | Leu | Glu | Ser | Gly | Glu | Phe |  |  |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |  |  |
| Gln | Val | Tyr | Lys | Gln | Ser | His | Ser | Ala | Leu | Thr | Ala | Leu | Gln | Thr | Glu |  |  |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |  |  |
| Gln | Val | Gln | Asp | Ser | Glu | His | Ser | Gly | Lys | Met | Val | Ala | Lys | Arg | Gln |  |  |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |  |  |
| Phe | Arg | Ile | Gly | Asp | Ile | Ala | Gly | Glu | His | Thr | Ser | Phe | Asp | Lys | Leu |  |  |
|     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     |     | 140 |     |     |     |  |  |
| Pro | Glu | Gly | Gly | Arg | Ala | Thr | Tyr | Arg | Gly | Thr | Ala | Phe | Gly | Ser | Asp |  |  |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |  |  |
| Asp | Ala | Gly | Gly | Lys | Leu | Ile | Tyr | Thr | Ile | Asp | Phe | Ala | Ala | Lys | Gln |  |  |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |  |  |
| Gly | His | Gly | Lys | Ile | Glu | His | Leu | Lys | Ser | Pro | Glu | Leu | Asn | Val | Asp |  |  |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |  |  |
| Leu | Ala | Ala | Ala | Asp | Ile | Lys | Pro | Asp | Glu | Lys | His | His | Ala | Val | Ile |  |  |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     |     | 205 |     |     |  |  |
| Ser | Gly | Ser | Val | Leu | Tyr | Asn | Gln | Ala | Glu | Lys | Gly | Ser | Tyr | Ser | Leu |  |  |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |  |  |
| Gly | Ile | Phe | Gly | Gly | Lys | Ala | Gln | Glu | Val | Ala | Gly | Ser | Ala | Glu | Val |  |  |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |  |  |
| Lys | Thr | Val | Asn | Gly | Ile | Arg | His | Ile | Gly | Leu | Ala | Ala | Lys | Gln |     |  |  |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |  |  |

ES 2 568 895 T3

5 <210> 223  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 223

```

    tgcagcagcg gagggggcgg tgcgcgcgcc gacatcgggtg cggggccttgc cgatgcacta      60
    accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtott taacgctgga tcagtcgcgc      120
    aggaaaaaac agaaactgaa gctggcggca caagggtcggg aaaaaactta tggaaaacggc      180
    gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaagggtca gccgcttcga ctttatccgt      240
    caaatcgaag tggacgggaa gtcattacc ttggagagcg gagagttcca agtgtacaaa      300
    caaagccatt ccgcctaac cgccttcag accgagcaag tacaagactc ggaggattcc      360
    ggggaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcgggcca acatacatct      420
    tttgacaagc ttcccaaagg cggcagtgcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac      480
    gatgctggcg gaaaactgac ctatactata gatttcgccg ccaagcaggg acacggcaaa      540
    atcgaacatt tgaatcgcc cgaactcaat gtcgagcttg ccaccgcta tatcaagccg      600
    gatgaaaaac gccatgccgt tatcagcggc tccgtccttt acaaccaaga cgagaaaggc      660
    agttactccc tcggtatctt tggcgggcaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg      720
    gaaaccgcaa acggcataca ccatatcggt cttgccgcca agcagtaa      768
  
```

10 <210> 224  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

15 <400> 224

```

    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
  
```

ES 2 568 895 T3

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn  
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Lys Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
85 90 95

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu  
100 105 110

Gln Val Gln Asp Ser Glu Asp Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln  
115 120 125

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu  
130 135 140

Pro Lys Gly Gly Ser Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp  
145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln  
165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu  
180 185 190

Leu Ala Thr Ala Tyr Ile Lys Pro Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile  
195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu  
210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val  
225 230 235 240

Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln  
245 250 255

<210> 225  
<211> 771  
<212> ADN  
<213> *Neisseria meningitidis*  
<400> 225

5

ES 2 568 895 T3

```

tgcggatcca gcgaggggg cgggtgcgcc gccgacatcg gtgcggggct tgccgatgca      60
ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa ggtttgcagt ctttaacgct ggatcagtc      120
gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac      180
ggcgacagcc ttaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgctt cgactttatc      240
cgtcaaatcg aagtggacgg gaagctcatt accttggaga gcgagagatt ccaagtgtac      300
aaacaaagcc attcgcctt aaccgcctt cagaccgagc aagtacaaga ctcgagggat      360
tccgggaaga tggttgcgaa acgccagttc agaatcggcg acatagcggg cgaacataca      420
tcttttgaca agcttcccaa aggcggcagt gcgacatata gcgggacggc gttcggttca      480
gacgatgctg gcggaaaact gacctatact atagatttcg ccgccaagca gggacacggc      540
aaaatcgaac atttgaaatc gcccgaaactc aatgtcgagc ttgccaccgc ctatatcaag      600
ccggatgaaa aacgccatgc cgttatcagc ggttccgtcc tttacaacca agacgagaaa      660
ggcagttact ccctcggat ctttggcggg caagcccagg aagttgcggg cagcgcggaa      720
gtggaaaccg caaacggcat acaccatata ggtcttgccg ccaagcagta a              771

```

<210> 226  
 <211> 256  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 226

5

```

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly
 1                5                10                15

Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu
      20                25                30

Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys
      35                40                45

Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu
      50                55                60

Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile
 65                70                75                80

Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Lys Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu

```

10

ES 2 568 895 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |
| Phe | Gln | Val | Tyr | Lys | Gln | Ser | His | Ser | Ala | Leu | Thr | Ala | Leu | Gln | Thr |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| Glu | Gln | Val | Gln | Asp | Ser | Glu | Asp | Ser | Gly | Lys | Met | Val | Ala | Lys | Arg |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| Gln | Phe | Arg | Ile | Gly | Asp | Ile | Ala | Gly | Glu | His | Thr | Ser | Phe | Asp | Lys |
|     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |
| Leu | Pro | Lys | Gly | Gly | Ser | Ala | Thr | Tyr | Arg | Gly | Thr | Ala | Phe | Gly | Ser |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Asp | Asp | Ala | Gly | Gly | Lys | Leu | Thr | Tyr | Thr | Ile | Asp | Phe | Ala | Ala | Lys |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| Gln | Gly | His | Gly | Lys | Ile | Glu | His | Leu | Lys | Ser | Pro | Glu | Leu | Asn | Val |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     |     | 190 |     |
| Glu | Leu | Ala | Thr | Ala | Tyr | Ile | Lys | Pro | Asp | Glu | Lys | Arg | His | Ala | Val |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Ile | Ser | Gly | Ser | Val | Leu | Tyr | Asn | Gln | Asp | Glu | Lys | Gly | Ser | Tyr | Ser |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| Leu | Gly | Ile | Phe | Gly | Gly | Gln | Ala | Gln | Glu | Val | Ala | Gly | Ser | Ala | Glu |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Val | Glu | Thr | Ala | Asn | Gly | Ile | His | His | Ile | Gly | Leu | Ala | Ala | Lys | Gln |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |

<210> 227  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 227

|   |     |
|---|-----|
| atgagcagcg gagggggcgg tgtogccgcc gacatcggtg cggggcttgc cgatgcacta | 60  |
| accgcaccgc tcgaccataa agacaaaggt ttgcagtctt taacgctgga tcagtcctgc | 120 |
| aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgctg aaaaaactta tggaaacggc | 180 |
| gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaaggtea gccgcttcga ctttatccgt | 240 |

5

10

ES 2 568 895 T3

caaatcgaag tggacgggaa gctcattacc ttggagagcg gagagttcca agtgtacaaa 300  
 caaagccatt ccgecttaac cgcccttcag accgagcaag tacaagactc ggaggattcc 360  
 ggggaagatgg ttgcgaaacg ccagttcaga atcggcgaca tagcggggca acatacatct 420  
 tttgacaagc ttcccaaagg cggcagtgcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac 480  
 gatgctggcg gaaaactgac ctatactata gatttcgccc ccaagcaggg acacggcaaa 540  
 atcgaacatt tgaaatcgcc cgaactcaat gtcgagcttg ccaccgcta tatcaagccg 600  
 gatgaaaaac gccatgccgt taccagcggg tccgtccttt acaaccaaga cgagaaagggc 660  
 agttactccc tcggtatctt tggcgggcaa gcccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg 720  
 gaaaccgcaa accgcataca ccatatcggt cttgccgcca agcagtaa 768

<210> 228  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 228

5

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu  
 1 5 10 15  
 Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln  
 20 25 30  
 Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu  
 35 40 45  
 Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn  
 50 55 60  
 Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
 65 70 75 80  
 Gln Ile Glu Val Asp Gly Lys Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
 85 90 95  
 Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu  
 100 105 110  
 Gln Val Gln Asp Ser Glu Asp Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln  
 115 120 125

10

ES 2 568 895 T3

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu  
 130 135 140

Pro Lys Gly Gly Ser Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp  
 145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln  
 165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu  
 180 185 190

Leu Ala Thr Ala Tyr Ile Lys Pro Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile  
 195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu  
 210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val  
 225 230 235 240

Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln  
 245 250 255

<210> 229  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 229

tgcagcagcg gaggcggcgg tgtgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60

accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcgcgc 120

aggaaaaacg agaaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180

gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaagggtca gccgtttcga ctttatccgt 240

caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca agtgtacaaa 300

caaagecatt cgccttaac cgcccttcag accgagcaag aacaagatcc agagcattcc 360

gggaagatgg ttgcgaaacg ccggttcaaa atcggcgaca tagcgggcca acatacatct 420

tttgacaagc ttcccaaaga cgtcatggcg acatatcgcg ggacggcggtt cggttcagac 480

gatgccggcg gaaaactgac ctatactata gattttgctg ccaaacaggg acacggcaaa 540

10



ES 2 568 895 T3

atcgaacatt tgaaatcgcc cgaactcaat gtcgagcttg ccaccgccta tatcaagccg 600  
 gatgaaaaac accatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaatcaaga cgagaaaggg 660  
 agttactccc tcggtatctt tggcgggcaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg 720  
 gaaaccgcaa acggcataca ccatatcggg cttgccgcca agcaataa 768

<210> 230  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 230

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu  
 1 5 10 15  
 Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln  
 20 25 30  
 Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu  
 35 40 45  
 Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn  
 50 55 60  
 Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
 65 70 75 80  
 Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
 85 90 95  
 Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu  
 100 105 110  
 Gln Glu Gln Asp Pro Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Arg  
 115 120 125  
 Phe Lys Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu  
 130 135 140  
 Pro Lys Asp Val Met Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp  
 145 150 155 160  
 Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln

10



ES 2 568 895 T3

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly  
 1 5 10 15  
 Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu  
 20 25 30  
 Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys  
 35 40 45  
 Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu  
 50 55 60  
 Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile  
 65 70 75 80  
 Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu  
 85 90 95  
 Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr  
 100 105 110  
 Glu Gln Glu Gln Asp Pro Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg  
 115 120 125  
 Arg Phe Lys Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys  
 130 135 140  
 Leu Pro Lys Asp Val Met Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys  
 165 170 175  
 Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val  
 180 185 190  
 Glu Leu Ala Thr Ala Tyr Ile Lys Pro Asp Glu Lys His His Ala Val  
 195 200 205

ES 2 568 895 T3

Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly Ser Tyr Ser  
 210 215 220

Leu Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu  
 225 230 235 240

Val Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln  
 245 250 255

5 <210> 233  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 233

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60  
 accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcgcgc 120  
 aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caagggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180  
 gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaagggtca gccgtttcga ctttatccgt 240  
 caaatcgaag tggacgggca gtcattacc ttggagagcg gagagttcca agtgtacaaa 300  
 caaagccatt ccgccttaac cgcccttcag accgagcaag aacaagatcc agagcattcc 360  
 ggggaagatgg ttgcgaaacg ccggttcaaa atcggcgaca tagcggggcga acatacatct 420  
 tttgacaagc ttcccaaaga cgtcatggcg acatatacgcg ggacggcggt cggttcagac 480  
 gatgccggcg gaaaactgac ctatactata gatthttgctg ccaaacaggg acacggcaaa 540  
 atcgaacatt tgaatcgcc cgaactcaat gtcgagcttg ccaccgccta tatcaagccg 600  
 gatgaaaaac accatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaatcaaga cgagaaaggc 660  
 agttactccc tcggtatctt tggcgggcaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg 720  
 gaaaccgcaa acggcataca ccatatcggt cttgccgcca agcaataa 768

10  
 15 <210> 234  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 234

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu  
 1 5 10 15

ES 2 568 895 T3

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln  
 20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu  
 35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn  
 50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
 65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
 85 90 95

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu  
 100 105 110

Gln Glu Gln Asp Pro Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Arg  
 115 120 125

Phe Lys Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu  
 130 135 140

Pro Lys Asp Val Met Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp  
 145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln  
 165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu  
 180 185 190

Leu Ala Thr Ala Tyr Ile Lys Pro Asp Glu Lys His His Ala Val Ile  
 195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu  
 210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val  
 225 230 235 240

Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln  
 245 250 255

ES 2 568 895 T3

<210> 235  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 235

```

tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcgctc      120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc      180
gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaagggtca gccggttcga ctttatccgt      240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca agtgtacaaa      300
caaagccatt ccgccttaac cgcccttcag accgagcaag aacaagatcc agagcattcc      360
gggaagatgg ttgcgaaacg cgggttcaaa atcggcgaca tagcggggcga acatacatct      420
tttgacaagc ttcccaaaga cgtcatggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac      480
gatgccggcg gaaaactgac ctatactata gatthttgctg ccaaacaggg acacggcaaa      540
atcgaacatt tgaaatcgcc cgaactcaat gtcgagcttg ccaccgccta tatcaagccg      600
gatgaaaaac accatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaatcaaga cgagaaaggg      660
agttactccc tcggtatctt tggcgggcaa gccccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg      720
gaaaccgcaa acggcataca ccatatcggg cttgccgcca agcaataa      768
  
```

10

<210> 236  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

15

<400> 236

```

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
  
```

ES 2 568 895 T3

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
85 90 95

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu  
100 105 110

Gln Glu Gln Asp Pro Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Arg  
115 120 125

Phe Lys Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu  
130 135 140

Pro Lys Asp Val Met Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp  
145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln  
165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu  
180 185 190

Leu Ala Thr Ala Tyr Ile Lys Pro Asp Glu Lys His His Ala Val Ile  
195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu  
210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val  
225 230 235 240

Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln  
245 250 255

<210> 237  
<211> 771  
5 <212> ADN  
<213> *Neisseria meningitidis*  
<400> 237

tgccgatcca gcgaggcgg cgggtgcgcc gccgacatcg ggcgggggct tgccgatgca 60

10

ES 2 568 895 T3

ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcagt ctttgacgct ggatcagtc 120  
 gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaaggtg cggaaaaaac ttatggaaac 180  
 ggcgacagcc ttaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgttt cgactttatc 240  
 cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttggaga ggggagagtt ccaagtgtac 300  
 aaacaaagcc attccgcctt aaccgcctt cagaccgagc aagaacaaga tccagagcat 360  
 tccgggaaga tggttgcgaa acgcccgttc aaaatcggcg acatagcggg cgaacataca 420  
 tcttttgaca agcttcccaa agacgtcatg gcgacatata gcgggacggc gttcggttca 480  
 gacgatgccg gcggaaaaact gacctatact atagattttg ctgccaaaca gggacacggc 540  
 aaaatcgaac atttgaaatc gcccgaaactc aatgtcagc ttgccaccgc ctatatcaag 600  
 ccggatgaaa aacaccatgc cgtcatcagc ggttccgtcc tttacaatca agacgagaaa 660  
 ggcagttact ccctcgggat ctttggcggg caagcccagg aagttgccgg cagcgcggaa 720  
 gtggaaaccg caaacggcat acaccatata ggtcttgccg ccaagcaata a 771

<210> 238

<211> 256

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 238

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly  
 1 5 10 15  
 Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu  
 20 25 30  
 Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys  
 35 40 45  
 Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu  
 50 55 60  
 Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile  
 65 70 75 80  
 Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu  
 85 90 95

5

10



ES 2 568 895 T3

Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr  
 100 105 110

Glu Gln Glu Gln Asp Pro Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg  
 115 120 125

Arg Phe Lys Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys  
 130 135 140

Leu Pro Lys Asp Val Met Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser  
 145 150 155 160

Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys  
 165 170 175

Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val  
 180 185 190

Glu Leu Ala Thr Ala Tyr Ile Lys Pro Asp Glu Lys His His Ala Val  
 195 200 205

Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly Ser Tyr Ser  
 210 215 220

Leu Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu  
 225 230 235 240

Val Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln  
 245 250 255

<210> 239  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 239

atgagcagcg gaggcggcgg tgctgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta 60

accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcctgc 120

aggaaaaacg agaaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180

gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaaggtca gccgtttcga ctttatccgt 240

caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagtcca agtgtacaaa 300

caaagccatt ccgccttaac cgcccttcag accgagcaag aacaagatcc agagcattcc 360

10

ES 2 568 895 T3

gggaagatgg ttgcgaaacg ccggttcaaa atcggcgaca tagcgggcga acatacatct 420  
 tttgacaagc ttcccaaaga cgtcatggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac 480  
 gatgccggcg gaaaactgac ctatactata gattttgctg ccaaacaggg acacggcaaa 540  
 atcgaacatt tgaaatgcc cgaactcaat gtcgagcttg ccaccgccta tatcaagccg 600  
 gatgaaaaac accatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaatcaaga cgagaaaggc 660  
 agttactccc tcggtatctt tggcgggcaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg 720  
 gaaaccgcaa acggcataca ccatatcggt cttgccgcca agcaataa 768

<210> 240  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 240

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu  
 1 5 10 15  
 Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln  
 20 25 30  
 Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu  
 35 40 45  
 Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn  
 50 55 60  
 Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
 65 70 75 80  
 Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
 85 90 95  
 Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu  
 100 105 110  
 Gln Glu Gln Asp Pro Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Arg  
 115 120 125  
 Phe Lys Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu  
 130 135 140

10

ES 2 568 895 T3

Pro Lys Asp Val Met Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp  
 145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln  
 165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu  
 180 185 190

Leu Ala Thr Ala Tyr Ile Lys Pro Asp Glu Lys His His Ala Val Ile  
 195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu  
 210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val  
 225 230 235 240

Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln  
 245 250 255

<210> 241  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 241

5

tgcagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggccttgc cgatgcacta 60

accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcgctc 120

aggaaaaacg agaaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc 180

gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaaggtea gccgtttcga ctttatccgt 240

caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca agtgtacaaa 300

caaagccatt cgccttaac cgcccttcag accgagcaag aacaagatcc agagcattcc 360

gggaagatgg ttgcgaaacg cgggttcaaa atcggcgaca tagcgggcca acatacatct 420

tttgacaagc ttcccaaaga cgcatggcg acatatcgcg ggacggcggt cggttcagac 480

gatgccggcg gaaaactgac ctatactata gatcttgctg ccaaacaggg acacggcaaa 540

atcgaacatt tgaatcgcc cgaactcaat gtcgagcttg ccaccgcta tatcaagccg 600

gatgaaaaac accatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaatcaaga cgagaaaggc 660

agttactccc tcggtatctt tggcgggcaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg 720

gaaaccgcaa acggcataca ccatatcggg cttgccgcca agcaa 765

10

ES 2 568 895 T3

<210> 242  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 242

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu  
 1                   5                   10                   15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln  
                  20                   25                   30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu  
                  35                   40                   45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn  
                  50                   55                   60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
 65                   70                   75                   80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
                  85                   90                   95

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu  
                  100                   105                   110

Gln Glu Gln Asp Pro Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Arg  
                  115                   120                   125

Phe Lys Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu  
                  130                   135                   140

Pro Lys Asp Val Met Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp  
 145                   150                   155                   160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln  
                  165                   170                   175

ES 2 568 895 T3

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu  
 180 185 190

Leu Ala Thr Ala Tyr Ile Lys Pro Asp Glu Lys His His Ala Val Ile  
 195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu  
 210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val  
 225 230 235 240

Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln  
 245 250 255

<210> 243  
 <211> 768  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 243

tgccgatcca gccgagggcg cgggtgctgcc gccgacatcg gcgcggggct tgccgatgca 60  
 ctaaccgcac cgctcgacca taaagacaaa agtttgcaagt ctttgacgct ggatcagttcc 120  
 gtcaggaaaa acgagaaact gaagctggcg gcacaagggtg cggaaaaaac ttatggaaac 180  
 ggcgacagcc ttaatacggg caaattgaag aacgacaagg tcagccgttt cgactttatc 240  
 cgtcaaatcg aagtggacgg gcagctcatt accttgagaga gcggagagtt ccaagtgtac 300  
 aaacaaagcc attccgctt aaccgcctt cagaccgagc aagaacaaga tccagagcat 360  
 tccgggaaga tggttgcgaa acgcccgttc aaaatcggcg acatagcggg cgaacataca 420  
 tcttttgaca agcttcccaa agacgtcatg gcgacatatc gcgggacggc gttcggttca 480  
 gacgatgccg gcggaaaact gacctatact atagattttg ctgccaaaca gggacacggc 540  
 aaaatcgaac atttgaaatc gcccgaaact aatgtcgagc ttgccaccgc ctatatcaag 600  
 ccggatgaaa aacaccatgc cgtcatcagc ggttccgtcc tttacaatca agacgagaaa 660  
 ggcagttact cctcgggtat ctttggcggg caagcccagg aagttgcggg cagcgcggaa 720  
 gtggaaaccg caaacggcat acaccatata ggtcttgccg ccaagcaa 768

10

<210> 244  
 <211> 256  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

15

<400> 244

ES 2 568 895 T3

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly  
 1 5 10 15  
 Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu  
 20 25 30  
 Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys  
 35 40 45  
 Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu  
 50 55 60  
 Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile  
 65 70 75 80  
 Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu  
 85 90 95  
 Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr  
 100 105 110  
 Glu Gln Glu Gln Asp Pro Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg  
 115 120 125  
 Arg Phe Lys Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys  
 130 135 140  
 Leu Pro Lys Asp Val Met Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys  
 165 170 175  
 Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val  
 180 185 190  
 Glu Leu Ala Thr Ala Tyr Ile Lys Pro Asp Glu Lys His His Ala Val  
 195 200 205  
 Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly Ser Tyr Ser  
 210 215 220  
 Leu Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu  
 225 230 235 240  
 Val Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln  
 245 250 255

ES 2 568 895 T3

5 <210> 245  
 <211> 765  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 245

```

atgagcagcg gaggcggcgg tgtcgccgcc gacatcggcg cggggcttgc cgatgcacta      60
accgcaccgc tcgaccataa agacaaaagt ttgcagtctt tgacgctgga tcagtcogtc      120
aggaaaaacg agaaactgaa gctggcggca caaggtgcgg aaaaaactta tggaaacggc      180
gacagcctta atacgggcaa attgaagaac gacaaggcca gccgtttoga ctttatccgt      240
caaatcgaag tggacgggca gctcattacc ttggagagcg gagagttcca agtgtacaaa      300
caaagccatt ccgccttaac cgccttcag accgagcaag aacaagatcc agagcattcc      360
gggaagatgg ttgcgaaacg ccggttcaaa atcggcgaca tagcggggcg acatacatct      420
tttgacaagc ttcccaaaga cgtcatggcg acatatcgcg ggaocggcgtt cggttcagac      480
gatgccggcg gaaaactgac ctatactata gattttgctg ccaaacaggg acacggcaaa      540
atcgaacatt tgaaatcgcc cgaactcaat gtcgagcttg ccaccgcta tatcaagccg      600
gatgaaaaac accatgccgt catcagcggg tccgtccttt acaatcaaga cgagaaaggc      660
agttactccc tcggtatctt tggcgggcaa gccaggaag ttgccggcag cgcggaagtg      720
gaaaccgcaa acggcataca ccatatcggt cttgcccgcc agcaa                          765
  
```

10 <210> 246  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 246

```

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
1           5           10           15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
           20           25           30
  
```

ES 2 568 895 T3

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu  
 35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn  
 50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
 65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
 85 90 95

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu  
 100 105 110

Gln Glu Gln Asp Pro Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Arg  
 115 120 125

Phe Lys Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu  
 130 135 140

Pro Lys Asp Val Met Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp  
 145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln  
 165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu  
 180 185 190

Leu Ala Thr Ala Tyr Ile Lys Pro Asp Glu Lys His His Ala Val Ile  
 195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu  
 210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val  
 225 230 235 240

Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln  
 245 250 255

<210> 247  
 <211> 783  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 247

5



ES 2 568 895 T3

```

tgcagcagcg gaggcggcgg aagcggaggc ggcggtgtca ccgccgacat cggcacgggg      60
cttgccgatg cactaactgc gccgctcgac cataaagaca aaggcttgaa atccctgaca      120
ttggaagact ccatttccca aaacggaaca ctgaccctgt cggcacaagg tgcggaaaaa      180
acttatggaa acggcgacag cottaatacg ggcaaattga agaacgacaa ggtcagccgt      240
ttcgacttta tccgtcaaat cgaagtggac gggcagctca ttaccttggga gagcggagag      300
ttccaagtgt acaaacaaag ccattccgcc ttaaccgccc ttcagaccga gcaagaacaa      360
gatccagagc attccgagaa gatggttgcg aaacgccggt tcagaatcgg cgacatagcg      420
ggcgaacata catcttttga caagcttccc aaagacgtca tggcgacata tcgcgggacg      480
gcgttcgggt cagacgatgc cggcggaaaa ctgacctata ctatagattt tgctgccaaa      540
cagggacacg gcaaaatcga acatttgaaa tcgccggaac tcaatgtcga tctggccgtc      600
gcctatatca agccggatga aaaacaccat gccgtcatca gcggttccgt tctttacaac      660
caagacgaga aaggcagtta ctccctcggg atctttggcg aaaaagccca ggaagttgcc      720
ggcagcgcgg aagtggaaac cgcaaacggc atacaccata toggctcttgc cgccaagcag      780
taa                                                                              783

```

<210> 248  
 <211> 260  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 248

```

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Thr Ala Asp
 1           5           10           15

Ile Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys
          20           25           30

Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile Ser Gln Asn
          35           40           45

Gly Thr Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn
          50           55           60

```

ES 2 568 895 T3

Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg  
65 70 75 80

Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu  
85 90 95

Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr  
100 105 110

Ala Leu Gln Thr Glu Gln Glu Gln Asp Pro Glu His Ser Glu Lys Met  
115 120 125

Val Ala Lys Arg Arg Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr  
130 135 140

Ser Phe Asp Lys Leu Pro Lys Asp Val Met Ala Thr Tyr Arg Gly Thr  
145 150 155 160

Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp  
165 170 175

Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro  
180 185 190

Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Val Ala Tyr Ile Lys Pro Asp Glu Lys  
195 200 205

His His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys  
210 215 220

Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Glu Lys Ala Gln Glu Val Ala  
225 230 235 240

Gly Ser Ala Glu Val Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu  
245 250 255

Ala Ala Lys Gln  
260

<210> 249

<211> 786

5 <212> ADN

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 249

ES 2 568 895 T3

```

tgcggatcca gcggaggcgg cggaaagcggg ggcggcggtg tcaccgccga catcggcacc 60
gggcttgccg atgcactaac tgcgccgctc gaccataaag acaaaggctt gaaatccctg 120
acattggaag actccatttc ccaaaaacgga acaotgaccc tgtcggcaca aggtgcggaa 180
aaaacttatg gaaacggcga cagccttaat acgggcaaat tgaagaacga caaggtcagc 240
egtttcgact ttatccgtca aatcgaagtg gacgggcagc tcattacctt ggagagcgga 300
gagttccaag tgtacaaaca aagccattcc gccttaaccg cccttcagac cgagcaagaa 360
caagatccag agcattccga gaagatgggt gcgaaacgcc ggttcagaat cggcgacata 420
gcgggcgaac atacatcttt tgacaagctt cccaaagacg tcatggcgac atatcgcggg 480
acggcgttcg gttcagacga tgccggcgga aaactgaact atactataga ttttgctgcc 540
aaacagggac acggcaaaat cgaacatttg aaatcgccgg aactcaatgt cgatctggcc 600
gtcgcctata tcaagccgga tgaaaaacac catgcogtca tcagcggttc cgttctttac 660
aaccaagacg agaaaggcag ttactccctc ggtatctttg gcgaaaaagc ccaggaagtt 720
gccggcagcg cggaaagtga aaccgcaaac ggcatacacc atatcggctc tgccgccaaag 780
cagtaa 786

```

<210> 250  
 <211> 261  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 250

```

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Thr Ala
 1           5           10           15
Asp Ile Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His
      20           25           30
Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile Ser Gln
      35           40           45
Asn Gly Thr Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly
      50           55           60
Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser
      65           70           75           80

```

10

ES 2 568 895 T3

Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr  
85 90 95

Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu  
100 105 110

Thr Ala Leu Gln Thr Glu Gln Glu Gln Asp Pro Glu His Ser Glu Lys  
115 120 125

Met Val Ala Lys Arg Arg Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His  
130 135 140

Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Lys Asp Val Met Ala Thr Tyr Arg Gly  
145 150 155 160

Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile  
165 170 175

Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser  
180 185 190

Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Val Ala Tyr Ile Lys Pro Asp Glu  
195 200 205

Lys His His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu  
210 215 220

Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Glu Lys Ala Gln Glu Val  
225 230 235 240

Ala Gly Ser Ala Glu Val Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly  
245 250 255

