



No. 11-167166- -00000-0000

Fecha: 2011-12-05 15:36:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 386

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO COMBINACIONES DE CLADOS DE RrgB
NEUMOCOCICOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 39/09

71. SOLICITANTE NOVARTIS AG.

DOMICILIO Basilea, Suiza

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____



No. 11-167166- -00000-0000

Fecha: 2011-12-05 15:36:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 386

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **NOVARTIS AG.**

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4052 Basilea,
Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución : Suiza

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ**
D'ALEMAN

Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6

Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882
T.P 20824 CSJ

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER HOJA ANEXA**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2010/052445 Fecha 01 de junio de 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/140119 A1 Fecha 09 de diciembre de 2010

6 TÍTULO (54) COMBINACIONES DE CLADOS DE RrgB NEUMOCOCICOS.

7 Clasificación Internacional (51) A61K 39/09

8 **Prioridad**

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

(32) Fecha

01 de junio de 2009

23 de octubre de 2009

16 de marzo de 2010

30 de marzo de 2010

(31) Número de Solicitud

61/217.629

61/254.426

61/314.203

61/318.926

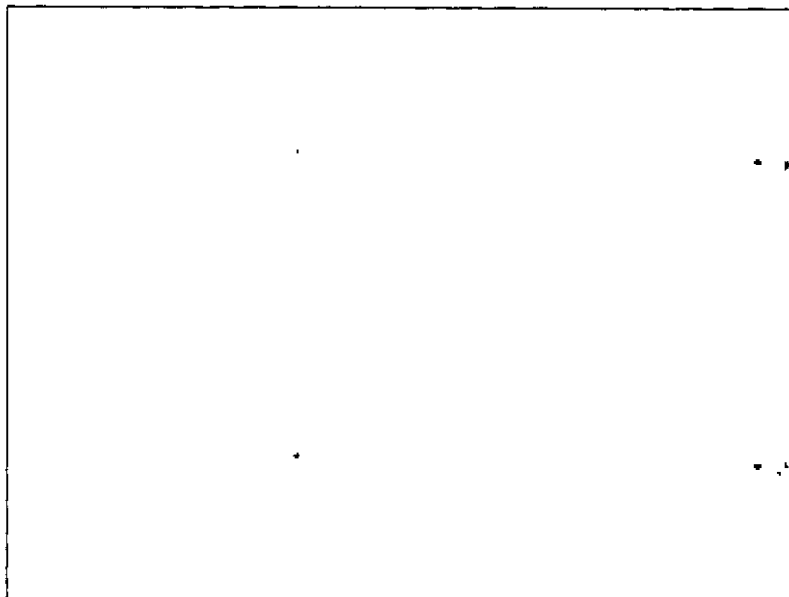
9 Comprobante de pago No. 11-109619 Fecha 09 de noviembre de 2011.

10

ANEXOS

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

ANEXO

INVENTORES

1.) MASIGNANI, Vega

(Novartis Vaccines & Diagnostics, s.r.l.Via Fiorentina 1, I-53100 Siena Italia);

2.) BAROCCHI, Michele, Anne

(Novartis Vaccines & Diagnostics, s.r.l.Via Fiorentina 1, I-53100 Siena Italia);

3.) MOSCHIONI, Monica

(Novartis Vaccines & Diagnostics, s.r.l.Via Fiorentina 1, I-53100 Siena Italia);

4.) RUGGIERO, Paolo

(Novartis Vaccines & Diagnostics, s.r.l.Via Fiorentina 1, I-53100 Siena Italia).

000002

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-

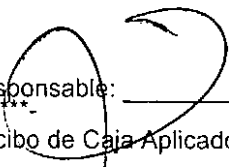
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 109619
		Bogotá D.C., Noviembre 09 de 2011 - 16:56:02

RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325089214	09/11/2011	59.855.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00
=====			

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-167166- -00000-0000
Fecha: 2011-12-05 15:36:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 388

000003

9173

SECRET - P-1

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 - Fax: (57 1) 6350824 - Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

por el presente instrumento confiero (conférmolos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.634.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otra en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, variedades vegetales, marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen, así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

STEVE BRAITHWAITE and BODOLPHARDT

legal representative(s) of

NOVARTIS AG

an organization existing under the laws of

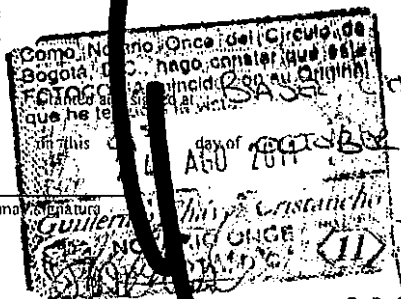
Switzerland

and in present execution of its business activity, domiciled at

LEICHTSTRASSE 55, 4052 BASEL, CH

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.634.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties, Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies: cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to, conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.



Novartis AG
Steve Braithwaite
Head of Patent Administration
Novartis Animal Health

B. Liphardt

000004

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 10th (tenth) day of October 2008 (two thousand and eight), the undersigned Notary Public at Basel, Switzerland, Dr. Thomas Gelzer,

CERTIFIES

1. That Mr. Steve Braithwaite, British citizen, residing in Basel, Switzerland, and Mr. Bodo Liphardt, German citizen, residing in Reinach/BL, Switzerland, (the "grantors"), both of legal age, set their hand on the foregoing document.

2. That the authenticity of the signatures of the grantors has been established by means of comparison and that they have the legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantors have executed the foregoing document as proxy holders on behalf of Novartis AG, in Basel, Switzerland ("the corporate person"), with joint signature at two.

4. That the corporate person, having its home office in Basel, Switzerland, is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantors have in fact the referred to authority and that their representation is legal.

6. That I have based certifications 3 (three), 4 (four) and 5 (five) above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin of source:

- Online Extract from the Register of Commerce of the Canton Basel-City/Switzerland, for Novartis AG of today.

- Power of Attorney dated December 20 (twenty), 2007 (two thousand and seven).

BASEL, Switzerland, this 10th (tenth) day of October 2008 (two thousand and eight)

Leg.Prot.Nr. 343/2008

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Al 10 (diez) del mes de octubre de 2008 (dos mil y ocho), el suscrito Notario Público de Basilea, Suiza, Dr. Thomas Gelzer,

DA FE

1. Que los Señores Steve Braithwaite, de Gran Bretaña, en Basilea, Suiza, y Bodo Liphardt, de Alemania, en Reinach/BL, Suiza (los "otorgantes"), mayor de edad, firmen de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que la autenticidad de las firmas de los otorgantes fué verificada por comparación y que ellos tienen capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que los otorgantes han suscrito el referido documento en su carácter de mandatarios de Novartis AG (la "persona jurídica"), facultados para hacer uso conjuntamente de la firma social.

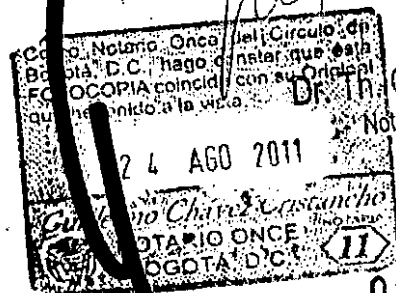
4. Que la persona jurídica con sede en Basilea, Suiza, está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que los otorgantes tienen efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3 (tres), 4 (cuatro) y 5 (cinco) anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

- Online Extracto del registro mercantil de Basilea-Ciudad/Suiza, para Novartis AG de hoy.

- Poder del 20 (veinte) de diciembre de 2007 (dos mil y siete).



000005

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Republica Federal de Alemania

Este documento público

2. está firmado por el Dr. Ins. M. Gelzer

3. en su calidad de Notario público

4. está provisto con el timbre del notario nombrado

confirmado

5. en Basilea

6. el 10 de octubre de 2008

7. por la cancillería estatal del cantón de ciudad Basilea

8. bajo el numero 8925 - 15089

9. Sello

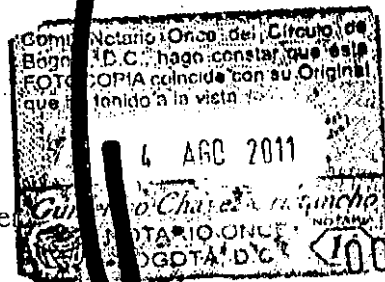
10. Firma

cancillería estatal del cantón

Firma

de ciudad Basilea

Helena Schaffner



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

200 FEB 24 A 10: 59

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

006805

Adolf Watzke
Traductor oficial
Res. 2433 Min. Justicia

RESUMEN DE LA INVENCION

Subunidad de pilus neumocócica RrgB tiene al menos tres
clados. El suero formulado contra un clado determinado es activo
contra neumococo que expresan ese clado de RrgB, pero no es
activo contra cepas que expresan una de las otras dos clados, es
decir, hay protección cruzada intra-clado, pero no hay protección
cruzada inter-clado. De esta manera, una composición inmunogénica
puede incluir al menos dos diferentes clados de RrgB para mejorar
la cobertura de cepas contra neumococos que contienen pilus.
Estos múltiples clados pueden estar presentes en la composición
inmunogénica como polipéptidos separados o se pueden fusionar
como una cadena individual de polipéptido.

000007

COMBINACIONES DE CLADOS DE RrgB NEUMOCOCICOS**Campo de la Invención**

Esta invención se relaciona al campo de inmunización contra *Streptococcus pneumoniae* (neumococo).

Antecedentes de la Invención

El *S. pneumoniae* tiene un pilus conocido como pilus-1 codificado por un islote de 14-kb (PI-1) que tiene siete genes que codifican para: el regulador transcripcional RlrA, tres subunidades de pilus con señales de clasificación de pared celular tipo LPXTG, y tres enzimas de sortasa comprendidas en la síntesis del polímero de pilus y en la incorporación de componentes auxiliares de pilus. RrgB es la subunidad principal que forma la estructura principal, en tanto que los otros dos pili (RrgA, RrgC) son proteínas estructurales auxiliares [1-4]. RrgA es la adhesina de pilus-1 principal; las bacterias que carecen de RrgA son menos adherentes a células epiteliales que los organismos tipo silvestre.

Breve Descripción de la Invención

La presente invención se refiere a una composición inmunogénica que comprende al menos dos de:

(a) un primer polipéptido que comprende una primera secuencia de aminoácidos, donde la primera secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos 90% de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 1 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 1;

(b) un segundo polipéptido, que comprende una segunda secuencia de aminoácidos, donde la segunda secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene

000008

al menos 90% de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 2 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 2; y/o

(c) un tercer polipéptido, que comprende una tercera secuencia de aminoácidos, donde la tercera secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos 90% de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 3 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 3.

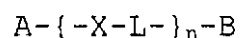
La presente invención también se refiere a un polipéptido que comprende al menos dos de:

(a) una primera secuencia de aminoácidos que comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos 90% de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 1 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 1;

(b) una segunda secuencia de aminoácidos que comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos 90% de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 2 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 2; y/o

(c) una tercera secuencia de aminoácidos que comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos 90% de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 3 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 3.

La presente invención se refiere adicionalmente a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos:



en donde: cada X es una secuencia de aminoácidos del primer polipéptido, segundo polipéptido o tercer polipéptido como se define en la reivindicación 1; L es una secuencia de aminoácidos,

000003

enlazadora, opcional; A es una secuencia de aminoácidos N-terminal, opcional; B secuencia de aminoácidos, C-terminal, opcional; n es un número entero de 2 o más. Opcionalmente, el polipéptido comprende al menos dos de un primero, segundo y tercer polipéptido como se define en la reivindicación 1.

En una modalidad particular, los polipéptidos de la invención comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOs 11, 13, 15, 17, 19 y 21.

La presente invención también se refiere a una bacteria que expresa al menos dos de:

(a) un primer polipéptido que comprende una primera secuencia de aminoácidos, donde la primera secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos 90% de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 1 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 1;

(b) un segundo polipéptido, que comprende una segunda secuencia de aminoácidos, donde la segunda secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos 90% de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 2 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 2, y/o;

(c) un tercer polipéptido, que comprende una tercera secuencia de aminoácidos, donde la tercer secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos 90% de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 3 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 3.

Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra los resultados de un estudio de

000010

bacteremia con cinco quimeras de RrgB y un control. Las figuras son CFU/ml. Cada marca muestra datos para un ratón individual.

La Figura 2 muestra los resultados de un estudio de mortalidad con cinco quimeras de RrgB y un control. Las figuras son tiempo de supervivencia en días. Cada marca muestra datos para un ratón individual.

La Figura 3 muestra un gel con cuatro sendas. De izquierda a derecha las sendas contienen: marcadores de MW; una quimera I-II-III, una quimera I-II-III, y una norma de BSA. La flecha indica un MW de 214kDa.

La Figura 4A muestra datos de protección pasiva usando cuatro mAb formulados contra el RrgB de TIGR4, o un control con solución salina. El eje y muestra CFU/ml para bacteremia de 24 horas. La Figura 4B muestra los resultados de un estudio de mortalidad con los cuatro mAb formulados contra el RrgB de TIGR4.

Las Figuras 5 y 6 muestran Western Blots usando mAb formulados contra la secuencia de TIGR4 (Figura 5) o la secuencia 6B (Figura 6). Las sendas son, de izquierda a derecha; marcador; RrgB I-II-III, RrgB II-I-III, RrgB II-III-I, RrgB III-I-II, RrgB III-II-I, RrgB TIGR4, RrgB 6B, RrgB 23F, control de BSA.

La Figura 7A muestra bacteremia y la Figura 7B datos de mortalidad después de la inmunización con quimera I-II-III con adyuvante de alumbre, quimera III-II-I, TIGR4 o alumbre solo. En la Figura 7A los datos son CFU/ml y en la Figura 7B los datos son tiempo de supervivencia en días.

La Figura 8 muestra los resultados de OPKA contra la cepa de TIGR4, que muestra % de aniquilación de OPKA contra dilución en suero. Los diamantes muestran sueros de control positivo; los sueros pre-inmunitarios son los cuadros rellenos, visibles cerca del eje x; las otras cinco líneas son para sueros

000011

formulados contra las cinco quimeras.

La Figura 9 muestra un árbol basado en el % de identidad para SEQ ID NOS 1-3 y 85-96. La etiqueta es el SEQ ID.

La Figura 10 muestra los resultados de OPKA contra el serotipo 6B de *S pneumoniae*, que muestra el % de aniquilación contra dilución en suero.

La Figura 11 muestra los resultados de OPKA contra el serotipo 6B de *S pneumoniae*, que muestra % de aniquilación contra dilución en suero hasta una dilución de 1/131220.

La Figura 12A muestra bacteremia y la Figura 12B datos de mortalidad después de la inmunización con quimera III-II-I a diferentes dosis. En la Figura 12A los datos CFU/ml y en la Figura 12B los datos son tiempos de supervivencia en días.

La Figura 13A muestra bacteremia y Figura 13B datos de mortalidad después de inmunización contra 20µg de quimera III-II-I de RrgB. En la Figura 13A los datos CFU/ml y en la Figura 13B los datos son tiempo de supervivencia en días.

La Figura 14 muestra que la quimera III-II-I de RrgB es protectora usando el adyuvante MF59. Los diamantes muestran la quimera de RrgB con adyuvante, los círculos muestran MF59 solo.

La Figura 15A muestra bacteremia y la Figura 15B datos de mortalidad después de la inmunización subcutánea con quimera III-II-I de RrgB. En la Figura 15A los datos son CFU/ml y en la Figura 15B los datos son tiempo de supervivencia en días.

La Figura 16 muestra que la quimera III-II-I de RrgB produce producción de anticuerpos funcionales en un estudio de protección pasiva, en comparación a un control de Suero de Conejo Normal (NRS) en un ensayo de bacteremia de 24 horas.

La Figuras 17A-17B muestra resultados de OPKA contra (Figura 17A) TIGR4 y (Figura 17B) ST35B, que muestra el % de

000012

aniquilación contra dilución en suero. Los diamantes muestran Anti-T4, los círculos muestran la quimera III-II-I de RrgB y los cuadrados muestran NSK.

La Figura 18 muestra los resultados de OPKA contra la cepa de TIGR4, que muestra que la actividad de OPA es específicamente debida a antecuerpos contra quimeras III-II-I de RrgB.

La Figura 19 muestra que los dominios de RrgB individuales confieren protección *in vivo*. Los triángulos muestran la quimera de RrgB, los diamantes muestran el dominio D1, los cuadrados muestra el dominio D4 y los círculos muestran Alumbre.

La Figura 20A a 20E muestran análisis de Western Blot de diferentes dominios de RrgB (dominios individuales de D1, D2, D3 y D4 y fragmentos multidominio D1-3, D2-4, D3-4) probados para la unión con cada uno de los cuatro mAb protectores formulados contra RrgB de TIGR4.

La Figura 21 muestra un análisis de Western Blot realizado con el anticuerpo monoclonal 23F8/C10 que se une a RrgB digerido con tripsina.

La Figura 22A es un modelo de la secuencia de aminoácidos del dominio D1 de RrgB en la estructura cristalina de dominio 1 de la estructura Spy0128 del pilus de *S. pyogenes*, Figura 22B es la estructura cristalina de RrgB de *S. pneumoniae* (D2-D3) el dominio D1 modelado, Figura 22C es un mapa de densidad electrónica de reconstrucción 3D del pilus de *S. pneumoniae*.

La Figura 23A muestra bacteremia a 48 horas y la Figura 23B datos de mortalidad contra la cepa 6B-Finlandia (estimulación por i.v.) después de la inmunización i.p con la quimera III-II-I de RrgB cuando se combina con diferentes combinaciones de

000093

antígenos de polipéptido adicionales (20 µg de antígenos). En la Figura 23A los datos son CFU/ml y en la Figura 23B los datos son tiempo de supervivencia en días. Tanto en (Figura 23A) como (Figura 23B): la columna 1 muestra una combinación de spr0057, spr0096 y spr2021, la columna 2 muestra una combinación de SP2216-1, SP1732-3 y PsaA, la columna 3 muestra la quimera III-II-I de RrgB, la columna 4 muestra la quimera III-II-I de RrgB combinada con spr0057, spr0096 y spr2021, la columna 5 muestra la quimera III-II-I de RrgB combinada con SP2216-1, SP1732-3 y PsaA, y la columna 6 muestra un control con alumbre.

La Figura 24A muestra bacteremia a 48 horas y Figura 24B datos de mortalidad contra la cepa 35B-SME15 (estimulación por i.v.), después de de la inmunización i.p., con la quimera III-II-I de RrgB cuando se combina con diferentes combinaciones de antígenos de polipéptido adicionales (20 µg de antígenos). En la Figura 24A los datos CFU/ml y en la Figura 24B los datos son tiempo de supervivencia en días. Tanto en la Figura 24A como la Figura 24B, la columna 1 muestran una combinación de spr0057, spr0096 y spr2021, la columna 2 muestra una combinación de SP2216-1, SP1732-3 y PsaA, la columna 3 muestra la quimera III-II-I de RrgB; la columna 4 muestra la quimera III-II-I de RrgB combinada con spr0057, spr0096 y spr2021; la columna 5 muestra la quimera III-II-I de RrgB combinadas con SP2216-1, SP1732-3 y PsaA, y la columna 6 muestra un control con alumbre.

La Figura 25A muestra un ensayo de bacteremia de 24 horas y la Figura 25B datos de mortalidad usando una quimera III-II-I que contiene una marca de polihistidina en comparación a una quimera III-II-I sin marca y un control con alumbre (inmunización i.p., estimulación i.p. con TIGR4.2.1E+02 CFU/ratón). Los datos en (Figura 25A) son CFU/ml y en (Figura 25B) son tiempo de

000014

supervivencia en días.

La Figura 26 muestra un ensayo de bacteremia de 24 horas en ratones BALB/c usando una quimera III-II-I que contiene una marca de polihistidina en comparación a (i) una quimera III-II-I sin marca, (ii) una combinación de spi0057, spr0096 y spr2021, (iii) la combinación de spr0057, spr0096 y spr2021 combinado adicionalmente con la quimera III-II-I sin marca, y (iv) un control con alumbre (inmunización i.p., estimulación i.p. con TIGR4 $1.6E+02$ CFU/ratón).

La Figura 27A muestra un ensayo de bacteremia de 48 horas y la Figura 27B datos de mortalidad usando una quimera III-II-I que contiene una marca de polihistidina en comparación a una quimera III-II-I sin marca y un control con alumbre (inmunización i.p., estimulación i.v., con 35B-SME15 $4.6E+07$ CFU/ratón). Los datos en (Figura 27A) son CFU/ml y en (Figura 27B) son tiempo de supervivencia en días.

La Figura 28A muestra un ensayo de bacteremia de 48 horas y la Figura 28B datos de mortalidad usando una quimera III-II-I que contiene una marca de polihistidina en comparación a una quimera III-II-I sin marca y un control con alumbre (inmunización i.p., estimulación i.v., con 6BFinland12 $9.4E+07$ CFU/ratón). Los datos en (Figura 28A) son CFU/ml y en (Figura 28B) son tiempo de supervivencia en días.

La Figura 29A muestra un ensayo de bacteremia de 48 horas y la Figura 29B datos de mortalidad usando una quimera III-II-I que contiene una marca de polihistidina en comparación a una quimera III-II-I sin marca y un control con alumbre (inmunización i.p., estimulación i.v., con TIGR4 $6.3E+05$ CFU/ratón). Los datos en (Figura 29A) son CFU/ml y en (Figura 29B) son tiempo de supervivencia en días.

000015

La Figura 30A muestra un ensayo de bacteremia de 48 horas y la Figura 30B datos de mortalidad después de la inmunización con 20 µg de quimera III-II-I, en comparación a un control con alumbre (inmunización i.p., estimulación i.v., con TIGR4). Los datos en (Figura 30A) son CFU/ml y en (Figura 30B) son tiempo de supervivencia en días.

La Figura 31A muestra un ensayo de bacteremia de 24 horas y la Figura 31B datos de mortalidad después de la inmunización con 20 µg de quimera III-II-I, en comparación a un control con alumbre (inmunización i.p., estimulación i.p., con TIGR4). Los datos en (Figura 31A) son CFU/ml y en (Figura 31B) son tiempo de supervivencia en días.

La Figura 32A muestra un ensayo de bacteremia de 24 horas y la Figura 32B datos de mortalidad después de la inmunización con 20 µg de quimera III-II-I, en comparación a un control con alumbre (inmunización i.p., estimulación i.v., con 35B-SME15). Los datos en (Figura 32A) son CFU/ml y en (Figura 32B) son tiempo de supervivencia en días.

La Figura 33A muestra un ensayo de bacteremia de 24 horas y la Figura 33B datos de mortalidad después de la inmunización con 20 µg de quimera III-II-I, en comparación a un control con alumbre (inmunización i.p., estimulación i.v., con 6B Finlandia 12). Los datos en (Figura 33A) son CFU/ml y en (Figura 33B) son tiempo de supervivencia en días.

La Figura 34A muestra un ensayo de bacteremia de 48 horas y la Figura 34B datos de mortalidad después de la inmunización con quimera III-II-I, en comparación a un control con alumbre (inmunización i.p., estimulación i.v., con TIGR4) cuando se estimula con una cepa de TIGR4 que sobreexpresa pilus (T4+) en comparación a una cepa de TIFR\$ que expresa muy pocas

000016

cantidades de pilus (T4-). Los datos en (Figura 34A) son CFU/ml y en (Figura 34B) son tiempo de supervivencia en días.

La Figuras 35A-35B muestran ensayos de bacteremia de 48 horas después de la inmunización con las quimeras II-I-III y III-II-I (Figura 35A) cuando se estimulan con una cepa 6BFin112 que sobreexpresa pilus (inmunización i.p., estimulación i.v., con 6BFinland12 que sobreexpresa pilus 7.0E+09 CFU/ratón) y (Figura 35B) cuando se estimula con la cepa 6BFin112 que sobreexpresa solo muy pequeñas cantidades de pilus (inmunización i.p., estimulación i.v., con 6BFinland12 que sobreexpresa pilus 7.3E+09 CFU/ratón). Tanto (Figura 35A) como (Figura 35B) también muestran datos para: una combinación de spr0057, spr0096 y spr2021; un conjugado 6BFinland-CRM197; y alumbre. Los datos en (Figura 35A) son CFU/ml y en (Figura 35B) son tiempo de supervivencia en días.

La Figura 36 es un análisis *in silico* de la base de datos MLST que muestra que, para una colección de 113 aislados de *S. pneumoniae* de Otitis Aguda Media, el pilus-1 es más prevalente en cepas que son resistentes a antibióticos (resistencia a eritromicina, resistencia a penicilina y resistencia a múltiples fármacos) en comparación a cepas que son susceptibles a antibióticos.

Descripción Detallada de la Invención

La subunidad de pilus RrgB tiene al menos tres clados. Las secuencias de aminoácidos de referencia para los tres clados son SEQ ID NOs 1, 2 y 3 en la presente. Los clados están bien conservados en sus N- y C-terminals pero se desvían entre estos. Las SEQ ID NOs 1 y 2 son 46% idénticas; las SEQ ID NOs 1 y 3 son 51% idénticas; la SEQ ID NOs 2 y 3 son 65% idénticas.

Se ha encontrado que el suero formulado contra un clado RrgB determinado es activo contra neumococos que expresan ese

000017

clado, pero no es activo contra cepas que expresan uno de los otros dos clados, es decir, hay protección cruzada intra-clados, pero no protección cruzada inter-clados. Por lo tanto, de acuerdo a la invención, una composición inmunogénica incluye al menos dos diferentes clados de RrgB. Estos pueden estar presentes en la composición inmunogénica como polipéptidos separados o se pueden fusionar como una cadena individual de polipéptido. La inclusión de múltiples clados de RrgB como componentes de vacuna mejora la cobertura de cepas de la composición inmunogénica contra neumococos que contienen pilus. Adicionalmente, se ha observado que hay una asociación significativa entre la presencia de pilus-1 y la resistencia a antibióticos; esta observación sugiere que la inmunización contra pilus-1 usando una composición inmunogénica que incluye múltiples clados de RrgB tendrá la ventaja adicional de proteger contra neumococos que son resistentes a tratamiento con antibióticos.

De esta manera, la invención proporciona una composición inmunogénica que comprende al menos dos de:

(a) un primer polipéptido que comprende una primera secuencia de aminoácidos, donde la primera secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos a % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 1 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos x aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 1,

(b) a segundo polipéptido, que comprende una segunda secuencia de aminoácidos, donde la segundo secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos b % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 2 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos y aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 2, y/o

000018

(c) un tercer polipéptido, que comprende una tercera secuencia de aminoácidos, donde la tercera secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos c % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 3 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos z aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 3.

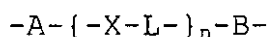
La invención también proporciona un polipéptido que comprende al menos dos de:

(a) una primera secuencia de aminoácidos que comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos a % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 1 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos x aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 1;

(b) una segunda secuencia de aminoácidos que comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos b % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 2 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos y aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 2; y/o

(c) una tercera secuencia de aminoácidos que comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos c % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 3 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos z aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 3.

La invención también proporciona un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos:



en donde: X es una secuencia de aminoácidos del primer polipéptido, segundo polipéptido o tercer polipéptido como se define anteriormente; L es una secuencia de aminoácidos, enlazadora, opcional; A es una secuencia de aminoácidos N-terminal, opcional; B es una secuencia de aminoácidos, C-terminal, opcional; n es un número entero de 2 o más (por ejemplo

000019

2, 3, 4, 5, 6, etc.). Opcionalmente, el polipéptido comprende al menos dos de un primero, segundo y tercer polipéptido como se define en la reivindicación 1. Usualmente, n es 2 o 3, y se seleccionan porciones X de lo siguiente:

5

N	X ₁	X ₂	X ₃
2	Primera secuencia de aminoácidos	Segunda secuencia de aminoácidos	-
2	Segunda secuencia de aminoácidos	Primera secuencia de aminoácidos	-
3	Primera secuencia de aminoácidos	Segunda secuencia de aminoácidos	Tercera secuencia de aminoácidos
3	Primera secuencia de aminoácidos	Tercera secuencia de aminoácidos	Segunda secuencia de aminoácidos
3	Segunda secuencia de aminoácidos	Tercera secuencia de aminoácidos	Primera secuencia de aminoácidos
3	Segunda secuencia de aminoácidos	Primera secuencia de aminoácidos	Tercera secuencia de aminoácidos
3	Tercera secuencia de aminoácidos	Segunda secuencia de aminoácidos	Primera secuencia de aminoácidos
3	Tercera secuencia de aminoácidos	Primera -secuencia de aminoácidos	Segunda secuencia de aminoácidos

10

La invención también proporciona una célula (típicamente una bacteria, tal como un neumococos) que expresa al menos dos de:

15

(a) un primer polipéptido que comprende una primera secuencia de aminoácidos, donde la primera secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos a % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 1 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos x aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 1;

20

(b) a segundo polipéptido, que comprende una segunda secuencia de aminoácidos, donde la segundo secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene

000020

al menos b % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 2 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos y aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 2; y/o

(c) un tercer polipéptido, que comprende una tercera secuencia de aminoácidos, donde la tercer secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos c % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 3 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos z aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 3.

La primera, segunda y tercera secuencias de aminoácidos

El valor de a es al menos 75, por ejemplo 80, 85, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o más. El valor de b es al menos 75, por ejemplo, 80, 85, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o más. El valor de c es al menos 75, por ejemplo, 80, 85, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o más. Los valores de a , b y c pueden ser los mismos o diferentes. En algunas modalidades, a , b y c son idénticos. Típicamente, a , b y c son al menos 90, por ejemplo, al menos 95.

El valor de x es al menos 7, por ejemplo 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 225, 250). El valor de y es al menos 7, por ejemplo, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 225, 250). El valor de z es al menos 7, por ejemplo 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 225, 250). Los valores de x , y y z pueden ser los mismos o diferentes. En algunas modalidades, x , y y z son idénticos.

000321

Los fragmentos comprenden preferentemente un epítopo de la respectivas secuencia SEQ ID NO:.. Otros fragmentos útiles carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de la respectiva SEQ ID NO, en tanto que retienen al menos un epítopo de estos. El truncamiento por 20-25 aminoácidos en el N-terminal es conveniente, por ejemplo, la remoción de aa 1-23 de cualquiera de SEQ ID NOS 1 a 3 (o de cualquiera de SEQ ID NOS 85 a 96).

La proteína RrgB puede ser dividida en cuatro dominios (D1 a D4) entre su péptido guía y su ancla de LPXTG. Estos cuatro domicilios son como sigue en SEQ ID NOS 1 a 3, y las posiciones en las secuencias adicionales de RrgB que corresponden a estos residuos se pueden identificar fácilmente por alineación;

	D1	D2	D3	D4
1	31-184	185-326	327-446	447-627
2	31-185	186-318	319-434	435-606
3	31-184	185-319	320-445	446-616

En base a los estudios de protección pasiva, los fragmentos útiles de RrgB pueden retener epítopos de al menos los dominios D1 y/o D4. Como se muestra en la Figura 20, se han formulado anticuerpos que se unen al dominio D1, dominio D4 y un fragmento que contiene los dominios D2 a D4. Por consiguiente, los fragmentos preferidos incluyen el dominio D1, dominio D4 y un fragmento que contiene los dominios D2 a D4.

Un fragmento adecuado de SEQ ID NO: 1 es SEQ ID NO: 4.

Un fragmento adecuado es SEQ ID NO: 2 es SEQ ID NO: 5.

Un fragmento adecuado de SEQ ID NO: 3 es SEQ ID NO: 6.

El fragmento de al menos x aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 1 es SEQ ID NO: 4.

ID NO: 1 tampoco debe estar presente dentro de SEQ ID NO: 2 o dentro de SEQ ID NO: 3. De manera similar, el fragmento de al menos y aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 2 tampoco debe estar presente dentro de SEQ ID NO: 1 o dentro de SEQ ID NO: 3. De manera similar, el fragmento de al menos z aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 3 tampoco debe estar presente dentro de SEQ ID NO: 1 o dentro de SEQ ID NO: 2. En algunas modalidades, por lo tanto: un fragmento de SEQ ID NO: 1 está preferentemente entre los aminoácidos 31-614 de SEQ ID NO: 1; un fragmento de SEQ ID NO: 2 está preferentemente entre los aminoácidos 31-593 de SEQ ID NO: 2; y un fragmento de SEQ ID NO: 3 está preferentemente entre los aminoácidos 31-603 de SEQ ID NO: 3. El fragmento de al menos x aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 1 también puede estar presente en cualquiera de SEQ ID NOs 85, 88 y/o 89. De manera similar, el fragmento de al menos y aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 2 también puede estar presente en cualquiera de SEQ ID NOs 86, 90, 91, 94 y/o 96. De manera similar, el fragmento de al menos z aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 3 también puede estar presente en cualquiera de SEQ ID NOs 87, 92, 93 y/o 95. En algunas modalidades, cuando un fragmento de una de SEQ ID NOs 1 a 3 se alinea con una secuencia contigua contra las otras dos SEQ ID NOs, la identidad entre el fragmento y cada una de las otras dos SEQ ID NOs es menos de 75%, por ejemplo, menos de 60%, menos de 50%, menos de 40%, menos de 30%.

En base a estudios de correlación de epítomos, se ha identificado un epítopo de SEQ ID NO: 1 entre los residuos 32 y 141 de SEQ ID NO: 1, más específicamente entre los residuos 55 y 89 de SEQ ID NO: 1. Los fragmentos útiles de SEQ ID NO: 1 por lo tanto incluyen los residuos 32 a 141 de SEQ ID NO: 1 y los residuos 55 a 89 de SEQ ID NO: 1.

Un polipéptido que comprende la primera secuencia de

000023

aminoácidos producirá, cuando se administra a un sujeto, una respuesta de anticuerpos que comprende anticuerpos que se unen a la proteína de neumococo tipo silvestre que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1 (cepa TIGR4). En algunas modalidades, estos anticuerpos no se unen a la proteína de neumococo tipo silvestre que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 2 o a la proteína de neumococo tipo silvestre que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 3.

Un polipéptido que comprende la segunda secuencia de aminoácidos producirá, cuando se administra a un sujeto, una respuesta de anticuerpos que comprende anticuerpos que se unen a la proteína de neumococo tipo silvestre que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 2 (cepa Finlandia^{6B}-12). En algunas modalidades, estos anticuerpos no se unen a las proteínas de neumococo tipo silvestre que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1 o la proteína de neumococo tipo silvestre que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 3.

Un polipéptido que comprende la tercera secuencia de aminoácidos producirá, cuando se administra a un sujeto, una respuesta de anticuerpos que comprende anticuerpos que se unen a la proteína de neumococo tipo silvestre que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 3 (cepa Taiwan^{23F}-15). En algunas modalidades, estos anticuerpos no se unen a la proteína de neumococo tipo silvestre que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1 o a la proteína de neumococo tipo silvestre que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 2.

Aunque la prima, segunda y tercera secuencias de aminoácidos pueden compartir algunas secuencias en común, en conjunto tienen diferentes secuencias de aminoácidos.

Cuando la invención usa sólo dos clados de RrgB, una

000024

composición o polipéptido puede incluir tanto: (a) una primera secuencia de aminoácidos como se define anteriormente; y (b) una segunda secuencia de aminoácidos como se define anteriormente. En una modalidad alternativa, la composición incluye tanto: (a) una primera secuencia de aminoácidos como se define anteriormente; y
5 (b) una tercera secuencia de aminoácidos como se define anteriormente. En una modalidad alternativa, la composición incluye tanto: (a) una segunda secuencia de aminoácidos como se define anteriormente; y (b) una tercera secuencia de aminoácidos como se define anteriormente.

10 Las secuencias de aminoácidos usadas con la invención, puede, en comparación a SEQ ID NOs: 1, 2 o 3, incluir una o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, etcétera) remplazos conservadores de aminoácidos, es decir, reemplazos de un aminoácido con otro que tiene una cadena lateral relacionada. Los aminoácidos genéticamente codificados se dividen en general en cuatro familias: (1) es decir, aspartato, glutamato; (2) básicos, es decir, lisina, arginina, histidina; (3) no polares, es decir, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano; y (4) polares no cargados, es decir, glicina, asparagina, glutamina, cisteína, serina, treonina, tirosina. La fenilalanina, triptófano y tirosina se clasifican algunas veces conjuntamente como aminoácidos aromáticos. En
15 general, la sustitución de aminoácidos individuales dentro de estas familias no tiene un efecto principal en la actividad biológica. Los polipéptidos pueden tener una o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, etcétera) supresiones individuales de aminoácido con relación a una secuencia de referencia. Los
20 polipéptidos también pueden incluir una o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, etcétera) inserciones (por ejemplo, cada

000025

uno de 1, 2, 3, 4 o 5 aminoácidos) con relación a una secuencia de referencia.

Un polipéptido usado con la invención puede comprender una secuencia de aminoácidos que:

(a) sea idéntica (es decir, 100% idéntica) a SEQ ID NO: 1, 2 ó 3;

(b) comparte identidad de secuencia a SEQ ID NO: 1, 2 o 3;

(c) tenga 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 (o más) alteraciones individuales de aminoácido (supresiones, inserciones, sustituciones), que puedan estar en ubicaciones separadas o puedan estar contiguas, en comparación a las secuencias de (a) o (b); y

(d) cuando se alinean a SEQ ID 1, 2 o 3 usando un algoritmo de alineación por pares, cada ventana móvil de x aminoácidos desde el N-terminal al C-terminal (tal que, para una alineación que se extiende a p aminoácidos, donde $p > x$, hay $p - x + 1$ de estas ventanas) tiene al menos $x \cdot y$ aminoácidos alineados idénticos, donde: x se selecciona de 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200; y se selecciona de 0.50, 0.60, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.91, 0.92, 0.93, 0.94, 0.95, 0.96, 0.97, 0.98, 0.99; y si $x \cdot y$ no es un número entero, entonces es redondea hasta el número entero más cercana. El algoritmo de alineación por pares preferido es el algoritmo de alineación global de Needleman-Wunsch [5], usando parámetros por defecto (por ejemplo, con penalidad de abertura de Separación = 10.0, y con penalidad de extensión de Separación = 0.5, usando la matriz de puntuación EBLOSUM62). Este algoritmo se implementa de manera conveniente en la herramienta aguja en el paquete en EMBOSS [6].

Dentro del grupo (c), las supresiones o sustituciones

000026

pueden estar en el N término y/o C término, o pueden estar entre los dos términos. De esta manera, un truncamiento es un ejemplo de una supresión. Los truncamientos pueden comprender supresiones de hasta 40 (o más) aminoácidos en el N-terminal y/o C-terminal.

En general, cuando un polipéptido de la invención comprende una secuencia que no es idéntica a una secuencia neumocócica completa de SEQ ID NOs: 1 a 3 (por ejemplo, cuando comprende un listado de secuencias con <100% de identidad de secuencia a esta, o comprende un fragmento de esta), se prefiere en cada caso individual que el polipéptido pueda producir un anticuerpo que reconozca la secuencia neumocócica completa.

Por referencia, SEQ ID NOs: 1 a 3 y 85 a 96 son 15 secuencias únicas de RrgB que se han identificado en 45 cepas diferentes. Se puede usar cualquiera de estas secuencias para implementar la invención. De esta manera, por ejemplo, un primer polipéptido para el uso con la invención puede comprender cualquiera de las SEQ ID NOs listadas en el grupo (1) posterior; un polipéptido segundo para el uso con la invención puede comprender cualquiera de las SEQ ID NOs listadas en el grupo (2) posterior; y un tercer polipéptido para el uso con la invención puede comprender cualquiera de las SEQ ID NOs listadas en el grupo (3) posterior. Los grupos (1) a (3) son como sigue:

(1) SEQ ID NOs: 1, 85, 88, 89

(2) SEQ ID NOs: 2, 86, 90, 91, 94, 96

(3) SEQ ID NOs: 3, 87, 92, 93, 95

Polipéptidos híbridos

Los diferentes clados de RrgB usados en la invención no tienen que estar presentes como polipéptidos separados, sino en cambio se pueden expresar como una cadena individual de polipéptido (un polipéptido "híbrido" o 'quimera'). Los

000027

polipéptidos híbridos ofrecen dos ventajas principales: primero, un polipéptido que puede ser inestable o se puede expresar pobremente en sí mismo se puede asistir al adicionar un compañero híbrido adecuado que supera el problema; segundo, la producción comercial se simplifica, puesto que solo se necesita emplear la expresión y purificación a fin de producir dos polipéptidos que son ambos antigénicamente útiles.

Los polipéptidos híbridos pueden incluir secuencias de solo antígenos de RrgB pero en otras modalidades pueden incluir antígenos no de RrgB (usualmente antígenos neumocócicos no de RrgB), tal como otras subunidades de pilus. Si están presentes antígenos no de RrgB estos pueden estar en el N-terminal de cualquiera de las dos secuencias de RrgB, en el C-terminal de cualquiera de las dos secuencias de RrgB, o pueden estar entre dos secuencias de RrgB.

Se pueden mezclar diferentes polipéptidos híbridos conjuntamente en una formulación individual. Los híbridos se pueden combinar con antígenos de RrgB no híbridos u otros antígenos no de RrgB.

Los polipéptidos híbridos se pueden representar por la fórmula $\text{NH}_2\text{A}-\{-\text{X}-\text{L}-\}_n-\text{B}-\text{COOH}$.

Si una porción -X- tiene una secuencia peptídica guía en su forma tipo silvestre, esta se puede incluir u omitir en la proteína híbrida. En algunas modalidades, los péptidos guía se suprimirán excepto por aquel de la porción -X- localizada en el N-terminal de la proteína híbrida, es decir, el péptido guía de X_1 se retendrá, pero se omitirán los péptidos guía de $X_2 \dots X_n$. Esto es equivalente a suprimir todos los péptidos guía y a usar el péptido guía de X_1 como la porción -A-.

Para cada n casos de $\{-\text{X}-\text{L}-\}$, la secuencia -L- de

000028

aminoácidos, enlazadora puede estar presente o ausente. Por ejemplo, cuando $n = 2$ el híbrido puede ser $\text{NH}_2\text{-X}_1\text{-L}_1\text{-X}_2\text{-L}_2\text{-COOH}$, $\text{NH}_2\text{-X}_1\text{-X}_2\text{-COOH}$, $\text{NH}_2\text{-X}_1\text{-X}_2\text{-L}_1\text{-COOH}$, $\text{NH}_2\text{-X}_1\text{-X}_2\text{-L}_2\text{-COOH}$, etcétera. Las secuencias -L- de aminoácidos, enlazadoras serán típicamente cortas (por ejemplo 20 aminoácidos, es decir, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1). Los ejemplos comprenden secuencias peptídicas cortas que facilitan la clonación, enlazadores de poli-glicina (es decir, que comprenden Gly_n , donde $n = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$ o más), y marcas de histidina (es decir, His_n , donde $n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$ o más). Otras secuencias de aminoácidos, enlazadoras, adecuadas serán evidentes para aquellos expertos en la técnica. Un enlazador útil es GSGGGG (SEQ ID NO: 7) o GSGSGGGG (SEQ ID NO: 8), con el dipéptido Gly-Ser que se forma de un sitio de restricción *Bam*HI, ayudando de este modo a la clonación y manipulación, y el tetrapéptido $(\text{Gly})_4$ que es un enlazador típico de poli-glicina. Otros enlazadores adecuados, particularmente para el uso como el L_n final son un dipéptido de Leu-Glu o Gly-Ser. Los enlazadores contendrán usualmente al menos un residuo de glicina para facilitar la flexibilidad estructural, por ejemplo, una porción -L- puede contener 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más residuos de glicina. Estas glicinas se pueden arreglar para incluir al menos dos glicinas consecutivas en una secuencia dipeptídica Gly-Gly, o una secuencia oligo-Gly más larga, es decir, Gly_n donde $n = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$ o más.

-A- es una secuencia de aminoácidos, N-terminal opcional. Esta será típicamente corta (por ejemplo 40 o menos aminoácidos, es decir, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1). Los ejemplos

000029

incluyen secuencias guía para dirigir el tráfico de proteínas, o secuencias peptídicas cortas que facilitan la clonación o purificación (por ejemplo, marcas de histidina, es decir, His_n, donde n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más). Otras secuencias de aminoácidos N-terminales adecuadas serán evidentes para aquellos expertos en la técnica. Si X₁ carece de su propia metionina de N-terminal, -A- es preferentemente un oligopéptido (por ejemplo, con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 aminoácidos) que proporciona una metionina de N-terminal, por ejemplo Met-Ala-Ser, o un residuo individual Met. En un polipéptido naciente la porción -A- puede proporcionar la metionina N-terminal del polipéptido (formil-metionina, fMet, en bacterias). Se pueden escindir uno o más aminoácidos del N-terminal de una porción -A- naciente, sin embargo, tal que la porción -A- en un polipéptido maduro de la invención no incluye necesariamente una metionina N-terminal.

-B- es una secuencia de aminoácidos, C-terminal, opcional. Esta será típicamente corta (por ejemplo 40 o menos aminoácidos es decir, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1). Los ejemplos incluyen secuencias para dirigir el tráfico de proteínas, secuencias peptídicas cortas que facilitan la clonación o purificación (por ejemplo, que comprenden marcas de histidina, es decir, His_n, donde n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más, tal como SEQ ID NO: 9), o secuencias que mejoran la estabilidad de proteína. Otras secuencias de aminoácidos C-terminales, adecuadas serán evidentes para aquellos expertos en la técnica, tal como una glutatióna-S-transferasa, tiorredoxina, fragmento de 14kDa de proteína A de *S. aureus*, un péptido biotinilado, una proteína de unión a maltosa, una marca de enterocinasa, etcétera.

000030

Se prefiere que las secuencias -A-, -B- y -L- no incluyan una secuencia que comparta 10 o más aminoácidos contiguos en común con una secuencia de polipéptido de humano.

En algunas modalidades, una porción -L- comprende un antígeno no de RrgB. En algunas modalidades, la porción -A- comprende un antígeno no de RrgB, y en algunos la porción -B- comprende un antígeno no de RrgB.

La invención también proporciona ácido nucleico que codifica para un polipéptido híbrido de la invención.

De las varias porciones, A, B, X y L, las combinaciones útiles incluyen, pero no se limitan a:

SEQ ID	A	X1*	L1*	X2*	L2*	X3*	L3	B*
11	M-A-S-	4	8	5	10	6	-L-G-	9
13	M-A-S-	4	8	6	10	5	-L-G-	9
15	M-A-S-	6	8	5	10	4	-L-G-	9
17	M-A-S-	6	8	4	10	5	-L-G-	9
19	M-A-S-	5	8	6	10	4	-L-G-	9
21	M-A-S-	5	8	4	10	6	-L-G-	9

*Número indica SEQ ID NO:

De esta manera, los ejemplos de híbridos de la invención incluyen polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de: SEQ ID NO: 11 (codificada por SEQ ID NO: 12); SEQ ID NO: 13 (codificada por SEQ ID NO: 14);, SEQ ID NO: 15 (codificada por SEQ ID NO: 16); SEQ ID NO: 17 (codificada por SEQ ID NO: 18); SEQ ID NO: 19 (codificada por SEQ ID NO: 20); SEQ ID NO: 21 (codificada por SEQ ID NO: 22).

La invención proporciona un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos $i\%$ de identidad de secuencia a cualquiera de SEQ ID NOs: 11, 13, 15, 17, 19 o 21. El valor de i se puede seleccionar de 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95,

000031

96, 97, 98, 99 o más.

Polipéptidos

Los polipéptidos usados con la invención se pueden preparar de muchas maneras, por ejemplo, por síntesis química (en totalidad o en parte), al digerir polipéptidos más largos usando proteasas, por traducción de ARN, por purificación de cultivo celular (por ejemplo, de expresión recombinante), del organismo mismo (por ejemplo, después de cultivo bacteriano, o directo de pacientes), etcétera. Un método preferido para la producción de péptidos <40 aminoácidos de largo comprende síntesis química in vitro [7,8]. La síntesis de péptidos en fase sólida es particularmente preferida, tal como los métodos basados en la química tBoc o Fmoc [9]. La síntesis enzimática [10] también se puede usar en parte o en totalidad. Como una alternativa a la síntesis química, se puede usar síntesis biológica, por ejemplo, los polipéptidos se pueden producir por traducción. Esto se puede llevar a cabo in vitro o in vivo. Los métodos biológicos se restringen en general a la producción de polipéptidos basados en L-aminoácidos, pero se puede usar la manipulación de la maquinaria de traducción (por ejemplo, de moléculas de ARNt de aminoacilo) para permitir la introducción de D-aminoácidos (o de otros aminoácidos no naturales, tal como yodotirosina o metilfenilalanina, azidohomoalanina, etcétera) [11]. Donde se incluyen D-aminoácidos, sin embargo, se prefiere usar síntesis química. Los polipéptidos pueden tener modificaciones covalentes en el C-terminal y/o N-terminal.

Los polipéptidos pueden tomar varias formas (por ejemplo, nativa, fusiones, glicosilada, no glicosilada, lipidada, no lipidada, fosforilada y no fosforilada, miristoilada, no miristoiada, monomérica, multimérica, en partículas

000032

desnaturalizadas, etcétera).

Los polipéptidos se proporcionan preferentemente en forma purificada o sustancialmente purificada, es decir, sustancialmente libre de otros polipéptidos (por ejemplo, libre de polipéptidos que se presentan de forma natural), particularmente de otros polipéptidos neumocócicos o células hospedadoras, y en general son al menos aproximadamente 50% puros (en peso), y usualmente al menos aproximadamente 90% puros, es decir, menos de aproximadamente 50%, y de manera más preferente menos de aproximadamente 10% (por ejemplo, 5% o menos) de una composición se constituye de otros polipéptidos expresados.

Los polipéptidos se pueden unir a un soporte sólido. Los polipéptidos pueden comprender una marca detectable (por ejemplo, una marca radioactiva o fluorescente, o una marca de biotina).

El término "polipéptido" se refiere a un polímero de aminoácido de cualquier longitud. El polímero puede ser lineal o ramificado, puede comprender aminoácidos modificados, y se puede interrumpir por no aminoácidos. Los términos también abarcan un polímero de aminoácido que se ha modificado de forma natural o por intervención; por ejemplo, formación de enlaces de disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación, o cualquier otra manipulación o modificación, tal como conjugación con un componente marcador. También se incluyen dentro de la definición, por ejemplo, polipéptidos que contienen uno o más análogos de un aminoácido (incluyendo, por ejemplo, aminoácidos no naturales, etcétera), así como otras modificaciones conocidas en la técnica. Los polipéptidos pueden presentarse como cadenas individuales o cadenas asociadas. Los polipéptidos se pueden glicosilar de forma natural o de manera no natural (es decir, el

000033

polipéptido tiene un patrón de glicosilación que difiere del patrón de glicosilación encontrado en el correspondiente polipéptido que se presenta de forma natural).

La invención proporciona un proceso para producir polipéptidos de la invención, que comprende cultivar una célula hospedadora de la invención bajo condiciones que inducen expresión de polipéptidos. Aunque la expresión del polipéptido puede tomar lugar en un *Streptococcus*, la invención usará usualmente un hospedador heterólogo para la expresión. El hospedador heterólogo puede ser procariótico (por ejemplo, una bacteria) o eucariótico. Usualmente será *E. coli*, pero otros hospedadores adecuados incluyen *Bacillus subtilis*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium*, *Neisseria lactamica*, *Neisseria cinerea*, *Mycobacterias* (por ejemplo *M. tuberculosis*), levaduras, etcétera.

La invención también proporciona un proceso para producir un polipéptido de la invención, en donde el polipéptido se sintetiza en parte o en totalidad usando medios químicos.

La invención también proporciona una composición que comprende dos o más polipéptidos de la invención.

Ácidos nucleicos

La invención también proporciona un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica para un polipéptido híbrido de la invención. La invención también proporciona ácido nucleico que comprende secuencias de nucleótidos que tienen identidad de secuencia a estas secuencias de nucleótidos. Estos ácidos nucleicos incluyen aquellos que usan codones alternativos para codificar el mismo aminoácido.

La invención también proporciona ácido nucleico que puede hibridar a estos ácidos nucleicos. Se pueden realizar

000034

reacciones de hibridación bajo condiciones de diferentes "severidad". Las condiciones que incrementan la severidad de una reacción de hibridación son ampliamente conocidas y están publicadas en la técnica. Los ejemplos de condiciones pertinentes incluyen (en orden de severidad creciente): temperaturas de incubación de 25°C, 37°C, 50°C, 55°C y 68°C; concentraciones de amortiguador de 10 x SSC, 6 x SSC, 1 x SSC, 0,1 x SSC (donde SSC es NaCl 0.15 M y amortiguador de citrato 15 mM) y sus equivalentes usando otros sistemas amortiguadores; concentraciones de formamida de 0%, 25%, 50% y 75%; tiempos de incubación de 5 minutos a 24 horas; 1, 2 o más pasos de lavado; tiempos de incubación de lavado de 1, 2, o 15 minutos; y soluciones de lavado de 6 x SSC, 1 x SSC, 0.1 x SSC, o agua desionizada. Las técnicas de hibridación y su optimización son bien conocidas en la técnica [ver por ejemplo, referencias 12 y 239, etcétera].

La invención incluye ácido nucleico que comprende secuencias complementarias a estas secuencias (por ejemplo, para antisentido o sondeo, o para el uso como cebadores).

El ácido nucleico de acuerdo a la invención puede tomar varias formas (por ejemplo, de hebra individual, de doble hebra, vectores, cebadores, sondas, marcadas, etcétera). Los ácidos nucleicos de la invención pueden ser circulares o ramificados, pero en general serán lineales. A menos que se especifique o requiera de otro modo, cualquier modalidad de la invención que utilice un ácido nucleico puede utilizar tanto la forma de doble hebra como cada una de las dos formas de hebra individual complementarias que constituyen la forma de doble hebra. Los cebadores y sondas en general son de hebra individual, como lo son los ácidos nucleicos antisentido.

000035

Los ácidos nucleicos de la invención se proporcionan de manera preferente en forma purificada o sustancialmente purificada, es decir, sustancialmente libres de otros ácidos nucleicos (por ejemplo, libres de ácidos nucleicos que se presentan de forma natural), particularmente de otros ácidos nucleicos neumocócicos o de célula hospedadora, que son en general al menos aproximadamente 50% puros (en peso), y usualmente al menos aproximadamente 90% puro. Los ácidos nucleicos de la invención son preferentemente ácidos nucleicos neumocócicos.

Los ácidos nucleicos de la invención se puede preparar de muchas maneras, por ejemplo por síntesis química (por ejemplo, síntesis de fosforamidita de ADN) en totalidad o en parte, al digerir ácidos nucleicos más largos usando nucleasas (por ejemplo, enzimas de restricción), al unir nucleótidos o ácidos nucleicos más cortos (por ejemplo, usando ligasas o polimerasas), de bibliotecas genómicas o de ADNc, etcétera.

El ácido nucleico de la invención se puede unir a un soporte sólido (por ejemplo, una cuenta, placa, filtro, película, portaobjetos, soporte de microarreglo, resina, etcétera). El ácido nucleico de la invención se puede marcar, por ejemplo, con una marca radioactiva o fluorescente, o una marca de biotina. Esto es particularmente útil donde el ácido nucleico se va a usar en técnicas de detección, por ejemplo donde el ácido nucleico es un cebador o como una sonda.

El término "ácido nucleico" incluye, en general, una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud, que contiene desoxirribonucleótidos, ribonucleótidos, y/o sus análogos. Incluye ADN, ARN, híbridos de ADN/ARN. También incluye análogos de ADN o ARN, tal como aquellos que contienen

000036

estructuras principales modificadas (por ejemplo, ácidos nucleicos peptídicos (PNAs) o fosforotioatos) o bases modificadas. De esta manera, la invención incluye ARNm, ARNt, ARNr, ribozimas, ADN, ADNc, ácidos nucleicos recombinantes, ácidos nucleicos ramificados, plásmidos, vectores, sondas, cebadores, etcétera. Donde el ácido nucleico de la invención toma la forma de ARN, puede tener o no un remate 5'.

Los ácidos nucleicos de la invención puede ser parte de un vector, es decir, parte de una construcción de ácido nucleico diseñada por transducción/transfección de uno o más tipos de células. Los vectores pueden ser, por ejemplo, "vectores de clonación", que se diseñan por aislamiento, propagación y replicación de nucleótidos insertados, "vectores de expresión", que se diseñan para expresión de una secuencia de nucleótidos en una célula hospedadora, "vectores virales", que se diseñan para dar por resultado la producción de un virus recombinante o partículas tipo virus, o "vectores de transposición", que comprenden los atributos de más de un tipo de vector. Los vectores preferidos son plásmidos. Una "célula hospedadora", incluye una célula individual o un cultivo de células que puede ser o ha sido un receptor de ácido nucleico exógeno. Las células hospedadoras incluyen progenie de una célula hospedadora individual, y la progenie no necesariamente puede ser completamente idéntica (en morfología o en complemento de ADN total) a la célula progenitora original, debido a mutación y/o cambio natural, accidental o deliberado. Las células hospedadoras incluyen células transfectadas o infectadas *in vivo* o *in vitro* con el ácido nucleico de la invención.

Donde un ácido nucleico es ADN, se apreciará que "U" en una secuencia de ARN se reemplazará por "T" en el ADN. De manera

000337

similar, donde un ácido nucleico es ARN, se apreciará que "T" en una secuencia de ADN se reemplazará por "U" en el ARN.

El término "complemento" o "complementario" cuando se usa en relación a ácidos nucleicos se refiere a apareamiento de bases de Watson-Crick. De esta manera, el complemento de C es G, el complemento de G es C, el complemento de A es T (o U), y el complemento de T (o U) es A. También es posible usar bases tal como I (la purina inosina), por ejemplo para complementar pirimidinas (C o T).

Se pueden usar los ácidos nucleicos de la invención, por ejemplo: para producir polipéptidos *in vitro* o *in vivo*; como sondas de hibridación para la detección de ácido nucleico en muestras biológicas; para generar copias adicionales de los ácidos nucleicos; para generar ribozimas u oligonucleótidos antisentido; como sondas o cebadores de ADN de hebra individual; o como triple hebra que forman oligonucleótidos.

La invención proporciona un proceso para producir ácido nucleico de la invención, en donde el ácido nucleico se sintetiza en parte o totalidad usando medios químicos.

La invención proporciona vectores que comprenden secuencias de nucleótidos de la invención (por ejemplo, vectores de clonación o expresión) y células hospedadoras transformadas con estos vectores.

Composiciones inmunogénicas

Las mezclas y polipéptidos híbridos de la invención son útiles como ingredientes activos en composiciones inmunogénicas. Estas composiciones inmunogénicas pueden ser útiles como vacunas. Estas vacunas pueden ser ya sea profilácticas (es decir, para prevenir infección) o terapéuticas (es decir, para tratar).

000030

infección), pero típicamente serán profilácticas.

Las composiciones de esta manera, pueden ser farmacéuticamente aceptables. Usualmente, incluirán componentes además del antígeno por ejemplo, incluirán típicamente uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticos. En la referencia 234
5 está disponible un análisis completo de estos componentes.

En general, las composiciones se administrarán a un mamífero en forma acuosa. Antes de la administración, sin embargo, la composición puede haber estado en una forma no acuosa. Por ejemplo, aunque algunas vacunas se producen en forma
10 acuosa, luego se rellenan y distribuyen y administran también en forma acuosa, otras vacunas se liofilizan durante la elaboración y se reconstituyen en una forma acuosa en el momento del uso. De esta manera, se puede secar una composición de la invención, tal como una formulación liofilizada.

La composición puede incluir conservadores tal como tiomersal o 2-fenoxietanol. Se prefiere, sin embargo, que la vacuna deba estar sustancialmente libre de (es decir, menos de 5 $\mu\text{g/ml}$), material mercurial, por ejemplo libre de tiomersal. Las vacunas que no contienen mercurio son más preferidas. En particular se prefieren vacunas libres de conservador.

Para controlar la tonicidad, se prefiere incluir una sal fisiológica, tal como una sal sódica. Se prefiere cloruro de sodio (NaCl), que puede estar presente entre 1 y 20 mg/ml , por
15 ejemplo entre 10 ± 2 mg/ml de NaCl . Otras sales que pueden estar presentes incluyen cloruro de potasio, fosfato diácido de potasio, deshidrato de fosfato de disodio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, etcétera.

Las composiciones tendrán en general una osmolaridad de entre 200 mOsm/kg y 400 mOsm/kg , preferentemente entre 240-360
20

000039

mOsm/kg, y caerán más preferentemente dentro del intervalo de 290-310 mOsm/kg.

Las composiciones pueden incluir uno o más amortiguadores. Los amortiguadores típicos incluyen: un amortiguador de fosfato; un amortiguador Tris; un amortiguador de borato; un amortiguador de succinato; un amortiguador de histidina (particularmente, con un adyuvante de hidróxido de aluminio); o un amortiguador de citrato. Los amortiguadores se incluirán en el intervalo de 5-20mm.

El pH de una composición estará en general entre 5.0 y 8.1, y más típicamente entre 6.0 y 8.0, por ejemplo 6.5 y 7.5 o entre 7.0 y 7.8.

La composición es preferentemente estéril. La composición es preferentemente no pirogénica por ejemplo, que contiene <1 EU (unidad de endotoxina, una medida estándar) por dosis, preferentemente <0.1 EU por dosis. La composición está preferentemente libre de gluten.

La composición puede incluir material para inmunización individual, o puede incluir material para múltiples inmunizaciones (es decir, un equipo "multidosis"). La inclusión de un conservador se prefiere en arreglos de múltiples dosis. Como una alternativa (o adicionalmente) a incluir un conservador en composiciones de múltiples dosis, las composiciones pueden estar contenidas en un recipiente que tiene un adaptador aséptico para remoción de material.

Típicamente las vacunas humanas se administran en un volumen de dosis de aproximadamente 0.5 ml, aunque se puede administrar media dosis, (es decir, aproximadamente 0.5 ml) a niños.

Las composiciones inmunogénicas de la invención también

000040

pueden comprender uno o más agentes inmuno-reguladores. De manera preferente, uno o más de los agentes inmuno-reguladores incluyen uno o más adyuvantes, por ejemplo, dos, tres, cuatro o más adyuvantes. Los adyuvantes pueden incluir un adyuvante TH1 y/o un adyuvante TH2, analizado adicionalmente más adelante.

Los adyuvantes que se pueden usar en la composición de la invención incluyen, pero no se limitan a:

A. Composiciones que contienen minerales

Las composiciones que contienen minerales adecuadas para el uso como adyuvantes de la invención incluyen sales minerales, tal como sales de aluminio y sales de calcio. La invención incluye sales minerales tal como hidróxidos (por ejemplo, oxihidróxidos), fosfatos (por ejemplo, hidroxifosfatos, ortofosfatos), sulfatos etcétera [por ejemplo, ver capítulos 8 y 9 de referencia 13] o mezclas de diferentes compuestos minerales, con los compuestos que toman cualquier forma adecuada (por ejemplo gel, cristalina, amorfa, etcétera), y con adsorción que es lo preferido. Las composiciones que contienen minerales también se pueden formular como una partícula de sal metálica.

Los adyuvantes conocidos como "hidróxido de aluminio" son típicamente sales de oxihidróxido de aluminio, que usualmente son al menos parcialmente cristalinos. El oxihidróxido de aluminio, que se puede representar por la fórmula $AlO(OH)$, se puede distinguir de otros compuestos de aluminio, tal como hidróxido de aluminio $Al(OH)_3$, por espectroscopia infrarroja (IR), en particular por la presencia de una banda de adsorción a 1070cm^{-1} y un fuerte resalto a $3090\text{--}3100\text{cm}^{-1}$ [capítulo 9 de referencia 13]. El grado de cristalinidad de un adyuvante de hidróxido de aluminio se refleja por el ancho de la banda de difracción a media altura (WHH), con partículas pobremente

000941

cristalinas que muestran mayor ensanchamiento de línea debido a más pequeños tamaños de cristalito. El área superficial se incrementa conforme se incrementa la WHH, y los adyuvantes con mayores valores de WHH se han visto que tiene mayor capacidad para torsión de antígeno. Una morfología fibrosa (por ejemplo, como se ve en micrografías electrónicas de transmisión) es típica para adyuvantes de hidróxido de aluminio. La pI de los adyuvantes de hidróxido de aluminio es típicamente de cerca de 11, es decir, el adyuvante mismo tiene una carga superficial positiva a pH fisiológico. Se han reportado capacidades adsorbentes de entre 1.8-2.6 mg de proteína por mg de Al^{+++} a pH 7.4 para adyuvantes de hidróxido de aluminio.

Los adyuvantes conocidos como "fosfato de aluminio" son típicamente hidroxifosfatos de aluminio, frecuentemente que contienen también una pequeña cantidad de sulfato (es decir, sulfato de hidroxifosfato de aluminio). Se pueden obtener por precipitación, y las condiciones de reacción y las concentraciones durante la precipitación tienen influencia en el grado de sustitución de fosfato por hidroxilo en la sal. Los hidroxifosfatos tienen en general una relación molar de PO_4/Al entre 0.3 y 1.2. Los hidroxifosfatos se pueden distinguir de $AlPO_4$ estricto por la presencia de grupos hidroxilo. Por ejemplo, una banda de espectro de IR a $3164cm^{-1}$ (por ejemplo, cuando se calienta a $200^{\circ}C$) indica la presencia de hidroxilos estructurales [capítulo 9 de referencia 13].

La relación molar PO_4/Al^{3+} de un adyuvante de fosfato de aluminio estará en general entre 0.3 y 1.2, de manera preferente entre 0.8 y 1.2, y de manera más preferente 0.95 ± 0.1 . El fosfato de aluminio será en general amorfo, particularmente para sales de hidroxifosfato. Un adyuvante típico es hidroxifosfato de aluminio

000042

amorfo con una relación molar de PO_4/Al entre 0.84 y 0.92, incluido a 0.6mg Al^{3+}/ml . El fosfato de aluminio en general estará en forma de partículas (por ejemplo, morfología tipo placa como se ve en micrografías electrónicas de transmisión). Los diámetros típicos de las partículas están en intervalo de 0.5-20 μm (por ejemplo, aproximadamente 5-10 μm) después de cualquier adsorción de antígeno. Se han reportado capacidades adsorbentes de entre 0.7-1.5mg de proteína por mg de Al^{+++} a pH 7.4 para adyuvantes de fosfato de aluminio.

El punto de carga cero (PZC) de fosfato de aluminio está inversamente relacionado al grado de sustitución de fosfato por hidroxilo, y este grado de sustitución puede variar dependiendo de las condiciones de reacción y de la concentración de los reactivos usados para preparar la sal por precipitación. El PZC también se altera al cambiar la concentración de los iones fosfato libres en solución (más fosfato = PZC más ácido) o al adicionar un amortiguador tal como un amortiguador de histidina (hace más básico a PZC). Los fosfatos de aluminio usados de acuerdo con la invención tendrán en general PZC de entre 4.0 y 7.0, de manera más preferente entre 5.0 y 6.5, por ejemplo, aproximadamente 5.7.

Las suspensiones de sales de aluminio usadas para preparar las composiciones de la invención pueden contener un amortiguador (por ejemplo, un fosfato o una histidina o un amortiguador Tris), pero esto no siempre es necesario. Las suspensiones son preferentemente estériles y libres de pirógenos. Una suspensión puede incluir iones fosfato acuosos libres por ejemplo, presentes en una concentración entre 1.0 y 20 mM, preferentemente entre 5 y 15 mM, y de manera más preferente aproximadamente 10 mM. Las suspensiones también pueden comprender

000043

cloruro de sodio.

En una modalidad, un componente de adyuvante incluye una mezcla tanto de hidróxido de aluminio como un fosfato de aluminio. En este caso, hay más fosfato de aluminio que hidróxido, por ejemplo, una relación en peso de al menos 2:1, por ejemplo $\geq 5:1$, $\geq 6:1$, $\geq 7:1$, $\geq 8:1$, $\geq 9:1$, etc.

La concentración de Al^{+++} en una composición para administración a un paciente es de manera preferente menos de 10mg/ml, por ejemplo, ≤ 5 mg/ml, ≤ 4 mg/ml, ≤ 3 mg/ml, ≤ 2 mg/ml, ≤ 1 mg/ml, etc. Un intervalo preferido está entre 0.3 y 1 mg/ml. Se prefiere un máximo de <0.85 mg/dosis.

B. Emulsiones de Aceite

Las composiciones de emulsión de aceite adecuadas para el uso como adyuvantes en la invención incluyen emulsiones de escualeno-agua, tal como MF59 [Capítulo 10 de referencia 13; ver también referencia 14] (5 % de escualeno, 0.5 % de Tween 80 y 0.5 % de Span 85, formulados en partículas de submicrones usando un microfluidizador). También se pueden usar el adyuvante completo de Freund (CFA) y el adyuvante incompleto de Freund (IFA).

Se conocen varias emulsiones adecuadas de aceite en agua, y típicamente incluyen al menos una aceite y al menos un agente tensioactivo, con los aceites y aceites tensioactivos que son biodegradables (metabolizables) y biocompatibles. Las gotas de aceite en la emulsión en general son de un diámetro de menos de $5\mu m$, y de manera ventajosa la emulsión comprende gotas de aceite con un diámetro de sub-micrones, con estos pequeños tamaños que se logran con un microfluidizador para proporcionar emulsiones estables. Las gotas con un tamaño de menos de 220 nm se prefieren puesto que se pueden someter a esterilización en filtro.

000044

La invención se puede usar con aceites tal como aquellos de una fuente animal (tal como pescado) o vegetal. Las fuentes para aceites vegetales incluyen nueces, semillas y granos. El aceite de cacahuete, aceite de soya, aceite de coco, y aceite de oliva, el más comúnmente disponible, ejemplifican los aceites de nueces. El aceite de jojoba se puede usar, por ejemplo, obtener, de la semilla de jojoba. Los aceites de semillas incluyen aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de semilla de girasol, aceite de semilla de ajonjolí y similares. En el grupo de granos, el aceite de maíz es el más fácilmente disponible, pero también se puede usar el aceite de otros granos cereales tal como trigo, avena, centeno, arroz, teff, triticale y similares. Ésteres de ácidos grasos de 6-10 átomos de carbono de glicerol y 1,2-propanodiol, en tanto que se no se presente de forma natural en los aceites de semilla, se pueden preparar por hidrólisis, separación y esterificación de los materiales apropiados iniciando de los aceites de nuez y semilla. Las grasas y aceites de leche de mamífero son metabolizables y por lo tanto se pueden usar en la práctica de esta invención. Los procedimientos para la separación, purificación, saponificación y otros medios necesarios para obtener aceites puros de fuentes animales son bien conocidos en la técnica. La mayoría de los peces contienen aceites metabolizables que se pueden recuperar fácilmente. Por ejemplo, el aceite de hígado de bacalao, los aceites de hígado de tiburón, y el aceite de ballena tal como esperma ejemplifican varios de los aceites de pescado que se pueden usar en la presente. Se sintetizan bioquímicamente varios aceites de cadena ramificada en unidades de isopreno de 5 átomos de carbono y se refieren en general como terpenoides. El aceite de hígado de tiburón contiene un terpenoide insaturado, ramificado conocido como escualeno,

000045

2,6,10,15,19,23-hexametil-2,6,10,14,18,22-tetracosahexaeno. Otros aceites preferidos son los tocoferoles (ver más adelante). Las emulsiones de aceite en agua que comprenden escualeno son particularmente preferidas. Se pueden usar mezclas de aceites.

5 Los agentes tensioactivos se pueden clasificar por su "HLB" (equilibrio hidrófilo/lipófilo). Los agentes tensioactivos preferidos de la invención tienen un HLB de al menos 10, de manera preferente al menos 15, y de manera más preferente al menos 16. La invención se puede usar con agentes tensioactivos que incluyen, pero no se limitan a: agentes tensioactivos de 10 ésteres de polioxietilen-sorbitán (comúnmente referidos como los Tweens), especialmente polisorbato 20 y polisorbato 80; copolímeros de óxido de etileno (EO), óxido de propileno (PO), y/u óxido de butileno (BO) vendidos bajo el nombre comercial DOWFAX^{MR}, tal como copolímeros lineales de bloque de EO/PO; octoxinóles, que pueden variar en el número de grupos etoxi (oxi-1,2-etanodiilo) de repetición, con octoxinol-9 (Triton X-100, o t-octilfenoxipolietoxietanol) que es de particular interés; (octilfenoxi)polietoxietanol (IGEPAL CA-630/NP-40); fosfolípidos tal como fosfatidilcolina (lecitina); éteres grasos de polioxietileno derivados de alcoholes laurílico, cetílico, estearílico y oleílico (conocidos como agentes tensioactivos Brij), tal como éter monolaurílico de trietilenglicol (Brij 30); 15 y ésteres de sorbitán (comúnmente conocidos como los SPAN), tal como triolato de sorbitán (Span 85) y monolaurato de sorbitán. Los agentes tensioactivos preferidos para la inclusión en la emulsión son Tween 80 (monooleato de polioxietilen-sorbitán), Span 85 (trioleato de sorbitán), lecitina y Tritón X-100. Como se 20 menciona anteriormente, los detergentes tal como Tween 80 pueden contribuir al a estabilidad térmica vista en los ejemplos

000046

posteriores.

Las mezclas de agentes tensioactivos se pueden usar, por ejemplo, mezclas de Tween 80/Span 85. También es adecuada una combinación de un éster de polioxietilen-sorbitán tal como monooleato de polioxietilen-sorbitán (Tween 80) y un octoxinol tal como t-octilfenoxipolietoxietanol (Triton X-100). Otra combinación útil comprende laureth 9 más un éster de polioxietilen-sorbitán y/o un octoxinol.

Las cantidades preferidas de agentes tensioactivos (% en peso) son: ésteres de polioxietilen-sorbitan (tal como Tween 80) 0.01 a 1 %, en particular aproximadamente 0.1 %; octil-o nonil-fenoxi-polioxietanoles (tal como Tritón X-100, u otros detergentes en la serie Triton) 0.001 a 0.1 %, en particular de 0.005 a 0.02 %; éteres de polioxietileno (tal como laureth 9) de 0.1 a 20 %, de manera preferente de 0.1 a 10 % y en particular de 0.1 a 1 % o aproximadamente 0.5 %.

Los adyuvantes específicos de emulsión de aceite en agua útiles con la invención incluyen, pero no se limitan a:

- una emulsión en submicrones de escualeno, Tween 80 y Span 85. La composición de la emulsión en volumen puede ser de aproximadamente 5 % de escualeno, aproximadamente 0.5 % de polisorbato 80 y aproximadamente 0.5 % de Span 85. En términos de peso, estas relaciones llegan a ser 4.3 % de escualeno, 0.5 % de polisorbato 80 y 0.48 % de Span 85. Este adyuvante se conoce como "MF59" [15-17], como se describe en más detalle en el capítulo 10 de la referencia 18 y en el capítulo 12 de la referencia 19. La emulsión MF59 incluye de manera ventajosa iones de citrato, por ejemplo amortiguador de citrato de sodio 10 mM.

- Una emulsión que comprende escualeno, un α -tocoferol, y polisorbato 80. Estas emulsiones pueden tener de 2 a 10 % de

000047

escualeno, de 2 a 10 % de tocoferol y de 0.3 a 3 % de Tween 80, y la relación en peso de escualeno:tocoferoles preferentemente ≤ 1 (por ejemplo 0.90) puesto que esto proporciona una emulsión más estable. El escualeno y Tween 80 pueden estar presentes a una relación en volumen de aproximadamente 5:2, o a una relación en peso de aproximadamente 11:5. Esta formulación se puede hacer al disolver Tween 80 en PBS para dar una emulsión al 2 %, luego al mezclar 90 ml de esta solución con una mezcla de (5g de DL- α -tocoferol y 5 ml de escualeno), luego al microfluidizar la mezcla. La emulsión resultante puede tener gotas de aceite en submicrones, por ejemplo, con un diámetro promedio de entre 100 y 250 nm, preferentemente cerca de 180 nm.

- Una emulsión de escualeno, un tocoferol, y un detergente Tritón (por ejemplo Tritón X-100). La emulsión también puede incluir un 3d-MPL (ver más adelante). La emulsión puede contener un amortiguador de fosfato.

- Una emulsión que comprende un polisorbato (por ejemplo, polisorbato 80), un detergente Tritón (por ejemplo, Tritón X-100) y un tocoferol (por ejemplo, un succinato de α -tocoferol). La emulsión puede incluir estos tres componentes a una relación en masa de aproximadamente 75:11:10 (por ejemplo, 750 μ g/ml de polisorbato 80, 110 μ g/ml de Tritón X-100 y 100 μ g/ml de succinato de α -tocoferol), y estas concentraciones deben incluir cualquier contribución de estos componentes de antígenos. La emulsión también puede incluir escualeno. La emulsión también puede incluir un 3d-MLP (ver más adelante). La fase puede contener un amortiguador de fosfato.

- Una emulsión de escualeno, polisorbato 80 y poloxámero 401 ("Pluronic^{MR} L121"). La emulsión se puede formular en solución salina amortiguada con fosfato, pH 7.4. Esta emulsión

000048

es un vehículo de distribución útil para dipéptidos de muramilo, y se ha usado con threonyl-MDP en el adyuvante "SAF-1" [20] (0.05-1 % de Thr-MDP, 5 % de escualeno, 2.5 % de Pluronic L121 y 0.2 % de polisorbato 80). También se puede usar sin el Thr-MDP, como en el adyuvante "AF" [21] (5 % de escualeno, 1.25 % de Pluronic L121 y 0.2 % de polisorbato 80). Se prefiere la microfluidización.

- Una emulsión que comprende escualeno, un solvente acuoso, un agente tensioactivo no iónico hidrófilo de éter alquílico de polioxietileno (por ejemplo, éter cetoestearílico de polioxietileno (12)) y un agente tensioactivo no iónico hidrófobo (por ejemplo, éster de sorbitán o éster de mannida, tal como monooleato de sorbitan o "Span 80"). La emulsión es preferentemente termorreversible y/o tiene al menos 90 % de las gotas de aceite (en volumen) con un tamaño de menos de 200 nm [22]. La emulsión también puede incluir uno o más de: alditol; un agente crioprotector (por ejemplo, un azúcar, tal como dodecilmaltosido y/o sacarosa); y/o un alquilpoliglicósido. Estas emulsiones se pueden liofilizar.

- Una emulsión que tiene de 0.5-50 % de un aceite, 0.1-10 % de un fosfolípido, y 0.05-5 % de un agente tensioactivo no iónico. Como se describe en la referencia 23, los componentes de fosfolípido preferidos son fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, esfingomielina y cardiolipina. Son ventajas los tamaños de gota de submicrones.

- Una emulsión de aceite en agua en submicrones de un aceite no metabolizable (tal como un aceite mineral ligero) y al menos un agente tensioactivo (tal como lecitina, Tween 80 o Span 80). Se pueden incluir aditivos, tal como saponina Quila,

000049

colesterol, un conjugado de saponina-lipófilo (tal como GPI-0100, descrito en la referencia 24, producido por adición de amina alifática a desacilsaponina mediante el grupo carboxilo de ácido glucurónico), bromuro de dimetilidioctadecilamonio y N,N-dioctadecil-N,N-bis (2-hidroxietil)propanodiamina.

5

- Una emulsión que comprende un aceite mineral, un alcohol graso etoxilado lipófilo no iónico, y un agente tensioactivo hidrófilo no iónico (por ejemplo, un alcohol graso etoxilado y/o un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno) [25].

10

- Una emulsión que comprende un aceite mineral, un alcohol graso etoxilado, hidrófilo no iónico, y un agente tensioactivo lipófilo no iónico (por ejemplo, un alcohol graso etoxilado y/o un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno) [25].

- Una emulsión en la cual se asocian una saponina (por ejemplo Quila o QS21) y un esterol (por ejemplo, un colesterol) como micelas helicoidales [26].

Los antígenos y adyuvantes en una composición estarán típicamente en mezcla en el momento de la distribución a un paciente. Las emulsiones se pueden mezclar con antígeno durante la elaboración, o de forma extemporánea, en el momento de la distribución. De esta manera, el adyuvante y el antígeno se pueden mantener de forma separada en una vacuna envasada o distribuida, lista para formulación final en el momento de uso. El antígeno estará en general en una forma acuosa, tal que la vacuna se prepare finalmente al mezclar dos líquidos. La relación en volumen de los dos líquidos para mezclado puede variar (por ejemplo, entre 5:1 y 1:5) pero en general es de aproximadamente 1:1.

20

000050

C. Formulaciones de Saponina [Capítulo 22 de Referencia 13]

Las formulaciones de saponina también se pueden usar como adyuvantes en la invención. Las saponinas son un grupo heterogéneo de glicósidos de esterol y glicósidos triterpenoides que se encuentran en la corteza, hoja, tallos, raíces y aún
5 flores de una amplia variedad de especies vegetales. La saponina de la corteza del árbol de Molina *Quillaia saponaria* se ha estudiado ampliamente como adyuvante. La saponina también se puede obtener de forma comercial de *Smilax ornata* (sarsapilla),
10 *Gypsophilla paniculata* (velo de novia), y *Saponaria officianalis* (raíz de jabón). Las formulaciones adyuvantes de saponina incluyen formulaciones preferidas, tal como QS21, así como formulaciones de lípidos, tal como ISCOM. La QS21 se comercializa como Stimulon™.

Las composiciones de saponina se han purificado usando HPLC y RP-HPLC. Las fracciones purificadas, específicas, usando estas técnicas, se han identificado, e incluyen QS7, QS17, QS18, QS21, QH-A, QH-B y QH-C. De manera preferente, la saponina es QS21. En la referencia 27 se describe un método de producción de QS21. Las formulaciones de saponina también pueden comprender un esterol, tal como colesterol [28].

Las combinaciones de saponinas y colesteroles se pueden usar para formar partículas únicas llamadas complejos
15 inmunoestimuladores (ISCOM) [capítulo 23 de referencia 13]. Los ISCOM también incluyen típicamente un fosfolípido tal como fosfatidiletanolamina o fosfatidilcolina. Se puede usar cualquier saponina conocida en los ISCOM. De manera preferente, los ISCOM incluyen uno o más de Quila, QHA y QHC. Los ISCOM se describen
20 adicionalmente en las referencias 28-30. Opcionalmente, los ISCOM pueden estar desprovistos de detergente adicional [31].

000351

Una revisión del desarrollo de adyuvantes basados en saponina se puede encontrar en las referencias 32 y 33.

D. Virosomas y Partículas Tipo Virus

Los virosomas y partículas tipo virus (VLP) también se pueden usar como adyuvantes en la invención. Estas estructuras contienen en general una o más proteínas de un virus opcionalmente combinado o formulado con un fosfolípido. En general no son patógenos, no se replican y en general no contienen ningún genoma viral nativo. Las proteínas virales se pueden producir o aislar de forma recombinante de virus enteros. Estas proteínas virales adecuadas para el uso en los virosomas o en las VLP incluyen proteínas derivadas de virus de influenza (tal como HA o NA), virus de hepatitis B (tal como proteínas núcleo o cápsida), virus de hepatitis E, virus de melaza, virus de Sindbis, Rotavirus, virus de Enfermedad de Pies y Boca, retrovirus, virus Norwalk, virus de Papiloma humano, VIH, ARN-fagos, Q β -fago (tal como proteínas de revestimiento), GA-fago, fr-fago, fago AP205 y Ty (tal como proteína p1 Ty de retrotransposon). Las VLP se analizan adicionalmente en las referencias 34-39. Se analizan los virosomas adicionalmente por ejemplo en la referencia 40.

E. Derivados Bacterianos o Microbianos

Los adyuvantes adecuados para el uso en la invención incluyen derivados bacterianos o microbianos tal como derivados no tóxicos de lipopolisacárido enterobacteriano (LPS), derivados de Lípido A, oligonucleótidos inmunoestimuladores y toxinas ADP-ribosilantes y derivados destoxificados de los mismos.

Los derivados no tóxicos de LPS incluyen lípido A de monofosforilo (MPL) y MPL 3-O-desacilado (3dMPL). El 3dMPL es una mezcla de lípido A de monofosforilo 3-Des-O-acilado con

000052
000006

cadenas aciladas. Una forma preferida de "partícula pequeña" de lípido A de monofosforilo 3-des-O-acilado se describe en la referencia 41. Estas "partículas pequeñas" de 3dMPL son suficientemente pequeñas para que se filtren estériles a través de una membrana de 0.22 μm [41]. Otros derivados de LPS no tóxicos incluyen imitadores de lípido A de monofosforilo, tal como derivados de fosfato de aminoalquil-glucosaminida, por ejemplo RC-529 [42, 43].

Los derivados de lípido A incluyen derivados de lípido A de *Escherichia coli* tal como OM-174. OM-174 se describe por ejemplo en las referencias 44 y 45.

Los oligonucleótidos inmunoestimuladores adecuados para el uso como adyuvantes en la invención incluyen secuencias de nucleótidos que contienen un motivo CpG (una secuencia de dinucleótido que contienen una citosina no metilada enlazada por un enlace de fosfato a una guanosina). Los ARN de doble hebra y los oligonucleótidos que contienen secuencias palindrómicas o de poli(dG) se han mostrado que son inmunoestimuladores.

Los CpG pueden incluir modificaciones de nucleótidos/análogos tal como modificaciones de fosforotioato y pueden ser de doble hebra o de hebra individual. Las referencias 46, 47 y 48 describen posibles sustituciones de análogos, por ejemplo, reemplazo de guanosina con 2'-desoxi-7-desazaguanosina. El efecto adyuvante de los oligonucleótidos de CpG se analiza adicionalmente en las referencias 49-54.

La secuencia de CpG se puede dirigir a TLR9, tal como el motivo GTCGTT o TTCGTT [55]. La secuencia de CpG puede ser específica para inducir una inmunorespuesta de Th1, tal como un ODN de CpG-A, o puede ser más específica para inducir una respuesta de células B, tal como un ODN de CpG-B. Los ODN de CpG-

000053

A y CpG-B se analizan en las referencias 56-58. De manera preferente, el CpG es un ODN de CpG-A.

De manera preferente, el oligonucleótido de CpG se construye de modo que el extremo 5' sea accesible para el reconocimiento del receptor. Opcionalmente, se pueden unir dos
5 secuencias de oligonucleótido de CpG en sus extremos 3' para formar "inmunómeros". Por ejemplo, ver las referencias 55 y 59-61.

Un adyuvante particularmente útil basado en
10 oligonucleótidos inmunoestimuladores se conoce como IC-31^{MR} [62]. De esta manera, un adyuvante usado con la invención puede comprender una mezcla de (i) un oligonucleótido (por ejemplo, de entre 15-40 nucleótidos) que incluye al menos uno (y de manera preferente múltiples) motivos CpI (es decir, una citosina enlazada a una inosina para formar un dinucleótido), y (ii) un polímero policatiónico, tal como un oligopéptido (por ejemplo de entre 5-20 aminoácidos) que incluyen al menos una (y preferentemente múltiples) secuencias de tripéptido Lys-Arg-Lys. El oligonucleótido puede ser un desoxinucleótido que comprende la secuencia 26-mer 5'-(IC)₁₃-3' (SEQ ID NO: 80). El polímero policatiónico puede ser un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos 11-mer KLKLLLLLKLK (SEQ ID NO: 81).

Las toxinas ADP-ribosilantes bacterianas y los
15 derivados destoxificados de las mismas se pueden usar como adyuvantes en la invención. De manera preferente, la proteína se deriva de *E. coli* (enterotoxina "LT" térmicamente lábil de *E. coli*), cólera ("CT") o pertusis ("PT"). El uso de toxinas ADP-ribosilantes destoxificadas como adyuvantes mucosos se describe
20 en la referencia 63 y como adyuvantes parenterales en la referencia 64. La toxina o toxoide está preferentemente en la

000054

forma de una halotoxina, que comprende tanto las subunidades A como B. de manera preferente, las subunidad A contiene una mutación destoxificante; de manera preferente la subunidad B no está mutada. De manera preferente, el adyuvante es un mutante LT destoxificado tal como LT-K63, LT-R72, y LT-G192. El uso de toxinas ADP-ribosilantes y derivados destoxificados de las mismas, particularmente LT-K63 y LT-R72, como adyuvantes se puede encontrar en las referencias 65-72. Un mutante CT útil es o CT-E29H [73]. La referencia numérica para sustituciones de aminoácido se basa preferentemente en las alineaciones de las subunidades A y B de toxinas ADP-ribosilantes expuestas en la referencia 74, específicamente incorporado en la presente como referencia en su totalidad.

F. Inmunomoduladores Humanos

Los inmunomoduladores humanos adecuados para el uso como adyuvantes en la invención incluyen citosinas, tal como interleucinas (por ejemplo IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12 [75], etc.), interferones (por ejemplo, interferón- γ), factor estimulador de colonia de macrófagos, y factor de necrosis tumoral. Un inmunomodulador preferido es IL-12.

G. Bioadhesivos y Mucoadhesivos

También se pueden usar bioadhesivos y mucoadhesivos como adyuvantes en la invención. Los bioadhesivos adecuados incluyen microesferas de ácido hialurónico esterificado [77] o mucoadhesivos tal como derivados reticulados de poli(ácido acrílico), alcohol polivinílico, polivinil-pirrolidona, polisacáridos y carboximetilcelulosa. También se pueden usar quitosan y derivados del mismo como adyuvantes en la invención [78].

H. Micropartículas

000055

También se pueden usar micropartículas como adyuvantes en la invención. Las micropartículas (es decir, una partícula con un diámetro de ~100nm a ~150µm, de manera más preferente con un diámetro de 200nm a ~30µm, y de manera más preferente con un diámetro de 500nm a ~10µm) formados de materiales que son biodegradables y no tóxicos (por ejemplo, poli(ácido α-hidroxi), un ácido polihidroxibutírico, un poliortoéster, un polianhídrido, una caprolactona, etc.), con poli(láctido-co-glicólido), se prefieren, opcionalmente tratados para tener una superficie negativamente cargada (por ejemplo, con SDS) o una superficie positivamente cargada (por ejemplo, con un detergente catiónico, tal como CTAB).

I. Liposomas (capítulos 132 y 14 de referencia 13)

Los ejemplos de formulaciones de liposomas adecuadas para el uso como adyuvantes se describen en las referencias 79-81.

J. Formulaciones de Éter de Polioxietileno y Éster de Polioxietileno

Los adyuvantes adecuados para el uso en la invención incluyen éteres de polioxietileno y ésteres de polioxietileno [82]. Estas formulaciones incluyen además agentes tensioactivos de éster de polioxietilen-sorbitán en combinación con octoxinol [83] así como agentes tensioactivos de éter o éster de polioxietilen-alquilo en combinación con al menos un agente tensioactivo no iónico adicional tal como octoxinol [84]. Los éteres de polioxietileno preferidos se seleccionan del siguiente grupo: polioxietilen-9-lauril-éter (laureth 9), polioxietilen-9-estearil-éter, polioxietilen-8-estearil-éter, polioxietilen-4-lauril-éter, polioxietilen-35-lauril-éter, y polioxietilen-23-lauril-éter.

000055

K. Polifosfaceno (PCPP)

Se describen formulaciones de PCPP, por ejemplo, las referencias 85 y 86.

L. Péptidos de Muramilo

Los ejemplos de péptidos de muramilo adecuados para el uso como adyuvantes en la invención incluyen N-acetil-muramil-L-treonil-D-isoglutamina (thr-MDP), N-acetil-normuramil-L-alanil-D-isoglutamina (nor-MDP), y N-acetilmuramil-L-alanil-D-isoglutaminil-L-alanina-2-(1'-2'-dipalmitoil-sn-glicero-3-hidroxifosforiloxi)-etilamina MTP-PE).

M. Compuestos de Imidazoquinolona

Los ejemplos de compuestos de imidazoquinolona adecuados para uso como adyuvantes en la invención incluyen Imiquamod y sus homólogos (por ejemplo "Resiquimod 3M"), descrito adicionalmente en las referencias 87 y 88.

La invención también puede comprender combinaciones de aspectos de uno o más de los adyuvantes identificados anteriormente. Por ejemplo, se pueden usar las siguientes composiciones de adyuvante en la invención: (1) una saponina y una emulsión de aceite en agua [89]; (2) una saponina (por ejemplo, QS21) + un derivado de LPS no tóxico (por ejemplo 3dMPL) [90]; (3) una saponina (por ejemplo QS21) + un derivado de LPS no tóxico (por ejemplo 3dMPL) + un colesterol; (4) una saponina (por ejemplo, QS21) + 3dMPL + IL-12 (opcionalmente + un esteroide) [91]; (5) combinaciones de 3dMPL con, por ejemplo, QS21 y/o emulsiones de aceite en agua [92]; (6) SAF, que contiene 10 % de escualeno, 0.4 % de Tween 80^{MR}, 5 % de polímero de bloque Pluronic L121, y thr-MDP, ya sea microfluidizado en una emulsión de submicrones o sometido a vórtice para generar una emulsión con mayor tamaño de partícula. (7) sistema adyuvante Ribi^{MR} (RAS), (Ribi Immunochem)

000057

que contiene 2 % de escualeno, 0.2 % de Tween 80, y uno más componentes de pared celular bacteriana del grupo que consiste de monofosforil-lípido A (MPL), trehalosa-dimicolato (TDM), y esqueleto de pared celular (CWS), preferentemente MPL + CWS (Detox^{MR}), y (8) una o más sales minerales (tal como una sal de aluminio) + un derivado no tóxico de LPS (tal como 3dMPL).

Otras sustancias que actúan como agentes inmunoestimuladores se describen en el capítulo 7 de la referencia 13.

El uso de un adyuvante de hidróxido de aluminio y/o fosfato de aluminio es útil, particularmente en niños, y en general los antígenos se adsorben a estas sales. También se prefieren emulsiones de escualeno en agua, particularmente en las personas de edad avanzada. Las combinaciones adyuvantes útiles incluyen combinaciones de adyuvantes Th1 y Th2 tal como CpG y alumbre o resiquimod y alumbre. Se puede usar una combinación de fosfato de aluminio y 3dMPL.

Las composiciones e la invención pueden producir tanto una respuesta inmunitaria mediada por células así como una respuesta inmunitaria humoral.

En general se piensa que son necesarias dos tipos de células T, células CD4 y CD8, para iniciar y/o mejorar la inmunidad humoral y la inmunidad mediada por células. Las células T CD8 pueden expresar un co-receptor CD8 y se refieren comúnmente como linfocitos T citotóxicos (CTL). Las células T CD8 son capaces de reconocer o interactuar con antígenos presentados en las moléculas de clase I de MHC.

Las células T CD4 pueden expresar un co-receptor CD4 y se refieren comúnmente como células T auxiliares. Las células T CD4 son capaces de reconocer péptidos antigénicos unidos a

000050

moléculas de clase II de MHC. En la interacción, con una molécula de clase II de MHC, las células CD4 pueden segregar factores tal como citocinas. Estas citocinas segregadas pueden activar células B, células T citotóxicas, macrófagos, y otras células que participen en una respuesta inmunitaria. Las células T auxiliares o células CD4+ se pueden dividir adicionalmente en dos subconjuntos funcionalmente distintos: fenotipo TH1 y fenotipo TH2 que difieren en su función efectora y de citocina.

Las células TH1 activadas mejoran la inmunidad celular (incluyendo un incremento en la producción de TLC específico de antígeno) y por lo tanto son de valor particular al responder a infecciones intracelulares. Las células TH1 activadas pueden segregar uno o más de IL-2, IFN- γ , y TNF- β . Una respuesta inmunitaria de TH1 puede dar por resultado reacciones inflamatorias locales al activar macrófagos, células NK (aniquiladoras naturales), y células T citotóxicas CD8 (CTL). Una respuesta inmunitaria de TH1 también puede actuar para expandir la respuesta inmunitaria al estimular el crecimiento de células B y T con IL-12. Las células B estimuladas por TH1 pueden segregar IgG2a.

Las células TH2 activadas mejoran la producción de anticuerpos y por lo tanto son de valor en la respuesta a infecciones extracelulares. Las células TH2 activadas pueden segregar uno o más de IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. Una respuesta inmunitaria de TH2 puede dar por resultado la producción de IgG1, IgE, IgA y células B de memoria para protección futura.

Una respuesta inmunitaria mejorada puede incluir uno o más de una inmuno-respuesta de TH1 mejorada y una inmuno-respuesta de TH2.

Una respuesta inmunitaria de TH1 puede incluir uno o

000059

más de un incremento en la CTL, un incremento en una o más de las citocinas asociadas con una respuesta inmunitaria de TH1 (tal como IL-2, IFN- γ , y TNF- β), un incremento en macrófagos activados, un incremento en la actividad de NK, o un incremento en la producción de IgG2a. De manera preferente, la respuesta inmunitaria de TH1 mejorada incluirá un incremento en la producción de IgG2a.

Una respuesta inmunitaria de TH1 se puede producir usando un adyuvante de TH1. Un adyuvante de TH1 producirá en general niveles incrementados de producción de IgG2a con relación a la inmunización del antígeno sin adyuvante. Los adyuvantes de TH1 adecuados para el uso en la invención pueden incluir por ejemplo formulaciones de saponina, virosomas y partículas tipo virus, derivados no tóxicos de lipopolisacárido enterobacteriano (LPS), oligonucleótidos inmunoestimuladores. Los oligonucleótidos inmunoestimuladores, tal como oligonucleótidos que contienen un motivo CpG, son adyuvantes de TH1 preferidos para el uso en la invención.

Una respuesta inmunitaria de TH2 puede incluir uno o más de un incremento en una o más de las citocinas asociadas con una respuesta inmunitaria de TH2 (tal como IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10), o un incremento en la producción de IgG1, IgE, IgA y células B de memoria. De manera preferente, la respuesta inmunitaria de TH2 mejorada incluirá un incremento en la producción de IgG1.

Una respuesta inmunitaria de TH2 se puede producir usando un adyuvante de TH2. Un adyuvante de TH2 producirá en general niveles incrementados de producción de IgG1 con relación a inmunización del antígeno sin adyuvante. Los adyuvantes de TH2 adecuados para el uso en la invención incluyen, por ejemplo, composiciones que contienen minerales, emulsiones de aceite y

000050

toxinas ADP-ribosilantes y derivados destoxificados de las mismas. Las composiciones que contienen minerales, tal como sales de aluminio son adyuvantes de TH2 preferidos para el uso en la invención.

5 Una composición puede incluir una combinación de un adyuvante de TH1 y un adyuvante de TH2. De manera preferente, esta composición produce una respuesta de TH1 mejorada y de TH2 mejorada, es decir, un incremento en la producción tanto en la producción de IgG1 e IgG2a con relación a inmunización sin un
10 adyuvante. De manera aún más preferente, la composición que comprende una combinación de un adyuvante de TH1 y de TH2 produce una respuesta inmunitaria incrementada de TH1 y/o de TH2 con relación a la inmunización con un adyuvante individual (es decir con relación a la inmunización con un adyuvante de TH1 solo o con inmunización con un adyuvante de TH2 solo).

La respuesta inmunitaria puede ser una o ambas de una respuesta inmunitaria de TH1 y una respuesta de TH2. De manera preferente, la respuesta inmunitaria proporciona una o ambas de una respuesta mejorada de TH1 y una respuesta mejorada de TH2.

La respuesta inmunitaria mejorada puede ser una o ambas de una respuesta inmunitaria sistémica y mucosa. De manera preferente, la respuesta inmunitaria proporciona una o ambas de una respuesta inmunitaria sistémica mejorada y mucosa mejorada.

15 De manera preferente. La respuesta inmunitaria mucosa es una respuesta inmunitaria de TH2. De manera preferente, la respuesta inmunitaria mucosa incluye un incremento en la producción de IgA.

Las infecciones neumocócicas pueden afectar varias áreas del cuerpo y de este modo las composiciones de la invención
20 se pueden preparar en varias formas. Por ejemplo, las composiciones se pueden preparar como productos inyectables.

000081

sea como suspensiones o soluciones líquidas. Las formas sólidas adecuadas para solución en, o suspensión en, vehículos líquidos antes de la inyección también se pueden preparar (por ejemplo, una composición liofilizada o una composición secada por aspersion). La composición se puede preparar para administración
5 tópica, por ejemplo, como un ungüento, crema o polvo. La composición se puede preparar para administración oral, por ejemplo, como una tableta o cápsula, como una aspersion, o como un jarabe (opcionalmente saborizado). La composición se puede preparar para administración pulmonar, por ejemplo, como un
10 inhalador, usando un polvo fino o una aspersion. La composición se puede preparar como un supositorio o pesario. La composición se puede preparar para administración nasal, aural u ocular, por ejemplo, como gotas. La composición puede estar en la forma de un equipo, diseñada tal que se reconstituye una composición combinada justo antes de la administración a un paciente. Estos equipos pueden comprender uno o más antígenos en forma líquida y uno o más antígenos liofilizados.

Donde se va a preparar extemporáneamente una composición antes del uso (por ejemplo donde se presenta un componente en forma liofilizada) y está presente como un equipo, el equipo puede comprender dos frascos, o puede comprender una jeringa ya rellena y un frasco, con los contenidos de la jeringa
15 que se usan para reactivar los contenidos del frasco antes de la inyección.

Las composiciones inmunogénicas usadas como vacuas comprenden una cantidad inmunológicamente de antígenos, así como cualquier otro componente, como sea necesario. Por "cantidad
20 inmunológicamente efectiva", esto quiere decir que la administración de esa cantidad a un individuo, ya sea en forma

008962

dosis individual o como parte de una serie, es efectiva para el tratamiento o prevención. Esta cantidad varía dependiendo de la salud y condición física del individuo que se va a tratar, de la edad, del grupo taxonómico del individuo que se va a tratar (por ejemplo primate no humano, primate, etc.), la capacidad del sistema inmunitario del individuo para sintetizar anticuerpos, el grado de protección deseada, la formulación de la vacuna, la valoración de la situación médica por parte del doctor que trata, y otros factores pertinentes. Se espera que la cantidad caerá en un intervalo relativamente amplio que se puede determinar a través de ensayos de rutina.

Inmunización de ácido nucleico

Las composiciones inmunogénicas descritas anteriormente incluyen antígenos de polipéptido de *S. pneumoniae*. Sin embargo, en todos los casos, los antígenos de polipéptido se pueden reemplazar por ácidos nucleicos (típicamente ADN) que codifican para estos polipéptidos, para dar composiciones, método y usos en base a inmunización de ácido nucleico [93 a 100].

El ácido nucleico que codifica para el inmunógeno se expresa *in vivo* después de la administración a un paciente y el inmunógeno expresado entonces estimula el sistema inmunitario. El ingrediente activo tomará típicamente la forma de un vector de ácido nucleico que comprende: (i) un promotor; (ii) una secuencia que codifica para el inmunógeno, operablemente enlazada al promotor; y opcionalmente (iii) un marcador seleccionable. Los vectores preferidos pueden comprender además (iv) un origen de replicación; y (v) un terminador de transcripción en la dirección 5' de, y operablemente enlazado a (ii). En general, (i) y (v) serán eucarióticos y (iii) y (iv) serán procarióticos.

Los promotores preferidos son promotores virales por

000063

ejemplo, de citomegalovirus (CMV). El vector también puede incluir secuencias reguladoras transcripcionales (por ejemplo intensificadores) además del promotor y que interactúan funcionalmente con el promotor. Los vectores preferidos incluyen el intensificador/promotor de CMV inmediato, temprano, y vectores más preferidos también incluyen el intrón A de CMV. El promotor está operablemente enlazado a una secuencia en la dirección 5' que codifica para un inmunógeno, tal que la expresión de la secuencia que codifica para el inmunógeno esté bajo el control del promotor.

Donde se usa un marcador, funciona preferentemente en un hospedador microbiano (por ejemplo, en una procariota, en una bacteria, en una levadura). El marcador es preferentemente un marcador procariótico seleccionable (por ejemplo, transcrito bajo el control de un promotor procariótico). Por conveniencia, los marcadores típicos son genes de resistencia a antibióticos.

El vector es preferentemente un vector episomático o extracromosómico de replicación autónoma, tal como un plásmido.

El vector comprende preferentemente un origen de replicación. Se prefiere que el origen de replicación sea activo en procariotas pero no en eucariotas.

Los vectores preferidos incluyen de esta manera un marcador procariótico para selección del vector, un origen de replicación procariótico, pero un promotor eucariótico para activar la transcripción de la secuencia que codifica para el inmunógeno. Los vectores por lo tanto se (a) amplificarán y seleccionarán en hospedadores eucarióticos sin expresión de polipéptido, pero (b) se expresarán en hospedadores eucarióticos sin que se amplifiquen. Este arreglo es ideal para vectores de

000064

inmunización de ácido nucleico.

El vector puede comprender una secuencia terminadora, transcripcional, eucariótica en la dirección 3' de la secuencia codificadora. Esto puede mejorar los niveles de transcripción. Donde la secuencia codificadora no tiene esto, el vector
5 comprende de manera preferente una secuencia de poliadenilación. Una secuencia preferida de poliadenilación es de hormona bovina de crecimiento.

El vector puede comprender un sitio de clonación múltiple.
10

Además de las secuencias que codifican para el inmunógeno y un marcador, el vector puede comprender una segunda secuencia codificadora eucariótica. El vector también puede comprender una IRES en la dirección 5' de la segunda secuencia a fin de permitir la traducción de un segundo polipéptido eucariótico del mismo transcrito como el inmunógeno. De manera alternativa, la secuencia codificadora de inmunógeno puede estar en la dirección 3' de una IRES.

El vector puede comprender motivos de CpG no metilado, por ejemplo, secuencias de ADN no metiladas que tienen en común una citocina que precede una guanosina, flanqueada por dos purinas 5' y dos pirimidinas 3'. Se ha demostrado que en su forma no metilada estos motivos de ADN son potentes estimuladores de
15 varios tipos de células inmunitarias.

Se pueden distribuir vectores de una manera dirigida. Las técnicas de distribución o administración de ADN mediada por receptor se describen por ejemplo en las referencias 101 a 106. Las composiciones terapéuticas que contienen un ácido nucleico se
20 administran en un intervalo de aproximadamente 100 ng a aproximadamente 200 mg de ADN para administración local en un

000165

protocolo de terapia génica. También se pueden usar intervalos de concentración de aproximadamente 500 ng a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 2 mg, de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 500 µg, y de aproximadamente 20 µg a aproximadamente 100 µg de ADN durante un protocolo de terapia génica. Los factores tal como el método de acción (por ejemplo, para mejorar o inhibir niveles del producto génico codificado) y la eficiencia de transformación y expresión son consideraciones que afectarán la dosis requerida para eficiencia final. Donde se desee mayor expresión sobre una mayor área de tejido, se pueden requerir mayores cantidades del vector o las mismas cantidades re-administradas en un protocolo sucesivo de administraciones, o varias administraciones a diferentes porciones de tejido, adyacentes o cercanas para efectuar un resultado terapéutico positivo. En todos los casos, la experimentación de rutina en ensayos clínicos determinará los intervalos específicos para efecto terapéutico óptimo.

Se pueden distribuir o administrar vectores usando vehículos de distribución génica. El vehículo de distribución génica puede ser de origen viral o no viral (ver en general referencia 107 a 110).

Los vectores de base viral para la distribución de un ácido nucleico deseado y para la expresión en una célula deseada son bien conocidos en la técnica. Los vehículos de base viral de ejemplo incluyen, pero no se limitan a retrovirus recombinantes (por ejemplo, referencia 111 a 121), vectores basados en alfavirus (vectores de virus Sindbis, virus forestal Semliki (ATCC VR-67; ATCC VR-1247), virus de Rio Ross (ATCC VR-373; ATCC VR-1246) y virus de encefalitis equina Venezolana (ATCC VR-923; ATCC VR-1250; ATCC VR 1249; ATCC VR-532); también se pueden usar

000066

híbridos o quimeras de estos virus), vectores de virus de viruela (por ejemplo vaccinia, viruela de aves de corral, viruela de canario, vaccinia Ankara modificado, etc.), vectores de adenovirus, y vectores de virus adeno-asociado (AAV) (ver por ejemplo referencia 122 a 127). También se puede emplear la administración de ADN enlazado a adenovirus aniquilado [128].

También se pueden emplear métodos y vehículos de distribución no viral, que incluyen, pero no se limitan a, ADN condensado, policationico enlazado o no enlazado a adenovirus aniquilado solo [por ejemplo 128], ADN enlazado a ligando [129], células de vehículos de distribución de células eucarióticas [por ejemplo referencia 130 a 134] y neutralización de carga nucleica o fusión con membranas celulares. También se puede emplear ADN desnudo. Los métodos de introducción de ADN desnudo de ejemplo se describen en la referencia 135 y 136. Los liposomas (por ejemplo, inmunoliposomas) que pueden actuar como vehículos de administración génica se describen en las referencias 137 a 141. Los planteamientos adicionales se describen en las referencias 142 y 143.

La administración no viral adicional adecuada para el uso incluye sistemas de administración o distribución mecánica tal como el planteamiento descrito en la referencia 143. Además, la secuencia codificadora y el producto de expresión de esta se pueden distribuir a través de depósito de materiales de hidrogel fotopolimerizado o uso de radiación ionizante [por ejemplo referencia 144 y 135]. Otros métodos convencionales para administración o distribución génica que se pueden usar para la distribución o administración de la secuencia codificadora incluyen, por ejemplo, el uso de pistola de partículas de transferencia génica, portátil [146] o el uso de radiación

000359

ionizante para activar genes transferidos [144 y 145].

La distribución de ADN usando micropartículas de PLG {poli(láctido-co-glicólido)} es un método particularmente preferido, por ejemplo, por adsorción a las micropartículas, que se tratan opcionalmente para tener una superficie negativamente cargada (por ejemplo tratada con SDS) o una superficie positivamente cargada (por ejemplo tratada con un detergente catiónico, tal como CTAB).

Métodos de tratamiento, y administración de la vacuna

La invención también proporciona un método para formular una respuesta inmunitaria en un mamífero que comprende el paso de administrar una cantidad efectiva de una composición inmunogénica de la invención. La respuesta inmunitaria es preferentemente protectora y comprende preferentemente anticuerpos y/o inmunidad mediada por células. El método puede formular una respuesta de refuerzo.

La invención también proporciona al menos dos diferentes clados de RrgB para uso combinado como un medicamento, por ejemplo, para el uso en la formulación de una respuesta inmunitaria en un mamífero.

La invención también proporciona el uso de al menos dos diferentes clados de RrgB en la elaboración de un medicamento para formular una respuesta inmunitaria en un mamífero.

Al formular una respuesta inmunitaria en el mamífero por estos usos y métodos, el mamífero se puede proteger contra enfermedad y/o infección neumocócica, por ejemplo, contra meningitis neumocócica.

La invención también proporciona un dispositivo de distribución o administración pre-relleno con una composición inmunogénica de la invención.

000353

El mamífero es preferentemente un humano. Donde la vacuna es para uso profiláctico, el humano es preferentemente un niño (por ejemplo un niño que empieza a andar o un infante) o un adolescente; donde la vacuna es para uso terapéutico, el humano es preferentemente un adolescente o un adulto. Una vacuna propuesta para niños también se puede administrar a adultos, por ejemplo, para valorar la seguridad, dosis, inmunogenicidad, etc.

Una manera para verificar la eficiencia del tratamiento terapéutico comprende monitorizar la infección neumocócica después de la administración de las composiciones de la invención. Una manera para verificar la eficiencia del tratamiento profiláctico comprende probar los sueros de post-inmunización en pruebas normales; por ejemplo, los sueros se pueden probar en un ensayo de aniquilación opsonofagocítica (OPKA), con la capacidad para opsonisar bacterias que indica eficiencia protectora. Otra manera para verificar la eficiencia del tratamiento profiláctico comprende la estimulación de post-inmunización en un modelo de animal de infección neumocócica, por ejemplo, cobayos o ratones. Este modelo se describe en la referencia 147. Otra manera para valorar la inmunogenicidad de las composiciones de la presente invención es expresar los polipéptidos de forma recombinante para examinar sueros de pacientes o secreciones mucosas por inmunotransferencia y/o microarreglos. Una reacción positiva entre el polipéptido y la muestra del paciente indica que el paciente ha montado una respuesta inmunitaria al polipéptido en cuestión. Este método también se puede usar para identificar antígenos inmunodominantes y/o epítomos dentro de antígenos.

Las composiciones de la invención se administrarán en general directamente a un paciente. La distribución directa se

000060

puede lograr por inyección parenteral (por ejemplo, de forma subcutánea, intraperitonealmente, intravenosamente, intramuscularmente, o al espacio intersticial de un tejido), de forma mucosa, tal como por administración rectal, oral (por ejemplo, tableta, aspersion), vaginal, tópica, transdérmica o transcutánea, intranasal, ocular, aural, pulmonar u otra administración mucosa.

La invención se puede usar para producir inmunidad sistémica y/o mucosa, preferentemente para producir una inmunidad mucosa y/o sistémica mejorada.

De manera preferente, la inmunidad mucosa y/o sistémica mejorada se refleja en una respuesta inmunitaria de TH1 y/o TH2 mejorada. De manera preferente, la respuesta inmunitaria mejorada incluye un incremento en la producción de IgG1 y/o IgG2a y/o IgA.

La dosis puede ser por un programa de dosis individual o un programa de múltiples dosis. Se pueden usar múltiples dosis en un programa de inmunización primaria y/o en un programa de inmunización de refuerzo. En un programa de múltiples dosis, las varias dosis se pueden dar por la misma o diferente ruta, por ejemplo, un refuerzo mucoso y cebadura parenteral, un refuerzo parenteral y cebadura mucosa, etc. Típicamente se administrarán múltiples dosis con al menos una semana de separación (por ejemplo aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 8 semanas, aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 16 semanas, etc.). En una modalidad, se pueden administrar múltiples dosis aproximadamente 6 semanas, 10 semanas y 14 semanas después del nacimiento, por ejemplo a una edad de 6 semanas, 10 semanas y 14 semanas, como se use frecuentemente en el Programa Extendido e

000070

Inmunización de la Organización Mundial de la Salud ("EPI"). En una modalidad alternativa, se administran dos dosis primarias con aproximadamente dos meses de separación, por ejemplo aproximadamente 7, 8 o 9 semanas de separación, seguido por una o más dosis de refuerzo aproximadamente 6 meses a 1 año después de la segunda dosis primaria, por ejemplo aproximadamente 6, 8, 10 o 12 meses después de la segunda dosis primaria. En una modalidad adicional, se administran tres dosis primarias con aproximadamente dos meses de separación, por ejemplo aproximadamente 7, 8 o 9 semanas de separación, seguido por una o más dosis de refuerzo aproximadamente 6 meses a 1 año después de la tercera dosis primaria, por ejemplo, aproximadamente 6, 8, 10, o 12 meses después de la tercera dosis primaria.

Las vacunas preparadas de acuerdo a la invención se pueden usar para tratar tanto en niños como adultos. De esta manera, un paciente humano puede ser de menos de 1 año de edad, de menos de 5 años de edad, de 1-5 años de edad, de 5-15 años de edad, de 15-55 años de edad, o al menos 55 años de edad. Los pacientes preferidos para recibir las vacunas son las de edad avanzada (por ejemplo ≥ 50 años de edad, ≥ 60 años de edad, y de manera preferente ≥ 65 años), los jóvenes (por ejemplo ≤ 5 años de edad), pacientes hospitalizados, trabajadores de cuidado de la salud, personal militar y de servicio armado, mujeres embarazadas, los pacientes crónicamente enfermos o inmunodeficientes. Las vacunas no son adecuadas solo para estos grupos, sin embargo, y se pueden usar de manera más general en una población.

Las vacunas producidas por la invención se pueden administrar a pacientes sustancialmente al mismo tiempo como (por ejemplo durante la misma consulta médica o visita médica a un

000071

profesional de cuidado de la salud o un centro de vacunación) otras vacunas, por ejemplo en sustancialmente el mismo momento como una vacuna de sarampión, una vacuna de paperas, una vacuna de rubeola, una vacuna de MMR, una vacuna de varicela, una vacuna de MMRV, una vacuna de difteria, una vacuna de tétanos, una
 5 vacuna de pertussis, una vacuna de DTP, una vacuna de H. influenza tipo b conjugada, una vacuna de polivirus inactivado, una vacuna de virus de hepatitis B, una vacuna de conjugado meningococal (tal como una vacuna tetravalente A-C-W135-Y), una
 10 vacuna de virus sincitial respiratorio, etc.

Combinaciones

Una composición útil para inmunización comprende al menos dos clados de RrgB, ya sea como un polipéptido híbrido o como polipéptidos separados. Además, una composición puede incluir: (i) uno o más polipéptidos adicionales que producen respuestas de anticuerpo contra proteínas neumocócicas, particularmente contra proteínas neumocócicas diferentes de RrgB; (ii) un sacárido capsular de neumococcus; y/o (iii) uno o más inmunógenos adicionales que producen respuestas de anticuerpo que reconocen epítomos en organismos no neumocócicos. Como se detalla anteriormente, las composiciones de la invención que comprenden combinaciones tal como estas pueden comprender opcionalmente uno o más adyuvantes, por ejemplo, dos o más adyuvantes. Los
 15 adyuvantes adecuados incluyen sales minerales tales como sales de aluminio, y emulsiones de escualeno-agua tal como MF59.

Combinaciones con antígenos adicionales de polipéptido [148]

Los polipéptidos de RrgB de uno o más clados se pueden combinar con uno o más (es decir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,
 20 11, 12, o los 13) antígenos de polipéptidos seleccionados del grupo que consiste de: (1) un antígeno spr0057; (2) un antígeno

000072

spr0565; (3) un antígeno spr1098; (4) un antígeno spr1416; (5) un antígeno spr1418; (6) un antígeno spr0867; (7) un antígeno spr1431; (8) un antígeno spr1739; (9) un antígeno spr2021; (10) un antígeno spr0096; (11) un antígeno spr1707; (12) un antígeno spr1875; y/o (13) un antígeno spr0884.

De manera similar, los polipéptidos de RrgB de uno o más clados se pueden combinar con uno o más (es decir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o todos los 20) antígenos de polipéptido seleccionado del grupo que consiste de: (1) ClpP; (2) LytA; (3) PhtA; (4) PhtB; (5) PhtD; (6) PhtE; (7) ZmpB; (8) CbpD; (9) CbpG; (10) PvaA; (11) CPL1; (12) PspC; (13) PspA; (14) PsaA; (15) PrtA; (16) Sp133; (17) PiaA; (18) PiuA; (19) CbiO; y/o (20) proteína ribosómica S8 30S.

Estos antígenos adicionales se pueden adicionar como polipéptido separados. Como una alternativa, se pueden adicionar como híbridos, por ejemplo, un híbrido spr0057-spr0096 o un híbrido spr0096-spr2021, un híbrido spr0565-PhtD, etc. Como una alternativa adicional, se pueden fusionar a una secuencia de polipéptido de RrgB para proporcionar un polipéptido híbrido, por ejemplo un híbrido RrgB-spr0057.

Por ejemplo, un polipéptido quimérico de RrgB que incluye dos o tres clados de RrgB se puede combinar con: (a) una mezcla de spr0057, spr0096 y spr2021; (b) una mezcla de spr0057, spr0565 y spr2021; (c) una mezcla de spr0057, spr0096 y spr0565; (d) una mezcla de spr0057, spr0096, spr0565 y spr2021; (e) una mezcla de spr1418, spr0884 y spr0096; (f) una mezcla de spr1418, spr0884 y spr2021; (g) una mezcla de spr1418, spr0884, spr0096 y spr2021; (h) una mezcla de spr0884, spr1416 y spr0057; (h) una mezcla de spr0884, spr1416 y spr0096; (h) una mezcla de spr0884, spr1416, spr0057 y spr0096; o (i) una mezcla de spr1418, spr1431

000073

y spr0565. Donde estas mezclas incluyen tanto spr0057 como spr0096, se puede usar una proteína híbrida que comprende por ejemplo SEQ ID NO: 82 (ver SEQ ID NO: 200 de la referencia 148) o que comprende SEQ ID NO: 83. Cuando estas mezclas incluyen tanto spr0096 como spr2021, se puede usar una proteína híbrida que comprende por ejemplo SEQ ID NO: 84 (ver SEQ ID NO: 205 de la referencia 148).

En un ejemplo adicional, un polipéptido quimérico de RrgB que incluye dos a tres clados de RrgB se puede combinar con un inmunógeno neucócido que comprende un antígeno spr2021 (también referido como SP2216), un antígeno SP1732 y opcionalmente un antígeno PsaA. Un inmunógeno neumocócico adecuado de esta clase es el inmunógeno descrito en la referencia 159 que comprende los antígenos "SP2216-1" (SEQ ID NO: 1 en la referencia 159; SEQ ID NO: 97 de la presente), "SP1732-3" (SEQ ID NO: 2 en la referencia 159; SEQ ID NO: 98 de la presente) y, opcionalmente, PsaA (SEQ ID NO: 3 en la referencia 159; SEQ ID NO: 99 de la presente). Los polipéptidos que comprenden fragmentos inmunogénicos de estas SEQ ID NOs se pueden usar en lugar de la SEQ ID Nos descritas actuales, que comprenden por ejemplo al menos un fragmento inmunogénico de cada una de SEQ ID NOs 97 y 98. También se pueden usar polipéptidos que comprenden las variantes de spr2021 (SP2216), SP1732 y opcionalmente PsaA en lugar de las SEQ ID NOs descritas actuales que comprenden por ejemplo al menos una variante de cada una de SEQ ID NOs 97 y 98. Los ejemplos de esta combinación incluyen la combinación de un inmunógeno neumocócico como se describe en la referencia 159 con un polipéptido quimérico de RrgB que comprende la quimera II-I-III (por ejemplo SEQ ID NO: 21) o la quimera III-II-I (por ejemplo SEQ ID NO: 15) como se detalla más adelante. Los antígenos

000074

adicionales se pueden adicionar como polipéptidos separados. Como una alternativa, se pueden adicionar como híbridos, por ejemplo, un híbrido spr2021-SP1732 o un híbrido spr2021-SP1732-PsaA. Como una alternativa adicional, se pueden fusionar a una secuencia de polipéptido de RrgB, por ejemplo un polipéptido de RrgB quimérico, para proporcionar un polipéptido híbrido, por ejemplo, un híbrido RrgB-spr2021-SP1732. Como se detalla anteriormente, las composiciones de la invención que comprenden combinaciones tal como estas pueden comprender opcionalmente uno o más adyuvantes. Los adyuvantes adecuados incluyen sales minerales tal como sales de aluminio, y emulsiones de escualeno-agua tal como MF59.

Cualquiera de estas combinaciones también puede incluir uno o más sacáridos capsulares neumocócicos, que se conjugarán típicamente a proteínas portadoras. La información adicional a cerca de estos sacáridos y de esta conjugación, se proporcionan a continuación.

La secuencia original "spr0057" se anotó en la en la referencia 149 como "precursor de Beta-N-acetil-hexosaminidasa (ver GI:15902101). Para estos propósitos, la secuencia de aminoácidos de spr0057 de longitud completa como se encuentra en la cepa R6 se da como SEQ ID NO: 23 de la presente. Los polipéptidos spr0057 preferidos para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 23; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos "n" aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 23, en donde "n" es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de

000075

spr0057 incluyen variantes de SEQ ID NO: 23. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 23. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 23 en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 23. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Un fragmento adecuado es SEQ ID NO: 38, que omite el péptido guía natural y las secuencias de reconocimiento de sortasa. Otro fragmento adecuado es SEQ ID NO: 24, que tiene truncamientos N-terminales y C-terminales. La SEQ ID NO: 27 es una variante de SEQ ID NO: 24 en base a un diferente cepa tipo silvestre y es una secuencia spr0057 útil para el uso con la invención.

La secuencia original "spr0565" se anotó en la referencia 149 como "precursor de beta-galactosidasa" (ver GI:15902609). Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos de spr0565 de longitud completa como se encuentra en la cepa R6 se da como SEQ ID NO: 25 de la presente. Los polipéptidos de spr0565 preferidos para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 25; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos "n" aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 25, en donde "n" es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de spr0565 incluyen variantes de SEQ ID NO: 25 (por ejemplo SEQ ID NO: 45; ver posteriormente). Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 25. Otros fragmentos

000076

preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 25 en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 25. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Un fragmento adecuado es SEQ ID NO: 42, que omite el péptido guía natural y secuencias de reconocimiento de sortasa. Otros fragmentos adecuados son SEQ ID NOS: 43 y 44. Estas versiones acortadas de spr0565 son particularmente útiles debido a que el polipéptido natural es muy largo (>2000 aa).

Una forma variante de spr0565 es SEQ ID NO: 45 de la presente. El uso de esta forma variante para inmunización se reporta en la referencia 150 (SEQ ID NO: 178 de la presente). Los polipéptidos de spr0565 útiles comprenden de esta manera una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 45; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos "n" aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 45, en donde "n" es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estos polipéptidos incluyen variantes de SEQ ID NO: 45. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 45. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 45 en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 45. Otros fragmentos omiten uno más dominios de proteína. Los fragmentos inmunogénicos

000377

de SEQ ID NO: 45 se identifican en la tabla 1 de la referencia 150.

La secuencia original "spr1098" se anotó en la referencia 149 como "Sortasa" (ver GI:15903141). Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos de spr1098 de longitud completa como se encuentra en la cepa R6 se da como SEQ ID NO: 26 de la presente. Los polipéptidos de spr1098 preferidos para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 26; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos "n" aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 26, en donde "n" es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de spr1098 incluyen variantes de SEQ ID NO: 26. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 26. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 26 en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 26. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Un fragmento adecuado es SEQ ID NO: 46, que omite la secuencia de péptido guía natural.

La secuencia original "spr1416" se anotó en la referencia 149 como "proteína hipotética" (ver GI:15903459). Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos de spr1416 de longitud completa como se encuentra en la cepa R6 se da como SEQ ID NO: 28 de la presente. Los polipéptidos de spr1416 preferidos para el uso con la invención comprende una secuencia

000078

de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 28; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos "n" aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 28, donde "n" es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de sprl416 incluyen variantes de SEQ ID NO: 28. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 28. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 28 en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 28. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

La secuencia original "sprl418" se anotó en la referencia 149 como "proteína hipotética" (ver GI:15903461). Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos de sprl418 de longitud completa como se encuentra en la cepa R6 se da como SEQ ID NO: 29 de la presente. Los polipéptidos de sprl418 preferidos para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 29; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos "n" aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 29, en donde "n" es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas sprl418 incluyen variantes de SEQ ID NO: 29. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 29. Otros fragmentos preferidos carecen de

000078

uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 29 en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 29. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

La secuencia original "spr0867" se anotó en la referencia 149 como "Endo-beta-N-acetilglucosaminidasa" (ver GI:15902911). Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos de spr0867 de longitud completa como se encuentra en la cepa R6 se da como SEQ ID NO: 30 de la presente. Los polipéptidos de spr0867 preferidos para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 30; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos "n" aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 30, en donde "n" es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de spr0867 incluyen variantes de SEQ ID NO: 30. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 30. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 30 en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 30. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Un fragmento adecuado es SEQ ID NO: 48, que omite la secuencia de péptido guía natural.

La secuencia original "spr1431" se anotó en la

000080

referencia 149 como "1,4-beta-N-acetilmuramidasa" (ver GI:15903474). También se conoce como "LytC", y su uso para inmunización se reporta en la referencia 171. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos de spr1431 de longitud completa como se encuentra en la cepa R6 se da como SEQ ID NO: 31 de la presente. Los polipéptidos de spr1431 preferidos para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 31; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos "n" aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 31, en donde "n" es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de spr1431 incluyen variantes de SEQ ID NO: 31. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 31. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 31 en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 31. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Un fragmento adecuado es SEQ ID NO: 49, que omite la secuencia de péptido guía natural.

El polipéptido "spr1739" es pneumolisina (por ejemplo ver GI:15903781). Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos de spr1739 de longitud completa como se encuentra en la cepa R6 se da como SEQ ID NO: 32 de la presente. Los polipéptidos de spr1739 preferidos para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%,

000081

92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 32; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos "n" aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 32, en donde "n" es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de spr1739 incluyen variantes de SEQ ID NO: 32. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 32. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 32 en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 32. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Las formas mutantes de pneumolisina para uso en vacunación se conocen en la técnica [183, 151-156], y estas formas mutantes se pueden usar con la invención. Se puede lograr la destoxificación por el truncamiento C-terminal (ver por ejemplo referencia 157) por ejemplo suprimiendo 34 aminoácidos, 45 aminoácidos, 7 aminoácidos [158], etc. Las mutaciones adicionales, numeradas de acuerdo a SEQ ID NO: 32, incluyen Pro325→Leu (por ejemplo SEQ ID NO: 50) y/o Trp433→Phe (por ejemplo SEQ ID NO: 51). Estas mutaciones se pueden combinar con truncamientos C-terminales, por ejemplo para combinar una mutación Pro325→Leu con un truncamiento 7-mer (por ejemplo SEQ ID NO: 52).

La secuencia original "spr2021" se anotó en la referencia 149 como "Proteína general de estrés GSP-781" (ver GI:15904062). Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos de spr2021 de longitud completa como se encuentra en la cepa R6 se da como SEQ ID NO: 33 de la presente. Los polipéptidos de spr2021 preferidos para el uso con la invención

000082

comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 33; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos "n" aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 33, en donde "n" es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de spr2021 incluyen variantes de SEQ ID NO: 33. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 33. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 33 en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 33. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Un fragmento adecuado es SEQ ID NO: 53, que omite la secuencia de péptido guía natural. La referencia 150 anota spr2021 como una proteína segregada de 45kDa con homología a GbpB y describe su uso como un inmunógeno (SEQ ID NO: 243 de la presente; SP2216). Los fragmentos inmunogénicos de spr2021 se identifican en la tabla 1 de la referencia 150 (página 73). Otro fragmento útil de spr2021 se describe como SEQ ID NO: 1 de la referencia 159 (aminoácidos 28-278 de SEQ ID NO: 33 de la presente; este fragmento útil de spr2021 se proporciona como SEQ ID NO: 97 de la presente; SP2216-1).

La secuencia original "spr0096" se anotó en la referencia 149 como "proteína hipotética" (ver GI:15902140). Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos de spr0096 de longitud completa como se encuentra en la cepa R6 se da como SEQ ID NO: 34 de la presente. Los polipéptidos de spr0096

000083

preferidos para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 34; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos "n" aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 34, en donde "n" es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de spr0096 incluyen variantes de SEQ ID NO: 34 (por ejemplo SEQ ID NO: 54; ver posteriormente). Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 34. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 34 en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 34. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

Una forma variante de spr0096, con una inserción cerca de su C-terminal con relación a SEQ ID NO: 34, es SEQ ID NO: 54 de la presente. El uso de esta variante para inmunización se reporta en la referencia 150 (SEQ ID NO: 150 de la presente), donde se anota como una proteína de dominio LysM. De esta manera un spr0096 para el uso con la invención puede comprender una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 54; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos "n" aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 54, en donde "n" es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estos polipéptidos incluyen

000084

variantes de SEQ ID NO: 54. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 54. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 54 en tanto que retiene al menos un epítipo de SEQ ID NO: 54. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Los fragmentos inmunogénicos de SEQ ID NO: 54 se identifican en la tabla 1 de la referencia 150.

Se puede usar un polipéptido de spr0096 en la forma de un dímero, por ejemplo un homodímero.

La secuencia original "spr1707" se anotó en la referencia 149 como "proteína de unión al substrato transportador ABC - transporte de oligopéptido" (ver GI:15903749). Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos de spr1707 de longitud completa como se encuentra en la cepa R6 se da como SEQ ID NO: 36 de la presente. Los polipéptidos de spr1707 preferidos para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 36; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos "n" aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 36, en donde "n" es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de spr1707 incluyen variantes de SEQ ID NO: 36 (por ejemplo SEQ ID NO: 55; ver posteriormente). Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 36. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20,

000085

25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 36 en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 36. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

Una forma variante de spr1707, que difiere de SEQ ID NO: 14 por 4 aminoácidos, es SEQ ID NO: 55 de la presente. El uso de SEQ ID NO: 55 para inmunización se reporta en la referencia 150 (SEQ ID NO: 220 de la presente). De esta manera, un polipéptido de spr1707 para el uso con la invención puede comprender una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 55; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos "n" aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 55, en donde "n" es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estos polipéptidos incluyen variantes de SEQ ID NO: 55. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 55. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 55 en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 55. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Los fragmentos inmunogénicos de SEQ ID NO: 55 se identifican en la tabla 1 de la referencia 150.

La secuencia original "spr1875" se anotó en la referencia 149 como "proteína hipotética" (ver GI:15903916). Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos de spr1875

000086

de longitud completa como se encuentra en la cepa R6 se da como SEQ ID NO: 35 de la presente. Los polipéptidos spr1875 preferidos para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 35; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos "n" aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 35, en donde "n" es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de spr1875 incluyen variantes de SEQ ID NO: 35. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 35. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 35 en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 35. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

La proteína "spr0884" es una peptidilprolil-isomerasa, también conocida como proteína de maduración de proteasa. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos de spr0884 de longitud completa es SEQ ID NO: 37 de la presente. Los polipéptidos de spr0884 preferidos para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 37; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos "n" aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 37, en donde "n" es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de

000087

spr0884 incluyen variantes de SEQ ID NO: 37. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 37. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 37 en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 37. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Un fragmento adecuado es SEQ ID NO: 56, que omite la secuencia de péptido guía natural. El uso de spr0884 para inmunización se reporta en la referencia 160.

ClpP es la subunidad proteolítica de proteasa Clp dependiente de ATP. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos de ClpP de longitud completa SEQ ID NO: 58 en la presente. En el genoma R6, ClpP es spr0656 [149]. Los polipéptidos de ClpP preferidos para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 58, y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 58, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de ClpP incluyen variantes de SEQ ID NO: 58. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 58. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 58, en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 58. Otros

000088

fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de ClpP para inmunización se reporta en las referencias 161 y 162. Se puede usar de manera ventajosa en combinación con PspA y PsaA y/o PspC [161].

5 LytA es la N-acetilmuramoil-L-alanina-amidasa (autolisina). Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos de LytA de longitud completa es SEQ ID NO: 59 en la presente. En el genoma R6, LytA es spr1754 [149]. Los polipéptidos de LytA preferidos para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más
10 de identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 59 y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 59, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de LytA incluyen variantes de SEQ ID NO: 59 (por ejemplo, GI:18568354). Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 59. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 59, en tanto que retiene al menos un
15 epítipo de SEQ ID NO: 59. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de LytA para inmunización se reporta en la referencia 163, particularmente en una forma que comprende el dominio de unión a colina de LytA fusionado a un epítipo auxiliar T promiscuo heterólogo.

20 PhtA es la proteína A de tríada de histidina neumocócica. Para propósitos de referencia, la secuencia de

000099

aminoácidos del precursor de PhtA de longitud completa es SEQ ID NO: 60 en la presente. En el genoma R6, PhtA es spr1061 [149]. Los polipéptidos de PhtA preferidos para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 60, y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 60, en donde 'n' es de 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de PhtA incluyen variantes de SEQ ID NO: 60. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 60. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 60, en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 60. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de PhtA para inmunización se reporta en las referencias 164 y 165.

PhtB es la proteína B de tríada de histidina neumocócica. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos del precursor de PhtB de longitud completa es SEQ ID NO: 61 en la presente. Xaa en el residuo 578 puede ser lisina.

Los polipéptidos de PhtB preferidos para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 61, y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 61, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50,

000090

60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de PhtB incluyen variantes de SEQ ID NO: 61. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 61. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 61, en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 61. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de PhtB para inmunización se reporta en las referencias 164, 165 y 166.

PhtD es la proteína D de tríada de histidina neumocócica. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos del precursor de PhtD de longitud completa es SEQ ID NO: 62 en la presente. En el genoma R6, PhtD es spr0907 [149]. Los polipéptidos de PhtD preferidos para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 62, y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 62, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de PhtD incluyen variantes de SEQ ID NO: 62. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 62. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 62, en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 62. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de PhtD

000091

para inmunización se reporta en las referencias 164, 165 y 167.

PhtE es la proteína E de tríada de histidina neumocócica. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos del precursor de PhtE de longitud completa es SEQ ID NO: 63 en la presente. En el genoma R6, PhtE es spr0908 [149].

5 Los polipéptidos de PhtE preferidos para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a la SEQ ID NO: 63, y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n'

10 aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 63, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de PhtE incluyen variantes de SEQ ID NO: 63. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 63. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 63, en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 63. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de PhtE para inmunización se reporta en las referencias 164 y 165.

ZmpB es la metaloproteasa de zinc. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos de ZmpB de longitud completa es SEQ ID NO: 64 en la presente. En el genoma R6, ZmpB es spr0581 [149]. Los polipéptidos ZmpB preferidos para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 64, y/o (b) que comprende un fragmento de al

000092

menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 64, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de ZmpB incluyen variantes de SEQ ID NO: 64. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 64. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 64, en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 64. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

CbpD es la proteína D de unión a Colina. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos de CbpD de longitud completa es SEQ ID NO: 65 en la presente. En el genoma R6, CbpD es spr2006 [149]. Los polipéptidos de CbpD preferidos para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 65; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 65, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de CbpD incluyen variantes de SEQ ID NO: 65 (por ejemplo, SEQ ID NO: 66, ver posteriormente). Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 65. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 65, en tanto que retienen al menos un epítipo de

000093

SEQ ID NO: 65. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de CbpD para inmunización se reporta en la referencia 171.

5 Una variante de SEQ ID NO: 65 es SEQ ID NO: 66 en la presente. El uso de SEQ ID NO: 66 para inmunización se reporta en la referencia 150 (SEQ ID NO: 241 en la presente). De esta manera, un polipéptido de CbpD para el uso con la invención puede comprender una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91% , 10 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 66, y/o (b) que comprende un fragmento de al menos "n" aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 66, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de CbpD incluyen variantes de SEQ ID NO: 66. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 66. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 66, en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 66. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Los fragmentos inmunogénicos de SEQ ID NO: 66 se identifican en la tabla 1 de la 15 referencia 150.

CbpG es la proteína G de unión a colina. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos de CbpG de longitud completa es SEQ ID NO: 67 en la presente. En el genoma R6, CbpG es spr0350 [149]. Los polipéptidos preferidos CbpG para 20 el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%

000034

75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 67, y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 67, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de CbpG incluyen variantes de SEQ ID NO: 67. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 67. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 67, en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 67. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de CbpG para inmunización se reporta en la referencia 171.

PvaA (antígeno A de vacuna neumocócica de *Streptococcus pneumoniae*) también se conoce como SP101. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos de PvaA de longitud completa es SEQ ID NO: 68 en la presente. En el genoma R6, PvaA es spr0930 [149]. Los polipéptidos de PvaA preferidos para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 68, y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 68, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de PvaA incluyen variantes de SEQ ID NO: 68. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 68. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del

000095

C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 68, en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 68. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de PvaA para inmunización se reporta en las referencias 168 y 169.

CPL1 es la lisozima de fago CP1 neumocócica. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos de CPL1 de longitud completa es SEQ ID NO: 69 en la presente. Los polipéptidos de CPL1 preferidos para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 69; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 69, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de CPL1 incluyen variantes de SEQ ID NO: 69. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 69. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 69, en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 69. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de CPL1 para inmunización se reporta en la referencia 163, particularmente en una forma que comprende el dominio de unión a colina de CPL1 fusionado a un epítipo auxiliar T promiscuo heterólogo.

PspC es la proteína C de superficie neumocócica [170] y también se conoce como proteína A de unión a colina (CbpA). Su

000096

uso para inmunización se reporta en las referencias 168 y 171. En la cepa R6 es spr1995 y, por referencia, la secuencia de aminoácidos de spr1995 de longitud completa es SEQ ID NO: 57 en la presente. Los polipéptidos preferidos de PspC para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que
5 tiene 60% o más de identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 57, y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEC ID NO: 57, en donde 'n'
10 es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de spr1995 incluyen variantes de SEQ ID NO: 57 (por ejemplo, SEQ ID NO: 71, ver posteriormente). Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 57. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 57, en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 57. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

Una variante de PspC se conoce como "Hic". Es similar a PspC, como se muestra en la Figura 1 de la referencia 172, donde se reporta que se une al factor H (fH). Para propósitos de
15 referencia, la secuencia de aminoácidos de Hic de longitud completa es en la presente SEQ ID NO: 71. Se puede usar una proteína de Hic con la invención, además de o en lugar de un polipéptido de PspC. Los polipéptidos preferidos de Hic para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a)
20 que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%,

000097

99.5% o más) a SEQ ID NO: 71, y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 71, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de Hic incluyen variantes de SEQ ID NO: 71. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 71. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 71, en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 71. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. PspC y/o Hic se pueden usar de manera ventajosa en combinación con PspA y/o PsaA.

PspA es la proteína A de superficie neumocócica. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos de PspA de longitud completa es SEQ ID NO: 72 en la presente. En el genoma R6, PspA es spr0121 [149]. Los polipéptidos de PspA preferidos para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 72, y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 72, en donde 'n' es de 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de PspA incluyen variantes de SEQ ID NO: 72. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 72. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por

000098

ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 72, en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 72. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de PspA para inmunización se reporta, *inter alia*, en la referencia 173. Se puede administrar

PsaA es la adhesina de superficie neumocócica. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos de PsaA de longitud completa es SEQ ID NO: 73 en la presente. Los polipéptidos de PsaA preferidos para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 73, y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 73, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de PsaA incluyen variantes de SEQ ID NO: 73. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 73. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 73, en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 73. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. Un fragmento útil de PsaA se describe como SEQ ID NO: 3, en la referencia 159 (que corresponde a los aminoácidos 21-309 de SEQ ID NO: 73 en la presente; este fragmento útil de PsaA se proporciona en la presente como SEQ ID No.99). El uso de PsaA para inmunización se reporta en la referencia 174. Se puede usar en combinación con

000000

PspA y/o PspC.

PrtA es la serina proteinasa asociada a pared celular. También se conoce como spl28 y spl30, y está en una serina-proteasa tipo subtilisina. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos del precursor de PrtA de longitud completa es en la presente SEQ ID NO: 74. En el genoma R6, PrtA es spr0561 [149]. Los polipéptidos preferidos de PrtA para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 74, y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 74, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de PrtA incluyen variantes de SEQ ID NO: 74. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 74. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 74, en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 74. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de PrtA para inmunización se reporta en las referencias 175 y 176, y también en referencia 168.

Sp133 es un antígeno neumocócico conservado. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos de Sp133 de longitud completa es SEQ ID NO: 75 en la presente. En el genoma R6, Sp133 es spr0931 [149]. Los polipéptidos preferidos de Sp133 para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo

000100

60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 75, y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 75, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de Sp133 incluyen variantes de SEQ ID NO: 75. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 75. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 75, en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 75. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de Sp133 para inmunización se reporta en la referencia 177.

PiaA es la permeasa de membrana comprendida en la adquisición de hierro por neumococos. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos de PiaA de longitud completa es SEQ ID NO: 76 en la presente. En el genoma R6, PiaA es spr0935 [149]. Los polipéptidos preferidos de PiaA para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 76; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 76, en donde 'n' es de 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de PiaA incluyen variantes de SEQ ID NO: 76. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 76. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos

000101

(por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 76, en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 76. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de PiaA para inmunización se reporta en las referencias 178, 179 y 180, particularmente en combinación con PiuA.

PiuA es la proteína de unión a sustrato transportador ABC para transporte de hierro férrico. También se conoce FatB. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos de PiuA de longitud completa es SEQ ID NO: 77 en la presente. En el genoma R6, PiuA es spr1687 [149]. Los polipéptidos preferidos de PiuA para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 77, y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 77, en donde 'n' es de 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de PiuA incluyen variantes de SEQ ID NO: 77. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 77. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 77, en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 77. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína. El uso de PiuA para inmunización se reporta en las referencias 178 a 180, particularmente en combinación con PiaA.

000102

CbiO se anota como una subunidad de unión a ATP de transportador de cobalto. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos de CbiO de longitud completa es SEQ ID NO: 78 en la presente. En el genoma R6, CbiO es spr2025 [149]. El uso de CbiO para inmunización se reporta en la referencia 181 ('ID2' en la presente). Los polipéptidos preferidos de CbiO para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 78; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 78, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de CbiO incluyen variantes de SEQ ID NO: 78. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 78. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 78, en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 78. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos de la proteína S8 ribosómica 30S es en la presente SEQ ID NO: 79. En el genoma R6 la subunidad S8 es spr0203 [149]. Los polipéptidos preferidos de S8 para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 79; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 79, en donde 'n' es 7 o

000103

más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de S8 incluyen variantes de SEQ ID NO: 79. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 79. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 79, en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 79. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

SP1732 es una serina/treonina cinasa asociada a membrana, StkP. La secuencia de SP1732, que comprende 659 aminoácidos, se identifica en la referencia 150, como SEQ ID NO: 214. Un fragmento de ejemplo de esta secuencia, referido como "SP 1732-3", se identifica en la referencia 159 como SEQ ID NO: 2. Para propósitos de referencia, la secuencia de aminoácidos de SP 1732-3 se proporciona como SEQ ID NO: 98 en la presente. Los polipéptidos preferidos de SP1732 para el uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene 60% o más de identidad (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% o más) a SEQ ID NO: 98, y/o (b) que comprende un fragmento de al menos 'n' aminoácidos consecutivos de SEQ ID NO: 98, en donde 'n' es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Estas proteínas de SP1732 incluyen variantes de SEQ ID NO: 98. Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de SEQ ID NO: 98. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6,

000104

7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de SEQ ID NO: 98, en tanto que retienen al menos un epítipo de SEQ ID NO: 98. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína.

Combinaciones con sacáridos neumocócicos

5 Los polipéptidos de RrgB de uno o más clados se pueden combinar con uno o más sacáridos capsulares neumocócicos, que se conjugarán típicamente a proteínas portadoras. De esta manera, la invención proporciona una composición inmunogénica que comprende una combinación de:

10 (1) una combinación de al menos dos clados de RrgB como se analiza anteriormente, como una mezcla o como un híbrido; y

(2) uno o más sacáridos capsulares neumocócicos.

Un sacárido usado en el componente (2) de esta combinación está idealmente presente como un conjugado que comprende una porción de sacárido y una porción de proteína portadora. La porción portada en el conjugado puede ser un polipéptido individual de RrgB, un polipéptido híbrido de RrgB, un polipéptido neumocócico no de RrgB, o un polipéptido no neumocócico.

El sacárido es del sacárido capsular de un neumococo. El sacárido puede ser un polisacárido que tiene el tamaño que surge durante la purificación del sacárido de las bacterias, o puede ser un oligosacárido logrado por fragmentación de este
15 polisacárido. En el producto PREVNAR^{MR} 7-valente, por ejemplo, están presentes 6 de los sacáridos como polisacáridos intactos, en tanto que uno (el serotipo 18C) está presenta como un oligosacárido.

Una composición puede incluir un sacárido capsular de
20 uno o más de los siguientes serotipos neumocócicos: 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A,

000105

19F, 20, 22F, 23F y/o 33F. Una composición puede incluir múltiples serotipos por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o más serotipos. En técnica ya se conocen combinaciones conjugadas 7-valentes, 9-valentes, 10-valentes, 11-valentes y 13-valentes, como es una
 5 combinación no conjugada 23-valente.

Por ejemplo, una combinación 10-valente puede incluir sacárido de los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. Una combinación 11-valente puede incluir además sacárido del
 10 serotipo 3. Una combinación 12-valente puede adicionar a la mezcla 10-valente: serotipos 6A y 19A, 6A y 22F, 19A y 22F, 6A y 15B, 19A y 15B; r 22F y 15B; Una combinación 13-valente puede adicionar a la mezcla 11-valente: serotipos 19A y 22F; 8 y 12F; 8 y 15B; 8 y 19a; 8 y 22F; 12F y 15B; 12F y 19a; 12F y 22F; 15B y 19a; 15B y 22F etcétera. Una combinación útil 13-valente incluye sacárido capsular de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19, 19F y 23F. Si los sacáridos se encierran entonces se prefiere incluir 1, 2 o 3 de los serotipos 1, 5 y 14.

Una proteína portadora en un conjugado puede ser o no uno de los antígenos de RrgB de (1). Si no es un antígeno de RrgB en cambio puede ser un diferente antígeno neumocócico tal como spr0057, spr0096 y spr2021, etcétera, o pneumolisina [182] o sus derivados no tóxicos [183], o la proteína de superficie
 15 neumocócica PspA [184]. En algunas modalidades, aunque, el portador no es un antígeno neumocócico, y puede ser por ejemplo, una toxina o toxoide bacteriano. Las proteínas portadoras típicas son difteria o toxoides de tétanos o mutantes de estos. El mutante de toxina de diftérica CRM₁₉₇ [185] es útil, y es el
 20 portador en el producto PREVNAR^{MR}. Otras proteínas portadoras adecuadas incluyen complejo de proteína de membrana exterior de

000106

N.meningitidis [186], péptidos sintéticos [187,188], proteínas de choque térmico [189,190], proteínas pertussis [191,192], citocinas [193], linfoquinas [193], hormonas [193], factores de crecimiento [193], proteínas artificiales que comprende múltiples epítomos de células T CD4+ humanas de varios antígenos derivados de patógenos [194] tal N19 [195], proteína D de *H.influenzae* [196,198], proteínas de captación de hierro [199], toxina A o B de *C. difficile* [200], exoproteína A de *P. aeruginosa* recombinante (rEPA) [201], etcétera.

Donde una composición incluya más de un conjugado, cada conjugado puede usar la misma proteína portadora o una diferente proteína portadora. La referencia 202 describe ventajas potenciales cuando se usan diferentes proteínas portadoras en vacunas conjugadas neumocócicas multivalentes.

En algunas modalidades, un conjugado individual puede tener sacáridos de múltiples serotipos [203]. Usualmente, sin embargo, cada conjugado incluirá el sacárido de un serotipo individual.

Los conjugados pueden tener portador en exceso (p/p) o sacárido en exceso (p/p). En algunas modalidades, un conjugado puede incluir pesos iguales de cada uno.

La molécula portadora se puede conjugar covalentemente al portador directamente o mediante un enlazador. Los enlaces directos a la proteína se pueden lograr, por ejemplo, por aminación reductiva entre el sacárido y el portador, como se describe en, por ejemplo, la referencia 204 y 205. El sacárido se puede necesitar activar primero, por ejemplo, por oxidación. Los enlaces mediante un grupo enlazador se pueden hacer usando cualquier procedimiento conocido, por ejemplo, los procedimientos descritos en las referencias 206 y 207. Un tipo preferido de

000107

enlace es un enlazador de ácido adípico, que se forma al acoplar un grupo $-NH_2$ libre (por ejemplo introducido a un glucano por aminación) con ácido adípico (usando, por ejemplo, activación de diamina), y luego acoplando una proteína al compuesto intermedio resultante de sacárido-ácido adípico [208, 209]. Otro tipo preferido de enlace es un enlazador de carbonilo, que se puede formar por reacción de un grupo hidroxilo libre de un sacárido CDI [210, 211] seguido por reacción con una proteína para formar un enlace de carbamato. Otros enlazadores incluyen β -propionamido [212], nitrofenil-etilamina [213], haluros de haloacilo [214], enlaces glicosídicos [215], ácido 6-aminocaproico [216], ADH [217], porciones de C_4 a C_{12} [218], etc. También se puede usar condensación de carbodiimida [219].

Combinaciones con antígenos no neumocócicos

Las combinaciones de clados de RrgB se pueden usar en combinación con antígenos no neumocócicos. De esta manera, la invención proporciona una composición inmunogénica que comprende una combinación de:

(1) una combinación de al menos dos clados de RrgB como se analiza anteriormente, como una mezcla o híbrido; y

(2) uno o más antígenos seleccionados del grupo que consiste de: toxoide de difteria; toxoide de tétanos; uno o más antígenos de pertussis; antígeno de superficie de virus de hepatitis B; un antígeno de poliovirus inactivado; un conjugado del antígeno de sacárido capsular de *Haemophilus influenzae* tipo B; un conjugado del antígeno de sacárido capsular del serogrupo C de *Neisseria meningitidis*; un conjugado del antígeno de sacárido capsular del serogrupo Y de *Neisseria meningitidis*; un conjugado del antígeno del sacárido capsular del serogrupo W135 de *Neisseria meningitidis*; y un conjugado del antígeno del sacárido

000108

capsular del serogrupo A de *Neisseria meningitidis*.

Se puede obtener toxoide de difteria al tratar (por ejemplo usando formaldehído) toxina de difteria de *Corynebacterium diphtheriae*. Los toxoides de difteria se describen en más detalle, por ejemplo en el capítulo 13 de la referencia 220.

El toxoide de tétanos se puede obtener al tratar (por ejemplo usando formaldehído) toxina de tétanos de *Clostridium tetani*. Los toxoides de tétanos se describen en más detalle en el capítulo 27 de la referencia 220.

Los antígenos de Pertussis en vacunas son ya sea celulares (célula entera, Pw) o acelulares (Pa). La invención puede usar cualquier clase de antígeno de pertussis. La preparación de antígenos de pertussis celulares está bien documentada (ver por ejemplo capítulo 21 de referencia 220), por ejemplo, se puede obtener por inactivación térmica de cultivo de fase I de *B. pertussis*.

Los antígenos de pertussis acelulares comprenden antígenos de *B. pertussis* purificados, específicos, ya sea purificados de la bacteria nativa o purificados después de la expresión en un hospedador recombinante. Es usual usar más de un antígeno acelular, y de este modo una composición puede incluir uno, dos o tres de los siguientes antígenos de *B. pertussis* bien conocidos y bien caracterizados: (1) toxina de pertussis destoxificada (toxoide de pertussis, o "PT"); (2) hemaglutinina filamentosa ("FHA"); (3) pertactina (también conocida como la "proteína de membrana exterior de 69 kiloDalton"). Se puede tratar FHA y pertactina con formaldehído antes del uso de acuerdo a la invención. PT se puede destoxificar por tratamiento con formaldehído y/o glutaldehído, pero, como una alternativa a este procedimiento de

000109

destoxificación química, puede ser un PT mutante en el cual se ha reducido la actividad enzimática por mutagénesis [221]. Adicionalmente, los antígenos de pertussis acelulares que se pueden usar incluyen fibras (por ejemplo aglutinógenos 2 y 3).

5 El antígeno de superficie de virus de hepatitis B (HBsAg) es el componente principal de la cápsida de virus de hepatitis B. Se produce convenientemente por expresión recombinante en una levadura, tal como un *Saccharomyces cerevisiae*.

10 Los antígenos de poliovirus inactivados (IPV) se preparan de virus cultivados en cultivo celular y luego se inactivan (por ejemplo usando formaldehído). Debido a que se puede provocar poliomeilitis por uno de tres tipos de poliovirus, como se explica en el capítulo 24 de la referencia 220, una composición puede incluir tres antígenos de poliovirus: poliovirus Tipo 1 (por ejemplo cepa Mahoney), poliovirus Tipo 2 (por ejemplo, cepa MEF-1), y poliovirus Tipo 3 (por ejemplo, cepa Saukett).

Cuando una composición incluye uno de toxoide de difteria, toxoide de tétanos o un antígeno de pertussis acelular en el componente (2) entonces incluirá usualmente los tres de estos, es decir, el componente (2) incluirá una combinación D-T-Pa.

15 Cuando una composición incluye uno de toxoide de difteria, toxoide de tétanos o un antígeno de pertussis celular en el componente (2) entonces incluirá usualmente los tres, es decir, el componente (2) incluirá una combinación D-T-Pw.

20 Las composiciones inmunogénicas de interés particular comprenden: (i) una combinación de al menos dos clados de RrgB como se analiza anteriormente como una mezcla o híbrido, toxoide

000110

de difteria, toxoide de tétanos, antígenos de pertussis de célula entera, un conjugado de sacárido capsular de *Haemophilus influenzae* tipo B, y HBsAg; (ii) una combinación de al menos dos clados de RrgB como se analiza anteriormente como una mezcla o híbrido, toxoide de difteria, toxoide de tétanos, antígenos de pertussis acelulares, un conjugado de sacárido capsular de *Haemophilus influenzae* tipo B, y HBsAg; (iii) una combinación de al menos dos clados de RrgB como se analiza anteriormente como una mezcla o híbrido, y los conjugados de uno o más de los serogrupos meningocócicos A, C, W135 e Y; (iv) una combinación de al menos dos clados de RrgB como se analiza anteriormente como una mezcla o híbrido y conjugados de todos los serogrupo A meningocócicos, C, W135 e Y; y (v) una combinación de al menos dos clados de RrgB como se analiza anteriormente como una mezcla o híbrido, y un antígeno meningocócico de serogrupo B, tal como un antígeno de vesícula de membrana exterior y/o la combinación descrita en la referencia 222.

Anticuerpos

Se pueden usar los anticuerpos contra antígenos neumocócicos para inmunización pasiva [223]. De esta manera, la invención proporciona una combinación de anticuerpos para administración simultánea, separada o secuencial, en donde la combinación incluye al menos dos de: (a) un anticuerpo que reconoce una primera secuencia de aminoácidos como se define anteriormente; (b) un anticuerpo que reconoce una segunda secuencia de aminoácidos como se define anteriormente; y/o (c) un anticuerpo que reconoce una tercera secuencia de aminoácidos como se define anteriormente.

La invención también proporciona el uso de estas combinaciones de anticuerpo en terapia. La invención también

000111

proporciona el uso de estas combinaciones de anticuerpo en la elaboración de un medicamento. La invención también proporciona un método para tratar un mamífero que comprende el paso de administrar al mamífero una cantidad efectiva de esta combinación. Como se describe anteriormente para composiciones
5 inmunogénicas, estos métodos y usos permiten que un mamífero se proteja contra infección neumocócica.

El término "anticuerpo" incluye moléculas intactas de inmunoglobulina, así como fragmentos de las mismas que son capaces de unirse a un antígeno. Estas incluyen moléculas de
10 anticuerpo híbrido (quimérico) [224, 225]; fragmentos F(ab')₂ y F(ab) y moléculas Fv; heterodímeros no covalentes [226, 227]; moléculas Fv de cadena individual (sFv) [228]; construcciones de fragmento de anticuerpo diméricas y triméricas; minicuerpos [229, 230]; moléculas de anticuerpo humanizadas [231-233]; y cualquiera de los fragmentos funcionales obtenidos de esta moléculas, así como anticuerpos obtenidos a través de procesos no convencionales tal como visualización de fagos. De manera preferente, los anticuerpos son anticuerpos monoclonales. En la técnica son bien conocidos los métodos para obtener anticuerpos monoclonales. Se prefieren anticuerpos humanizados o completamente humanos.

Aspectos generales

La práctica de la presente invención empleará, a menos
15 que se indique de otro modo métodos convencionales de química, bioquímica, biología molecular, inmunología y farmacología dentro de la habilidad de la técnica. Estas técnicas se explican completamente la literatura. Ver por ejemplo, las referencias 234-341, etc.

20 Se usa anteriormente la numeración "GI". Un número GI, o "Identificador GenInfo", es una serie de dígitos asignados

000112

consecutivamente a cada registro de secuencia procesado por NCBI cuando las secuencias se adicionan a sus bases de datos. El número GI no tiene semejanza al número de acceso del registro de secuencia. Cuando se actualiza una secuencia (por ejemplo por corrección, o para adicionar más anotación o información) entonces recibe un nuevo número GI. De esta manera, la secuencia asociada con un número GI dado nunca se cambia.

Donde la invención se refiere a un "epítopo", este epítopo puede ser un epítopo de célula B y/o un epítopo de célula T. Estos epítopos se pueden identificar empíricamente (por ejemplo usando PEPSCAN [242, 243] o métodos similares), o se pueden predecir (por ejemplo usando el índice antigénico de Jameson-Wolf [244], planteamientos basados en matriz [245], MAPITOPE [246], TEPITOPE [247, 248], redes neurales [249], OptiMer & EpiMer [250, 251], ADEPT [252], Tsites [253], hidrofiliicidad [254], índice antigénico [255] o los métodos descritos en la referencia 256-260, etc.). Los epítopos son las partes de un antígeno que se reconocen por y se unen a los sitios de unión a antígeno de los anticuerpos o receptores de células T, y también se pueden referir como "determinantes antigénicas".

El término "que comprende" abarca "que incluye" así como "que consiste" por ejemplo una composición "que comprende" X puede consistir exclusivamente de X o puede incluir algo adicional, por ejemplo X + Y.

La palabra "sustancialmente" no excluye "completamente", por ejemplo una composición que está "sustancialmente libre" de Y puede estar completamente libre de Y. Donde es necesario, la palabra "sustancialmente se puede omitir de la definición de la invención.

El término aproximadamente "con relación a un valor

000113

numérico x es opcional y significa, por ejemplo $x \pm 10\%$.

A menos que se señale de otro modo, un proceso que comprende un paso de mezclar dos o más componentes no requiere ningún orden específico de mezclado. De esta manera, los componentes se pueden mezclar en cualquier orden. Donde hay tres componentes entonces se pueden combinar dos componentes entre sí, y luego la combinación se puede combinar con el tercer componente, etc.

En general, los anticuerpos serán específicos para su objetivo o diana. De esta manera, tendrá una mayor afinidad para el objetivo que para una proteína de control irrelevante tal como albúmina de suero bovino.

Las referencias a un porcentaje de identidad de secuencia entre dos secuencias de aminoácido, significa que, cuando se alinea, este porcentaje de aminoácidos es el mismo al comparar las dos secuencias. Esta alineación y el porcentaje de homología o identidad de secuencia se pueden determinar usando programas de software conocidos en la técnica, por ejemplo, aquellos descritos en la sección 7.7.18 de la referencia 261. Se determina una alineación preferida por el algoritmo de búsqueda de homología de Smith-Waterman usando una búsqueda de separación por afinidad con una penalidad de abertura de separación de dosis y una penalidad de extensión de separación de 2, matriz BLOSUM de 62. El algoritmo de búsqueda de homología de Smith-Waterman se describe en la referencia 262.

Modos para Llevar a Cabo la Invención

Construcción de quimeras de RrgB

Se han identificado dos pili diferentes en pneumococo [2]: PI-1 y PI-2. Los estudios de supresión mostraron que la pérdida de PI-2 tiene poco efecto, pero la pérdida de PI-1 redujo

000114

la capacidad de la cepa para colonizar, y de esta manera condujo a menor bacteremia y títulos de lavado de pulmón. De este modo el bloqueo de PI-1 tiene un mejor prospecto de protección contra enfermedad neucocócica que el bloqueo de PI-2.

5 La proteína de RrgB de PI-1 tiene tres diferentes clados. Quince diferentes secuencias de aminoácidos de RrgB se encontraron en 45 cepas diferentes y la Figura 9 muestra su relación. Las secuencias tipo silvestre están $\geq 98\%$ conservadas dentro de cada clado. Se encontró que la proteína de RrgB produce
10 respuestas inmunitarias que son protectoras contra cepas homólogas (intra-clados), pero que falla en proteger contra cepas que tienen RrgB de un clado diferente (inter-clado). De esta manera, se decidió combinar múltiples clados de RrgB en una composición individual, incrementando de este modo el espectro de cobertura de cepas.

Las SEQ ID NOs: 1, 2 y 3 son las secuencias codificadas de longitud completa para RrgB de las cepas TIGR4, Finlandia^{6B}-12 y Taiwan^{23F}-15. Para construir quimeras de estas tres proteínas, sus N- y C-terminal se truncaron para dar la SEQ ID NOs: 4, 5 y 6. Se usaron las enzimas de restricción *NheI*, *BamHI* y *XhoI* en este procedimiento. Para unir estos fragmentos para producir quimeras, se usaron los enlazadores de SEQ ID NOs: 8 y 10, producidos de ya sea un dipéptido Gly-Ser o Leu-Gly seguido por
15 SEQ ID NO: 7. Estos enlazadores proporcionan sitios convenientes de restricción para ligación de fragmentos. El N-terminal de las quimeras se proporcionó como Met-Ala-Ser, y el C-terminal fue un dipéptido Leu-Gly seguido por una marca hexa-His (SEQ ID NO: 9) para facilitar la purificación.