Leu Ala Ala Lys Gln  
260

<210> 251

<211> 783

5 <212> ADN

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 251

10 atgagcagcg gaggcggcgg aagcggaggc ggcgggtgtca ccgccgacat cggcacgggg 60

ES 2 568 895 T3

```

cttgccgatg cactaactgc gccgctcgac cataaagaca aaggcttgaa atccctgaca 120
ttggaagact ccatttccca aaacggaaca ctgaccctgt cggcacaagg tgcggaaaaa 180
acttatggaa acggcgacag ccttaatacg ggcaaattga agaacgacaa ggtcagccgt 240
ttcgacttta tccgtcaaat cgaagtggac gggcagctca ttaccttga gagcggagag 300
ttccaagtgt acaaacaag ccattccgcc ttaaccgcc ttcagaccga gcaagaacaa 360
gatccagagc attccgagaa gatggttgag aaacgcgggt tcagaatcgg cgacatagcg 420
ggcgaacata catcttttga caagcttccc aaagacgtca tggcgacata tcgcgggagc 480
gcgttcgggt cagacgatgc cggcggaaaa ctgacctata ctatagattt tgctgccaaa 540
cagggacacg gcaaaatcga acatttgaaa tcgccggaac tcaatgtcga tctggccgtc 600
gcctatatca agccggatga aaaacacccat gccgtcatca gcggttccgt tctttacaac 660
caagacgaga aaggcagtta ctccctcggg atctttggcg aaaaagccca ggaagttgcc 720
ggcagcgcgg aagtggaaac cgcaaacggc atacaccata tcggtcttgc cgccaagcag 780
taa 783

```

<210> 252  
 <211> 260  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 252

```

Met Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Thr Ala Asp
1           5           10           15

Ile Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys
                20           25           30

Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile Ser Gln Asn
                35           40           45

Gly Thr Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn
                50           55           60

Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg
65           70           75           80

Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu
                85           90           95

```

10

ES 2 568 895 T3

Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr  
 100 105 110

Ala Leu Gln Thr Glu Gln Glu Gln Asp Pro Glu His Ser Glu Lys Met  
 115 120 125

Val Ala Lys Arg Arg Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr  
 130 135 140

Ser Phe Asp Lys Leu Pro Lys Asp Val Met Ala Thr Tyr Arg Gly Thr  
 145 150 155 160

Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp  
 165 170 175

Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro  
 180 185 190

Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Val Ala Tyr Ile Lys Pro Asp Glu Lys  
 195 200 205

His His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys  
 210 215 220

Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Glu Lys Ala Gln Glu Val Ala  
 225 230 235 240

Gly Ser Ala Glu Val Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu  
 245 250 255

Ala Ala Lys Gln  
 260

<210> 253  
 <211> 390  
 <212> ADN  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 253

gacagcctga taaaccaacg ctccttcctt gtcagcggtt tgggcggaga acataccgcc 60  
 ttcaaccaac tgccctgacgg caaagccgag tatcacggca aagcattcag ctccgacgat 120  
 gctggcggaa aactgaccta taccatagat ttcgccgcca aacagggaca cggcaaatc 180

5

10

ES 2 568 895 T3

```

gaacacctga aaacacccga gcaaaatgtc gagcttgccg ccgccgaact caaagcagat      240
gaaaaatcac acgccgtcat tttggggcgc acgcgctacg gcagcgaaga aaaaggcact      300
taccacctcg cccttttcgg cgaccgcgcc caagaaatcg ccggctcggc aaccgtgaag      360
ataggggaaa aggttcacga aatcggcatc      390

```

5 <210> 254  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE

<222> (5)..(5)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

15 <400> 254

```

Ala Asp Ile Gly Xaa Gly Leu Ala Asp Ala
1           5           10

```

20 <210> 255  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE

<222> (3)..(3)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

30 <400> 255

```

Ile Gly Xaa Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr
1           5           10

```

35 <210> 256  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 256

```

Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
1           5           10

```

45 <210> 257  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE

50 <222> (12)..(12)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

ES 2 568 895 T3

<400> 257

Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Xaa Ser Arg Phe Asp  
 1 5 10 15

Phe

5 <210> 258  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

15 <400> 258

Ser Gly Glu Phe Gln Xaa Tyr Lys Gln  
 1 5

20 <210> 259  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

30 <400> 259

Ile Glu His Leu Lys Xaa Pro Glu  
 1 5

35 <210> 260  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

40 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

45 <400> 260

Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Xaa  
 1 5 10

50 <210> 261  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

55 <400> 261



ES 2 568 895 T3

Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln  
 1 5

5 <210> 262  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 262

His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu  
 1 5 10

15 <210> 263  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 263

20 Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp  
 1 5 10

25 <210> 264  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 264

30 Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val  
 1 5 10

35 <210> 265  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 265

40 Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe  
 1 5 10

45 <210> 266  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 266

50 Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro  
 1 5 10

<210> 267  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

ES 2 568 895 T3

<400> 267

Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His  
1 5 10

5 <210> 268  
<211> 34  
<212> PRT  
<213> *Neisseria meningitidis*

10 <400> 268

Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg  
1 5 10 15

Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln  
20 25 30

Leu Pro

15 <210> 269  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> *Neisseria meningitidis*

20 <400> 269

Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe  
1 5 10

25 <210> 270  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 270

Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp  
1 5 10

35 <210> 271  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 271

Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp  
1 5 10

40 <210> 272  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> *Neisseria meningitidis*

45 <400> 272

ES 2 568 895 T3

Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn  
1 5 10

5  
<210> 273  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> *Neisseria meningitidis*  
<400> 273

Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala  
1 5 10

10  
15  
<210> 274  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> *Neisseria meningitidis*  
<400> 274

Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala

20  
25  
1 5 10  
<210> 275  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> *Neisseria meningitidis*  
<400> 275

Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His  
1 5 10

30  
35  
<210> 276  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> *Neisseria meningitidis*  
<400> 276

Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly  
1 5 10

40  
45  
<210> 277  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> *Neisseria meningitidis*  
<400> 277

Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp  
1 5 10 15

Thr Arg Tyr Gly 20

<210> 278  
<211> 10

ES 2 568 895 T3

<212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 278  
 5  
                   Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu  
                   1                                  5                                  10  
  
 <210> 279  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 279  
  
                   Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln  
                   1                                  5                                  10  
 15  
  
 <210> 280  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 280  
  
                   Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu Gln  
                   1                                  5                                  10  
 25  
  
 <210> 281  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 281  
  
                   Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala  
                   1                                  5                                  10  
 35  
  
 <210> 282  
 <211> 26  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 282  
  
                   Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His  
                   1                                  5                                  10                                  15  
  
                   Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu Gln  
                   20                                  25  
  
 <210> 283  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 283  
 50

ES 2 568 895 T3

Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser  
 1 5 10

5  
 <210> 284  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 284

Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Lys  
 1 5 10

10  
 <210> 285  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 285

Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Lys  
 1 5 10 15

20  
 <210> 286  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 286

Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser  
 1 5 10

30  
 <210> 287  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 287

Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr  
 1 5 10

40  
 <210> 288  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 288

Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly  
 1 5 10

50  
 <210> 289  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 289

ES 2 568 895 T3

Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu  
 1 5 10

5 <210> 290  
 <211> 42  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 290

Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys  
 1 5 10 15

Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile  
 20 25 30

Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val  
 35 40

10  
 15 <210> 291  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 291

His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr  
 1 5 10

20  
 25 <210> 292  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 292

Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly  
 1 5 10

30  
 35 <210> 293  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 293

Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly Ser  
 1 5 10

40  
 45 <210> 294  
 <211> 24  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 294

ES 2 568 895 T3

His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly  
 1 5 10 15

Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly  
 20

5 <210> 295  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 295

10 Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val  
 1 5 10

15 <210> 296  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 296

20 Ile His His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln  
 1 5 10

25 <210> 297  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 297

30 Val Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile  
 1 5 10

35 <210> 298  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 298

Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Glu Thr Ala Asn Gly Ile  
 1 5 10 15

His His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln  
 20 25

40 <210> 299  
 <211> 22  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 299

45





<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 5 <222> (40)..(40)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 10 <222> (41)..(41)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 15 <222> (42)..(42)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 20 <222> (44)..(44)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (45)..(45)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 30 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (47)..(47)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 35 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 40 <222> (49)..(49)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 45 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (57)..(57)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 50 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (58)..(58)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 55 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (59)..(59)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 60 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 65 <222> (73)..(73)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 5 <222> (79)..(79)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 10 <222> (80)..(80)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 15 <222> (81)..(81)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 20 <222> (83)..(83)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (87)..(87)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 30 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (88)..(88)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 35 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 40 <222> (92)..(92)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 45 <222> (98)..(98)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 50 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (102)..(102)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 55 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (106)..(106)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 60 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (107)..(107)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 65

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 5 <222> (111)..(111)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 10 <222> (113)..(113)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 15 <222> (114)..(114)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 20 <222> (115)..(115)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (116)..(116)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 30 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (117)..(117)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 35 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 40 <222> (118)..(118)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 45 <222> (119)..(119)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 50 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (120)..(120)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 55 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (121)..(121)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 60 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (122)..(122)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 65

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 5 <222> (123)..(123)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 10 <222> (124)..(124)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 15 <222> (125)..(125)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 20 <222> (126)..(126)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (128)..(128)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 30 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (130)..(130)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 35 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (131)..(131)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 40 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (132)..(132)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 45 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (133)..(133)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 50 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (134)..(134)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 55 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (135)..(135)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 60 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (135)..(135)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 65

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 5 <222> (140)..(140)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 10 <222> (142)..(142)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 15 <222> (143)..(143)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 20 <222> (146)..(146)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (147)..(147)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 30 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (148)..(148)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 35 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (150)..(150)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 40 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (152)..(152)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 45 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (154)..(154)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 50 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (157)..(157)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 55 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (161)..(161)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 60 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (161)..(161)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 65

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 5 <222> (162)..(162)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 10 <222> (164)..(164)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 15 <222> (166)..(166)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 20 <222> (168)..(168)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (172)..(172)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 30 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (173)..(173)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 35 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 40 <222> (177)..(177)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 45 <222> (179)..(179)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 50 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (185)..(185)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 55 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (188)..(188)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 60 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (191)..(191)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 65

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 5 <222> (194)..(194)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 10 <222> (195)..(195)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 15 <222> (196)..(196)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 20 <222> (197)..(197)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (199)..(199)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 30 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (203)..(203)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 35 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (208)..(208)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 40 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (210)..(210)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 45 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (211)..(211)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 50 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (212)..(212)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 55 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (214)..(214)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 60 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (214)..(214)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 65

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 5 <222> (215)..(215)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 10 <222> (216)..(216)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 15 <222> (220)..(220)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 20 <222> (222)..(222)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (224)..(224)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 30 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (225)..(225)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 35 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (226)..(226)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 40 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (228)..(228)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 45 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (229)..(229)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 50 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (233)..(233)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 55 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (236)..(236)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 60 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (236)..(236)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 65



<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 5 <222> (238)..(238)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 10 <222> (240)..(240)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 15 <222> (241)..(241)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 20 <222> (242)..(242)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (243)..(243)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 30 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (244)..(244)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 35 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (245)..(245)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 40 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (247)..(247)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 45 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (249)..(249)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 50 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (250)..(250)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 55 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (252)..(252)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 60 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (252)..(252)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 65

ES 2 568 895 T3

<400> 300

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Xaa Ala Asp Ile Gly Xaa Gly Leu  
1 5 10 15

Ala Asp Ala Leu Thr Xaa Pro Xaa Asp Xaa Lys Asp Lys Xaa Leu Xaa  
20 25 30

ES 2 568 895 T3

Ser Leu Thr Leu Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Xaa Leu Xaa Leu  
 35 40 45

Xaa Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Xaa Xaa Xaa Gly Asp Ser Leu Asn  
 50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Xaa Ser Arg Phe Asp Phe Xaa Xaa  
 65 70 75 80

Xaa Ile Xaa Val Asp Gly Xaa Xaa Ile Thr Leu Xaa Ser Gly Glu Phe  
 85 90 95

Gln Xaa Tyr Lys Gln Xaa His Ser Ala Xaa Xaa Ala Leu Gln Xaa Glu  
 100 105 110

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Xaa  
 115 120 125

Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Glu His Thr Xaa Phe Xaa Xaa Leu  
 130 135 140

Pro Xaa Xaa Xaa Ala Xaa Tyr Xaa Gly Xaa Ala Phe Xaa Ser Asp Asp  
 145 150 155 160

Xaa Xaa Gly Xaa Leu Xaa Tyr Xaa Ile Asp Phe Xaa Xaa Lys Gln Gly  
 165 170 175

Xaa Gly Xaa Ile Glu His Leu Lys Xaa Pro Glu Xaa Asn Val Xaa Leu  
 180 185 190

Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Xaa Asp Glu Lys Xaa His Ala Val Ile Xaa  
 195 200 205

Gly Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Glu Lys Gly Xaa Tyr Xaa Leu Xaa  
 210 215 220

Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Ala Gln Glu Xaa Ala Gly Xaa Ala Xaa Val Xaa  
 225 230 235 240

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa His Xaa Ile Xaa Xaa Ala Xaa Lys Gln  
 245 250

<210> 301  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <220>

<221> MISC\_FEATURE  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 5  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (22)..(22)  
 10 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 15 <222> (24)..(24)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 20 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (26)..(26)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (30)..(30)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 30 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 35 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (37)..(37)  
 40 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 45 <222> (38)..(38)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 50 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (40)..(40)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 55 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (41)..(41)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 60 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (42)..(42)  
 65 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>

5 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (44)..(44)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

10 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (45)..(45)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

15 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (47)..(47)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

20 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (49)..(49)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (57)..(57)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

30 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (58)..(58)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

35 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (59)..(59)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

40 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (73)..(73)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

45 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (79)..(79)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

50 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (80)..(80)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

55 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (81)..(81)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

60 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (81)..(81)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

65 <220>

<221> MISC\_FEATURE  
 <222> (83)..(83)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 5  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (88)..(88)  
 10 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 15 <222> (92)..(92)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 20 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (102)..(102)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (146)..(146)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 30 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (161)..(161)  
 35 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 40 <222> (162)..(162)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 45 <222> (164)..(164)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 50 <222> (166)..(166)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 55 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (168)..(168)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 60 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (172)..(172)  
 65 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>

<221> MISC\_FEATURE  
 <222> (173)..(173)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 5  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (177)..(177)  
 10 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 15 <222> (179)..(179)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 20 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (194)..(194)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (215)..(215)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 30 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (226)..(226)  
 35 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 40 <222> (236)..(236)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 45 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (242)..(242)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 50 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (249)..(249)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 <220>  
 55 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (252)..(252)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
 60 <400> 301

ES 2 568 895 T3

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Xaa Gly Leu  
 1                   5                   10                   15  
  