20 Se construyeron seis quimeras, referidas más adelante en la presente como:

000115

RrgB I-II-III = SEQ ID NO: 11

RrgB I-III-II = SEQ ID NO: 13

RrgB III-II-I = SEQ ID NO: 15

RrgB III-I-II = SEQ ID NO: 17

RrgB II-III-I = SEQ ID NO: 19

RrgB II-I-III = SEQ ID NO: 21

Excepto por la quimera I-III-II (SEQ ID NO: 13), las quimeras expresadas tienen un peso molecular de 205kDa, se puede expresar en E.coli en forma soluble, y se purificaron de las proteínas solubles. Por ejemplo, la figura 3 muestra un gel de la quimera I-II-III a 1.6 mg/ml con 90% de pureza.

Prueba de eficiencia

Se usaron varios sistemas modelo de enfermedad neumocócica para probar la eficiencia de las quimeras.

En un modelo de ratón de infección intraperitoneal, se administraron intraperitonealmente antígenos y el estímulo fue intraperitoneal. Ratones BALB/c o CD1 hembras, libres de pirógenos específicos, de 6 semanas de edad se inmunizaron intraperitonealmente en los días 0, 14, y 28. Las inmunizaciones se hicieron usando proteínas recombinantes individuales (20 µg/ratón) o con una combinación de estos (10 µg cada uno/ratón), junto con hidróxido de aluminio o adyuvante de Freund. Los controles recibieron transcurso idénticos de solución salina más adyuvante. Los ratones entonces se estimularon intraperitonealmente con una dosis letal de TIGR4 (dosis de estimulación típica $\sim 1 \times 10^2$ CFU/ratón), Finlandia^{6B}-12 ($\sim 2 \times 10^4$ CFU/ratón) o 35B-SME15 ($\sim 1 \times 10^4$ CFU/ratón). Estas tres cepas expresan los clados I, II o III de RrgB, respectivamente, y la cepa TIGR4 es muy virulenta. Se prueba la eficiencia de la inmunización al evaluar el efecto de la vacunación en la

000116

bacteremia (a 5 y/o 24 horas después de la infección) y mortalidad (monitorizada durante al menos 10 días después de la estimulación bacteriana).

En un modelo de infección intravenosa, se administraron antígenos intraperitonealmente y la estimulación fue intravenosa. Ratones CD1 o BALB/c de 5 semanas de edad se inmunizaron intraperitonealmente en los días 0, 14, y 28. Las inmunizaciones se realizaron usando proteínas recombinantes de forma individual (20 µg/ratón) o con una combinación de estos (10 µg cada uno/ratón), junto con el adyuvante de Freund. Los controles recibieron transcurso idénticos de solución salina más adyuvante. Entonces los ratones se estimularon intravenosamente con una dosis letal de TIGR4 (dosis de estimulación típica $\sim 5 \times 10^6$ CFU/ratón), Finlandia^{6B}-12 ($\sim 2 \times 10^7$ CFU/ratón) o 35B-SME15 ($\sim 5 \times 10^7$ CFU/ratón). La eficiencia de los candidatos de vacuna se prueba al evaluar el efecto de vacunación en bacteremia (a 48 horas después de la infección) y mortalidad (monitorizado durante 10 días después de la estimulación bacteriana o más prolongado, dependiendo de la cepa de infección).

Por ejemplo, se inmunizaron ratones CD1 con las quimeras y luego se estimularon con TIGR4. La Figura 1 muestra la bacteremia después de la estimulación. Las medias geométricas CFU fueron como sigue, junto con una comparación de prueba U contra el grupo de control:

Quimera	I-II-III	II-III-I	II-I-III	III-I-II	III-II-I	Control
CFU/ml	170	66	780	88	59	74000
Prueba U	0.014	0.004	0.056	0.007	0.004	-

La Figura 2 muestra la mortalidad después de la estimulación. Los tiempos medios de supervivencia en días fueron

000117

como sigue:

Quimera	I-II-III	II-III-I	II-I-III	III-I-II	III-II-I	Control
Supervivencia	10.5	10.5	10.5	10.5	10.5	4
Prueba U	0.007	0.006	0.048	0.003	0.003	-

5 Las Figuras 30A a 33B muestran los resultados de la bacteremia y los ensayos de mortalidad para ratones inmunizados intraperitonealmente con 20 µg de la quimera III-II-I. Las Figuras 30A y 30B muestran datos para la estimulación i.v., con TIGR4, las Figuras 31A y 31B muestran datos para la estimulación
10 i.p., con TIGR4, las Figuras 32A y 32B muestran datos para la estimulación i.v., con 35B SME15 y las Figuras 33A y 33B muestran datos para la estimulación i.v., con 6B Finlandia 12.

La siguiente tabla resume los resultados obtenidos en dos diferentes modelos de estimulación con tres diferentes cepas que expresan, respectivamente, RrgB en el clado I, II o III:

Estimulación		I-II-III		III-I-II		II-III-I		III-II-I		II-I-III	
cepa	Rt	Bacte remia	Morta lidad	Bacter emia	Mortal idad	Bacte rmia	Mor tal ida d	Bacte remia	Morta lidad	Bacte remia	mortal idad
TIGR4	IP	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
Fin ^{6B} 12	IP	-	-	-	-	++	-	-	-	+	-
35B-S	IP	++	+	++	++	-	+	++	+	-	+
TIGR4	IV	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+	+
Fin ^{6B} 12	IV	++	+	+++	-	+++	+	+++	+++	+++	+++
35B-S	IV	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+	++

15 +++=P<0.01 contracontrol; ++=P<0.05; +P<0.1

Por lo tanto, la combinación de diferentes clados de RrgB permite una cobertura más amplia contra cepas neumocócicas que los antígenos individuales de RrgB.

20 En pruebas adicionales, las quimeras de RrgB se pusieron con adyuvante de alumbre y se probaron para

000178

protección contra estimulación intraperitoneal de TIGR4. Las quimeras I-II-III y III-II-I fueron altamente protectoras contra la bacteremia, y la quimera III-II-I también fue protectora en términos de supervivencia (Figuras 7A y 7B).

5 Las pruebas adicionales usaron estimulación intranasal después de la inmunización intraperitoneal con una de cuatro quimeras diferentes (I-II-III, III-II-I, II-III-I, II-I-III). Todas las quimeras mostraron eficiencia a una tendencia al reducir la bacteremia después de la estimulación intranasal con TIGR4. La quimera II-III-I dio buena disminución de bacteremia y
10 ninguna tendencia significativa de incremento de supervivencia en la estimulación T4. Un control con PsaA no mostró casi eficiencia, medido ya sea por bacteremia o mortalidad en tanto que la quimera II-III-I disminuyó la bacteremia e incrementó la supervivencia. Las Figuras 13A y 13B muestran los resultados para una quimera III-II-I de RrgB en un ensayo de bacteremia de 24 horas. (Figura 13A) y un ensayo de mortalidad (Figura 13B) en ratones BalB/c, inmunizados intraperitonealmente con 20 µg de quimera (0-14-28 días) y estimulados intranasalmente con TIGR4.

Los anticuerpos contra las cinco quimeras de RrgB también se encontró que median la aniquilación *in vitro* de pneumococos en OPKA. Por ejemplo, la figura 8 muestra los resultados contra la cepa TIGR4. La figura 10 muestra los
15 resultados contra el serotipo 6B de *S.pneumoniae* en un ensayo de OPKA (conejos inmunizados subcutáneamente con 100 µg de cada quimera en los días 0, 21 y 35), que muestran que no se observó diferencia en el porcentaje en aniquilación entre las cinco quimera y que las quimeras muestran aniquilación que es
20 comparable a la vacuna de conjugado PCV7. La Figura 11 muestra que la aniquilación es específica y dependiente de la

000119

concentración del anticuerpo, que muestra que al incrementar la dilución hasta 1/131220, disminuye el porcentaje de aniquilación en las curvas de las quimeras probadas de forma similar al control positivo.

5 Las Figuras 12A y 12B muestra un ensayo de bacteremia (Figura 12A) y mortalidad (Figura 12B) de 48 horas usando una quimera III-II-I (inmunizada i.p. y estimulada i.p. con 35B-SME15) es comparable cuando se usan diferentes dosis de quimera (2 µg y 20 µg).

10 La Figura 14 muestra que la quimera III-II-I de RrgB es protectora usando el adyuvante MF59 en ratones BalB/c, inmunización intraperitoneal con 20 µg de quimera (0-14-28 días) y estimulados intranasalmente.

Las Figuras 15A y 15B muestran que la quimera III-II-I de RrgB es protectora en la inmunización subcutánea en ratones BalB/c, subcutáneamente y estimulados intraperitonealmente con TIGR4 (130CFU/ratón). La Figura 15A muestra un ensayo de bacteremia de 24 horas y la Figura 15B muestra un ensayo de mortalidad.

La Figura 16 muestra que la quimera III-II-I de RrgB produce producción de anticuerpos funcionales en un estudio de protección pasiva, en comparación a un control de Suero Normal de Conejo (NRS), en un ensayo de bacteremia de 24 horas.

15 Las Figuras 17A y 17B muestran que los anticuerpos son funcionales en OPA contra cepas de los tres clados y la Figura 18 muestra que la actividad de OPA es específicamente debida a los anticuerpos contra la quimera III-II-I de RrgB.

20 La Figura 19 muestra que los dominios individuales de RrgB confieren protección in vivo. De manera específica, los datos muestran el % de supervivencia de ratones BalB/c

000120

inmunizados con el domino D1 de RrgB o el domino D4 de RrgB (inmunización i.p., 20µg, 0-14-28 días; estimulación i.p., con TIGR4 100CFU).

Las Figuras 23A-23B muestra un ensayo de bacteremia (Figura 23A) y mortalidad (Figura 23B) de 48 horas usando una quimera III-II-I cuando se combina con diferentes combinaciones de antígenos adicionales de polipéptido (20 µg de antígenos con alumbre; inmunizados i.p., y estimulados i.v., con 6B-Finlandia1.2E+08 CFU/ratón). Tanto en (Figura 23A) como (Figura 23B): la columna 1 muestra una combinación de spr0057, spr0096 y spr2021; la columna 2 muestra una combinación de SP2216-1, SP1732-3 y PsaA; la columna 3 muestra la quimera III-II-I de RrgB; la columna 4 muestra la quimera III-II-I de RrgB combinada con spr0057, spr0096 y spr2021; la columna 5 muestra la quimera III-II-I de RrgB combinada con SP2216-1, SP1732-3 y PsaA; y la columna 6 muestra un control con alumbre. Estos datos muestran que la eficiencia de una combinación de SP2216-1, SP1732-3 y PsaA se incrementa de forma significativa cuando se combina con la quimera de RrgB.

Las Figuras 24A-24B muestra un ensayo de bacteremia (Figura 24A) y mortalidad (Figura 24B) de 48 horas usando una quimera III-II-I cuando se combina con diferentes combinaciones de antígenos adicionales de polipéptido (20 µg de antígenos con alumbre; inmunizados i.p., y estimulados i.v., con 35B-SME15 5.2E+07 CFU/ratón). Tanto en (Figura 24A) como (Figura 24B): la columna 1 muestra una combinación de spr0057, spr0096 y spr2021; la columna 2 muestra una combinación de SP2216-1, SP1732-3 y PsaA; la columna 3 muestra la quimera III-II-I de RrgB; la columna 4 muestra la quimera III-II-I de RrgB combinada con spr0057, spr0096 y spr2021; la columna 5 muestra la quimera III-II-I

000121

II-I de RrgB combinada con SP2216-1, SP1732-3 y PsaA; y la columna 6 muestra un control con alumbre. Estos datos muestran que la quimera III-II-I de RrgB, y las combinaciones de la quimera III-II-I de RrgB con otros antígenos, son todas protectoras.

La Figura 25A muestra un ensayo de bacteremia de 24 horas y Figura 25B datos de mortalidad en ratones BALB/c usando quimeras III-II-I que contienen una marca de polihistidina en comparación a una quimera III-II-I sin marca y un control con alumbre (inmunización i.p., estimulación i.p., con TIGR4 $2.1E+02$ CFU/ratón). Estos datos muestran que tanto las quimeras marcadas con his como sin marca protegen significativamente contra TIGR4 tanto en términos de bacteremia como de supervivencia, con las quimeras sin marcas que muestran la protección más significativa. La Figura 26 muestra datos similares es decir un ensayo de bacteremia de 24 horas en ratones BALB/c usando una quimera III-II-I que contiene una marca de polihistidina en comparación a una quimera III-II-I sin marca y un control con alumbre, en comparación adicionalmente a una combinación de antígenos spr0057, spr0096 y spr2021, y una combinación de antígenos spr0057, spr0096 y spr2021 con la quimera III-II-I sin marca, (inmunización i.p., estimulación i.p. con TIGR4 $1.6E+02$ CFU/ratón). Las Figuras 27A a 28B muestran datos para la estimulación i.v., con 35B-SME15 (Figuras 27A y 27B) y 6BFinlandia12 (Figura 28), que muestra que la quimera III-II-I sin marca mostró la misma eficiencia protectora como la quimera III-II-I marcada con his contra la estimulación i.v., de 35B-SME15 y 6BFinlandia12. De manera similar, las Figuras 29A y 29B muestra que tanto las quimeras III-II-I sin marca como marcadas con his son protectoras contra la estimulación i.v., de TIGR4.

000122

Las Figuras 34A y 34B muestra los resultados de ensayos de bacteremia y mortalidad de 48 horas para la quimera III-II-I que compara una cepa estimuladora de TIGR4 que sobreexpresa pilus a una cepa estimuladora que solo expresa muy bajas cantidades de pilus. Estos datos muestran que la protección es muy buena cuando el pilus se sobreexpresa y también cuando el pilus solo está presente a muy bajos niveles. Las Figuras 35A y 35B muestran datos similares de bacteremia para ambas quimeras III-II-I y II-I-III que compara la cepa estimuladora 6BFin112 que sobreexpresa pilus (Figura 35A) a una cepa estimuladora 6BFin112 que sub-expresa pilus (Figura 35B). Las quimeras muestran protección significativa tanto contra la cepa que sobreexpresa pilus como contra la cepa que sub-expresa pilus.

Resistencia Antimicrobiana

La Figura 36 muestra que pilus-1 es más prevalente en cepas neumocócicas que son resistentes a antibióticos (resistencia a eritromicina, resistencia a penicilina y resistencia a múltiples fármacos) en comparación a cepas que son susceptibles a antibióticos. Hay una asociación significativa entre la presencia de pilus-1 y la resistencia a antibióticos. También se ha observado un incremento en la presencia de pilus-1 en cepas resistentes a antibióticos en la colección de cepas PMEN multi-resistentes (datos no mostrados). Estos datos sugieren que la inmunización contra pilus-1 usando una composición inmunogénica que incluye múltiples clados de RrgB tendrá la ventaja adicional de proteger contra neumococos que son resistentes a tratamiento con antibióticos, por ejemplo cepas resistentes a eritromicina, cepas resistentes a penicilina y cepas multi-resistentes.

Anticuerpos monoclonales

000123

Se formularon anticuerpos monoclonales contra el RrgB de TIGR4. Se estudiaron cuatro MAb en más detalle (nombrados 23B8/B6, 23F8/10, 23E1/A9 y 30A8/A8). Los 23B8/B6 y 23F8/10 se unieron a RrgB de longitud completa de TIGR4, al fragmento de dominio D1, y también a un fragmento de D1-D2-D3, pero no a un fragmento de D4. Por el contrario, 23E1/A9 se unió a la proteína de longitud completa y de este modo el fragmento de dominio D4 pero no a un fragmento de D1-D2-D3, o a un fragmento D4. 30A8/A8 se unió a la proteína de RrgB de longitud completa pero no a ninguno de los fragmentos de dominio. Los MAb no se unen a la proteína de RrgB de las cepas Finland^{6B}-12 o 23F, pero se unen a las cinco quimeras que se expresaron. Los resultados de unión se muestran en la figura 5 y confirman que el RrgB retiene los epítomos en su forma híbrida.

Como se muestra en la Figura 4A, cada uno de los cuatro mAb anti-TIGR4 probados será capaz de reducir la bacteremia en una prueba de protección pasiva, con los mejores resultados que vienen de 23F8/10. Cada uno de los cuatro mAb anti-TIGR4 probados también garantizó un incremento significativo ($p < 0.01$ para todos los MAb excepto 23B8/B6, $P = 0.021$) de supervivencia en el ensayo de mortalidad (Figura 4B).

Para determinar el epítopo reconocido por cada uno de los cuatro MAb protectores, se clonaron los diferentes dominios de RrgB, como dominios individuales (D1, D2, D3, D4) o como fragmentos de múltiples dominios (D1-3, D2-4, D3-4), expresados en *E.Coli* como polipéptidos marcados con His y se purificaron exitosamente en una forma soluble por cromatografía de afinidad en columnas de alto desempeño His-trap (GE Healthcare). Las proteínas recombinantes entonces se sondearon en análisis por Western Blot contra los MAb al usar el clado I de RrgB de FL y

000124

BSA como controles positivo y negativo, respectivamente.

Los resultados, como se muestra en las Figuras 20A a 20F, muestran que los anticuerpos monoclonales tienen una reactividad específica y diferente en las proteínas recombinantes. Tanto mAb 23F8/10 como mAb 23 B8/B6 fueron capaces de reconocer específicamente el dominio D1 N-terminal, el mAb 23 E1/A9 reconoció el D4 C-terminal, en tanto que 30A8/A8, fue capaz de detectar solo de D2-4, sugiriendo el reconocimiento de un epítipo conformacional entre D2 y D4. Estos datos entonces se confirmaron de manera subsiguiente por ELISA (datos no mostrados).

Los anticuerpos monoclonales también se formularon contra el RrgB de Finlandia^{6B}-12. Dos mAb particulares (2A5/29, 3A5/19) se unieron a RrgB de longitud completa de Finlandia^{6B}-12, pero no a la proteína de RrgB de TIGR4 o cepas 23F. Los mAb también se unieron a las cinco quimeras que se expresaron. Los resultados de unión se muestran en la figura 6.

Correlación de Epítipos de Mab 23F8/10 Protector

Para correlacionar la región en el dominio D1 que contiene el epítipo protector reconocido por mAb 23 F8/10 se usaron en combinación análisis por espectrometría de masa, detección por Western Blot y proteólisis limitada de las proteínas recombinantes. Este planteamiento se puede resumir en cuatro pasos principales: (i) escisión parcial enzimática o química de la proteínas, (ii) definición de cobertura de secuencia de los fragmentos generados por análisis de MS después de su separación por SDS-PAGE, (iii) análisis por Western Blot de los fragmentos generados, (iv) comparación de bandas positivas y negativas en Western Blot a fin de localizar el epítipo.

El primer paso fue obtener del RrgB de longitud

000125

completa un número significativo de polipéptidos que muestran un patrón bien resuelto después de la separación en SDS-PAGE. La proteasa seleccionada para estos experimentos fue tripsina, que escinde proteínas en el lado C-terminal de los residuos de arginina (R) y lisina (K). Se digirieron 20 µg de RrgB de longitud completa y los productos de la digestión se separaron con SDS-PAGE (5 µg de proteína de longitud completa, y 12 µg del producto de digestión). Como se señala anteriormente, y como se muestra en las Figuras 20A a 20F, el anticuerpo monoclonal 23F8/10 reconoció tanto el RrgB recombinante de longitud completa como el D1 de RrgB, así como un alto número de polipéptidos derivados de la escisión de la proteína de longitud completa con tripsina. La identificación tanto de las bandas positivas como negativas en el análisis de Western Blot (con respecto a la misma muestra teñida con azul de Coomassie) fue importante para la identificación de epítomos. La Western Blot con el anticuerpo monoclonal 23F8/C10 se muestra en la Figura 21. Aproximadamente 20 fragmentos proteolíticos teñidos con Coomassie, que comprenden bandas tanto positivas (flechas verdes) como negativas (flechas rojas) a Western Blot (inmunotransferidos con MAb 23F8/C10), se escindieron del gel y se digirieron *in situ* con tripsina O/N y se analizaron por espectrometría de masa MALDI-TOF/TOF, a fin de definir la cobertura de secuencia de cada uno de éstos. La cobertura de secuencia obtenida para cada fragmento analizado se definió entre los péptidos tripticos "N-terminales" y "C-terminales" identificados en los espectros de PMF (huella másica de péptidos). Se preparó una cobertura de secuencia esquemática del patrón electroforético de los productos de tripsina derivados de RrgB de longitud completa, en asociación con los resultados de Western Blot, este análisis sugirió que el epítomo 23F8/10 está

000126

entre el aminoácido 32 y el aminoácido 141 de RrgB de longitud completa.

La misma estrategia entonces se usó en el dominio D1 N-terminal, a fin de estrechar la región que contiene el epítipo reconocido por MAb 23F8/C10. Se digirieron 20 µg de D1 y los productos de la digestión se separaron con SDS-PAGE (5 µg de la proteína de longitud completa, y 12 µg del producto de digestión). Diferente de RrgB digerido de longitud completa, en este experimento, el anticuerpo monoclonal 23F8/10 reconoció solo D1 de longitud completa y algunos de los polipéptidos derivados de la digestión de D1 con tripsina. Posteriormente, tanto las bandas positivas como negativas se tomaron en consideración para análisis adicional. Aproximadamente 10 fragmentos peptídicos teñidos con Coomassie, que comprenden tanto las bandas positivas como negativas, se escindieron del gel y se digirieron *in situ* con tripsina O/N y se analizaron por espectrometría de masa MALDI-TOF/TOF, a fin de facilitar la cobertura de secuencia de cada uno de ellos. La cobertura de secuencia obtenida para cada fragmento analizado se definió entre los péptidos tripticos "N-terminales" y "C-terminales" identificados en los espectros de PMF (huella másica de péptidos). La cobertura de secuencia de la banda electroforética de los productos de tripsina derivados del dominio D1 de RrgB, como se establece anteriormente en asociación con los resultados de la Western Blot, sugirió que la región reconocida por MAb 23F8/10 que contiene el epítipo protector es el residuos de aminoácido 55 al residuos de aminoácido 89 de RrgB. La secuencia de aminoácidos de D1 (para la cual no están disponibles datos estructurales) se modeló en la estructura de cristal de dominio 1 de la estructura Spy0128 de pilus de *S. pyogenes* (homología total de aproximadamente 27%). Los residuos

000127

que los datos sugieren son el epítipo (aa 55-89) se correlacionaron en el modelo (Figura 22A). En una reconstrucción 3D del mapa de densidad electrónica del pilus, obtenido realizando un ajuste corporal rígido de la estructura de D1-4 de RrgB, este epítipo se muestra que está expuesto en superficie (Figuras 22B y 22C).

Quimeras de RrgB como proteínas portadores

Además de actuar como componentes de vacuna, las quimeras de RrgB son adecuadas para el uso como proteínas portadoras en conjugados de sacárido-portador. Las quimeras I-II-III y III-II-I se conjugaron a un inmunógeno de sacárido y mediante ELISA entonces se midieron las respuestas de IgG (GMT) contra el sacárido. Los resultados se compararon a varias proteínas neumocócicas diferentes, y también a N19 y CRM197 como controles positivos. Los resultados del estudio VI/VII fueron como sigue:

CRM197	N19	I-II-III	III-II-I	1287	LRP	1875
2688	1004	638	133	25	114	114

Se entenderá que la invención se ha descrito a manera de ejemplo únicamente y se pueden hacer modificación en tanto que se permanezca dentro del alcance y espíritu de la invención.

Referencias

- [1] Barocchi et al. (2006) PNAS USA 103:2857-62.
- [2] Bagnoli et al. (2008) J Bacteriol. 190(15):5480-92.
- [3] WO2007/116322.
- [4] LeMieux et al. (2006) Infect Immun 74:2453-6.
- [5] Needleman & Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48, 443-453.
- [6] Rice et al. (2000) Trends Genet 16:276-277.
- [7] Bodanszky (1993) Principles of Peptide Synthesis

000128

(ISBN: 0387564314).

[8] Fields et al. (1997) Meth Enzymol 289: Solid-Phase Peptide Synthesis. ISBN: 0121821900.

[9] Chan & White (2000) Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis. ISBN: 0199637245.

[10] Kullmann (1987) Enzymatic Peptide Synthesis. ISBN: 0849368413.

[11] Ibba (1996) Biotechnol Genet Eng Rev 13:197-216.

[12] Patente de los Estados Unidos 5,707,829

[13] Vaccine Design... (1995) eds. Powell & Newman. ISBN: 030644867X. Plenum.

[14] WO90/14837.

[15] WO90/14837.

[16] Podda & Del Giudice (2003) Expert Rev Vaccines 2:197-203.

[17] Podda (2001) Vaccine 19: 2673-2680.

[18] Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach (eds. Powell & Newman) Plenum Press 1995 (ISBN 0-306-44867-X).

[19] Vaccine Adjuvants: Preparation Methods and Research Protocols (Volume 42 of Methods in Molecular Medicine series). ISBN: 1-59259-083-7. Ed. O'Hagan.

[20] Allison & Byars (1992) Res Immunol 143:519-25.

[21] Hariharan et al. (1995) Cancer Res 55:3486-9.

[22] US 2007/014805.

[23] WO95/11700.

[24] Patente de los Estados Unidos 6,080,725.

[25] WO2006/113373.

[26] WO2005/097181.

[27] US 5,057,540.

[28] WO96/33739.

000129

- [29] EP A 0109942.
- [30] WO96/11711.
- [31] WO00/07621.
- [32] Barr et al. (1998) Advanced Drug Delivery Reviews
32:247 271.
- [33] Sjolander et al. (1998) Advanced Drug Delivery
Reviews 32:321 338.
- [34] Niikura et al. (2002) Virology 293:273-280.
- [35] Lenz et al. (2001) J Immunol 166:5346-5355.
- [36] Pinto et al. (2003) J Infect Dis 188:327-338.
- [37] Gerber et al. (2001) J Virol 75:4752-4760.
- [38] WO03/024480.
- [39] WO03/024481.
- [40] Gluck et al. (2002) Vaccine 20:B10 B16.
- [41] EP A 0689454.
- [42] Johnson et al. (1999) Bioorg Med Chem Lett 9:2273-
2278.
- [43] Evans et al. (2003) Expert Rev Vaccines 2:219-229.
- [44] Meraldi et al. (2003) Vaccine 21:2485-2491.
- [45] Pajak et al. (2003) Vaccine 21:836-842.
- [46] Kandimalla et al. (2003) Nucleic Acids Research
31:2393-2400.
- [47] WO02/26757.
- [48] WO99/62923.
- [49] Krieg (2003) Nature Medicine 9:831-835.
- [50] McCluskie et al. (2002) FEMS Immunology and
Medical Microbiology 32:179-185.
- [51] WO98/40100.
- [52] US 6,207,646.
- [53] US 6,239,116.

000130

[54] US 6,429,199.

[55] Kandimalla et al. (2003) Biochemical Society Transactions 31 (part 3):654-658.

[56] Blackwell et al. (2003) J Immunol 170:4061-4068.

[57] Krieg (2002) Trends Immunol 23:64-65.

[58] WO01/95935.

[59] Kandimalla et al. (2003) BBRC 306:948-953.

[60] Bhagat et al. (2003) BBRC 300:853-861.

[61] WO03/035836.

[62] Schellack et al. (2006) Vaccine 24:5461-72.

[63] WO95/17211.

[64] WO98/42375.

[65] Beignon et al. (2002) Infect Immun 70:3012-3019.

[66] Pizza et al. (2001) Vaccine 19:2534-2541.

[67] Pizza et al. (2000) Int J Med Microbiol 290:455-461.

[68] Scharton-Kersten et al. (2000) Infect Immun 68:5306-5313.

[69] Ryan et al. (1999) Infect Immun 67:6270-6280.

[70] Partidos et al. (1999) Immunol Lett 67:209-216.

[71] Peppoloni et al. (2003) Expert Rev Vaccines 2:285-293.

[72] Pine et al. (2002) J Control Release 85:263-270.

[73] Tebbey et al. (2000) Vaccine 18:2723-34.

[74] Domenighini et al. (1995) Mol Microbiol 15:1165-1167.

[75] WO99/40936.

[76] WO99/44636.

[77] Singh et al] (2001) J Cont Release 70:267-276.

[78] WO99/27960.

000131

- [79] US 6,090,406.
- [80] US 5,916,588.
- [81] EP A 0 626169.
- [82] WO99/52549.
- [83] WO01/21207.
- [84] WO01/21152.
- [85] Andrianov et al. (1998) Biomaterials 19:109-115.
- [86] Payne et al. (1998) Adv Drug Delivery Review
31:185-196.
- [87] Stanley (2002) Clin Exp Dermatol 27:571-577.
- [88] Jones (2003) Curr Opin Investig Drugs 4:214-218.
- [89] WO99/11241.
- [90] WO94/00153.
- [91] WO98/57659.
- [92] European patent applications 0835318, 0735898 and
076123 1.
- [93] Donnelly et al. (1997) Annu Rev Immunol 15:617-
648.
- [94] Strugnell et al. (1997) Immunol Cell Biol
75(4):364-369.
- [95] Cui (2005) Adv Genet 54:257-89.
- [96] Robinson & Torres (1997) Seminars in Immunol
9:271-283.
- [97] Brunham et al. (2000) J Infect Dis 181 Suppl
3:S538-43.
- [98] Svanholm et al. (2000) Scand J Immunol 51(4):345-
53.
- [99] DNA Vaccination - Genetic Vaccination (1998) eds.
Koprowski et al. (ISBN 3540633928).
- [100] Gene Vaccination : Theory and Practice (1998) ed.

000132

Raz (ISBN 3540644288).

[101] Findeis et al., Trends Biotechnol. (1993) 11:202

[102] Chiou et al. (1994) Gene Therapeutics: Methods
And Applications Of Direct Gene Transfer. ed. Wolff

[103] Wu et al., J. Biol. Chem. (1988) 263:621

[104] Wu et al., J. Biol. Chem. (1994) 269:542

[105] Zenke et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) (1990)

87:3655

[106] Wu et al., J. Biol. Chem. (1991) 266:338

[107] Jolly, Cancer Gene Therapy (1994) 1:51

[108] Kimura , Human Gene Therapy (1994) 5:845

[109] Connelly, Human Gene Therapy (1995) 1:185

[110] Kaplitt, Nature Genetics (1994) 6:148

[111] WO 90/07936.

[112] WO 94/03622.

[113] WO 93/25698.

[114] WO 93/25234.

[115] Patente de los Estados Unidos 5,219,740.

[116] WO 93/11230.

[117] WO 93/10218.

[118] Patente de los Estados Unidos 4,777,127.

[119] GB Patent No. 2,200,651.

[120] EP-A-0345242.

[121] WO 91/02805.

[122] WO 94/12649.

[123] WO 93/03769.

[124] WO 93/19191.

[125] WO 94/28938.

[126] WO 95/11984.

[127] WO 95/00655.

000133

- [128] Curiel, Hum. Gene Ther. (1992) 3:147
- [129] Wu, J. Biol. Chem. (1989) 264:16985
- [130] Patente de los Estados Unidos 5,814,482.
- [131] WO 95/07994.
- [132] WO 96/17072.
- [133] WO 95/30763.
- [134] WO 97/42338.
- [135] WO 90/11092.
- [136] Patente de los Estados Unidos 5,580,859
- [137] Patente de los Estados Unidos 5,422,120
- [138] WO 95/13796.
- [139] WO 94/23697.
- [140] WO 91/14445.
- [141] EP 0524968.
- [142] Philip, Mol. Cell Biol. (1994) 14:2411
- [143] Woffendin, Proc. Natl. Acad. Sci. (1994) 91:11581
- [144] Patente de los Estados Unidos 5,206,152.
- [145] WO 92/11033.
- [146] Patente de los Estados Unidos 5,149,655.
- [147] Zwijnenburg et al. (2001) J Infect Dis 183:1143-6
- [148] WO2009/016515.
- [149] Hoskins et al. (2001) J.Bacteriol. 183:5709-5717.
- [150] WO2004/092209.
- [151] Kirkham et al. (2006) Infect Immun. 74(1):586-93.
- [152] WO2005/108580.
- [153] Berry et al. (1999) Infect Immun 67(2):981-5.
- [154] US-6716432.
- [155] WO90/06951.
- [156] WO99/03884.

000134

- [157] Baba et al. (2002) Infect Immun 70: 107-113.
- [158] US-7217791
- [159] WO2008/061953.
- [160] WO01/12219.
- [161] Cao et al. (2007) Vaccine 25(27):4996-5005.
- [162] WO2005/063283.
- [163] WO2003/104272.
- [164] WO00/37105.
- [165] Adamou et al. (2001) Infect Immun. 69(2):949-58.
- [166] Ogunniyi et al. (2007) Infect Immun. 75(1):350-7.
- [167] WO98/18930.
- [168] WO02/22168.
- [169] Wizemann et al. (2001) Infect Immun 69:1593-8.
- [170] WO99/53940.
- [171] WO02/22167.
- [172] WO02/08426.
- [173] Briles et al. (2000) J Infect Dis 182:1694-1701.
- [174] Talkington et al. (1996) Microb Pathog. 21(1):17-22.
- [175] WO00/76540.
- [176] Bethe et al. (2001) FEMS Microbiol Lett. 205(1):99-104.
- [177] WO01/81380.
- [178] Brown et al. (2001) Infect Immun 69:6702-6.
- [179] Whalan et al. (2005) FEMS Immunol Med Microbiol 43:73-80.
- [180] Jomaa et al. (2006) Vaccine. 24(24):5133-9.
- [181] WO00/06738.
- [182] Kuo et al. (1995) Infect Immun 63:2706-13.
- [183] Michon et al. (1998) Vaccine. 16:1732-40

000135

- [184] WO02/091998.
- [185] Research Disclosure, 453077 (Jan 2002).
- [186] EP-A-0372501.
- [187] EP-A-0378881.
- [188] EP-A 0427347.
- [189] WO93/17712.
- [190] WO94/03208.
- [191] WO98/58668.
- [192] EP A 0471177.
- [193] WO91/01146.
- [194] Falugi et al. (2001) Eur J Immunol 31:3816-3824.
- [195] Baraldo et al. (2004) Infect Immun 72(8):4884-7.
- [196] EP-A-0594610.
- [197] Ruan et al. (1990) J Immunol 145:3379-3384.
- [198] WO00/56360.
- [199] WO01/72337.
- [200] WO00/61761.
- [201] WO00/33882
- [202] WO2007/071707
- [203] WO99/42130.
- [204] Patente de los Estados Unidos 4,761,283.
- [205] Patente de los Estados Unidos 4,356,170.
- [206] Patente de los Estados Unidos 4,882,317.
- [207] Patente de los Estados Unidos 4,695,624.
- [208] Mol. Immunol., 1985, 22, 907-919
- [209] EP-A-0208375.
- [210] Bethell G.S. et al., J. Biol. Chem., 1979, 254, 2572-4
- [211] Hearn M.T.W., J. Chromatogr., 1981, 218, 509-18
- [212] WO00/10599.

000136

[213] Gever et al., Med. Microbiol. Immunol, 165 : 171-288 (1979).

[214] Patente de los Estados Unidos 4,057,685.

[215] Patente de los Estados Unidos s 4,673,574; 4,761,283; 4,808,700.

[216] Patente de los Estados Unidos 4,459,286.

[217] Patente de los Estados Unidos 4,965,338.

[218] Patente de los Estados Unidos 4,663,160.

[219] WO2007/000343.

[220] Vaccines. (eds. Plotkin & Orenstein). 4th edition, 2004, ISBN: 0-7216-9688-0.

[221] Rappuoli et al. (1991) TIBTECH 9:232-238.

[222] Giuliani et al. (2006) Proc Natl Acad Sci U S A 103(29):10834-9.

[223] Brandt et al. (2006) J Antimicrob Chemother. 58(6):1291-4. Epub 2006 Oct 26

[224] Winter et al., (1991) Nature 349:293-99

[225] US 4,816,567.

[226] Inbar et al., (1972) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 69:2659-62.

[227] Ehrlich et al., (1980) Biochem 19:4091-96.

[228] Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:5897-83.

[229] Pack et al., (1992) Biochem 31, 1579-84.

[230] Cumber et al., (1992) J. Immunology 149B, 120-26.

[231] Riechmann et al., (1988) Nature 332, 323-27.

[232] Verhoevan et al., (1988) Science 239, 1534-36.

[233] GB 2,276,169.

[234] Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20th edition, ISBN: 0683306472.

000137

[234] Methods In Enzymology (S. Colowick and N. Kaplan, eds., Academic Press, Inc.)

[236] Handbook of Experimental Immunology, Vols. I IV (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds, 1986, Blackwell Scientific Publications)

5 [237] Sambrook et al. (2001) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd edition (Cold Spring Harbor Laboratory Press).

[238] Handbook of Surface and Colloidal Chemistry (Birdi, K.S. ed., CRC Press, 1997)

10 [239] Ausubel et al. (eds) (2002) Short protocols in molecular biology, 5th edition (Current Protocols).

[240] Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course, (Ream et al., eds., 1998, Academic Press)

[241] PCR (Introduction to Biotechniques Series), 2nd ed. (Newton & Graham eds., 1997, Springer Verlag)

[242] Geysen et al. (1984) PNAS USA 81:3998-4002.

[243] Carter (1994) Methods Mol Biol 36:207-23.

[244] Jameson, BA et al. 1988, CABIOS 4(1):181-186.

[245] Raddrizzani & Hammer (2000) Brief Bioinform 1(2):179-89.

[246] Bublil et al. (2007) Proteins 68(1):294-304.

[247] De Lalla et al. (1999) J. Immunol. 163:1725-29.

[248] Kwok et al. (2001) Trends Immunol 22:583-88.

15 [249] Brusica et al. (1998) Bioinformatics 14(2):121-30

[250] Meister et al. (1995) Vaccine 13(6):581-91.

[251] Roberts et al. (1996) AIDS Res Hum Retroviruses 12(7):593-610.

20 [252] Maksyutov & Zagrebelnaya (1993) Comput Appl Biosci 9(3):291-7.

[253] Feller & de la Cruz (1991) Nature 349(6311):720-

000138

1.

[254] Hopp (1993) Peptide Research 6:183-190.

[255] Welling et al. (1985) FEBS Lett. 188:215-218.

[256] Davenport et al. (1995) Immunogenetics 42:392-

297.

5

[257] Tsurui & Takahashi (2007) J Pharmacol Sci.

105(4):299-316.

[258] Tong et al. (2007) Brief Bioinform. 8(2):96-108.

[259] Schirle et al. (2001) J Immunol Methods. 257(1-

2):1-16.

10

[260] Chen et al. (2007) Amino Acids 33(3):423-8.

[261] Current Protocols in Molecular Biology (F.M.

Ausubel et al., eds., 1987) Supplement 30

[262] Smith & Waterman (1981) Adv. Appl. Math. 2: 482-

489.

15

20

25

000139

REIVINDICACIONES

1. Una composición inmunogénica, caracterizada porque comprende al menos dos de:

5 (a) un primer polipéptido que comprende una primera secuencia de aminoácidos, donde la primera secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 1 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 1;

10 (b) un segundo polipéptido, que comprende una segunda secuencia de aminoácidos, donde la segunda secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 2 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 2; y/o

(c) un tercer polipéptido, que comprende una tercera secuencia de aminoácidos, donde la tercera secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 3 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 3.

15 2. Un polipéptido, caracterizado porque comprende al menos dos de:

(a) una primera secuencia de aminoácidos que comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 1 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 1;

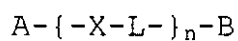
20 (b) una segunda secuencia de aminoácidos que comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 2 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 2;

000140

identidad de secuencia a SEQ ID NO: 2 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 2; y/o

(c) una tercera secuencia de aminoácidos que comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 3 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 3.

3. Un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos:



caracterizado porque: cada X es una secuencia de aminoácidos del primer polipéptido, segundo polipéptido o tercer polipéptido como se define en la reivindicación 1; L es una secuencia de aminoácidos, enlazadora, opcional; A es una secuencia de aminoácidos, N-terminal, opcional; B es una secuencia de aminoácidos, C-terminal, opcional; n es un número entero de 2 o más.

4. El polipéptido de conformidad con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, caracterizado porque comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOs: 11, 13, 15, 17, 19 y 21.

5. Una bacteria, caracterizada porque expresa al menos dos de:

(a) un primer polipéptido que comprende una primera secuencia de aminoácidos, donde la primera secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 1 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 1;

(b) un segundo polipéptido, que comprende una secuencia

000141

de aminoácidos, donde la segunda secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 2 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 2; y/o

5 (c) un tercer polipéptido, que comprende una tercera secuencia de aminoácidos, donde la tercera secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 3 y/o (ii) que consiste de un fragmento de al menos 7 aminoácidos contiguos de SEQ ID NO: 3.

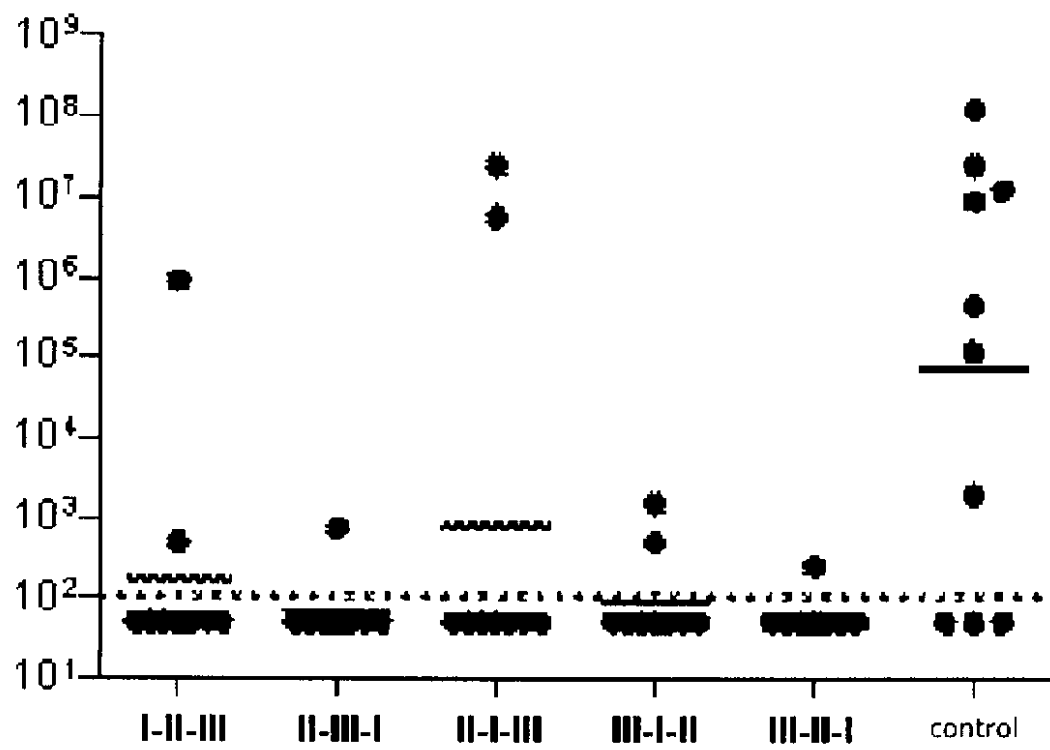
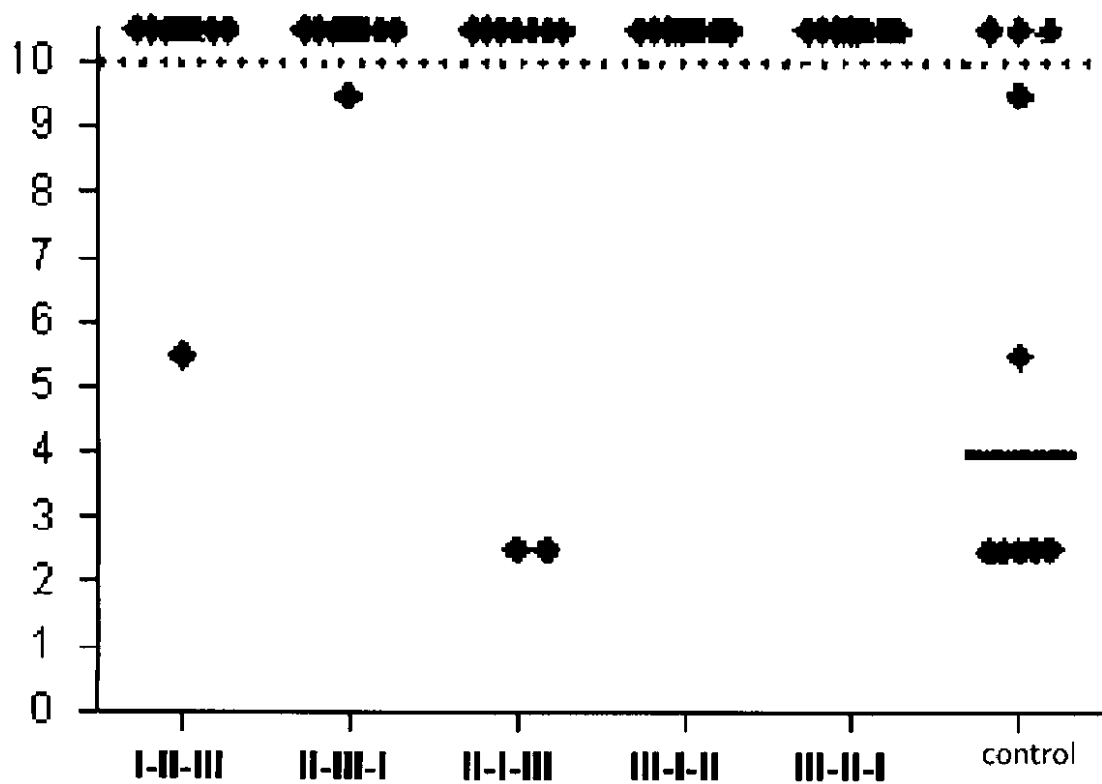
10 6. Un polipéptido, caracterizado porque comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 83.

15

20

000142

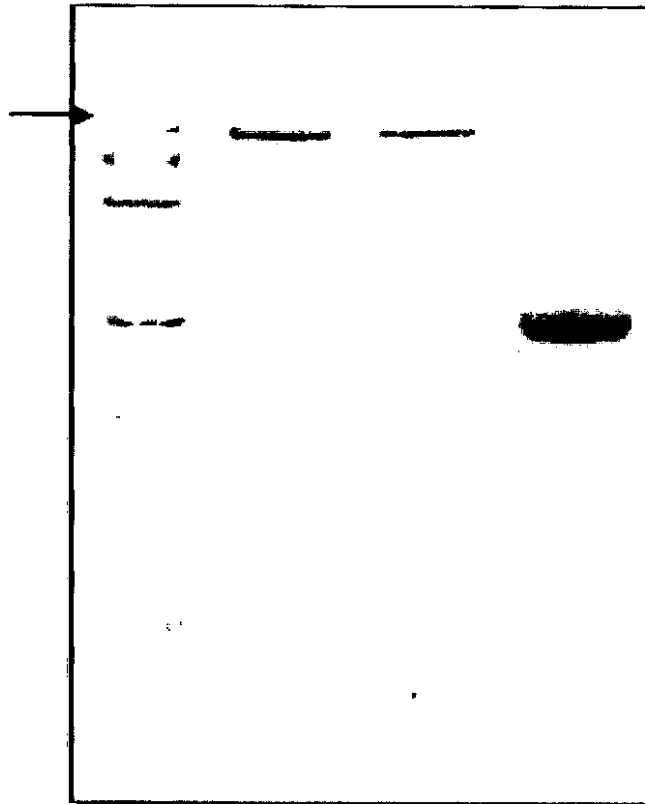
25

FIGURA 1**FIGURA 2**

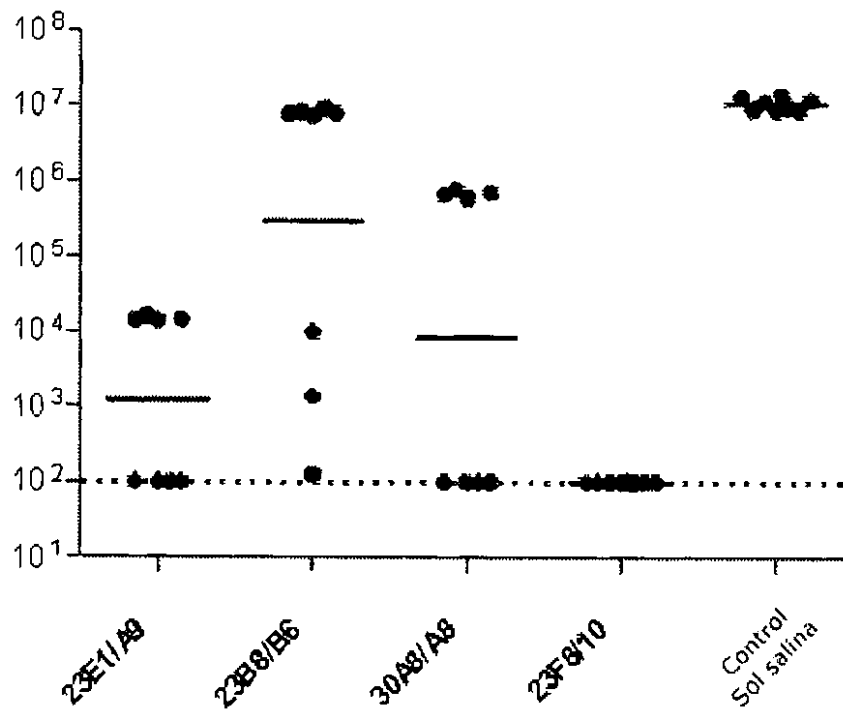
000143

2/29

FIGURA 3



000144

FIGURA 4A**FIGURA 4B**

000145

4/29

FIGURA 5

Mk 1 2 3 4 5 6 7 8 9

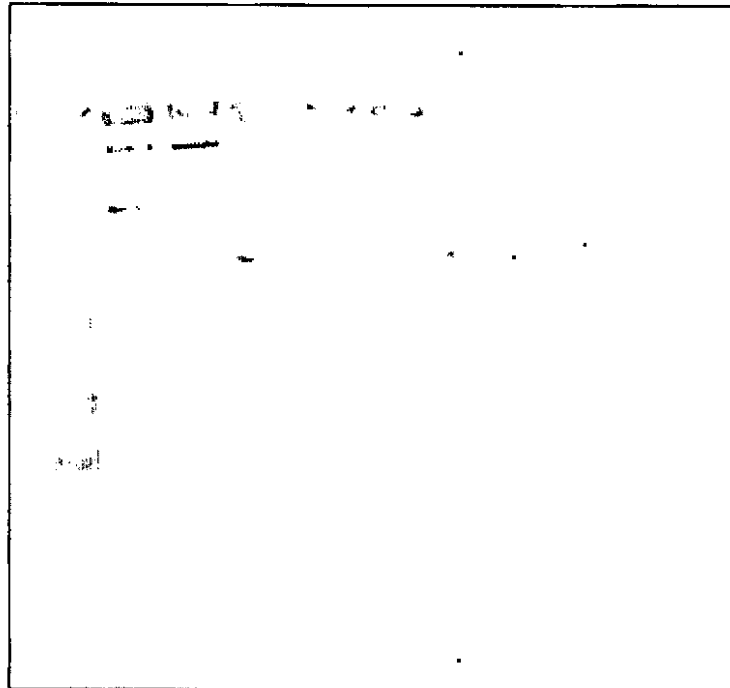
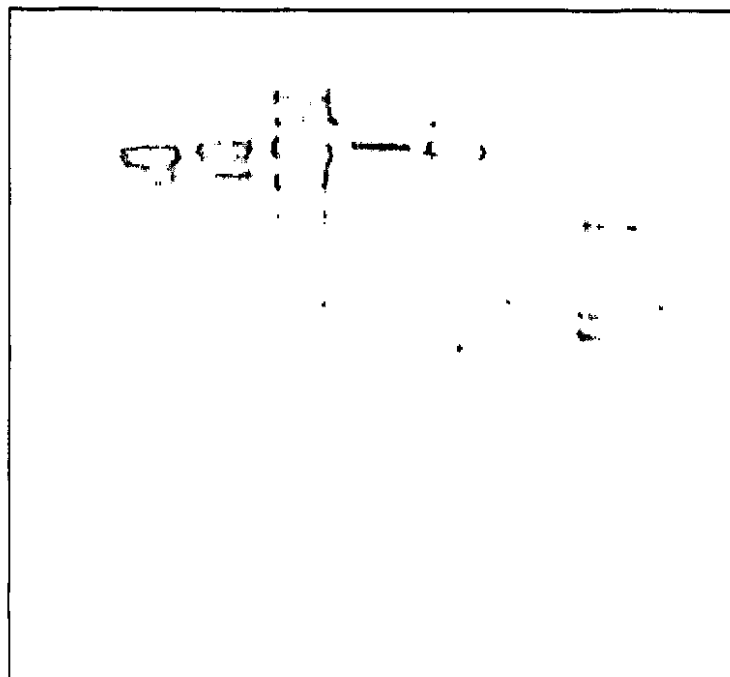


FIGURA 6

Mk 1 2 3 4 5 6 7 8



000146

5/29

FIGURA 7A

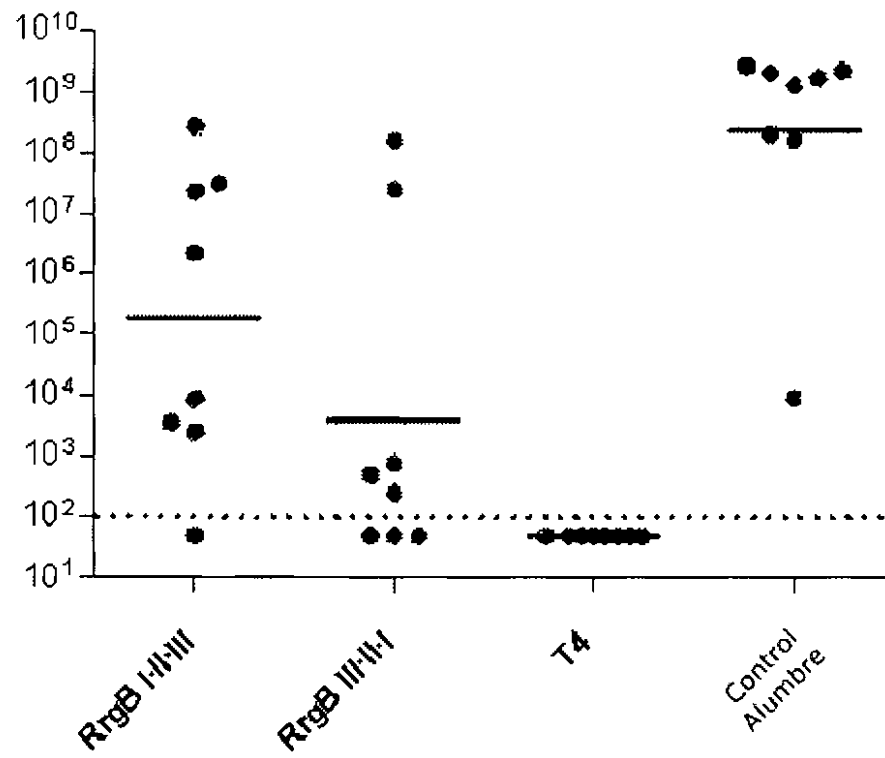
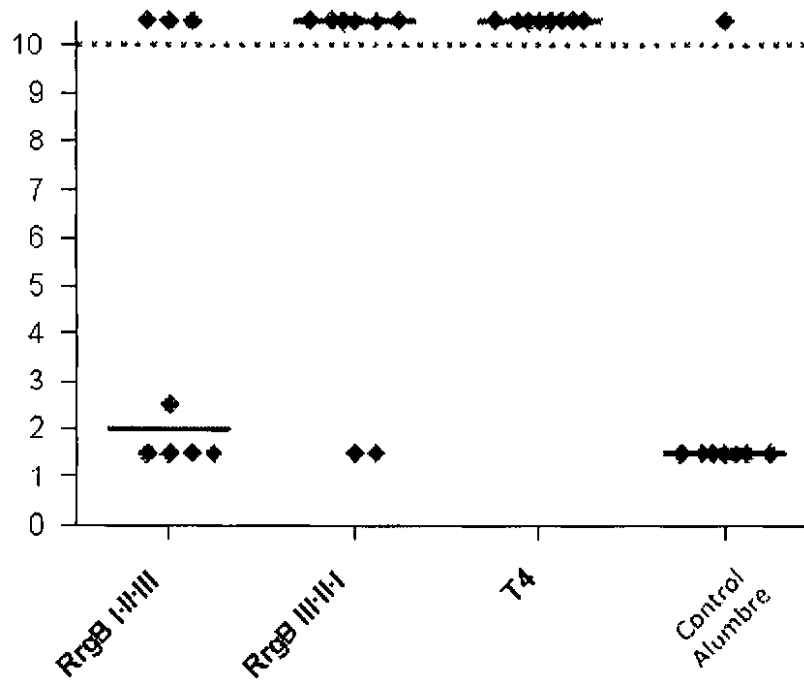


FIGURA 7B



000147

6/29

FIGURA 8

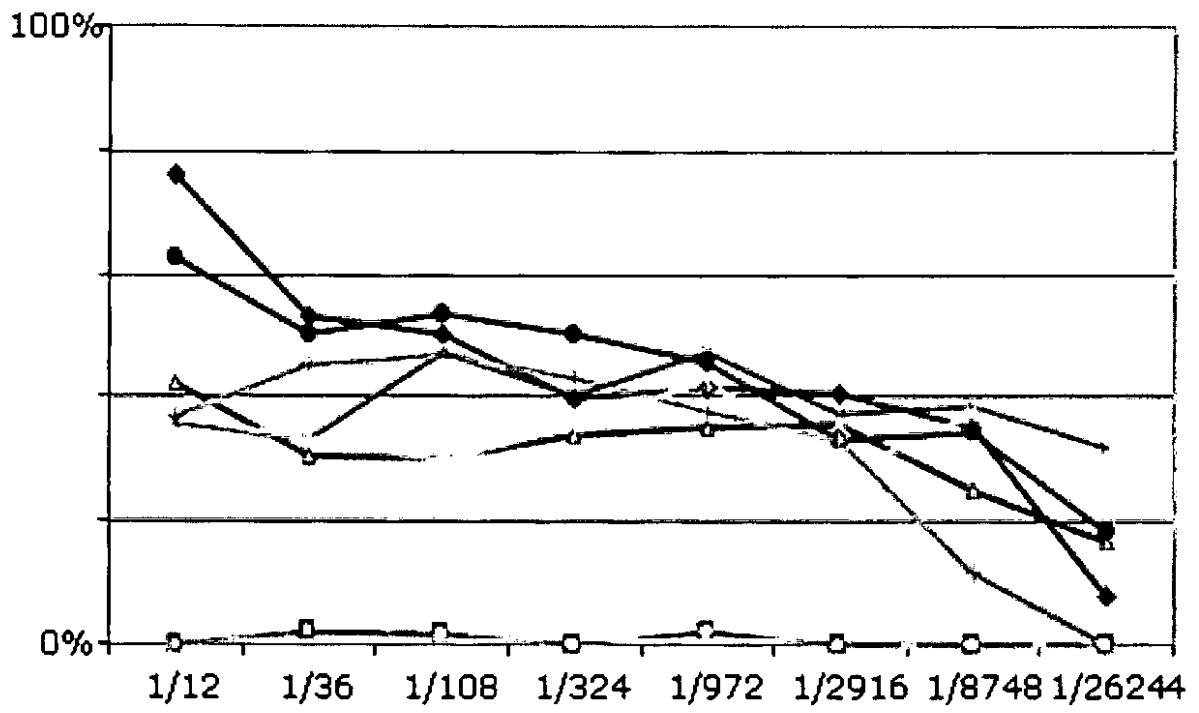
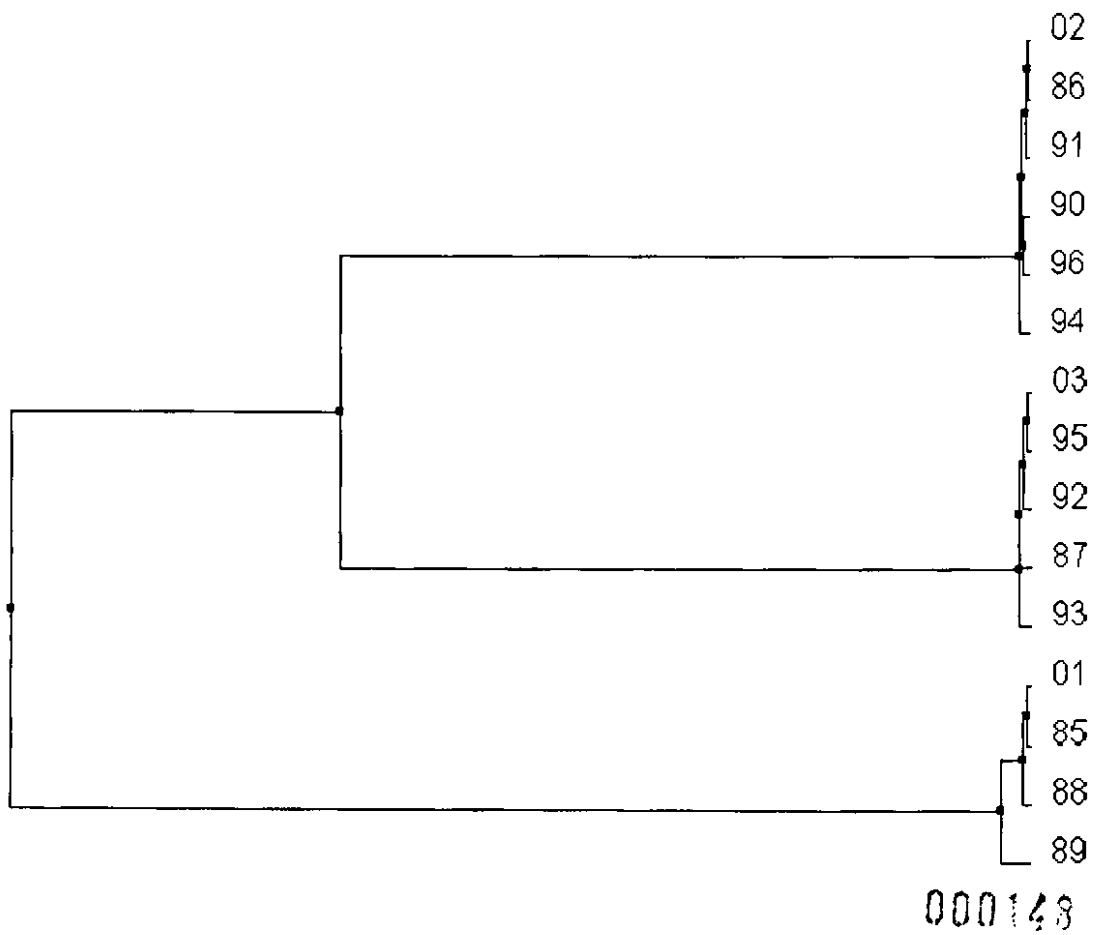


FIGURA 9



7/29

FIGURA 10

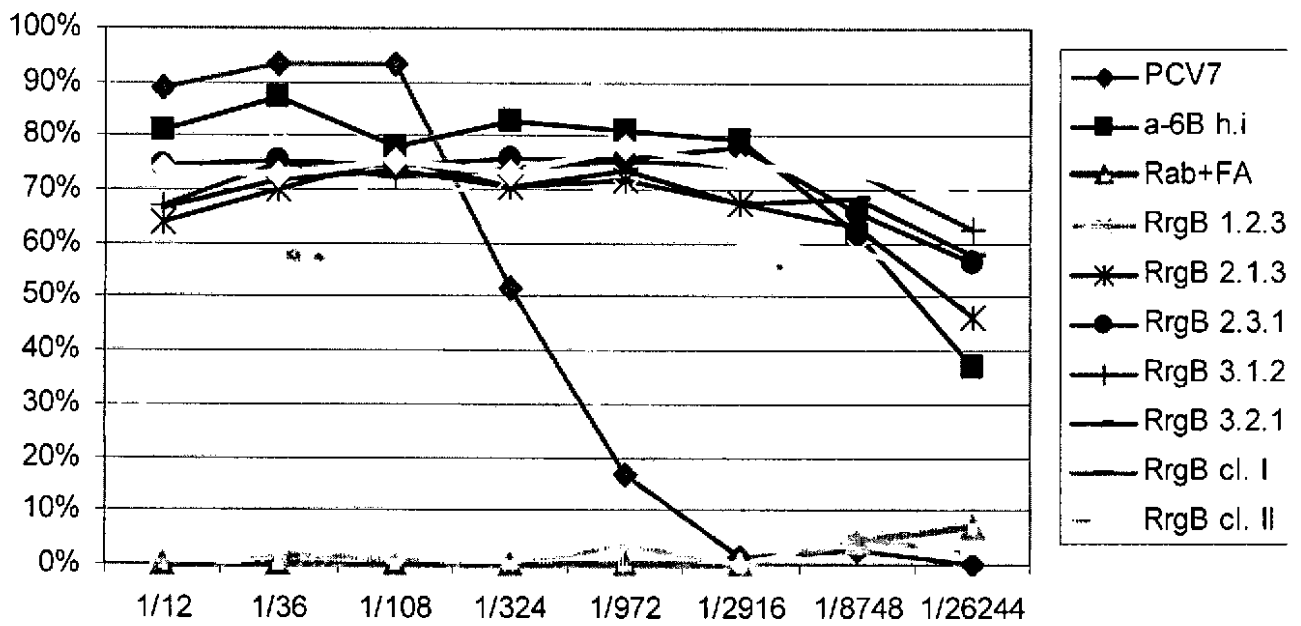
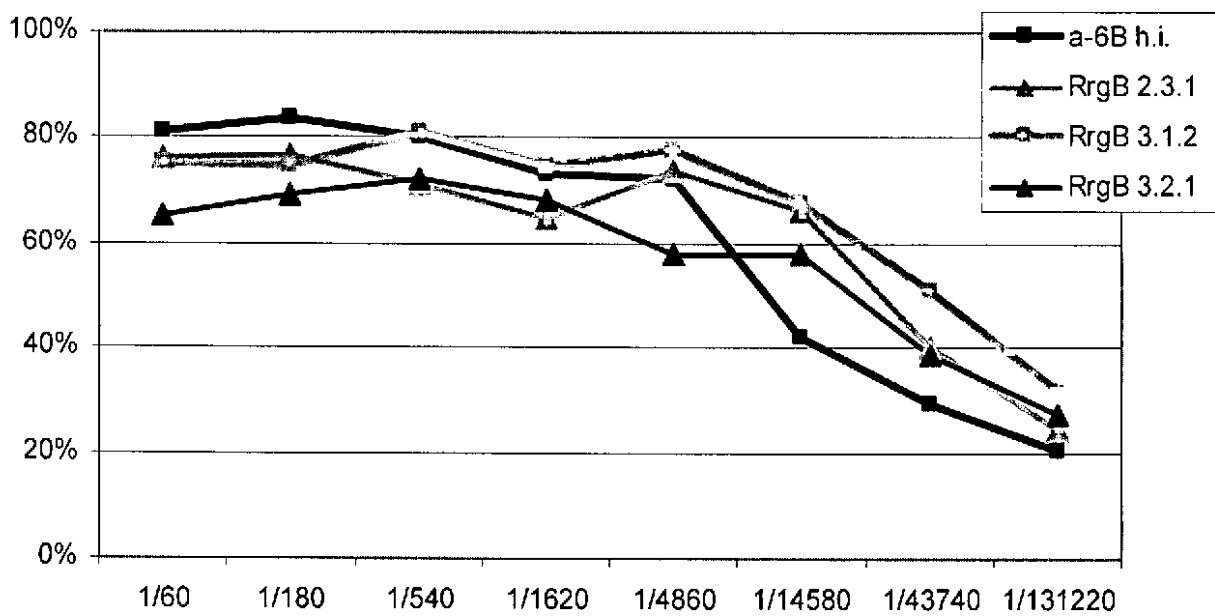


FIGURA 11



000149

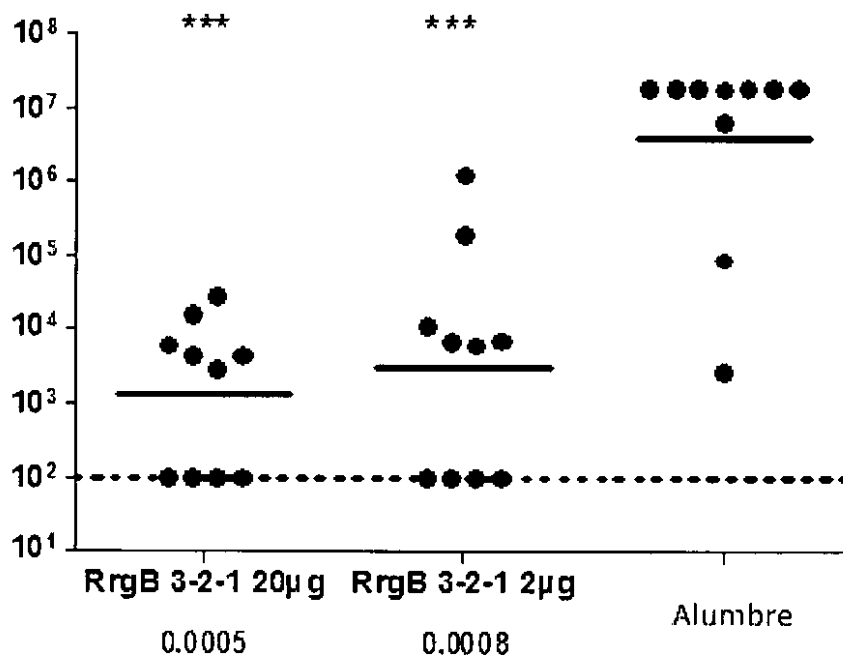
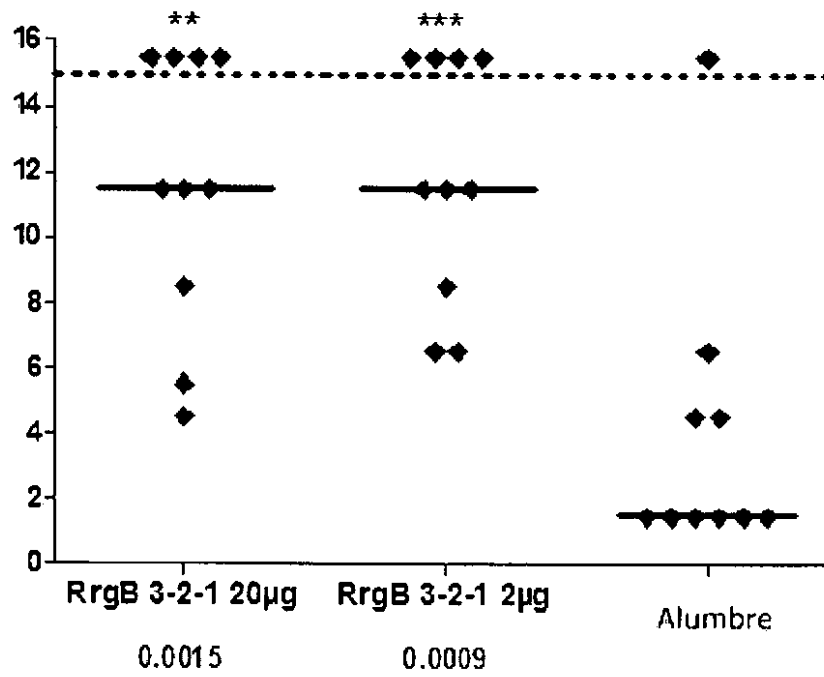


FIGURA 12B



000150

FIGURA 13A

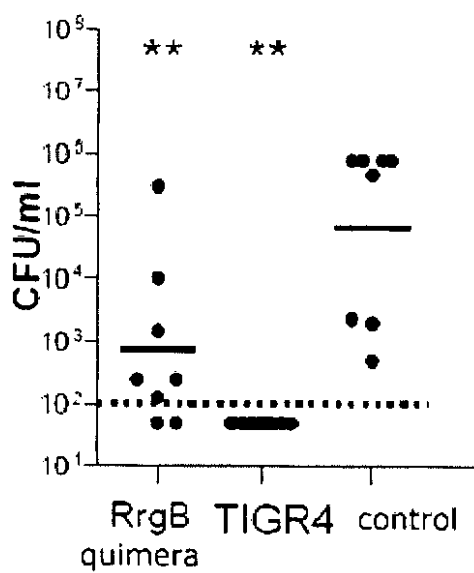


FIGURA 13B

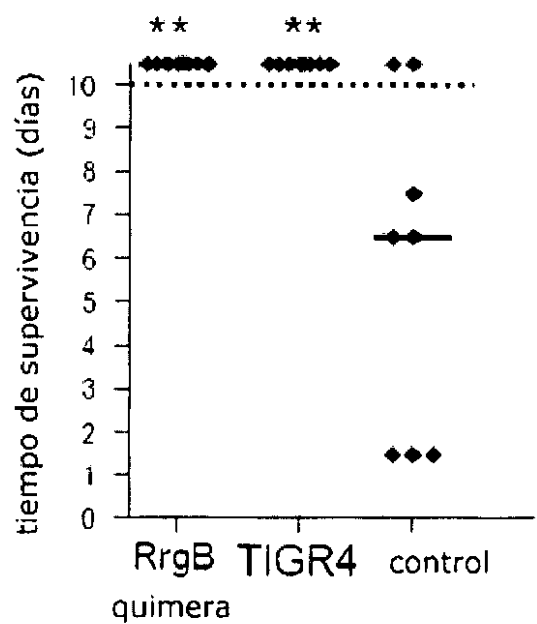
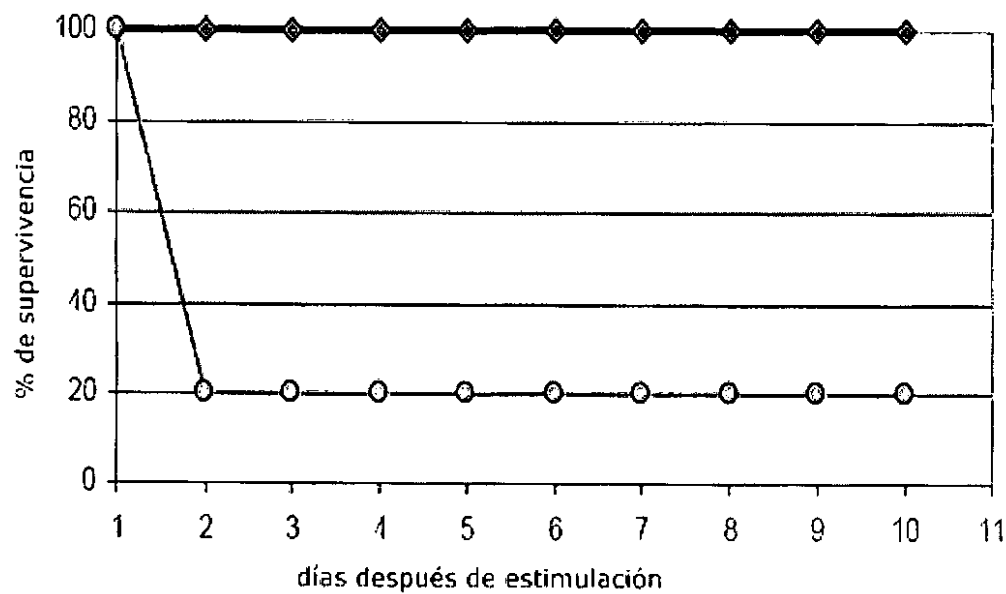


FIGURA 14



000151

10/29

FIGURA 15A

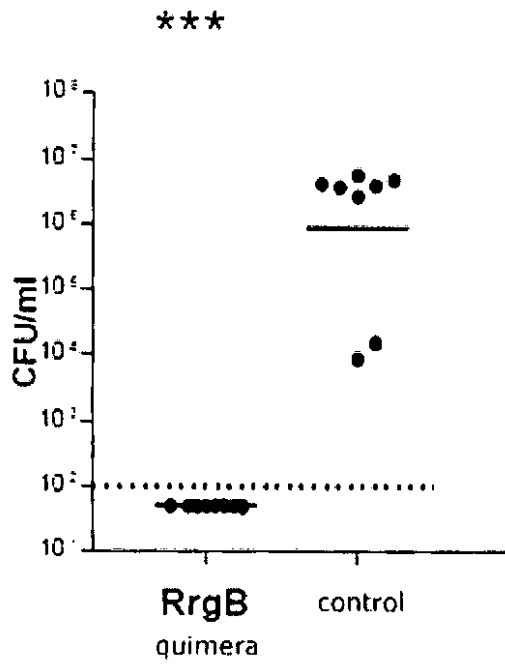
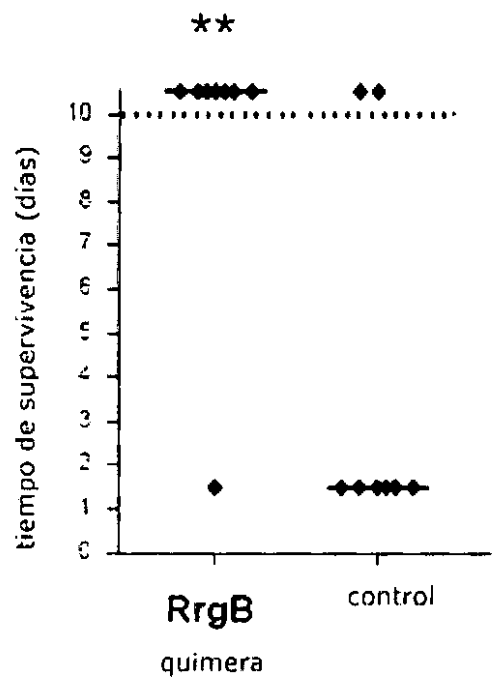
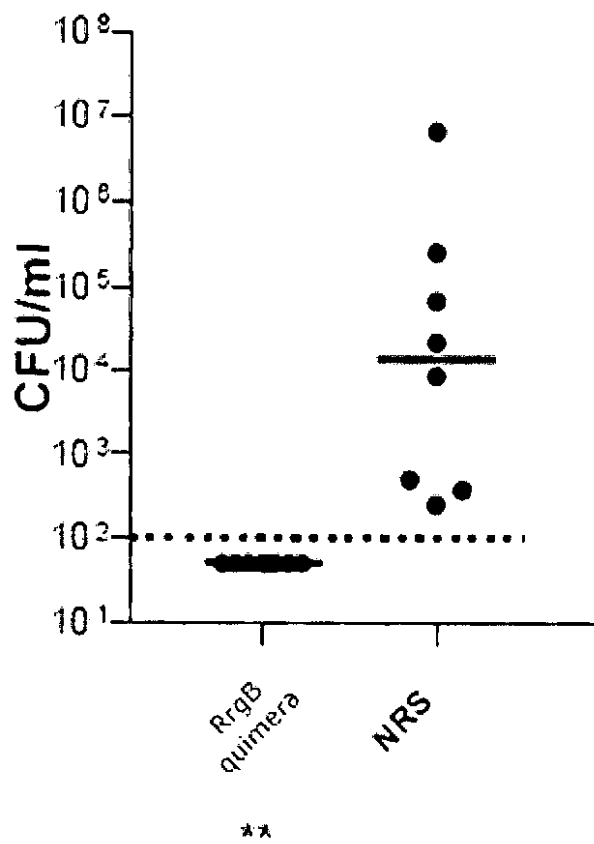


FIGURA 15B

**FIGURA 16**

000152

11/29

FIGURA 17A

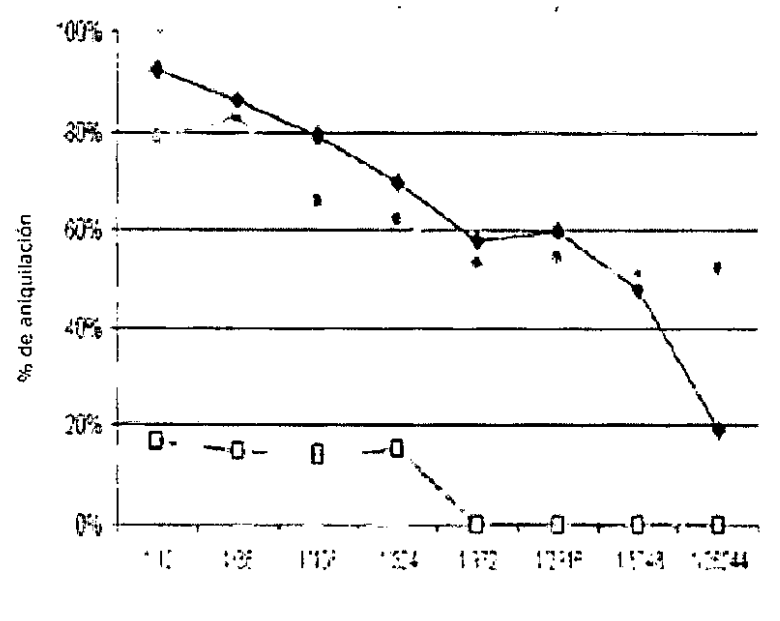
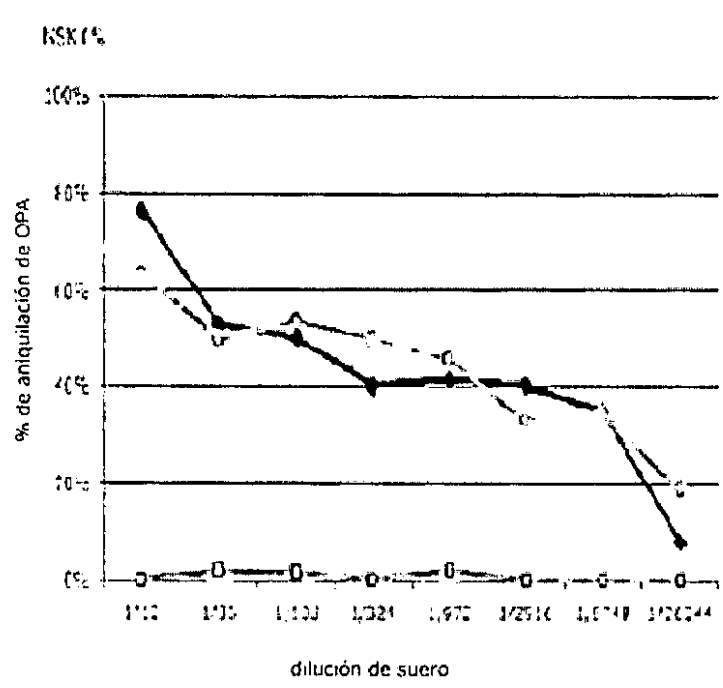


FIGURA 17B



000153

12/29

FIGURA 18

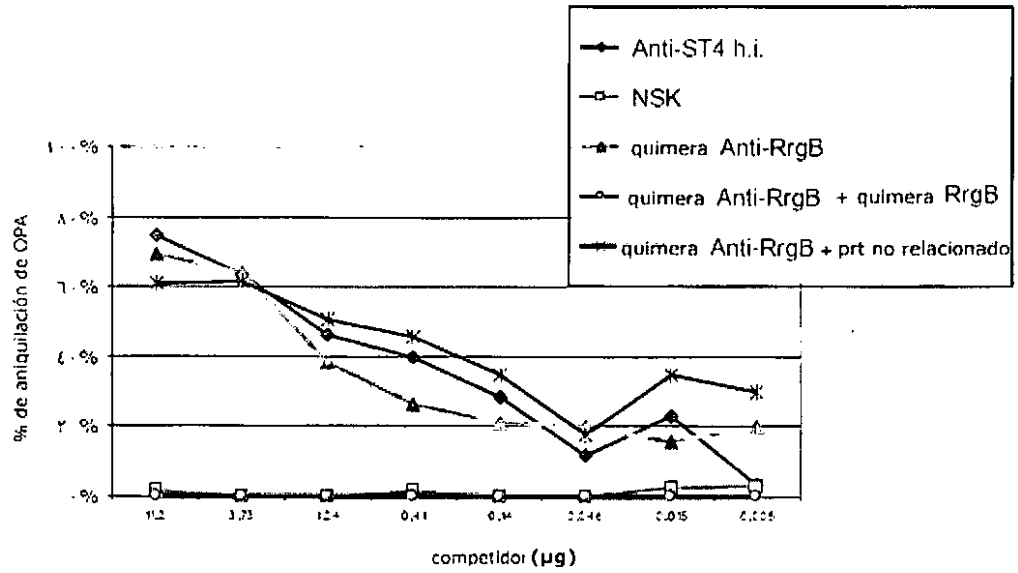
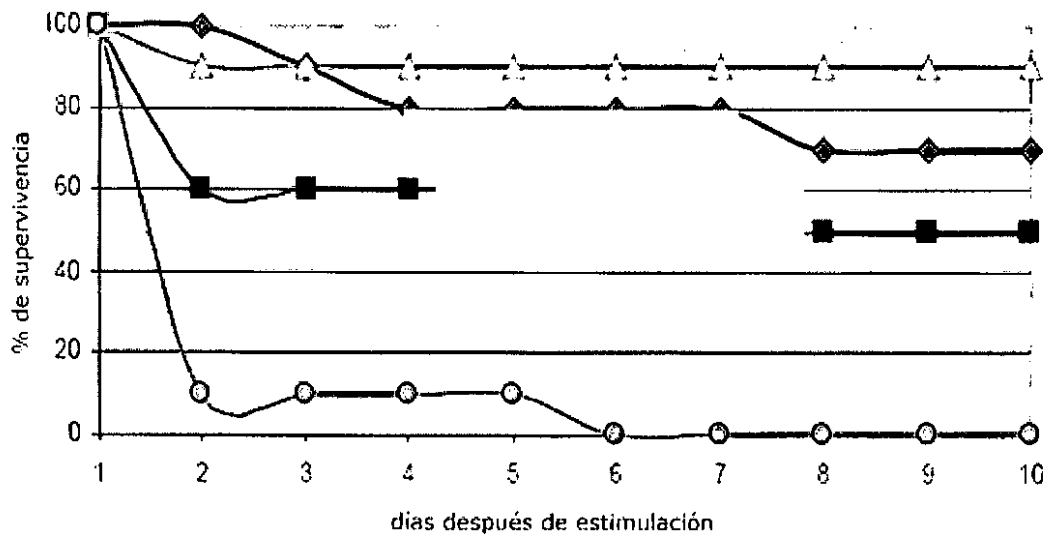
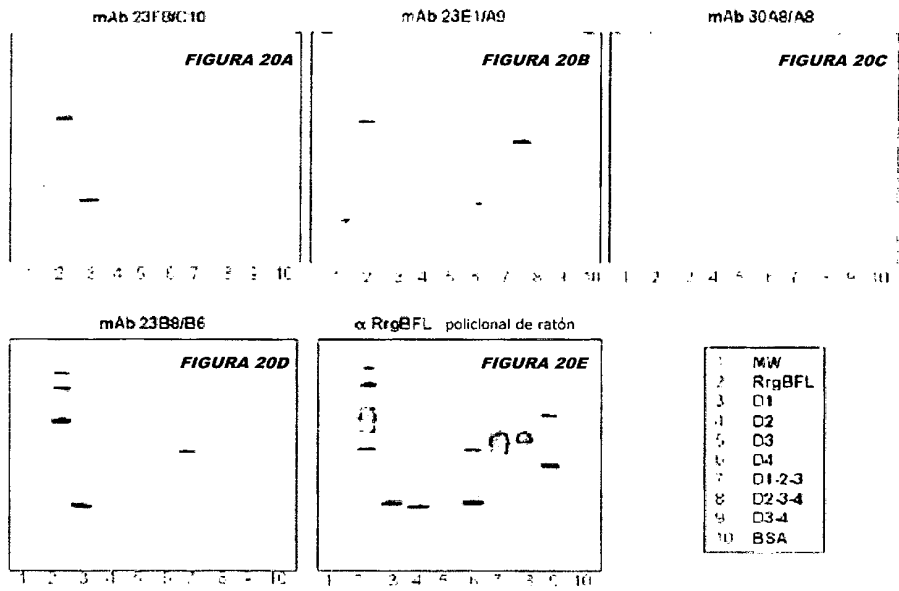


FIGURA 19

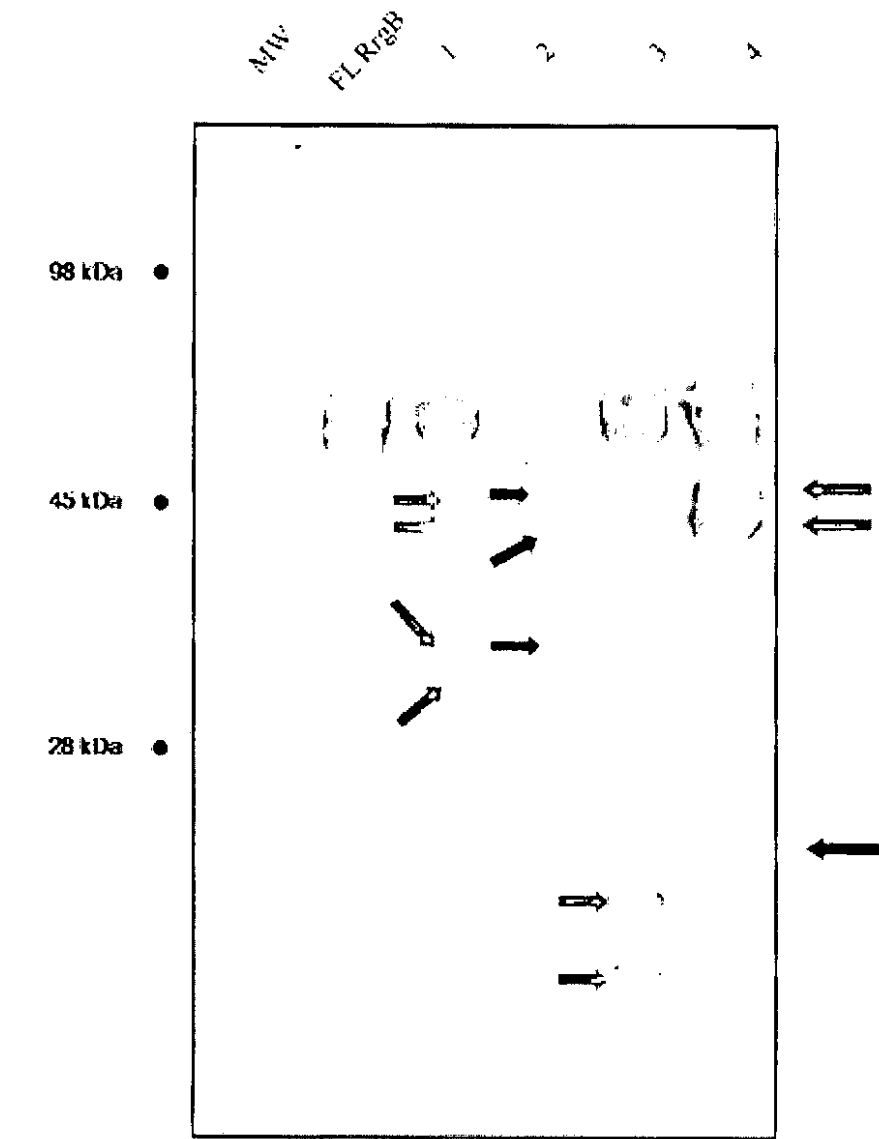


000-54



000155

FIGURA 21



000156

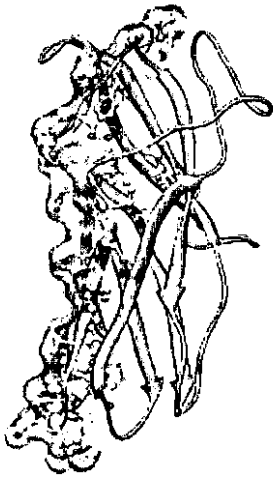


FIGURA 22A

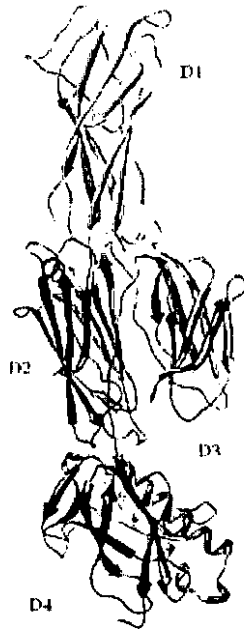


FIGURA 22B



FIGURA 22C

000157

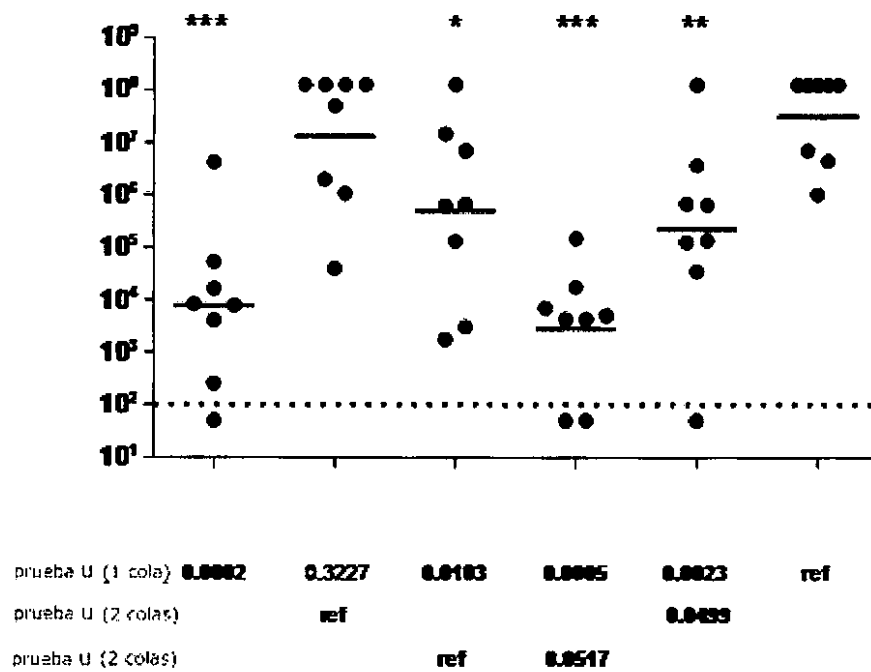
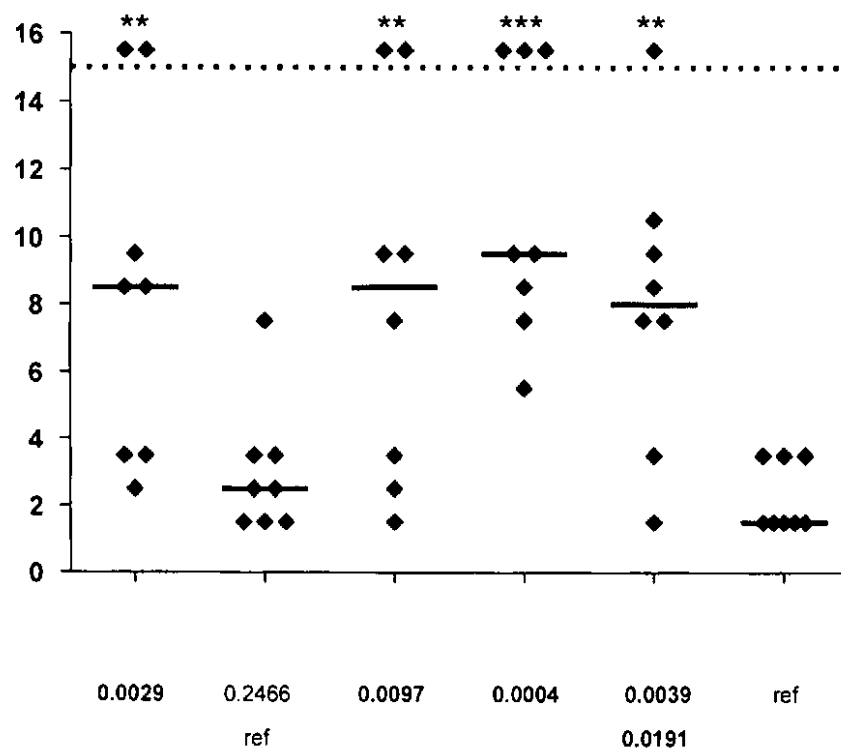
FIGURA 23A

FIGURA 23B



000158

FIGURA 24A

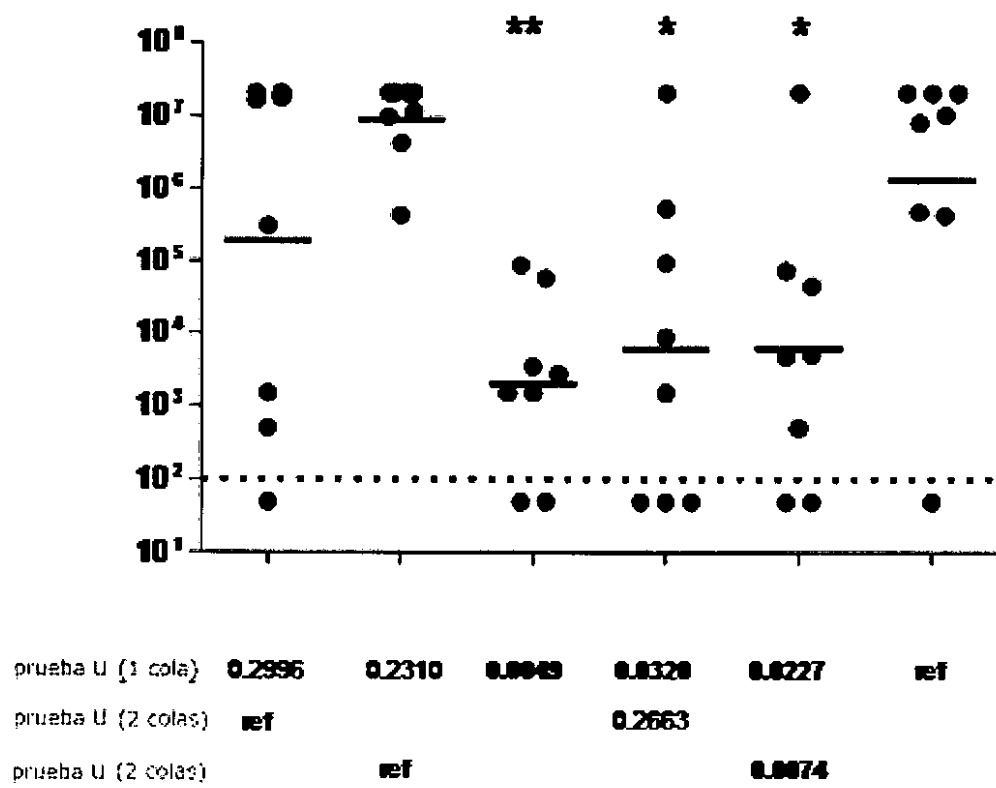
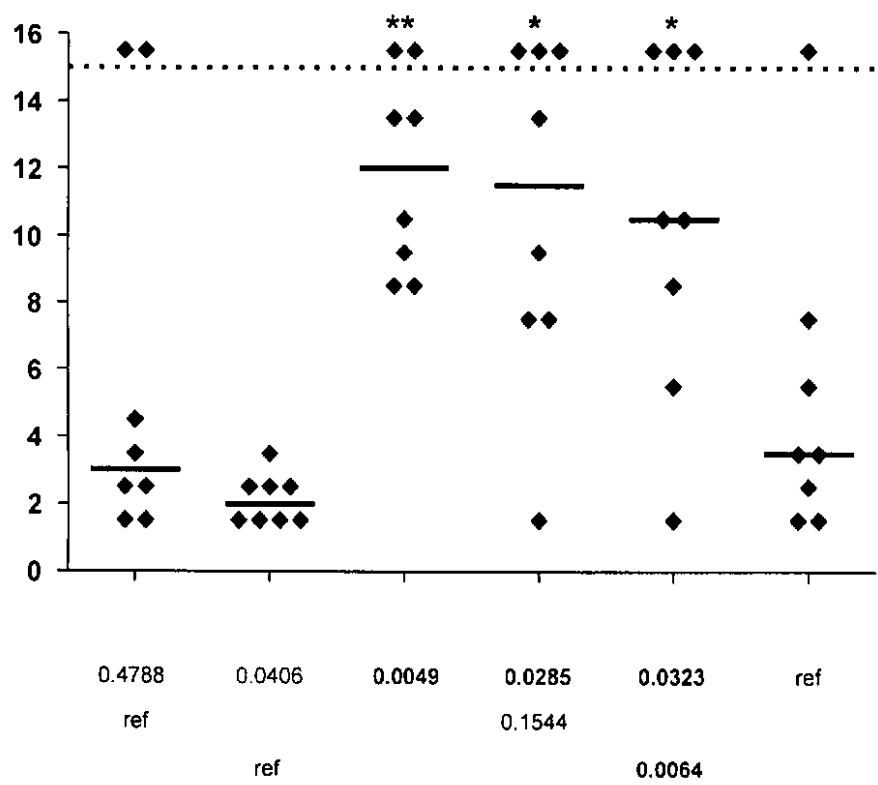
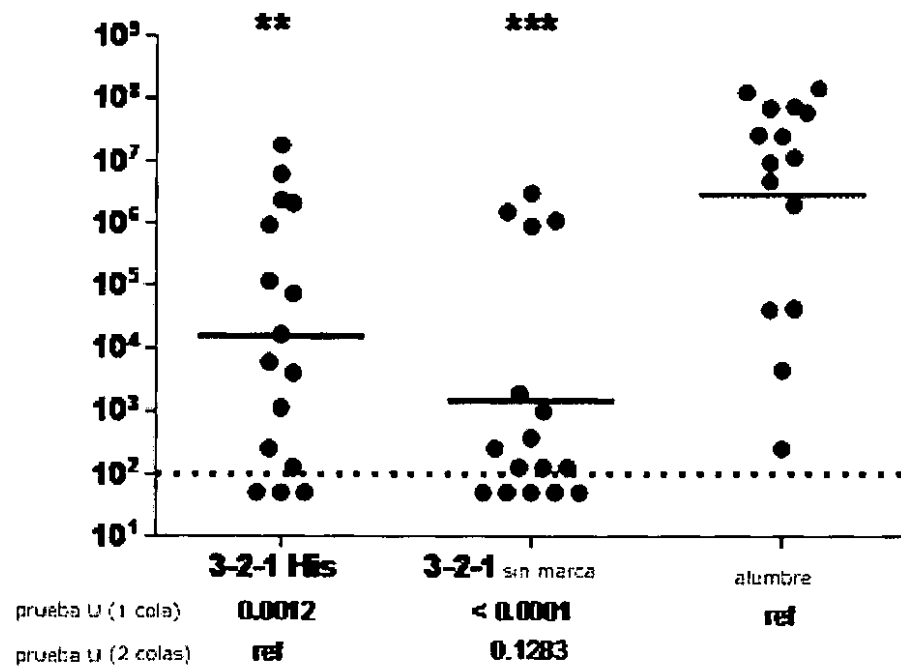
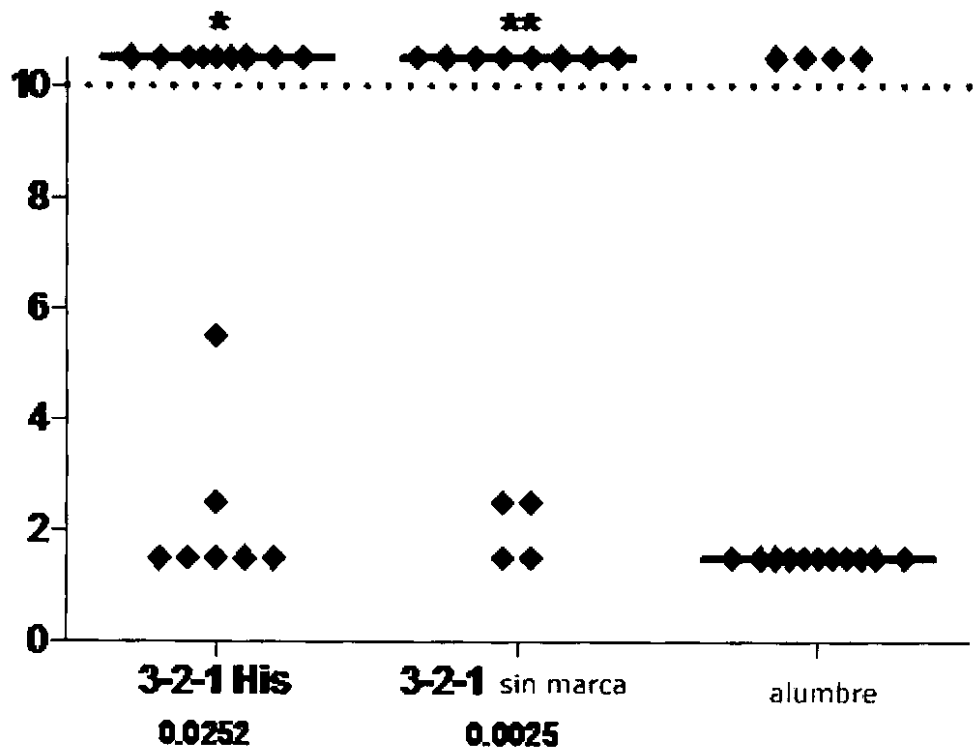


FIGURA 24B

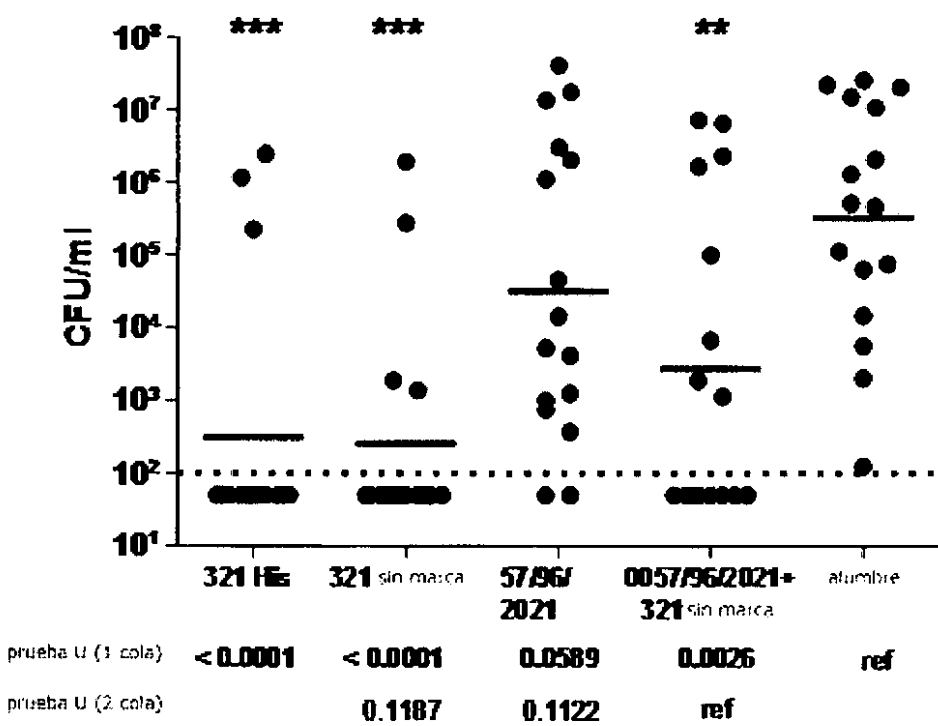


000159

FIGURA 25A**FIGURA 25B**

000160

FIGURA 26



000161

FIGURA 27A

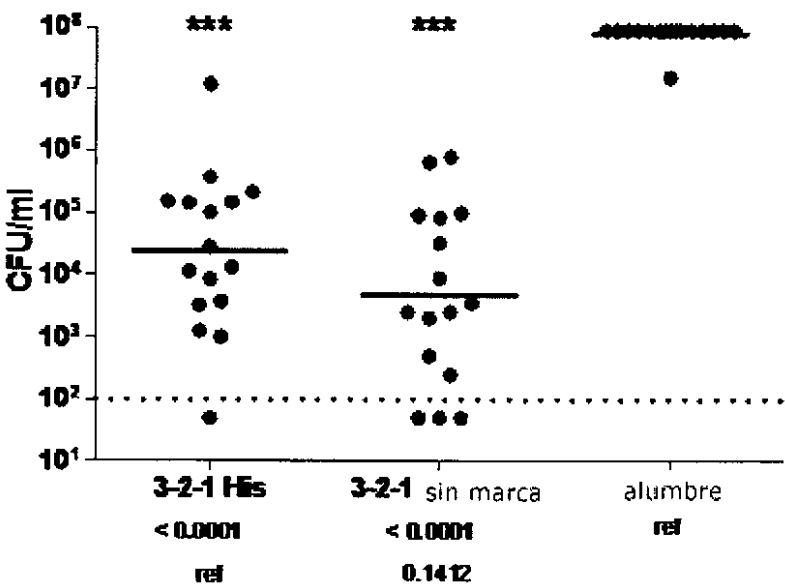
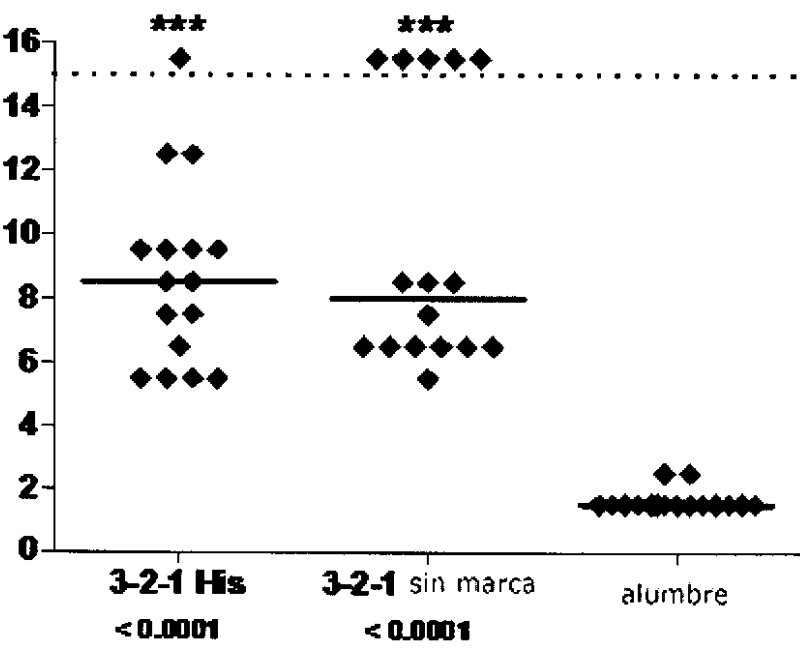


FIGURA 27B



000162

FIGURA 28A

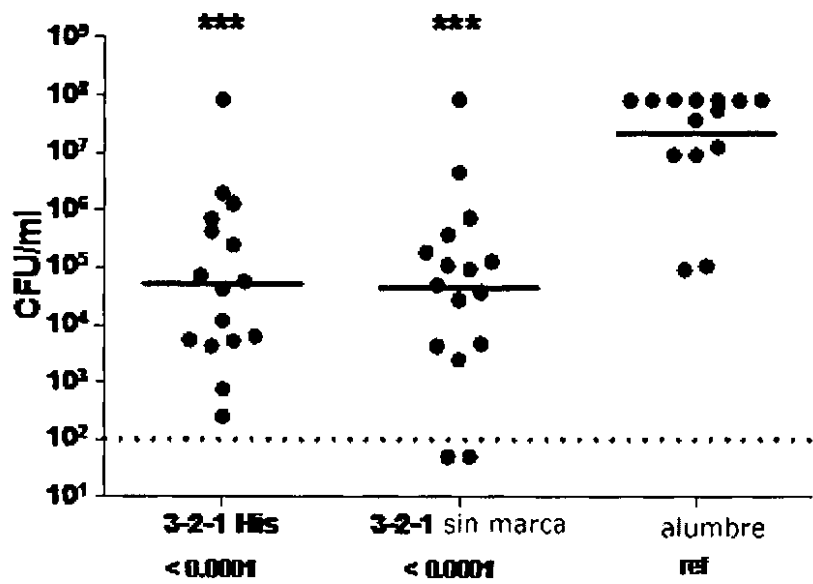
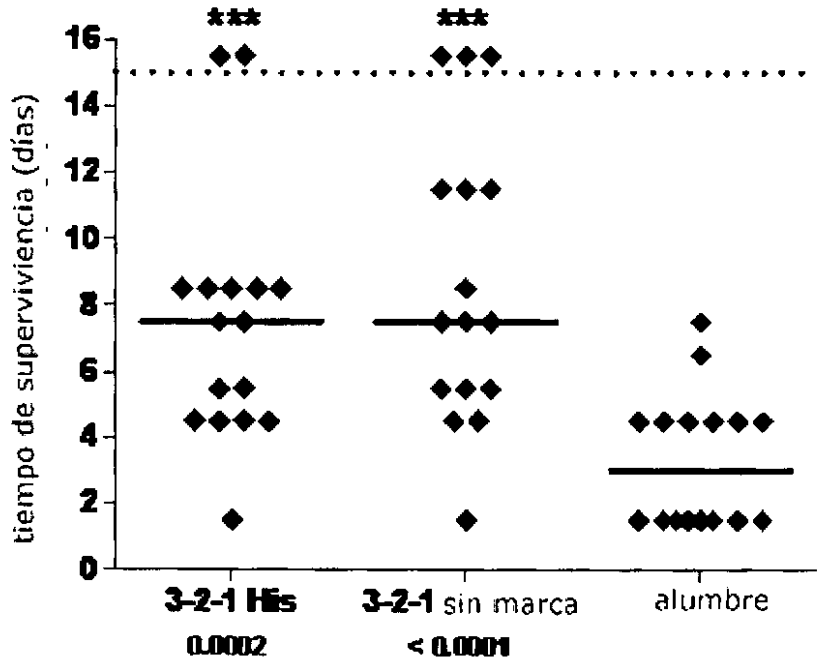


FIGURA 28B



000163

FIGURA 29A

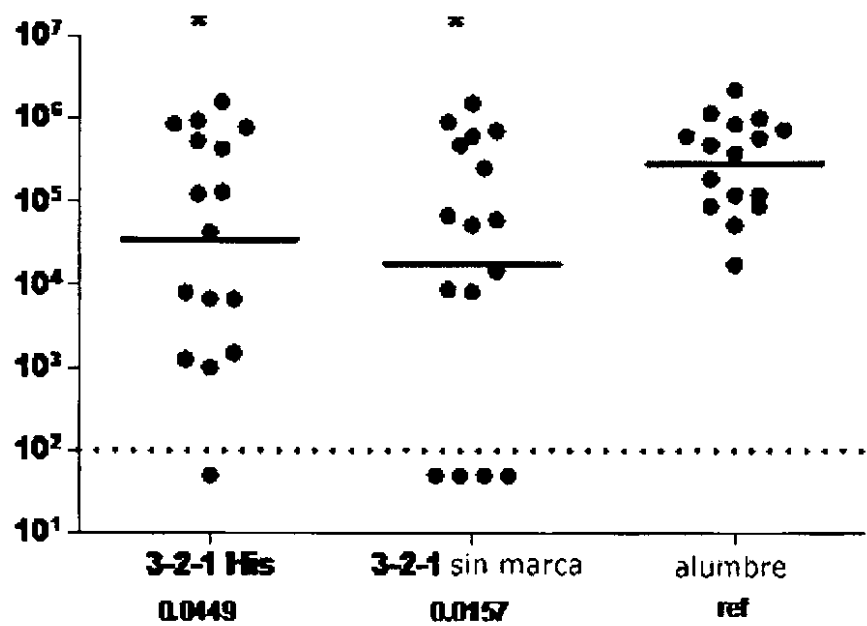
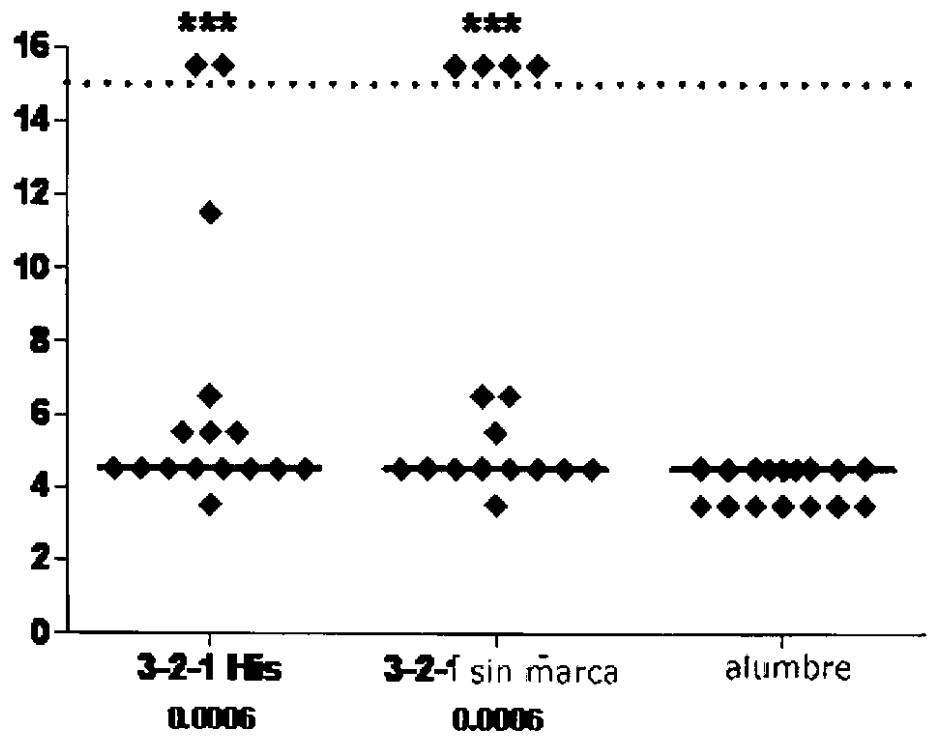


FIGURA 29B



000164

FIGURA 30A

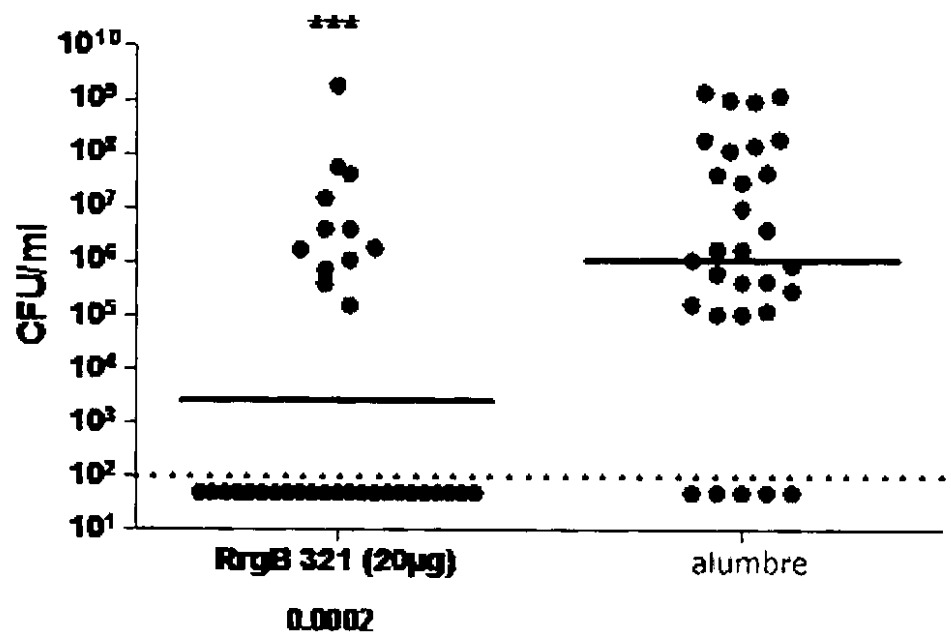
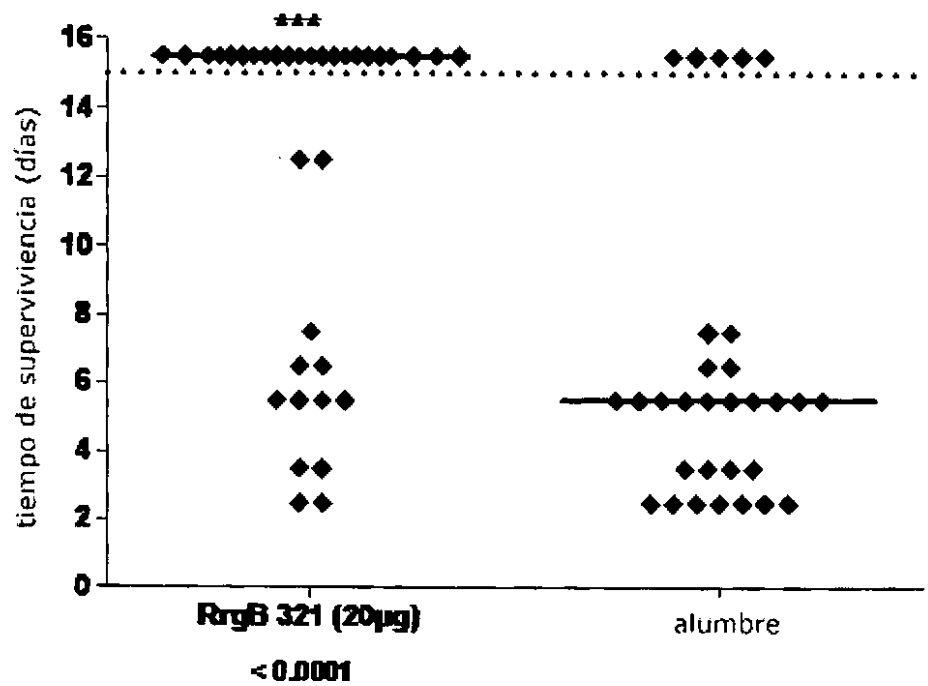


FIGURA 30B



000165

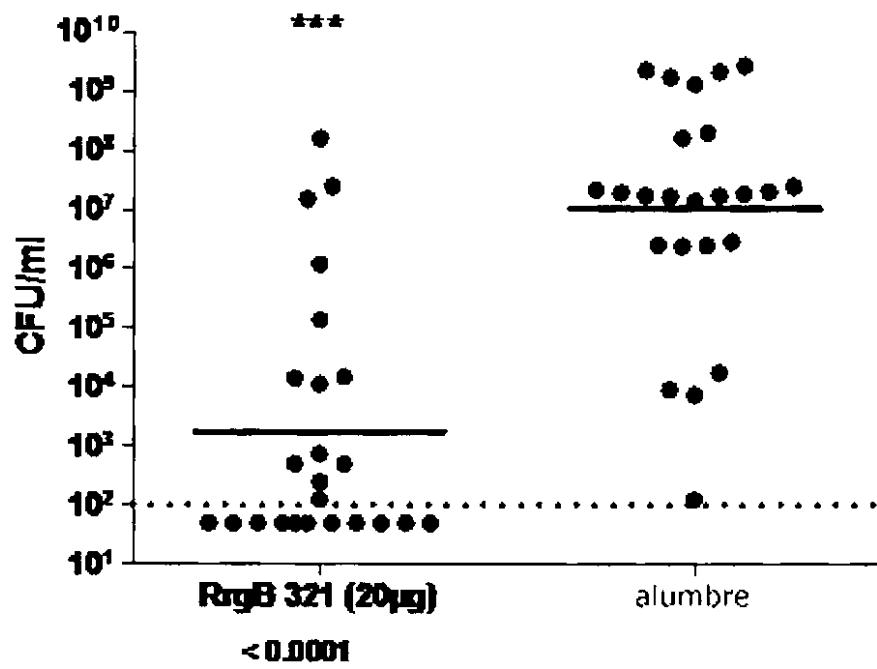
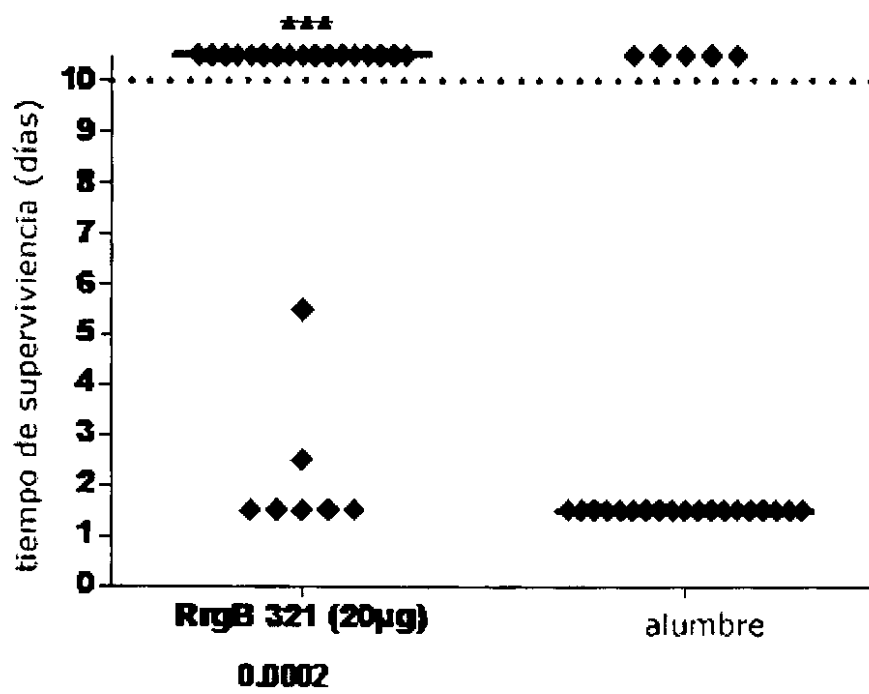
FIGURA 31A

FIGURA 31B



000166

FIGURA 32A

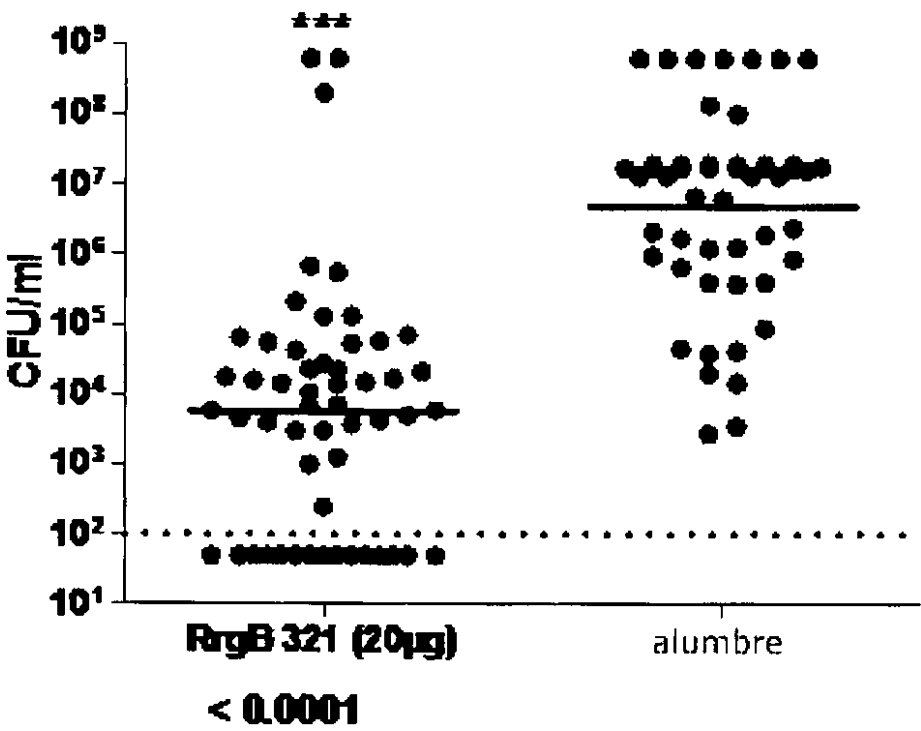
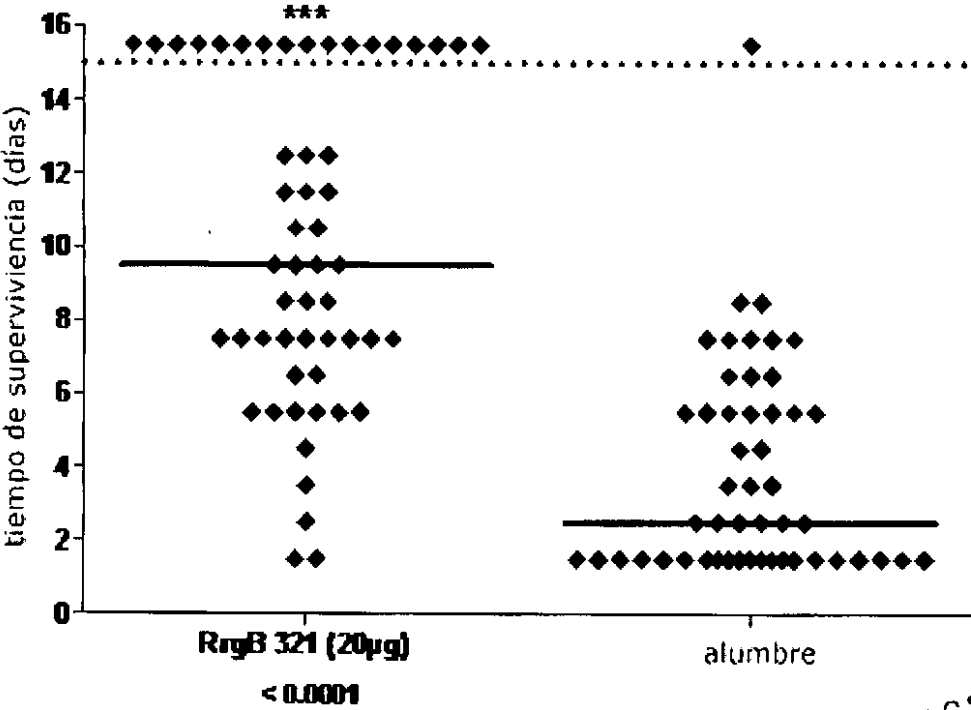


FIGURA 32B



000167

FIGURA 33A

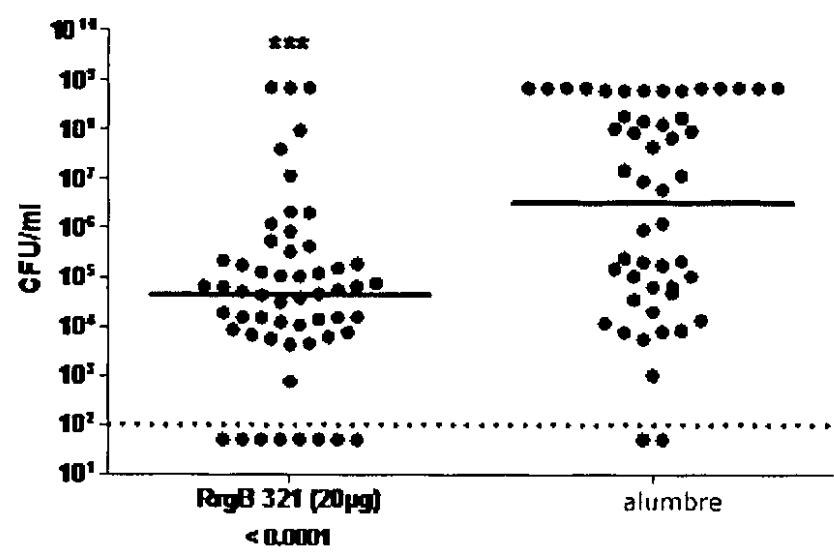
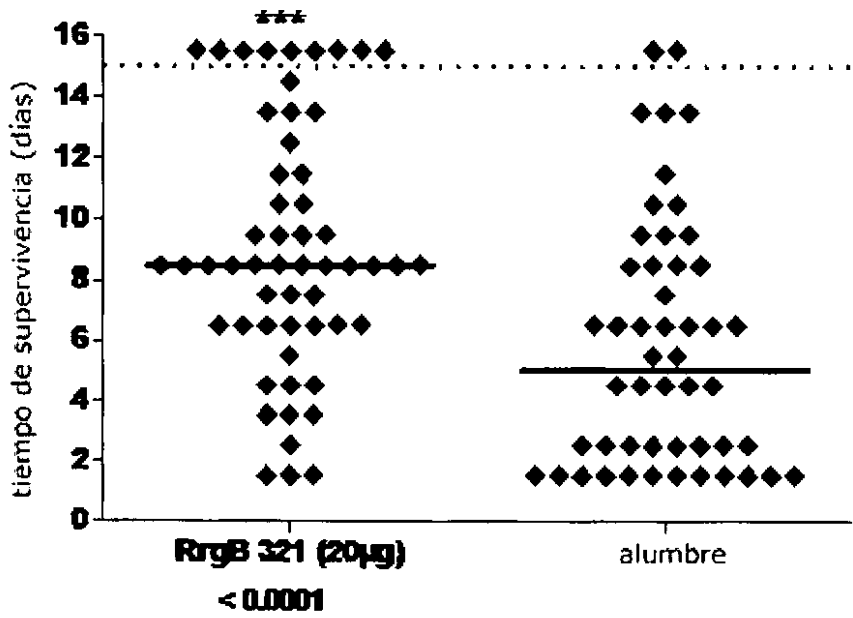


FIGURA 33B



000168

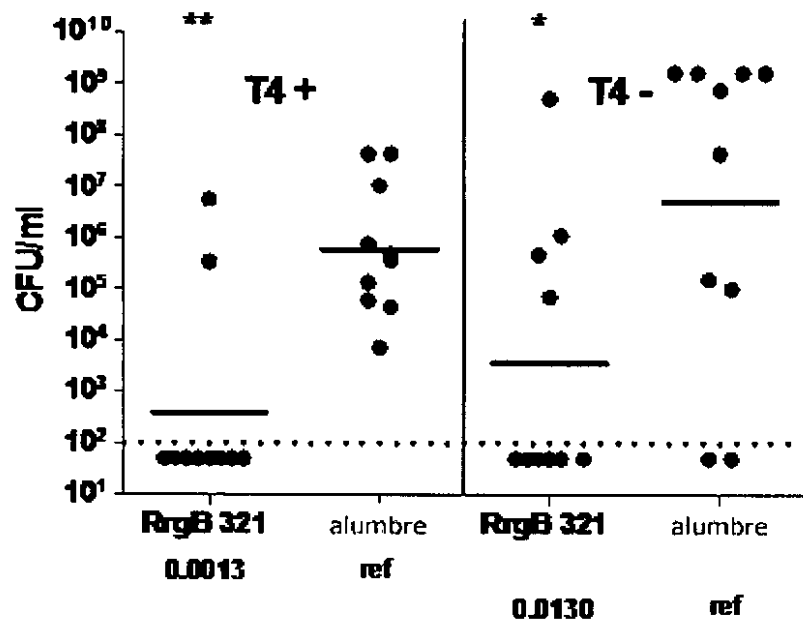
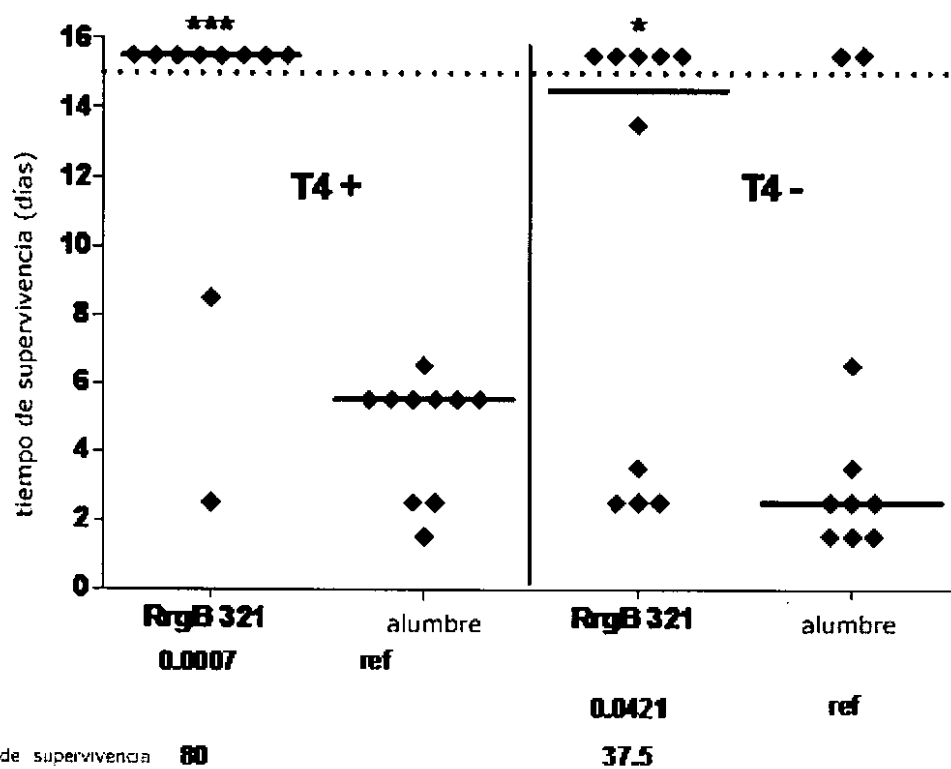


FIGURA 34B



000169

FIGURA 35A

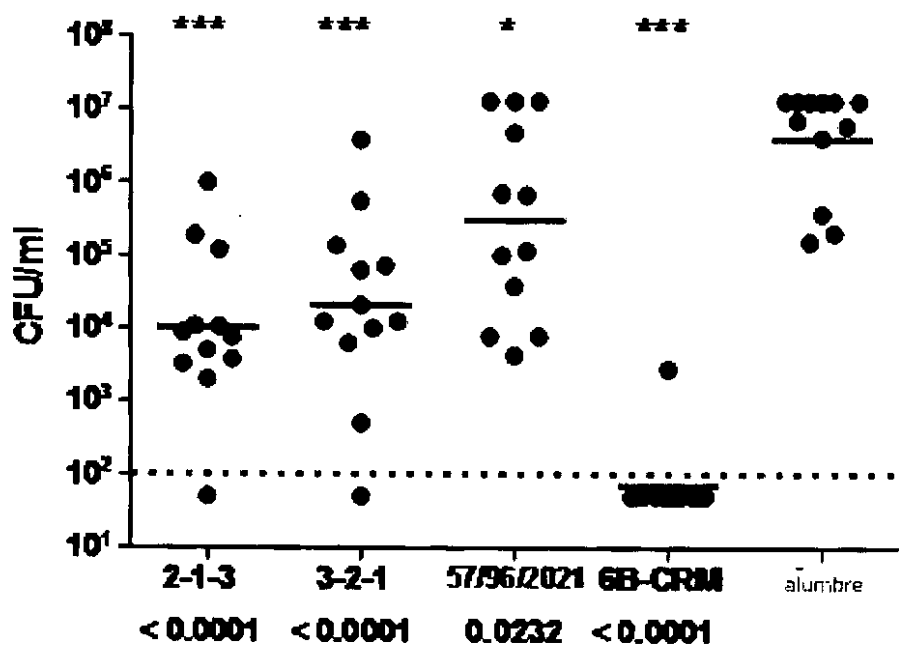
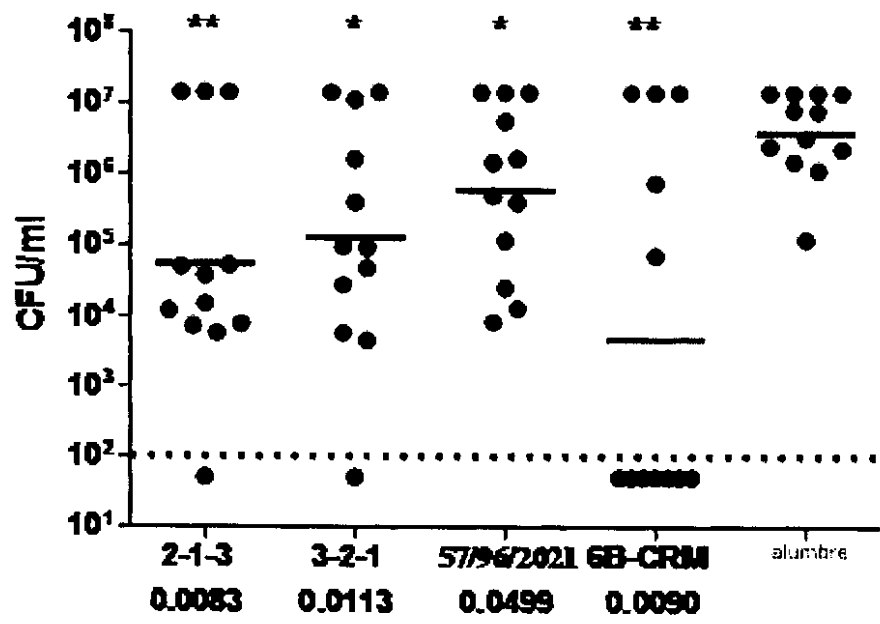


FIGURA 35B



000170

000171

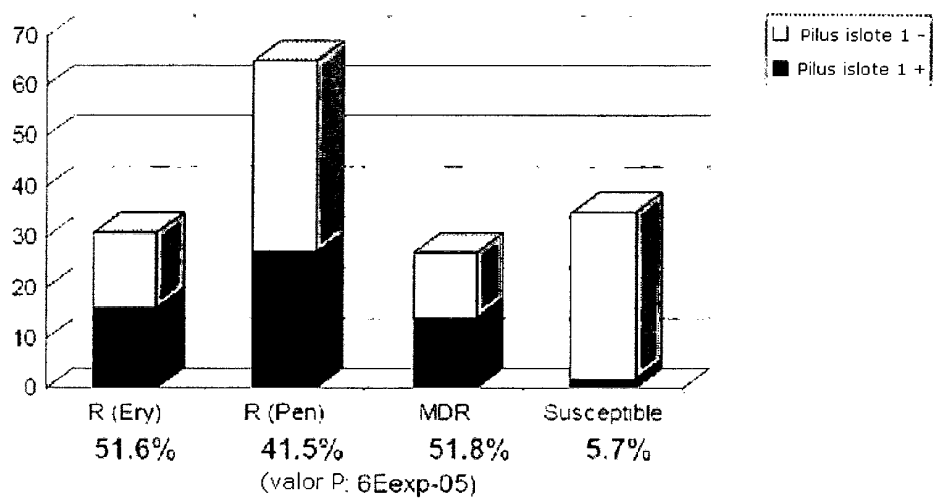


FIGURA 36

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Novartis AG

MASIGNANI Vega
 BAROCCHI Michele Anne
 MOSCHIONI Monica
 RUGGIERO Paolo

<120> COMBINACIONES DE CLADES DE RrgB NEUMOCÓCIDOS

<130> P054914WO

<150> US61/217,629

<151> 2009-06-01

<150> US61/254,426

<151> 2009-10-23

<150> US61/314,203

<151> 2010-03-16

<150> US61/318,926

<151> 2010-03-30

<160> 99

<170> SeqWin99, version 1.02

<210> 1

<211> 665

<212> PRT

<213> Streptococcus pneumoniae

<400> 1

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

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

Thr	Thr	Thr	Ser	Val	Thr	Val	His	Lys	Leu	Leu	Ala	Thr	Asp	Gly	Asp
		35					40					45			

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

Lys	Val	Gly	Val	Leu	Pro	Ala	Asn	Ala	Lys	Glu	Ile	Ala	Gly	Val	Met
65					70					75					80

Phe	Val	Trp	Thr	Asn	Thr	Asn	Asn	Glu	Ile	Ile	Asp	Glu	Asn	Gly	Gln
				85					90					95	

Thr	Leu	Gly	Val	Asn	Ile	Asp	Pro	Gln	Thr	Phe	Lys	Leu	Ser	Gly	Ala
			100					105					110		

Met	Pro	Ala	Thr	Ala	Met	Lys	Lys	Leu	Thr	Glu	Ala	Glu	Gly	Ala	Lys
		115					120					125			

Phe	Asn	Thr	Ala	Asn	Leu	Pro	Ala	Ala	Lys	Tyr	Lys	Ile	Tyr	Glu	Ile
	130					135					140				

His	Ser	Leu	Ser	Thr	Tyr	Val	Gly	Glu	Asp	Gly	Ala	Thr	Leu	Thr	Gly
145					150					155					160

000112

Ser Lys Ala Val Pro Ile Glu Ile Glu Leu Pro Leu Asn Asp Val Val
 165 170 175
 Asp Ala His Val Tyr Pro Lys Asn Thr Glu Ala Lys Pro Lys Ile Asp
 180 185 190
 Lys Asp Phe Lys Gly Lys Ala Asn Pro Asp Thr Pro Arg Val Asp Lys
 195 200 205
 Asp Thr Pro Val Asn His Gln Val Gly Asp Val Val Glu Tyr Glu Ile
 210 215 220
 Val Thr Lys Ile Pro Ala Leu Ala Asn Tyr Ala Thr Ala Asn Trp Ser
 225 230 235 240
 Asp Arg Met Thr Glu Gly Leu Ala Phe Asn Lys Gly Thr Val Lys Val
 245 250 255
 Thr Val Asp Asp Val Ala Leu Glu Ala Gly Asp Tyr Ala Leu Thr Glu
 260 265 270
 Val Ala Thr Gly Phe Asp Leu Lys Leu Thr Asp Ala Gly Leu Ala Lys
 275 280 285
 Val Asn Asp Gln Asn Ala Glu Lys Thr Val Lys Ile Thr Tyr Ser Ala
 290 295 300
 Thr Leu Asn Asp Lys Ala Ile Val Glu Val Pro Glu Ser Asn Asp Val
 305 310 315 320
 Thr Phe Asn Tyr Gly Asn Asn Pro Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro
 325 330 335
 Asn Lys Pro Asn Glu Asn Gly Asp Leu Thr Leu Thr Lys Thr Trp Val
 340 345 350
 Asp Ala Thr Gly Ala Pro Ile Pro Ala Gly Ala Glu Ala Thr Phe Asp
 355 360 365
 Leu Val Asn Ala Gln Thr Gly Lys Val Val Gln Thr Val Thr Leu Thr
 370 375 380
 Thr Asp Lys Asn Thr Val Thr Val Asn Gly Leu Asp Lys Asn Thr Glu
 385 390 395 400
 Tyr Lys Phe Val Glu Arg Ser Ile Lys Gly Tyr Ser Ala Asp Tyr Gln
 405 410 415
 Glu Ile Thr Thr Ala Gly Glu Ile Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu
 420 425 430
 Asn Pro Lys Pro Leu Asp Pro Thr Glu Pro Lys Val Val Thr Tyr Gly
 435 440 445
 Lys Lys Phe Val Lys Val Asn Asp Lys Asp Asn Arg Leu Ala Gly Ala
 450 455 460
 Glu Phe Val Ile Ala Asn Ala Asp Asn Ala Gly Gln Tyr Leu Ala Arg
 465 470 475 480
 Lys Ala Asp Lys Val Ser Gln Glu Glu Lys Gln Leu Val Val Thr Thr
 485 490 495

000173

Lys Asp Ala Leu Asp Arg Ala Val Ala Ala Tyr Asn Ala Leu Thr Ala
500 505 510

Gln Gln Gln Thr Gln Gln Glu Lys Glu Lys Val Asp Lys Ala Gln Ala
515 520 525

Ala Tyr Asn Ala Ala Val Ile Ala Ala Asn Asn Ala Phe Glu Trp Val
530 535 540

Ala Asp Lys Asp Asn Glu Asn Val Val Lys Leu Val Ser Asp Ala Gln
545 550 555 560

Gly Arg Phe Glu Ile Thr Gly Leu Leu Ala Gly Thr Tyr Tyr Leu Glu
565 570 575

Glu Thr Lys Gln Pro Ala Gly Tyr Ala Leu Leu Thr Ser Arg Gln Lys
580 585 590

Phe Glu Val Thr Ala Thr Ser Tyr Ser Ala Thr Gly Gln Gly Ile Glu
595 600 605

Tyr Thr Ala Gly Ser Gly Lys Asp Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys
610 615 620

Lys Ile Thr Ile Pro Gln Thr Gly Gly Ile Gly Thr Ile Ile Phe Ala
625 630 635 640

Val Ala Gly Ala Ala Ile Met Gly Ile Ala Val Tyr Ala Tyr Val Lys
645 650 655

Asn Asn Lys Asp Glu Asp Gln Leu Ala
660 665

<210> 2

<211> 644

<212> PRT

<213> Streptococcus pneumoniae

<400> 2

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

Thr Ala Ser Ser Leu Phe Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Asp Asn
20 25 30

Val Ser Thr Ala Pro Asp Ala Val Thr Lys Thr Leu Thr Ile His Lys
35 40 45

Leu Leu Leu Ser Glu Asp Asp Leu Lys Thr Trp Asp Thr Asn Gly Pro
50 55 60

Lys Gly Tyr Asp Gly Thr Gln Ser Ser Leu Lys Asp Leu Thr Gly Val
65 70 75 80

Val Ala Glu Glu Ile Pro Asn Val Tyr Phe Glu Leu Gln Lys Tyr Asn
85 90 95

Leu Thr Asp Gly Lys Glu Lys Glu Asn Leu Lys Asp Asp Ser Lys Trp
100 105 110

Thr Thr Val His Gly Gly Leu Thr Thr Lys Asp Gly Leu Lys Ile Glu
115 120 125

Thr Ser Thr Leu Lys Gly Val Tyr Arg Ile Arg Glu Asp Arg Thr Lys

000174

130	135	140
Thr Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly Gln Val Leu Thr Gly Ser Lys Ala 145 150 155 160		
Val Pro Ala Leu Val Thr Leu Pro Leu Val Asn Asn Asn Gly Thr Val 165 170 175		
Ile Asp Ala His Val Phe Pro Lys Asn Ser Tyr Asn Lys Pro Val Val 180 185 190		
Asp Lys Arg Ile Ala Asp Thr Leu Asn Tyr Asn Asp Gln Asn Gly Leu 195 200 205		
Ser Ile Gly Thr Lys Ile Pro Tyr Val Val Asn Thr Thr Ile Pro Ser 210 215 220		
Asn Ala Thr Phe Ala Thr Ser Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly 225 230 235 240		
Leu Thr Tyr Asn Glu Asp Val Thr Ile Thr Leu Asn Asn Val Ala Met 245 250 255		
Asp Gln Ala Asp Tyr Glu Val Thr Lys Gly Asn Asn Gly Phe Asn Leu 260 265 270		
Lys Leu Thr Glu Ala Gly Leu Ala Lys Ile Asn Gly Lys Asp Ala Asp 275 280 285		
Gln Lys Ile Gln Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu Asn Ser Leu Ala Val 290 295 300		
Ala Asp Ile Pro Glu Ser Asn Asp Ile Thr Tyr His Tyr Gly Asn His 305 310 315 320		
Gln Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Thr Lys Pro Asn Asn Gly Gln 325 330 335		
Ile Thr Val Thr Lys Thr Trp Asp Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gly Val 340 345 350		
Lys Ala Thr Val Gln Leu Val Asn Ala Lys Thr Gly Glu Lys Val Gly 355 360 365		
Ala Pro Val Glu Leu Ser Glu Asn Asn Trp Thr Tyr Thr Trp Ser Gly 370 375 380		
Leu Asp Asn Ser Ile Glu Tyr Lys Val Glu Glu Glu Tyr Asn Gly Tyr 385 390 395 400		
Ser Ala Glu Tyr Thr Val Glu Ser Lys Gly Lys Leu Gly Val Lys Asn 405 410 415		
Trp Lys Asp Asn Asn Pro Ala Pro Ile Asn Pro Glu Glu Pro Arg Val 420 425 430		
Lys Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys Asp Thr Arg 435 440 445		
Leu Glu Asn Ala Gln Phe Val Val Lys Lys Ala Asp Ser Asn Lys Tyr 450 455 460		
Ile Ala Phe Lys Ser Thr Ala Gln Gln Ala Ala Asp Glu Lys Ala Ala 465 470 475 480		

000175

Ala Thr Ala Lys Gln Lys Leu Asp Ala Ala Val Ala Ala Tyr Thr Asn
485 490 495

Ala Ala Asp Lys Gln Ala Ala Gln Ala Leu Val Asp Gln Ala Gln Gln
500 505 510

Glu Tyr Asn Val Ala Tyr Lys Glu Ala Lys Phe Gly Tyr Val Glu Val
515 520 525

Ala Gly Lys Asp Glu Ala Met Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln
530 535 540

Phe Gln Ile Ser Gly Leu Ala Ala Gly Thr Tyr Lys Leu Glu Glu Ile
545 550 555 560

Lys Ala Pro Glu Gly Phe Ala Lys Ile Asp Asp Val Glu Phe Val Val
565 570 575

Gly Ala Gly Ser Trp Asn Gln Gly Glu Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val
580 585 590

Gln Lys Asn Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Ile Pro
595 600 605

Gln Thr Gly Gly Ile Gly Thr Ile Ile Phe Ala Val Ala Gly Ala Ala
610 615 620

Ile Met Gly Ile Ala Val Tyr Ala Tyr Val Lys Asn Asn Lys Asp Glu
625 630 635 640

Asp Gln Leu Ala

<210> 3
<211> 654
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<400> 3
Met Lys Ser Ile Asn Lys Phe Leu Thr Ile Leu Ala Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

Thr Val Ser Ser Leu Phe Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Glu Gln
20 25 30

Lys Thr Lys Thr Leu Thr Val His Lys Leu Leu Met Thr Asp Gln Glu
35 40 45

Leu Asp Ala Trp Asn Ser Asp Ala Ile Thr Thr Ala Gly Tyr Asp Gly
50 55 60

Ser Gln Asn Phe Glu Gln Phe Lys Gln Leu Gln Gly Val Pro Gln Gly
65 70 75 80

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

Pro Gln Gly Lys Glu Gln Glu Asn Leu Thr Asn Asp Ala Val Trp Thr
100 105 110

Ala Val Asn Lys Gly Val Thr Thr Glu Thr Gly Val Lys Phe Asp Thr
115 120 125

000176

Glu Val Leu Gln Gly Thr Tyr Arg Leu Val Glu Val Arg Lys Glu Ser
 130 135 140
 Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly Lys Val Leu Thr Gly Met Lys Ala Val
 145 150 155 160
 Pro Ala Leu Ile Thr Leu Pro Leu Val Asn Gln Asn Gly Val Val Glu
 165 170 175
 Asn Ala His Val Tyr Pro Lys Asn Ser Glu Asp Lys Pro Thr Ala Thr
 180 185 190
 Lys Thr Phe Asp Thr Ala Ala Gly Phe Val Asp Pro Gly Glu Lys Gly
 195 200 205
 Leu Ala Ile Gly Thr Lys Val Pro Tyr Ile Val Thr Thr Thr Ile Pro
 210 215 220
 Lys Asn Ser Thr Leu Ala Thr Ala Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu
 225 230 235 240
 Gly Leu Asp Tyr Asn Gly Asp Val Val Val Asn Tyr Asn Gly Gln Pro
 245 250 255
 Leu Asp Asn Ser His Tyr Thr Leu Glu Ala Gly His Asn Gly Phe Ile
 260 265 270
 Leu Lys Leu Asn Glu Lys Gly Leu Glu Ala Ile Asn Gly Lys Asp Ala
 275 280 285
 Glu Ala Thr Ile Thr Leu Lys Tyr Thr Ala Thr Leu Asn Ala Leu Ala
 290 295 300
 Val Ala Asp Val Pro Glu Ala Asn Asp Val Thr Phe His Tyr Gly Asn
 305 310 315 320
 Asn Pro Gly His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Asn Lys Pro Lys Asn Gly
 325 330 335
 Glu Leu Thr Ile Thr Lys Thr Trp Ala Asp Ala Lys Asp Ala Pro Ile
 340 345 350
 Ala Gly Val Glu Val Thr Phe Asp Leu Val Asn Ala Gln Thr Gly Glu
 355 360 365
 Val Val Lys Val Pro Gly His Glu Thr Gly Ile Val Leu Asn Gln Thr
 370 375 380
 Asn Asn Trp Thr Phe Thr Ala Thr Gly Leu Asp Asn Asn Thr Glu Tyr
 385 390 395 400
 Lys Phe Val Glu Arg Thr Ile Lys Gly Tyr Ser Ala Asp Tyr Gln Thr
 405 410 415
 Ile Thr Glu Thr Gly Lys Ile Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu Asn
 420 425 430
 Pro Glu Pro Ile Asn Pro Glu Glu Pro Arg Val Lys Thr Tyr Gly Lys
 435 440 445
 Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys Asp Glu Arg Leu Lys Glu Ala Gln
 450 455 460
 Phe Val Val Lys Asn Glu Gln Gly Lys Tyr Leu Ala Leu Lys Ser Ala

000177

465		470		475		480
Ala Gln Gln Ala Val Asn Glu Lys Ala Ala Ala Glu Ala Lys Gln Ala						
		485		490		495
Leu Asp Ala Ala Ile Ala Ala Tyr Thr Asn Ala Ala Asp Lys Asn Ala						
		500		505		510
Ala Gln Ala Val Val Asp Ala Ala Gln Lys Thr Tyr Asn Asp Asn Tyr						
		515		520		525
Arg Ala Ala Arg Phe Gly Tyr Val Glu Val Glu Arg Lys Glu Asp Ala						
		530		535		540
Leu Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln Phe Gln Ile Ser Gly Leu						
		545		550		555
Ala Ala Gly Ser Tyr Thr Leu Glu Glu Thr Lys Ala Pro Glu Gly Phe						
		565		570		575
Ala Lys Leu Gly Asp Val Lys Phe Glu Val Gly Ala Gly Ser Trp Asn						
		580		585		590
Gln Gly Asp Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val Gln Lys Asn Asp Ala Thr						
		595		600		605
Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Ile Pro Gln Thr Gly Gly Ile Gly						
		610		615		620
Thr Ile Ile Phe Ala Val Ala Gly Ala Val Ile Met Gly Ile Ala Val						
		625		630		635
Tyr Ala Tyr Val Lys Asn Asn Lys Asp Glu Asp Gln Leu Ala						
		645		650		
<210> 4						
<211> 604						
<212> PRT						
<213> Streptococcus pneumoniae						
<220>						
<223> Fragmento de SEQ ID NO: 1						
<400> 4						
Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Gly Thr Thr Thr Thr Ser Val Thr Val						
1 5 10 15						
His Lys Leu Leu Ala Thr Asp Gly Asp Met Asp Lys Ile Ala Asn Glu						
		20		25		30
Leu Glu Thr Gly Asn Tyr Ala Gly Asn Lys Val Gly Val Leu Pro Ala						
		35		40		45
Asn Ala Lys Glu Ile Ala Gly Val Met Phe Val Trp Thr Asn Thr Asn						
		50		55		60
Asn Glu Ile Ile Asp Glu Asn Gly Gln Thr Leu Gly Val Asn Ile Asp						
		65		70		75
Pro Gln Thr Phe Lys Leu Ser Gly Ala Met Pro Ala Thr Ala Met Lys						
		85		90		95
Lys Leu Thr Glu Ala Glu Gly Ala Lys Phe Asn Thr Ala Asn Leu Pro						
		100		105		110

000178

Ala	Ala	Lys	Tyr	Lys	Ile	Tyr	Glu	Ile	His	Ser	Leu	Ser	Thr	Tyr	Val	115	120	125
Gly	Glu	Asp	Gly	Ala	Thr	Leu	Thr	Gly	Ser	Lys	Ala	Val	Pro	Ile	Glu	130	135	140
Ile	Glu	Leu	Pro	Leu	Asn	Asp	Val	Val	Asp	Ala	His	Val	Tyr	Pro	Lys	145	150	155
Asn	Thr	Glu	Ala	Lys	Pro	Lys	Ile	Asp	Lys	Asp	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	165	170	175
Asn	Pro	Asp	Thr	Pro	Arg	Val	Asp	Lys	Asp	Thr	Pro	Val	Asn	His	Gln	180	185	190
Val	Gly	Asp	Val	Val	Glu	Tyr	Glu	Ile	Val	Thr	Lys	Ile	Pro	Ala	Leu	195	200	205
Ala	Asn	Tyr	Ala	Thr	Ala	Asn	Trp	Ser	Asp	Arg	Met	Thr	Glu	Gly	Leu	210	215	220
Ala	Phe	Asn	Lys	Gly	Thr	Val	Lys	Val	Thr	Val	Asp	Asp	Val	Ala	Leu	225	230	235
Glu	Ala	Gly	Asp	Tyr	Ala	Leu	Thr	Glu	Val	Ala	Thr	Gly	Phe	Asp	Leu	245	250	255
Lys	Leu	Thr	Asp	Ala	Gly	Leu	Ala	Lys	Val	Asn	Asp	Gln	Asn	Ala	Glu	260	265	270
Lys	Thr	Val	Lys	Ile	Thr	Tyr	Ser	Ala	Thr	Leu	Asn	Asp	Lys	Ala	Ile	275	280	285
Val	Glu	Val	Pro	Glu	Ser	Asn	Asp	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Gly	Asn	Asn	290	295	300
Pro	Asp	His	Gly	Asn	Thr	Pro	Lys	Pro	Asn	Lys	Pro	Asn	Glu	Asn	Gly	305	310	315
Asp	Leu	Thr	Leu	Thr	Lys	Thr	Trp	Val	Asp	Ala	Thr	Gly	Ala	Pro	Ile	325	330	335
Pro	Ala	Gly	Ala	Glu	Ala	Thr	Phe	Asp	Leu	Val	Asn	Ala	Gln	Thr	Gly	340	345	350
Lys	Val	Val	Gln	Thr	Val	Thr	Leu	Thr	Thr	Asp	Lys	Asn	Thr	Val	Thr	355	360	365
Val	Asn	Gly	Leu	Asp	Lys	Asn	Thr	Glu	Tyr	Lys	Phe	Val	Glu	Arg	Ser	370	375	380
Ile	Lys	Gly	Tyr	Ser	Ala	Asp	Tyr	Gln	Glu	Ile	Thr	Thr	Ala	Gly	Glu	385	390	395
Ile	Ala	Val	Lys	Asn	Trp	Lys	Asp	Glu	Asn	Pro	Lys	Pro	Leu	Asp	Pro	405	410	415
Thr	Glu	Pro	Lys	Val	Val	Thr	Tyr	Gly	Lys	Lys	Phe	Val	Lys	Val	Asn	420	425	430
Asp	Lys	Asp	Asn	Arg	Leu	Ala	Gly	Ala	Glu	Phe	Val	Ile	Ala	Asn	Ala	435	440	445

000179

Asp Asn Ala Gly Gln Tyr Leu Ala Arg Lys Ala Asp Lys Val Ser Gln
 450 455 460

Glu Glu Lys Gln Leu Val Val Thr Thr Lys Asp Ala Leu Asp Arg Ala
 465 470 475 480

Val Ala Ala Tyr Asn Ala Leu Thr Ala Gln Gln Gln Thr Gln Gln Glu
 485 490 495

Lys Glu Lys Val Asp Lys Ala Gln Ala Ala Tyr Asn Ala Ala Val Ile
 500 505 510

Ala Ala Asn Asn Ala Phe Glu Trp Val Ala Asp Lys Asp Asn Glu Asn
 515 520 525

Val Val Lys Leu Val Ser Asp Ala Gln Gly Arg Phe Glu Ile Thr Gly
 530 535 540

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

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

Tyr Ser Ala Thr Gly Gln Gly Ile Glu Tyr Thr Ala Gly Ser Gly Lys
 580 585 590

Asp Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr
 595 600

<210> 5
 <211> 583
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae

<220>
 <223> Fragmento de SEQ ID NO: 2

<400> 5
 Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Asp Asn Val Ser Thr Ala Pro Asp Ala
 1 5 10 15