 Ala Asp Ala Leu Thr Xaa Pro Xaa Asp Xaa Lys Asp Lys Xaa Leu Xaa  
           20                   25                   30  
  
 Ser Leu Thr Leu Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Xaa Leu Xaa Leu  
           35                   40                   45  
  
 Xaa Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Xaa Xaa Xaa Gly Asp Ser Leu Asn  
       50                   55                   60  
  
 Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Xaa Ser Arg Phe Asp Phe Xaa Xaa  
 65                   70                   75                   80  
  
 Xaa Ile Xaa Val Asp Gly Gln Xaa Ile Thr Leu Xaa Ser Gly Glu Phe



ES 2 568 895 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |  |  |  |
| Gln | Ile | Tyr | Lys | Gln | Xaa | His | Ser | Ala | Val | Val | Ala | Leu | Gln | Ile | Glu |  |  |  |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |  |  |  |
| Lys | Ile | Asn | Asn | Pro | Asp | Lys | Ile | Asp | Ser | Leu | Ile | Asn | Gln | Arg | Ser |  |  |  |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |  |  |  |
| Phe | Leu | Val | Ser | Gly | Leu | Gly | Gly | Glu | His | Thr | Ala | Phe | Asn | Gln | Leu |  |  |  |
|     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |  |  |  |
| Pro | Xaa | Gly | Lys | Ala | Glu | Tyr | His | Gly | Lys | Ala | Phe | Ser | Ser | Asp | Asp |  |  |  |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |  |  |  |
| Xaa | Xaa | Gly | Xaa | Leu | Xaa | Tyr | Xaa | Ile | Asp | Phe | Xaa | Xaa | Lys | Gln | Gly |  |  |  |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |  |  |  |
| Xaa | Gly | Xaa | Ile | Glu | His | Leu | Lys | Thr | Pro | Glu | Gln | Asn | Val | Glu | Leu |  |  |  |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |  |  |  |
| Ala | Xaa | Ala | Glu | Leu | Lys | Ala | Asp | Glu | Lys | Ser | His | Ala | Val | Ile | Leu |  |  |  |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |  |  |  |
| Gly | Asp | Thr | Arg | Tyr | Gly | Xaa | Glu | Glu | Lys | Gly | Thr | Tyr | His | Leu | Ala |  |  |  |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |  |  |  |
| Leu | Xaa | Gly | Asp | Arg | Ala | Gln | Glu | Ile | Ala | Gly | Xaa | Ala | Thr | Val | Lys |  |  |  |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |  |  |  |
| Ile | Xaa | Glu | Lys | Val | His | Glu | Ile | Xaa | Ile | Ala | Xaa | Lys | Gln |     |     |  |  |  |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     |     |     |  |  |  |

<210> 302  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE

10

<222> (9)..(9)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

15

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE

<222> (14)..(14)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

20

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE

<222> (30)..(30)  
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

5 <220>  
<221> MISC\_FEATURE

<222> (32)..(32)  
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

10 <220>  
<221> MISC\_FEATURE

<222> (37)..(37)  
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

15 <220>  
<221> MISC\_FEATURE

<222> (38)..(38)  
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

20 <220>  
<221> MISC\_FEATURE

<222> (40)..(40)  
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

25 <220>  
<221> MISC\_FEATURE

<222> (41)..(41)  
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

30 <220>  
<221> MISC\_FEATURE

<222> (44)..(44)  
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

35 <220>  
<221> MISC\_FEATURE

<222> (42)..(42)  
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

40 <220>  
<221> MISC\_FEATURE

<222> (44)..(44)  
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

45 <220>  
<221> MISC\_FEATURE

<222> (45)..(45)  
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

50 <220>  
<221> MISC\_FEATURE

<222> (47)..(47)  
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

55 <220>  
<221> MISC\_FEATURE

<222> (49)..(49)  
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

60 <220>  
<221> MISC\_FEATURE

<222> (49)..(49)  
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

65 <220>  
<221> MISC\_FEATURE

<222> (87)..(87)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
  
 <220>  
 5 <221> MISC\_FEATURE  
  
 <222> (114)..(114)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
  
 10 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
  
 <222> (117)..(117)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
  
 15 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
  
 <222> (119)..(119)  
 20 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
  
 25 <222> (121)..(121)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
  
 30 <222> (128)..(128)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
  
 <220>  
 35 <221> MISC\_FEATURE  
  
 <222> (130)..(130)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
  
 40 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
  
 <222> (147)..(147)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
  
 45 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
  
 <222> (148)..(148)  
 50 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
  
 55 <222> (149)..(149)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
  
 60 <222> (192)..(192)  
 <223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural  
  
 <220>  
 65 <221> MISC\_FEATURE

ES 2 568 895 T3

<222> (195)..(195)  
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

5 <220>  
<221> MISC\_FEATURE

<222> (196)..(196)  
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

10 <220>  
<221> MISC\_FEATURE

<222> (204)..(204)  
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

15 <220>  
<221> MISC\_FEATURE

20 <222> (229)..(229)  
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

<220>  
<221> MISC\_FEATURE

25 <222> (230)..(230)  
<223> Xaa es igual a cualquiera de los L-aminoácidos de origen natural

<400> 302

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Xaa Ala Asp Ile Gly Xaa Gly Leu  
1 5 10 15

30

ES 2 568 895 T3

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Xaa Leu Xaa  
 20 25 30

Ser Leu Thr Leu Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Xaa Leu Xaa Leu  
 35 40 45

Xaa Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn  
 50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg  
 65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Xaa Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe  
 85 90 95

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu  
 100 105 110

Gln Xaa Gln Asp Xaa Glu Xaa Ser Xaa Lys Met Val Ala Lys Arg Xaa  
 115 120 125

Phe Xaa Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu  
 130 135 140

Pro Lys Xaa Xaa Xaa Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp  
 145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln  
 165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Xaa  
 180 185 190

Leu Ala Xaa Xaa Tyr Ile Lys Pro Asp Glu Lys Xaa His Ala Val Ile  
 195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu  
 210 215 220

Gly Ile Phe Gly Xaa Xaa Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val  
 225 230 235 240

Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln

245

250

255

<210> 303  
 <211> 31  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Cebador  
 10  
 <400> 303  
 gcgcggatcc ttactgcttg gcggcaagac c 31  
 <210> 304  
 <211> 23  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 15  
 <220>  
 <223> Cebador  
 20  
 <400> 304  
 ctattctgca tatgactagg agc 23  
 <210> 305  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 25  
 <220>  
 <223> Cebador  
 30  
 <400> 305  
 agcagcggag gcggcgggtg c 21  
 35  
 <210> 306  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 40  
 <220>  
 <223> Cebador  
 45  
 <400> 306  
 tgccgatgca ctaaccgcac c 21  
 <210> 307  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 50  
 <220>  
 <223> Cebador  
 55  
 <400> 307  
 cgtttcga ccatcttccc g 21  
 <210> 308  
 <211> 44  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 60  
 <220>  
 <223> Cebador  
 65  
 <400> 308  
 gagatctcac tcaactatta ctgcttggcg gcaagaccga tatg 44

ES 2 568 895 T3

<210> 309  
 <211> 29  
 <212> ADN  
 5 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Cebador  
  
 10 <400> 309  
 gcggatccag cggagggggg ggtgtcgcc 29  
  
 <210> 310  
 <211> 35  
 15 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Cebador  
  
 20 <400> 310  
 gcgcatgct actgctggc ggcaagaccg atatg 35  
  
 <210> 311  
 <211> 26  
 25 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Cebador  
  
 30 <400> 311  
 gcggatccag cggaggcggc ggaagc 26  
  
 35 <210> 312  
 <211> 65  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 40 <220>  
 <223> Cebador  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 45 <222> (46)..(46)  
 <223> "Y" es igual a C o T  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 50 <222> (49)..(49)  
 <223> "W" es igual a A o T  
  
 <400> 312  
  
 ggcgagatct catatgagca gcggaggggg tgggtgtcgcc gccgayatwg gtgcgggggct 60  
  
 tgccg 65  
  
 55  
  
 <210> 313  
 <211> 19  
 <212> ADN  
 60 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Cebador

<400> 313  
 ctattctgcg tatgactag 19

5 <210> 314  
 <211> 22  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Cebador

15 <400> 314  
 gtccgaacgg taaattatcg tg 22

20 <210> 315  
 <211> 29  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Cebador

25 <400> 315  
 gcggatccag cggaggcggc ggtgtcgcc 29

30 <210> 316  
 <211> 34  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Cebador

35 <400> 316  
 gagatctcat atgagcagcg gaggcggcgg aagc 34

40 <210> 317  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Cebador

<400> 317  
 gacagcctga taaacc 16

50 <210> 318  
 <211> 19  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

55 <220>  
 <223> Cebador

<400> 318  
 gatgccgatt tcgtgaacc 19

60 <210> 319  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

65 <220>  
 <223> Cebador



ES 2 568 895 T3

<400> 319  
 gcgcatgcct actgtttgcc ggcgatg 27

5

<210> 320  
 <211> 44  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10

<220>  
 <223> Cebador

<400> 320  
 gagatctcac tcaactcacta ctgtttgccg gcgatgccga ttc 44

15

<210> 321  
 <211> 70  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

20

<220>  
 <223> Cebador

25

<400> 321  
 ggcgagatct catatgagca gcgaggcgg cggaagcggga ggcggcggtg tcaccgccga 60  
 cataggcacg 70

<210> 322  
 <211> 59  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30

<220>  
 <223> Líder

35

<400> 322  
 atgaaaacaa cgtaaaaat gaccgcactt gcggtcttt ctgctttgt ttagctgg 59

40

<210> 323  
 <211> 75  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

45

<220>  
 <223> Líder

<400> 323  
 atgactagga gcaaacctgt gaaccgaact gccttctgct gcctttccct gaccgccgcc 60  
 ctgattctga ccgcc 75

50

<210> 324  
 <211> 75  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

55

<220>  
 <223> Líder

60

<400> 324

ES 2 568 895 T3

```

    atgactagga gcaaacctgt gaaccgaact gccttctgct gcttttctct gaccgcccgc 60
    ctgattctga ccgcc 75

5  <210> 325
    <211> 75
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial

    <220>
10 <223> Líder
    <400> 325

    atgactagga gcaaacctgt gaaccgaact accttctggt gcctttctct gaccgcccgc 60
    ctgattctga ccgcc 75

15 <210> 326
    <211> 75
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial

20 <220>
    <223> Líder
    <400> 326

    atgactagga gtaaacctgt gaatcgaact gccttctgct gcctttctct gaccactgcc 60
25 ctgattctga ccgcc 75

    <210> 327
    <211> 335
    <212> PRT
30 <213> Neisseria meningitidis
    <400> 327

    Cys Ser Pro Ala Ala Asp Ser Asn His Pro Ser Gly Gln Asn Ala Pro
    1 5 10 15

    Ala Asn Thr Glu Ser Asp Gly Lys Asn Ile Thr Leu Leu Asn Ala Ser
    20 25 30

    Tyr Asp Val Ala Arg Asp Phe Tyr Lys Glu Tyr Asn Pro Leu Phe Ile
    35 40 45

    Lys Thr Tyr Gln Ser Glu His Pro Gly Thr Ser Val Ser Ile Gln Gln
    50 55 60

    Ser His Gly Gly Ser Ser Lys Gln Ala Leu Ser Val Ala Asn Gly Leu
    65 70 75 80

```

ES 2 568 895 T3

Gln Ala Asp Val Val Thr Met Asn Gln Ser Ser Asp Ile Asp Leu Leu  
85 90 95

Glu Lys Lys Gly Leu Val Glu Lys Gly Trp Gln Gln Ala Leu Pro Asp  
100 105 110

His Ala Ala Pro Tyr Thr Ser Thr Met Val Phe Leu Val Arg Lys Asn  
115 120 125

Asn Pro Lys Gln Ile Arg Asp Trp Asn Asp Leu Ala Lys Asp Gly Val  
130 135 140

Asn Ile Val Ile Ala Asn Pro Lys Thr Ser Gly Asn Gly Arg Tyr Ala  
145 150 155 160

Phe Leu Gly Ala Tyr Gly Tyr Gly Leu Lys Thr Thr Asn Gly Asn Glu  
165 170 175

Gln Glu Ala Gln Lys Leu Val Ala Ser Ile Leu Lys Asn Thr Pro Val  
180 185 190

Phe Glu Asn Gly Gly Arg Ala Ala Thr Thr Thr Phe Thr Gln Arg Asn  
195 200 205

Ile Gly Asp Val Leu Ile Thr Phe Glu Asn Glu Ala Asn Tyr Val Ser  
210 215 220

Lys Lys Leu Thr Gln Gly Gln Phe Glu Ile Val Tyr Pro Ser Tyr Thr  
225 230 235 240

Ile Ser Ala Glu Ser Pro Val Ala Val Val Asn Ser Val Val Ala Lys  
245 250 255

Lys Gly Thr Gln Lys Thr Ala Arg Ala Tyr Leu Glu Tyr Leu Trp Ser  
260 265 270

Glu Pro Ala Gln Glu Leu Ala Ala Ser Leu Tyr Leu Arg Pro Arg Asn  
275 280 285

Pro Glu Val Leu Ala Arg His Lys Ala Asp Phe Pro Asp Leu Asp Thr  
290 295 300

Phe Ser Pro Glu Glu Lys Phe Gly Gly Trp Asp Asn Ile Met Lys Thr

ES 2 568 895 T3

305 310 315 320

Tyr Phe Ala Asp Gly Gly Ile Phe Asp Arg Leu Thr Ala Gln Lys  
 325 330 335

5 <210> 328  
 <211> 68  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 328

Cys Ala Gly Thr Trp Glu Gly Ala Lys Gln Asp Thr Ala Arg Asn Leu  
 1 5 10 15

Asp Lys Thr Gln Ala Ala Ala Glu Arg Ala Ala Glu Gln Thr Gly Asn  
 20 25 30

Ala Val Glu Lys Gly Trp Asp Lys Thr Lys Glu Ala Val Lys Lys Gly  
 35 40 45

Gly Asn Ala Val Gly Arg Gly Ile Ser His Leu Gly Gly Lys Ile Glu  
 50 55 60

10 Asn Ala Thr Glu  
 65

15 <210> 329  
 <211> 21  
 <212> PRT  
 <213> *Neisseria meningitidis*  
 <400> 329