Val Thr Lys Thr Leu Thr Ile His Lys Leu Leu Leu Ser Glu Asp Asp
 20 25 30

Leu Lys Thr Trp Asp Thr Asn Gly Pro Lys Gly Tyr Asp Gly Thr Gln
 35 40 45

Ser Ser Leu Lys Asp Leu Thr Gly Val Val Ala Glu Glu Ile Pro Asn
 50 55 60

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

Glu Asn Leu Lys Asp Asp Ser Lys Trp Thr Thr Val His Gly Gly Leu
 85 90 95

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

Tyr Arg Ile Arg Glu Asp Arg Thr Lys Thr Thr Tyr Val Gly Pro Asn
 115 120 125

Gly Gln Val Leu Thr Gly Ser Lys Ala Val Pro Ala Leu Val Thr Leu

000180

130	135	140
Pro Leu Val Asn Asn Asn Gly Thr Val Ile Asp Ala His Val Phe Pro 145 150 155 160		
Lys Asn Ser Tyr Asn Lys Pro Val Val Asp Lys Arg Ile Ala Asp Thr 165 170 175		
Leu Asn Tyr Asn Asp Gln Asn Gly Leu Ser Ile Gly Thr Lys Ile Pro 180 185 190		
Tyr Val Val Asn Thr Thr Ile Pro Ser Asn Ala Thr Phe Ala Thr Ser 195 200 205		
Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly Leu Thr Tyr Asn Glu Asp Val 210 215 220		
Thr Ile Thr Leu Asn Asn Val Ala Met Asp Gln Ala Asp Tyr Glu Val 225 230 235 240		
Thr Lys Gly Asn Asn Gly Phe Asn Leu Lys Leu Thr Glu Ala Gly Leu 245 250 255		
Ala Lys Ile Asn Gly Lys Asp Ala Asp Gln Lys Ile Gln Ile Thr Tyr 260 265 270		
Ser Ala Thr Leu Asn Ser Leu Ala Val Ala Asp Ile Pro Glu Ser Asn 275 280 285		
Asp Ile Thr Tyr His Tyr Gly Asn His Gln Asp His Gly Asn Thr Pro 290 295 300		
Lys Pro Thr Lys Pro Asn Asn Gly Gln Ile Thr Val Thr Lys Thr Trp 305 310 315 320		
Asp Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gly Val Lys Ala Thr Val Gln Leu Val 325 330 335		
Asn Ala Lys Thr Gly Glu Lys Val Gly Ala Pro Val Glu Leu Ser Glu 340 345 350		
Asn Asn Trp Thr Tyr Thr Trp Ser Gly Leu Asp Asn Ser Ile Glu Tyr 355 360 365		
Lys Val Glu Glu Glu Tyr Asn Gly Tyr Ser Ala Glu Tyr Thr Val Glu 370 375 380		
Ser Lys Gly Lys Leu Gly Val Lys Asn Trp Lys Asp Asn Asn Pro Ala 385 390 395 400		
Pro Ile Asn Pro Glu Glu Pro Arg Val Lys Thr Tyr Gly Lys Lys Phe 405 410 415		
Val Lys Val Asp Gln Lys Asp Thr Arg Leu Glu Asn Ala Gln Phe Val 420 425 430		
Val Lys Lys Ala Asp Ser Asn Lys Tyr Ile Ala Phe Lys Ser Thr Ala 435 440 445		
Gln Gln Ala Ala Asp Glu Lys Ala Ala Ala Thr Ala Lys Gln Lys Leu 450 455 460		
Asp Ala Ala Val Ala Ala Tyr Thr Asn Ala Ala Asp Lys Gln Ala Ala 465 470 475 480		

000181

Gln Ala Leu Val Asp Gln Ala Gln Gln Glu Tyr Asn Val Ala Tyr Lys
485 490 495

Glu Ala Lys Phe Gly Tyr Val Glu Val Ala Gly Lys Asp Glu Ala Met
500 505 510

Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln Phe Gln Ile Ser Gly Leu Ala
515 520 525

Ala Gly Thr Tyr Lys Leu Glu Glu Ile Lys Ala Pro Glu Gly Phe Ala
530 535 540

Lys Ile Asp Asp Val Glu Phe Val Val Gly Ala Gly Ser Trp Asn Gln
545 550 555 560

Gly Glu Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val Gln Lys Asn Asp Ala Thr Lys
565 570 575

Val Val Asn Lys Lys Ile Thr
580

<210> 6
<211> 587
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> Fragmento de SEQ ID NO: 3

<400> 6
Ala Glu Gln Lys Thr Lys Thr Leu Thr Val His Lys Leu Leu Met Thr
1 5 10 15

Asp Gln Glu Leu Asp Ala Trp Asn Ser Asp Ala Ile Thr Thr Ala Gly
20 25 30

Tyr Asp Gly Ser Gln Asn Phe Glu Gln Phe Lys Gln Leu Gln Gly Val
35 40 45

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

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

Val Trp Thr Ala Val Asn Lys Gly Val Thr Thr Glu Thr Gly Val Lys
85 90 95

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

Lys Glu Ser Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly Lys Val Leu Thr Gly Met
115 120 125

Lys Ala Val Pro Ala Leu Ile Thr Leu Pro Leu Val Asn Gln Asn Gly
130 135 140

Val Val Glu Asn Ala His Val Tyr Pro Lys Asn Ser Glu Asp Lys Pro
145 150 155 160

Thr Ala Thr Lys Thr Phe Asp Thr Ala Ala Gly Phe Val Asp Pro Gly
165 170 175

000182

Glu Lys Gly Leu Ala Ile Gly Thr Lys Val Pro Tyr Ile Val Thr Thr
 180 185 190
 Thr Ile Pro Lys Asn Ser Thr Leu Ala Thr Ala Phe Trp Ser Asp Glu
 195 200 205
 Met Thr Glu Gly Leu Asp Tyr Asn Gly Asp Val Val Val Asn Tyr Asn
 210 215 220
 Gly Gln Pro Leu Asp Asn Ser His Tyr Thr Leu Glu Ala Gly His Asn
 225 230 235 240
 Gly Phe Ile Leu Lys Leu Asn Glu Lys Gly Leu Glu Ala Ile Asn Gly
 245 250 255
 Lys Asp Ala Glu Ala Thr Ile Thr Leu Lys Tyr Thr Ala Thr Leu Asn
 260 265 270
 Ala Leu Ala Val Ala Asp Val Pro Glu Ala Asn Asp Val Thr Phe His
 275 280 285
 Tyr Gly Asn Asn Pro Gly His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Asn Lys Pro
 290 295 300
 Lys Asn Gly Glu Leu Thr Ile Thr Lys Thr Trp Ala Asp Ala Lys Asp
 305 310 315 320
 Ala Pro Ile Ala Gly Val Glu Val Thr Phe Asp Leu Val Asn Ala Gln
 325 330 335
 Thr Gly Glu Val Val Lys Val Pro Gly His Glu Thr Gly Ile Val Leu
 340 345 350
 Asn Gln Thr Asn Asn Trp Thr Phe Thr Ala Thr Gly Leu Asp Asn Asn
 355 360 365
 Thr Glu Tyr Lys Phe Val Glu Arg Thr Ile Lys Gly Tyr Ser Ala Asp
 370 375 380
 Tyr Gln Thr Ile Thr Glu Thr Gly Lys Ile Ala Val Lys Asn Trp Lys
 385 390 395 400
 Asp Glu Asn Pro Glu Pro Ile Asn Pro Glu Glu Pro Arg Val Lys Thr
 405 410 415
 Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys Asp Glu Arg Leu Lys
 420 425 430
 Glu Ala Gln Phe Val Val Lys Asn Glu Gln Gly Lys Tyr Leu Ala Leu
 435 440 445
 Lys Ser Ala Ala Gln Gln Ala Val Asn Glu Lys Ala Ala Ala Glu Ala
 450 455 460
 Lys Gln Ala Leu Asp Ala Ala Ile Ala Ala Tyr Thr Asn Ala Ala Asp
 465 470 475 480
 Lys Asn Ala Ala Gln Ala Val Val Asp Ala Ala Gln Lys Thr Tyr Asn
 485 490 495
 Asp Asn Tyr Arg Ala Ala Arg Phe Gly Tyr Val Glu Val Glu Arg Lys
 500 505 510
 Glu Asp Ala Leu Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln Phe Gln Ile

000183

```
<210> 7
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial
```

<400> 7
Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5

```
<220>
<223>  secuencia de aminoácidos, ligadora
```

```
<210> 9
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial
```

```
<400>      9
His His His His His His
1              5
```

<220>
<223> ligador

$\langle 210 \rangle$	11
$\langle 211 \rangle$	1801

<212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> RrgB I-II-III

<400> 11
 Met Ala Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Gly Thr Thr Thr Thr Ser
 1 5 10 15
 Val Thr Val His Lys Leu Leu Ala Thr Asp Gly Asp Met Asp Lys Ile
 20 25 30
 Ala Asn Glu Leu Glu Thr Gly Asn Tyr Ala Gly Asn Lys Val Gly Val
 35 40 45
 Leu Pro Ala Asn Ala Lys Glu Ile Ala Gly Val Met Phe Val Trp Thr
 50 55 60
 Asn Thr Asn Asn Glu Ile Ile Asp Glu Asn Gly Gln Thr Leu Gly Val
 65 70 75 80
 Asn Ile Asp Pro Gln Thr Phe Lys Leu Ser Gly Ala Met Pro Ala Thr
 85 90 95
 Ala Met Lys Lys Leu Thr Glu Ala Glu Gly Ala Lys Phe Asn Thr Ala
 100 105 110
 Asn Leu Pro Ala Ala Lys Tyr Lys Ile Tyr Glu Ile His Ser Leu Ser
 115 120 125
 Thr Tyr Val Gly Glu Asp Gly Ala Thr Leu Thr Gly Ser Lys Ala Val
 130 135 140
 Pro Ile Glu Ile Glu Leu Pro Leu Asn Asp Val Val Asp Ala His Val
 145 150 155 160
 Tyr Pro Lys Asn Thr Glu Ala Lys Pro Lys Ile Asp Lys Asp Phe Lys
 165 170 175
 Gly Lys Ala Asn Pro Asp Thr Pro Arg Val Asp Lys Asp Thr Pro Val
 180 185 190
 Asn His Gln Val Gly Asp Val Val Glu Tyr Glu Ile Val Thr Lys Ile
 195 200 205
 Pro Ala Leu Ala Asn Tyr Ala Thr Ala Asn Trp Ser Asp Arg Met Thr
 210 215 220
 Glu Gly Leu Ala Phe Asn Lys Gly Thr Val Lys Val Thr Val Asp Asp
 225 230 235 240
 Val Ala Leu Glu Ala Gly Asp Tyr Ala Leu Thr Glu Val Ala Thr Gly
 245 250 255
 Phe Asp Leu Lys Leu Thr Asp Ala Gly Leu Ala Lys Val Asn Asp Gln
 260 265 270
 Asn Ala Glu Lys Thr Val Lys Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu Asn Asp
 275 280 285
 Lys Ala Ile Val Glu Val Pro Glu Ser Asn Asp Val Thr Phe Asn Tyr
 290 295 300

000185

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

000186

645					650					655									
Lys	Gly	Tyr	Asp	Gly	Thr	Gln	Ser	Ser	Leu	Lys	Asp	Leu	Thr	Gly	Val				
660					665					670									
Val	Ala	Glu	Glu	Ile	Pro	Asn	Val	Tyr	Phe	Glu	Leu	Gln	Lys	Tyr	Asn				
675					680					685									
Leu	Thr	Asp	Gly	Lys	Glu	Lys	Glu	Asn	Leu	Lys	Asp	Asp	Ser	Lys	Trp				
690					695					700									
Thr	Thr	Val	His	Gly	Gly	Leu	Thr	Thr	Lys	Asp	Gly	Leu	Lys	Ile	Glu				
705					710					715					720				
Thr	Ser	Thr	Leu	Lys	Gly	Val	Tyr	Arg	Ile	Arg	Glu	Asp	Arg	Thr	Lys				
725					730					735									
Thr	Thr	Tyr	Val	Gly	Pro	Asn	Gly	Gln	Val	Leu	Thr	Gly	Ser	Lys	Ala				
740					745					750									
Val	Pro	Ala	Leu	Val	Thr	Leu	Pro	Leu	Val	Asn	Asn	Asn	Gly	Thr	Val				
755					760					765									
Ile	Asp	Ala	His	Val	Phe	Pro	Lys	Asn	Ser	Tyr	Asn	Lys	Pro	Val	Val				
770					775					780									
Asp	Lys	Arg	Ile	Ala	Asp	Thr	Leu	Asn	Tyr	Asn	Asp	Gln	Asn	Gly	Leu				
785					790					795					800				
Ser	Ile	Gly	Thr	Lys	Ile	Pro	Tyr	Val	Val	Asn	Thr	Thr	Ile	Pro	Ser				
805					810					815									
Asn	Ala	Thr	Phe	Ala	Thr	Ser	Phe	Trp	Ser	Asp	Glu	Met	Thr	Glu	Gly				
820					825					830									
Leu	Thr	Tyr	Asn	Glu	Asp	Val	Thr	Ile	Thr	Leu	Asn	Asn	Val	Ala	Met				
835					840					845									
Asp	Gln	Ala	Asp	Tyr	Glu	Val	Thr	Lys	Gly	Asn	Asn	Gly	Phe	Asn	Leu				
850					855					860									
Lys	Leu	Thr	Glu	Ala	Gly	Leu	Ala	Lys	Ile	Asn	Gly	Lys	Asp	Ala	Asp				
865					870					875					880				
Gln	Lys	Ile	Gln	Ile	Thr	Tyr	Ser	Ala	Thr	Leu	Asn	Ser	Leu	Ala	Val				
885					890					895									
Ala	Asp	Ile	Pro	Glu	Ser	Asn	Asp	Ile	Thr	Tyr	His	Tyr	Gly	Asn	His				
900					905					910									
Gln	Asp	His	Gly	Asn	Thr	Pro	Lys	Pro	Thr	Lys	Pro	Asn	Asn	Gly	Gln				
915					920					925									
Ile	Thr	Val	Thr	Lys	Thr	Trp	Asp	Ser	Gln	Pro	Ala	Pro	Glu	Gly	Val				
930					935					940									
Lys	Ala	Thr	Val	Gln	Leu	Val	Asn	Ala	Lys	Thr	Gly	Glu	Lys	Val	Gly				
945					950					955					960				
Ala	Pro	Val	Glu	Leu	Ser	Glu	Asn	Asn	Trp	Thr	Tyr	Thr	Trp	Ser	Gly				
965					970					975									
Leu	Asp	Asn	Ser	Ile	Glu	Tyr	Lys	Val	Glu	Glu	Glu	Tyr	Asn	Gly	Tyr				
980					985					990									

000187

Ser Ala Glu Tyr Thr Val Glu Ser Lys Gly Lys Leu Gly Val Lys Asn
 995 1000 1005
 Trp Lys Asp Asn Asn Pro Ala Pro Ile Asn Pro Glu Glu Pro Arg Val
 1010 1015 1020
 Lys Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys Asp Thr Arg
 1025 1030 1035 1040
 Leu Glu Asn Ala Gln Phe Val Val Lys Lys Ala Asp Ser Asn Lys Tyr
 1045 1050 1055
 Ile Ala Phe Lys Ser Thr Ala Gln Gln Ala Ala Asp Glu Lys Ala Ala
 1060 1065 1070
 Ala Thr Ala Lys Gln Lys Leu Asp Ala Ala Val Ala Ala Tyr Thr Asn
 1075 1080 1085
 Ala Ala Asp Lys Gln Ala Ala Gln Ala Leu Val Asp Gln Ala Gln Gln
 1090 1095 1100
 Glu Tyr Asn Val Ala Tyr Lys Glu Ala Lys Phe Gly Tyr Val Glu Val
 1105 1110 1115 1120
 Ala Gly Lys Asp Glu Ala Met Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln
 1125 1130 1135
 Phe Gln Ile Ser Gly Leu Ala Ala Gly Thr Tyr Lys Leu Glu Glu Ile
 1140 1145 1150
 Lys Ala Pro Glu Gly Phe Ala Lys Ile Asp Asp Val Glu Phe Val Val
 1155 1160 1165
 Gly Ala Gly Ser Trp Asn Gln Gly Glu Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val
 1170 1175 1180
 Gln Lys Asn Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Leu Gly
 1185 1190 1195 1200
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Glu Gln Lys Thr Lys Thr Leu Thr Val
 1205 1210 1215
 His Lys Leu Leu Met Thr Asp Gln Glu Leu Asp Ala Trp Asn Ser Asp
 1220 1225 1230
 Ala Ile Thr Thr Ala Gly Tyr Asp Gly Ser Gln Asn Phe Glu Gln Phe
 1235 1240 1245
 Lys Gln Leu Gln Gly Val Pro Gln Gly Val Thr Glu Ile Ser Gly Val
 1250 1255 1260
 Ala Phe Glu Leu Gln Ser Tyr Thr Gly Pro Gln Gly Lys Glu Gln Glu
 1265 1270 1275 1280
 Asn Leu Thr Asn Asp Ala Val Trp Thr Ala Val Asn Lys Gly Val Thr
 1285 1290 1295
 Thr Glu Thr Gly Val Lys Phe Asp Thr Glu Val Leu Gln Gly Thr Tyr
 1300 1305 1310
 Arg Leu Val Glu Val Arg Lys Glu Ser Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly
 1315 1320 1325

000188

Lys Val Leu Thr Gly Met Lys Ala Val Pro Ala Leu Ile Ile Leu Pro
 1330 1335 1340
 Leu Val Asn Gln Asn Gly Val Val Glu Asn Ala His Val Tyr Pro Lys
 1345 1350 1355 1360
 Asn Ser Glu Asp Lys Pro Thr Ala Thr Lys Thr Phe Asp Thr Ala Ala
 1365 1370 1375
 Gly Phe Val Asp Pro Gly Glu Lys Gly Leu Ala Ile Gly Thr Lys Val
 1380 1385 1390
 Pro Tyr Ile Val Thr Thr Thr Ile Pro Lys Asn Ser Thr Leu Ala Thr
 1395 1400 1405
 Ala Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly Leu Asp Tyr Asn Gly Asp
 1410 1415 1420
 Val Val Val Asn Tyr Asn Gly Gln Pro Leu Asp Asn Ser His Tyr Thr
 1425 1430 1435 1440
 Leu Glu Ala Gly His Asn Gly Phe Ile Leu Lys Leu Asn Glu Lys Gly
 1445 1450 1455
 Leu Glu Ala Ile Asn Gly Lys Asp Ala Glu Ala Thr Ile Thr Leu Lys
 1460 1465 1470
 Tyr Thr Ala Thr Leu Asn Ala Leu Ala Val Ala Asp Val Pro Glu Ala
 1475 1480 1485
 Asn Asp Val Thr Phe His Tyr Gly Asn Asn Pro Gly His Gly Asn Thr
 1490 1495 1500
 Pro Lys Pro Asn Lys Pro Lys Asn Gly Glu Leu Thr Ile Thr Lys Thr
 1505 1510 1515 1520
 Trp Ala Asp Ala Lys Asp Ala Pro Ile Ala Gly Val Glu Val Thr Phe
 1525 1530 1535
 Asp Leu Val Asn Ala Gln Thr Gly Glu Val Val Lys Val Pro Gly His
 1540 1545 1550
 Glu Thr Gly Ile Val Leu Asn Gln Thr Asn Asn Trp Thr Phe Thr Ala
 1555 1560 1565
 Thr Gly Leu Asp Asn Asn Thr Glu Tyr Lys Phe Val Glu Arg Thr Ile
 1570 1575 1580
 Lys Gly Tyr Ser Ala Asp Tyr Gln Thr Ile Thr Glu Thr Gly Lys Ile
 1585 1590 1595 1600
 Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu Asn Pro Glu Pro Ile Asn Pro Glu
 1605 1610 1615
 Glu Pro Arg Val Lys Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys Val Asp Gln
 1620 1625 1630
 Lys Asp Glu Arg Leu Lys Glu Ala Gln Phe Val Val Lys Asn Glu Gln
 1635 1640 1645
 Gly Lys Tyr Leu Ala Leu Lys Ser Ala Ala Gln Gln Ala Val Asn Glu
 1650 1655 1660
 Lys Ala Ala Ala Glu Ala Lys Gln Ala Leu Asp Ala Ala Ile Ala Ala

000189

1665	1670	1675	1680
Tyr Thr Asn Ala Ala Asp Lys Asn Ala Ala Gln Ala Val Val Asp Ala			
1685	1690	1695	
Ala Gln Lys Thr Tyr Asn Asp Asn Tyr Arg Ala Ala Arg Phe Gly Tyr			
1700	1705	1710	
Val Glu Val Glu Arg Lys Glu Asp Ala Leu Val Leu Thr Ser Asn Thr			
1715	1720	1725	
Asp Gly Gln Phe Gln Ile Ser Gly Leu Ala Ala Gly Ser Tyr Thr Leu			
1730	1735	1740	
Glu Glu Thr Lys Ala Pro Glu Gly Phe Ala Lys Leu Gly Asp Val Lys			
1745	1750	1755	1760
Phe Glu Val Gly Ala Gly Ser Trp Asn Gln Gly Asp Phe Asn Tyr Leu			
1765	1770	1775	
Lys Asp Val Gln Lys Asn Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile			
1780	1785	1790	
Thr Leu Gly His His His His His His			
1795	1800		

<210> 12
 <211> 5403
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia que codifica para SEQ ID NO: 11

<400> 12

atggctagcg	ctgcaacagt	ttttgcggt	gggacgacaa	caacatctgt	taccgttcat	60
aaactattgg	caacagatgg	ggatatggat	aaaattgcaa	atgagttaga	aacaggtaac	120
tatgctggta	ataaagtggg	tgttctacct	gcaaatgcaa	aagaaattgc	cgggtgttatg	180
ttcgttttga	caaatactaa	taatgaaatt	attgatgaaa	atggccaaac	tctaggagtg	240
aatattgatc	cacaaacatt	taaactctca	ggggcaatgc	cggcaactgc	aatgaaaaaa	300
ttaacagaag	ctgaaggagc	taaattttaac	acggcaaatt	taccagctgc	taagtataaa	360
atztatgaaa	ttcacagttt	atcaacttat	gtcggtgaa	atggagcaac	cttaacaggt	420
tctaaagcag	ttccaattga	aattgaatta	ccattgaacg	atgttggtga	tgcgcatgtg	480
tatccaaaaa	atacagaagc	aaagccaaaa	attgataaag	atttcaaagg	taaagcaaat	540
ccagatacac	cacgtgtaga	taaagataca	cctgtgaacc	accaagttgg	agatgttgta	600
gagtacgaaa	ttgttacaaa	aattccagca	cttgctaatt	atgcaacagc	aaactggagc	660
gatagaatga	ctgaagggtt	ggcattcaac	aaaggtagc	tgaaagtaac	tgttgatgat	720
gttgcaactg	aagcaggtga	ttatgctcta	acagaagtag	caactgggtt	tgatttgaaa	780
ttaacagatg	ctgggtttagc	taaagtgaat	gacaaaaacg	ctgaaaaaac	tgtgaaaatc	840
acttattcgg	caacattgaa	tgacaaagca	attgtagaag	taccagaatc	taatgatgta	900
acattttaact	atggtaataa	tccagatcac	gggaatactc	caaagccgaa	taagccaaat	960
gaaaacggcg	atgtgacatt	gaccaagaca	tggtgtgatg	ctacaggtgc	accaattccg	1020
gctggagctg	aagcaacggt	cgatttggtt	aatgtctaga	ctggttaaagt	tgtacaaact	1080
gtaactttga	caacagacaa	aaatacagtt	actgttaacg	gattggataa	aaatacagaa	1140
tataaattcg	ttgaacgtag	tataaaaggg	tattcagcag	attatcaaga	aactactaca	1200
gctggagaaa	ttgctgtcaa	gaactggaaa	gacgaaaatc	caaaaccact	tgatccaaca	1260
gagccaaaag	ttgttacata	tggtaaaaag	tttgtcaaag	ttaatgataa	agataatcgt	1320
ttagctgggg	cagaatttgt	aattgcaaat	gctgataatg	ctggtcaata	tttagcacgt	1380
aaagcagata	aagttagtca	agaagagaag	cagttggttg	ttacaacaaa	ggatgcttta	1440
gatagagcag	ttgctgctta	taacgctctt	actgcacaac	aacaaactca	gcaagaaaaa	1500
gagaaagtgg	acaaagctca	agctgcttat	aatgctgctg	tgattgctgc	caacaatgca	1560
tttgaatggg	tgccagataa	ggacaatgaa	aatgttggtg	aattagtttc	tgatgcacaa	1620
ggctgctttg	aaattacagg	ccttcttgca	ggtacatatt	acttagaaga	aacaaaacag	1680
cctgctgggt	atgcattact	aactagccgt	cagaaatttg	aagtcactgc	aacttcttat	1740

000190

tcagcgactg	gacaaggcat	tgagtatact	gctggttcag	gtaaagatga	cgctacaaaa	1800
gtagtcaaca	aaaaaatcac	tgatccggc	agcgggtggcg	gtggcgctgc	aacagttttt	1860
gcggcggaca	atgttagtac	agcaccagat	gctgttacta	aaactttaac	aatccataag	1920
ttactgctct	cagaagatga	tttaaagact	tggtatacaa	acggtcctaa	aggatatgat	1980
ggaactcaat	ctagtttaaa	agattttaact	ggagttgtag	ctgaggaaat	tccaaatgta	2040
tactttgaat	tacaaaagta	taatttgact	gatggtaagg	aaaaagaaaa	tcttaaagat	2100
gatagtaa	ggacaacagt	tcatgggtgg	ttgacaacta	aagatggact	taaaattgaa	2160
accagtactc	ttaaaggtgt	gtatcggtatt	cgtgaggata	gaacaaagac	tacctatggt	2220
ggctccta	ggcaagtatt	aacagggttca	aaagccgtac	ctgctcttgt	aactcttcca	2280
cttggtta	ataatggtag	agtaattgat	gcacatgttt	tccctaaaaa	ttcatataat	2340
aaaccagttg	tagataaaa	aattgctgat	actttgaatt	ataacgatca	aaatgggtctg	2400
tctatcggta	ctaaaatccc	atatgttggt	aatacaacaa	ttccaagtaa	tgcaacattt	2460
gcaacttcat	tttggtcaga	tgaaatgaca	gaagggtctaa	cttataatga	agatgtaaca	2520
attactttga	ataatgtagc	tatggatcaa	gctgattatg	aagtcactaa	aggaaataat	2580
ggctttaact	taaaattaac	agaagcaggt	ttagctaaaa	ttaatggtaa	ggatgcagac	2640
caaaaaatcc	aaattactta	ctcagctact	ttgaactcac	ttgctgttgc	agacattcct	2700
gaaagtaacg	atattacata	tcattacgga	aatcatcaag	atcatgggaa	tactccaaaa	2760
ccaactaaac	ctaataatgg	tcaaattaca	gtaactaaga	catgggacag	tcaacctgct	2820
cctgaggggg	tgaaagcgac	tgttcaactt	gtaaatgcc	agactgggtga	gaaagtcgggt	2880
gctcctgtag	aactttcaga	aaataattgg	acataactt	ggagtgggtct	agataattct	2940
attgaataca	aagttgaaga	agaatataat	ggatactcag	ctgaatacac	agtagagagc	3000
aaaggggaagt	tggggggtaaa	aaactggaaa	gataataacc	cagctccaat	caatcctgaa	3060
gaaccacgtg	taaaaacata	cggtaaaaag	tttgtcaaa	tagacaaaa	agataactcgt	3120
ctagaaaaatg	cgagttcgt	tggtaaaaaa	gcagatagca	ataaatatat	tgccctttaag	3180
tcaactgcac	aacaagctgc	agatgaaaa	gcagcagcaa	ctgcaaaaca	aaaattggat	3240
gcagcggtag	cagcttacac	aaatgctgca	gataagcaag	ccgctcaagc	tctagtagat	3300
caagcacagc	aagaatacaa	tgtagcttac	aaagaagcca	aatttggtta	tggtgaagta	3360
gctggaaaag	atgaagcaat	ggttcttact	tctaatacgg	atggtcaatt	ccaaatttca	3420
gggtcttgctg	ctggtagtta	taaattagaa	gaaattaaag	ctccagaagg	ttttgcgaaa	3480
attgatgatg	tagaatttgt	tggtggagca	gggtcttgga	atcaaggtga	gtttaattac	3540
ttaaaagatg	ttcaaaaagaa	tgacgctaca	aaagtagtca	acaaaaaat	cactctcgag	3600
ggcagcgggtg	gcggtggcg	ggaacaaaa	actaagacac	ttacagttca	taaattattg	3660
atgacagatc	aagagcttga	cgcttggaat	tctgatgcga	ttactactgc	aggttatgac	3720
gggttcgcaaa	attttgaa	gttcaaacaa	cttcaagggtg	ttccacaagg	agtaaccgaa	3780
atctctgggtg	ttgcattcga	gttacagagt	tatacgggtc	ctcaaggaaa	agaacaagaa	3840
aatttaacga	atgatgcggt	ttggactgcg	gttaataaag	gtgtgacgac	tgaaacgggt	3900
gttaaatttg	atactgaagt	tttacaagg	acatatcgct	ttgtcgaagt	acgtaaagaa	3960
tcgacttatg	tcggtccaaa	tggtaaagtt	ttaacaggta	tgaaagctgt	tcctgcttta	4020
attattctgc	cgcttgtaaa	ccaaaatggt	gttgtagaaa	atgcacatgt	ctatccaaag	4080
aattctgaag	acaaacctac	agcaacgaaa	acatttgata	ctgcagcagg	tttcgtagat	4140
ccaggtgaaa	aagggttagc	aattggcact	aagggtaccgt	atattgttac	aacaactatt	4200
ccgaaaaact	caactcttgc	aacagctttc	tggtcagatg	aaatgacaga	aggcttagat	4260
tataatgggtg	atgtagttgt	taattataat	ggtcaaccgc	ttgataattc	tcattacaca	4320
ttagaagcag	gtcataatgg	ctttatcttg	aagttaaatg	aaaaaggtct	ggaagcaatc	4380
aacggtaaa	atgcagaagc	aacaattacg	ttgaagtata	ctgcaacttt	aatgctctt	4440
gctgttgctg	atgtgccaga	agcgaatgat	gtaacattcc	attatggaaa	caaccaggt	4500
catggtaaca	ctccaaaacc	aaacaaacct	aaaaacgggtg	aacttacaat	tactaaaaca	4560
tggtctgatg	ctaaagatgc	tcctatagca	ggtgtagaag	taacttttga	tttggtaaat	4620
gctcagacag	gtgaggtcgt	taaagtacct	ggacatgaaa	caggtattgt	attgaatcaa	4680
acaaataatt	ggacatttac	tgctacaggt	cttgataata	atacagaata	taaatttgtt	4740
gaacggacaa	ttaagggtata	ttctgcagat	taccaaacaa	ttactgaaac	aggaaaaatt	4800
gctgttaaaa	actggaaaga	tgaaaatcca	gaaccaataa	atcctgaaga	gccacgtgta	4860
aaaacatatg	gtaaaaaatt	cgtttaagggt	gacaaaaaag	acgaacgctt	aaaagaagca	4920
caattcggtg	tgaagaatga	gcaagggtaaa	tatcttgac	tcaaatctgc	agcacaacaa	4980
gctgtaaaatg	agaaagctgc	cgcagaagcg	aaacaagcgc	tagatgcagc	gatagcagcc	5040
tatacaaatg	ctgcagataa	aaatgcagca	caagctgtag	tagatgctgc	gcaaaaaaca	5100
tataatgaca	attacagagc	agctagattt	ggctatgtag	aagtagagag	aaaagaagat	5160
gcgttagttc	ttacttctaa	cactgatgggt	caattccaaa	tttcaggtct	tgctgctgga	5220
agctacacgt	tggaagaaac	aaaagctcca	gaaggctttg	caaaacttgg	agatgtgaag	5280
tttgaggttg	gagcaggttc	ttggaatcaa	ggtgatttca	attattttaa	agatgttcag	5340
aagaacgacg	ctacaaaagt	agtcaacaaa	aaaatcacgc	tcgagcacca	ccaccaccac	5400
cac						5403

<211> 1801
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> RrgB I-III-II

<400> 13

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

000192

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

000193

Asp Ala Ile Thr Thr Ala Gly Tyr Asp Gly Ser Gln Asn Phe Glu Gln
 645 650 655
 Phe Lys Gln Leu Gln Gly Val Pro Gln Gly Val Thr Glu Ile Ser Gly
 660 665 670
 Val Ala Phe Glu Leu Gln Ser Tyr Thr Gly Pro Gln Gly Lys Glu Gln
 675 680 685
 Glu Asn Leu Thr Asn Asp Ala Val Trp Thr Ala Val Asn Lys Gly Val
 690 695 700
 Thr Thr Glu Thr Gly Val Lys Phe Asp Thr Glu Val Leu Gln Gly Thr
 705 710 715 720
 Tyr Arg Leu Val Glu Val Arg Lys Glu Ser Thr Tyr Val Gly Pro Asn
 725 730 735
 Gly Lys Val Leu Thr Gly Met Lys Ala Val Pro Ala Leu Ile Ile Leu
 740 745 750
 Pro Leu Val Asn Gln Asn Gly Val Val Glu Asn Ala His Val Tyr Pro
 755 760 765
 Lys Asn Ser Glu Asp Lys Pro Thr Ala Thr Lys Thr Phe Asp Thr Ala
 770 775 780
 Ala Gly Phe Val Asp Pro Gly Glu Lys Gly Leu Ala Ile Gly Thr Lys
 785 790 795 800
 Val Pro Tyr Ile Val Thr Thr Thr Ile Pro Lys Asn Ser Thr Leu Ala
 805 810 815
 Thr Ala Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly Leu Asp Tyr Asn Gly
 820 825 830
 Asp Val Val Val Asn Tyr Asn Gly Gln Pro Leu Asp Asn Ser His Tyr
 835 840 845
 Thr Leu Glu Ala Gly His Asn Gly Phe Ile Leu Lys Leu Asn Glu Lys
 850 855 860
 Gly Leu Glu Ala Ile Asn Gly Lys Asp Ala Glu Ala Thr Ile Thr Leu
 865 870 875 880
 Lys Tyr Thr Ala Thr Leu Asn Ala Leu Ala Val Ala Asp Val Pro Glu
 885 890 895
 Ala Asn Asp Val Thr Phe His Tyr Gly Asn Asn Pro Gly His Gly Asn
 900 905 910
 Thr Pro Lys Pro Asn Lys Pro Lys Asn Gly Glu Leu Thr Ile Thr Lys
 915 920 925
 Thr Trp Ala Asp Ala Lys Asp Ala Pro Ile Ala Gly Val Glu Val Thr
 930 935 940
 Phe Asp Leu Val Asn Ala Gln Thr Gly Glu Val Val Lys Val Pro Gly
 945 950 955 960
 His Glu Thr Gly Ile Val Leu Asn Gln Thr Asn Asn Trp Thr Phe Thr
 965 970 975
 Ala Thr Gly Leu Asp Asn Asn Thr Glu Tyr Lys Phe Val Glu Arg Thr

000194

980					985					990						
Ile	Lys	Gly	Tyr	Ser	Ala	Asp	Tyr	Gln	Thr	Ile	Thr	Glu	Thr	Gly	Lys	
995					1000					1005						
Ile	Ala	Val	Lys	Asn	Trp	Lys	Asp	Glu	Asn	Pro	Glu	Pro	Ile	Asn	Pro	
1010					1015					1020						
Glu	Glu	Pro	Arg	Val	Lys	Thr	Tyr	Gly	Lys	Lys	Phe	Val	Lys	Val	Asp	
1025					1030					1035					1040	
Gln	Lys	Asp	Glu	Arg	Leu	Lys	Glu	Ala	Gln	Phe	Val	Val	Lys	Asn	Glu	
1045					1050					1055						
Gln	Gly	Lys	Tyr	Leu	Ala	Leu	Lys	Ser	Ala	Ala	Gln	Gln	Ala	Val	Asn	
1060					1065					1070						
Glu	Lys	Ala	Ala	Ala	Glu	Ala	Lys	Gln	Ala	Leu	Asp	Ala	Ala	Ile	Ala	
1075					1080					1085						
Ala	Tyr	Thr	Asn	Ala	Ala	Asp	Lys	Asn	Ala	Ala	Gln	Ala	Val	Val	Asp	
1090					1095					1100						
Ala	Ala	Gln	Lys	Thr	Tyr	Asn	Asp	Asn	Tyr	Arg	Ala	Ala	Arg	Phe	Gly	
1105					1110					1115					1120	
Tyr	Val	Glu	Val	Glu	Arg	Lys	Glu	Asp	Ala	Leu	Val	Leu	Thr	Ser	Asn	
1125					1130					1135						
Thr	Asp	Gly	Gln	Phe	Gln	Ile	Ser	Gly	Leu	Ala	Ala	Gly	Ser	Tyr	Thr	
1140					1145					1150						
Leu	Glu	Glu	Thr	Lys	Ala	Pro	Glu	Gly	Phe	Ala	Lys	Leu	Gly	Asp	Val	
1155					1160					1165						
Lys	Phe	Glu	Val	Gly	Ala	Gly	Ser	Trp	Asn	Gln	Gly	Asp	Phe	Asn	Tyr	
1170					1175					1180						
Leu	Lys	Asp	Val	Gln	Lys	Asn	Asp	Ala	Thr	Lys	Val	Val	Asn	Lys	Lys	
1185					1190					1195					1200	
Ile	Thr	Leu	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala	Ala	Thr	Val	Phe	Ala	
1205					1210					1215						
Ala	Asp	Asn	Val	Ser	Thr	Ala	Pro	Asp	Ala	Val	Thr	Lys	Thr	Leu	Thr	
1220					1225					1230						
Ile	His	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Asp	Leu	Lys	Thr	Trp	Asp	Thr	
1235					1240					1245						
Asn	Gly	Pro	Lys	Gly	Tyr	Asp	Gly	Thr	Gln	Ser	Ser	Leu	Lys	Asp	Leu	
1250					1255					1260						
Thr	Gly	Val	Val	Ala	Glu	Glu	Ile	Pro	Asn	Val	Tyr	Phe	Glu	Leu	Gln	
1265					1270					1275					1280	
Lys	Tyr	Asn	Leu	Thr	Asp	Gly	Lys	Glu	Lys	Glu	Asn	Leu	Lys	Asp	Asp	
1285					1290					1295						
Ser	Lys	Trp	Thr	Thr	Val	His	Gly	Gly	Leu	Thr	Thr	Lys	Asp	Gly	Leu	
1300					1305					1310						
Lys	Ile	Glu	Thr	Ser	Thr	Leu	Lys	Gly	Val	Tyr	Arg	Ile	Arg	Glu	Asp	
1315					1320					1325						

000195

Arg Thr Lys Thr Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly Gln Val Leu Thr Gly
 1330 1335 1340
 Ser Lys Ala Val Pro Ala Leu Val Thr Leu Pro Leu Val Asn Asn Asn
 1345 1350 1355 1360
 Gly Thr Val Ile Asp Ala His Val Phe Pro Lys Asn Ser Tyr Asn Lys
 1365 1370 1375
 Pro Val Val Asp Lys Arg Ile Ala Asp Thr Leu Asn Tyr Asn Asp Gln
 1380 1385 1390
 Asn Gly Leu Ser Ile Gly Thr Lys Ile Pro Tyr Val Val Asn Thr Thr
 1395 1400 1405
 Ile Pro Ser Asn Ala Thr Phe Ala Thr Ser Phe Trp Ser Asp Glu Met
 1410 1415 1420
 Thr Glu Gly Leu Thr Tyr Asn Glu Asp Val Thr Ile Thr Leu Asn Asn
 1425 1430 1435 1440
 Val Ala Met Asp Gln Ala Asp Tyr Glu Val Thr Lys Gly Asn Asn Gly
 1445 1450 1455
 Phe Asn Leu Lys Leu Thr Glu Ala Gly Leu Ala Lys Ile Asn Gly Lys
 1460 1465 1470
 Asp Ala Asp Gln Lys Ile Gln Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu Asn Ser
 1475 1480 1485
 Leu Ala Val Ala Asp Ile Pro Glu Ser Asn Asp Ile Thr Tyr His Tyr
 1490 1495 1500
 Gly Asn His Gln Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Thr Lys Pro Asn
 1505 1510 1515 1520
 Asn Gly Gln Ile Thr Val Thr Lys Thr Trp Asp Ser Gln Pro Ala Pro
 1525 1530 1535
 Glu Gly Val Lys Ala Thr Val Gln Leu Val Asn Ala Lys Thr Gly Glu
 1540 1545 1550
 Lys Val Gly Ala Pro Val Glu Leu Ser Glu Asn Asn Trp Thr Tyr Thr
 1555 1560 1565
 Trp Ser Gly Leu Asp Asn Ser Ile Glu Tyr Lys Val Glu Glu Glu Tyr
 1570 1575 1580
 Asn Gly Tyr Ser Ala Glu Tyr Thr Val Glu Ser Lys Gly Lys Leu Gly
 1585 1590 1595 1600
 Val Lys Asn Trp Lys Asp Asn Asn Pro Ala Pro Ile Asn Pro Glu Glu
 1605 1610 1615
 Pro Arg Val Lys Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys
 1620 1625 1630
 Asp Thr Arg Leu Glu Asn Ala Gln Phe Val Val Lys Lys Ala Asp Ser
 1635 1640 1645
 Asn Lys Tyr Ile Ala Phe Lys Ser Thr Ala Gln Gln Ala Ala Asp Glu
 1650 1655 1660

000196

Lys Ala Ala Ala Thr Ala Lys Gln Lys Leu Asp Ala Ala Val Ala Ala
1665 1670 1675 1680

Tyr Thr Asn Ala Ala Asp Lys Gln Ala Ala Gln Ala Leu Val Asp Gln
1685 1690 1695

Ala Gln Gln Glu Tyr Asn Val Ala Tyr Lys Glu Ala Lys Phe Gly Tyr
1700 1705 1710

Val Glu Val Ala Gly Lys Asp Glu Ala Met Val Leu Thr Ser Asn Thr
1715 1720 1725

Asp Gly Gln Phe Gln Ile Ser Gly Leu Ala Ala Gly Thr Tyr Lys Leu
1730 1735 1740

Glu Glu Ile Lys Ala Pro Glu Gly Phe Ala Lys Ile Asp Asp Val Glu
1745 1750 1755 1760

Phe Val Val Gly Ala Gly Ser Trp Asn Gln Gly Glu Phe Asn Tyr Leu
1765 1770 1775

Lys Asp Val Gln Lys Asn Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile
1780 1785 1790

Thr Leu Gly His His His His His His
1795 1800

<210> 14
<211> 5403
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia que codifica para SEQ ID NO: 13

<400> 14
atggctagcg ctgcaacagt ttttgcggtt gggacgacaa caacatctgt taccgttcat 60
aaactatttg caacagatgg ggatatggat aaaattgcaa atgagttaga aacaggtaac 120
tatgctggta ataaagtggg tgttctacct gcaaattgcaa aagaaattgc cgggtgttatg 180
ttcgtttgga caaatactaa taatgaaatt attgatgaaa atggccaaac tctaggagtg 240
aatattgatc cacaacatt taaactctca ggggcaatgc cggcaactgc aatgaaaaaa 300
ttaacagaag ctgaaggagc taaatttaac acggcaaatt taccagctgc taagtataaa 360
atztatgaaa ttcacagttt atcaacttat gtcggtgaag atggagcaac cttaacagggt 420
tctaaagcag ttccaattga aattgaatta ccattgaacg atgttggtga tgcgcatgtg 480
tatccaaaaa atacagaagc aaagccaaaa attgataaag atttcaaagg taaagcaaat 540
ccagatacac cacgtgtaga taaagataca cctgtgaacc accaagttgg agatgttgta 600
gagtacgaaa ttgttacaaa aattccagca cttgctaatt atgcaacagc aaactggagc 660
gatagaatga ctgaagggtt ggcattcaac aaaggtagc tgaaagtaac tgttgatgat 720
gttgacttg aagcagggtg ttatgctcta acagaagtag caactgggtt tgatttgaaa 780
ttaacagatg ctggttttagc taaagtgaat gacccaaacg ctgaaaaaac tgtgaaaatc 840
acttattcgg caacattgaa tgacaaagca attgtagaag taccagaatc taatgatgta 900
acatttaact atggtaataa tccagatcac gggaatactc caaagccgaa taagccaaat 960
gaaaacggcg atttgacatt gaccaagaca tgggttgatg ctacagggtgc accaattccg 1020
gctggagctg aagcaacgtt cgatttggtt aatgctcaga ctggttaaagt tgtacaaact 1080
gtaactttga caacagacaa aaatacagtt actgttaacg gattggataa aaatacagaa 1140
tataaattcg ttgaacgtag tataaaaagg tatttcagcag attatcaaga aatcactaca 1200
gctggagaaa ttgctgtcaa gaactggaaa gacgaaaatc caaaaccact tgatccaaca 1260
gagccaaaag ttgttacata tggtaaaaag tttgtcaaag ttaatgataa agataatcgt 1320
ttagctgggg cagaatttgt aattgcaaat gctgataatg ctggtcaata ttagcacgt 1380
aaagcagata aagtgaagtc agaagagaag cagttggttg ttacaacaaa ggatgcttta 1440
gatagagcag ttgctgctta taacgctctt actgcacaac aacaaactca gcaagaaaaa 1500
gagaaagttg acaaagctca agctgcttat aatgctgctg tgattgctgc caacaatgca 1560
tttgaatggg tggcagataa ggacaatgaa aatgttggtg aattagtttc tgatgcacaa 1620
ggtcgctttg aaattacagg ccttcttgca ggtacatatt acttagaaga aacaaaacag 1680

000197

cctgctggtt	atgcattact	aactagccgt	cagaaatttg	aagtcactgc	aacttcttat	1740
tcagcgactg	gacaaggcat	tgagtatact	gctggttcag	gtaaagatga	cgctacaaaa	1800
gtagtcaaca	aaaaaatcac	tggtatccgc	agcgggtggc	gtggcgcgga	acaaaaaact	1860
aagacactta	cagttcataa	attattgatg	acagatcaag	agcttgacgc	ttggaattct	1920
gatgcgatta	ctactgcagg	ttatgacggg	tcgcaaaatt	ttgaacagtt	caaacaactt	1980
caagggtgtt	cacaaggagt	aaccgaaatc	tctggtgttg	cattcgagtt	acagagttat	2040
acgggtcctc	aaggaaaaga	acaagaaaat	ttaacgaatg	atgcggtttg	gactgcggtt	2100
aataaagggtg	tgacgactga	aacgggtgtt	aaatttgata	ctgaagtttt	acaagggaca	2160
tatcgtcttg	tcgaagtacg	taaagaatcg	acttatgtcg	gtccaaatgg	taaagtttta	2220
acaggtatga	aagctgttcc	tgctttaatt	attctgccgc	ttgtaaacca	aaatggtgtt	2280
gtagaaaatg	cacatgtcta	tccaaagaat	tctgaagaca	aacctacagc	aacgaaaaca	2340
tttgatactg	cagcaggttt	cgtagatcca	ggtgaaaaag	gttttagcaat	tggcactaag	2400
gtacgcgtata	ttgttacaaac	aactattccg	aaaaactcaa	ctcttgcaac	agctttctgg	2460
tcagatgaaa	tgacagaagg	tctagattat	aatggtgatg	tagttgttaa	ttataatggt	2520
caaccgcttg	ataattctca	ttacacatta	gaagcaggtc	ataatggctt	tatcttgaag	2580
ttaaatgaaa	aaggctctgga	agcaatcaac	ggtaaagatg	cagaagcaac	aattacgttg	2640
aagtatactg	caactttaaa	tgctcttgct	gttgctgatg	tgccagaagc	gaatgatgta	2700
acattccatt	atggaaacaa	cccagggtcat	ggtaacactc	caaaaccaa	caaacctaaa	2760
aacggtgaac	ttacaattac	taaaacatgg	gctgatgcta	aagatgctcc	tatagcaggt	2820
gtagaagtaa	cttttgattt	ggtaaatgct	cagacagggtg	aggctgttaa	agtacctgga	2880
catgaaacag	gtattgtatt	gaatcaaaca	aataattgga	catttactgc	tacaggctctt	2940
gataataata	cagaatataa	at ttgttgaa	cggacaatta	agggatattc	tgcagattac	3000
caaacaatta	ctgaaacagg	aaaaattgct	gttaaaaact	ggaaagatga	aaatccagaa	3060
ccaataaatc	ctgaagagcc	acgtgtaaaa	acatatggta	aaaaattcgt	taagggtgac	3120
caaaaagacg	aacgcttaaa	agaagcacaa	ttcgttggtga	agaatgagca	agggaaatat	3180
cttgcaactca	aatctgcagc	acaacaagct	gtaaatgaga	aagctgccgc	agaagcgaaa	3240
caagcgctag	atgcagcgat	agcagcctat	acaaatgctg	cagataaaaa	tgcagcacaa	3300
gctgtagtag	atgctgcgca	aaaaacatat	aatgacaatt	acagagcagc	tagatttggc	3360
tatgtagaag	tagagagaaa	agaagatgcg	ttagttctta	cttctaacac	tgatggtcaa	3420
ttccaaattt	caggtcttgc	tgctggaagc	tacacggttg	aagaaacaaa	agctccagaa	3480
ggctttgcaa	aacttgga	tgtgaagttt	gaggttgga	caggttcttg	gaatcaaggt	3540
gattttcaatt	atttaaaaga	tgttcagaag	aacgacgcta	caaaagtagt	caacaaaaaa	3600
atcacgctcg	agggcagcgg	tgccggtggc	gctgcaacag	tttttgccgc	ggacaatgtt	3660
agtacagcac	cagatgctgt	tactaaaact	ttacaatcc	ataagttact	gctctcagaa	3720
gatgatttaa	agacttgga	tacaaacggt	cctaaaggat	atgatggaac	tcaatctagt	3780
ttaaaagatt	taactggagt	tgtagctgag	gaaattccaa	atgtatactt	tgaattacaa	3840
aagtataatt	tgactgatgg	taaggaaaaa	gaaaatctta	aagatgatag	taaatggaca	3900
acagttcatg	gtggtttgac	aactaaagat	ggacttaaaa	ttgaaaccag	tactcttaaa	3960
ggtgtgtatc	gtattcgtga	ggatagaaca	aagactacct	atgttggtcc	taatgggcaa	4020
gtattaacag	gttcaaaagc	cgtacctgct	cttgtaactc	ttccacttgt	taacaataat	4080
ggtacagtaa	ttgatgcaca	tgttttccct	aaaaattcat	ataataaacc	agttgtagat	4140
aaaagaattg	ctgatacttt	gaattataac	gatcaaaatg	gtctgtctat	cgggtactaaa	4200
atcccatatg	ttgttaatac	aacaattcca	agtaatgcaa	catttgcaac	ttcatttttg	4260
tcagatgaaa	tgacagaagg	tctaacttat	aatgaagatg	taacaattac	tttgaataat	4320
gtagctatgg	atcaagctga	ttatgaagtc	actaaaggaa	ataatggctt	taacttaaaa	4380
ttaacagaag	caggtttagc	taaaattaat	ggtaaggatg	cagacaaaaa	aatccaaatt	4440
acttactcag	ctactttgaa	ctcacttgct	gttgacagaca	ttcctgaaag	taacgatatt	4500
acatatcatt	acggaaatca	tcaagatcat	gggaatactc	caaaaccaac	taaacctaat	4560
aatggtcaaa	ttacagtaac	taagacatgg	gacagtcaac	ctgctcctga	gggggtgaaa	4620
gcgactgttc	aacttgtaaa	tgccaagact	ggtgagaaag	tcggtgctcc	tgtagaactt	4680
tcagaaaata	attggacata	tacttgga	ggtctagata	attctattga	atacaaagtt	4740
gaagaagaat	ataatggata	ctcagctgaa	tacacagtag	agagcaaagg	gaagttgggg	4800
gtaaaaaact	ggaaagataa	taaccagct	ccaatcaatc	ctgaagaacc	acgtgtaaaa	4860
acatacggtg	aaaagtttgt	caaagtagac	caaaaagata	ctcgtctaga	aaatgcgcag	4920
ttcgttggtt	aaaaagcaga	tagcaataaa	tatattgcct	ttaaagtcaac	tgacacaaca	4980
gctgcagatg	aaaaagcagc	agcaactgca	aaacaaaaat	tggtatgcagc	ggtagcagct	5040
tacacaaatg	ctgcagataa	gcaagccgct	caagctctag	tagatcaagc	acagcaagaa	5100
tacaatgtag	cttacaaaga	agccaaattt	ggttatgttg	aagtagctgg	aaaagatgaa	5160
gcaatgggtt	ttactttctaa	tacggatggg	caattccaaa	tttcagggtct	tgctgctggg	5220
acttataaat	tagaagaaat	taaagctcca	gaaggttttg	cgaaaattga	tgatgtagaa	5280
tttggtgttg	gagcaggttc	ttggaatcaa	ggtgagttta	attacttaaa	agatgttcaa	5340
aagaatgacg	ctacaaaagt	agtcaacaaa	aaaatcactc	tcgagcacca	ccaccaccac	5400
cac						5403

000198

<210> 15
 <211> 1801
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> RrgB III-II-I

<400> 15
 Met Ala Ser Ala Glu Gln Lys Thr Lys Thr Leu Thr Val His Lys Leu
 1 5 10 15
 Leu Met Thr Asp Gln Glu Leu Asp Ala Trp Asn Ser Asp Ala Ile Thr
 20 25 30
 Thr Ala Gly Tyr Asp Gly Ser Gln Asn Phe Glu Gln Phe Lys Gln Leu
 35 40 45
 Gln Gly Val Pro Gln Gly Val Thr Glu Ile Ser Gly Val Ala Phe Glu
 50 55 60
 Leu Gln Ser Tyr Thr Gly Pro Gln Gly Lys Glu Gln Glu Asn Leu Thr
 65 70 75 80
 Asn Asp Ala Val Trp Thr Ala Val Asn Lys Gly Val Thr Thr Glu Thr
 85 90 95
 Gly Val Lys Phe Asp Thr Glu Val Leu Gln Gly Thr Tyr Arg Leu Val
 100 105 110
 Glu Val Arg Lys Glu Ser Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly Lys Val Leu
 115 120 125
 Thr Gly Met Lys Ala Val Pro Ala Leu Ile Ile Leu Pro Leu Val Asn
 130 135 140
 Gln Asn Gly Val Val Glu Asn Ala His Val Tyr Pro Lys Asn Ser Glu
 145 150 155 160
 Asp Lys Pro Thr Ala Thr Lys Thr Phe Asp Thr Ala Ala Gly Phe Val
 165 170 175
 Asp Pro Gly Glu Lys Gly Leu Ala Ile Gly Thr Lys Val Pro Tyr Ile
 180 185 190
 Val Thr Thr Thr Ile Pro Lys Asn Ser Thr Leu Ala Thr Ala Phe Trp
 195 200 205
 Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly Leu Asp Tyr Asn Gly Asp Val Val Val
 210 215 220
 Asn Tyr Asn Gly Gln Pro Leu Asp Asn Ser His Tyr Thr Leu Glu Ala
 225 230 235 240
 Gly His Asn Gly Phe Ile Leu Lys Leu Asn Glu Lys Gly Leu Glu Ala
 245 250 255
 Ile Asn Gly Lys Asp Ala Glu Ala Thr Ile Thr Leu Lys Tyr Thr Ala
 260 265 270
 Thr Leu Asn Ala Leu Ala Val Ala Asp Val Pro Glu Ala Asn Asp Val
 275 280 285
 Thr Phe His Tyr Gly Asn Asn Pro Gly His Gly Asn Thr Pro Lys Pro

000199

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

000200

Gly Tyr Asp Gly Thr Gln Ser Ser Leu Lys Asp Leu Thr Gly Val Val
 645 650 655
 Ala Glu Glu Ile Pro Asn Val Tyr Phe Glu Leu Gln Lys Tyr Asn Leu
 660 665 670
 Thr Asp Gly Lys Glu Lys Glu Asn Leu Lys Asp Asp Ser Lys Trp Thr
 675 680 685
 Thr Val His Gly Gly Leu Thr Thr Lys Asp Gly Leu Lys Ile Glu Thr
 690 695 700
 Ser Thr Leu Lys Gly Val Tyr Arg Ile Arg Glu Asp Arg Thr Lys Thr
 705 710 715 720
 Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly Gln Val Leu Thr Gly Ser Lys Ala Val
 725 730 735
 Pro Ala Leu Val Thr Leu Pro Leu Val Asn Asn Asn Gly Thr Val Ile
 740 745 750
 Asp Ala His Val Phe Pro Lys Asn Ser Tyr Asn Lys Pro Val Val Asp
 755 760 765
 Lys Arg Ile Ala Asp Thr Leu Asn Tyr Asn Asp Gln Asn Gly Leu Ser
 770 775 780
 Ile Gly Thr Lys Ile Pro Tyr Val Val Asn Thr Thr Ile Pro Ser Asn
 785 790 795 800
 Ala Thr Phe Ala Thr Ser Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly Leu
 805 810 815
 Thr Tyr Asn Glu Asp Val Thr Ile Thr Leu Asn Asn Val Ala Met Asp
 820 825 830
 Gln Ala Asp Tyr Glu Val Thr Lys Gly Asn Asn Gly Phe Asn Leu Lys
 835 840 845
 Leu Thr Glu Ala Gly Leu Ala Lys Ile Asn Gly Lys Asp Ala Asp Gln
 850 855 860
 Lys Ile Gln Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu Asn Ser Leu Ala Val Ala
 865 870 875 880
 Asp Ile Pro Glu Ser Asn Asp Ile Thr Tyr His Tyr Gly Asn His Gln
 885 890 895
 Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Thr Lys Pro Asn Asn Gly Gln Ile
 900 905 910
 Thr Val Thr Lys Thr Trp Asp Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gly Val Lys
 915 920 925
 Ala Thr Val Gln Leu Val Asn Ala Lys Thr Gly Glu Lys Val Gly Ala
 930 935 940
 Pro Val Glu Leu Ser Glu Asn Asn Trp Thr Tyr Thr Trp Ser Gly Leu
 945 950 955 960
 Asp Asn Ser Ile Glu Tyr Lys Val Glu Glu Glu Tyr Asn Gly Tyr Ser
 965 970 975

000201

Ala Glu Tyr Thr Val Glu Ser Lys Gly Lys Leu Gly Val Lys Asn Trp
980 985 990

Lys Asp Asn Asn Pro Ala Pro Ile Asn Pro Glu Glu Pro Arg Val Lys
995 1000 1005

Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys Asp Thr Arg Leu
1010 1015 1020

Glu Asn Ala Gln Phe Val Val Lys Lys Ala Asp Ser Asn Lys Tyr Ile
1025 1030 1035 1040

Ala Phe Lys Ser Thr Ala Gln Gln Ala Ala Asp Glu Lys Ala Ala Ala
1045 1050 1055

Thr Ala Lys Gln Lys Leu Asp Ala Ala Val Ala Ala Tyr Thr Asn Ala
1060 1065 1070

Ala Asp Lys Gln Ala Ala Gln Ala Leu Val Asp Gln Ala Gln Gln Glu
1075 1080 1085

Tyr Asn Val Ala Tyr Lys Glu Ala Lys Phe Gly Tyr Val Glu Val Ala
1090 1095 1100

Gly Lys Asp Glu Ala Met Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln Phe
1105 1110 1115 1120

Gln Ile Ser Gly Leu Ala Ala Gly Thr Tyr Lys Leu Glu Glu Ile Lys
1125 1130 1135

Ala Pro Glu Gly Phe Ala Lys Ile Asp Asp Val Glu Phe Val Val Gly
1140 1145 1150

Ala Gly Ser Trp Asn Gln Gly Glu Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val Gln
1155 1160 1165

Lys Asn Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Leu Gly Gly
1170 1175 1180

Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Gly Thr Thr Thr
1185 1190 1195 1200

Thr Ser Val Thr Val His Lys Leu Leu Ala Thr Asp Gly Asp Met Asp
1205 1210 1215

Lys Ile Ala Asn Glu Leu Glu Thr Gly Asn Tyr Ala Gly Asn Lys Val
1220 1225 1230

Gly Val Leu Pro Ala Asn Ala Lys Glu Ile Ala Gly Val Met Phe Val
1235 1240 1245

Trp Thr Asn Thr Asn Asn Glu Ile Ile Asp Glu Asn Gly Gln Thr Leu
1250 1255 1260

Gly Val Asn Ile Asp Pro Gln Thr Phe Lys Leu Ser Gly Ala Met Pro
1265 1270 1275 1280

Ala Thr Ala Met Lys Lys Leu Thr Glu Ala Glu Gly Ala Lys Phe Asn
1285 1290 1295

Thr Ala Asn Leu Pro Ala Ala Lys Tyr Lys Ile Tyr Glu Ile His Ser
1300 1305 1310

Leu Ser Thr Tyr Val Gly Glu Asp Gly Ala Thr Leu Thr Gly Ser Lys

000202

1315	1320	1325
Ala Val Pro Ile Glu Ile Glu Leu Pro Leu Asn Asp Val Val Asp Ala 1330	1335	1340
His Val Tyr Pro Lys Asn Thr Glu Ala Lys Pro Lys Ile Asp Lys Asp 1345	1350	1355 1360
Phe Lys Gly Lys Ala Asn Pro Asp Thr Pro Arg Val Asp Lys Asp Thr 1365	1370	1375
Pro Val Asn His Gln Val Gly Asp Val Val Glu Tyr Glu Ile Val Thr 1380	1385	1390
Lys Ile Pro Ala Leu Ala Asn Tyr Ala Thr Ala Asn Trp Ser Asp Arg 1395	1400	1405
Met Thr Glu Gly Leu Ala Phe Asn Lys Gly Thr Val Lys Val Thr Val 1410	1415	1420
Asp Asp Val Ala Leu Glu Ala Gly Asp Tyr Ala Leu Thr Glu Val Ala 1425	1430	1435 1440 1445
Thr Gly Phe Asp Leu Lys Leu Thr Asp Ala Gly Leu Ala Lys Val Asn 1445	1450	1455
Asp Gln Asn Ala Glu Lys Thr Val Lys Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu 1460	1465	1470
Asn Asp Lys Ala Ile Val Glu Val Pro Glu Ser Asn Asp Val Thr Phe 1475	1480	1485
Asn Tyr Gly Asn Asn Pro Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Asn Lys 1490	1495	1500
Pro Asn Glu Asn Gly Asp Leu Thr Leu Thr Lys Thr Trp Val Asp Ala 1505	1510	1515 1520
Thr Gly Ala Pro Ile Pro Ala Gly Ala Glu Ala Thr Phe Asp Leu Val 1525	1530	1535
Asn Ala Gln Thr Gly Lys Val Val Gln Thr Val Thr Leu Thr Thr Asp 1540	1545	1550
Lys Asn Thr Val Thr Val Asn Gly Leu Asp Lys Asn Thr Glu Tyr Lys 1555	1560	1565
Phe Val Glu Arg Ser Ile Lys Gly Tyr Ser Ala Asp Tyr Gln Glu Ile 1570	1575	1580
Thr Thr Ala Gly Glu Ile Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu Asn Pro 1585	1590	1595 1600
Lys Pro Leu Asp Pro Thr Glu Pro Lys Val Val Thr Tyr Gly Lys Lys 1605	1610	1615
Phe Val Lys Val Asn Asp Lys Asp Asn Arg Leu Ala Gly Ala Glu Phe 1620	1625	1630
Val Ile Ala Asn Ala Asp Asn Ala Gly Gln Tyr Leu Ala Arg Lys Ala 1635	1640	1645
Asp Lys Val Ser Gln Glu Glu Lys Gln Leu Val Val Thr Thr Lys Asp 1650	1655	1660

000203

Ala Leu Asp Arg Ala Val Ala Ala Tyr Asn Ala Leu Thr Ala Gln Gln
1665 1670 1675 1680

Gln Thr Gln Gln Glu Lys Glu Lys Val Asp Lys Ala Gln Ala Ala Tyr
1685 1690 1695

Asn Ala Ala Val Ile Ala Ala Asn Asn Ala Phe Glu Trp Val Ala Asp
1700 1705 1710

Lys Asp Asn Glu Asn Val Val Lys Leu Val Ser Asp Ala Gln Gly Arg
1715 1720 1725

Phe Glu Ile Thr Gly Leu Leu Ala Gly Thr Tyr Tyr Leu Glu Glu Thr
1730 1735 1740

Lys Gln Pro Ala Gly Tyr Ala Leu Leu Thr Ser Arg Gln Lys Phe Glu
1745 1750 1755 1760

Val Thr Ala Thr Ser Tyr Ser Ala Thr Gly Gln Gly Ile Glu Tyr Thr
1765 1770 1775

Ala Gly Ser Gly Lys Asp Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile
1780 1785 1790

Thr Leu Gly His His His His His His
1795 1800

<210> 16

<211> 5403

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia que codifica para SEQ ID NO: 15

<400> 16

atggctagcg	cggaacaaaa	aactaagaca	cttacagttc	ataaattatt	gatgacagat	60
caagagcttg	acgcttgga	ttctgatgcg	attactactg	caggttatga	cggttcgcaa	120
aattttgaac	agttcaaca	acttcaaggt	gttccacaag	gagtaaccga	aatctctggt	180
gttgcatctg	agttacagag	ttatacgggt	cctcaaggaa	aagaacaaga	aaatttaacg	240
aatgatgcgg	tttggaactg	ggttaataaa	gggtgtgacga	ctgaaacggg	tgttaaat	300
gatactgaag	ttttacaagg	gacatatcgt	cttgctgaag	tacgtaaaga	atcgacttat	360
gtcgggtccaa	atggtaaagt	tttaacaggt	atgaaagctg	ttcctgcttt	aattattctg	420
ccgcttgtaa	acaaaaatgg	tggtgtagaa	aatgcacatg	tctatccaaa	gaattctgaa	480
gacaaaccta	cagcaacgaa	aacatttgat	actgcagcag	gtttcgtaga	tccagggtgaa	540
aaagggttag	caattggcac	taagggtaccg	tattattgta	caacaactat	tccgaaaaac	600
tcaactcttg	caacagcttt	ctggtcagat	gaaatgacag	aagggtctaga	ttataatggt	660
gatgtagttg	tttaattataa	tggtcaaccg	cttgataatt	ctcattacac	attagaagca	720
ggtcataatg	gctttatctt	gaagttaa	gaaaaagggtc	tggaagcaat	caacggtaaa	780
gatgcagaag	caacaattac	gttgaagtat	actgcaactt	taaatgctct	tgctgttgct	840
gatgtgccag	aagcgaatga	tgtaacattc	cattatggaa	acaaccagag	tcatggtaac	900
actccaaaac	caaacaaaacc	taaaaacgggt	gaacttaca	ttactaaaac	atgggctgat	960
gctaaagatg	ctcctatagc	aggtgtagaa	gtaacttttg	atttggtaaa	tgctcagaca	1020
gggtgaggtcg	ttaaagtacc	tgacatgaa	acagggtattg	tattgaatca	aacaaataat	1080
tggaacattta	ctgctacagg	tcttgataat	aatacagaat	ataaatttgt	tgaacggaca	1140
attaagggat	attctgcaga	ttaccaaaca	attactgaaa	caggaaaaat	tgctgttaaa	1200
aactggaaag	atgaaaatcc	agaaccaata	aatcctgaag	agccacgtgt	aaaaacatat	1260
ggtaaaaaat	tcgttaaggt	tgacaaaaa	gacgaacgct	taaaagaagc	acaattcggt	1320
gtgaagaatg	agcaaggga	atatcttgca	ctcaaactctg	cagcacaaca	agctgtaaat	1380
gagaaagctg	ccgcagaagc	gaaacaagcg	ctagatgcag	cgatagcagc	ctatacaaat	1440
gctgcagata	aaaatgcagc	acaagctgta	gtagatgctg	cgcaaaaaac	atataatgac	1500
aattacagag	cagctagatt	tggtatgta	gaagtagaga	gaaaagaaga	tgctgttagtt	1560
cttacttcta	acactgatgg	tcaattccaa	atttcagggtc	ttgctgctgg	aagctacacg	1620

000204

ttggaagaaa	caaaagctcc	agaaggcttt	gcaaaacttg	gagatgtgaa	gtttgaggtt	1680
ggagcagggt	cttggaatca	aggtgatttc	aattatttaa	aagatgttca	gaagaacgac	1740
gctacaaaag	tagtcaacaa	aaaaatcacg	ggatccggca	gcggtggcgg	tggcgctgca	1800
acagtttttg	cggcggacaa	tgttagtaca	gcaccagatg	ctgttactaa	aactttaaca	1860
atccataagt	tactgctctc	agaagatgat	ttaaagactt	gggatacaaa	cggtcctaaa	1920
ggatatgatg	gaactcaatc	tagtttaaaa	gatttaactg	gagttgtagc	tgaggaaatt	1980
ccaaatgtat	actttgaatt	acaaaagtat	aatttgactg	atggtaagga	aaaagaaaat	2040
cttaaagatg	atagtaaattg	gacaacagtt	catggtgggt	tgacaactaa	agatggactt	2100
aaaattgaaa	ccagtactct	taaaggtgtg	tatcgatttc	gtgaggatag	aacaaagact	2160
acctatgttg	gtcctaattg	gcaagtatta	acaggttcaa	aagccgtacc	tgctcttgta	2220
actcttccac	ttgttaacaa	taatggtaca	gtaattgatg	cacatgtttt	ccctaaaaat	2280
tcatataata	aaccagttgt	agataaaaaga	attgctgata	ctttgaatta	taacgatcaa	2340
aatggtctgt	ctatcgggtac	taaaatccca	tatgttggtt	atacaacaat	tccaagtaat	2400
gcaacatttg	caacttcatt	ttggtcagat	gaaatgacag	aaggtctaac	ttataatgaa	2460
gatgtaacaa	ttactttgaa	taatgtagct	atggatcaag	ctgattatga	agtcactaaa	2520
ggaaataatg	gctttaactt	aaaattaaca	gaagcagggt	tagctaaaat	taatggtaag	2580
gatgcagacc	aaaaaatcca	aattacttac	tcagctactt	tgaactcact	tgctgttgca	2640
gacattcctg	aaagtaacga	tattacatat	cattacggaa	atcatcaaga	tcatgggaat	2700
actccaaaac	caactaaacc	taataatggt	caaattacag	taactaagac	atgggacagt	2760
caacctgctc	ctgaggggggt	gaaagcgact	gttcaacttg	taaatgccaa	gactggtgag	2820
aaagtcggtg	ctcctgtaga	actttcagaa	aataattgga	catatacttg	gagtggtcta	2880
gataattcta	ttgaatacaa	agttgaagaa	gaatataatg	gatactcagc	tgaatacaca	2940
gtagagagca	aaggggaagt	gggggtaaaa	aactggaaaag	ataataaccc	agctccaatc	3000
aatcctgaag	aaccacgtgt	aaaaacatac	ggtaaaaaag	ttgtcaaagt	agaccaaaaa	3060
gatactcgtc	tagaaaatgc	gcagttcgtt	gttaaaaaag	cagatagcaa	taaatatatt	3120
gcctttaagt	caactgcaca	acaagctgca	gatgaaaaag	cagcagcaac	tgcaaaaaca	3180
aaattggatg	cagcggtagc	agcttacaca	aatgctgcag	ataagcaagc	cgctcaagct	3240
ctagtagatc	aagcacagca	agaatacaat	gtagcttaca	aagaagccaa	atttggttat	3300
gttgaagtag	ctggaaaaga	tgaagcaatg	gttcttactt	ctaatacggg	tggtaaatc	3360
caaatttcag	gtcttgctgc	tggtacttat	aaattagaag	aaattaaagc	tccagaaggt	3420
tttgcgaaaa	ttgatgatgt	agaatttggt	gttggagcag	gttcttgga	tcaaggtgag	3480
tttaattact	taaaagatgt	tcaaaaagaat	gacgctacaa	aagtagtcaa	caaaaaaatc	3540
actctcgagg	gcagcgggtg	cggtggcgct	gcaacagttt	ttgcggctgg	gacgacaaca	3600
acatctgtta	ccgttcataa	actattggca	acagatgggg	atatggataa	aattgcaaat	3660
gagttagaaa	caggtaacta	tgctggtaat	aaagtgggtg	ttctacctgc	aaatgcaaaa	3720
gaaattgccg	gtgttatgtt	cgtttgga	aataactaata	atgaaattat	tgatgaaaat	3780
ggccaaactc	taggagtga	tattgatcca	caaacattta	aactctcagg	ggcaatgccg	3840
gcaactgcaa	tgaaaaaatt	aacagaagct	gaaggagcta	aatttaacac	ggcaaattta	3900
ccagctgcta	agtataaaat	ttatgaaatt	cacagtttat	caacttatgt	cggtgaagat	3960
ggagcaacct	taacaggttc	taaagcagtt	ccaattgaaa	ttgaattacc	attgaacgat	4020
gttggtggatg	cgcatgtgta	tccaaaaaat	acagaagcaa	agccaaaaat	tgataaagat	4080
ttcaaaggta	aagcaaattc	agatacacca	cgtgtagata	aagatacacc	tgtgaaccac	4140
caagttggag	atgttgtaga	gtacgaaatt	gttacaaaaa	ttccagcact	tgctaattat	4200
gcaacagcaa	actggagcga	tagaatgact	gaaggtttgg	cattcaacaa	aggtacagtg	4260
aaagtaactg	ttgatgatgt	tgcaactgaa	gcaggtgatt	atgctctaac	agaagtagca	4320
actggttttg	atttgaaatt	aacagatgct	ggttttagcta	aagtgaatga	ccaaaacgct	4380
gaaaaaactg	tgaaaatcac	ttattcggca	acattgaatg	acaaagcaat	tgtagaagta	4440
ccagaatcta	atgatgtaac	atttaactat	ggtaataatc	cagatcacgg	gaataactcca	4500
aagccgaata	agccaaatga	aaacggcgat	ttgacattga	ccaagacatg	ggttgatgct	4560
acaggtgcac	caattccggc	tggagctgaa	gcaacggttcg	atttggttaa	tgctcagact	4620
ggtaaagttg	tacaaactgt	aactttgaca	acagacaaaa	atacagttac	tgtaaacgga	4680
ttggataaaa	atacagaata	taaattcggt	gaacgtagta	taaaagggtg	ttcagcagat	4740
tatcaagaaa	tcactacagc	tggagaaatt	gctgtcaaga	actggaaaga	cgaaaatcca	4800
aaaccacttg	atccaacaga	gccaaaagtt	gttacatatg	gtaaaaagtt	tgtcaaagtt	4860
aatgataaag	ataatcgttt	agctggggca	gaatttgtaa	ttgcaaattgc	tgataatgct	4920
ggtcaatatt	tagcacgtaa	agcagataaa	gtgagtcaag	aagagaagca	gttggtgtgt	4980
acaacaaagg	atgctttaga	tagagcagtt	gctgcttata	acgctcttac	tgcaacaaca	5040
caaactcagc	aagaaaaaga	gaaagttgac	aaagctcaag	ctgcttataa	tgctgctgtg	5100
attgctgccca	acaatgcatt	tgaatgggtg	gcagataaag	acaatgaaaa	tggtgtgaaa	5160
ttagtttctg	atgcacaagg	tcgctttgaa	attacaggcc	ttcttgagg	tacatattac	5220
ttagaagaaa	caaaacagcc	tgctggttat	gcattactaa	ctagccgtca	gaaatttgaa	5280
gtcactgcaa	cttcttattc	agcgactgga	caaggcattg	agtatactgc	tggttcaggt	5340
aaagatgacg	ctacaaaagt	agtcaacaaa	aaaatcactc	tcgagcacca	ccaccaccac	5400
cac						5403

000205

<210> 17
 <211> 1801
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> RrgB III-I-II

<400> 17
 Met Ala Ser Ala Glu Gln Lys Thr Lys Thr Leu Thr Val His Lys Leu
 1 5 10 15
 Leu Met Thr Asp Gln Glu Leu Asp Ala Trp Asn Ser Asp Ala Ile Thr
 20 25 30
 Thr Ala Gly Tyr Asp Gly Ser Gln Asn Phe Glu Gln Phe Lys Gln Leu
 35 40 45
 Gln Gly Val Pro Gln Gly Val Thr Glu Ile Ser Gly Val Ala Phe Glu
 50 55 60
 Leu Gln Ser Tyr Thr Gly Pro Gln Gly Lys Glu Gln Glu Asn Leu Thr
 65 70 75 80
 Asn Asp Ala Val Trp Thr Ala Val Asn Lys Gly Val Thr Thr Glu Thr
 85 90 95
 Gly Val Lys Phe Asp Thr Glu Val Leu Gln Gly Thr Tyr Arg Leu Val
 100 105 110
 Glu Val Arg Lys Glu Ser Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly Lys Val Leu
 115 120 125
 Thr Gly Met Lys Ala Val Pro Ala Leu Ile Ile Leu Pro Leu Val Asn
 130 135 140
 Gln Asn Gly Val Val Glu Asn Ala His Val Tyr Pro Lys Asn Ser Glu
 145 150 155 160
 Asp Lys Pro Thr Ala Thr Lys Thr Phe Asp Thr Ala Ala Gly Phe Val
 165 170 175
 Asp Pro Gly Glu Lys Gly Leu Ala Ile Gly Thr Lys Val Pro Tyr Ile
 180 185 190
 Val Thr Thr Thr Ile Pro Lys Asn Ser Thr Leu Ala Thr Ala Phe Trp
 195 200 205
 Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly Leu Asp Tyr Asn Gly Asp Val Val Val
 210 215 220
 Asn Tyr Asn Gly Gln Pro Leu Asp Asn Ser His Tyr Thr Leu Glu Ala
 225 230 235 240
 Gly His Asn Gly Phe Ile Leu Lys Leu Asn Glu Lys Gly Leu Glu Ala
 245 250 255
 Ile Asn Gly Lys Asp Ala Glu Ala Thr Ile Thr Leu Lys Tyr Thr Ala
 260 265 270
 Thr Leu Asn Ala Leu Ala Val Ala Asp Val Pro Glu Ala Asn Asp Val
 275 280 285

000206

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

000207

625		630		635		640
Val Gly Val Leu Pro Ala Asn Ala Lys Glu Ile Ala Gly Val Met Phe						
		645		650		655
Val Trp Thr Asn Thr Asn Asn Glu Ile Ile Asp Glu Asn Gly Gln Thr						
		660		665		670
Leu Gly Val Asn Ile Asp Pro Gln Thr Phe Lys Leu Ser Gly Ala Met						
		675		680		685
Pro Ala Thr Ala Met Lys Lys Leu Thr Glu Ala Glu Gly Ala Lys Phe						
		690		695		700
Asn Thr Ala Asn Leu Pro Ala Ala Lys Tyr Lys Ile Tyr Glu Ile His						
		705		710		715
Ser Leu Ser Thr Tyr Val Gly Glu Asp Gly Ala Thr Leu Thr Gly Ser						
		725		730		735
Lys Ala Val Pro Ile Glu Ile Glu Leu Pro Leu Asn Asp Val Val Asp						
		740		745		750
Ala His Val Tyr Pro Lys Asn Thr Glu Ala Lys Pro Lys Ile Asp Lys						
		755		760		765
Asp Phe Lys Gly Lys Ala Asn Pro Asp Thr Pro Arg Val Asp Lys Asp						
		770		775		780
Thr Pro Val Asn His Gln Val Gly Asp Val Val Glu Tyr Glu Ile Val						
		785		790		795
Thr Lys Ile Pro Ala Leu Ala Asn Tyr Ala Thr Ala Asn Trp Ser Asp						
		805		810		815
Arg Met Thr Glu Gly Leu Ala Phe Asn Lys Gly Thr Val Lys Val Thr						
		820		825		830
Val Asp Asp Val Ala Leu Glu Ala Gly Asp Tyr Ala Leu Thr Glu Val						
		835		840		845
Ala Thr Gly Phe Asp Leu Lys Leu Thr Asp Ala Gly Leu Ala Lys Val						
		850		855		860
Asn Asp Gln Asn Ala Glu Lys Thr Val Lys Ile Thr Tyr Ser Ala Thr						
		865		870		875
Leu Asn Asp Lys Ala Ile Val Glu Val Pro Glu Ser Asn Asp Val Thr						
		885		890		895
Phe Asn Tyr Gly Asn Asn Pro Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Asn						
		900		905		910
Lys Pro Asn Glu Asn Gly Asp Leu Thr Leu Thr Lys Thr Trp Val Asp						
		915		920		925
Ala Thr Gly Ala Pro Ile Pro Ala Gly Ala Glu Ala Thr Phe Asp Leu						
		930		935		940
Val Asn Ala Gln Thr Gly Lys Val Val Gln Thr Val Thr Leu Thr Thr						
		945		950		955
Asp Lys Asn Thr Val Thr Val Asn Gly Leu Asp Lys Asn Thr Glu Tyr						
		965		970		975