Cys Met Lys Thr Thr Leu Lys Met Thr Ala Leu Ala Ala Leu Ser Ala  
 1 5 10 15

20 Phe Val Leu Ala Gly  
 20

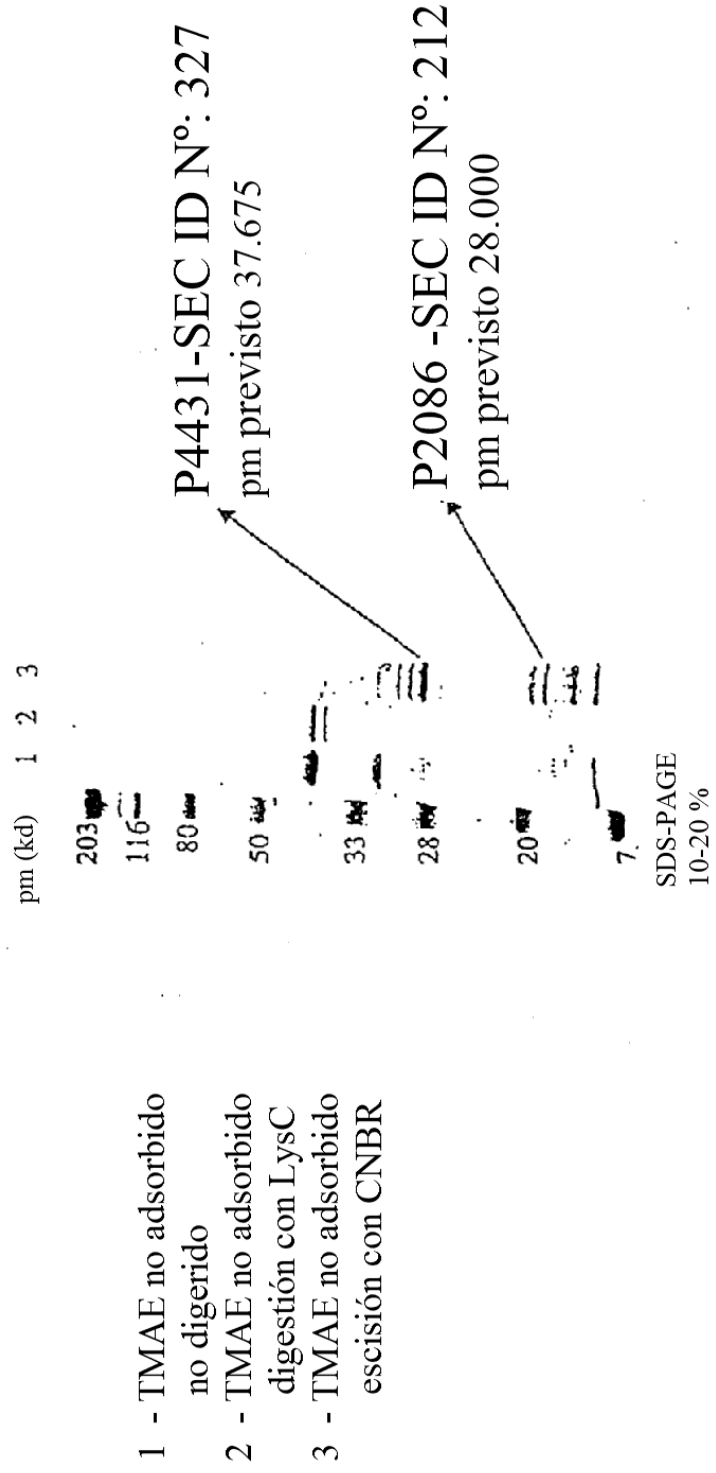
## REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende al menos una proteína que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene identidad de secuencia mayor del 97 % con la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 56, 58 y 60.
- 5 2. La composición de la reivindicación 1 en la que dicha al menos una proteína induce anticuerpos bactericidas para múltiples cepas de *N. meningitidis*.
3. Una composición que comprende al menos una proteína que comprende una secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 56, 58 y 60.
- 10 4. La composición de la reivindicación 3 en la que dicha al menos una proteína consiste en una secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 56, 58 y 60.
5. Una composición que comprende al menos una proteína que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene identidad de secuencia mayor del 97 % con la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 56, 58 y 60 en la que dicha al menos una proteína induce anticuerpos bactericidas para múltiples cepas de *N. meningitidis*, para uso como un medicamento.
- 15 6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o la composición para uso como un medicamento de la reivindicación 5 en la que dicha al menos una proteína genera anticuerpos bactericidas para homólogos y al menos una cepa heteróloga de meningococos.
7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para inducir una respuesta inmunitaria en un mamífero.
- 20 8. La composición o composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para aliviar o prevenir infección por *N. meningitidis* en un ser humano.
9. La composición o composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que dicha composición comprende además un tampón, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. La composición o composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que dicha composición comprende además un vehículo.
- 25 11. La composición o composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que dicha composición comprende además un adyuvante.
12. La composición o composición para uso de la reivindicación 11, en la que dicho adyuvante es hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio.
- 30 13. La composición o composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la que la proteína es una proteína recombinante o es aislada de una especie de *Neisseria* nativa.
14. La composición o composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que la proteína es una proteína de fusión.
15. La composición o composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en la que la proteína es una lipoproteína.
- 35 16. La composición o composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en la que la proteína no está lipidada.
17. La composición o composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en la que la composición comprende además al menos una PorA, PorB, proteína de unión a transferrina o proteína de opacidad (Opc).
- 40 18. La composición o composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en la que la composición comprende además otros inmunógenos activos.
19. La composición o composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en la que la composición comprende además otros polipéptidos inmunogénicos de especie de *Neisseria*.
20. La composición o composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en la que la composición comprende además al menos un antígeno de superficie adicional de especie de *Neisseria*, siendo dicho antígeno de superficie adicional una proteína no ORF2086.
- 45 21. La composición o composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en la que dicha composición comprende además un polisacárido.
22. La composición o composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en la que dicha

composición comprende un péptido, polipéptido o proteína adicional, formando dicha composición un conjugado que induce una respuesta inmunitaria a dos o más bacterias en un mamífero.

23. Un polinucleótido que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica la al menos una proteína definida en la reivindicación 1.
- 5 24. El polinucleótido de la reivindicación 23, en el que dicho polinucleótido comprende cualquiera de las secuencias SEQ ID NO: 57, 55 y 59.
25. Un vector o plásmido que comprende una secuencia de control de la expresión que tiene secuencias promotoras y secuencias iniciadoras y una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido como se define en la reivindicación 1, estando la secuencia de nucleótidos localizada 3' de las secuencias promotora e iniciadora.
- 10 26. Un vector o plásmido de acuerdo con la reivindicación 25 en el que dicha secuencia de nucleótidos codifica una secuencia de aminoácidos que tiene identidad de secuencia mayor de 97 % con la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de SEQ ID NO: 56, 58 y 60.
27. Un vector o plásmido de acuerdo con la reivindicación 25 en el que dicha secuencia de nucleótidos codifica una secuencia de aminoácidos de una cualquiera de SEQ ID NO: 56, 58 y 60.
- 15 28. Una célula huésped que comprende el vector o plásmido de una cualquiera de las reivindicaciones 25-27.
29. Un procedimiento de preparación de una composición que comprende expresar en una célula huésped una secuencia de ácido nucleico que codifica al menos una proteína como se define en la reivindicación 1.
30. El procedimiento de la reivindicación 29 en el que dicha secuencia de nucleótidos codifica al menos una proteína que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56, 58 y 60.
- 20 31. El procedimiento de la reivindicación 29 en el que dicha secuencia ácido nucleico codifica una secuencia de aminoácidos de una cualquiera de SEQ ID NO: 56, 58 y 60.

**FIG. 1A**  
**Identificación de componentes en la fracción de TMAE no adsorbida:**  
**Aislamiento por SDS-PAGE de péptidos**  
 (Escisión por CNBr de la fracción TMAE no adsorbida seguido de SDS-PAGE y secuenciación N-terminal de fragmentos de transferencia de PVDF)



**FIG. 1B**  
**Identificación de componentes en la fracción de TMAE no adsorbida:**  
**Aislamiento de fase inversa de péptidos**

Digestión enzimática de la fracción de TMAE no adsorbida  
 seguido de separación por cromatografía de fase inversa de péptidos  
 y secuenciación N terminal directa

| Digestión enzimática | Tiempo de retención del péptido (min) | Peso molecular del péptido (d) | ID N terminal |
|----------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---------------|
| GluC (V8)            | 6,716                                 | 2069,7                         | P5163         |
| LysC                 | 13,800                                | 3351,2                         | P4431         |
| LysC                 | 13,800                                | 3351,2                         | P2086         |
| ArgC                 | 6,860                                 | 2278,9                         | P5163         |

P4431 (SEC ID N°: 327)  
 pm previsto 36.775

P2086 (SEC ID N°: 212)  
 pm previsto 27.100

P5163 (SEC ID N°: 328)  
 pm previsto 7.081



**FIG. 2**  
**Purificación de rLP2086**

células BLR DE3 pLysS  
 pET27b 2086A1



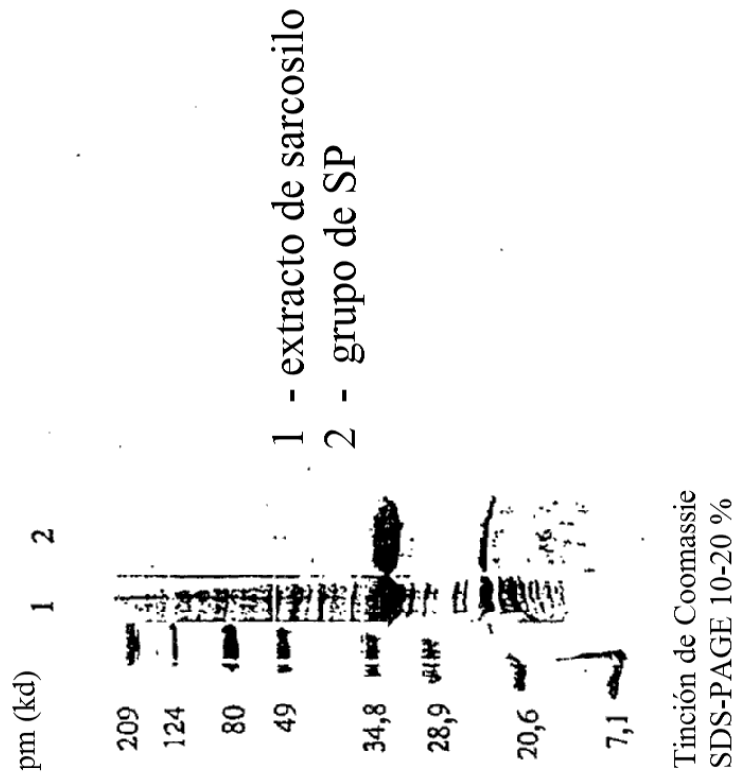
extracto de sarcosilo



Cromatografía de TMAE



Cromatografía de SP Sepharose  
 84 % de homogeneidad



# FIG. 3 Identificación de componentes en la fracción de TMAE no adsorbida: EM-CL/EM

SDS-PAGE seguido de escisión de gel, digestión proteolítica y análisis de EM-CL/EM  
(Espectrometría de masas en tándem con cromatografía líquida)