000208

Lys Phe Val Glu Arg Ser Ile Lys Gly Tyr Ser Ala Asp Tyr Gln Glu
 980 985 990
 Ile Thr Thr Ala Gly Glu Ile Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu Asn
 995 1000 1005
 Pro Lys Pro Leu Asp Pro Thr Glu Pro Lys Val Val Thr Tyr Gly Lys
 1010 1015 1020
 Lys Phe Val Lys Val Asn Asp Lys Asp Asn Arg Leu Ala Gly Ala Glu
 1025 1030 1035 1040
 Phe Val Ile Ala Asn Ala Asp Asn Ala Gly Gln Tyr Leu Ala Arg Lys
 1045 1050 1055
 Ala Asp Lys Val Ser Gln Glu Glu Lys Gln Leu Val Val Thr Thr Lys
 1060 1065 1070
 Asp Ala Leu Asp Arg Ala Val Ala Ala Tyr Asn Ala Leu Thr Ala Gln
 1075 1080 1085
 Gln Gln Thr Gln Gln Glu Lys Glu Lys Val Asp Lys Ala Gln Ala Ala
 1090 1095 1100
 Tyr Asn Ala Ala Val Ile Ala Ala Asn Asn Ala Phe Glu Trp Val Ala
 1105 1110 1115 1120
 Asp Lys Asp Asn Glu Asn Val Val Lys Leu Val Ser Asp Ala Gln Gly
 1125 1130 1135
 Arg Phe Glu Ile Thr Gly Leu Leu Ala Gly Thr Tyr Tyr Leu Glu Glu
 1140 1145 1150
 Thr Lys Gln Pro Ala Gly Tyr Ala Leu Leu Thr Ser Arg Gln Lys Phe
 1155 1160 1165
 Glu Val Thr Ala Thr Ser Tyr Ser Ala Thr Gly Gln Gly Ile Glu Tyr
 1170 1175 1180
 Thr Ala Gly Ser Gly Lys Asp Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys
 1185 1190 1195 1200
 Ile Thr Leu Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ala Thr Val Phe Ala
 1205 1210 1215
 Ala Asp Asn Val Ser Thr Ala Pro Asp Ala Val Thr Lys Thr Leu Thr
 1220 1225 1230
 Ile His Lys Leu Leu Leu Ser Glu Asp Asp Leu Lys Thr Trp Asp Thr
 1235 1240 1245
 Asn Gly Pro Lys Gly Tyr Asp Gly Thr Gln Ser Ser Leu Lys Asp Leu
 1250 1255 1260
 Thr Gly Val Val Ala Glu Glu Ile Pro Asn Val Tyr Phe Glu Leu Gln
 1265 1270 1275 1280
 Lys Tyr Asn Leu Thr Asp Gly Lys Glu Lys Glu Asn Leu Lys Asp Asp
 1285 1290 1295
 Ser Lys Trp Thr Thr Val His Gly Gly Leu Thr Thr Lys Asp Gly Leu
 1300 1305 1310

000209

Lys Ile Glu Thr Ser Thr Leu Lys Gly Val Tyr Arg Ile Arg Glu Asp
 1315 1320 1325
 Arg Thr Lys Thr Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly Gln Val Leu Thr Gly
 1330 1335 1340
 Ser Lys Ala Val Pro Ala Leu Val Thr Leu Pro Leu Val Asn Asn Asn
 1345 1350 1355 1360
 Gly Thr Val Ile Asp Ala His Val Phe Pro Lys Asn Ser Tyr Asn Lys
 1365 1370 1375
 Pro Val Val Asp Lys Arg Ile Ala Asp Thr Leu Asn Tyr Asn Asp Gln
 1380 1385 1390
 Asn Gly Leu Ser Ile Gly Thr Lys Ile Pro Tyr Val Val Asn Thr Thr
 1395 1400 1405
 Ile Pro Ser Asn Ala Thr Phe Ala Thr Ser Phe Trp Ser Asp Glu Met
 1410 1415 1420
 Thr Glu Gly Leu Thr Tyr Asn Glu Asp Val Thr Ile Thr Leu Asn Asn
 1425 1430 1435 1440
 Val Ala Met Asp Gln Ala Asp Tyr Glu Val Thr Lys Gly Asn Asn Gly
 1445 1450 1455
 Phe Asn Leu Lys Leu Thr Glu Ala Gly Leu Ala Lys Ile Asn Gly Lys
 1460 1465 1470
 Asp Ala Asp Gln Lys Ile Gln Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu Asn Ser
 1475 1480 1485
 Leu Ala Val Ala Asp Ile Pro Glu Ser Asn Asp Ile Thr Tyr His Tyr
 1490 1495 1500
 Gly Asn His Gln Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Thr Lys Pro Asn
 1505 1510 1515 1520
 Asn Gly Gln Ile Thr Val Thr Lys Thr Trp Asp Ser Gln Pro Ala Pro
 1525 1530 1535
 Glu Gly Val Lys Ala Thr Val Gln Leu Val Asn Ala Lys Thr Gly Glu
 1540 1545 1550
 Lys Val Gly Ala Pro Val Glu Leu Ser Glu Asn Asn Trp Thr Tyr Thr
 1555 1560 1565
 Trp Ser Gly Leu Asp Asn Ser Ile Glu Tyr Lys Val Glu Glu Glu Tyr
 1570 1575 1580
 Asn Gly Tyr Ser Ala Glu Tyr Thr Val Glu Ser Lys Gly Lys Leu Gly
 1585 1590 1595 1600
 Val Lys Asn Trp Lys Asp Asn Asn Pro Ala Pro Ile Asn Pro Glu Glu
 1605 1610 1615
 Pro Arg Val Lys Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys
 1620 1625 1630
 Asp Thr Arg Leu Glu Asn Ala Gln Phe Val Val Lys Lys Ala Asp Ser
 1635 1640 1645
 Asn Lys Tyr Ile Ala Phe Lys Ser Thr Ala Gln Gln Ala Ala Asp Glu

000210

1650	1655	1660
Lys Ala Ala Ala Thr	Ala Lys Gln Lys Leu	Asp Ala Ala Val Ala Ala
1665	1670	1675 1680
Tyr Thr Asn Ala Ala	Asp Lys Gln Ala Ala	Gln Ala Leu Val Asp Gln
1685	1690	1695
Ala Gln Gln Glu Tyr	Asn Val Ala Tyr Lys Glu Ala	Lys Phe Gly Tyr
1700	1705	1710
Val Glu Val Ala Gly	Lys Asp Glu Ala Met Val	Leu Thr Ser Asn Thr
1715	1720	1725
Asp Gly Gln Phe Gln	Ile Ser Gly Leu Ala Ala	Gly Thr Tyr Lys Leu
1730	1735	1740
Glu Glu Ile Lys Ala	Pro Glu Gly Phe Ala	Lys Ile Asp Asp Val Glu
1745	1750	1755 1760
Phe Val Val Gly Ala	Gly Ser Trp Asn Gln Gly	Glu Phe Asn Tyr Leu
1765	1770	1775
Lys Asp Val Gln Lys	Asn Asp Ala Thr Lys Val	Val Asn Lys Lys Ile
1780	1785	1790
Thr Leu Gly His His	His His His His	
1795	1800	

<210> 18

<211> 5403

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia que codifica para SEQ ID NO: 17

<400> 18

atgggctagcg	cggaacaaaa	aactaagaca	cttacagttc	ataaattatt	gatgacagat	60
caagagcttg	acgcttgga	ttctgatg	attactactg	caggttatga	cggttcgcaa	120
aattttgaac	agttcaaaca	acttcaaggt	gttccacaag	gagtaaccga	aatctctggt	180
gttgcatctg	agttacagag	ttatacgggt	cctcaaggaa	aagaacaaga	aaatttaacg	240
aatgatgcgg	tttggaactgc	gggttaataaa	gggtgtgacga	ctgaaacggg	tgttaaat	300
gatactgaag	ttttacaagg	gacatatcgt	cttgctgaag	tacgtaaaga	atcgacttat	360
gtcgggtccaa	atggtaaagt	tttaacaggt	atgaaagctg	ttcctgcttt	aattattctg	420
ccgcttgtaa	accaaaatgg	tggtgtagaa	aatgcacatg	tctatccaaa	gaattctgaa	480
gacaaaccta	cagcaacgaa	aacatttgat	actgcagcag	gtttcgtaga	tccagggtgaa	540
aaagggttag	caattggcac	taagggtaccg	tatatgtgta	caacaactat	tccgaaaaac	600
tcaactcttg	caacagcttt	ctggtcagat	gaaatgacag	aagggtctaga	ttataatggt	660
gatgtagttg	ttaattataa	tggtcaaccg	cttgataatt	ctcattacac	attagaagca	720
ggtcataatg	gcttttatctt	gaagttaa	gaaaaagggtc	tggaagcaat	caacggtaaa	780
gatgcagaag	caacaattac	gttgaagtat	actgcaactt	taaatgctct	tgctgttgct	840
gatgtgccag	aagcgaatga	tgtaacattc	cattatggaa	acaaccag	tcatggtaac	900
actccaaaac	caaacaaacc	taaaaacgggt	gaacttaca	ttactaaaac	atgggctgat	960
gctaaagatg	ctcctatagc	aggtgtagaa	gtaacttttg	atttggtaaa	tgctcagaca	1020
gggtgaggtcg	ttaaagtacc	tggtacatgaa	acagggtattg	tattgaatca	aacaaataat	1080
tggtacattta	ctgctacagg	tcttgataat	aatacagaat	ataaatttgt	tgaacggaca	1140
attaagggat	attctgcaga	ttaccaaaca	attactgaaa	caggaaaaat	tgctgttaaa	1200
aactggaaag	atgaaaatcc	agaaccaata	aatcctgaag	agccacgtgt	aaaaacatat	1260
ggtaaaaaat	tcgttaaggt	tgaccaaaaa	gacgaacgct	taaaagaagc	acaattcggt	1320
gtgaagaatg	agcaagggaa	atatcttgca	ctcaaactctg	cagcacaaca	agctgtaaat	1380
gagaaagctg	ccgcagaagc	gaaacaagcg	ctagatgcag	cgatagcagc	ctatacaaat	1440
gctgcagata	aaaatgcagc	acaagctgta	gtagatgctg	cgcaaaaaac	atataatgac	1500
aattacagag	cagctagatt	tggtatgta	gaagtagaga	gaaaagaaga	tgctgttagtt	1560

000211

cttactttcta	acactgatgg	tcaattccaa	atttcaggtc	ttgctgctgg	aagctacacg	1620
ttggaagaaa	caaaagctcc	agaaggcttt	gcaaaacttg	gagatgtgaa	gtttgaggtt	1680
ggagcaggtt	cttggaatca	aggtgatttc	aattatttaa	aagatgttca	gaagaacgac	1740
gctacaaaag	tagtcaacaa	aaaaatcacg	ggatccggca	gcggtggcgg	tggcgctgca	1800
acagtttttg	cggctgggac	gacaacaaca	tctgttaccg	ttcataaact	attggcaaca	1860
gatggggata	tggataaaat	tgcaaatgag	ttagaaacag	gtaactatgc	tggtaataaa	1920
gtgggtgttc	tacctgcaaa	tgcaaaagaa	attgccgggtg	ttatgttcgt	ttggacaaat	1980
actaataatg	aaattattga	tgaaaatggc	caaactctag	gagtgaatat	tgatccacaa	2040
acattttaaac	tctcaggggc	aatgccggca	actgcaatga	aaaaattaac	agaagctgaa	2100
ggagctaaat	ttaacacggc	aaattttacca	gctgctaagt	ataaaattta	tgaaattcac	2160
agttttatcaa	cttatgtcgg	tgaagatgga	gcaaccttaa	caggttctaa	agcagttcca	2220
attgaaattg	aattaccatt	gaacgatgtt	gtggatgcgc	atgtgtatcc	aaaaaataca	2280
gaagcaaaag	caaaaattga	taaagatttc	aaaggtaaag	caaatccaga	tacaccacgt	2340
gtagataaag	atacacctgt	gaaccaccaa	gttggagatg	ttgtagagta	cgaattgtt	2400
acaaaaattc	cagcacttgc	taattatgca	acagcaaact	ggagcgatag	aatgactgaa	2460
ggtttggcat	tcaacaaagg	tacagtgaag	gtaactgttg	atgatgttgc	acttgaagca	2520
ggtgattatg	ctctaacaga	agtagcaact	ggttttgatt	tgaaattaac	agatgctggg	2580
ttagctaaag	tgaatgacca	aaacgctgaa	aaaactgtga	aaatcactta	ttcggcaaca	2640
ttgaatgaca	aagcaattgt	agaagtacca	gaatctaatt	atgtaacatt	taactatggg	2700
aataatccag	atcacgggaa	tactccaaag	ccgaataagc	caaataaaaa	cggcgatttg	2760
acattgacca	agacatgggt	tgatgctaca	ggtgcaccaa	ttccggctgg	agctgaagca	2820
acgttcgatt	tggttaatgc	tcagactggt	aaagttgtac	aaactgtaac	tttgacaaca	2880
gacaaaaata	cagttactgt	taacggattg	gataaaaaata	cagaatataa	attcgttgaa	2940
cgtagtataa	aagggtattc	agcagattat	caagaaatca	ctacagctgg	agaaattgct	3000
gtcaagaact	ggaagacga	aaatccaaaa	ccacttgatc	caacagagcc	aaaagttggt	3060
acatatggta	aaaagtttgt	caaagttaat	gataaagata	atcgttttagc	tggggcagaa	3120
tttgtaattg	caaagtctga	taatgctggt	caatatttag	cacgtaaagc	agataaagtg	3180
agtcaagaag	agaagcagtt	ggttggtaca	acaaaggatg	ctttagatag	agcagttgct	3240
gcttataacg	ctcttactgc	acaacaacaa	actcagcaag	aaaaagagaa	agttgacaaa	3300
gctcaagctg	cttataatgc	tgctgtgatt	gctgccaaaca	atgcatttga	atgggtggca	3360
gataaggaca	atgaaaatgt	tgtgaaatta	gtttctgatg	cacaaggctcg	ctttgaaatt	3420
acaggccttc	ttgcagggtac	atattactta	gaagaaacaa	aacagcctgc	tggttatgca	3480
ttactaacta	gccgtcagaa	atgtgaagtc	actgcaactt	cttattcagc	gactggacaa	3540
ggcattgagt	atactgctgg	ttcagggtaaa	gatgacgcta	caaaagtagt	caacaaaaaa	3600
atcactctcg	agggcagcgg	tggcggtggc	gctgcaacag	tttttgccgc	ggacaatggt	3660
agtacagcac	cagatgctgt	tactaaaact	ttaacaatcc	ataagttact	gctctcagaa	3720
gatgatttaa	agacttgga	tacaaacggt	cctaaaggat	atgatggaac	tcaatctagt	3780
ttaaaagatt	taactggagt	tgtagctgag	gaaattccaa	atgtatactt	tgaattacaa	3840
aagtataatt	tgactgatgg	taaggaaaaa	gaaaatctta	aagatgatag	taaatggaca	3900
acagttcatg	gtgggttgac	aactaaagat	ggacttaaaa	ttgaaaccag	tactcttaaa	3960
ggtgtgtatc	gtattcgtga	ggatagaaca	aagactacct	atgttggtcc	taatgggcaa	4020
gtattaacag	gttcaaaagc	cgtacctgct	cttgtaactc	ttccacttgt	taacaataat	4080
ggtacagtaa	ttgatgcaca	tgttttccct	aaaaattcat	ataataaacc	agttgtagat	4140
aaaagaattg	ctgatacttt	gaattataac	gatcaaaatg	gtctgtctat	cgggtactaaa	4200
atcccatatg	ttgttaatac	aacaattcca	agtaatgcaa	catttgcaac	ttcatttttg	4260
tcagatgaaa	tgacagaagg	tctaacttat	aatgaagatg	taacaattac	tttgaataat	4320
gtagctatgg	atcaagctga	ttatgaagtc	actaaaggaa	ataatggctt	taacttaaaa	4380
ttacacagaag	caggtttagc	taaaattaat	ggtaaggatg	cagacaaaaa	aatccaaatt	4440
acttactcag	ctactttgaa	ctcacttgct	gttgacagaca	ttcctgaaag	taacgatatt	4500
acatatcatt	acggaaatca	tcaagatcat	gggaatactc	caaaaccaac	taaacctaat	4560
aatgggtcaaa	ttacagtaac	taagacatgg	gacagtcaac	ctgctcctga	gggggtgaaa	4620
gcgactgttc	aacttgtaaa	tgccaagact	ggtgagaaag	tcggtgctcc	tgtagaactt	4680
tcagaaaaata	attggacata	tacttgaggt	ggtctagata	attctattga	atacaaagtt	4740
gaagaagaat	ataatggata	ctcagctgaa	tacacagtag	agagcaaagg	gaagttgggg	4800
gtaaaaaact	ggaaagataa	taaccagct	ccaatcaatc	ctgaagaacc	acgtgtaaaa	4860
acatacggta	aaaagtttgt	caaagtagac	caaaaagata	ctcgtctaga	aaatgcgcag	4920
ttcgttggtta	aaaaagcaga	tagcaataaa	tatattgcct	ttaagtcaac	tgcaacaaca	4980
gctgcagatg	aaaaagcagc	agcaactgca	aaacaaaaat	tggatgcagc	ggtagcagct	5040
tacacaaatg	ctgcagataa	gcaagccgct	caagctctag	tagatcaagc	acagcaagaa	5100
tacaatgtag	cttacaaaga	agccaaattt	ggttatgttg	aagtagctgg	aaaagatgaa	5160
gcaatgggtc	ttacttctaa	tacggatggg	caattccaaa	tttcagggtc	tgctgctggg	5220
acttataaat	tagaagaaat	taaagctcca	gaaggttttg	cgaaaattga	tgatgtagaa	5280
tttgttggtg	gagcaggttc	ttggaatcaa	ggtgagttta	attacttaaa	agatgttcaa	5340
aagaatgacg	ctacaaaagt	agtcaacaaa	aaaatcactc	tcgagcacca	ccaccaccac	5400

000212

cac

5403

<210> 19
 <211> 1801
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> RrgB II-III-I

<400> 19
 Met Ala Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Asp Asn Val Ser Thr Ala
 1 5 10 15
 Pro Asp Ala Val Thr Lys Thr Leu Thr Ile His Lys Leu Leu Leu Ser
 20 25 30
 Glu Asp Asp Leu Lys Thr Trp Asp Thr Asn Gly Pro Lys Gly Tyr Asp
 35 40 45
 Gly Thr Gln Ser Ser Leu Lys Asp Leu Thr Gly Val Val Ala Glu Glu
 50 55 60
 Ile Pro Asn Val Tyr Phe Glu Leu Gln Lys Tyr Asn Leu Thr Asp Gly
 65 70 75 80
 Lys Glu Lys Glu Asn Leu Lys Asp Asp Ser Lys Trp Thr Thr Val His
 85 90 95
 Gly Gly Leu Thr Thr Lys Asp Gly Leu Lys Ile Glu Thr Ser Thr Leu
 100 105 110
 Lys Gly Val Tyr Arg Ile Arg Glu Asp Arg Thr Lys Thr Thr Tyr Val
 115 120 125
 Gly Pro Asn Gly Gln Val Leu Thr Gly Ser Lys Ala Val Pro Ala Leu
 130 135 140
 Val Thr Leu Pro Leu Val Asn Asn Asn Gly Thr Val Ile Asp Ala His
 145 150 155 160
 Val Phe Pro Lys Asn Ser Tyr Asn Lys Pro Val Val Asp Lys Arg Ile
 165 170 175
 Ala Asp Thr Leu Asn Tyr Asn Asp Gln Asn Gly Leu Ser Ile Gly Thr
 180 185 190
 Lys Ile Pro Tyr Val Val Asn Thr Thr Ile Pro Ser Asn Ala Thr Phe
 195 200 205
 Ala Thr Ser Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly Leu Thr Tyr Asn
 210 215 220
 Glu Asp Val Thr Ile Thr Leu Asn Asn Val Ala Met Asp Gln Ala Asp
 225 230 235 240
 Tyr Glu Val Thr Lys Gly Asn Asn Gly Phe Asn Leu Lys Leu Thr Glu
 245 250 255
 Ala Gly Leu Ala Lys Ile Asn Gly Lys Asp Ala Asp Gln Lys Ile Gln
 260 265 270
 Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu Asn Ser Leu Ala Val Ala Asp Ile Pro
 275 280 285

000213

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

000214

Ala Gly Tyr Asp Gly Ser Gln Asn Phe Glu Gln Phe Lys Gln Leu Gln
 625 630 635 640
 Gly Val Pro Gln Gly Val Thr Glu Ile Ser Gly Val Ala Phe Glu Leu
 645 650 655
 Gln Ser Tyr Thr Gly Pro Gln Gly Lys Glu Gln Glu Asn Leu Thr Asn
 660 665 670
 Asp Ala Val Trp Thr Ala Val Asn Lys Gly Val Thr Thr Glu Thr Gly
 675 680 685
 Val Lys Phe Asp Thr Glu Val Leu Gln Gly Thr Tyr Arg Leu Val Glu
 690 695 700
 Val Arg Lys Glu Ser Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly Lys Val Leu Thr
 705 710 715 720
 Gly Met Lys Ala Val Pro Ala Leu Ile Ile Leu Pro Leu Val Asn Gln
 725 730 735
 Asn Gly Val Val Glu Asn Ala His Val Tyr Pro Lys Asn Ser Glu Asp
 740 745 750
 Lys Pro Thr Ala Thr Lys Thr Phe Asp Thr Ala Ala Gly Phe Val Asp
 755 760 765
 Pro Gly Glu Lys Gly Leu Ala Ile Gly Thr Lys Val Pro Tyr Ile Val
 770 775 780
 Thr Thr Thr Ile Pro Lys Asn Ser Thr Leu Ala Thr Ala Phe Trp Ser
 785 790 795 800
 Asp Glu Met Thr Glu Gly Leu Asp Tyr Asn Gly Asp Val Val Val Asn
 805 810 815
 Tyr Asn Gly Gln Pro Leu Asp Asn Ser His Tyr Thr Leu Glu Ala Gly
 820 825 830
 His Asn Gly Phe Ile Leu Lys Leu Asn Glu Lys Gly Leu Glu Ala Ile
 835 840 845
 Asn Gly Lys Asp Ala Glu Ala Thr Ile Thr Leu Lys Tyr Thr Ala Thr
 850 855 860
 Leu Asn Ala Leu Ala Val Ala Asp Val Pro Glu Ala Asn Asp Val Thr
 865 870 875 880
 Phe His Tyr Gly Asn Asn Pro Gly His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Asn
 885 890 895
 Lys Pro Lys Asn Gly Glu Leu Thr Ile Thr Lys Thr Trp Ala Asp Ala
 900 905 910
 Lys Asp Ala Pro Ile Ala Gly Val Glu Val Thr Phe Asp Leu Val Asn
 915 920 925
 Ala Gln Thr Gly Glu Val Val Lys Val Pro Gly His Glu Thr Gly Ile
 930 935 940
 Val Leu Asn Gln Thr Asn Asn Trp Thr Phe Thr Ala Thr Gly Leu Asp
 945 950 955 960
 Asn Asn Thr Glu Tyr Lys Phe Val Glu Arg Thr Ile Lys Gly Tyr Ser

000215

965					970					975					
Ala	Asp	Tyr	Gln	Thr	Ile	Thr	Glu	Thr	Gly	Lys	Ile	Ala	Val	Lys	Asn
			980					985					990		
Trp	Lys	Asp	Glu	Asn	Pro	Glu	Pro	Ile	Asn	Pro	Glu	Glu	Pro	Arg	Val
		995					1000					1005			
Lys	Thr	Tyr	Gly	Lys	Lys	Phe	Val	Lys	Val	Asp	Gln	Lys	Asp	Glu	Arg
	1010					1015					1020				
Leu	Lys	Glu	Ala	Gln	Phe	Val	Val	Lys	Asn	Glu	Gln	Gly	Lys	Tyr	Leu
1025				1030					1035						1040
Ala	Leu	Lys	Ser	Ala	Ala	Gln	Gln	Ala	Val	Asn	Glu	Lys	Ala	Ala	Ala
				1045					1050						1055
Glu	Ala	Lys	Gln	Ala	Leu	Asp	Ala	Ala	Ile	Ala	Ala	Tyr	Thr	Asn	Ala
			1060					1065						1070	
Ala	Asp	Lys	Asn	Ala	Ala	Gln	Ala	Val	Val	Asp	Ala	Ala	Gln	Lys	Thr
		1075					1080						1085		
Tyr	Asn	Asp	Asn	Tyr	Arg	Ala	Ala	Arg	Phe	Gly	Tyr	Val	Glu	Val	Glu
	1090					1095					1100				
Arg	Lys	Glu	Asp	Ala	Leu	Val	Leu	Thr	Ser	Asn	Thr	Asp	Gly	Gln	Phe
1105				1110						1115					1120
Gln	Ile	Ser	Gly	Leu	Ala	Ala	Gly	Ser	Tyr	Thr	Leu	Glu	Glu	Thr	Lys
			1125						1130					1135	
Ala	Pro	Glu	Gly	Phe	Ala	Lys	Leu	Gly	Asp	Val	Lys	Phe	Glu	Val	Gly
			1140					1145					1150		
Ala	Gly	Ser	Trp	Asn	Gln	Gly	Asp	Phe	Asn	Tyr	Leu	Lys	Asp	Val	Gln
		1155					1160						1165		
Lys	Asn	Asp	Ala	Thr	Lys	Val	Val	Asn	Lys	Lys	Ile	Thr	Leu	Gly	Gly
	1170					1175					1180				
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala	Ala	Thr	Val	Phe	Ala	Ala	Gly	Thr	Thr	Thr
1185				1190					1195						1200
Thr	Ser	Val	Thr	Val	His	Lys	Leu	Leu	Ala	Thr	Asp	Gly	Asp	Met	Asp
				1205					1210					1215	
Lys	Ile	Ala	Asn	Glu	Leu	Glu	Thr	Gly	Asn	Tyr	Ala	Gly	Asn	Lys	Val
			1220					1225					1230		
Gly	Val	Leu	Pro	Ala	Asn	Ala	Lys	Glu	Ile	Ala	Gly	Val	Met	Phe	Val
		1235					1240					1245			
Trp	Thr	Asn	Thr	Asn	Asn	Glu	Ile	Ile	Asp	Glu	Asn	Gly	Gln	Thr	Leu
	1250					1255						1260			
Gly	Val	Asn	Ile	Asp	Pro	Gln	Thr	Phe	Lys	Leu	Ser	Gly	Ala	Met	Pro
1265				1270						1275					1280
Ala	Thr	Ala	Met	Lys	Lys	Leu	Thr	Glu	Ala	Glu	Gly	Ala	Lys	Phe	Asn
			1285					1290						1295	
Thr	Ala	Asn	Leu	Pro	Ala	Ala	Lys	Tyr	Lys	Ile	Tyr	Glu	Ile	His	Ser
			1300					1305					1310		

000216

Leu Ser Thr Tyr Val Gly Glu Asp Gly Ala Thr Leu Thr Gly Ser Lys
 1315 1320 1325
 Ala Val Pro Ile Glu Ile Glu Leu Pro Leu Asn Asp Val Val Asp Ala
 1330 1335 1340
 His Val Tyr Pro Lys Asn Thr Glu Ala Lys Pro Lys Ile Asp Lys Asp
 1345 1350 1355 1360
 Phe Lys Gly Lys Ala Asn Pro Asp Thr Pro Arg Val Asp Lys Asp Thr
 1365 1370 1375
 Pro Val Asn His Gln Val Gly Asp Val Val Glu Tyr Glu Ile Val Thr
 1380 1385 1390
 Lys Ile Pro Ala Leu Ala Asn Tyr Ala Thr Ala Asn Trp Ser Asp Arg
 1395 1400 1405
 Met Thr Glu Gly Leu Ala Phe Asn Lys Gly Thr Val Lys Val Thr Val
 1410 1415 1420
 Asp Asp Val Ala Leu Glu Ala Gly Asp Tyr Ala Leu Thr Glu Val Ala
 1425 1430 1435 1440
 Thr Gly Phe Asp Leu Lys Leu Thr Asp Ala Gly Leu Ala Lys Val Asn
 1445 1450 1455
 Asp Gln Asn Ala Glu Lys Thr Val Lys Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu
 1460 1465 1470
 Asn Asp Lys Ala Ile Val Glu Val Pro Glu Ser Asn Asp Val Thr Phe
 1475 1480 1485
 Asn Tyr Gly Asn Asn Pro Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Asn Lys
 1490 1495 1500
 Pro Asn Glu Asn Gly Asp Leu Thr Leu Thr Lys Thr Trp Val Asp Ala
 1505 1510 1515 1520
 Thr Gly Ala Pro Ile Pro Ala Gly Ala Glu Ala Thr Phe Asp Leu Val
 1525 1530 1535
 Asn Ala Gln Thr Gly Lys Val Val Gln Thr Val Thr Leu Thr Thr Asp
 1540 1545 1550
 Lys Asn Thr Val Thr Val Asn Gly Leu Asp Lys Asn Thr Glu Tyr Lys
 1555 1560 1565
 Phe Val Glu Arg Ser Ile Lys Gly Tyr Ser Ala Asp Tyr Gln Glu Ile
 1570 1575 1580
 Thr Thr Ala Gly Glu Ile Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu Asn Pro
 1585 1590 1595 1600
 Lys Pro Leu Asp Pro Thr Glu Pro Lys Val Val Thr Tyr Gly Lys Lys
 1605 1610 1615
 Phe Val Lys Val Asn Asp Lys Asp Asn Arg Leu Ala Gly Ala Glu Phe
 1620 1625 1630
 Val Ile Ala Asn Ala Asp Asn Ala Gly Gln Tyr Leu Ala Arg Lys Ala
 1635 1640 1645

000217

Asp Lys Val Ser Gln Glu Glu Lys Gln Leu Val Val Thr Thr Lys Asp
 1650 1655 1660
 Ala Leu Asp Arg Ala Val Ala Ala Tyr Asn Ala Leu Thr Ala Gln Gln
 1665 1670 1675 1680
 Gln Thr Gln Gln Glu Lys Glu Lys Val Asp Lys Ala Gln Ala Ala Tyr
 1685 1690 1695
 Asn Ala Ala Val Ile Ala Ala Asn Asn Ala Phe Glu Trp Val Ala Asp
 1700 1705 1710
 Lys Asp Asn Glu Asn Val Val Lys Leu Val Ser Asp Ala Gln Gly Arg
 1715 1720 1725
 Phe Glu Ile Thr Gly Leu Leu Ala Gly Thr Tyr Tyr Leu Glu Glu Thr
 1730 1735 1740
 Lys Gln Pro Ala Gly Tyr Ala Leu Leu Thr Ser Arg Gln Lys Phe Glu
 1745 1750 1755 1760
 Val Thr Ala Thr Ser Tyr Ser Ala Thr Gly Gln Gly Ile Glu Tyr Thr
 1765 1770 1775
 Ala Gly Ser Gly Lys Asp Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile
 1780 1785 1790
 Thr Leu Gly His His His His His His
 1795 1800

<210> 20

<211> 5403

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia que codifica para SEQ ID NO: 19

<400> 20

atggctagcg	ctgcaacagt	ttttgcggcg	gacaatgtta	gtacagcacc	agatgctggt	60
actaaaactt	taacaatcca	taagttactg	ctctcagaag	atgatttaaa	gacttgggat	120
acaaacggtc	ctaaaggata	tgatgggaact	caatctagtt	taaaagattt	aactggagtt	180
gtagctgagg	aaattccaaa	tgtatacttt	gaattacaaa	agtataattt	gactgatggt	240
aaggaaaaag	aaaatcttaa	agatgatagt	aaatggacaa	cagttcatgg	tggtttgaca	300
actaaagatg	gacttaaaat	tgaaccagt	actcttaaag	gtgtgtatcg	tattcgtgag	360
gatagaacaa	agactaccta	tgttggtcct	aatgggcaag	tattaacagg	ttcaaaagcc	420
gtacctgctc	ttgtaactct	tccacttggt	aacaataatg	gtacagtaat	tgatgcacat	480
gttttcccta	aaaattcata	taataaacca	gttgtagata	aaagaattgc	tgatactttg	540
aattataacg	atcaaaatgg	tctgtctatc	ggtactaaaa	tcccatatgt	tgtaataaca	600
acaattccaa	gtaatgcaac	at ttgcaact	tcattttggg	cagatgaaat	gacagaaggt	660
ctaacttata	atgaagatgt	aacaattact	ttgaataatg	tagctatgga	tcaagctgat	720
tatgaagtca	ctaaaggaaa	taatggcttt	aacttaaaat	taacagaagc	aggtttagct	780
aaaattaatg	gtaaggatgc	agaccaaaaa	atccaaatta	cttactcagc	tactttgaac	840
tcacttgctg	ttgcagacat	tcctgaaagt	aacgatatta	catatcatta	cggaaatcat	900
caagatcatg	ggaatactcc	aaaaccaact	aaacctaata	atgggtcaaat	tacagtaact	960
aagacatggg	acagtcaacc	tgctcctgag	ggggtgaaa	cgactgttca	acttgtaa	1020
gccaagactg	gtgagaaa	cggtgctcct	gtagaacttt	cagaaaataa	ttggacatat	1080
acttgagtg	gtctagataa	ttctattgaa	tacaaagttg	aagaagaata	taatggatac	1140
tcagctgaat	acacagtaga	gagcaaaggg	aagttggggg	taaaaaactg	gaaagataat	1200
aaccagctc	caatcaatcc	tgaagaacca	cgtgtaaaaa	catacggtaa	aaagtttgtc	1260
aaagtagacc	aaaaagatac	tcgtctagaa	aatgctcagc	tcgttggtta	aaaagcagat	1320
agcaataaat	atattgcctt	taagtcaact	gcacaacaag	ctgcagatga	aaaagcagca	1380
gcaactgcaa	aacaaaaatt	ggatgcagcg	gtagcagctt	acacaaatgc	tcagataag	1440
caagccgctc	aagctctagt	agatcaagca	cagcaagaat	acaatgtagc	ttacaaagaa	1500

000218

gccaaatttg	ggtatgttga	agtagctgga	aaagatgaag	caatggttct	tactttctaat	1560
acggatgggc	aattccaaat	ttcaggtctt	gctgctggta	cttataaatt	agaagaaatt	1620
aaagctccag	aagggtttgc	gaaaattgat	gatgtagaat	ttgttggttg	agcaggttct	1680
tggaatcaag	gtgagtttaa	ttacttaaaa	gatgttcaaa	agaatgacgc	tacaaaagta	1740
gtcaacaaaa	aaatcactgg	atccggcagc	ggtggcgggtg	gcgcggaaca	aaaaactaag	1800
acacttacag	ttcataaatt	attgatgaca	gatcaagagc	ttgacgcttg	gaattctgat	1860
gcgattacta	ctgcaggtta	tgacggttcg	caaaattttg	aacagttcaa	acaacttcaa	1920
ggtgttccac	aaggagtaac	cgaaatctct	ggtgttgcat	tcgagttaca	gagttatacg	1980
ggtcctcaag	gaaaagaaca	agaaaattta	acgaatgatg	cggtttgac	tgcggttaat	2040
aaaggtgtga	cgactgaaac	gggtgtttaa	tttgatactg	aagttttaca	agggacatat	2100
cgtcttgctg	aagtacgtaa	agaatcgact	tatgtcggtc	caaatggtaa	agtttttaaca	2160
ggtatgaaag	ctgttctctg	tttaattatt	ctgccgcttg	taaacaaaa	tgggtgttgta	2220
gaaaatgcac	atgtctatcc	aaagaattct	gaagacaaac	ctacagcaac	gaaaacattt	2280
gatactgcag	caggtttcgt	agatccagg	gaaaaagggt	tagcaattgg	cactaaggta	2340
ccgtatattg	ttacaacaac	tattccgaaa	aactcaactc	ttgcaacagc	tttctgggtca	2400
gatgaaatga	cagaaggctt	agattataat	ggtgatgtag	ttgttaatta	taatgggtcaa	2460
ccgcttgata	attctcatta	cacattagaa	gcaggtcata	atggccttat	cttgaagtta	2520
aatgaaaaag	gtctggaagc	aatcaacgg	aaagatgcag	aagcaacaat	tacgttgaag	2580
tatactgcaa	ctttaaatgc	tcttgctgtt	gctgatgtgc	cagaagcgaa	tgatgtaaca	2640
ttccattatg	gaaacaaccc	aggatcatgg	aacactccaa	aaccaaacia	acctaaaaac	2700
ggtgaactta	caattactaa	aacatgggct	gatgctaaag	atgctcctat	agcaggtgta	2760
gaagtaactt	ttgatttggt	aaatgctcag	acaggtgagg	tcgttaaagt	acctggacat	2820
gaaacaggta	ttgtattgaa	tcaaacaaat	aattggacat	ttactgctac	aggctctgat	2880
aataatacag	aatataaatt	tggtgaacgg	acaattaagg	gatattctgc	agattaccaa	2940
acaattactg	aaacaggaaa	aattgctgtt	aaaaactgga	aagatgaaaa	tccagaacca	3000
ataaatcctg	aagagccacg	tgtaaaaaaca	tatggtaaaa	aattcgtaa	ggttgacca	3060
aaagacgaac	gcttaaaaga	agcacaattc	gttgtgaaga	atgagcaagg	gaaatatctt	3120
gcactcaaat	ctgcagcaca	acaagctgta	aatgagaaag	ctgccgcaga	agcgaacaa	3180
gcgctagatg	cagcgatagc	agcctataca	aatgctgcag	ataaaaatgc	agcacaagct	3240
gtagtagatg	ctgcgcaaaa	aacatataat	gacaattaca	gagcagctag	atttggtctat	3300
gtagaagtag	agagaaaaga	agatgcgtta	gttcttactt	ctaactactga	tgggtcaattc	3360
caaatttcag	gtcttgctgc	tggaagctac	acgttggaag	aaacaaaagc	tccagaaggc	3420
tttgcaaaac	ttggagatgt	gaagtttgag	gttgagagcag	gttcttgga	tcaagggtgat	3480
ttcaattatt	taaaagatgt	tcagaagaac	gacgctacaa	aagtagtcaa	caaaaaaatc	3540
acgctcgagg	gcagcgggtg	cggtggcgct	gcaacagttt	ttgcggctgg	gacgacaaca	3600
acatctgtta	ccgttcataa	actattggca	acagatgggg	atatggataa	aattgcaaat	3660
gagttagaaa	caggttaacta	tgctggtaat	aaagtgggtg	ttctacctgc	aaatgcaaaa	3720
gaaattgccg	gtgttatgtt	cgtttgga	aatactaata	atgaaattat	tgatgaaaat	3780
ggccaaactc	taggagtga	tattgatcca	caaacattta	aactctcagg	ggcaatgccg	3840
gcaactgcaa	tgaaaaaatt	aacagaagct	gaaggagcta	aatttaacac	ggcaaattta	3900
ccagctgcta	agtataaaat	ttatgaaatt	cacagtttat	caacttatgt	cggtgaagat	3960
ggagcaacct	taacagggtt	taaagcagtt	ccaattgaaa	ttgaattacc	attgaacgat	4020
gttgtggatg	cgcatgtgta	tccaaaaaat	acagaagcaa	agccaaaaat	tgataaagat	4080
ttcaaaggta	aagcaaatcc	agatacacca	cgtgtagata	aagatacacc	tgtgaaccac	4140
caagttggag	atgttgtaga	gtacgaaatt	gttacaacaaa	ttccagcact	tgctaattat	4200
gcaacagcaa	actggagcga	tagaatgact	gaagggtttg	cattcaacaa	aggtacagtg	4260
aaagtaactg	ttgatgatgt	tgactttgaa	gcagggtgatt	atgctctaac	agaagtagca	4320
actggttttg	atttgaaatt	aacagatgct	ggttttagcta	aagtgaatga	ccaaaacgct	4380
gaaaaaactg	tgaaaaatcac	ttattcggca	acattgaatg	acaaagcaat	tgtagaagta	4440
ccagaatcta	atgatgtaac	atttaactat	ggtaataatc	cagatcacgg	gaatactcca	4500
aagccgaata	agccaaatga	aaacggcgat	ttgacattga	ccaagacatg	ggttgatgct	4560
acagggtgcac	caattccggc	tggagctgaa	gcaacggttcg	atttggttaa	tgctcagact	4620
ggtaaagttg	tacaaactgt	aactttgaca	acagacaaaa	atacagttac	tgtaaacgga	4680
ttggataaaa	atacagaata	taaattcggt	gaacgtagta	taaaagggtg	ttcagcagat	4740
tatcaagaaa	tcactacagc	tggagaaatt	gctgtcaaga	actggaaaga	cgaaaaatcca	4800
aaaccacttg	atccaacaga	gccaaaagtt	gttacatatg	gtaaaaagtt	tgtcaaagtt	4860
aatgataaag	ataatcggtt	agctggggca	gaatttgtaa	ttgcaaatgc	tgataatgct	4920
ggtcaatatt	tagcacgtaa	agcagataaa	gtgagtcag	aagagaagca	ggttggtgtt	4980
acaacaaagg	atgctttaga	tagagcagtt	gctgcttata	acgctcttac	tgacacaaca	5040
caaactcagc	aagaaaaaga	gaaagttgac	aaagctcaag	ctgcttataa	tgctgctgtg	5100
attgctgcc	acaatgcatt	tgaatgggtg	gcagataagg	acaatgaaaa	tggtgtgaaa	5160
ttagtttctg	atgcacaagg	tcgctttgaa	attacaggcc	ttcttgagc	tacatattac	5220
ttagaagaaa	caaaacagcc	tgctgggttat	gcattactaa	ctagccgtca	gaaatttgaa	5280
gtcactgcaa	cttcttattc	agcgactgga	caaggcattg	agtatactgc	tggttcaggt	5340

099019

aaagatgacg ctacaaaagt agtcaacaaa aaaatcactc tcgagcacca ccaccaccac 5400
cac 5403

<210> 21
<211> 1801
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> RrgB II-I-III

<400> 21
Met Ala Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Asp Asn Val Ser Thr Ala
1 5 10 15
Pro Asp Ala Val Thr Lys Thr Leu Thr Ile His Lys Leu Leu Leu Ser
20 25 30
Glu Asp Asp Leu Lys Thr Trp Asp Thr Asn Gly Pro Lys Gly Tyr Asp
35 40 45
Gly Thr Gln Ser Ser Leu Lys Asp Leu Thr Gly Val Val Ala Glu Glu
50 55 60
Ile Pro Asn Val Tyr Phe Glu Leu Gln Lys Tyr Asn Leu Thr Asp Gly
65 70 75 80
Lys Glu Lys Glu Asn Leu Lys Asp Asp Ser Lys Trp Thr Thr Val His
85 90 95
Gly Gly Leu Thr Thr Lys Asp Gly Leu Lys Ile Glu Thr Ser Thr Leu
100 105 110
Lys Gly Val Tyr Arg Ile Arg Glu Asp Arg Thr Lys Thr Thr Tyr Val
115 120 125
Gly Pro Asn Gly Gln Val Leu Thr Gly Ser Lys Ala Val Pro Ala Leu
130 135 140
Val Thr Leu Pro Leu Val Asn Asn Asn Gly Thr Val Ile Asp Ala His
145 150 155 160
Val Phe Pro Lys Asn Ser Tyr Asn Lys Pro Val Val Asp Lys Arg Ile
165 170 175
Ala Asp Thr Leu Asn Tyr Asn Asp Gln Asn Gly Leu Ser Ile Gly Thr
180 185 190
Lys Ile Pro Tyr Val Val Asn Thr Thr Ile Pro Ser Asn Ala Thr Phe
195 200 205
Ala Thr Ser Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly Leu Thr Tyr Asn
210 215 220
Glu Asp Val Thr Ile Thr Leu Asn Asn Val Ala Met Asp Gln Ala Asp
225 230 235 240
Tyr Glu Val Thr Lys Gly Asn Asn Gly Phe Asn Leu Lys Leu Thr Glu
245 250 255
Ala Gly Leu Ala Lys Ile Asn Gly Lys Asp Ala Asp Gln Lys Ile Gln
260 265 270
Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu Asn Ser Leu Ala Val Ala Asp Ile Pro

000220

275					280					285					
Glu	Ser	Asn	Asp	Ile	Thr	Tyr	His	Tyr	Gly	Asn	His	Gln	Asp	His	Gly
290						295					300				
Asn	Thr	Pro	Lys	Pro	Thr	Lys	Pro	Asn	Asn	Gly	Gln	Ile	Thr	Val	Thr
305					310					315					320
Lys	Thr	Trp	Asp	Ser	Gln	Pro	Ala	Pro	Glu	Gly	Val	Lys	Ala	Thr	Val
				325					330					335	
Gln	Leu	Val	Asn	Ala	Lys	Thr	Gly	Glu	Lys	Val	Gly	Ala	Pro	Val	Glu
			340					345					350		
Leu	Ser	Glu	Asn	Asn	Trp	Thr	Tyr	Thr	Trp	Ser	Gly	Leu	Asp	Asn	Ser
	355						360					365			
Ile	Glu	Tyr	Lys	Val	Glu	Glu	Glu	Tyr	Asn	Gly	Tyr	Ser	Ala	Glu	Tyr
	370					375					380				
Thr	Val	Glu	Ser	Lys	Gly	Lys	Leu	Gly	Val	Lys	Asn	Trp	Lys	Asp	Asn
385					390					395					400
Asn	Pro	Ala	Pro	Ile	Asn	Pro	Glu	Glu	Pro	Arg	Val	Lys	Thr	Tyr	Gly
				405					410					415	
Lys	Lys	Phe	Val	Lys	Val	Asp	Gln	Lys	Asp	Thr	Arg	Leu	Glu	Asn	Ala
			420					425					430		
Gln	Phe	Val	Val	Lys	Lys	Ala	Asp	Ser	Asn	Lys	Tyr	Ile	Ala	Phe	Lys
		435					440					445			
Ser	Thr	Ala	Gln	Gln	Ala	Ala	Asp	Glu	Lys	Ala	Ala	Ala	Thr	Ala	Lys
	450					455					460				
Gln	Lys	Leu	Asp	Ala	Ala	Val	Ala	Ala	Tyr	Thr	Asn	Ala	Ala	Asp	Lys
465					470				475						480
Gln	Ala	Ala	Gln	Ala	Leu	Val	Asp	Gln	Ala	Gln	Gln	Glu	Tyr	Asn	Val
				485					490					495	
Ala	Tyr	Lys	Glu	Ala	Lys	Phe	Gly	Tyr	Val	Glu	Val	Ala	Gly	Lys	Asp
			500					505					510		
Glu	Ala	Met	Val	Leu	Thr	Ser	Asn	Thr	Asp	Gly	Gln	Phe	Gln	Ile	Ser
		515					520					525			
Gly	Leu	Ala	Ala	Gly	Thr	Tyr	Lys	Leu	Glu	Glu	Ile	Lys	Ala	Pro	Glu
	530					535					540				
Gly	Phe	Ala	Lys	Ile	Asp	Asp	Val	Glu	Phe	Val	Val	Gly	Ala	Gly	Ser
545					550					555					560
Trp	Asn	Gln	Gly	Glu	Phe	Asn	Tyr	Leu	Lys	Asp	Val	Gln	Lys	Asn	Asp
				565					570					575	
Ala	Thr	Lys	Val	Val	Asn	Lys	Lys	Ile	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly
			580					585					590		
Gly	Gly	Ala	Ala	Thr	Val	Phe	Ala	Ala	Gly	Thr	Thr	Thr	Thr	Ser	Val
		595					600					605			
Thr	Val	His	Lys	Leu	Leu	Ala	Thr	Asp	Gly	Asp	Met	Asp	Lys	Ile	Ala
	610					615					620				

000221

Asn	Glu	Leu	Glu	Thr	Gly	Asn	Tyr	Ala	Gly	Asn	Lys	Val	Gly	Val	Leu	625	630	635	640
Pro	Ala	Asn	Ala	Lys	Glu	Ile	Ala	Gly	Val	Met	Phe	Val	Trp	Thr	Asn	645	650	655	
Thr	Asn	Asn	Glu	Ile	Ile	Asp	Glu	Asn	Gly	Gln	Thr	Leu	Gly	Val	Asn	660	665	670	
Ile	Asp	Pro	Gln	Thr	Phe	Lys	Leu	Ser	Gly	Ala	Met	Pro	Ala	Thr	Ala	675	680	685	
Met	Lys	Lys	Leu	Thr	Glu	Ala	Glu	Gly	Ala	Lys	Phe	Asn	Thr	Ala	Asn	690	695	700	
Leu	Pro	Ala	Ala	Lys	Tyr	Lys	Ile	Tyr	Glu	Ile	His	Ser	Leu	Ser	Thr	705	710	715	720
Tyr	Val	Gly	Glu	Asp	Gly	Ala	Thr	Leu	Thr	Gly	Ser	Lys	Ala	Val	Pro	725	730	735	
Ile	Glu	Ile	Glu	Leu	Pro	Leu	Asn	Asp	Val	Val	Asp	Ala	His	Val	Tyr	740	745	750	
Pro	Lys	Asn	Thr	Glu	Ala	Lys	Pro	Lys	Ile	Asp	Lys	Asp	Phe	Lys	Gly	755	760	765	
Lys	Ala	Asn	Pro	Asp	Thr	Pro	Arg	Val	Asp	Lys	Asp	Thr	Pro	Val	Asn	770	775	780	
His	Gln	Val	Gly	Asp	Val	Val	Glu	Tyr	Glu	Ile	Val	Thr	Lys	Ile	Pro	785	790	795	800
Ala	Leu	Ala	Asn	Tyr	Ala	Thr	Ala	Asn	Trp	Ser	Asp	Arg	Met	Thr	Glu	805	810	815	
Gly	Leu	Ala	Phe	Asn	Lys	Gly	Thr	Val	Lys	Val	Thr	Val	Asp	Asp	Val	820	825	830	
Ala	Leu	Glu	Ala	Gly	Asp	Tyr	Ala	Leu	Thr	Glu	Val	Ala	Thr	Gly	Phe	835	840	845	
Asp	Leu	Lys	Leu	Thr	Asp	Ala	Gly	Leu	Ala	Lys	Val	Asn	Asp	Gln	Asn	850	855	860	
Ala	Glu	Lys	Thr	Val	Lys	Ile	Thr	Tyr	Ser	Ala	Thr	Leu	Asn	Asp	Lys	865	870	875	880
Ala	Ile	Val	Glu	Val	Pro	Glu	Ser	Asn	Asp	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Gly	885	890	895	
Asn	Asn	Pro	Asp	His	Gly	Asn	Thr	Pro	Lys	Pro	Asn	Lys	Pro	Asn	Glu	900	905	910	
Asn	Gly	Asp	Leu	Thr	Leu	Thr	Lys	Thr	Trp	Val	Asp	Ala	Thr	Gly	Ala	915	920	925	
Pro	Ile	Pro	Ala	Gly	Ala	Glu	Ala	Thr	Phe	Asp	Leu	Val	Asn	Ala	Gln	930	935	940	
Thr	Gly	Lys	Val	Val	Gln	Thr	Val	Thr	Leu	Thr	Thr	Asp	Lys	Asn	Thr	945	950	955	960

000222

Val Thr Val Asn Gly Leu Asp Lys Asn Thr Glu Tyr Lys Phe Val Glu
 965 970 975
 Arg Ser Ile Lys Gly Tyr Ser Ala Asp Tyr Gln Glu Ile Thr Thr Ala
 980 985 990
 Gly Glu Ile Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu Asn Pro Lys Pro Leu
 995 1000 1005
 Asp Pro Thr Glu Pro Lys Val Val Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys
 1010 1015 1020
 Val Asn Asp Lys Asp Asn Arg Leu Ala Gly Ala Glu Phe Val Ile Ala
 1025 1030 1035 1040
 Asn Ala Asp Asn Ala Gly Gln Tyr Leu Ala Arg Lys Ala Asp Lys Val
 1045 1050 1055
 Ser Gln Glu Glu Lys Gln Leu Val Val Thr Thr Lys Asp Ala Leu Asp
 1060 1065 1070
 Arg Ala Val Ala Ala Tyr Asn Ala Leu Thr Ala Gln Gln Gln Thr Gln
 1075 1080 1085
 Gln Glu Lys Glu Lys Val Asp Lys Ala Gln Ala Ala Tyr Asn Ala Ala
 1090 1095 1100
 Val Ile Ala Ala Asn Asn Ala Phe Glu Trp Val Ala Asp Lys Asp Asn
 1105 1110 1115 1120
 Glu Asn Val Val Lys Leu Val Ser Asp Ala Gln Gly Arg Phe Glu Ile
 1125 1130 1135
 Thr Gly Leu Leu Ala Gly Thr Tyr Tyr Leu Glu Glu Thr Lys Gln Pro
 1140 1145 1150
 Ala Gly Tyr Ala Leu Leu Thr Ser Arg Gln Lys Phe Glu Val Thr Ala
 1155 1160 1165
 Thr Ser Tyr Ser Ala Thr Gly Gln Gly Ile Glu Tyr Thr Ala Gly Ser
 1170 1175 1180
 Gly Lys Asp Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Leu Gly
 1185 1190 1195 1200
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Glu Gln Lys Thr Lys Thr Leu Thr Val
 1205 1210 1215
 His Lys Leu Leu Met Thr Asp Gln Glu Leu Asp Ala Trp Asn Ser Asp
 1220 1225 1230
 Ala Ile Thr Thr Ala Gly Tyr Asp Gly Ser Gln Asn Phe Glu Gln Phe
 1235 1240 1245
 Lys Gln Leu Gln Gly Val Pro Gln Gly Val Thr Glu Ile Ser Gly Val
 1250 1255 1260
 Ala Phe Glu Leu Gln Ser Tyr Thr Gly Pro Gln Gly Lys Glu Gln Glu
 1265 1270 1275 1280
 Asn Leu Thr Asn Asp Ala Val Trp Thr Ala Val Asn Lys Gly Val Thr
 1285 1290 1295
 Thr Glu Thr Gly Val Lys Phe Asp Thr Glu Val Leu Gln Gly Thr Tyr

000223

1300	1305	1310
Arg Leu Val Glu Val Arg Lys Glu Ser Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly 1315	1320	1325
Lys Val Leu Thr Gly Met Lys Ala Val Pro Ala Leu Ile Ile Leu Pro 1330	1335	1340
Leu Val Asn Gln Asn Gly Val Val Glu Asn Ala His Val Tyr Pro Lys 1345	1350	1355 1360
Asn Ser Glu Asp Lys Pro Thr Ala Thr Lys Thr Phe Asp Thr Ala Ala 1365	1370	1375
Gly Phe Val Asp Pro Gly Glu Lys Gly Leu Ala Ile Gly Thr Lys Val 1380	1385	1390
Pro Tyr Ile Val Thr Thr Thr Ile Pro Lys Asn Ser Thr Leu Ala Thr 1395	1400	1405
Ala Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly Leu Asp Tyr Asn Gly Asp 1410	1415	1420
Val Val Val Asn Tyr Asn Gly Gln Pro Leu Asp Asn Ser His Tyr Thr 1425	1430	1435 1440
Leu Glu Ala Gly His Asn Gly Phe Ile Leu Lys Leu Asn Glu Lys Gly 1445	1450	1455
Leu Glu Ala Ile Asn Gly Lys Asp Ala Glu Ala Thr Ile Thr Leu Lys 1460	1465	1470
Tyr Thr Ala Thr Leu Asn Ala Leu Ala Val Ala Asp Val Pro Glu Ala 1475	1480	1485
Asn Asp Val Thr Phe His Tyr Gly Asn Asn Pro Gly His Gly Asn Thr 1490	1495	1500
Pro Lys Pro Asn Lys Pro Lys Asn Gly Glu Leu Thr Ile Thr Lys Thr 1505	1510	1515 1520
Trp Ala Asp Ala Lys Asp Ala Pro Ile Ala Gly Val Glu Val Thr Phe 1525	1530	1535
Asp Leu Val Asn Ala Gln Thr Gly Glu Val Val Lys Val Pro Gly His 1540	1545	1550
Glu Thr Gly Ile Val Leu Asn Gln Thr Asn Asn Trp Thr Phe Thr Ala 1555	1560	1565
Thr Gly Leu Asp Asn Asn Thr Glu Tyr Lys Phe Val Glu Arg Thr Ile 1570	1575	1580
Lys Gly Tyr Ser Ala Asp Tyr Gln Thr Ile Thr Glu Thr Gly Lys Ile 1585	1590	1595 1600
Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu Asn Pro Glu Pro Ile Asn Pro Glu 1605	1610	1615
Glu Pro Arg Val Lys Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys Val Asp Gln 1620	1625	1630
Lys Asp Glu Arg Leu Lys Glu Ala Gln Phe Val Val Lys Asn Glu Gln 1635	1640	1645

000224

Gly Lys Tyr Leu Ala Leu Lys Ser Ala Ala Gln Gln Ala Val Asn Glu
 1650 1655 1660

Lys Ala Ala Ala Glu Ala Lys Gln Ala Leu Asp Ala Ala Ile Ala Ala
 1665 1670 1675 1680

Tyr Thr Asn Ala Ala Asp Lys Asn Ala Ala Gln Ala Val Val Asp Ala
 1685 1690 1695

Ala Gln Lys Thr Tyr Asn Asp Asn Tyr Arg Ala Ala Arg Phe Gly Tyr
 1700 1705 1710

Val Glu Val Glu Arg Lys Glu Asp Ala Leu Val Leu Thr Ser Asn Thr
 1715 1720 1725

Asp Gly Gln Phe Gln Ile Ser Gly Leu Ala Ala Gly Ser Tyr Thr Leu
 1730 1735 1740

Glu Glu Thr Lys Ala Pro Glu Gly Phe Ala Lys Leu Gly Asp Val Lys
 1745 1750 1755 1760

Phe Glu Val Gly Ala Gly Ser Trp Asn Gln Gly Asp Phe Asn Tyr Leu
 1765 1770 1775

Lys Asp Val Gln Lys Asn Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile
 1780 1785 1790

Thr Leu Gly His His His His His His
 1795 1800

<210> 22

<211> 5403

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia que codifica para SEQ ID NO: 21

<400> 22

atggctagcg	ctgcaacagt	ttttgcggcg	gacaatgtta	gtacagcacc	agatgctggt	60
actaaaactt	taacaatcca	taagttactg	ctctcagaag	atgatttaaa	gacttgggat	120
acaaacggtc	ctaaaggata	tgatggaaact	caatctagtt	taaaagattt	aactggagtt	180
gtagctgagg	aaattccaaa	tgtatacttt	gaattacaaa	agtataattt	gactgatggt	240
aaggaaaaag	aaaatcttaa	agatgatagt	aaatggacaa	cagttcatgg	tggtttgaca	300
actaaagatg	gacttaaaat	tgaaccagt	actcttaaag	gtgtgtatcg	tattcgtgag	360
gatagaacaa	agactaccta	tgttggtcct	aatgggcaag	tattaacagg	ttcaaaagcc	420
gtacctgctc	ttgtaactct	tccacttggt	aacaataatg	gtacagtaat	tgatgcacat	480
gttttcccta	aaaattcata	taataaacca	gttgtagata	aaagaattgc	tgatactttg	540
aattataacg	atcaaaatgg	tctgtctatc	ggtactaaaa	tcccatatgt	tgtaataaca	600
acaattccaa	gtaatgcaac	atttgcaact	tcattttggt	cagatgaaat	gacagaaggt	660
ctaacttata	atgaagatgt	aacaattact	ttgaataatg	tagctatgga	tcaagctgat	720
tatgaagtca	ctaaaggaaa	taatggcttt	aacttaaaat	taacagaagc	aggtttagct	780
aaaattaatg	gtaaggatgc	agaccaaaaa	atccaaatta	cttactcagc	tactttgaac	840
tcacttgctg	ttgcagacat	tcctgaaagt	aacgatatta	catatcatta	cggaaatcat	900
caagatcatg	ggaatactcc	aaaaccaact	aaaccttaata	atgggtcaaat	tacagtaact	960
aagacatggg	acagtcaacc	tgctcctgag	gggggtgaaag	cgactgttca	acttgtaaact	1020
gccaagactg	gtgagaaagt	cggtgctcct	gtagaacttt	cagaaaataa	ttggacatat	1080
acttggagtg	gtctagataa	ttctattgaa	tacaaagttg	aagaagaata	taatggatac	1140
tcagctgaat	acacagtaga	gagcaaaggg	aagttggggg	taaaaaactg	gaaagataat	1200
aaccagctc	caatcaatcc	tgaagaacca	cgtgtaaaaa	catacggtaa	aaagtttgct	1260
aaagtagacc	aaaaagatac	tcgtctagaa	aatgcgcagt	tcgttggtta	aaaagcagat	1320
agcaataaat	atattgcctt	taagtcaact	gcacaacaag	ctgcagatga	aaaagcagca	1380
gcaactgcaa	aacaaaaatt	ggatgcagcg	gtagcagctt	acacaaatgc	tcgagataag	1440

000225

caagccgctc	aagctctagt	agatcaagca	cagcaagaat	acaatgtagc	ttacaaagaa	1500
gccaaatttg	gttatgttga	agtagctgga	aaagatgaag	caatggttct	tacttctaata	1560
acggatgggc	aattccaaat	ttcaggtctt	gctgctggta	cttataaatt	agaagaaatt	1620
aaagctccag	aaggttttgc	gaaaattgat	gatgtagaat	ttgttgttgg	agcaggttct	1680
tggaatcaag	gtgagtttaa	ttacttaaaa	gatgttcaaa	agaatgacgc	tacaaaagta	1740
gtcaacaaaa	aaatcactgg	atccggcagc	ggtggcgggtg	gcgctgcaac	agtttttgcg	1800
gctggggacga	caacaacatc	tgttaccggt	cataaactat	tggaacacaga	tggggatatg	1860
gataaaattg	caaagtgtt	agaaacaggt	aactatgctg	gtaataaagt	gggtgttcta	1920
cctgcaaatg	caaaagaaat	tgccgggtgtt	atgttcggtt	ggacaaatac	taataatgaa	1980
attattgatg	aaaatggcca	aactctagga	gtgaatattg	atccacaaaac	atttaaactc	2040
tcaggggcaa	tgccggcaac	tgcaatgaaa	aaattaacag	aagctgaagg	agctaaattt	2100
aacacggcaa	atttaccagc	tgctaagtat	aaaatttatg	aaattcacag	tttatcaact	2160
tatgtcgggtg	aagatggagc	aaccttaaca	ggttctaag	cagttccaat	tgaaattgaa	2220
ttaccattga	acgatgttgt	ggatgcgcac	gtgtatccaa	aaaatacaga	agcaaagcca	2280
aaaattgata	aagatttcaa	aggtaaagca	aatccagata	caccacgtgt	agataaagat	2340
acacctgtga	accaccaagt	tgagatgtt	gtagagtacg	aaattgttac	aaaaattcca	2400
gcacttgcta	attatgcaac	agcaaactgg	agcgatagaa	tgactgaagg	tttggcattc	2460
aacaaaggta	cagtgaagt	aactgttgat	gatgttgcac	ttgaagcagg	tgattatgct	2520
ctaacagaag	tagcaactgg	ttttgatttg	aaattaacag	atgctggtt	agctaaagtg	2580
aatgaccaa	acgctgaaaa	aactgtgaaa	atcacttatt	cggcaacatt	gaatgacaaa	2640
gcaattgtag	aagtaccaga	atctaattgat	gtaacattta	actatggtaa	taatccagat	2700
cacgggaata	ctccaaagcc	gaataagcca	aatgaaaacg	gcgatttgac	attgaccaag	2760
acatgggttg	atgctacagg	tgaccaaat	ccggctggag	ctgaagcaac	gttcgatttg	2820
gttaatgctc	agactggtaa	agttgtacaa	actgtaactt	tgacaacaga	caaaaataca	2880
gttactgtta	acggattgga	taaaaataca	gaatataaat	tcgttgaacg	tagtataaaa	2940
gggtattcag	cagattatca	agaaatcact	acagctggag	aaattgctgt	caagaactgg	3000
aaagacgaaa	atccaaaacc	acttgatcca	acagagccaa	aagttgttac	atatggtaaa	3060
aagtttgtca	aagttaatga	taaagataat	cgtttagctg	gggcagaatt	tgtaattgca	3120
aatgctgata	atgctggcca	atattttagca	cgtaaagcag	ataaagttag	tcaagaagag	3180
aagcagttgg	ttgttacaa	aaaggatgct	ttagatagag	cagttgctgc	ttataacgct	3240
cttactgcac	aacaacaaac	tcagcaagaa	aaagagaaag	ttgacaaagc	tcaagctgct	3300
tataatgctg	ctgtgattgc	tgccaacaat	gcatttgaat	gggtggcaga	taaggacaat	3360
gaaaatgttg	tgaaattagt	ttctgatgca	caaggtcgct	ttgaaattac	aggccttctt	3420
gcagggtacat	attacttaga	agaaacaaaa	cagcctgctg	gttatgcatt	actaactagc	3480
cgtcagaaat	ttgaagtcac	tgcaacttct	tattcagcga	ctggacaagg	cattgagtat	3540
actgctggtt	caggtaaaga	tgacgctaca	aaagtagtca	acaaaaaaat	cactctcgag	3600
ggcagcgggtg	gcggtggcgc	ggaacaaaaa	actaagacac	ttacagttca	taaattattg	3660
atgacagatc	aagagcttga	cgcttggaat	tctgatgcga	ttactactgc	aggttatgac	3720
ggttcgcaaa	attttgaaca	gttcaaacaa	cttcaagggtg	ttccacaagg	agtaaccgaa	3780
atctctgggtg	ttgcattcga	gttacagagt	tatacgggtc	ctcaaggaaa	agaacaagaa	3840
aatttaacga	atgatgcggt	ttggactgcg	gttaataaag	gtgtgacgac	tgaaacgggt	3900
gttaaatattg	atactgaagt	tttacaaggg	acatatcgct	ttgtcgaagt	acgtaaagaa	3960
tcgacttatg	tcggtccaaa	tggtaaagtt	ttaacaggta	tgaaagctgt	tcctgcttta	4020
attattctgc	cgcttgtaaa	ccaaaatggg	gttgtagaaa	atgcacatgt	ctatccaaag	4080
aattctgaag	acaaacctac	agcaacgaaa	acatttgata	ctgcagcagg	tttcgtagat	4140
ccagggtgaaa	aaggttttagc	aattggcact	aaggtaccgt	atattgttac	aacaactatt	4200
ccgaaaaaact	caactcttgc	aacagctttc	tggtcagatg	aatgacaga	aggctctagat	4260
tataatgggtg	atgtagttgt	taattataat	ggtcaaccgc	ttgataattc	tcattacaca	4320
ttagaagcag	gtcataatgg	ctttatcttg	aagttaaattg	aaaaaggtct	ggaagcaatc	4380
aacggtaaag	atgcagaagc	aacaattacg	ttgaagtata	ctgcaacttt	aaatgctctt	4440
gctgttgctg	atgtgccaga	agcgaatgat	gtaacattcc	attatggaaa	caaccaggt	4500
catggtaaca	ctccaaaacc	aaacaaacct	aaaaacgggtg	aacttacaat	tactaaaaca	4560
tggtgctgatg	ctaaagatgc	tcctatagca	ggtgtagaag	taacttttga	tttggtaaat	4620
gctcagacag	gtgaggtcgt	taaagtacct	ggacatgaaa	caggtattgt	attgaatcaa	4680
acaaataatt	ggacatttac	tgctacaggt	cttgataata	atacagaata	taaatttggt	4740
gaacggacaa	ttaagggata	ttctgcagat	taccaaaca	ttactgaaac	aggaaaaatt	4800
gctgttaaaa	actggaaaga	tgaaaatcca	gaaccaataa	atcctgaaga	gccacgtgta	4860
aaaacatatg	gtaaaaaatt	cgtaaaggtt	gacaaaaaag	acgaacgctt	aaaagaagca	4920
caattcgttg	tgaagaatga	gcaagggaaa	tatcttgcac	tcaaactctgc	agcacacaa	4980
gctgtaaatg	agaaagctgc	gcgagaagcg	aaacaagcgc	tagatgcagc	gatagcagcc	5040
tatacaaatg	ctgcagataa	aaatgcagca	caagctgtag	tagatgctgc	gcaaaaaaca	5100
tataatgaca	attacagagc	agctagattt	ggctatgtag	aagtagagag	aaaagaagat	5160
gcgttagttc	ttacttctaa	cactgatggg	caattccaaa	tttcaggtct	tgctgctgga	5220
agctacacgt	tggaagaaac	aaaagctcca	gaaggctttg	caaaacttgg	agatgtgaag	5280

002076

tttgagggttg gagcaggttc ttggaatcaa ggtgatttca attatttaaa agatgttcag 5340
aagaacgacg ctacaaaagt agtcaacaaa aaaatcacgc tcgagcacca ccaccaccac 5400
cac 5403

<210> 23
<211> 1312
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> spr0057 de longitud completa como se encuentra en cepa R6

<400> 23
Met Lys His Glu Lys Gln Gln Arg Phe Ser Ile Arg Lys Tyr Ala Val
1 5 10 15
Gly Ala Ala Ser Val Leu Ile Gly Phe Ala Phe Gln Ala Gln Thr Val
20 25 30
Ala Ala Asp Gly Val Thr Pro Thr Thr Thr Glu Asn Gln Pro Thr Ile
35 40 45
His Thr Val Ser Asp Ser Pro Gln Ser Ser Glu Asn Arg Thr Glu Glu
50 55 60
Thr Pro Lys Ala Glu Leu Gln Pro Glu Ala Pro Lys Thr Val Glu Thr
65 70 75 80
Glu Thr Pro Ala Thr Asp Lys Val Ala Ser Leu Pro Lys Thr Glu Glu
85 90 95
Lys Pro Gln Glu Glu Val Ser Ser Thr Pro Ser Asp Lys Ala Glu Val
100 105 110
Val Thr Pro Thr Ser Ala Glu Lys Glu Thr Ala Asn Lys Lys Glu Glu
115 120 125
Glu Ala Ser Pro Lys Lys Glu Glu Ala Lys Glu Val Asp Ser Lys Glu
130 135 140
Ser Asn Thr Asp Lys Thr Asp Lys Asp Lys Pro Ala Lys Lys Asp Glu
145 150 155 160
Ala Lys Ala Glu Ala Asp Lys Pro Glu Thr Glu Thr Gly Lys Glu Arg
165 170 175
Ala Ala Thr Val Asn Glu Lys Leu Ala Lys Lys Lys Ile Val Ser Ile
180 185 190
Asp Ala Gly Arg Lys Tyr Phe Ser Pro Glu Gln Leu Lys Glu Ile Ile
195 200 205
Asp Lys Ala Lys His Tyr Gly Tyr Thr Asp Leu His Leu Leu Val Gly
210 215 220
Asn Asp Gly Leu Arg Phe Met Leu Asp Asp Met Ser Ile Thr Ala Asn
225 230 235 240
Gly Lys Thr Tyr Ala Ser Asp Asp Val Lys Arg Ala Ile Glu Lys Gly
245 250 255
Thr Asn Asp Tyr Tyr Asn Asp Pro Asn Gly Asn His Leu Thr Glu Ser
260 265 270

000227

Gln Met Thr Asp Leu Ile Asn Tyr Ala Lys Asp Lys Gly Ile Gly Leu
 275 280 285
 Ile Pro Thr Val Asn Ser Pro Gly His Met Asp Ala Ile Leu Asn Ala
 290 295 300
 Met Lys Glu Leu Gly Ile Gln Asn Pro Asn Phe Ser Tyr Phe Gly Lys
 305 310 315 320
 Lys Ser Ala Arg Thr Val Asp Leu Asp Asn Glu Gln Ala Val Ala Phe
 325 330 335
 Thr Lys Ala Leu Ile Asp Lys Tyr Ala Ala Tyr Phe Ala Lys Lys Thr
 340 345 350
 Glu Ile Phe Asn Ile Gly Leu Asp Glu Tyr Ala Asn Asp Ala Thr Asp
 355 360 365
 Ala Lys Gly Trp Ser Val Leu Gln Ala Asp Lys Tyr Tyr Pro Asn Glu
 370 375 380
 Gly Tyr Pro Val Lys Gly Tyr Glu Lys Phe Ile Ala Tyr Ala Asn Asp
 385 390 395 400
 Leu Ala Arg Ile Val Lys Ser His Gly Leu Lys Pro Met Ala Phe Asn
 405 410 415
 Asp Gly Ile Tyr Tyr Asn Ser Asp Thr Ser Phe Gly Ser Phe Asp Lys
 420 425 430
 Asp Ile Ile Val Ser Met Trp Thr Gly Gly Trp Gly Gly Tyr Asp Val
 435 440 445
 Ala Ser Ser Lys Leu Leu Ala Glu Lys Gly His Gln Ile Leu Asn Thr
 450 455 460
 Asn Asp Ala Trp Cys Tyr Val Leu Gly Arg Asn Ala Asp Gly Gln Gly
 465 470 475 480
 Trp Tyr Asn Leu Asp Gln Gly Leu Asn Gly Ile Lys Asn Thr Pro Ile
 485 490 495
 Thr Ser Val Pro Lys Thr Glu Gly Ala Asp Ile Pro Ile Ile Gly Gly
 500 505 510
 Met Val Ala Ala Trp Ala Asp Thr Pro Ser Ala Arg Tyr Ser Pro Ser
 515 520 525
 His Leu Phe Lys Leu Met Arg His Phe Ala Asn Ala Asn Ala Glu Tyr
 530 535 540
 Phe Ala Ala Asp Tyr Glu Ser Ala Glu Gln Ala Leu Asn Glu Val Pro
 545 550 555 560
 Lys Asp Leu Asn Arg Tyr Thr Ala Glu Ser Val Ala Ala Val Lys Glu
 565 570 575
 Ala Glu Lys Ala Ile Arg Ser Leu Asp Ser Asn Leu Ser Arg Ala Gln
 580 585 590
 Gln Asp Thr Ile Asp Gln Ala Ile Ala Lys Leu Gln Glu Thr Val Asn
 595 600 605
 Asn Leu Thr Leu Thr Pro Glu Ala Gln Lys Glu Glu Glu Ala Lys Arg

000228

610	615	620
Glu Val Glu Lys Leu Ala Lys Asn Lys Val Ile Ser Ile Asp Ala Gly 625 630 635 640		
Arg Lys Tyr Phe Thr Leu Asp Gln Leu Lys Arg Ile Val Asp Lys Ala 645 650 655		
Ser Glu Leu Gly Tyr Ser Asp Val His Leu Leu Leu Gly Asn Asp Gly 660 665 670		
Leu Arg Phe Leu Leu Asn Asp Met Thr Ile Thr Ala Asn Gly Lys Thr 675 680 685		
Tyr Ala Ser Asp Asp Val Lys Lys Ala Ile Ile Glu Gly Thr Lys Ala 690 695 700		
Tyr Tyr Asp Asp Pro Asn Gly Thr Ala Leu Thr Gln Ala Glu Val Thr 705 710 715 720		
Glu Leu Ile Glu Tyr Ala Lys Ser Lys Asp Ile Gly Leu Ile Pro Ala 725 730 735		
Ile Asn Ser Pro Gly His Met Asp Ala Met Leu Val Ala Met Glu Lys 740 745 750		
Leu Gly Ile Lys Asn Pro Gln Ala His Phe Asp Lys Val Ser Lys Thr 755 760 765		
Thr Met Asp Leu Lys Asn Glu Glu Ala Met Asn Phe Val Lys Ala Leu 770 775 780		
Ile Gly Lys Tyr Met Asp Phe Phe Ala Gly Lys Thr Lys Ile Phe Asn 785 790 795 800		
Phe Gly Thr Asp Glu Tyr Ala Asn Asp Ala Thr Ser Ala Gln Gly Trp 805 810 815		
Tyr Tyr Leu Lys Trp Tyr Gln Leu Tyr Gly Lys Phe Ala Glu Tyr Ala 820 825 830		
Asn Thr Leu Ala Ala Met Ala Lys Glu Arg Gly Leu Gln Pro Met Ala 835 840 845		
Phe Asn Asp Gly Phe Tyr Tyr Glu Asp Lys Asp Asp Val Gln Phe Asp 850 855 860		
Lys Asp Val Leu Ile Ser Tyr Trp Ser Lys Gly Trp Trp Gly Tyr Asn 865 870 875 880		
Leu Ala Ser Pro Gln Tyr Leu Ala Ser Lys Gly Tyr Lys Phe Leu Asn 885 890 895		
Thr Asn Gly Asp Trp Tyr Tyr Val Ile Gly Asn His Lys Gln Asp Glu 900 905 910		
Ala Tyr Pro Leu Ser Lys Ala Val Glu Asn Ser Gly Lys Val Pro Phe 915 920 925		
Asn Gln Leu Ala Ser Thr Lys Tyr Pro Glu Val Asp Leu Pro Thr Val 930 935 940		
Gly Ser Met Leu Ser Ile Trp Ala Asp Arg Pro Ser Ala Glu Tyr Lys 945 950 955 960		

000229

Glu Glu Glu Ile Phe Glu Leu Met Thr Ala Phe Ala Asp His Asn Lys
 965 970 975
 Asp Tyr Phe Arg Ala Asn Tyr Asn Ala Leu Arg Glu Glu Leu Ala Lys
 980 985 990
 Ile Pro Thr Asn Leu Glu Gly Tyr Ser Lys Glu Ser Leu Glu Ala Leu
 995 1000 1005
 Asp Ala Ala Lys Thr Ala Leu Asn Tyr Asn Leu Asn Arg Asn Lys Gln
 1010 1015 1020
 Ala Glu Leu Asp Thr Leu Val Ala Asn Leu Lys Ala Ala Leu Gln Gly
 1025 1030 1035 1040
 Leu Lys Pro Ala Ala Thr His Ser Gly Ser Leu Asp Glu Asn Glu Val
 1045 1050 1055
 Ala Ala Asn Val Glu Thr Arg Pro Glu Leu Ile Thr Arg Thr Glu Glu
 1060 1065 1070
 Ile Pro Phe Glu Val Ile Lys Lys Glu Asn Pro Asn Leu Pro Ala Gly
 1075 1080 1085
 Gln Glu Asn Ile Ile Thr Ala Gly Val Lys Gly Glu Arg Thr His Tyr
 1090 1095 1100
 Ile Ser Val Leu Thr Glu Asn Gly Lys Thr Thr Glu Thr Val Leu Asp
 1105 1110 1115 1120
 Ser Gln Val Thr Lys Glu Val Ile Asn Gln Val Val Glu Val Gly Ser
 1125 1130 1135
 Pro Val Thr His Lys Gly Asp Glu Ser Gly Leu Ala Pro Thr Thr Glu
 1140 1145 1150
 Val Lys Pro Arg Leu Asp Ile Gln Glu Glu Glu Ile Pro Phe Thr Thr
 1155 1160 1165
 Val Thr Arg Glu Asn Pro Leu Leu Leu Lys Gly Lys Thr Gln Val Ile
 1170 1175 1180
 Thr Lys Gly Val Asn Gly His Arg Ser Asn Phe Tyr Ser Val Ser Thr
 1185 1190 1195 1200
 Ser Ala Asp Gly Lys Glu Val Lys Thr Leu Val Asn Ser Val Val Ala
 1205 1210 1215
 Gln Glu Ala Val Thr Gln Ile Val Glu Val Gly Thr Met Val Thr His
 1220 1225 1230
 Val Gly Asp Glu Asn Gly Gln Ala Ala Ile Ala Glu Glu Lys Pro Lys
 1235 1240 1245
 Leu Glu Ile Pro Ser Gln Pro Ala Pro Ser Thr Ala Pro Ala Glu Glu
 1250 1255 1260
 Ser Lys Ala Leu Pro Gln Asp Pro Ala Pro Val Val Thr Glu Lys Lys
 1265 1270 1275 1280
 Leu Pro Glu Thr Gly Thr His Asp Ser Ala Glu Leu Val Val Ala Gly
 1285 1290 1295

000230

Leu Met Ser Thr Leu Ala Ala Tyr Gly Leu Thr Lys Arg Lys Glu Asp
 1300 1305 1310

<210> 24
 <211> 1062
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae

<220>
 <223> spr0057 con truncamientos N-terminales and C-terminales

<400> 24
 Leu His Leu Leu Val Gly Asn Asp Gly Leu Arg Phe Met Leu Asp Asp
 1 5 10 15
 Met Ser Ile Thr Ala Asn Gly Lys Thr Tyr Ala Ser Asp Asp Val Lys
 20 25 30
 Arg Ala Ile Glu Lys Gly Thr Asn Asp Tyr Tyr Asn Asp Pro Asn Gly
 35 40 45
 Asn His Leu Thr Glu Ser Gln Met Thr Asp Leu Ile Asn Tyr Ala Lys
 50 55 60
 Asp Lys Gly Ile Gly Leu Ile Pro Thr Val Asn Ser Pro Gly His Met
 65 70 75 80
 Asp Ala Ile Leu Asn Ala Met Lys Glu Leu Gly Ile Gln Asn Pro Asn
 85 90 95
 Phe Ser Tyr Phe Gly Lys Lys Ser Ala Arg Thr Val Asp Leu Asp Asn
 100 105 110
 Glu Gln Ala Val Ala Phe Thr Lys Ala Leu Ile Asp Lys Tyr Ala Ala
 115 120 125
 Tyr Phe Ala Lys Lys Thr Glu Ile Phe Asn Ile Gly Leu Asp Glu Tyr
 130 135 140
 Ala Asn Asp Ala Thr Asp Ala Lys Gly Trp Ser Val Leu Gln Ala Asp
 145 150 155 160
 Lys Tyr Tyr Pro Asn Glu Gly Tyr Pro Val Lys Gly Tyr Glu Lys Phe
 165 170 175
 Ile Ala Tyr Ala Asn Asp Leu Ala Arg Ile Val Lys Ser His Gly Leu
 180 185 190
 Lys Pro Met Ala Phe Asn Asp Gly Ile Tyr Tyr Asn Ser Asp Thr Ser
 195 200 205
 Phe Gly Ser Phe Asp Lys Asp Ile Ile Val Ser Met Trp Thr Gly Gly
 210 215 220
 Trp Gly Gly Tyr Asp Val Ala Ser Ser Lys Leu Leu Ala Glu Lys Gly
 225 230 235 240
 His Gln Ile Leu Asn Thr Asn Asp Ala Trp Cys Tyr Val Leu Gly Arg
 245 250 255
 Asn Ala Asp Gly Gln Gly Trp Tyr Asn Leu Asp Gln Gly Leu Asn Gly
 260 265 270

000231

Ile	Lys	Asn	Thr	Pro	Ile	Thr	Ser	Val	Pro	Lys	Thr	Glu	Gly	Ala	Asp	
		275					280					285				
Ile	Pro	Ile	Ile	Gly	Gly	Met	Val	Ala	Ala	Trp	Ala	Asp	Thr	Pro	Ser	
	290					295					300					
Ala	Arg	Tyr	Ser	Pro	Ser	His	Leu	Phe	Lys	Leu	Met	Arg	His	Phe	Ala	
305					310					315					320	
Asn	Ala	Asn	Ala	Glu	Tyr	Phe	Ala	Ala	Asp	Tyr	Glu	Ser	Ala	Glu	Gln	
				325					330					335		
Ala	Leu	Asn	Glu	Val	Pro	Lys	Asp	Leu	Asn	Arg	Tyr	Thr	Ala	Glu	Ser	
		340						345					350			
Val	Ala	Ala	Val	Lys	Glu	Ala	Glu	Lys	Ala	Ile	Arg	Ser	Leu	Asp	Ser	
	355						360					365				
Asn	Leu	Ser	Arg	Ala	Gln	Gln	Asp	Thr	Ile	Asp	Gln	Ala	Ile	Ala	Lys	
	370					375					380					
Leu	Gln	Glu	Thr	Val	Asn	Asn	Leu	Thr	Leu	Thr	Pro	Glu	Ala	Gln	Lys	
385					390					395					400	
Glu	Glu	Glu	Ala	Lys	Arg	Glu	Val	Glu	Lys	Leu	Ala	Lys	Asn	Lys	Val	
				405					410					415		
Ile	Ser	Ile	Asp	Ala	Gly	Arg	Lys	Tyr	Phe	Thr	Leu	Asp	Gln	Leu	Lys	
			420					425					430			
Arg	Ile	Val	Asp	Lys	Ala	Ser	Glu	Leu	Gly	Tyr	Ser	Asp	Val	His	Leu	
		435					440					445				
Leu	Leu	Gly	Asn	Asp	Gly	Leu	Arg	Phe	Leu	Leu	Asn	Asp	Met	Thr	Ile	
	450					455					460					
Thr	Ala	Asn	Gly	Lys	Thr	Tyr	Ala	Ser	Asp	Asp	Val	Lys	Lys	Ala	Ile	
465					470					475					480	
Ile	Glu	Gly	Thr	Lys	Ala	Tyr	Tyr	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	Thr	Ala	Leu	
				485					490					495		
Thr	Gln	Ala	Glu	Val	Thr	Glu	Leu	Ile	Glu	Tyr	Ala	Lys	Ser	Lys	Asp	
			500					505					510			
Ile	Gly	Leu	Ile	Pro	Ala	Ile	Asn	Ser	Pro	Gly	His	Met	Asp	Ala	Met	
	515						520					525				
Leu	Val	Ala	Met	Glu	Lys	Leu	Gly	Ile	Lys	Asn	Pro	Gln	Ala	His	Phe	
	530					535					540					
Asp	Lys	Val	Ser	Lys	Thr	Thr	Met	Asp	Leu	Lys	Asn	Glu	Glu	Ala	Met	
545					550					555					560	
Asn	Phe	Val	Lys	Ala	Leu	Ile	Gly	Lys	Tyr	Met	Asp	Phe	Phe	Ala	Gly	
				565					570					575		
Lys	Thr	Lys	Ile	Phe	Asn	Phe	Gly	Thr	Asp	Glu	Tyr	Ala	Asn	Asp	Ala	
			580					585					590			
Thr	Ser	Ala	Gln	Gly	Trp	Tyr	Tyr	Leu	Lys	Trp	Tyr	Gln	Leu	Tyr	Gly	
		595					600					605				
Lys	Phe	Ala	Glu	Tyr	Ala	Asn	Thr	Leu	Ala	Ala	Met	Ala	Lys	Glu	Arg	

000232

610					615					620					
Gly 625	Leu	Gln	Pro	Met	Ala 630	Phe	Asn	Asp	Gly 635	Phe	Tyr	Tyr	Glu	Asp	Lys 640
Asp	Asp	Val	Gln	Phe 645	Asp	Lys	Asp	Val	Leu 650	Ile	Ser	Tyr	Trp	Ser	Lys 655
Gly	Trp	Trp	Gly 660	Tyr	Asn	Leu	Ala	Ser 665	Pro	Gln	Tyr	Leu	Ala	Ser	Lys 670
Gly	Tyr	Lys 675	Phe	Leu	Asn	Thr	Asn 680	Gly	Asp	Trp	Tyr	Tyr	Val	Ile	Gly 685
Asn 690	His	Lys	Gln	Asp	Glu	Ala 695	Tyr	Pro	Leu	Ser	Lys 700	Ala	Val	Glu	Asn
Ser 705	Gly	Lys	Val	Pro	Phe 710	Asn	Gln	Leu	Ala 715	Ser	Thr	Lys	Tyr	Pro	Glu 720
Val	Asp	Leu	Pro	Thr 725	Val	Gly	Ser	Met	Leu 730	Ser	Ile	Trp	Ala	Asp	Arg 735
Pro	Ser	Ala 740	Glu	Tyr	Lys	Glu	Glu 745	Glu	Ile	Phe	Glu	Leu	Met	Thr	Ala 750
Phe 755	Ala	Asp	His	Asn	Lys	Asp	Tyr 760	Phe	Arg	Ala	Asn 765	Tyr	Asn	Ala	Leu
Arg 770	Glu	Glu	Leu	Ala	Lys 775	Ile	Pro	Thr	Asn	Leu 780	Glu	Gly	Tyr	Ser	Lys
Glu 785	Ser	Leu	Glu	Ala 790	Leu	Asp	Ala	Ala	Lys 795	Thr	Ala	Leu	Asn	Tyr	Asn 800
Leu	Asn	Arg	Asn 805	Lys	Gln	Ala	Glu	Leu 810	Asp	Thr	Leu	Val	Ala	Asn	Leu 815
Lys	Ala	Ala 820	Leu	Gln	Gly	Leu	Lys 825	Pro	Ala	Ala	Thr	His	Ser	Gly	Ser 830
Leu	Asp	Glu 835	Asn	Glu	Val	Ala 840	Ala	Asn	Val	Glu	Thr	Arg	Pro	Glu	Leu 845
Ile 850	Thr	Arg	Thr	Glu	Glu	Ile 855	Pro	Phe	Glu	Val	Ile 860	Lys	Lys	Glu	Asn
Pro 865	Asn	Leu	Pro	Ala 870	Gly	Gln	Glu	Asn	Ile 875	Ile	Thr	Ala	Gly	Val	Lys 880
Gly	Glu	Arg	Thr 885	His	Tyr	Ile	Ser	Val 890	Leu	Thr	Glu	Asn	Gly	Lys	Thr 895
Thr	Glu	Thr 900	Val	Leu	Asp	Ser	Gln 905	Val	Thr	Lys	Glu	Val	Ile	Asn	Gln 910
Val	Val	Glu 915	Val	Gly	Ser	Pro	Val 920	Thr	His	Lys	Gly	Asp	Glu	Ser	Gly 925
Leu 930	Ala	Pro	Thr	Thr	Glu	Val 935	Lys	Pro	Arg	Leu	Asp	Ile	Gln	Glu	Glu 940
Glu 945	Ile	Pro	Phe	Thr 950	Thr	Val	Thr	Arg	Glu 955	Asn	Pro	Leu	Leu	Leu	Lys 960

000233

Gly Lys Thr Gln Val Ile Thr Lys Gly Val Asn Gly His Arg Ser Asn
 965 970 975
 Phe Tyr Ser Val Ser Thr Ser Ala Asp Gly Lys Glu Val Lys Thr Leu
 980 985 990
 Val Asn Ser Val Val Ala Gln Glu Ala Val Thr Gln Ile Val Glu Val
 995 1000 1005
 Gly Thr Met Val Thr His Val Gly Asp Glu Asn Gly Gln Ala Ala Ile
 1010 1015 1020
 Ala Glu Glu Lys Pro Lys Leu Glu Ile Pro Ser Gln Pro Ala Pro Ser
 1025 1030 1035 1040
 Thr Ala Pro Ala Glu Glu Ser Lys Ala Leu Pro Gln Asp Pro Ala Pro
 1045 1050 1055
 Val Val Thr Glu Lys Lys
 1060
 <210> 25
 <211> 2228
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae
 <220>
 <223> spr0565 de longitud completa como se encuentra en cepa R6
 <400> 25
 Met Gly Lys Gly His Trp Asn Arg Lys Arg Val Tyr Ser Ile Arg Lys
 1 5 10 15
 Phe Ala Val Gly Ala Cys Ser Val Met Ile Gly Thr Cys Ala Val Leu
 20 25 30
 Leu Gly Gly Asn Ile Ala Gly Glu Ser Val Val Tyr Ala Asp Glu Thr
 35 40 45
 Leu Ile Thr His Thr Ala Glu Lys Pro Lys Glu Glu Lys Met Ile Val
 50 55 60
 Glu Glu Lys Ala Asp Lys Ala Leu Glu Thr Lys Asn Val Val Glu Arg
 65 70 75 80
 Thr Glu Gln Ser Glu Pro Ser Ser Thr Glu Ala Ile Ala Ser Glu Lys
 85 90 95
 Lys Glu Asp Glu Ala Val Thr Pro Lys Glu Glu Lys Val Ser Ala Lys
 100 105 110
 Pro Glu Glu Lys Ala Pro Arg Ile Glu Ser Gln Ala Ser Ser Gln Glu
 115 120 125
 Lys Pro Leu Lys Glu Asp Ala Lys Ala Val Thr Asn Glu Glu Val Asn
 130 135 140
 Gln Met Ile Glu Asn Arg Lys Val Asp Phe Asn Gln Asn Trp Tyr Phe
 145 150 155 160
 Lys Leu Asn Ala Asn Ser Lys Glu Ala Ile Lys Pro Asp Ala Asp Val
 165 170 175

000234

Ser Thr Trp Lys Lys Leu Asp Leu Pro Tyr Asp Trp Ser Ile Phe Asn
 180 185 190
 Asp Phe Asp His Glu Ser Pro Ala Gln Asn Glu Gly Gly Gln Leu Asn
 195 200 205
 Gly Gly Glu Ala Trp Tyr Arg Lys Thr Phe Lys Leu Asp Glu Lys Asp
 210 215 220
 Leu Lys Lys Asn Val Arg Leu Thr Phe Asp Gly Val Tyr Met Asp Ser
 225 230 235 240
 Gln Val Tyr Val Asn Gly Gln Leu Val Gly His Tyr Pro Asn Gly Tyr
 245 250 255
 Asn Gln Phe Ser Tyr Asp Ile Thr Lys Tyr Leu Tyr Lys Asp Gly Arg
 260 265 270
 Glu Asn Val Ile Ala Val His Ala Val Asn Lys Gln Pro Ser Ser Arg
 275 280 285
 Trp Tyr Ser Gly Ser Gly Ile Tyr Arg Asp Val Thr Leu Gln Val Thr
 290 295 300
 Asp Lys Val His Val Glu Lys Asn Gly Thr Thr Ile Leu Thr Pro Lys
 305 310 315 320
 Leu Glu Glu Gln Gln His Gly Lys Val Glu Thr His Val Thr Ser Lys
 325 330 335
 Ile Val Asn Thr Asp Asp Lys Asp His Glu Leu Val Ala Glu Tyr Gln
 340 345 350
 Ile Val Glu Arg Gly Gly His Ala Val Thr Gly Leu Val Arg Thr Ala
 355 360 365
 Ser Arg Thr Leu Lys Ala His Glu Ser Thr Ser Leu Asp Ala Ile Leu
 370 375 380
 Glu Val Glu Arg Pro Lys Leu Trp Thr Val Leu Asn Asp Lys Pro Ala
 385 390 395 400
 Leu Tyr Glu Leu Ile Thr Arg Val Tyr Arg Asp Gly Gln Leu Val Asp
 405 410 415
 Ala Lys Lys Asp Leu Phe Gly Tyr Arg Tyr Tyr His Trp Thr Pro Asn
 420 425 430
 Glu Gly Phe Ser Leu Asn Gly Glu Arg Ile Lys Phe His Gly Val Ser
 435 440 445
 Leu His His Asp His Gly Ala Leu Gly Ala Glu Glu Asn Tyr Lys Ala
 450 455 460
 Glu Tyr Arg Arg Leu Lys Gln Met Lys Glu Met Gly Val Asn Ser Ile
 465 470 475 480
 Arg Thr Thr His Asn Pro Ala Ser Glu Gln Thr Leu Gln Ile Ala Ala
 485 490 495
 Glu Leu Gly Leu Leu Val Gln Glu Glu Ala Phe Asp Thr Trp Tyr Gly
 500 505 510
 Gly Lys Lys Pro Tyr Asp Tyr Gly Arg Phe Phe Glu Lys Asp Ala Thr

000235

515					520					525					
His	Pro	Glu	Ala	Arg	Lys	Gly	Glu	Lys	Trp	Ser	Asp	Phe	Asp	Leu	Arg
530						535					540				
Thr	Met	Val	Glu	Arg	Gly	Lys	Asn	Asn	Pro	Ala	Ile	Phe	Met	Trp	Ser
545					550					555					560
Ile	Gly	Asn	Glu	Ile	Gly	Glu	Ala	Asn	Gly	Asp	Ala	His	Ser	Leu	Ala
				565					570					575	
Thr	Val	Lys	Arg	Leu	Val	Lys	Val	Ile	Lys	Asp	Val	Asp	Lys	Thr	Arg
			580					585					590		
Tyr	Val	Thr	Met	Gly	Ala	Asp	Lys	Phe	Arg	Phe	Gly	Asn	Gly	Ser	Gly
		595					600					605			
Gly	His	Glu	Lys	Ile	Ala	Asp	Glu	Leu	Asp	Ala	Val	Gly	Phe	Asn	Tyr
610						615					620				
Ser	Glu	Asp	Asn	Tyr	Lys	Ala	Leu	Arg	Ala	Lys	His	Pro	Lys	Trp	Leu
625					630					635					640
Ile	Tyr	Gly	Ser	Glu	Thr	Ser	Ser	Ala	Thr	Arg	Thr	Arg	Gly	Ser	Tyr
				645					650					655	
Tyr	Arg	Pro	Glu	Arg	Glu	Leu	Lys	His	Ser	Asn	Gly	Pro	Glu	Arg	Asn
			660					665					670		
Tyr	Glu	Gln	Ser	Asp	Tyr	Gly	Asn	Asp	Arg	Val	Gly	Trp	Gly	Lys	Thr
		675					680					685			
Ala	Thr	Ala	Ser	Trp	Thr	Phe	Asp	Arg	Asp	Asn	Ala	Gly	Tyr	Ala	Gly
690						695					700				
Gln	Phe	Ile	Trp	Thr	Gly	Thr	Asp	Tyr	Ile	Gly	Glu	Pro	Thr	Pro	Trp
705					710					715					720
His	Asn	Gln	Asn	Gln	Thr	Pro	Val	Lys	Ser	Ser	Tyr	Phe	Gly	Ile	Val
				725					730					735	
Asp	Thr	Ala	Gly	Ile	Pro	Lys	His	Asp	Phe	Tyr	Leu	Tyr	Gln	Ser	Gln
			740					745					750		
Trp	Val	Ser	Val	Lys	Lys	Lys	Pro	Met	Val	His	Leu	Leu	Pro	His	Trp
		755					760					765			
Asn	Trp	Glu	Asn	Lys	Glu	Leu	Ala	Ser	Lys	Val	Ala	Asp	Ser	Glu	Gly
770					775						780				
Lys	Ile	Pro	Val	Arg	Ala	Tyr	Ser	Asn	Ala	Ser	Ser	Val	Glu	Leu	Phe
785					790					795					800
Leu	Asn	Gly	Lys	Ser	Leu	Gly	Leu	Lys	Thr	Phe	Asn	Lys	Lys	Gln	Thr
				805					810					815	
Ser	Asp	Gly	Arg	Thr	Tyr	Gln	Glu	Gly	Ala	Asn	Ala	Asn	Glu	Leu	Tyr
			820					825					830		
Leu	Glu	Trp	Lys	Val	Ala	Tyr	Gln	Pro	Gly	Thr	Leu	Glu	Ala	Ile	Ala
		835					840					845			
Arg	Asp	Glu	Ser	Gly	Lys	Glu	Ile	Ala	Arg	Asp	Lys	Ile	Thr	Thr	Ala
850						855					860				

000236

Gly Lys Pro Ala Ala Val Arg Leu Ile Lys Glu Asp His Ala Ile Ala
 865 870 875 880
 Ala Asp Gly Lys Asp Leu Thr Tyr Ile Tyr Tyr Glu Ile Val Asp Ser
 885 890 895
 Gln Gly Asn Val Val Pro Thr Ala Asn Asn Leu Val Arg Phe Gln Leu
 900 905 910
 His Gly Gln Gly Gln Leu Val Gly Val Asp Asn Gly Glu Gln Ala Ser
 915 920 925
 Arg Glu Arg Tyr Lys Ala Gln Ala Asp Gly Ser Trp Ile Arg Lys Ala
 930 935 940
 Phe Asn Gly Lys Gly Val Ala Ile Val Lys Ser Thr Glu Gln Ala Gly
 945 950 955 960
 Lys Phe Thr Leu Thr Ala His Ser Asp Leu Leu Lys Ser Asn Gln Val
 965 970 975
 Thr Val Phe Thr Gly Lys Lys Glu Gly Gln Glu Lys Thr Val Leu Gly
 980 985 990
 Thr Glu Val Pro Lys Val Gln Thr Ile Ile Gly Glu Ala Pro Glu Met
 995 1000 1005
 Pro Thr Thr Val Pro Phe Val Tyr Ser Asp Gly Ser Arg Ala Glu Arg
 1010 1015 1020
 Pro Val Thr Trp Ser Leu Val Asp Val Ser Lys Pro Gly Ile Val Thr
 1025 1030 1035 1040
 Val Lys Gly Met Ala Asp Gly Arg Glu Val Glu Ala Arg Val Glu Val
 1045 1050 1055
 Ile Ala Leu Lys Ser Glu Leu Pro Val Val Lys Arg Ile Ala Pro Asn
 1060 1065 1070
 Thr Asn Leu Asn Ser Val Asp Lys Ser Val Ser Tyr Val Leu Thr Asp
 1075 1080 1085
 Gly Ser Val Gln Glu Tyr Glu Val Asp Lys Trp Glu Ile Ala Glu Glu
 1090 1095 1100
 Asp Lys Ala Lys Leu Ala Ile Pro Gly Ser Arg Ile Gln Ala Thr Gly
 1105 1110 1115 1120
 Tyr Leu Glu Gly Gln Pro Ile His Ala Thr Leu Val Val Glu Glu Gly
 1125 1130 1135
 Asn Pro Ala Ala Pro Val Val Pro Thr Val Thr Val Gly Gly Glu Ala
 1140 1145 1150
 Val Thr Gly Leu Thr Ser Arg Gln Pro Met Gln Tyr Arg Thr Leu Ser
 1155 1160 1165
 Tyr Gly Ala Gln Leu Pro Glu Val Thr Ala Ser Ala Glu Asn Ala Asp
 1170 1175 1180
 Val Thr Val Leu Gln Ala Ser Ala Ala Asn Gly Met Arg Ala Ser Ile
 1185 1190 1195 1200

000237

Phe Ile Gln Pro Lys Asp Gly Gly Pro Leu Gln Thr Tyr Ala Ile Gln
 1205 1210 1215
 Phe Leu Glu Glu Ala Pro Lys Ile Ala His Leu Ser Leu Gln Val Glu
 1220 1225 1230
 Lys Ala Asp Ser Leu Lys Glu Asp Gln Thr Val Lys Leu Ser Val Arg
 1235 1240 1245
 Ala His Tyr Gln Asp Gly Thr Gln Ala Val Leu Pro Ala Asp Lys Val
 1250 1255 1260
 Thr Phe Ser Thr Ser Gly Glu Gly Glu Val Ala Ile Arg Lys Gly Met
 1265 1270 1275 1280
 Leu Glu Leu His Lys Pro Gly Ala Val Thr Leu Asn Ala Glu Tyr Glu
 1285 1290 1295
 Gly Ala Lys Gly Gln Val Glu Leu Thr Ile Gln Ala Asn Thr Glu Lys
 1300 1305 1310
 Lys Ile Ala Gln Ser Ile Arg Pro Val Asn Val Val Thr Asp Leu His
 1315 1320 1325
 Gln Glu Pro Ser Leu Pro Ala Thr Val Thr Val Glu Tyr Asp Lys Gly
 1330 1335 1340
 Phe Pro Lys Thr His Lys Val Thr Trp Gln Ala Ile Pro Lys Glu Lys
 1345 1350 1355 1360
 Leu Asp Ser Tyr Gln Ile Phe Glu Val Leu Gly Lys Val Glu Gly Ile
 1365 1370 1375
 Asp Leu Glu Ala Arg Ala Lys Val Ser Val Glu Gly Ile Val Ser Val
 1380 1385 1390
 Glu Glu Val Ser Val Thr Thr Pro Ile Ala Glu Ala Pro Gln Leu Pro
 1395 1400 1405
 Glu Ser Val Arg Thr Tyr Asp Ser Asn Gly His Val Ser Ser Ala Lys
 1410 1415 1420
 Val Ala Trp Asp Ala Ile Arg Pro Glu Gln Tyr Ala Lys Glu Gly Val
 1425 1430 1435 1440
 Phe Thr Val Asn Gly Arg Leu Glu Gly Thr Gln Leu Thr Thr Lys Leu
 1445 1450 1455
 His Val Arg Val Ser Ala Gln Thr Glu Gln Gly Ala Asn Ile Ser Asp
 1460 1465 1470
 Gln Trp Thr Gly Ser Glu Leu Pro Leu Ala Phe Ala Ser Asp Ser Asn
 1475 1480 1485
 Pro Ser Asp Pro Val Ser Asn Val Asn Asp Lys Leu Ile Ser Tyr Asn
 1490 1495 1500
 Asn Gln Pro Ala Asn Arg Trp Thr Asn Trp Asn Arg Ser Asn Pro Glu
 1505 1510 1515 1520
 Ala Ser Val Gly Val Leu Phe Gly Asp Ser Gly Ile Leu Ser Lys Arg
 1525 1530 1535
 Ser Val Asp Asn Leu Ser Val Gly Phe His Glu Asp His Gly Val Gly

000238

1540					1545					1550						
Ala	Pro	Lys	Ser	Tyr	Val	Ile	Glu	Tyr	Tyr	Val	Gly	Lys	Thr	Val	Pro	
1555					1560					1565						
Thr	Ala	Pro	Lys	Asn	Pro	Ser	Phe	Val	Gly	Asn	Glu	Asp	His	Val	Phe	
1570					1575					1580						
Asn	Asp	Ser	Ala	Asn	Trp	Lys	Pro	Val	Thr	Asn	Leu	Lys	Ala	Pro	Ala	
1585					1590					1595					1600	
Gln	Leu	Lys	Ala	Gly	Glu	Met	Asn	His	Phe	Ser	Phe	Asp	Lys	Val	Glu	
1605					1610					1615						
Thr	Tyr	Ala	Ile	Arg	Ile	Arg	Met	Val	Lys	Ala	Asp	Asn	Lys	Arg	Gly	
1620					1625					1630						
Thr	Ser	Ile	Thr	Glu	Val	Gln	Ile	Phe	Ala	Lys	Gln	Val	Ala	Ala	Ala	
1635					1640					1645						
Lys	Gln	Gly	Gln	Thr	Arg	Ile	Gln	Val	Asp	Gly	Lys	Asp	Leu	Ala	Asn	
1650					1655					1660						
Phe	Asn	Pro	Asp	Leu	Thr	Asp	Tyr	Tyr	Leu	Glu	Ser	Val	Asp	Gly	Lys	
1665					1670					1675					1680	
Val	Pro	Ala	Val	Thr	Ala	Asn	Val	Ser	Asn	Asn	Gly	Leu	Ala	Thr	Val	
1685					1690					1695						
Val	Pro	Ser	Val	Arg	Glu	Gly	Glu	Pro	Val	Arg	Val	Ile	Ala	Lys	Ala	
1700					1705					1710						
Glu	Asn	Gly	Asp	Ile	Leu	Gly	Glu	Tyr	Arg	Leu	His	Phe	Thr	Lys	Asp	
1715					1720					1725						
Lys	Asn	Leu	Leu	Ser	His	Lys	Pro	Val	Ala	Ala	Val	Lys	Gln	Ala	Arg	
1730					1735					1740						
Leu	Leu	Gln	Val	Gly	Gln	Ala	Leu	Glu	Leu	Pro	Thr	Lys	Val	Pro	Val	
1745					1750					1755					1760	
Tyr	Phe	Thr	Gly	Lys	Asp	Gly	Tyr	Glu	Thr	Lys	Asp	Leu	Thr	Val	Glu	
1765					1770					1775						
Trp	Glu	Glu	Val	Pro	Ala	Glu	Asn	Leu	Thr	Lys	Ala	Gly	Gln	Phe	Thr	
1780					1785					1790						
Val	Arg	Gly	Arg	Val	Leu	Gly	Ser	Asn	Leu	Val	Ala	Glu	Val	Thr	Val	
1795					1800					1805						
Arg	Val	Thr	Asp	Lys	Leu	Gly	Glu	Thr	Leu	Ser	Asp	Asn	Pro	Asn	Tyr	
1810					1815					1820						
Asp	Glu	Asn	Ser	Asn	Gln	Ala	Phe	Ala	Ser	Ala	Thr	Asn	Asp	Ile	Asp	
1825					1830					1835					1840	
Lys	Asn	Ser	His	Asp	Arg	Val	Asp	Tyr	Leu	Asn	Asp	Gly	Asp	His	Ser	
1845					1850					1855						
Glu	Asn	Arg	Arg	Trp	Thr	Asn	Trp	Ser	Pro	Thr	Pro	Ser	Ser	Asn	Pro	
1860					1865					1870						
Glu	Val	Ser	Ala	Gly	Val	Ile	Phe	Arg	Glu	Asn	Gly	Lys	Ile	Val	Glu	
1875					1880					1885						

000739

Arg	Thr	Val	Ala	Gln	Ala	Lys	Leu	His	Phe	Phe	Ala	Asp	Ser	Gly	Thr	1890	1895	1900
Asp	Ala	Pro	Ser	Lys	Leu	Val	Leu	Glu	Arg	Tyr	Val	Gly	Pro	Gly	Phe	1905	1910	1915 1920
Glu	Val	Pro	Thr	Tyr	Tyr	Ser	Asn	Tyr	Gln	Ala	Tyr	Glu	Ser	Gly	His	1925	1930	1935
Pro	Phe	Asn	Asn	Pro	Glu	Asn	Trp	Glu	Ala	Val	Pro	Tyr	Arg	Ala	Asp	1940	1945	1950
Lys	Asp	Ile	Ala	Ala	Gly	Asp	Glu	Ile	Asn	Val	Thr	Phe	Lys	Ala	Val	1955	1960	1965
Lys	Ala	Lys	Val	Met	Arg	Trp	Arg	Met	Glu	Arg	Lys	Ala	Asp	Lys	Ser	1970	1975	1980
Gly	Val	Ala	Met	Ile	Glu	Met	Thr	Phe	Leu	Ala	Pro	Ser	Glu	Leu	Pro	1985	1990	1995 2000
Gln	Glu	Ser	Thr	Gln	Ser	Lys	Ile	Leu	Val	Asp	Gly	Lys	Glu	Leu	Ala	2005	2010	2015
Asp	Phe	Ala	Glu	Asn	Arg	Gln	Asp	Tyr	Gln	Ile	Thr	Tyr	Lys	Gly	Gln	2020	2025	2030
Arg	Pro	Lys	Val	Ser	Val	Glu	Glu	Asn	Asn	Gln	Val	Ala	Ser	Thr	Val	2035	2040	2045
Val	Asp	Ser	Gly	Glu	Asp	Ser	Leu	Pro	Val	Leu	Val	Arg	Leu	Val	Ser	2050	2055	2060
Glu	Ser	Gly	Lys	Gln	Val	Lys	Glu	Tyr	Arg	Ile	Gln	Leu	Thr	Lys	Glu	2065	2070	2075 2080
Lys	Pro	Val	Ser	Ala	Val	Gln	Glu	Asp	Leu	Pro	Lys	Leu	Glu	Phe	Val	2085	2090	2095
Glu	Lys	Asp	Leu	Ala	Tyr	Lys	Thr	Val	Glu	Lys	Lys	Asp	Ser	Thr	Leu	2100	2105	2110
Tyr	Leu	Gly	Glu	Thr	Arg	Val	Glu	Gln	Glu	Gly	Lys	Val	Gly	Lys	Glu	2115	2120	2125
Arg	Ile	Phe	Thr	Val	Ile	Asn	Pro	Asp	Gly	Ser	Lys	Glu	Glu	Lys	Leu	2130	2135	2140
Arg	Glu	Val	Val	Glu	Val	Pro	Thr	Asp	Arg	Ile	Val	Leu	Val	Gly	Thr	2145	2150	2155 2160
Lys	Pro	Val	Ala	Gln	Glu	Ala	Lys	Lys	Pro	Gln	Val	Ser	Glu	Lys	Ala	2165	2170	2175
Asp	Thr	Lys	Pro	Ile	Asp	Ser	Ser	Glu	Ala	Asp	Gln	Thr	Asn	Lys	Ala	2180	2185	2190
Gln	Leu	Pro	Asn	Thr	Gly	Ser	Ala	Ala	Ser	Gln	Ala	Ala	Val	Ala	Ala	2195	2200	2205
Gly	Leu	Ala	Leu	Leu	Gly	Leu	Ser	Ala	Gly	Leu	Val	Val	Thr	Lys	Gly	2210	2215	2220

000240

Lys Lys Glu Asp
2225

<210> 26
<211> 247
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> spr1098 de longitud completa como se encuentra en cepa R6

<400> 26
Met Ser Gln Lys Asn Asn Lys Lys Lys Asn Lys Arg Lys Asn Leu Leu
1 5 10 15

Thr Asn Ile Leu Ala Gly Phe Leu Ile Leu Leu Ser Leu Ala Leu Ile
20 25 30

Phe Asn Thr Gln Ile Arg Asn Ile Phe Ile Val Trp Asn Thr Asn Lys
35 40 45

Tyr Gln Val Ser Gln Val Ser Lys Glu Lys Leu Glu Glu Asn Gln Asp
50 55 60

Thr Glu Gly Asn Phe Asp Phe Asp Ser Val Lys Ala Ile Ser Ser Glu
65 70 75 80

Ala Val Leu Thr Ser Gln Trp Asp Ala Gln Lys Leu Pro Val Ile Gly
85 90 95

Gly Ile Ala Ile Pro Glu Leu Glu Met Asn Leu Pro Ile Phe Lys Gly
100 105 110

Leu Asp Asn Val Asn Leu Phe Tyr Gly Ala Gly Thr Met Lys Arg Glu
115 120 125

Gln Val Met Gly Glu Gly Asn Tyr Ser Leu Ala Ser His His Ile Phe
130 135 140

Gly Val Asp Asn Ala Asn Lys Met Leu Phe Ser Pro Leu Asp Asn Ala
145 150 155 160

Lys Asn Gly Met Lys Ile Tyr Leu Thr Asp Lys Asn Lys Val Tyr Thr
165 170 175

Tyr Glu Ile Arg Glu Val Lys Arg Val Thr Pro Asp Arg Val Asp Glu
180 185 190

Val Asp Asp Arg Asp Gly Val Asn Glu Ile Thr Leu Val Thr Cys Glu
195 200 205

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

Thr Lys Asp Tyr Ser Gln Thr Ser Asp Glu Ile Leu Thr Ala Phe Asn
225 230 235 240

Gln Pro Tyr Lys Gln Phe Tyr
245

<210> 27
<211> 1062
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

000241

<220>

<223> una variante de SEQ ID NO: 24 basada en una diferente cepa tipo silvestre

<400> 27

Leu His Leu Leu Val Gly Asn Asp Gly Leu Arg Phe Met Leu Asp Asp
1 5 10 15

Met Ser Ile Thr Ala Asn Gly Lys Thr Tyr Ala Ser Asp Asp Val Lys
20 25 30

Arg Ala Ile Glu Lys Gly Thr Asn Asp Tyr Tyr Asn Asp Pro Asn Gly
35 40 45

Asn His Leu Thr Glu Ser Gln Met Thr Asp Leu Ile Asn Tyr Ala Lys
50 55 60

Asp Lys Gly Ile Gly Leu Ile Pro Thr Val Asn Ser Pro Gly His Met
65 70 75 80

Asp Ala Ile Leu Asn Ala Met Lys Glu Leu Gly Ile Gln Asn Pro Asn
85 90 95

Phe Ser Tyr Phe Gly Lys Lys Ser Ala Arg Thr Val Asp Leu Asp Asn
100 105 110

Glu Gln Ala Val Ala Phe Thr Lys Ala Leu Ile Asp Lys Tyr Ala Ala
115 120 125

Tyr Phe Ala Lys Lys Thr Glu Ile Phe Asn Ile Gly Leu Asp Glu Tyr
130 135 140

Ala Asn Asp Ala Thr Asp Ala Lys Gly Trp Ser Val Leu Gln Ala Asp
145 150 155 160

Lys Tyr Tyr Pro Asn Glu Gly Tyr Pro Val Lys Gly Tyr Glu Lys Phe
165 170 175

Ile Ala Tyr Ala Asn Asp Leu Ala Arg Ile Val Lys Ser His Gly Leu
180 185 190

Lys Pro Met Ala Phe Asn Asp Gly Ile Tyr Tyr Asn Ser Asp Thr Ser
195 200 205

Phe Gly Ser Phe Asp Lys Asp Ile Ile Val Ser Met Trp Thr Gly Gly
210 215 220

Trp Gly Gly Tyr Asp Val Ala Ser Ser Lys Leu Leu Ala Glu Lys Gly
225 230 235 240

His Gln Ile Leu Asn Thr Asn Asp Ala Trp Tyr Tyr Val Leu Gly Arg
245 250 255

Asn Ala Asp Gly Gln Gly Trp Tyr Asn Leu Asp Gln Gly Leu Asn Gly
260 265 270

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

Ile Pro Ile Ile Gly Gly Met Val Ala Ala Trp Ala Asp Thr Pro Ser
290 295 300

Ala Arg Tyr Ser Pro Ser Arg Leu Phe Lys Leu Met Arg His Phe Ala

800242

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

000243

Gly	Trp	Trp	Gly	Tyr	Asn	Leu	Ala	Ser	Pro	Gln	Tyr	Leu	Ala	Ser	Lys	660	665	670	
Gly	Tyr	Lys	Phe	Leu	Asn	Thr	Asn	Gly	Asp	Trp	Tyr	Tyr	Ile	Leu	Gly	675	680	685	
Gln	Lys	Pro	Glu	Asp	Gly	Gly	Gly	Phe	Leu	Lys	Lys	Ala	Ile	Glu	Asn	690	695	700	
Thr	Gly	Lys	Thr	Pro	Phe	Asn	Gln	Leu	Ala	Ser	Thr	Lys	Tyr	Pro	Glu	705	710	715	720
Val	Asp	Leu	Pro	Thr	Val	Gly	Ser	Met	Leu	Ser	Ile	Trp	Ala	Asp	Arg	725	730	735	
Pro	Ser	Ala	Glu	Tyr	Lys	Glu	Glu	Glu	Ile	Phe	Glu	Leu	Met	Thr	Ala	740	745	750	
Phe	Ala	Asp	His	Asn	Lys	Asp	Tyr	Phe	Arg	Ala	Asn	Tyr	Asn	Ala	Leu	755	760	765	
Arg	Glu	Glu	Leu	Ala	Lys	Ile	Pro	Thr	Asn	Leu	Glu	Gly	Tyr	Ser	Lys	770	775	780	
Glu	Ser	Leu	Glu	Ala	Leu	Asp	Ala	Ala	Lys	Thr	Ala	Leu	Asn	Tyr	Asn	785	790	795	800
Leu	Asn	Arg	Asn	Lys	Gln	Ala	Glu	Leu	Asp	Thr	Leu	Val	Ala	Asn	Leu	805	810	815	
Lys	Ala	Ala	Leu	Gln	Gly	Leu	Lys	Pro	Ala	Val	Thr	His	Ser	Gly	Ser	820	825	830	
Leu	Asp	Glu	Asn	Glu	Val	Ala	Ala	Asn	Val	Glu	Thr	Arg	Pro	Glu	Leu	835	840	845	
Ile	Thr	Arg	Thr	Glu	Glu	Ile	Pro	Phe	Glu	Val	Ile	Lys	Lys	Glu	Asn	850	855	860	
Pro	Asn	Leu	Pro	Ala	Gly	Gln	Glu	Asn	Ile	Ile	Thr	Ala	Gly	Val	Lys	865	870	875	880
Gly	Glu	Arg	Thr	His	Tyr	Ile	Ser	Val	Leu	Thr	Glu	Asn	Gly	Lys	Thr	885	890	895	
Thr	Glu	Thr	Val	Leu	Asp	Ser	Gln	Val	Thr	Lys	Glu	Val	Ile	Asn	Gln	900	905	910	
Val	Val	Glu	Val	Gly	Ala	Pro	Val	Thr	His	Lys	Gly	Asp	Glu	Ser	Gly	915	920	925	
Leu	Ala	Pro	Thr	Thr	Glu	Val	Lys	Pro	Arg	Leu	Asp	Ile	Gln	Glu	Glu	930	935	940	
Glu	Ile	Pro	Phe	Thr	Thr	Val	Thr	Cys	Glu	Asn	Pro	Leu	Leu	Leu	Lys	945	950	955	960
Gly	Lys	Thr	Gln	Val	Ile	Thr	Lys	Gly	Val	Asn	Gly	His	Arg	Ser	Asn	965	970	975	
Phe	Tyr	Ser	Val	Ser	Thr	Ser	Ala	Asp	Gly	Lys	Glu	Val	Lys	Thr	Leu	980	985	990	

000244

Val Asn Ser Val Val Ala Gln Glu Ala Val Thr Gln Ile Val Glu Val
995 1000 1005

Gly Thr Met Val Thr His Val Gly Asp Glu Asn Gly Gln Ala Ala Ile
1010 1015 1020

Ala Glu Glu Lys Pro Lys Leu Glu Ile Pro Ser Gln Pro Ala Pro Ser
1025 1030 1035 1040

Thr Ala Pro Ala Glu Glu Ser Lys Val Leu Pro Gln Asp Pro Ala Pro
1045 1050 1055

Val Val Thr Glu Lys Lys
1060

<210> 28
<211> 128
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> longitud completa spr1416 como se encuentra en cepa R6

<400> 28
Met Glu Lys Asp Met Asn Leu Lys Arg Glu Gln Glu Phe Val Ser Gln
1 5 10 15

Tyr His Phe Asp Ala Arg Asn Phe Glu Trp Glu Asn Glu Asn Gly Ala
20 25 30

Pro Glu Thr Lys Val Asp Val Asn Phe Gln Leu Leu Gln His Asp Gln
35 40 45

Glu Asn Gln Val Thr Ser Leu Ile Val Ile Leu Ser Phe Met Ile Val
50 55 60

Phe Asp Lys Phe Val Ile Ser Gly Thr Ile Ser Gln Val Asn His Ile
65 70 75 80

Asp Gly Arg Ile Val Asn Glu Pro Asn Glu Leu Asn Gln Glu Glu Val
85 90 95

Glu Thr Leu Ala Arg Pro Cys Leu Asn Met Leu Asn Arg Leu Thr Tyr
100 105 110

Glu Val Thr Glu Ile Ala Leu Asp Leu Pro Gly Ile Asn Leu Glu Phe
115 120 125

<210> 29
<211> 259
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> spr1418 de longitud completa como se encuentra en cepa R6

<400> 29
Met Lys Lys Asn Ser Leu Tyr Ile Ile Ser Ser Leu Phe Phe Ala Cys
1 5 10 15

Val Leu Phe Val Tyr Ala Thr Ala Thr Asn Phe Gln Asn Ser Thr Ser
20 25 30

000245

Ala Arg Gln Val Lys Thr Glu Thr Tyr Thr Asn Thr Val Thr Asn Val
35 40 45

Pro Ile Asp Ile Arg Tyr Asn Ser Asp Lys Tyr Phe Ile Ser Gly Phe
50 55 60

Ala Ser Glu Val Ser Val Val Leu Thr Gly Ala Asn Arg Leu Ser Leu
65 70 75 80

Ala Ser Glu Met Gln Glu Ser Thr Arg Lys Phe Lys Val Thr Ala Asp
85 90 95

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

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

Val Lys Ile Gly Lys Lys Ala Gln Lys Asp Lys Val Lys Ile Val Pro
130 135 140

Glu Ile Asp Pro Ser Gln Ile Asp Ser Arg Val Gln Ile Glu Asn Val
145 150 155 160

Met Val Ser Asp Lys Glu Val Ser Ile Thr Ser Asp Gln Glu Thr Leu
165 170 175

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

Thr Gly Asn Tyr Ser Gly Ser Val Pro Leu Gln Ala Ile Asp Arg Asn
195 200 205

Gly Val Val Leu Pro Ala Val Ile Thr Pro Phe Asp Thr Ile Met Lys
210 215 220

Val Thr Thr Lys Pro Val Ala Pro Ser Ser Ser Thr Ser Asn Ser Ser
225 230 235 240

Thr Ser Ser Ser Ser Glu Thr Ser Ser Ser Thr Lys Ala Thr Ser Ser
245 250 255

Lys Thr Asn

<210> 30
<211> 721
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> spr0867 de longitud completa como se encuentra en cepa R6

<400> 30
Met Asn Leu Gly Glu Phe Trp Tyr Asn Lys Ile Asn Lys Asn Arg Gly
1 5 10 15

Arg Arg Leu Met Lys Lys Val Arg Phe Ile Phe Leu Ala Leu Leu Phe
20 25 30

Phe Leu Ala Ser Pro Glu Gly Ala Met Ala Ser Asp Gly Thr Trp Gln
35 40 45

Gly Lys Gln Tyr Leu Lys Glu Asp Gly Ser Gln Ala Ala Asn Glu Trp

000246

50						55						60				
Val 65	Phe	Asp	Thr	His	Tyr 70	Gln	Ser	Trp	Phe	Tyr 75	Ile	Lys	Ala	Asp	Ala 80	
Asn	Tyr	Ala	Glu	Asn 85	Glu	Trp	Leu	Lys	Gln 90	Gly	Asp	Asp	Tyr	Phe	Tyr 95	
Leu	Lys	Ser	Gly 100	Gly	Tyr	Met	Ala	Lys 105	Ser	Glu	Trp	Val	Glu	Asp	Lys 110	
Gly	Ala	Phe 115	Tyr	Tyr	Leu	Asp	Gln 120	Asp	Gly	Lys	Met	Lys 125	Arg	Asn	Ala	
Trp	Val 130	Gly	Thr	Ser	Tyr	Val 135	Gly	Ala	Thr	Gly	Ala 140	Lys	Val	Ile	Glu	
Asp 145	Trp	Val	Tyr	Asp	Ser 150	Gln	Tyr	Asp	Ala	Trp 155	Phe	Tyr	Ile	Lys	Ala 160	
Asp	Gly	Gln	His	Ala 165	Glu	Lys	Glu	Trp	Leu 170	Gln	Ile	Lys	Gly	Lys	Asp 175	
Tyr	Tyr	Phe 180	Lys	Ser	Gly	Gly	Tyr	Leu 185	Leu	Thr	Ser	Gln	Trp 190	Ile	Asn	
Gln	Ala	Tyr 195	Val	Asn	Ala	Ser	Gly 200	Ala	Lys	Val	Gln	Gln	Gly	Trp	Leu 205	
Phe 210	Asp	Lys	Gln	Tyr	Gln	Ser 215	Trp	Phe	Tyr	Ile	Lys 220	Glu	Asn	Gly	Asn	
Tyr 225	Ala	Asp	Lys	Glu	Trp 230	Ile	Phe	Glu	Asn	Gly 235	His	Tyr	Tyr	Tyr	Leu 240	
Lys	Ser	Gly	Gly	Tyr 245	Met	Ala	Ala	Asn	Glu 250	Trp	Ile	Trp	Asp	Lys	Glu 255	
Ser	Trp	Phe 260	Tyr	Leu	Lys	Phe	Asp	Gly 265	Lys	Ile	Ala	Glu	Lys	Glu	Trp 270	
Val	Tyr 275	Asp	Ser	His	Ser	Gln	Ala 280	Trp	Tyr	Tyr	Phe	Lys 285	Ser	Gly	Gly	
Tyr 290	Met	Ala	Ala	Asn	Glu	Trp 295	Ile	Trp	Asp	Lys	Glu	Ser	Trp	Phe	Tyr	
Leu 305	Lys	Phe	Asp	Gly 310	Lys	Met	Ala	Glu	Lys	Glu 315	Trp	Val	Tyr	Asp	Ser 320	
His	Ser	Gln	Ala	Trp 325	Tyr	Tyr	Phe	Lys	Ser 330	Gly	Gly	Tyr	Met	Thr	Ala 335	
Asn	Glu	Trp	Ile	Trp	Asp	Lys	Glu 340	Ser	Trp	Phe	Tyr	Leu	Lys	Ser	Asp 350	
Gly	Lys	Ile 355	Ala	Glu	Lys	Glu	Trp 360	Val	Tyr	Asp	Ser	His	Ser	Gln	Ala	
Trp 370	Tyr	Tyr	Phe	Lys	Ser	Gly 375	Gly	Tyr	Met	Thr	Ala 380	Asn	Glu	Trp	Ile	
Trp 385	Asp	Lys	Glu	Ser	Trp 390	Phe	Tyr	Leu	Lys	Ser 395	Asp	Gly	Lys	Met	Ala 400	

000247

Glu Lys Glu Trp Val Tyr Asp Ser His Ser Gln Ala Trp Tyr Tyr Phe
 405 410 415
 Lys Ser Gly Gly Tyr Met Ala Lys Asn Glu Thr Val Asp Gly Tyr Gln
 420 425 430
 Leu Gly Ser Asp Gly Lys Trp Leu Gly Gly Lys Ala Thr Asn Lys Asn
 435 440 445
 Ala Ala Tyr Tyr Gln Val Val Pro Val Thr Ala Asn Val Tyr Asp Ser
 450 455 460
 Asp Gly Glu Lys Leu Ser Tyr Ile Ser Gln Gly Ser Val Val Trp Leu
 465 470 475 480
 Asp Lys Asp Arg Lys Ser Asp Asp Lys Arg Leu Ala Ile Thr Ile Ser
 485 490 495
 Gly Leu Ser Gly Tyr Met Lys Thr Glu Asp Leu Gln Ala Leu Asp Ala
 500 505 510
 Ser Lys Asp Phe Ile Pro Tyr Tyr Glu Ser Asp Gly His Arg Phe Tyr
 515 520 525
 His Tyr Val Ala Gln Asn Ala Ser Ile Pro Val Ala Ser His Leu Ser
 530 535 540
 Asp Met Glu Val Gly Lys Lys Tyr Tyr Ser Ala Asp Gly Leu His Phe
 545 550 555 560
 Asp Gly Phe Lys Leu Glu Asn Pro Phe Leu Phe Lys Asp Leu Thr Glu
 565 570 575
 Ala Thr Asn Tyr Ser Ala Glu Glu Leu Asp Lys Val Phe Ser Leu Leu
 580 585 590
 Asn Ile Asn Asn Ser Leu Leu Glu Asn Lys Gly Ala Thr Phe Lys Glu
 595 600 605
 Ala Glu Glu His Tyr His Ile Asn Ala Leu Tyr Leu Leu Ala His Ser
 610 615 620
 Ala Leu Glu Ser Asn Trp Gly Arg Ser Lys Ile Ala Lys Asp Lys Asn
 625 630 635 640
 Asn Phe Phe Gly Ile Thr Ala Tyr Asp Thr Thr Pro Tyr Leu Ser Ala
 645 650 655
 Lys Thr Phe Asp Asp Val Asp Lys Gly Ile Leu Gly Ala Thr Lys Trp
 660 665 670
 Ile Lys Glu Asn Tyr Ile Asp Arg Gly Arg Thr Phe Leu Gly Asn Lys
 675 680 685
 Ala Ser Gly Met Asn Val Glu Tyr Ala Ser Asp Pro Tyr Trp Gly Glu
 690 695 700
 Lys Ile Ala Ser Val Met Met Lys Ile Asn Glu Lys Leu Gly Gly Lys
 705 710 715 720
 Asp

000248

<210> 31
 <211> 501
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae

<220>
 <223> spr1431 de longitud completa como se encuentra en cepa R6

<400> 31
 Met Ser Val Thr Phe Phe Ile Gly Glu Glu Arg Leu Lys Ile Lys Ile
 1 5 10 15
 Gly Leu Ala Ser Ile Cys Leu Leu Gly Leu Ala Thr Ser His Val Ala
 20 25 30
 Ala Asn Glu Thr Glu Val Ala Lys Thr Ser Gln Asp Thr Thr Thr Ala
 35 40 45
 Ser Ser Ser Ser Glu Gln Asn Gln Ser Ser Asn Lys Thr Gln Thr Ser
 50 55 60
 Ala Glu Val Gln Thr Asn Ala Ala Ala Tyr Trp Asp Gly Asp Tyr Tyr
 65 70 75 80
 Val Lys Asp Asp Gly Ser Lys Ala Gln Ser Glu Trp Ile Phe Asp Asn
 85 90 95
 Tyr Tyr Lys Ala Trp Phe Tyr Ile Asn Ser Asp Gly Arg Tyr Ser Gln
 100 105 110
 Asn Glu Trp His Gly Asn Tyr Tyr Leu Lys Ser Gly Gly Tyr Met Ala
 115 120 125
 Gln Asn Glu Trp Ile Tyr Asp Ser Asn Tyr Lys Ser Trp Phe Tyr Leu
 130 135 140
 Lys Ser Asp Gly Ala Tyr Ala His Gln Glu Trp Gln Leu Ile Gly Asn
 145 150 155 160
 Lys Trp Tyr Tyr Phe Lys Lys Trp Gly Tyr Met Ala Lys Ser Gln Trp
 165 170 175
 Gln Gly Ser Tyr Phe Leu Asn Gly Gln Gly Ala Met Ile Gln Asn Glu
 180 185 190
 Trp Leu Tyr Asp Pro Ala Tyr Ser Ala Tyr Phe Tyr Leu Lys Ser Asp
 195 200 205
 Gly Thr Tyr Ala Asn Gln Glu Trp Gln Lys Val Gly Gly Lys Trp Tyr
 210 215 220
 Tyr Phe Lys Lys Trp Gly Tyr Met Ala Arg Asn Glu Trp Gln Gly Asn
 225 230 235 240
 Tyr Tyr Leu Thr Gly Ser Gly Ala Met Ala Thr Asp Glu Val Ile Met
 245 250 255
 Asp Gly Ala Arg Tyr Ile Phe Ala Ala Ser Gly Glu Leu Lys Glu Lys
 260 265 270
 Lys Asp Leu Asn Val Gly Trp Val His Arg Asp Gly Lys Arg Tyr Phe
 275 280 285
 Phe Asn Asn Arg Glu Glu Gln Val Gly Thr Glu His Ala Lys Lys Ile

000249

290	295	300
Ile Asp Ile Ser Glu His Asn Gly Arg Ile Asn Asp Trp Lys Lys Val 305 310 315 320		
Ile Asp Glu Asn Lys Val Asp Gly Val Ile Val Arg Leu Gly Tyr Ser 325 330 335		
Gly Lys Glu Asp Lys Glu Leu Ala His Asn Ile Lys Glu Leu Asn Arg 340 345 350		
Leu Gly Ile Pro Tyr Gly Val Tyr Leu Tyr Thr Tyr Ala Glu Asn Glu 355 360 365		
Thr Asp Ala Glu Asn Asp Ala Lys Gln Thr Ile Glu Leu Ile Lys Lys 370 375 380		
Tyr Asn Met Asn Leu Ser Tyr Pro Ile Tyr Tyr Asp Val Glu Asn Trp 385 390 395 400		
Glu Tyr Val Asn Lys Ser Lys Arg Ala Pro Ser Asp Thr Asp Thr Trp 405 410 415		
Val Lys Ile Ile Asn Lys Tyr Met Asp Thr Met Lys Gln Ala Gly Tyr 420 425 430		
Gln Asn Val Tyr Val Tyr Ser Tyr Arg Ser Leu Leu Gln Thr Arg Leu 435 440 445		
Lys His Pro Asp Ile Leu Lys His Val Asn Trp Val Ala Ala Tyr Thr 450 455 460		
Asn Ala Leu Glu Trp Glu Asn Pro Tyr Tyr Ser Gly Glu Lys Gly Trp 465 470 475 480		
Gln Tyr Thr Ser Ser Glu Tyr Met Lys Gly Ile Gln Gly Arg Val Asp 485 490 495		
Val Ser Val Trp Tyr 500		
<210> 32		
<211> 471		
<212> PRT		
<213> Streptococcus pneumoniae		
<220>		
<223> spr1739 de longitud completa como se encuentra en cepa R6		
<400> 32		
Met Ala Asn Lys Ala Val Asn Asp Phe Ile Leu Ala Met Asn Tyr Asp 1 5 10 15		
Lys Lys Lys Leu Leu Thr His Gln Gly Glu Ser Ile Glu Asn Arg Phe 20 25 30		
Ile Lys Glu Gly Asn Gln Leu Pro Asp Glu Phe Val Val Ile Glu Arg 35 40 45		
Lys Lys Arg Ser Leu Ser Thr Asn Thr Ser Asp Ile Ser Val Thr Ala 50 55 60		
Thr Asn Asp Ser Arg Leu Tyr Pro Gly Ala Leu Leu Val Val Asp Glu 65 70 75 80		

000250

Thr	Leu	Leu	Glu	Asn	Asn	Pro	Thr	Leu	Leu	Ala	Val	Asp	Arg	Ala	Pro	85	90	95	
Met	Thr	Tyr	Ser	Ile	Asp	Leu	Pro	Gly	Leu	Ala	Ser	Ser	Asp	Ser	Phe	100	105	110	
Leu	Gln	Val	Glu	Asp	Pro	Ser	Asn	Ser	Ser	Val	Arg	Gly	Ala	Val	Asn	115	120	125	
Asp	Leu	Leu	Ala	Lys	Trp	His	Gln	Asp	Tyr	Gly	Gln	Val	Asn	Asn	Val	130	135	140	
Pro	Ala	Arg	Met	Gln	Tyr	Glu	Lys	Ile	Thr	Ala	His	Ser	Met	Glu	Gln	145	150	155	160
Leu	Lys	Val	Lys	Phe	Gly	Ser	Asp	Phe	Glu	Lys	Thr	Gly	Asn	Ser	Leu	165	170	175	
Asp	Ile	Asp	Phe	Asn	Ser	Val	His	Ser	Gly	Glu	Lys	Gln	Ile	Gln	Ile	180	185	190	
Val	Asn	Phe	Lys	Gln	Ile	Tyr	Tyr	Thr	Val	Ser	Val	Asp	Ala	Val	Lys	195	200	205	
Asn	Pro	Gly	Asp	Val	Phe	Gln	Asp	Thr	Val	Thr	Val	Glu	Asp	Leu	Lys	210	215	220	
Gln	Arg	Gly	Ile	Ser	Ala	Glu	Arg	Pro	Leu	Val	Tyr	Ile	Ser	Ser	Val	225	230	235	240
Ala	Tyr	Gly	Arg	Gln	Val	Tyr	Leu	Lys	Leu	Glu	Thr	Thr	Ser	Lys	Ser	245	250	255	
Asp	Glu	Val	Glu	Ala	Ala	Phe	Glu	Ala	Leu	Ile	Lys	Gly	Val	Lys	Val	260	265	270	
Ala	Pro	Gln	Thr	Glu	Trp	Lys	Gln	Ile	Leu	Asp	Asn	Thr	Glu	Val	Lys	275	280	285	
Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Gly	Asp	Pro	Ser	Ser	Gly	Ala	Arg	Val	Val	Thr	290	295	300	
Gly	Lys	Val	Asp	Met	Val	Glu	Asp	Leu	Ile	Gln	Glu	Gly	Ser	Arg	Phe	305	310	315	320
Thr	Ala	Asp	His	Pro	Gly	Leu	Pro	Ile	Ser	Tyr	Thr	Thr	Ser	Phe	Leu	325	330	335	
Arg	Asp	Asn	Val	Val	Ala	Thr	Phe	Gln	Asn	Ser	Thr	Asp	Tyr	Val	Glu	340	345	350	
Thr	Lys	Val	Thr	Ala	Tyr	Arg	Asn	Gly	Asp	Leu	Leu	Leu	Asp	His	Ser	355	360	365	
Gly	Ala	Tyr	Val	Ala	Gln	Tyr	Tyr	Ile	Thr	Trp	Asp	Glu	Leu	Ser	Tyr	370	375	380	
Asp	His	Gln	Gly	Lys	Glu	Val	Leu	Thr	Pro	Lys	Ala	Trp	Asp	Arg	Asn	385	390	395	400
Gly	Gln	Asp	Leu	Thr	Ala	His	Phe	Thr	Thr	Ser	Ile	Pro	Leu	Lys	Gly	405	410	415	

000251

Asn Val Arg Asn Leu Ser Val Lys Ile Arg Glu Cys Thr Gly Leu Ala
 420 425 430
 Trp Glu Trp Trp Arg Thr Val Tyr Glu Lys Thr Asp Leu Pro Leu Val
 435 440 445
 Arg Lys Arg Thr Ile Ser Ile Trp Gly Thr Thr Leu Tyr Pro Gln Val
 450 455 460
 Glu Asp Lys Val Glu Asn Asp
 465 470
 <210> 33
 <211> 392
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae
 <220>
 <223> spr2021 como se encuentra en cepa R6
 <400> 33
 Met Lys Lys Lys Ile Leu Ala Ser Leu Leu Leu Ser Thr Val Met Val
 1 5 10 15
 Ser Gln Val Ala Val Leu Thr Thr Ala His Ala Glu Thr Thr Asp Asp
 20 25 30
 Lys Ile Ala Ala Gln Asp Asn Lys Ile Ser Asn Leu Thr Ala Gln Gln
 35 40 45
 Gln Glu Ala Gln Lys Gln Val Asp Gln Ile Gln Glu Gln Val Ser Ala
 50 55 60
 Ile Gln Ala Glu Gln Ser Asn Leu Gln Ala Glu Asn Asp Arg Leu Gln
 65 70 75 80
 Ala Glu Ser Lys Lys Leu Glu Gly Glu Ile Thr Glu Leu Ser Lys Asn
 85 90 95
 Ile Val Ser Arg Asn Gln Ser Leu Glu Lys Gln Ala Arg Ser Ala Gln
 100 105 110
 Thr Asn Gly Ala Val Thr Ser Tyr Ile Asn Thr Ile Val Asn Ser Lys
 115 120 125
 Ser Ile Thr Glu Ala Ile Ser Arg Val Ala Ala Met Ser Glu Ile Val
 130 135 140
 Ser Ala Asn Asn Lys Met Leu Glu Gln Gln Lys Ala Asp Lys Lys Ala
 145 150 155 160
 Ile Ser Glu Lys Gln Val Ala Asn Asn Asp Ala Ile Asn Thr Val Ile
 165 170 175
 Ala Asn Gln Gln Lys Leu Ala Asp Asp Ala Gln Ala Leu Thr Thr Lys
 180 185 190
 Gln Ala Glu Leu Lys Ala Ala Glu Leu Ser Leu Ala Ala Glu Lys Ala
 195 200 205
 Thr Ala Glu Gly Glu Lys Ala Ser Leu Leu Glu Gln Lys Ala Ala Ala
 210 215 220
 Glu Ala Glu Ala Arg Ala Ala Ala Val Ala Glu Ala Ala Tyr Lys Glu

000252

225		230		235		240
Lys Arg Ala Ser Gln Gln Gln Ser Val Leu Ala Ser Ala Asn Thr Asn						
		245		250		255
Leu Thr Ala Gln Val Gln Ala Val Ser Glu Ser Ala Ala Ala Pro Val						
		260		265		270
Arg Ala Lys Val Arg Pro Thr Tyr Ser Thr Asn Ala Ser Ser Tyr Pro						
		275		280		285
Ile Gly Glu Cys Thr Trp Gly Val Lys Thr Leu Ala Pro Trp Ala Gly						
		290		295		300
Asp Tyr Trp Gly Asn Gly Ala Gln Trp Ala Thr Ser Ala Ala Ala Ala						
305		310		315		320
Gly Phe Arg Thr Gly Ser Thr Pro Gln Val Gly Ala Ile Ala Cys Trp						
		325		330		335
Asn Asp Gly Gly Tyr Gly His Val Ala Val Val Thr Ala Val Glu Ser						
		340		345		350
Thr Thr Arg Ile Gln Val Ser Glu Ser Asn Tyr Ala Gly Asn Arg Thr						
		355		360		365
Ile Gly Asn His Arg Gly Trp Phe Asn Pro Thr Thr Thr Ser Glu Gly						
		370		375		380
Phe Val Thr Tyr Ile Tyr Ala Asp						
385		390				
<210>	34					
<211>	167					
<212>	PRT					
<213>	Streptococcus pneumoniae					
<220>						
<223>	spr0096 de longitud completa como se encuentra en cepa R6					
<400>	34					
Met Lys Ser Ile Thr Lys Lys Ile Lys Ala Thr Leu Ala Gly Val Ala						
1	5			10		15
Ala Leu Phe Ala Val Phe Ala Pro Ser Phe Val Ser Ala Gln Glu Ser						
	20			25		30
Ser Thr Tyr Thr Val Lys Glu Gly Asp Thr Leu Ser Glu Ile Ala Glu						
	35			40		45
Thr His Asn Thr Thr Val Glu Lys Leu Ala Glu Asn Asn His Ile Asp						
	50			55		60
Asn Ile His Leu Ile Tyr Val Asp Gln Glu Leu Val Ile Asp Gly Pro						
65	70			75		80
Val Ala Pro Val Ala Thr Pro Ala Pro Ala Thr Tyr Ala Ala Pro Ala						
	85			90		95
Ala Gln Asp Glu Thr Val Ser Ala Pro Val Ala Glu Thr Pro Val Val						
	100			105		110
Ser Glu Thr Val Val Ser Thr Val Ser Gly Ser Glu Ala Glu Ala Lys						
	115			120		125

000253

Glu Trp Ile Ala Gln Lys Glu Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Ala Thr Asn
130 135 140

Gly Arg Tyr Ile Gly Arg Tyr Gly Ser Trp Thr Ala Ala Lys Asn Phe
145 150 155 160

Trp Leu Asn Asn Gly Trp Tyr
165

<210> 35

<211> 380

<212> PRT

<213> Streptococcus pneumoniae

<220>

<223> spr1875 de longitud completa como se encuentra en cepa R6

<400> 35

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

Pro Val Leu Ala Thr Gln Ala Glu Glu Val Leu Trp Thr Ala Arg Ser
20 25 30

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

Tyr Thr Val Gln Tyr Gly Asp Thr Leu Ser Thr Ile Ala Glu Ala Leu
50 55 60

Gly Val Asp Val Thr Val Leu Ala Asn Leu Asn Lys Ile Thr Asn Met
65 70 75 80

Asp Leu Ile Phe Pro Glu Thr Val Leu Thr Thr Thr Val Asn Glu Ala
85 90 95

Glu Glu Val Thr Glu Val Glu Ile Gln Thr Pro Gln Ala Asp Ser Ser
100 105 110

Glu Glu Val Thr Thr Ala Thr Ala Asp Leu Thr Thr Asn Gln Val Thr
115 120 125

Val Asp Asp Gln Thr Val Gln Val Ala Asp Leu Ser Gln Pro Ile Ala
130 135 140

Glu Ala Pro Lys Glu Val Ala Ser Ser Ser Glu Val Thr Lys Thr Val
145 150 155 160

Ile Ala Ser Glu Glu Val Ala Pro Ser Thr Gly Thr Ser Val Pro Glu
165 170 175

Glu Gln Thr Ala Glu Thr Ser Ser Ala Val Ala Glu Glu Ala Pro Gln
180 185 190

Glu Thr Thr Pro Ala Glu Lys Gln Glu Thr Gln Thr Ser Pro Gln Ala
195 200 205

Ala Ser Ala Val Glu Ala Thr Thr Thr Ser Ser Glu Ala Lys Glu Val
210 215 220

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

000254

Glu Thr Lys Ile Ile Ser Thr Thr Tyr Glu Ala Pro Ala Ala Pro Asp
 245 250 255
 Tyr Ala Gly Leu Ala Val Ala Lys Ser Glu Asn Ala Gly Leu Gln Pro
 260 265 270
 Gln Thr Ala Ala Phe Lys Glu Glu Ile Ala Asn Leu Phe Gly Ile Thr
 275 280 285
 Ser Phe Ser Gly Tyr Arg Pro Gly Asp Ser Gly Asp His Gly Lys Gly
 290 295 300
 Leu Ala Ile Asp Phe Met Val Pro Glu Arg Ser Glu Leu Gly Asp Lys
 305 310 315 320
 Ile Ala Glu Tyr Ala Ile Gln Asn Met Ala Ser Arg Gly Ile Ser Tyr
 325 330 335
 Ile Ile Trp Lys Gln Arg Phe Tyr Ala Pro Phe Asp Ser Lys Tyr Gly
 340 345 350
 Pro Ala Asn Thr Trp Asn Pro Met Pro Asp Arg Gly Ser Val Thr Glu
 355 360 365
 Asn His Tyr Asp His Val His Val Ser Met Asn Gly
 370 375 380
 <210> 36
 <211> 659
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae
 <220>
 <223> spr1707 de longitud completa como se encuentra en cepa R6
 <400> 36
 Met Lys Lys Asn Arg Val Phe Ala Thr Ala Gly Leu Val Leu Leu Ala
 1 5 10 15
 Ala Gly Val Leu Ala Ala Cys Ser Ser Ser Lys Ser Ser Asp Ser Ser
 20 25 30
 Ala Pro Lys Ala Tyr Gly Tyr Val Tyr Thr Ala Asp Pro Glu Thr Leu
 35 40 45
 Asp Tyr Leu Ile Ser Arg Lys Asn Ser Thr Thr Val Val Thr Ser Asn
 50 55 60
 Gly Ile Asp Gly Leu Phe Thr Asn Asp Asn Tyr Gly Asn Leu Ala Pro
 65 70 75 80
 Ala Val Ala Glu Asp Trp Glu Val Ser Lys Asp Gly Leu Thr Tyr Thr
 85 90 95
 Tyr Lys Ile Arg Lys Gly Val Lys Trp Phe Thr Ser Asp Gly Glu Glu
 100 105 110
 Tyr Ala Glu Val Thr Ala Lys Asp Phe Val Asn Gly Leu Lys His Ala
 115 120 125
 Ala Asp Lys Lys Ser Glu Ala Met Tyr Leu Ala Glu Asn Ser Val Lys
 130 135 140
 Gly Leu Ala Asp Tyr Leu Ser Gly Thr Ser Thr Asp Phe Ser Thr Val

000255

145		150		155		160
Gly Val Lys Ala Val Asp Asp Tyr Thr Leu Gln Tyr Thr Leu Asn Gln						
		165		170		175
Pro Glu Pro Phe Trp Asn Ser Lys Leu Thr Tyr Ser Ile Phe Trp Pro						
		180		185		190
Leu Asn Glu Glu Phe Glu Thr Ser Lys Gly Ser Asp Phe Ala Lys Pro						
		195		200		205
Thr Asp Pro Thr Ser Leu Leu Tyr Asn Gly Pro Phe Leu Leu Lys Gly						
		210		215		220
Leu Thr Ala Lys Ser Ser Val Glu Phe Val Lys Asn Glu Gln Tyr Trp						
		225		230		235
Asp Lys Glu Asn Val His Leu Asp Thr Ile Asn Leu Ala Tyr Tyr Asp						
		245		250		255
Gly Ser Asp Gln Glu Ser Leu Glu Arg Asn Phe Thr Ser Gly Ala Tyr						
		260		265		270
Ser Tyr Ala Arg Leu Tyr Pro Thr Ser Ser Asn Tyr Ser Lys Val Ala						
		275		280		285
Glu Glu Tyr Lys Asp Asn Ile Tyr Tyr Thr Gln Ser Gly Ser Gly Ile						
		290		295		300
Ala Gly Leu Gly Val Asn Ile Asp Arg Gln Ser Tyr Asn Tyr Thr Ser						
		305		310		315
Lys Thr Thr Asp Ser Glu Lys Val Ala Thr Lys Lys Ala Leu Leu Asn						
		325		330		335
Lys Asp Phe Arg Gln Ala Leu Asn Phe Ala Leu Asp Arg Ser Ala Tyr						
		340		345		350
Ser Ala Gln Ile Asn Gly Lys Asp Gly Ala Ala Leu Ala Val Arg Asn						
		355		360		365
Leu Phe Val Lys Pro Asp Phe Val Ser Ala Gly Glu Lys Thr Phe Gly						
		370		375		380
Asp Leu Val Ala Ala Gln Leu Pro Ala Tyr Gly Asp Glu Trp Lys Gly						
		385		390		395
Val Asn Leu Ala Asp Gly Gln Asp Gly Leu Phe Asn Ala Asp Lys Ala						
		405		410		415
Lys Ala Glu Phe Ala Lys Ala Lys Lys Ala Leu Glu Ala Asp Gly Val						
		420		425		430
Gln Phe Pro Ile His Leu Asp Val Pro Val Asp Gln Ala Ser Lys Asn						
		435		440		445
Tyr Ile Ser Arg Ile Gln Ser Phe Lys Gln Ser Val Glu Thr Val Leu						
		450		455		460
Gly Val Glu Asn Val Val Val Asp Ile Gln Gln Met Thr Ser Asp Glu						
		465		470		475
Phe Leu Asn Ile Thr Tyr Tyr Ala Ala Asn Ala Ser Ser Glu Asp Trp						
		485		490		495

000256

Asp Val Ser Gly Gly Val Ser Trp Gly Pro Asp Tyr Gln Asp Pro Ser
500 505 510

Thr Tyr Leu Asp Ile Leu Lys Thr Thr Ser Ser Glu Thr Thr Lys Thr
515 520 525

Tyr Leu Gly Phe Asp Asn Pro Asn Ser Pro Ser Val Val Gln Val Gly
530 535 540

Leu Lys Glu Tyr Asp Lys Leu Val Asp Glu Ala Ala Lys Glu Thr Ser
545 550 555 560

Asp Leu Asn Val Arg Tyr Glu Lys Tyr Ala Ala Ala Gln Ala Trp Leu
565 570 575

Thr Asp Ser Ser Leu Phe Ile Pro Ala Met Ala Ser Ser Gly Ala Ala
580 585 590

Pro Val Leu Ser Arg Ile Val Pro Phe Thr Gly Ala Ser Ala Gln Thr
595 600 605

Gly Ser Lys Gly Ser Asp Val Tyr Phe Lys Tyr Leu Lys Leu Gln Asp
610 615 620

Lys Ala Val Thr Lys Glu Glu Tyr Glu Lys Ala Arg Glu Lys Trp Leu
625 630 635 640

Lys Glu Lys Ala Glu Ser Asn Glu Lys Ala Gln Lys Glu Leu Ala Ser
645 650 655

His Val Lys

<210> 37

<211> 313

<212> PRT

<213> Streptococcus pneumoniae

<220>

<223> secuencia de aminoácidos de spr0884 de longitud completa

<400> 37

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

Thr Leu Ala Ala Cys Ser Lys Gly Ser Glu Gly Ala Asp Leu Ile Ser
20 25 30

Met Lys Gly Asp Val Ile Thr Glu His Gln Phe Tyr Glu Gln Val Lys
35 40 45

Asn Asn Pro Ser Ala Gln Gln Val Leu Leu Asn Met Thr Ile Gln Lys
50 55 60

Val Phe Glu Lys Gln Tyr Gly Ser Glu Leu Asp Asp Lys Glu Val Asp
65 70 75 80

Asp Thr Ile Ala Glu Glu Lys Lys Gln Tyr Gly Glu Asn Tyr Gln Arg
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ala Gly Met Thr Leu Glu Thr Arg Lys Ala Gln Ile
100 105 110

000257

Arg Thr Ser Lys Leu Val Glu Leu Ala Val Lys Lys Val Ala Glu Ala
 115 120 125
 Glu Leu Thr Asp Glu Ala Tyr Lys Lys Ala Phe Asp Glu Tyr Thr Pro
 130 135 140
 Asp Val Thr Ala Gln Ile Ile Arg Leu Asn Asn Glu Asp Lys Ala Lys
 145 150 155 160
 Glu Val Leu Glu Lys Ala Lys Ala Glu Gly Ala Asp Phe Ala Gln Leu
 165 170 175
 Ala Lys Asp Asn Ser Thr Asp Glu Lys Thr Lys Glu Asn Gly Gly Glu
 180 185 190
 Ile Thr Phe Asp Ser Ala Ser Thr Glu Val Pro Glu Gln Val Lys Lys
 195 200 205
 Ala Ala Phe Ala Leu Asp Val Asp Gly Val Ser Asp Val Ile Thr Ala
 210 215 220
 Thr Gly Thr Gln Ala Tyr Ser Ser Gln Tyr Tyr Ile Val Lys Leu Thr
 225 230 235 240
 Lys Lys Thr Glu Lys Ser Ser Asn Ile Asp Asp Tyr Lys Glu Lys Leu
 245 250 255
 Lys Thr Val Ile Leu Thr Gln Lys Gln Asn Asp Ser Thr Phe Val Gln
 260 265 270
 Ser Ile Ile Gly Lys Glu Leu Gln Ala Ala Asn Ile Lys Val Lys Asp
 275 280 285
 Gln Ala Phe Gln Asn Ile Phe Thr Gln Tyr Ile Gly Gly Gly Asp Ser
 290 295 300
 Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ser Asn Glu
 305 310
 <210> 38
 <211> 1247
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae
 <220>
 <223> protein spr0057 que omite el péptido guía natural y
 secuencias de reconocimiento de sortasa
 <400> 38
 Ala Asp Gly Val Thr Pro Thr Thr Thr Glu Asn Gln Pro Thr Ile His
 1 5 10 15
 Thr Val Ser Asp Ser Pro Gln Ser Ser Glu Asn Arg Thr Glu Glu Thr
 20 25 30
 Pro Lys Ala Glu Leu Gln Pro Glu Ala Pro Lys Thr Val Glu Thr Glu
 35 40 45
 Thr Pro Ala Thr Asp Lys Val Ala Ser Leu Pro Lys Thr Glu Glu Lys
 50 55 60
 Pro Gln Glu Glu Val Ser Ser Thr Pro Ser Asp Lys Ala Glu Val Val
 65 70 75 80

000258

Thr Pro Thr Ser Ala Glu Lys Glu Thr Ala Asn Lys Lys Glu Glu Glu
 85 90 95
 Ala Ser Pro Lys Lys Glu Glu Ala Lys Glu Val Asp Ser Lys Glu Ser
 100 105 110
 Asn Thr Asp Lys Thr Asp Lys Asp Lys Pro Ala Lys Lys Asp Glu Ala
 115 120 125
 Lys Ala Glu Ala Asp Lys Pro Glu Thr Glu Thr Gly Lys Glu Arg Ala
 130 135 140
 Ala Thr Val Asn Glu Lys Leu Ala Lys Lys Lys Ile Val Ser Ile Asp
 145 150 155 160
 Ala Gly Arg Lys Tyr Phe Ser Pro Glu Gln Leu Lys Glu Ile Ile Asp
 165 170 175
 Lys Ala Lys His Tyr Gly Tyr Thr Asp Leu His Leu Leu Val Gly Asn
 180 185 190
 Asp Gly Leu Arg Phe Met Leu Asp Asp Met Ser Ile Thr Ala Asn Gly
 195 200 205
 Lys Thr Tyr Ala Ser Asp Asp Val Lys Arg Ala Ile Glu Lys Gly Thr
 210 215 220
 Asn Asp Tyr Tyr Asn Asp Pro Asn Gly Asn His Leu Thr Glu Ser Gln
 225 230 235 240
 Met Thr Asp Leu Ile Asn Tyr Ala Lys Asp Lys Gly Ile Gly Leu Ile
 245 250 255
 Pro Thr Val Asn Ser Pro Gly His Met Asp Ala Ile Leu Asn Ala Met
 260 265 270
 Lys Glu Leu Gly Ile Gln Asn Pro Asn Phe Ser Tyr Phe Gly Lys Lys
 275 280 285
 Ser Ala Arg Thr Val Asp Leu Asp Asn Glu Gln Ala Val Ala Phe Thr
 290 295 300
 Lys Ala Leu Ile Asp Lys Tyr Ala Ala Tyr Phe Ala Lys Lys Thr Glu
 305 310 315 320
 Ile Phe Asn Ile Gly Leu Asp Glu Tyr Ala Asn Asp Ala Thr Asp Ala
 325 330 335
 Lys Gly Trp Ser Val Leu Gln Ala Asp Lys Tyr Tyr Pro Asn Glu Gly
 340 345 350
 Tyr Pro Val Lys Gly Tyr Glu Lys Phe Ile Ala Tyr Ala Asn Asp Leu
 355 360 365
 Ala Arg Ile Val Lys Ser His Gly Leu Lys Pro Met Ala Phe Asn Asp
 370 375 380
 Gly Ile Tyr Tyr Asn Ser Asp Thr Ser Phe Gly Ser Phe Asp Lys Asp
 385 390 395 400
 Ile Ile Val Ser Met Trp Thr Gly Gly Trp Gly Gly Tyr Asp Val Ala
 405 410 415
 Ser Ser Lys Leu Leu Ala Glu Lys Gly His Gln Ile Leu Asn Thr Asn

000259

420					425					430						
Asp	Ala	Trp	Cys	Tyr	Val	Leu	Gly	Arg	Asn	Ala	Asp	Gly	Gln	Gly	Trp	
435					440					445						
Tyr	Asn	Leu	Asp	Gln	Gly	Leu	Asn	Gly	Ile	Lys	Asn	Thr	Pro	Ile	Thr	
450					455					460						
Ser	Val	Pro	Lys	Thr	Glu	Gly	Ala	Asp	Ile	Pro	Ile	Ile	Gly	Gly	Met	
465					470					475					480	
Val	Ala	Ala	Trp	Ala	Asp	Thr	Pro	Ser	Ala	Arg	Tyr	Ser	Pro	Ser	His	
485					490					495						
Leu	Phe	Lys	Leu	Met	Arg	His	Phe	Ala	Asn	Ala	Asn	Ala	Glu	Tyr	Phe	
500					505					510						
Ala	Ala	Asp	Tyr	Glu	Ser	Ala	Glu	Gln	Ala	Leu	Asn	Glu	Val	Pro	Lys	
515					520					525						
Asp	Leu	Asn	Arg	Tyr	Thr	Ala	Glu	Ser	Val	Ala	Ala	Val	Lys	Glu	Ala	
530					535					540						
Glu	Lys	Ala	Ile	Arg	Ser	Leu	Asp	Ser	Asn	Leu	Ser	Arg	Ala	Gln	Gln	
545					550					555					560	
Asp	Thr	Ile	Asp	Gln	Ala	Ile	Ala	Lys	Leu	Gln	Glu	Thr	Val	Asn	Asn	
565					570					575						
Leu	Thr	Leu	Thr	Pro	Glu	Ala	Gln	Lys	Glu	Glu	Glu	Ala	Lys	Arg	Glu	
580					585					590						
Val	Glu	Lys	Leu	Ala	Lys	Asn	Lys	Val	Ile	Ser	Ile	Asp	Ala	Gly	Arg	
595					600					605						
Lys	Tyr	Phe	Thr	Leu	Asp	Gln	Leu	Lys	Arg	Ile	Val	Asp	Lys	Ala	Ser	
610					615					620						
Glu	Leu	Gly	Tyr	Ser	Asp	Val	His	Leu	Leu	Leu	Gly	Asn	Asp	Gly	Leu	
625					630					635					640	
Arg	Phe	Leu	Leu	Asn	Asp	Met	Thr	Ile	Thr	Ala	Asn	Gly	Lys	Thr	Tyr	
645					650					655						
Ala	Ser	Asp	Asp	Val	Lys	Lys	Ala	Ile	Ile	Glu	Gly	Thr	Lys	Ala	Tyr	
660					665					670						
Tyr	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	Thr	Ala	Leu	Thr	Gln	Ala	Glu	Val	Thr	Glu	
675					680					685						
Leu	Ile	Glu	Tyr	Ala	Lys	Ser	Lys	Asp	Ile	Gly	Leu	Ile	Pro	Ala	Ile	
690					695					700						
Asn	Ser	Pro	Gly	His	Met	Asp	Ala	Met	Leu	Val	Ala	Met	Glu	Lys	Leu	
705					710					715					720	
Gly	Ile	Lys	Asn	Pro	Gln	Ala	His	Phe	Asp	Lys	Val	Ser	Lys	Thr	Thr	
725					730					735						
Met	Asp	Leu	Lys	Asn	Glu	Glu	Ala	Met	Asn	Phe	Val	Lys	Ala	Leu	Ile	
740					745					750						
Gly	Lys	Tyr	Met	Asp	Phe	Phe	Ala	Gly	Lys	Thr	Lys	Ile	Phe	Asn	Phe	
755					760					765						