FIG. 4

# Expresión de rLP2086

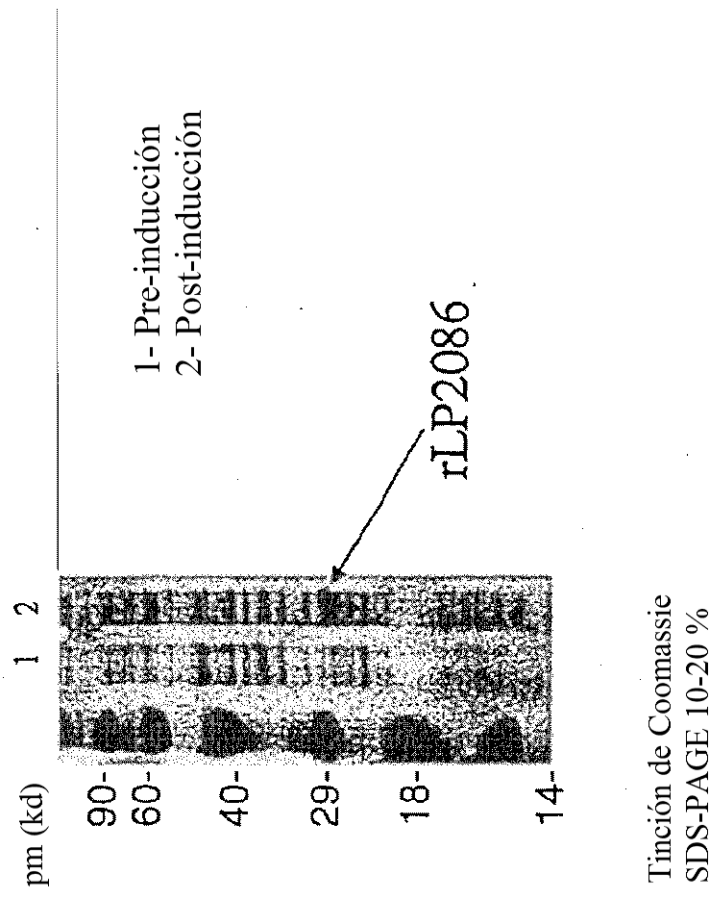


FIG. 5

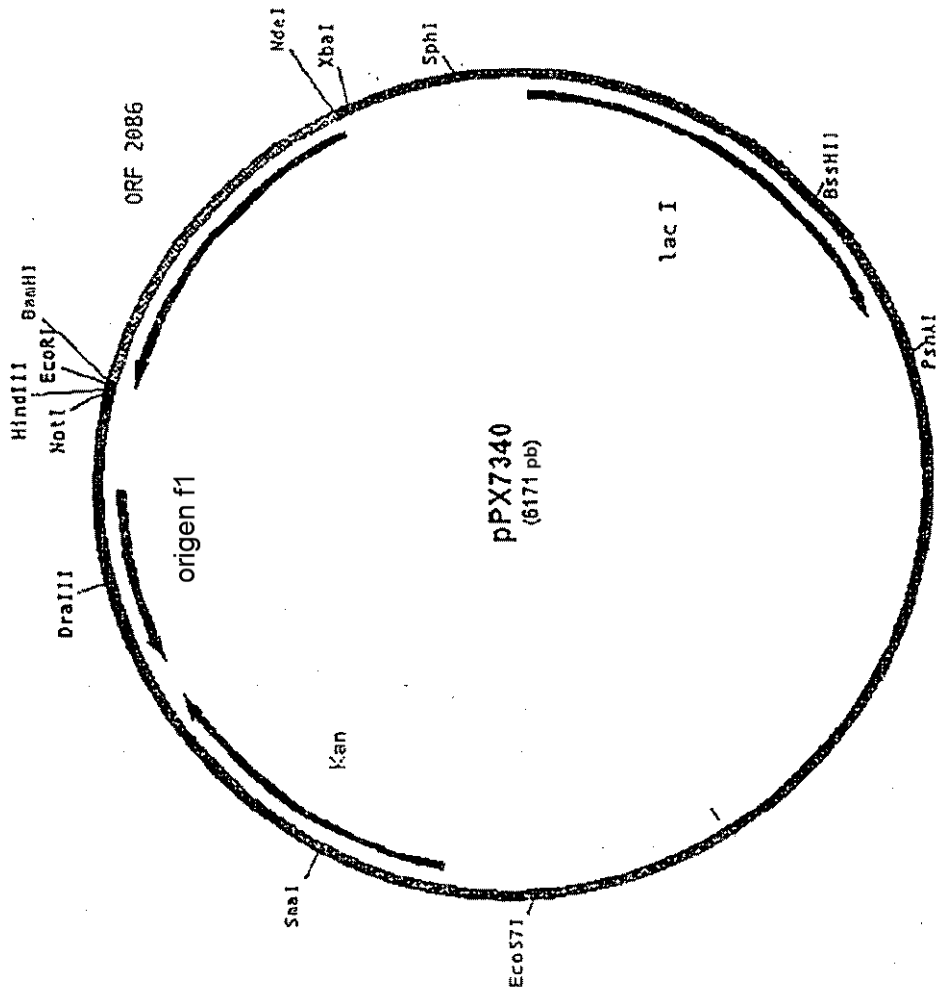




FIG. 7

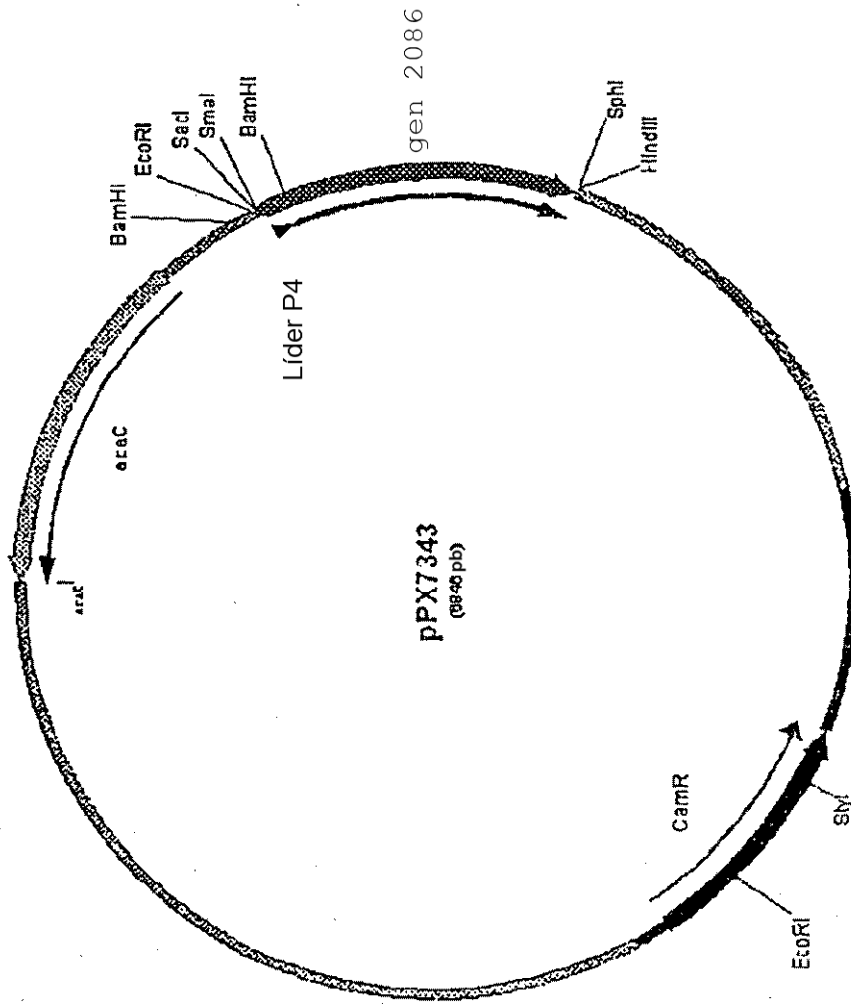
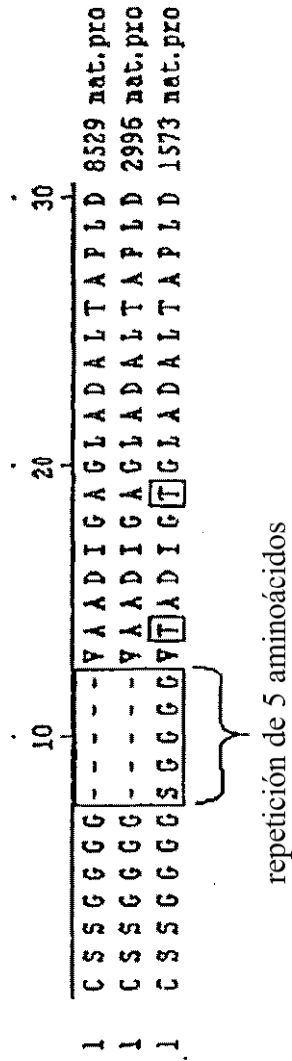


FIG. 8



# Identificación de componente inmunogénico en la cepa de Nm 8529

FIG. 9A

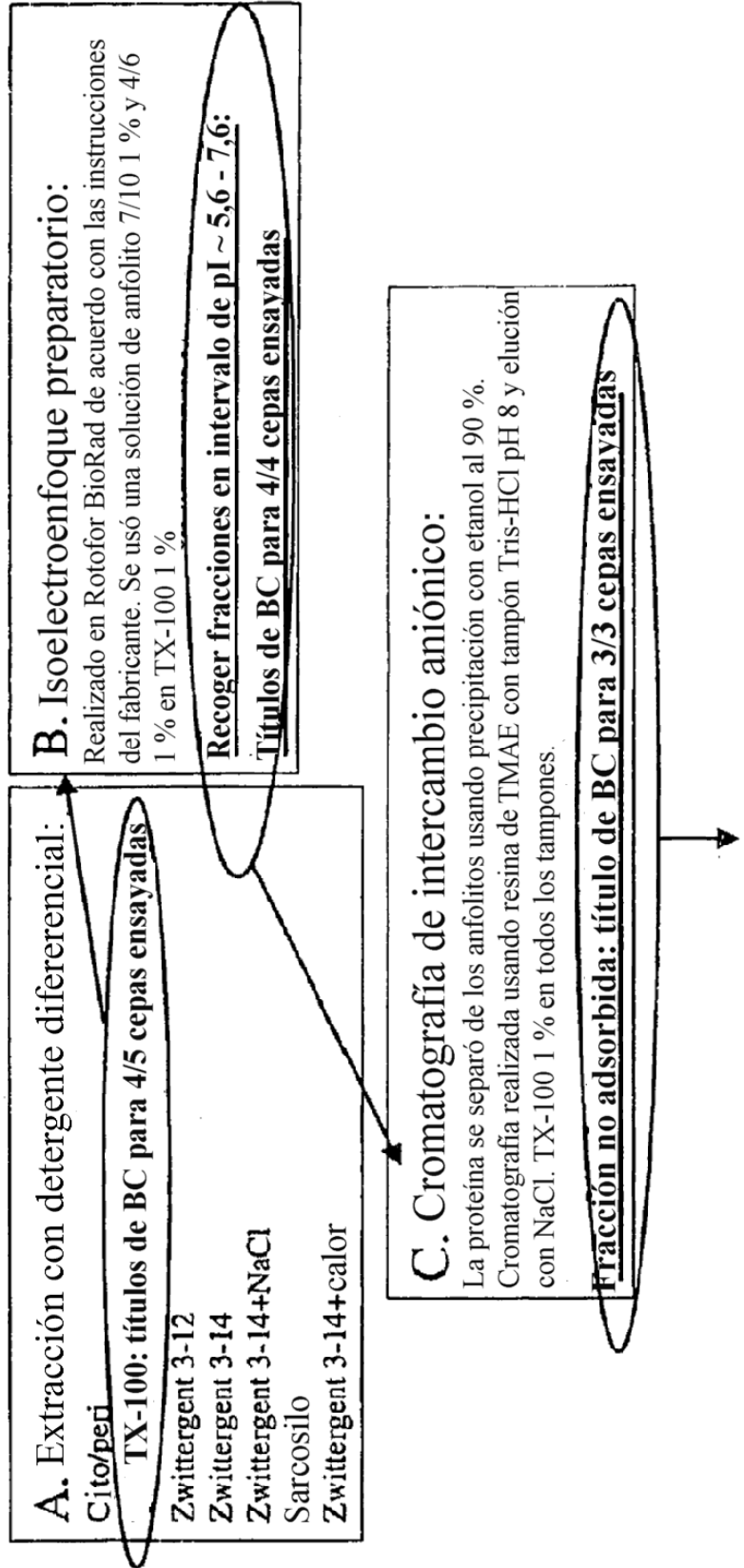
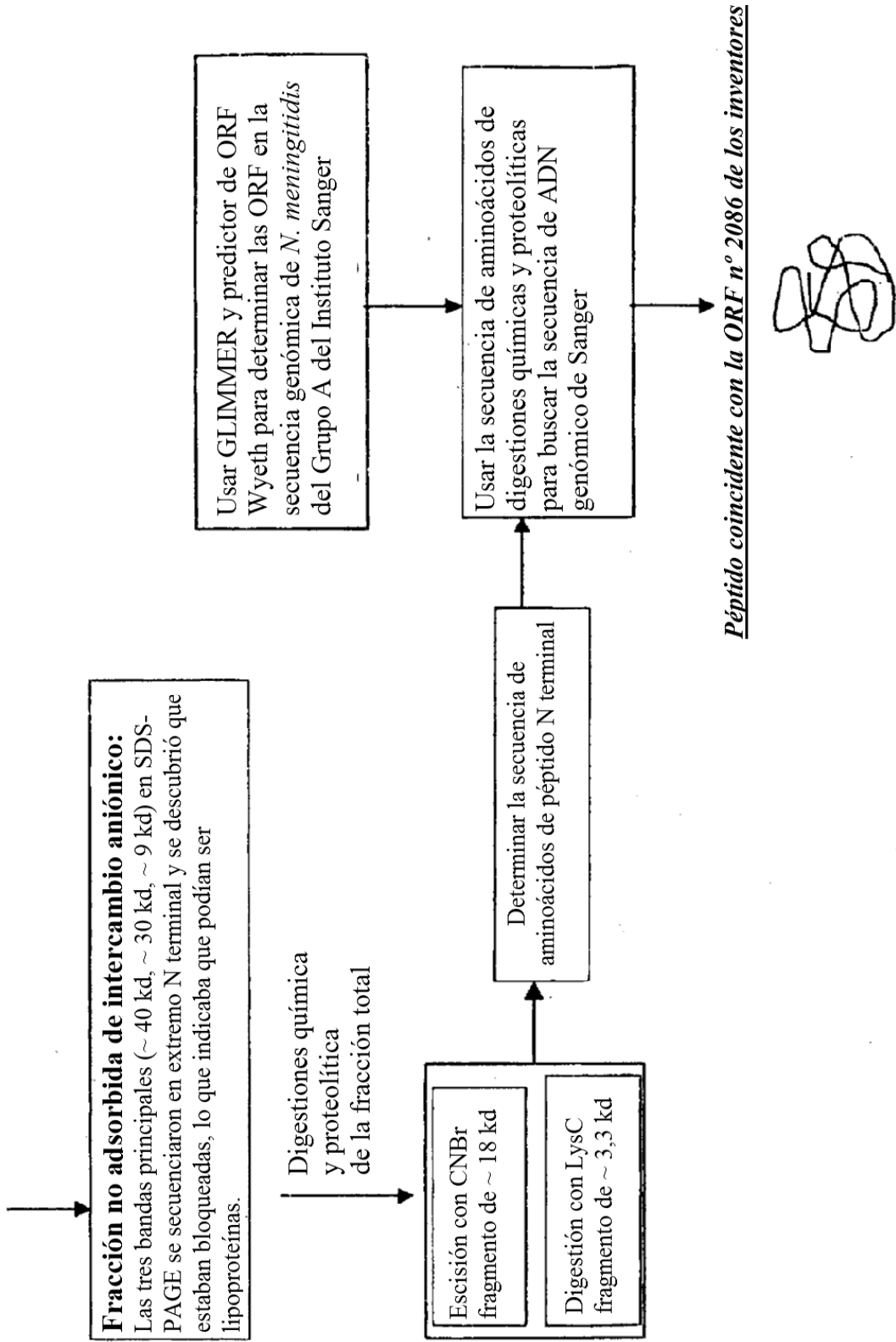




FIG. 9B



**rP2086 no lipidado**  
pET9a-promotor de T7  
8529, CDC-1573 y 2996

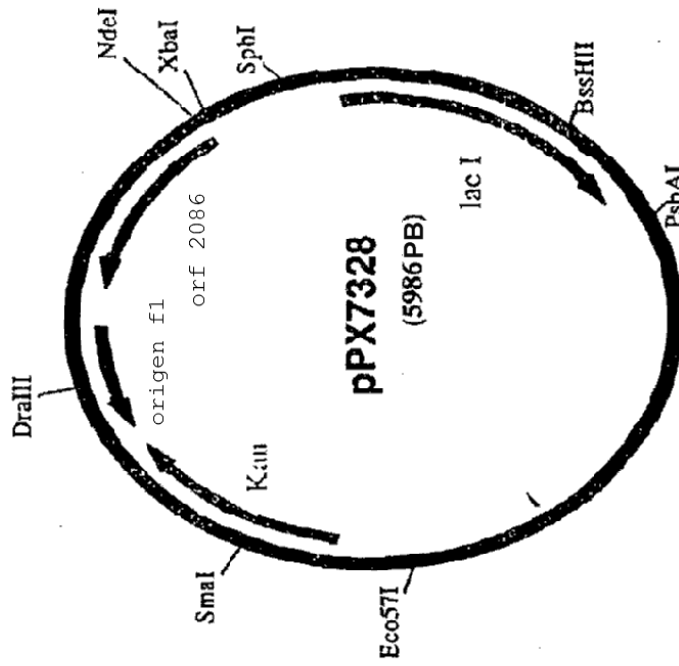


FIG. 10B

**rP2086 lipidado**  
pBAD18-promotor de Arabinosa

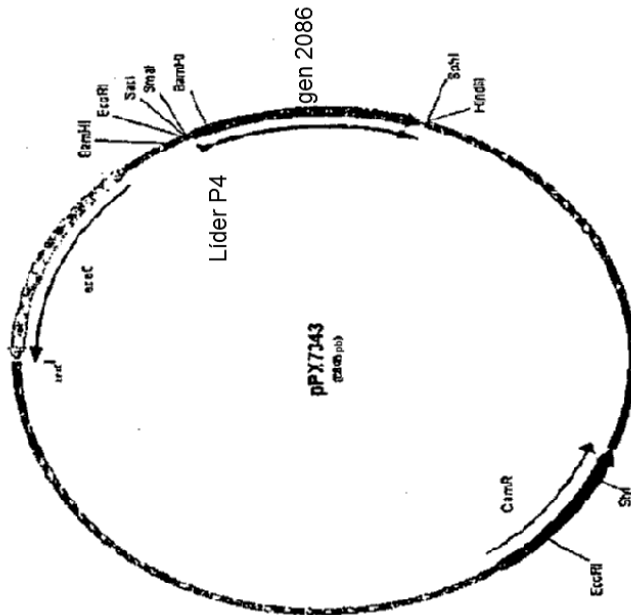


FIG. 10A

**rLP2086 expresado en pBAD/BLR,  
Inducción de Arabinosa**

Arab. Arab. Arab. Arab.  
Marcador 7343 7343 PW62 PW105 PW102

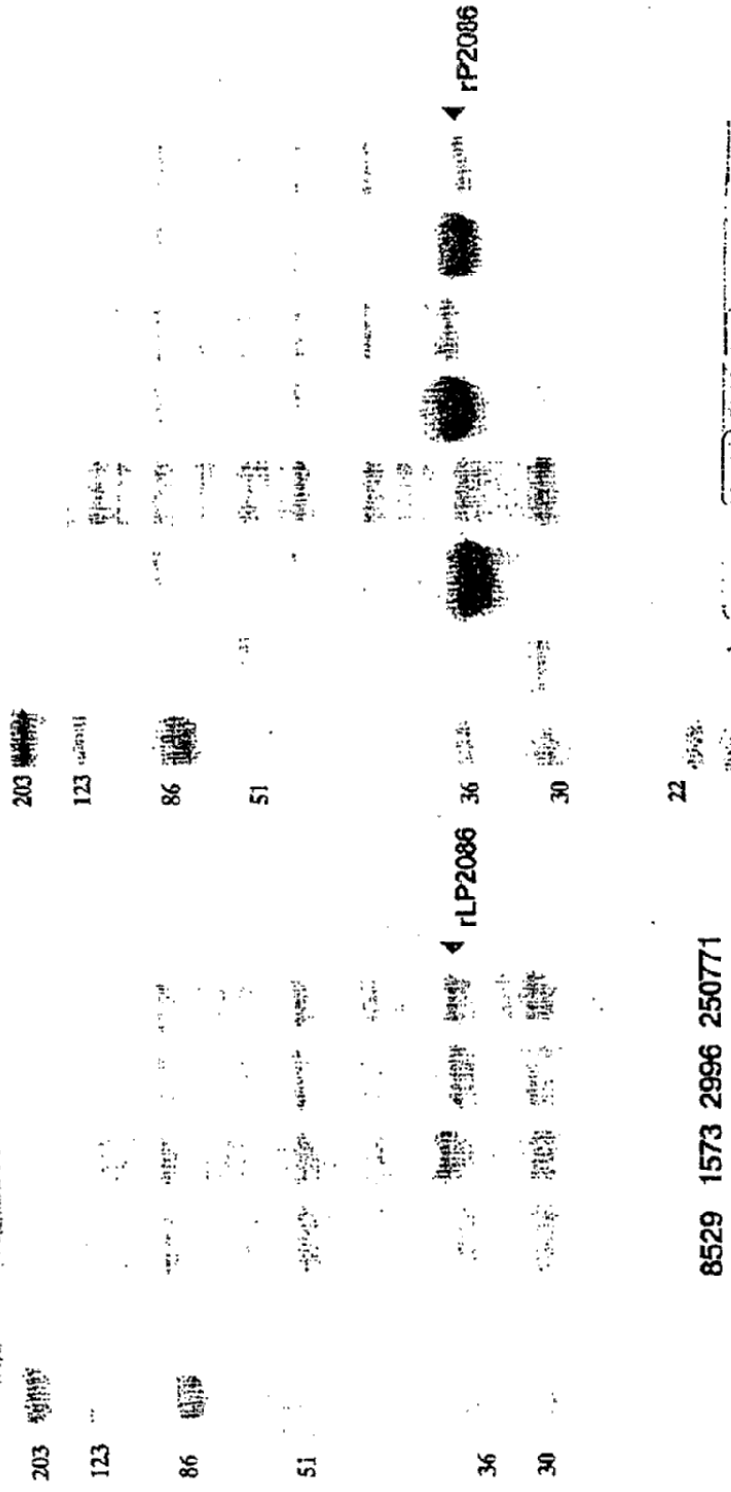


FIG. 11A

**rP2086 expresado en pET/BL21(DE3),  
inducción de IPTG con/sin el marcador de T7**

IPTG IPTG IPTG IPTG IPTG IPTG  
Marcador 7328 T7-7328 7328 T7-7334 7334 T7-7344 7344

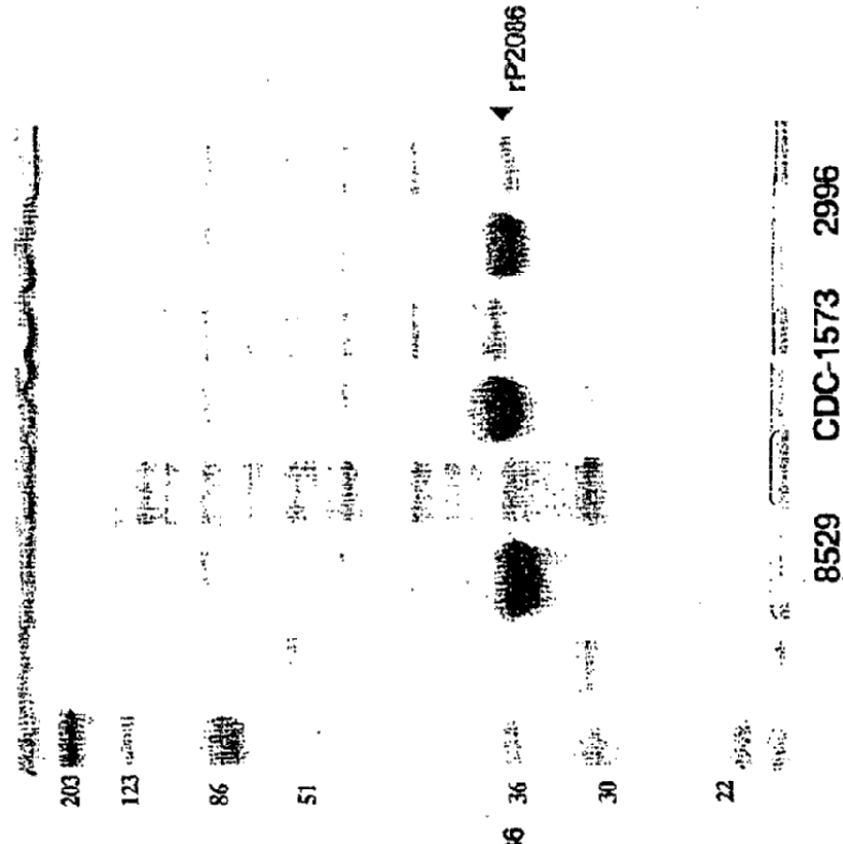
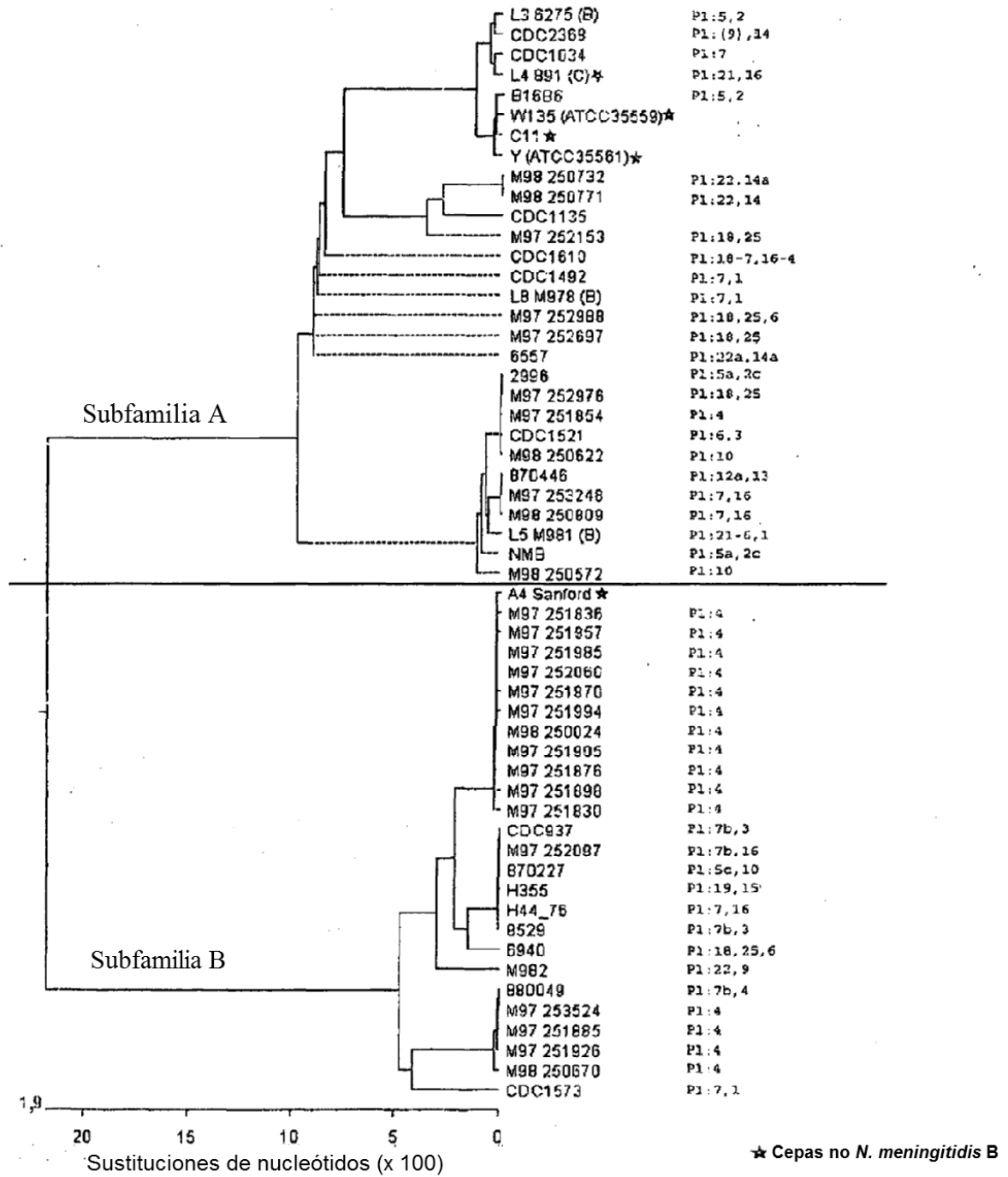


FIG. 11B



## Datos de ELISA de células completas para antisueros de la subfamilia A de rLP2086

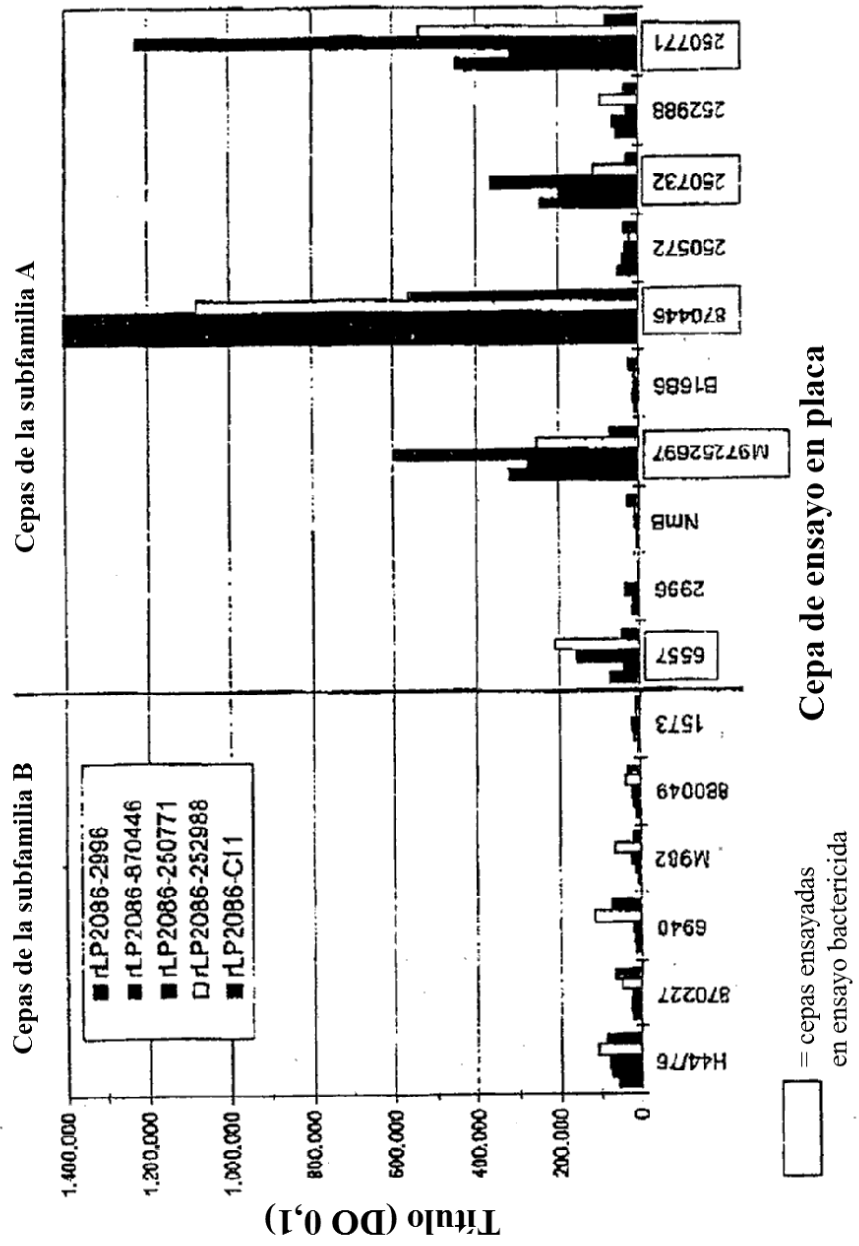


FIG. 13

# Datos de ELISA de células completas para antisueros de la subfamilia B de rLP2086

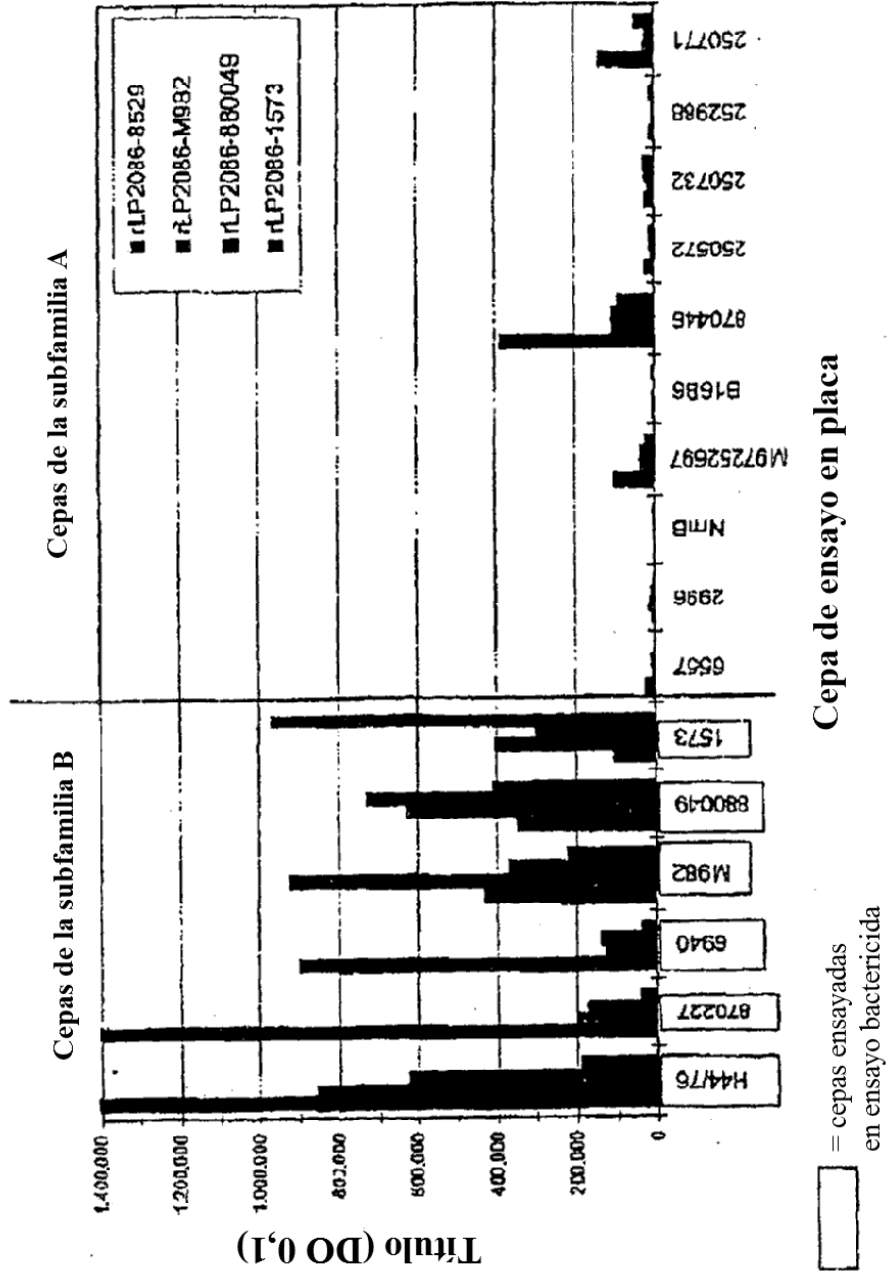


FIG. 14

# Estudio de mezcla de rLP2086 - Títulos de WCE

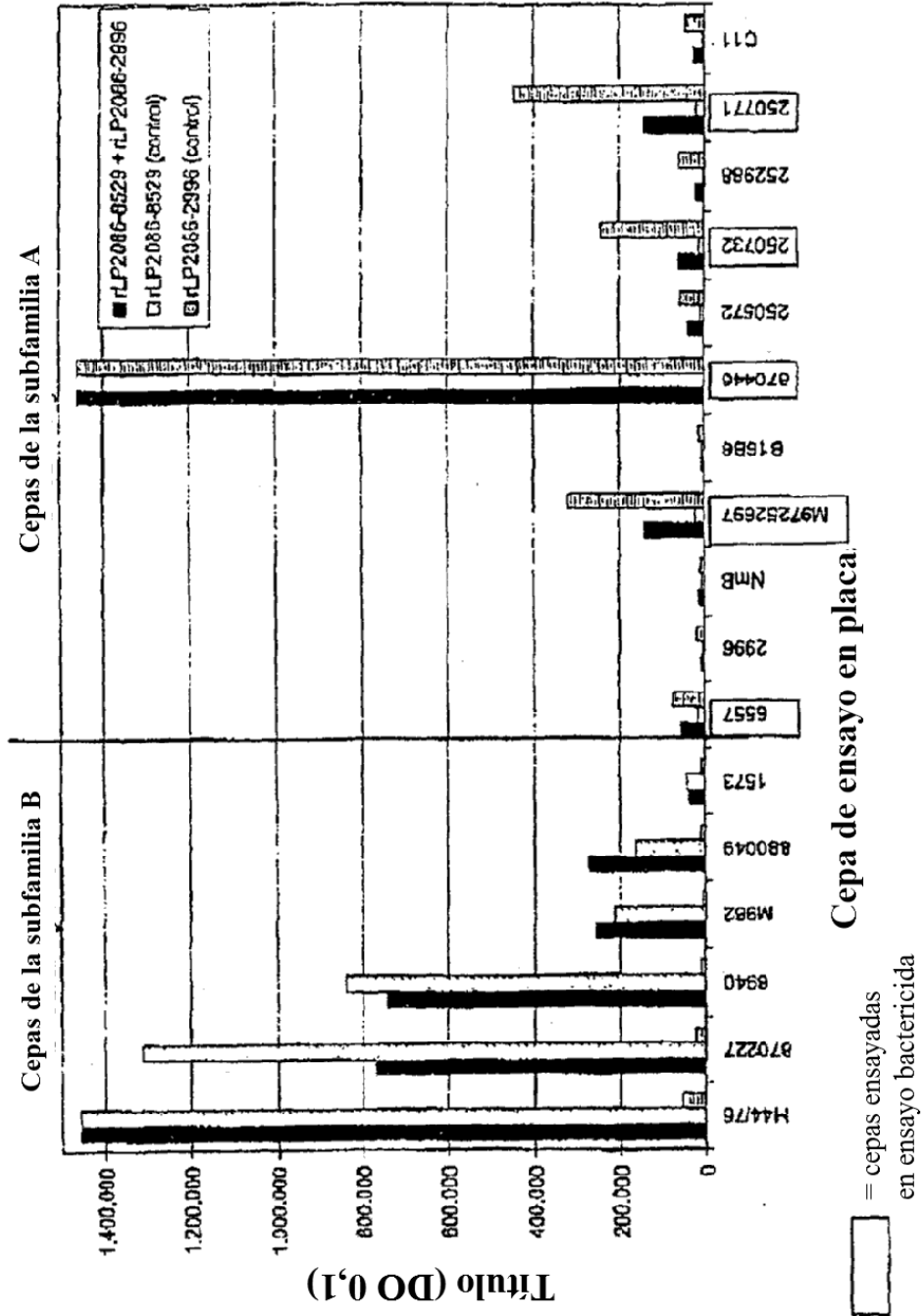


FIG. 15

# Estudio de mezcla de rLP2086/rP<sub>o</sub>rA - Títulos de WCE

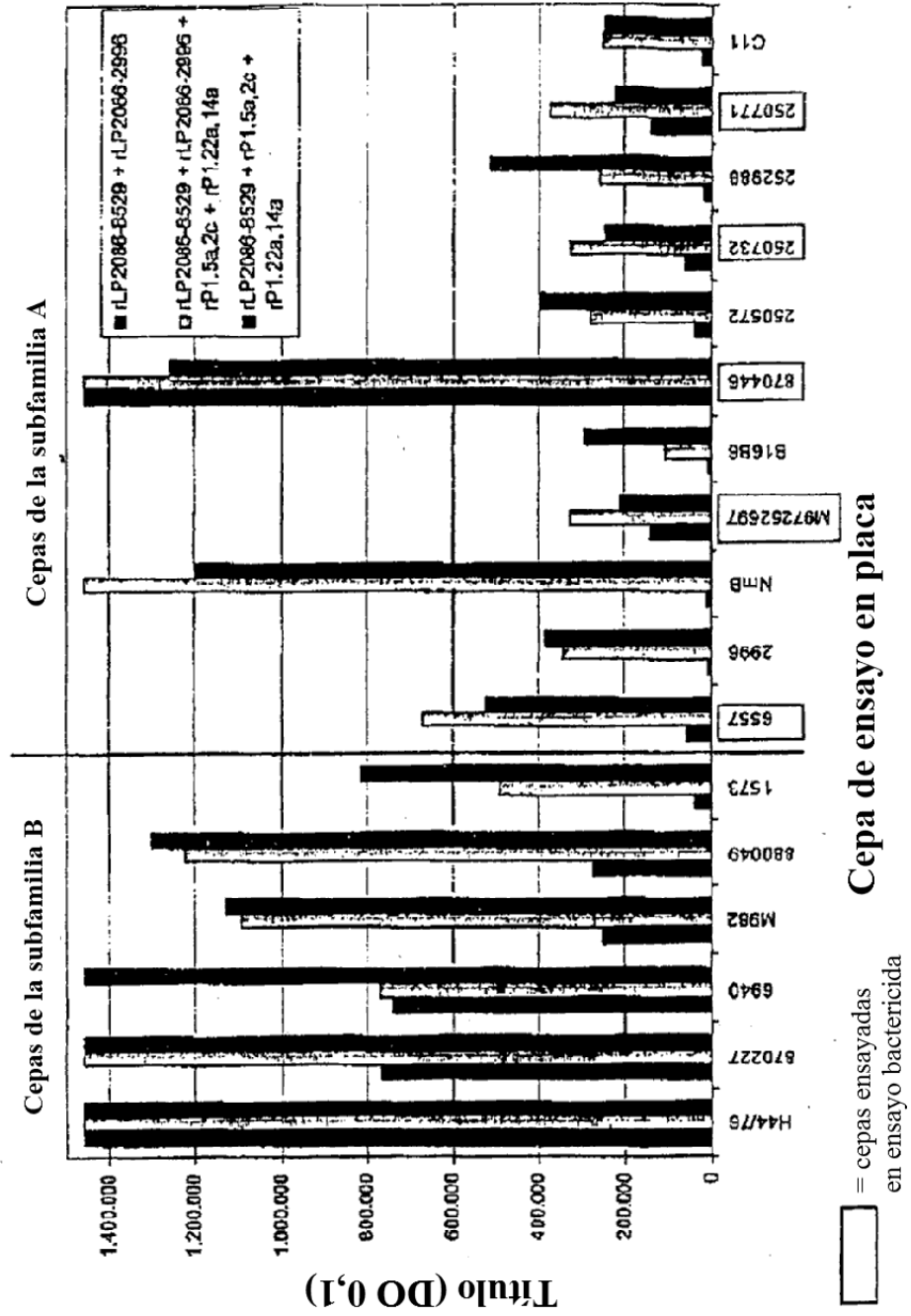
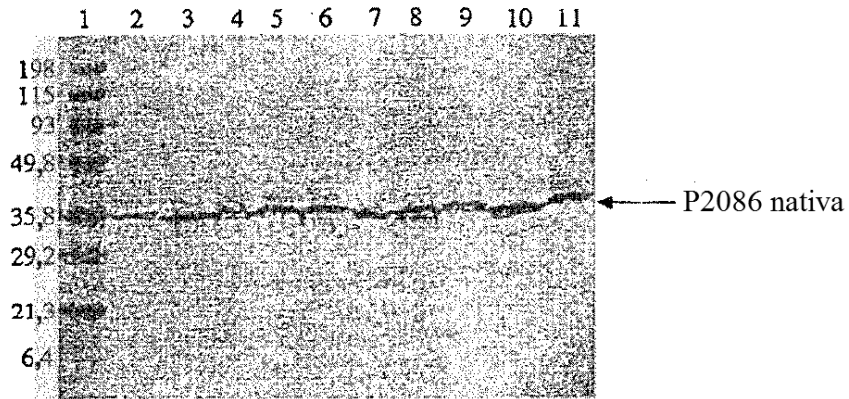


FIG. 16



Reactividad de transferencia de Western de antisueros de ratón rLP2086 para lisados de células completas de *N. meningitidis* de subfamilia B de P2086

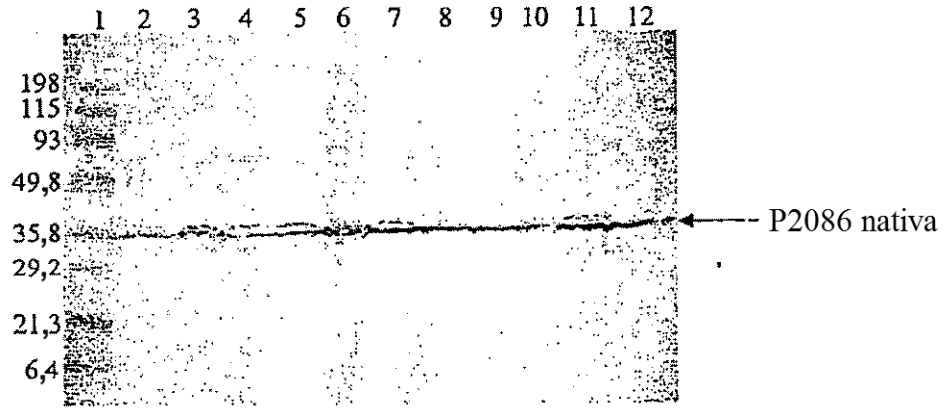


- |                                      |                 |
|--------------------------------------|-----------------|
| 1 - Marcador de peso molecular (kDa) | 7 - CDC1359     |
| 2 - M97 251985                       | 8 - CDC1658     |
| 3 - CDC937                           | 9 - M97 252026  |
| 4 - 6940                             | 10 - M97 252029 |
| 5 - M97 251926                       | 11 - M982       |
| 6 - CDC1573                          |                 |

Los lisados celulares de P2086 de subfamilia B son todos de *N. meningitidis* del Grupo B

FIG. 17

Reactividad de transferencia de Western de antisueros de ratón rLP2086 para lisados de células completas de *N. lactamica* y *N. meningitidis* de la subfamilia A de P2086



- 1 - Marcadores de peso molecular (kDa)
- 2 - A4 de *N. meningitidis* del grupo A (P2086 subfamilia B)
- 3 - *N. meningitidis* grupo C - C11
- 4 - *N. meningitidis* grupo Y - ATCC35561
- 5 - *N. meningitidis* grupo W135 - ATCC35559
- 6 - *N. lactamica* - UR5

- N. meningitidis* del grupo B:
- 7 - CDC1034
- 8 - M98 250732
- 9 - NmB
- 10 - 6557
- 11 - CDC1521
- 12 - M97 252153

FIG. 18