000260

Gly	Thr	Asp	Glu	Tyr	Ala	Asn	Asp	Ala	Thr	Ser	Ala	Gln	Gly	Trp	Tyr		
770						775					780						
Tyr	Leu	Lys	Trp	Tyr	Gln	Leu	Tyr	Gly	Lys	Phe	Ala	Glu	Tyr	Ala	Asn		
785					790					795					800		
Thr	Leu	Ala	Ala	Met	Ala	Lys	Glu	Arg	Gly	Leu	Gln	Pro	Met	Ala	Phe		
				805					810					815			
Asn	Asp	Gly	Phe	Tyr	Tyr	Glu	Asp	Lys	Asp	Asp	Val	Gln	Phe	Asp	Lys		
			820					825					830				
Asp	Val	Leu	Ile	Ser	Tyr	Trp	Ser	Lys	Gly	Trp	Trp	Gly	Tyr	Asn	Leu		
		835					840					845					
Ala	Ser	Pro	Gln	Tyr	Leu	Ala	Ser	Lys	Gly	Tyr	Lys	Phe	Leu	Asn	Thr		
		850				855					860						
Asn	Gly	Asp	Trp	Tyr	Tyr	Val	Ile	Gly	Asn	His	Lys	Gln	Asp	Glu	Ala		
865					870					875					880		
Tyr	Pro	Leu	Ser	Lys	Ala	Val	Glu	Asn	Ser	Gly	Lys	Val	Pro	Phe	Asn		
				885					890					895			
Gln	Leu	Ala	Ser	Thr	Lys	Tyr	Pro	Glu	Val	Asp	Leu	Pro	Thr	Val	Gly		
			900					905					910				
Ser	Met	Leu	Ser	Ile	Trp	Ala	Asp	Arg	Pro	Ser	Ala	Glu	Tyr	Lys	Glu		
		915					920					925					
Glu	Glu	Ile	Phe	Glu	Leu	Met	Thr	Ala	Phe	Ala	Asp	His	Asn	Lys	Asp		
	930					935					940						
Tyr	Phe	Arg	Ala	Asn	Tyr	Asn	Ala	Leu	Arg	Glu	Glu	Leu	Ala	Lys	Ile		
945					950					955					960		
Pro	Thr	Asn	Leu	Glu	Gly	Tyr	Ser	Lys	Glu	Ser	Leu	Glu	Ala	Leu	Asp		
				965					970					975			
Ala	Ala	Lys	Thr	Ala	Leu	Asn	Tyr	Asn	Leu	Asn	Arg	Asn	Lys	Gln	Ala		
			980					985					990				
Glu	Leu	Asp	Thr	Leu	Val	Ala	Asn	Leu	Lys	Ala	Ala	Leu	Gln	Gly	Leu		
		995					1000					1005					
Lys	Pro	Ala	Ala	Thr	His	Ser	Gly	Ser	Leu	Asp	Glu	Asn	Glu	Val	Ala		
	1010					1015					1020						
Ala	Asn	Val	Glu	Thr	Arg	Pro	Glu	Leu	Ile	Thr	Arg	Thr	Glu	Glu	Ile		
1025					1030					1035					1040		
Pro	Phe	Glu	Val	Ile	Lys	Lys	Glu	Asn	Pro	Asn	Leu	Pro	Ala	Gly	Gln		
				1045				1050						1055			
Glu	Asn	Ile	Ile	Thr	Ala	Gly	Val	Lys	Gly	Glu	Arg	Thr	His	Tyr	Ile		
			1060					1065					1070				
Ser	Val	Leu	Thr	Glu	Asn	Gly	Lys	Thr	Thr	Glu	Thr	Val	Leu	Asp	Ser		
		1075					1080					1085					
Gln	Val	Thr	Lys	Glu	Val	Ile	Asn	Gln	Val	Val	Glu	Val	Gly	Ser	Pro		
	1090					1095					1100						

000261

Val Thr His Lys Gly Asp Glu Ser Gly Leu Ala Pro Thr Thr Glu Val
 1105 1110 1115 1120
 Lys Pro Arg Leu Asp Ile Gln Glu Glu Glu Ile Pro Phe Thr Thr Val
 1125 1130 1135
 Thr Arg Glu Asn Pro Leu Leu Leu Lys Gly Lys Thr Gln Val Ile Thr
 1140 1145 1150
 Lys Gly Val Asn Gly His Arg Ser Asn Phe Tyr Ser Val Ser Thr Ser
 1155 1160 1165
 Ala Asp Gly Lys Glu Val Lys Thr Leu Val Asn Ser Val Val Ala Gln
 1170 1175 1180
 Glu Ala Val Thr Gln Ile Val Glu Val Gly Thr Met Val Thr His Val
 1185 1190 1195 1200
 Gly Asp Glu Asn Gly Gln Ala Ala Ile Ala Glu Glu Lys Pro Lys Leu
 1205 1210 1215
 Glu Ile Pro Ser Gln Pro Ala Pro Ser Thr Ala Pro Ala Glu Glu Ser
 1220 1225 1230
 Lys Ala Leu Pro Gln Asp Pro Ala Pro Val Val Thr Glu Lys Lys
 1235 1240 1245
 <210> 39
 <211> 1008
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae
 <220>
 <223> spr0286
 <400> 39
 Gly Ala Glu Glu Thr Thr Thr Asn Thr Ile Gln Gln Ser Gln Lys Glu
 1 5 10 15
 Val Gln Tyr Gln Gln Arg Asp Thr Lys Asn Leu Val Glu Asn Gly Asp
 20 25 30
 Phe Gly Gln Thr Glu Asp Gly Ser Ser Pro Trp Thr Gly Ser Lys Ala
 35 40 45
 Gln Gly Trp Ser Ala Trp Val Asp Gln Lys Asn Ser Ser Ala Asp Ala
 50 55 60
 Ser Thr Arg Val Ile Glu Ala Lys Asp Gly Ala Ile Thr Ile Ser Ser
 65 70 75 80
 Pro Glu Lys Leu Arg Ala Ala Val His Arg Met Val Pro Ile Glu Ala
 85 90 95
 Lys Lys Lys Tyr Lys Leu Arg Phe Lys Ile Lys Thr Asp Asn Lys Val
 100 105 110
 Gly Ile Ala Lys Val Arg Ile Ile Glu Glu Ser Gly Lys Asp Lys Arg
 115 120 125
 Leu Trp Asn Ser Ala Thr Thr Ser Gly Thr Lys Asp Trp Gln Thr Ile
 130 135 140
 Glu Ala Asp Tyr Ser Pro Thr Leu Asp Val Asp Lys Ile Lys Leu Glu

000262

145		150		155		160
Leu Phe Tyr Glu Thr Gly Thr Gly Thr Val Ser Phe Lys Asp Ile Glu						
		165		170		175
Leu Val Glu Val Ala Asp Gln Pro Ser Glu Asp Ser Gln Thr Asp Lys						
		180		185		190
Gln Leu Glu Glu Lys Ile Asp Leu Pro Ile Gly Lys Lys His Val Phe						
		195		200		205
Ser Leu Ala Asp Tyr Thr Tyr Lys Val Glu Asn Pro Asp Val Ala Ser						
		210		215		220
Val Lys Asn Gly Ile Leu Glu Pro Leu Lys Glu Gly Thr Thr Asn Val						
		225		230		235
Ile Val Ser Lys Asp Gly Lys Glu Val Lys Lys Ile Pro Leu Lys Ile						
		245		250		255
Leu Ala Ser Val Lys Asp Thr Tyr Thr Asp Arg Leu Asp Asp Trp Asn						
		260		265		270
Gly Ile Ile Ala Gly Asn Gln Tyr Tyr Asp Ser Lys Asn Glu Gln Met						
		275		280		285
Ala Lys Leu Asn Gln Glu Leu Glu Gly Lys Val Ala Asp Ser Leu Ser						
		290		295		300
Ser Ile Ser Ser Gln Ala Asp Arg Ile Tyr Leu Trp Glu Lys Phe Ser						
		305		310		315
Asn Tyr Lys Thr Ser Ala Asn Leu Thr Ala Thr Tyr Arg Lys Leu Glu						
		325		330		335
Glu Met Ala Lys Gln Val Thr Asn Pro Ser Ser Arg Tyr Tyr Gln Asp						
		340		345		350
Glu Thr Val Val Arg Thr Val Arg Asp Ser Met Glu Trp Met His Lys						
		355		360		365
His Val Tyr Asn Ser Glu Lys Ser Ile Val Gly Asn Trp Trp Asp Tyr						
		370		375		380
Glu Ile Gly Thr Pro Arg Ala Ile Asn Asn Thr Leu Ser Leu Met Lys						
		385		390		395
Glu Tyr Phe Ser Asp Glu Glu Ile Lys Lys Tyr Thr Asp Val Ile Glu						
		405		410		415
Lys Phe Val Pro Asp Pro Glu His Phe Arg Lys Thr Thr Asp Asn Pro						
		420		425		430
Phe Lys Ala Leu Gly Gly Asn Leu Val Asp Met Gly Arg Val Lys Val						
		435		440		445
Ile Ala Gly Leu Leu Arg Lys Asp Asp Gln Glu Ile Ser Ser Thr Ile						
		450		455		460
Arg Ser Ile Glu Gln Val Phe Lys Leu Val Asp Gln Gly Glu Gly Phe						
		465		470		475
Tyr Gln Asp Gly Ser Tyr Ile Asp His Thr Asn Val Ala Tyr Thr Gly						
		485		490		495

000263

Ala	Tyr	Gly	Asn	Val	Leu	Ile	Asp	Gly	Leu	Ser	Gln	Leu	Leu	Pro	Val
			500				505						510		
Ile	Gln	Lys	Thr	Lys	Asn	Pro	Ile	Asp	Lys	Asp	Lys	Met	Gln	Thr	Met
		515					520				525				
Tyr	His	Trp	Ile	Asp	Lys	Ser	Phe	Ala	Pro	Leu	Leu	Val	Asn	Gly	Glu
		530				535				540					
Leu	Met	Asp	Met	Ser	Arg	Gly	Arg	Ser	Ile	Ser	Arg	Ala	Asn	Ser	Glu
545					550				555						
Gly	His	Val	Ala	Ala	Val	Glu	Val	Leu	Arg	Gly	Ile	His	Arg	Ile	Ala
			565					570					575		
Asp	Met	Ser	Glu	Gly	Glu	Thr	Lys	Gln	Arg	Leu	Gln	Ser	Leu	Val	Lys
			580				585					590			
Thr	Ile	Val	Gln	Ser	Asp	Ser	Tyr	Tyr	Asp	Val	Phe	Lys	Asn	Leu	Lys
		595				600					605				
Thr	Tyr	Lys	Asp	Ile	Ser	Leu	Met	Gln	Ser	Leu	Leu	Ser	Asp	Ala	Gly
		610				615				620					
Val	Ala	Ser	Val	Pro	Arg	Thr	Ser	Tyr	Leu	Ser	Ala	Phe	Asn	Lys	Met
625					630				635						
Asp	Lys	Thr	Ala	Met	Tyr	Asn	Ala	Glu	Lys	Gly	Phe	Gly	Phe	Gly	Leu
			645					650					655		
Ser	Leu	Phe	Ser	Ser	Arg	Thr	Leu	Asn	Tyr	Glu	His	Met	Asn	Lys	Glu
		660				665					670				
Asn	Lys	Arg	Gly	Trp	Tyr	Thr	Ser	Asp	Gly	Met	Phe	Tyr	Leu	Tyr	Asn
		675				680					685				
Gly	Asp	Leu	Ser	His	Tyr	Ser	Asp	Gly	Tyr	Trp	Pro	Thr	Val	Asn	Pro
		690				695				700					
Tyr	Lys	Met	Pro	Gly	Thr	Thr	Glu	Thr	Asp	Ala	Lys	Arg	Ala	Asp	Ser
705					710				715						
Asp	Thr	Gly	Lys	Val	Leu	Pro	Ser	Ala	Phe	Val	Gly	Thr	Ser	Lys	Leu
			725					730					735		
Asp	Asp	Ala	Asn	Ala	Thr	Ala	Thr	Met	Asp	Phe	Thr	Asn	Trp	Asn	Gln
			740					745					750		
Thr	Leu	Thr	Ala	His	Lys	Ser	Trp	Phe	Met	Leu	Lys	Asp	Lys	Ile	Ala
		755				760					765				
Phe	Leu	Gly	Ser	Asn	Ile	Gln	Asn	Thr	Ser	Thr	Asp	Thr	Ala	Ala	Thr
		770				775				780					
Thr	Ile	Asp	Gln	Arg	Lys	Leu	Glu	Ser	Ser	Asn	Pro	Tyr	Lys	Val	Tyr
785					790				795						
Val	Asn	Asp	Lys	Glu	Ala	Ser	Leu	Thr	Glu	Gln	Glu	Lys	Asp	Tyr	Pro
			805					810					815		
Glu	Thr	Gln	Ser	Val	Phe	Leu	Glu	Ser	Ser	Asp	Ser	Lys	Lys	Asn	Ile
			820					825					830		

Gly	Tyr	Phe	Phe	Lys	Lys	Ser	Ser	Ile	Ser	Met	Ser	Lys	Ala	Leu		
		835				840					845					
Gln	Lys	Gly	Ala	Trp	Lys	Asp	Ile	Asn	Glu	Gly	Gln	Ser	Asp	Lys	Glu	
		850				855					860					
Val	Glu	Asn	Glu	Phe	Leu	Thr	Ile	Ser	Gln	Ala	His	Lys	Gln	Asn	Gly	
		865				870					875				880	
Asp	Ser	Tyr	Gly	Tyr	Met	Leu	Ile	Pro	Asn	Val	Asp	Arg	Ala	Thr	Phe	
				885						890					895	
Asn	Gln	Met	Ile	Lys	Glu	Leu	Glu	Ser	Ser	Leu	Ile	Glu	Asn	Asn	Glu	
				900						905				910		
Thr	Leu	Gln	Ser	Val	Tyr	Asp	Ala	Lys	Gln	Gly	Val	Trp	Gly	Ile	Val	
				915				920						925		
Lys	Tyr	Asp	Asp	Ser	Val	Ser	Thr	Ile	Ser	Asn	Gln	Phe	Gln	Val	Leu	
				930				935				940				
Lys	Arg	Gly	Val	Tyr	Thr	Ile	Arg	Lys	Glu	Gly	Asp	Glu	Tyr	Lys	Ile	
				945				950				955				960
Ala	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Glu	Thr	Gln	Glu	Ser	Ala	Pro	Asp	Gln	Glu	Val	
				965						970					975	
Phe	Lys	Lys	Leu	Glu	Gln	Ala	Ala	Gln	Pro	Gln	Val	Gln	Asn	Ser	Lys	
				980						985				990		
Glu	Lys	Glu	Lys	Ser	Glu	Glu	Glu	Lys	Asn	His	Ser	Asp	Gln	Lys	Asn	
				995				1000						1005		

```
<210>      40
<211>      628
<212>      PRT
<213>      Streptococcus pneumoniae
```

```
<220>
<223>    fragmento de spr0286
```

```

<400>      40
Gly Ala Glu Glu Thr Thr Thr Asn Thr Ile Gln Gln Ser Gln Lys Glu
1          5          10          15
Val Gln Tyr Gln Gln Arg Asp Thr Lys Asn Leu Val Glu Asn Gly Asp
20          25          30
Phe Gly Gln Thr Glu Asp Gly Ser Ser Pro Trp Thr Gly Ser Lys Ala
35          40          45
Gln Gly Trp Ser Ala Trp Val Asp Gln Lys Asn Ser Ser Ala Asp Ala
50          55          60
Ser Thr Arg Val Ile Glu Ala Lys Asp Gly Ala Ile Thr Ile Ser Ser
65          70          75          80
Pro Glu Lys Leu Arg Ala Ala Val His Arg Met Val Pro Ile Glu Ala
85          90          95
Lys Lys Lys Tyr Lys Leu Arg Phe Lys Ile Lys Thr Asp Asn Lys Val
100          105          110

```

000065

Gly Ile Ala Lys Val Arg Ile Ile Glu Glu Ser Gly Lys Asp Lys Arg
 115 120 125
 Leu Trp Asn Ser Ala Thr Thr Ser Gly Thr Lys Asp Trp Gln Thr Ile
 130 135 140
 Glu Ala Asp Tyr Ser Pro Thr Leu Asp Val Asp Lys Ile Lys Leu Glu
 145 150 155 160
 Leu Phe Tyr Glu Thr Gly Thr Gly Thr Val Ser Phe Lys Asp Ile Glu
 165 170 175
 Leu Val Glu Val Ala Asp Gln Pro Ser Glu Asp Ser Gln Thr Asp Lys
 180 185 190
 Gln Leu Glu Glu Lys Ile Asp Leu Pro Ile Gly Lys Lys His Val Phe
 195 200 205
 Ser Leu Ala Asp Tyr Thr Tyr Lys Val Glu Asn Pro Asp Val Ala Ser
 210 215 220
 Val Lys Asn Gly Ile Leu Glu Pro Leu Lys Glu Gly Thr Thr Asn Val
 225 230 235 240
 Ile Val Ser Lys Asp Gly Lys Glu Val Lys Lys Ile Pro Leu Lys Ile
 245 250 255
 Leu Ala Ser Val Lys Asp Thr Tyr Thr Asp Arg Leu Asp Asp Trp Asn
 260 265 270
 Gly Ile Ile Ala Gly Asn Gln Tyr Tyr Asp Ser Lys Asn Glu Gln Met
 275 280 285
 Ala Lys Leu Asn Gln Glu Leu Glu Gly Lys Val Ala Asp Ser Leu Ser
 290 295 300
 Ser Ile Ser Ser Gln Ala Asp Arg Ile Tyr Leu Trp Glu Lys Phe Ser
 305 310 315 320
 Asn Tyr Lys Thr Ser Ala Asn Leu Thr Ala Thr Tyr Arg Lys Leu Glu
 325 330 335
 Glu Met Ala Lys Gln Val Thr Asn Pro Ser Ser Arg Tyr Tyr Gln Asp
 340 345 350
 Glu Thr Val Val Arg Thr Val Arg Asp Ser Met Glu Trp Met His Lys
 355 360 365
 His Val Tyr Asn Ser Glu Lys Ser Ile Val Gly Asn Trp Trp Asp Tyr
 370 375 380
 Glu Ile Gly Thr Pro Arg Ala Ile Asn Asn Thr Leu Ser Leu Met Lys
 385 390 395 400
 Glu Tyr Phe Ser Asp Glu Glu Ile Lys Lys Tyr Thr Asp Val Ile Glu
 405 410 415
 Lys Phe Val Pro Asp Pro Glu His Phe Arg Lys Thr Thr Asp Asn Pro
 420 425 430
 Phe Lys Ala Leu Gly Gly Asn Leu Val Asp Met Gly Arg Val Lys Val
 435 440 445
 Ile Ala Gly Leu Leu Arg Lys Asp Asp Gln Glu Ile Ser Ser Thr Ile

000266

450	455	460
Arg Ser Ile Glu Gln Val Phe Lys Leu Val Asp Gln Gly Glu Gly Phe 465 470 475 480		
Tyr Gln Asp Gly Ser Tyr Ile Asp His Thr Asn Val Ala Tyr Thr Gly 485 490 495		
Ala Tyr Gly Asn Val Leu Ile Asp Gly Leu Ser Gln Leu Leu Pro Val 500 505 510		
Ile Gln Lys Thr Lys Asn Pro Ile Asp Lys Asp Lys Met Gln Thr Met 515 520 525		
Tyr His Trp Ile Asp Lys Ser Phe Ala Pro Leu Leu Val Asn Gly Glu 530 535 540		
Leu Met Asp Met Ser Arg Gly Arg Ser Ile Ser Arg Ala Asn Ser Glu 545 550 555 560		
Gly His Val Ala Ala Val Glu Val Leu Arg Gly Ile His Arg Ile Ala 565 570 575		
Asp Met Ser Glu Gly Glu Thr Lys Gln Arg Leu Gln Ser Leu Val Lys 580 585 590		
Thr Ile Val Gln Ser Asp Ser Tyr Tyr Asp Val Phe Lys Asn Leu Lys 595 600 605		
Thr Tyr Lys Asp Ile Ser Leu Met Gln Ser Leu Leu Ser Asp Ala Gly 610 615 620		
Val Ala Ser Val 625		
<210> 41		
<211> 452		
<212> PRT		
<213> Streptococcus pneumoniae		
<220>		
<223> fragmento de spr0286		
<400> 41		
Ala Asn Ser Glu Gly His Val Ala Ala Val Glu Val Leu Arg Gly Ile 1 5 10 15		
His Arg Ile Ala Asp Met Ser Glu Gly Glu Thr Lys Gln Arg Leu Gln 20 25 30		
Ser Leu Val Lys Thr Ile Val Gln Ser Asp Ser Tyr Tyr Asp Val Phe 35 40 45		
Lys Asn Leu Lys Thr Tyr Lys Asp Ile Ser Leu Met Gln Ser Leu Leu 50 55 60		
Ser Asp Ala Gly Val Ala Ser Val Pro Arg Thr Ser Tyr Leu Ser Ala 65 70 75 80		
Phe Asn Lys Met Asp Lys Thr Ala Met Tyr Asn Ala Glu Lys Gly Phe 85 90 95		
Gly Phe Gly Leu Ser Leu Phe Ser Ser Arg Thr Leu Asn Tyr Glu His 100 105 110		

000257

Met	Asn	Lys	Glu	Asn	Lys	Arg	Gly	Trp	Tyr	Thr	Ser	Asp	Gly	Met	Phe	
	115						120					125				
Tyr	Leu	Tyr	Asn	Gly	Asp	Leu	Ser	His	Tyr	Ser	Asp	Gly	Tyr	Trp	Pro	
	130					135					140					
Thr	Val	Asn	Pro	Tyr	Lys	Met	Pro	Gly	Thr	Thr	Glu	Thr	Asp	Ala	Lys	
145					150					155					160	
Arg	Ala	Asp	Ser	Asp	Thr	Gly	Lys	Val	Leu	Pro	Ser	Ala	Phe	Val	Gly	
				165					170					175		
Thr	Ser	Lys	Leu	Asp	Asp	Ala	Asn	Ala	Thr	Ala	Thr	Met	Asp	Phe	Thr	
			180					185					190			
Asn	Trp	Asn	Gln	Thr	Leu	Thr	Ala	His	Lys	Ser	Trp	Phe	Met	Leu	Lys	
	195						200					205				
Asp	Lys	Ile	Ala	Phe	Leu	Gly	Ser	Asn	Ile	Gln	Asn	Thr	Ser	Thr	Asp	
	210					215					220					
Thr	Ala	Ala	Thr	Thr	Ile	Asp	Gln	Arg	Lys	Leu	Glu	Ser	Ser	Asn	Pro	
225					230					235					240	
Tyr	Lys	Val	Tyr	Val	Asn	Asp	Lys	Glu	Ala	Ser	Leu	Thr	Glu	Gln	Glu	
				245					250						255	
Lys	Asp	Tyr	Pro	Glu	Thr	Gln	Ser	Val	Phe	Leu	Glu	Ser	Ser	Asp	Ser	
			260					265						270		
Lys	Lys	Asn	Ile	Gly	Tyr	Phe	Phe	Phe	Lys	Lys	Ser	Ser	Ile	Ser	Met	
		275					280					285				
Ser	Lys	Ala	Leu	Gln	Lys	Gly	Ala	Trp	Lys	Asp	Ile	Asn	Glu	Gly	Gln	
	290					295					300					
Ser	Asp	Lys	Glu	Val	Glu	Asn	Glu	Phe	Leu	Thr	Ile	Ser	Gln	Ala	His	
305					310					315					320	
Lys	Gln	Asn	Gly	Asp	Ser	Tyr	Gly	Tyr	Met	Leu	Ile	Pro	Asn	Val	Asp	
				325					330					335		
Arg	Ala	Thr	Phe	Asn	Gln	Met	Ile	Lys	Glu	Leu	Glu	Ser	Ser	Leu	Ile	
			340					345						350		
Glu	Asn	Asn	Glu	Thr	Leu	Gln	Ser	Val	Tyr	Asp	Ala	Lys	Gln	Gly	Val	
		355					360					365				
Trp	Gly	Ile	Val	Lys	Tyr	Asp	Asp	Ser	Val	Ser	Thr	Ile	Ser	Asn	Gln	
	370					375					380					
Phe	Gln	Val	Leu	Lys	Arg	Gly	Val	Tyr	Thr	Ile	Arg	Lys	Glu	Gly	Asp	
385					390					395					400	
Glu	Tyr	Lys	Ile	Ala	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Glu	Thr	Gln	Glu	Ser	Ala	Pro	
				405				410						415		
Asp	Gln	Glu	Val	Phe	Lys	Lys	Leu	Glu	Gln	Ala	Ala	Gln	Pro	Gln	Val	
			420					425					430			
Gln	Asn	Ser	Lys	Glu	Lys	Glu	Lys	Ser	Glu	Glu	Glu	Lys	Asn	His	Ser	
		435					440					445				

000268

Asp Gln Lys Asn
450

<210> 42

<211> 2148

<212> PRT

<213> Streptococcus pneumoniae

<220>

<223> protein spr0565, que omite el péptido guía natural y
secuencias de reconocimiento de sortasa

<400> 42

Asp Glu Thr Leu Ile Thr His Thr Ala Glu Lys Pro Lys Glu Glu Lys
1 5 10 15

Met Ile Val Glu Glu Lys Ala Asp Lys Ala Leu Glu Thr Lys Asn Val
20 25 30

Val Glu Arg Thr Glu Gln Ser Glu Pro Ser Ser Thr Glu Ala Ile Ala
35 40 45

Ser Glu Lys Lys Glu Asp Glu Ala Val Thr Pro Lys Glu Glu Lys Val
50 55 60

Ser Ala Lys Pro Glu Glu Lys Ala Pro Arg Ile Glu Ser Gln Ala Ser
65 70 75 80

Ser Gln Glu Lys Pro Leu Lys Glu Asp Ala Lys Ala Val Thr Asn Glu
85 90 95

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

Trp Tyr Phe Lys Leu Asn Ala Asn Ser Lys Glu Ala Ile Lys Pro Asp
115 120 125

Ala Asp Val Ser Thr Trp Lys Lys Leu Asp Leu Pro Tyr Asp Trp Ser
130 135 140

Ile Phe Asn Asp Phe Asp His Glu Ser Pro Ala Gln Asn Glu Gly Gly
145 150 155 160

Gln Leu Asn Gly Gly Glu Ala Trp Tyr Arg Lys Thr Phe Lys Leu Asp
165 170 175

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

Met Asp Ser Gln Val Tyr Val Asn Gly Gln Leu Val Gly His Tyr Pro
195 200 205

Asn Gly Tyr Asn Gln Phe Ser Tyr Asp Ile Thr Lys Tyr Leu Tyr Lys
210 215 220

Asp Gly Arg Glu Asn Val Ile Ala Val His Ala Val Asn Lys Gln Pro
225 230 235 240

Ser Ser Arg Trp Tyr Ser Gly Ser Gly Ile Tyr Arg Asp Val Thr Leu
245 250 255

Gln Val Thr Asp Lys Val His Val Glu Lys Asn Gly Thr Thr Ile Leu
260 265 270

000269

000270

610				615				620							
Glu 625	Arg	Asn	Tyr	Glu	Gln 630	Ser	Asp	Tyr	Gly	Asn 635	Asp	Arg	Val	Gly	Trp 640
Gly	Lys	Thr	Ala	Thr 645	Ala	Ser	Trp	Thr	Phe 650	Asp	Arg	Asp	Asn	Ala	Gly 655
Tyr	Ala	Gly	Gln 660	Phe	Ile	Trp	Thr	Gly 665	Thr	Asp	Tyr	Ile	Gly 670	Glu	Pro
Thr	Pro	Trp 675	His	Asn	Gln	Asn 680	Gln	Thr	Pro	Val	Lys	Ser 685	Ser	Tyr	Phe
Gly	Ile 690	Val	Asp	Thr	Ala	Gly 695	Ile	Pro	Lys	His 700	Asp	Phe	Tyr	Leu	Tyr
Gln 705	Ser	Gln	Trp	Val	Ser 710	Val	Lys	Lys	Lys	Pro 715	Met	Val	His	Leu	Leu 720
Pro	His	Trp	Asn 725	Trp	Glu	Asn	Lys	Glu	Leu 730	Ala	Ser	Lys	Val	Ala 735	Asp
Ser	Glu	Gly	Lys 740	Ile	Pro	Val	Arg	Ala 745	Tyr	Ser	Asn	Ala	Ser 750	Ser	Val
Glu	Leu 755	Phe	Leu	Asn	Gly	Lys	Ser 760	Leu	Gly	Leu	Lys	Thr 765	Phe	Asn	Lys
Lys 770	Gln	Thr	Ser	Asp	Gly	Arg 775	Thr	Tyr	Gln	Glu	Gly 780	Ala	Asn	Ala	Asn
Glu 785	Leu	Tyr	Leu	Glu	Trp 790	Lys	Val	Ala	Tyr	Gln 795	Pro	Gly	Thr	Leu	Glu 800
Ala	Ile	Ala	Arg	Asp 805	Glu	Ser	Gly	Lys	Glu 810	Ile	Ala	Arg	Asp	Lys 815	Ile
Thr	Thr	Ala	Gly 820	Lys	Pro	Ala	Ala	Val 825	Arg	Leu	Ile	Lys	Glu 830	Asp	His
Ala	Ile 835	Ala	Ala	Asp	Gly	Lys	Asp 840	Leu	Thr	Tyr	Ile	Tyr 845	Tyr	Glu	Ile
Val 850	Asp	Ser	Gln	Gly	Asn 855	Val	Val	Pro	Thr	Ala	Asn 860	Asn	Leu	Val	Arg
Phe 865	Gln	Leu	His	Gly	Gln 870	Gly	Gln	Leu	Val	Gly 875	Val	Asp	Asn	Gly	Glu 880
Gln	Ala	Ser	Arg	Glu 885	Arg	Tyr	Lys	Ala	Gln 890	Ala	Asp	Gly	Ser	Trp 895	Ile
Arg	Lys	Ala	Phe 900	Asn	Gly	Lys	Gly	Val 905	Ala	Ile	Val	Lys	Ser 910	Thr	Glu
Gln	Ala	Gly 915	Lys	Phe	Thr	Leu	Thr 920	Ala	His	Ser	Asp	Leu 925	Leu	Lys	Ser
Asn 930	Gln	Val	Thr	Val	Phe	Thr 935	Gly	Lys	Lys	Glu	Gly 940	Gln	Glu	Lys	Thr
Val 945	Leu	Gly	Thr	Glu	Val 950	Pro	Lys	Val	Gln 955	Thr	Ile	Ile	Gly	Glu	Ala 960

000271

Pro	Glu	Met	Pro	Thr	Thr	Val	Pro	Phe	Val	Tyr	Ser	Asp	Gly	Ser	Arg	
				965					970						975	
Ala	Glu	Arg	Pro	Val	Thr	Trp	Ser	Leu	Val	Asp	Val	Ser	Lys	Pro	Gly	
			980					985					990			
Ile	Val	Thr	Val	Lys	Gly	Met	Ala	Asp	Gly	Arg	Glu	Val	Glu	Ala	Arg	
		995					1000					1005				
Val	Glu	Val	Ile	Ala	Leu	Lys	Ser	Glu	Leu	Pro	Val	Val	Lys	Arg	Ile	
	1010					1015					1020					
Ala	Pro	Asn	Thr	Asn	Leu	Asn	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Val	Ser	Tyr	Val	
1025					1030					1035					1040	
Leu	Thr	Asp	Gly	Ser	Val	Gln	Glu	Tyr	Glu	Val	Asp	Lys	Trp	Glu	Ile	
				1045					1050					1055		
Ala	Glu	Glu	Asp	Lys	Ala	Lys	Leu	Ala	Ile	Pro	Gly	Ser	Arg	Ile	Gln	
			1060					1065					1070			
Ala	Thr	Gly	Tyr	Leu	Glu	Gly	Gln	Pro	Ile	His	Ala	Thr	Leu	Val	Val	
		1075					1080						1085			
Glu	Glu	Gly	Asn	Pro	Ala	Ala	Pro	Val	Val	Pro	Thr	Val	Thr	Val	Gly	
	1090					1095					1100					
Gly	Glu	Ala	Val	Thr	Gly	Leu	Thr	Ser	Arg	Gln	Pro	Met	Gln	Tyr	Arg	
1105					1110					1115					1120	
Thr	Leu	Ser	Tyr	Gly	Ala	Gln	Leu	Pro	Glu	Val	Thr	Ala	Ser	Ala	Glu	
				1125					1130					1135		
Asn	Ala	Asp	Val	Thr	Val	Leu	Gln	Ala	Ser	Ala	Ala	Asn	Gly	Met	Arg	
			1140					1145					1150			
Ala	Ser	Ile	Phe	Ile	Gln	Pro	Lys	Asp	Gly	Gly	Pro	Leu	Gln	Thr	Tyr	
		1155					1160					1165				
Ala	Ile	Gln	Phe	Leu	Glu	Glu	Ala	Pro	Lys	Ile	Ala	His	Leu	Ser	Leu	
	1170					1175					1180					
Gln	Val	Glu	Lys	Ala	Asp	Ser	Leu	Lys	Glu	Asp	Gln	Thr	Val	Lys	Leu	
1185				1190					1195						1200	
Ser	Val	Arg	Ala	His	Tyr	Gln	Asp	Gly	Thr	Gln	Ala	Val	Leu	Pro	Ala	
				1205					1210					1215		
Asp	Lys	Val	Thr	Phe	Ser	Thr	Ser	Gly	Glu	Gly	Glu	Val	Ala	Ile	Arg	
			1220					1225					1230			
Lys	Gly	Met	Leu	Glu	Leu	His	Lys	Pro	Gly	Ala	Val	Thr	Leu	Asn	Ala	
	1235						1240					1245				
Glu	Tyr	Glu	Gly	Ala	Lys	Gly	Gln	Val	Glu	Leu	Thr	Ile	Gln	Ala	Asn	
	1250					1255					1260					
Thr	Glu	Lys	Lys	Ile	Ala	Gln	Ser	Ile	Arg	Pro	Val	Asn	Val	Val	Thr	
1265					1270					1275					1280	
Asp	Leu	His	Gln	Glu	Pro	Ser	Leu	Pro	Ala	Thr	Val	Thr	Val	Glu	Tyr	
			1285						1290					1295		

000272

Asp Lys Gly Phe Pro Lys Thr His Lys Val Thr Trp Gln Ala Ile Pro
 1300 1305 1310
 Lys Glu Lys Leu Asp Ser Tyr Gln Ile Phe Glu Val Leu Gly Lys Val
 1315 1320 1325
 Glu Gly Ile Asp Leu Glu Ala Arg Ala Lys Val Ser Val Glu Gly Ile
 1330 1335 1340
 Val Ser Val Glu Glu Val Ser Val Thr Thr Pro Ile Ala Glu Ala Pro
 1345 1350 1355 1360
 Gln Leu Pro Glu Ser Val Arg Thr Tyr Asp Ser Asn Gly His Val Ser
 1365 1370 1375
 Ser Ala Lys Val Ala Trp Asp Ala Ile Arg Pro Glu Gln Tyr Ala Lys
 1380 1385 1390
 Glu Gly Val Phe Thr Val Asn Gly Arg Leu Glu Gly Thr Gln Leu Thr
 1395 1400 1405
 Thr Lys Leu His Val Arg Val Ser Ala Gln Thr Glu Gln Gly Ala Asn
 1410 1415 1420
 Ile Ser Asp Gln Trp Thr Gly Ser Glu Leu Pro Leu Ala Phe Ala Ser
 1425 1430 1435 1440
 Asp Ser Asn Pro Ser Asp Pro Val Ser Asn Val Asn Asp Lys Leu Ile
 1445 1450 1455
 Ser Tyr Asn Asn Gln Pro Ala Asn Arg Trp Thr Asn Trp Asn Arg Ser
 1460 1465 1470
 Asn Pro Glu Ala Ser Val Gly Val Leu Phe Gly Asp Ser Gly Ile Leu
 1475 1480 1485
 Ser Lys Arg Ser Val Asp Asn Leu Ser Val Gly Phe His Glu Asp His
 1490 1495 1500
 Gly Val Gly Ala Pro Lys Ser Tyr Val Ile Glu Tyr Tyr Val Gly Lys
 1505 1510 1515 1520
 Thr Val Pro Thr Ala Pro Lys Asn Pro Ser Phe Val Gly Asn Glu Asp
 1525 1530 1535
 His Val Phe Asn Asp Ser Ala Asn Trp Lys Pro Val Thr Asn Leu Lys
 1540 1545 1550
 Ala Pro Ala Gln Leu Lys Ala Gly Glu Met Asn His Phe Ser Phe Asp
 1555 1560 1565
 Lys Val Glu Thr Tyr Ala Ile Arg Ile Arg Met Val Lys Ala Asp Asn
 1570 1575 1580
 Lys Arg Gly Thr Ser Ile Thr Glu Val Gln Ile Phe Ala Lys Gln Val
 1585 1590 1595 1600
 Ala Ala Ala Lys Gln Gly Gln Thr Arg Ile Gln Val Asp Gly Lys Asp
 1605 1610 1615
 Leu Ala Asn Phe Asn Pro Asp Leu Thr Asp Tyr Tyr Leu Glu Ser Val
 1620 1625 1630
 Asp Gly Lys Val Pro Ala Val Thr Ala Asn Val Ser Asn Asn Gly Leu

000273

1635				1640				1645			
Ala Thr Val Val Pro Ser Val Arg Glu Gly Glu Pro Val Arg Val Ile	1650	1655	1660								
Ala Lys Ala Glu Asn Gly Asp Ile Leu Gly Glu Tyr Arg Leu His Phe	1665	1670	1675								1680
Thr Lys Asp Lys Asn Leu Leu Ser His Lys Pro Val Ala Ala Val Lys		1685	1690								1695
Gln Ala Arg Leu Leu Gln Val Gly Gln Ala Leu Glu Leu Pro Thr Lys		1700	1705								1710
Val Pro Val Tyr Phe Thr Gly Lys Asp Gly Tyr Glu Thr Lys Asp Leu		1715	1720								1725
Thr Val Glu Trp Glu Glu Val Pro Ala Glu Asn Leu Thr Lys Ala Gly		1730	1735								1740
Gln Phe Thr Val Arg Gly Arg Val Leu Gly Ser Asn Leu Val Ala Glu		1745	1750								1760
Val Thr Val Arg Val Thr Asp Lys Leu Gly Glu Thr Leu Ser Asp Asn		1765	1770								1775
Pro Asn Tyr Asp Glu Asn Ser Asn Gln Ala Phe Ala Ser Ala Thr Asn		1780	1785								1790
Asp Ile Asp Lys Asn Ser His Asp Arg Val Asp Tyr Leu Asn Asp Gly		1795	1800								1805
Asp His Ser Glu Asn Arg Arg Trp Thr Asn Trp Ser Pro Thr Pro Ser		1810	1815								1820
Ser Asn Pro Glu Val Ser Ala Gly Val Ile Phe Arg Glu Asn Gly Lys		1825	1830								1840
Ile Val Glu Arg Thr Val Ala Gln Ala Lys Leu His Phe Phe Ala Asp		1845	1850								1855
Ser Gly Thr Asp Ala Pro Ser Lys Leu Val Leu Glu Arg Tyr Val Gly		1860	1865								1870
Pro Gly Phe Glu Val Pro Thr Tyr Tyr Ser Asn Tyr Gln Ala Tyr Glu		1875	1880								1885
Ser Gly His Pro Phe Asn Asn Pro Glu Asn Trp Glu Ala Val Pro Tyr		1890	1895								1900
Arg Ala Asp Lys Asp Ile Ala Ala Gly Asp Glu Ile Asn Val Thr Phe		1905	1910								1920
Lys Ala Val Lys Ala Lys Val Met Arg Trp Arg Met Glu Arg Lys Ala		1925	1930								1935
Asp Lys Ser Gly Val Ala Met Ile Glu Met Thr Phe Leu Ala Pro Ser		1940	1945								1950
Glu Leu Pro Gln Glu Ser Thr Gln Ser Lys Ile Leu Val Asp Gly Lys		1955	1960								1965
Glu Leu Ala Asp Phe Ala Glu Asn Arg Gln Asp Tyr Gln Ile Thr Tyr		1970	1975								1980

000274

Lys Gly Gln Arg Pro Lys Val Ser Val Glu Glu Asn Asn Gln Val Ala
1985 1990 1995 2000

Ser Thr Val Val Asp Ser Gly Glu Asp Ser Leu Pro Val Leu Val Arg
2005 2010 2015

Leu Val Ser Glu Ser Gly Lys Gln Val Lys Glu Tyr Arg Ile Gln Leu
2020 2025 2030

Thr Lys Glu Lys Pro Val Ser Ala Val Gln Glu Asp Leu Pro Lys Leu
2035 2040 2045

Glu Phe Val Glu Lys Asp Leu Ala Tyr Lys Thr Val Glu Lys Lys Asp
2050 2055 2060

Ser Thr Leu Tyr Leu Gly Glu Thr Arg Val Glu Gln Glu Gly Lys Val
2065 2070 2075 2080

Gly Lys Glu Arg Ile Phe Thr Val Ile Asn Pro Asp Gly Ser Lys Glu
2085 2090 2095

Glu Lys Leu Arg Glu Val Val Glu Val Pro Thr Asp Arg Ile Val Leu
2100 2105 2110

Val Gly Thr Lys Pro Val Ala Gln Glu Ala Lys Lys Pro Gln Val Ser
2115 2120 2125

Glu Lys Ala Asp Thr Lys Pro Ile Asp Ser Ser Glu Ala Asp Gln Thr
2130 2135 2140

Asn Lys Ala Gln
2145

<210> 43
<211> 1063
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> version acortada de spr0565

<400> 43
Asp Glu Thr Leu Ile Thr His Thr Ala Glu Lys Pro Lys Glu Glu Lys
1 5 10 15

Met Ile Val Glu Glu Lys Ala Asp Lys Ala Leu Glu Thr Lys Asn Val
20 25 30

Val Glu Arg Thr Glu Gln Ser Glu Pro Ser Ser Thr Glu Ala Ile Ala
35 40 45

Ser Glu Lys Lys Glu Asp Glu Ala Val Thr Pro Lys Glu Glu Lys Val
50 55 60

Ser Ala Lys Pro Glu Glu Lys Ala Pro Arg Ile Glu Ser Gln Ala Ser
65 70 75 80

Ser Gln Glu Lys Pro Leu Lys Glu Asp Ala Lys Ala Val Thr Asn Glu
85 90 95

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

000275

Trp Tyr Phe Lys Leu Asn Ala Asn Ser Lys Glu Ala Ile Lys Pro Asp
 115 120 125
 Ala Asp Val Ser Thr Trp Lys Lys Leu Asp Leu Pro Tyr Asp Trp Ser
 130 135 140
 Ile Phe Asn Asp Phe Asp His Glu Ser Pro Ala Gln Asn Glu Gly Gly
 145 150 155 160
 Gln Leu Asn Gly Gly Glu Ala Trp Tyr Arg Lys Thr Phe Lys Leu Asp
 165 170 175
 Glu Lys Asp Leu Lys Lys Asn Val Arg Leu Thr Phe Asp Gly Val Tyr
 180 185 190
 Met Asp Ser Gln Val Tyr Val Asn Gly Gln Leu Val Gly His Tyr Pro
 195 200 205
 Asn Gly Tyr Asn Gln Phe Ser Tyr Asp Ile Thr Lys Tyr Leu Tyr Lys
 210 215 220
 Asp Gly Arg Glu Asn Val Ile Ala Val His Ala Val Asn Lys Gln Pro
 225 230 235 240
 Ser Ser Arg Trp Tyr Ser Gly Ser Gly Ile Tyr Arg Asp Val Thr Leu
 245 250 255
 Gln Val Thr Asp Lys Val His Val Glu Lys Asn Gly Thr Thr Ile Leu
 260 265 270
 Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gln Gln His Gly Lys Val Glu Thr His Val
 275 280 285
 Thr Ser Lys Ile Val Asn Thr Asp Asp Lys Asp His Glu Leu Val Ala
 290 295 300
 Glu Tyr Gln Ile Val Glu Arg Gly Gly His Ala Val Thr Gly Leu Val
 305 310 315 320
 Arg Thr Ala Ser Arg Thr Leu Lys Ala His Glu Ser Thr Ser Leu Asp
 325 330 335
 Ala Ile Leu Glu Val Glu Arg Pro Lys Leu Trp Thr Val Leu Asn Asp
 340 345 350
 Lys Pro Ala Leu Tyr Glu Leu Ile Thr Arg Val Tyr Arg Asp Gly Gln
 355 360 365
 Leu Val Asp Ala Lys Lys Asp Leu Phe Gly Tyr Arg Tyr Tyr His Trp
 370 375 380
 Thr Pro Asn Glu Gly Phe Ser Leu Asn Gly Glu Arg Ile Lys Phe His
 385 390 395 400
 Gly Val Ser Leu His His Asp His Gly Ala Leu Gly Ala Glu Glu Asn
 405 410 415
 Tyr Lys Ala Glu Tyr Arg Arg Leu Lys Gln Met Lys Glu Met Gly Val
 420 425 430
 Asn Ser Ile Arg Thr Thr His Asn Pro Ala Ser Glu Gln Thr Leu Gln
 435 440 445
 Ile Ala Ala Glu Leu Gly Leu Leu Val Gln Glu Glu Ala Phe Asp Thr

000276

450					455					460					
Trp 465	Tyr	Gly	Gly	Lys	Lys 470	Pro	Tyr	Asp	Tyr	Gly 475	Arg	Phe	Phe	Glu	Lys 480
Asp	Ala	Thr	His	Pro 485	Glu	Ala	Arg	Lys	Gly 490	Glu	Lys	Trp	Ser	Asp	Phe 495
Asp	Leu	Arg	Thr 500	Met	Val	Glu	Arg	Gly 505	Lys	Asn	Asn	Pro	Ala	Ile	Phe 510
Met	Trp	Ser 515	Ile	Gly	Asn	Glu	Ile 520	Gly	Glu	Ala	Asn	Gly 525	Asp	Ala	His
Ser 530	Leu	Ala	Thr	Val	Lys	Arg 535	Leu	Val	Lys	Val	Ile 540	Lys	Asp	Val	Asp
Lys 545	Thr	Arg	Tyr	Val	Thr 550	Met	Gly	Ala	Asp	Lys 555	Phe	Arg	Phe	Gly	Asn 560
Gly	Ser	Gly	Gly	His 565	Glu	Lys	Ile	Ala	Asp 570	Glu	Leu	Asp	Ala	Val	Gly 575
Phe	Asn	Tyr	Ser 580	Glu	Asp	Asn	Tyr	Lys 585	Ala	Leu	Arg	Ala	Lys 590	His	Pro
Lys	Trp	Leu 595	Ile	Tyr	Gly	Ser	Glu 600	Thr	Ser	Ser	Ala	Thr 605	Arg	Thr	Arg
Gly 610	Ser	Tyr	Tyr	Arg	Pro	Glu 615	Arg	Glu	Leu	Lys	His 620	Ser	Asn	Gly	Pro
Glu 625	Arg	Asn	Tyr	Glu	Gln 630	Ser	Asp	Tyr	Gly	Asn 635	Asp	Arg	Val	Gly	Trp 640
Gly	Lys	Thr	Ala	Thr 645	Ala	Ser	Trp	Thr	Phe 650	Asp	Arg	Asp	Asn	Ala	Gly 655
Tyr	Ala	Gly	Gln 660	Phe	Ile	Trp	Thr	Gly 665	Thr	Asp	Tyr	Ile 670	Gly	Glu	Pro
Thr	Pro	Trp 675	His	Asn	Gln	Asn 680	Gln	Thr	Pro	Val	Lys 685	Ser	Ser	Tyr	Phe
Gly 690	Ile	Val	Asp	Thr	Ala	Gly 695	Ile	Pro	Lys	His 700	Asp	Phe	Tyr	Leu	Tyr
Gln 705	Ser	Gln	Trp	Val	Ser 710	Val	Lys	Lys	Lys	Pro 715	Met	Val	His	Leu	Leu 720
Pro	His	Trp	Asn	Trp 725	Glu	Asn	Lys	Glu	Leu 730	Ala	Ser	Lys	Val	Ala	Asp 735
Ser	Glu	Gly	Lys 740	Ile	Pro	Val	Arg	Ala 745	Tyr	Ser	Asn	Ala	Ser	Ser	Val 750
Glu	Leu	Phe 755	Leu	Asn	Gly	Lys	Ser 760	Leu	Gly	Leu	Lys	Thr 765	Phe	Asn	Lys
Lys 770	Gln	Thr	Ser	Asp	Gly	Arg 775	Thr	Tyr	Gln	Glu	Gly 780	Ala	Asn	Ala	Asn
Glu 785	Leu	Tyr	Leu	Glu	Trp 790	Lys	Val	Ala	Tyr	Gln 795	Pro	Gly	Thr	Leu	Glu 800

000277

Ala Ile Ala Arg Asp Glu Ser Gly Lys Glu Ile Ala Arg Asp Lys Ile
 805 810 815
 Thr Thr Ala Gly Lys Pro Ala Ala Val Arg Leu Ile Lys Glu Asp His
 820 825 830
 Ala Ile Ala Ala Asp Gly Lys Asp Leu Thr Tyr Ile Tyr Tyr Glu Ile
 835 840 845
 Val Asp Ser Gln Gly Asn Val Val Pro Thr Ala Asn Asn Leu Val Arg
 850 855 860
 Phe Gln Leu His Gly Gln Gly Gln Leu Val Gly Val Asp Asn Gly Glu
 865 870 875 880
 Gln Ala Ser Arg Glu Arg Tyr Lys Ala Gln Ala Asp Gly Ser Trp Ile
 885 890 895
 Arg Lys Ala Phe Asn Gly Lys Gly Val Ala Ile Val Lys Ser Thr Glu
 900 905 910
 Gln Ala Gly Lys Phe Thr Leu Thr Ala His Ser Asp Leu Leu Lys Ser
 915 920 925
 Asn Gln Val Thr Val Phe Thr Gly Lys Lys Glu Gly Gln Glu Lys Thr
 930 935 940
 Val Leu Gly Thr Glu Val Pro Lys Val Gln Thr Ile Ile Gly Glu Ala
 945 950 955 960
 Pro Glu Met Pro Thr Thr Val Pro Phe Val Tyr Ser Asp Gly Ser Arg
 965 970 975
 Ala Glu Arg Pro Val Thr Trp Ser Leu Val Asp Val Ser Lys Pro Gly
 980 985 990
 Ile Val Thr Val Lys Gly Met Ala Asp Gly Arg Glu Val Glu Ala Arg
 995 1000 1005
 Val Glu Val Ile Ala Leu Lys Ser Glu Leu Pro Val Val Lys Arg Ile
 1010 1015 1020
 Ala Pro Asn Thr Asn Leu Asn Ser Val Asp Lys Ser Val Ser Tyr Val
 1025 1030 1035 1040
 Leu Thr Asp Gly Ser Val Gln Glu Tyr Glu Val Asp Lys Trp Glu Ile
 1045 1050 1055
 Ala Glu Glu Asp Lys Ala Lys
 1060
 <210> 44
 <211> 1093
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae
 <220>
 <223> versión acortada de spr0565
 <400> 44
 Ile Ala Glu Glu Asp Lys Ala Lys Leu Ala Ile Pro Gly Ser Arg Ile
 1 5 10 15

000278

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

000279

355	360	365
Asn Ile Ser Asp Gln Trp Thr Gly Ser Glu Leu Pro Leu Ala Phe Ala 370 375 380		
Ser Asp Ser Asn Pro Ser Asp Pro Val Ser Asn Val Asn Asp Lys Leu 385 390 395 400		
Ile Ser Tyr Asn Asn Gln Pro Ala Asn Arg Trp Thr Asn Trp Asn Arg 405 410 415		
Ser Asn Pro Glu Ala Ser Val Gly Val Leu Phe Gly Asp Ser Gly Ile 420 425 430		
Leu Ser Lys Arg Ser Val Asp Asn Leu Ser Val Gly Phe His Glu Asp 435 440 445		
His Gly Val Gly Ala Pro Lys Ser Tyr Val Ile Glu Tyr Tyr Val Gly 450 455 460		
Lys Thr Val Pro Thr Ala Pro Lys Asn Pro Ser Phe Val Gly Asn Glu 465 470 475 480		
Asp His Val Phe Asn Asp Ser Ala Asn Trp Lys Pro Val Thr Asn Leu 485 490 495		
Lys Ala Pro Ala Gln Leu Lys Ala Gly Glu Met Asn His Phe Ser Phe 500 505 510		
Asp Lys Val Glu Thr Tyr Ala Ile Arg Ile Arg Met Val Lys Ala Asp 515 520 525		
Asn Lys Arg Gly Thr Ser Ile Thr Glu Val Gln Ile Phe Ala Lys Gln 530 535 540		
Val Ala Ala Ala Lys Gln Gly Gln Thr Arg Ile Gln Val Asp Gly Lys 545 550 555 560		
Asp Leu Ala Asn Phe Asn Pro Asp Leu Thr Asp Tyr Tyr Leu Glu Ser 565 570 575		
Val Asp Gly Lys Val Pro Ala Val Thr Ala Asn Val Ser Asn Asn Gly 580 585 590		
Leu Ala Thr Val Val Pro Ser Val Arg Glu Gly Glu Pro Val Arg Val 595 600 605		
Ile Ala Lys Ala Glu Asn Gly Asp Ile Leu Gly Glu Tyr Arg Leu His 610 615 620		
Phe Thr Lys Asp Lys Asn Leu Leu Ser His Lys Pro Val Ala Ala Val 625 630 635 640		
Lys Gln Ala Arg Leu Leu Gln Val Gly Gln Ala Leu Glu Leu Pro Thr 645 650 655		
Lys Val Pro Val Tyr Phe Thr Gly Lys Asp Gly Tyr Glu Thr Lys Asp 660 665 670		
Leu Thr Val Glu Trp Glu Glu Val Pro Ala Glu Asn Leu Thr Lys Ala 675 680 685		
Gly Gln Phe Thr Val Arg Gly Arg Val Leu Gly Ser Asn Leu Val Ala 690 695 700		

000280

Glu Val Thr Val Arg Val Thr Asp Lys Leu Gly Glu Thr Leu Ser Asp
 705 710 715 720
 Asn Pro Asn Tyr Asp Glu Asn Ser Asn Gln Ala Phe Ala Ser Ala Thr
 725 730 735
 Asn Asp Ile Asp Lys Asn Ser His Asp Arg Val Asp Tyr Leu Asn Asp
 740 745 750
 Gly Asp His Ser Glu Asn Arg Arg Trp Thr Asn Trp Ser Pro Thr Pro
 755 760 765
 Ser Ser Asn Pro Glu Val Ser Ala Gly Val Ile Phe Arg Glu Asn Gly
 770 775 780
 Lys Ile Val Glu Arg Thr Val Ala Gln Ala Lys Leu His Phe Phe Ala
 785 790 795 800
 Asp Ser Gly Thr Asp Ala Pro Ser Lys Leu Val Leu Glu Arg Tyr Val
 805 810 815
 Gly Pro Gly Phe Glu Val Pro Thr Tyr Tyr Ser Asn Tyr Gln Ala Tyr
 820 825 830
 Glu Ser Gly His Pro Phe Asn Asn Pro Glu Asn Trp Glu Ala Val Pro
 835 840 845
 Tyr Arg Ala Asp Lys Asp Ile Ala Ala Gly Asp Glu Ile Asn Val Thr
 850 855 860
 Phe Lys Ala Val Lys Ala Lys Val Met Arg Trp Arg Met Glu Arg Lys
 865 870 875 880
 Ala Asp Lys Ser Gly Val Ala Met Ile Glu Met Thr Phe Leu Ala Pro
 885 890 895
 Ser Glu Leu Pro Gln Glu Ser Thr Gln Ser Lys Ile Leu Val Asp Gly
 900 905 910
 Lys Glu Leu Ala Asp Phe Ala Glu Asn Arg Gln Asp Tyr Gln Ile Thr
 915 920 925
 Tyr Lys Gly Gln Arg Pro Lys Val Ser Val Glu Glu Asn Asn Gln Val
 930 935 940
 Ala Ser Thr Val Val Asp Ser Gly Glu Asp Ser Leu Pro Val Leu Val
 945 950 955 960
 Arg Leu Val Ser Glu Ser Gly Lys Gln Val Lys Glu Tyr Arg Ile Gln
 965 970 975
 Leu Thr Lys Glu Lys Pro Val Ser Ala Val Gln Glu Asp Leu Pro Lys
 980 985 990
 Leu Glu Phe Val Glu Lys Asp Leu Ala Tyr Lys Thr Val Glu Lys Lys
 995 1000 1005
 Asp Ser Thr Leu Tyr Leu Gly Glu Thr Arg Val Glu Gln Glu Gly Lys
 1010 1015 1020
 Val Gly Lys Glu Arg Ile Phe Thr Val Ile Asn Pro Asp Gly Ser Lys
 1025 1030 1035 1040

000281

Glu Glu Lys Leu Arg Glu Val Val Glu Val Pro Thr Asp Arg Ile Val
 1045 1050 1055

Leu Val Gly Thr Lys Pro Val Ala Gln Glu Ala Lys Lys Pro Gln Val
 1060 1065 1070

Ser Glu Lys Ala Asp Thr Lys Pro Ile Asp Ser Ser Glu Ala Asp Gln
 1075 1080 1085

Thr Asn Lys Ala Gln
 1090

<210> 45

<211> 2233

<212> PRT

<213> Streptococcus pneumoniae

<220>

<223> forma variante de spr0565

<400> 45

Met Gly Lys Gly His Trp Asn Arg Lys Arg Val Tyr Ser Ile Arg Lys
 1 5 10 15

Phe Ala Val Gly Ala Cys Ser Val Met Ile Gly Thr Cys Ala Val Leu
 20 25 30

Leu Gly Gly Asn Ile Ala Gly Glu Ser Val Val Tyr Ala Asp Glu Thr
 35 40 45

Leu Ile Thr His Thr Ala Glu Lys Pro Lys Glu Glu Lys Met Ile Val
 50 55 60

Glu Glu Lys Ala Asp Lys Ala Leu Glu Thr Lys Asn Ile Val Glu Arg
 65 70 75 80

Thr Glu Gln Ser Glu Pro Ser Ser Thr Glu Ala Ile Ala Ser Glu Lys
 85 90 95

Lys Glu Asp Glu Ala Val Thr Pro Lys Glu Glu Lys Val Ser Ala Lys
 100 105 110

Pro Glu Glu Lys Ala Pro Arg Ile Glu Ser Gln Ala Ser Asn Gln Glu
 115 120 125

Lys Pro Leu Lys Glu Asp Ala Lys Ala Val Thr Asn Glu Glu Val Asn
 130 135 140

Gln Met Ile Glu Asp Arg Lys Val Asp Phe Asn Gln Asn Trp Tyr Phe
 145 150 155 160

Lys Leu Asn Ala Asn Ser Lys Glu Ala Ile Lys Pro Asp Ala Asp Val
 165 170 175

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

Asp Phe Asp His Glu Ser Pro Ala Gln Asn Glu Gly Gly Gln Leu Asn
 195 200 205

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

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

000282

225		230		235		240
Gln Val Tyr Val	Asn Gly Gln Leu Val	Gly His Tyr Pro	Asn Gly Tyr			
	245	250	255			
Asn Gln Phe Ser	Tyr Asp Ile Thr	Lys Tyr Leu Gln	Lys Asp Gly Arg			
	260	265	270			
Glu Asn Val Ile	Ala Val His Ala	Val Asn Lys Gln	Pro Ser Ser Arg			
	275	280	285			
Trp Tyr Ser Gly	Ser Gly Ile Tyr	Arg Asp Val Thr	Leu Gln Val Thr			
	290	295	300			
Asp Lys Val His	Val Glu Lys Asn	Gly Thr Thr Ile	Leu Thr Pro Lys			
305	310	315	320			
Leu Glu Glu Gln	Gln His Gly Lys	Val Glu Thr His	Val Thr Ser Lys			
	325	330	335			
Ile Val Asn Thr	Asp Asp Lys Asp	His Glu Leu Val	Ala Glu Tyr Gln			
	340	345	350			
Ile Val Glu Arg	Gly Gly His Ala	Val Thr Gly Leu	Val Arg Thr Ala			
	355	360	365			
Ser Arg Thr Leu	Lys Ala His Glu	Ser Thr Ser Leu	Asp Ala Ile Leu			
	370	375	380			
Glu Val Glu Arg	Pro Lys Leu Trp	Thr Val Leu Asn	Asp Lys Pro Ala			
385	390	395	400			
Leu Tyr Glu Leu	Ile Thr Arg Val	Tyr Arg Asp Gly	Gln Leu Val Asp			
	405	410	415			
Ala Lys Lys Asp	Leu Phe Gly Tyr	Arg Tyr Tyr His	Trp Thr Pro Asn			
	420	425	430			
Glu Gly Phe Ser	Leu Asn Gly Glu	Arg Ile Lys Phe	His Gly Val Ser			
	435	440	445			
Leu His His Asp	His Gly Ala Leu	Gly Ala Glu Glu	Asn Tyr Lys Ala			
	450	455	460			
Glu Tyr Arg Arg	Leu Lys Gln Met	Lys Glu Met Gly	Val Asn Ser Ile			
465	470	475	480			
Arg Thr Thr His	Asn Pro Ala Ser	Glu Gln Thr Leu	Gln Ile Ala Ala			
	485	490	495			
Glu Leu Gly Leu	Leu Val Gln Glu	Glu Ala Phe Asp	Thr Trp Tyr Gly			
	500	505	510			
Gly Lys Lys Pro	Tyr Asp Tyr Gly	Arg Phe Phe Glu	Lys Asp Ala Thr			
	515	520	525			
His Pro Glu Ala	Arg Lys Gly Glu	Lys Trp Ser Asp	Phe Asp Leu Arg			
	530	535	540			
Thr Met Val Glu	Arg Gly Lys Asn	Asn Pro Ala Ile	Phe Met Trp Ser			
545	550	555	560			
Ile Gly Asn Glu	Ile Gly Glu Ala	Asn Gly Asp Ala	His Ser Leu Ala			
	565	570	575			

- 000283

Thr Val Lys Arg Leu Val Lys Val Ile Lys Asp Val Asp Lys Thr Arg
 580 585 590
 Tyr Val Thr Met Gly Ala Asp Lys Phe Arg Phe Gly Asn Gly Ser Gly
 595 600 605
 Gly His Glu Lys Ile Ala Asp Glu Leu Asp Ala Val Gly Phe Asn Tyr
 610 615 620
 Ser Glu Asp Asn Tyr Lys Ala Leu Arg Ala Lys His Pro Lys Trp Leu
 625 630 635 640
 Ile Tyr Gly Ser Glu Thr Ser Ser Ala Thr Arg Thr Arg Gly Ser Tyr
 645 650 655
 Tyr Arg Pro Glu Arg Glu Leu Lys His Ser Asn Gly Pro Glu Arg Asn
 660 665 670
 Tyr Glu Gln Ser Asp Tyr Gly Asn Asp Arg Val Gly Trp Gly Lys Thr
 675 680 685
 Ala Thr Ala Ser Trp Thr Phe Asp Arg Asp Asn Ala Gly Tyr Ala Gly
 690 695 700
 Gln Phe Ile Trp Thr Gly Thr Asp Tyr Ile Gly Glu Pro Thr Pro Trp
 705 710 715 720
 His Asn Gln Asn Gln Thr Pro Val Lys Ser Ser Tyr Phe Gly Ile Val
 725 730 735
 Asp Thr Ala Gly Ile Pro Lys His Asp Phe Tyr Leu Tyr Gln Ser Gln
 740 745 750
 Trp Val Ser Val Lys Lys Lys Pro Met Val His Leu Leu Pro His Trp
 755 760 765
 Asn Trp Glu Asn Lys Glu Leu Ala Ser Lys Val Ala Asp Ser Glu Gly
 770 775 780
 Lys Ile Pro Val Arg Ala Tyr Ser Asn Ala Ser Ser Val Glu Leu Phe
 785 790 795 800
 Leu Asn Gly Lys Ser Leu Gly Leu Lys Thr Phe Asn Lys Lys Gln Thr
 805 810 815
 Ser Asp Gly Arg Thr Tyr Gln Glu Gly Ala Asn Ala Asn Glu Leu Tyr
 820 825 830
 Leu Glu Trp Lys Val Ala Tyr Gln Pro Gly Thr Leu Glu Ala Ile Ala
 835 840 845
 Arg Asp Glu Ser Gly Lys Glu Ile Ala Arg Asp Lys Ile Thr Thr Ala
 850 855 860
 Gly Lys Pro Ala Ala Val Arg Leu Ile Lys Glu Asp His Ala Ile Ala
 865 870 875 880
 Ala Asp Gly Lys Asp Leu Thr Tyr Ile Tyr Tyr Glu Ile Val Asp Ser
 885 890 895
 Gln Gly Asn Val Val Pro Thr Ala Asn Asn Leu Val Arg Phe Gln Leu
 900 905 910

- 000284

His Gly Gln Gly Gln Leu Val Gly Val Asp Asn Gly Glu Gln Ala Ser
 915 920 925
 Arg Glu Arg Tyr Lys Ala Gln Ala Asp Gly Ser Trp Ile Arg Lys Ala
 930 935 940
 Phe Asn Gly Lys Gly Val Ala Ile Val Lys Ser Thr Glu Gln Ala Gly
 945 950 955 960
 Lys Phe Thr Leu Thr Ala His Ser Asp Leu Leu Lys Ser Asn Gln Val
 965 970 975
 Thr Val Phe Thr Gly Lys Lys Glu Gly Gln Glu Lys Thr Val Leu Gly
 980 985 990
 Thr Glu Val Pro Lys Val Gln Thr Ile Ile Gly Glu Ala Pro Glu Met
 995 1000 1005
 Pro Thr Thr Val Pro Phe Val Tyr Ser Asp Gly Ser Arg Ala Glu Arg
 1010 1015 1020
 Pro Val Thr Trp Ser Ser Val Asp Val Ser Lys Pro Gly Ile Val Thr
 1025 1030 1035 1040
 Val Lys Gly Met Ala Asp Gly Arg Glu Val Glu Ala Arg Val Glu Val
 1045 1050 1055
 Ile Ala Leu Lys Ser Glu Leu Pro Val Val Lys Arg Ile Ala Pro Asn
 1060 1065 1070
 Thr Asp Leu Asn Ser Val Asp Lys Ser Val Ser Tyr Val Leu Ile Asp
 1075 1080 1085
 Gly Ser Val Glu Glu Tyr Glu Val Asp Lys Trp Glu Ile Ala Glu Glu
 1090 1095 1100
 Asp Lys Ala Lys Leu Ala Ile Pro Gly Ser Arg Ile Gln Ala Thr Gly
 1105 1110 1115 1120
 Tyr Leu Glu Gly Gln Pro Ile His Ala Thr Leu Val Val Glu Glu Gly
 1125 1130 1135
 Asn Pro Ala Ala Pro Ala Val Pro Thr Val Thr Val Gly Gly Glu Ala
 1140 1145 1150
 Val Thr Gly Leu Thr Ser Gln Lys Pro Met Gln Tyr Arg Thr Leu Ala
 1155 1160 1165
 Tyr Gly Ala Lys Leu Pro Glu Val Thr Ala Ser Ala Lys Asn Ala Ala
 1170 1175 1180
 Val Thr Val Leu Gln Ala Ser Ala Ala Asn Gly Met Arg Ala Ser Ile
 1185 1190 1195 1200
 Phe Ile Gln Pro Lys Asp Gly Gly Pro Leu Gln Thr Tyr Ala Ile Gln
 1205 1210 1215
 Phe Leu Glu Glu Ala Pro Lys Ile Ala His Leu Ser Leu Gln Val Glu
 1220 1225 1230
 Lys Ala Asp Ser Leu Lys Glu Asp Gln Thr Val Lys Leu Ser Val Arg
 1235 1240 1245
 Ala His Tyr Gln Asp Gly Thr Gln Ala Val Leu Pro Ala Asp Lys Val

000285

1250	1255	1260
Thr Phe Ser Thr Ser Gly Glu Gly Glu Val Ala Ile Arg Lys Gly Met 1265	1270	1275 1280
Leu Glu Leu His Lys Pro Gly Ala Val Thr Leu Asn Ala Glu Tyr Glu 1285	1290	1295
Gly Ala Lys Asp Gln Val Glu Leu Thr Ile Gln Ala Asn Thr Glu Lys 1300	1305	1310
Lys Ile Ala Gln Ser Ile Arg Pro Val Asn Val Val Thr Asp Leu His 1315	1320	1325
Gln Glu Pro Ser Leu Pro Ala Thr Val Thr Val Glu Tyr Asp Lys Gly 1330	1335	1340
Phe Pro Lys Thr His Lys Val Thr Trp Gln Ala Ile Pro Lys Glu Lys 1345	1350	1355 1360
Leu Asp Ser Tyr Gln Thr Phe Glu Val Leu Gly Lys Val Glu Gly Ile 1365	1370	1375
Asp Leu Glu Ala Arg Ala Lys Val Ser Val Glu Gly Ile Val Ser Val 1380	1385	1390
Glu Glu Val Ser Val Thr Thr Pro Ile Ala Glu Ala Pro Gln Leu Pro 1395	1400	1405
Glu Ser Val Arg Thr Tyr Asp Ser Asn Gly His Val Ser Ser Ala Lys 1410	1415	1420
Val Ala Trp Asp Ala Ile Arg Pro Glu Gln Tyr Ala Lys Glu Gly Val 1425	1430	1435 1440
Phe Thr Val Asn Gly Arg Leu Glu Gly Thr Gln Leu Thr Thr Lys Leu 1445	1450	1455
His Val Arg Val Ser Ala Gln Thr Glu Gln Gly Ala Asn Ile Ser Asp 1460	1465	1470
Gln Trp Thr Gly Ser Glu Leu Pro Leu Ala Phe Ala Ser Asp Ser Asn 1475	1480	1485
Pro Ser Asp Pro Val Ser Asn Val Asn Asp Lys Leu Ile Ser Tyr Asn 1490	1495	1500
Asn Gln Pro Ala Asn Arg Trp Thr Asn Trp Asn Arg Thr Asn Pro Glu 1505	1510	1515 1520
Ala Ser Val Gly Val Leu Phe Gly Asp Ser Gly Ile Leu Ser Lys Arg 1525	1530	1535
Ser Val Asp Asn Leu Ser Val Gly Phe His Glu Asp His Gly Val Gly 1540	1545	1550
Val Pro Lys Ser Tyr Val Ile Glu Tyr Tyr Val Gly Lys Thr Val Pro 1555	1560	1565
Thr Ala Pro Lys Asn Pro Ser Phe Val Gly Asn Glu Asp His Val Phe 1570	1575	1580
Asn Asp Ser Ala Asn Trp Lys Pro Val Thr Asn Leu Lys Ala Pro Ala 1585	1590	1595 1600

- 000286

Gln Leu Lys Ala Gly Glu Met Asn His Phe Ser Phe Asp Lys Val Glu
 1605 1610 1615
 Thr Tyr Ala Val Arg Ile Arg Met Val Lys Ala Asp Asn Lys Arg Gly
 1620 1625 1630
 Thr Ser Ile Thr Glu Val Gln Ile Phe Ala Lys Gln Val Ala Ala Ala
 1635 1640 1645
 Lys Gln Gly Gln Thr Arg Ile Gln Val Asp Gly Lys Asp Leu Ala Asn
 1650 1655 1660
 Phe Asn Pro Asp Leu Thr Asp Tyr Tyr Leu Glu Ser Val Asp Gly Lys
 1665 1670 1675 1680
 Val Pro Ala Val Thr Ala Ser Val Ser Asn Asn Gly Leu Ala Thr Val
 1685 1690 1695
 Val Pro Ser Val Arg Glu Gly Glu Pro Val Arg Val Ile Ala Lys Ala
 1700 1705 1710
 Glu Asn Gly Asp Ile Leu Gly Glu Tyr Arg Leu His Phe Thr Lys Asp
 1715 1720 1725
 Lys Ser Leu Leu Ser His Lys Pro Val Ala Ala Val Lys Gln Ala Arg
 1730 1735 1740
 Leu Leu Gln Val Gly Gln Ala Leu Glu Leu Pro Thr Lys Val Pro Val
 1745 1750 1755 1760
 Tyr Phe Thr Gly Lys Asp Gly Tyr Glu Thr Lys Asp Leu Thr Val Glu
 1765 1770 1775
 Trp Glu Glu Val Pro Ala Glu Asn Leu Thr Lys Ala Gly Gln Phe Thr
 1780 1785 1790
 Val Arg Gly Arg Val Leu Gly Ser Asn Leu Val Ala Glu Ile Thr Val
 1795 1800 1805
 Arg Val Thr Asp Lys Leu Gly Glu Thr Leu Ser Asp Asn Pro Asn Tyr
 1810 1815 1820
 Asp Glu Asn Ser Asn Gln Ala Phe Ala Ser Ala Thr Asn Asp Ile Asp
 1825 1830 1835 1840
 Lys Asn Ser His Asp Arg Val Asp Tyr Leu Asn Asp Gly Asp His Ser
 1845 1850 1855
 Glu Asn Arg Arg Trp Thr Asn Trp Ser Pro Thr Pro Ser Ser Asn Pro
 1860 1865 1870
 Glu Val Ser Ala Gly Val Ile Phe Arg Glu Asn Gly Lys Ile Val Glu
 1875 1880 1885
 Arg Thr Val Thr Gln Gly Lys Val Gln Phe Phe Ala Asp Ser Gly Thr
 1890 1895 1900
 Asp Ala Pro Ser Lys Leu Val Leu Glu Arg Tyr Val Gly Pro Glu Phe
 1905 1910 1915 1920
 Glu Val Pro Thr Tyr Tyr Ser Asn Tyr Gln Ala Tyr Asp Ala Asp His
 1925 1930 1935

000287

Pro Phe Asn Asn Pro Glu Asn Trp Glu Ala Val Pro Tyr Arg Ala Asp
 1940 1945 1950
 Lys Asp Ile Ala Ala Gly Asp Glu Ile Asn Val Thr Phe Lys Ala Ile
 1955 1960 1965
 Lys Ala Lys Ala Met Arg Trp Arg Met Glu Arg Lys Ala Asp Lys Ser
 1970 1975 1980
 Gly Val Ala Met Ile Glu Met Thr Phe Leu Ala Pro Ser Glu Leu Pro
 1985 1990 1995 2000
 Gln Glu Ser Thr Gln Ser Lys Ile Leu Val Asp Gly Lys Glu Leu Ala
 2005 2010 2015
 Asp Phe Ala Glu Asn Arg Gln Asp Tyr Gln Ile Thr Tyr Lys Gly Gln
 2020 2025 2030
 Arg Pro Lys Val Ser Val Glu Glu Asn Asn Gln Val Ala Ser Thr Val
 2035 2040 2045
 Val Asp Ser Gly Glu Asp Ser Phe Pro Val Leu Val Arg Leu Val Ser
 2050 2055 2060
 Glu Ser Gly Lys Gln Val Lys Glu Tyr Arg Ile His Leu Thr Lys Glu
 2065 2070 2075 2080
 Lys Pro Val Ser Glu Lys Thr Val Ala Ala Val Gln Glu Asp Leu Pro
 2085 2090 2095
 Lys Ile Glu Phe Val Glu Lys Asp Leu Ala Tyr Lys Thr Val Glu Lys
 2100 2105 2110
 Lys Asp Ser Thr Leu Tyr Leu Gly Glu Thr Arg Val Glu Gln Glu Gly
 2115 2120 2125
 Lys Val Gly Lys Glu Arg Ile Phe Thr Ala Ile Asn Pro Asp Gly Ser
 2130 2135 2140
 Lys Glu Glu Lys Leu Arg Glu Val Val Glu Val Pro Thr Asp Arg Ile
 2145 2150 2155 2160
 Val Leu Val Gly Thr Lys Pro Val Ala Gln Glu Ala Lys Lys Pro Gln
 2165 2170 2175
 Val Ser Glu Lys Ala Asp Thr Lys Pro Ile Asp Ser Ser Glu Ala Ser
 2180 2185 2190
 Gln Thr Asn Lys Ala Gln Leu Pro Ser Thr Gly Ser Ala Ala Ser Gln
 2195 2200 2205
 Ala Ala Val Ala Ala Gly Leu Thr Leu Leu Gly Leu Ser Ala Gly Leu
 2210 2215 2220
 Val Val Thr Lys Lys Lys Glu Asp
 2225 2230

<210> 46
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae

<220>
 <223> Fragmento de SEQ ID NO: 26 que omite la secuencia

000288

peptídica guía natural

<400> 46
 Ala Leu Ile Phe Asn Thr Gln Ile Arg Asn Ile Phe Ile Val Trp Asn
 1 5 10 15
 Thr Asn Lys Tyr Gln Val Ser Gln Val Ser Lys Glu Lys Leu Glu Glu
 20 25 30
 Asn Gln Asp Thr Glu Gly Asn Phe Asp Phe Asp Ser Val Lys Ala Ile
 35 40 45
 Ser Ser Glu Ala Val Leu Thr Ser Gln Trp Asp Ala Gln Lys Leu Pro
 50 55 60
 Val Ile Gly Gly Ile Ala Ile Pro Glu Leu Glu Met Asn Leu Pro Ile
 65 70 75 80
 Phe Lys Gly Leu Asp Asn Val Asn Leu Phe Tyr Gly Ala Gly Thr Met
 85 90 95
 Lys Arg Glu Gln Val Met Gly Glu Gly Asn Tyr Ser Leu Ala Ser His
 100 105 110
 His Ile Phe Gly Val Asp Asn Ala Asn Lys Met Leu Phe Ser Pro Leu
 115 120 125
 Asp Asn Ala Lys Asn Gly Met Lys Ile Tyr Leu Thr Asp Lys Asn Lys
 130 135 140
 Val Tyr Thr Tyr Glu Ile Arg Glu Val Lys Arg Val Thr Pro Asp Arg
 145 150 155 160
 Val Asp Glu Val Asp Asp Arg Asp Gly Val Asn Glu Ile Thr Leu Val
 165 170 175
 Thr Cys Glu Asp Leu Ala Ala Thr Glu Arg Ile Ile Val Lys Gly Asp
 180 185 190
 Leu Lys Glu Thr Lys Asp Tyr Ser Gln Thr Ser Asp Glu Ile Leu Thr
 195 200 205
 Ala Phe Asn Gln Pro Tyr Lys Gln Phe Tyr
 210 215

<210> 47
 <211> 165
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae

<220>
 <223> spr1345

<400> 47
 Val Pro Lys Thr Ala Thr Ser Thr Glu Thr Lys Thr Ile Thr Arg Ile
 1 5 10 15
 Ile His Tyr Val Asp Lys Val Thr Asn Gln Asn Val Lys Glu Asp Val
 20 25 30
 Val Gln Pro Val Thr Leu Ser Arg Thr Lys Thr Glu Asn Lys Val Thr
 35 40 45
 Gly Val Val Thr Tyr Gly Glu Trp Thr Thr Gly Asn Trp Asp Glu Val

000289

50	55	60
Ile Ser Gly Lys Ile Asp Lys Tyr Lys Asp Pro Asp Ile Pro Thr Val 65 70 75 80		
Glu Ser Gln Glu Val Thr Ser Asp Ser Ser Asp Lys Glu Ile Thr Val 85 90 95		
Arg Tyr Asp Arg Leu Ser Thr Pro Glu Lys Pro Ile Pro Gln Pro Asn 100 105 110		
Pro Glu His Pro Ser Val Pro Thr Pro Asn Pro Glu Leu Pro Asn Gln 115 120 125		
Glu Thr Pro Thr Pro Asp Lys Pro Thr Pro Glu Pro Gly Thr Pro Lys 130 135 140		
Thr Glu Thr Pro Val Asn Pro Asp Pro Glu Val Pro Thr Tyr Glu Thr 145 150 155 160		
Gly Lys Arg Glu Glu 165		

<210> 48
 <211> 680
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae

<220>
 <223> Fragmento de SEQ ID NO: 30 que omite la secuencia
 peptídica guía natural

<400> 48
Ala Ser Asp Gly Thr Trp Gln Gly Lys Gln Tyr Leu Lys Glu Asp Gly 1 5 10 15
Ser Gln Ala Ala Asn Glu Trp Val Phe Asp Thr His Tyr Gln Ser Trp 20 25 30
Phe Tyr Ile Lys Ala Asp Ala Asn Tyr Ala Glu Asn Glu Trp Leu Lys 35 40 45
Gln Gly Asp Asp Tyr Phe Tyr Leu Lys Ser Gly Gly Tyr Met Ala Lys 50 55 60
Ser Glu Trp Val Glu Asp Lys Gly Ala Phe Tyr Tyr Leu Asp Gln Asp 65 70 75 80
Gly Lys Met Lys Arg Asn Ala Trp Val Gly Thr Ser Tyr Val Gly Ala 85 90 95
Thr Gly Ala Lys Val Ile Glu Asp Trp Val Tyr Asp Ser Gln Tyr Asp 100 105 110
Ala Trp Phe Tyr Ile Lys Ala Asp Gly Gln His Ala Glu Lys Glu Trp 115 120 125
Leu Gln Ile Lys Gly Lys Asp Tyr Tyr Phe Lys Ser Gly Gly Tyr Leu 130 135 140
Leu Thr Ser Gln Trp Ile Asn Gln Ala Tyr Val Asn Ala Ser Gly Ala 145 150 155 160
Lys Val Gln Gln Gly Trp Leu Phe Asp Lys Gln Tyr Gln Ser Trp Phe

000290

165										170					175				
Tyr	Ile	Lys	Glu	Asn	Gly	Asn	Tyr	Ala	Asp	Lys	Glu	Trp	Ile	Phe	Glu				
			180					185					190						
Asn	Gly	His	Tyr	Tyr	Tyr	Leu	Lys	Ser	Gly	Gly	Tyr	Met	Ala	Ala	Asn				
		195					200					205							
Glu	Trp	Ile	Trp	Asp	Lys	Glu	Ser	Trp	Phe	Tyr	Leu	Lys	Phe	Asp	Gly				
	210					215					220								
Lys	Ile	Ala	Glu	Lys	Glu	Trp	Val	Tyr	Asp	Ser	His	Ser	Gln	Ala	Trp				
225					230					235					240				
Tyr	Tyr	Phe	Lys	Ser	Gly	Gly	Tyr	Met	Ala	Ala	Asn	Glu	Trp	Ile	Trp				
				245					250					255					
Asp	Lys	Glu	Ser	Trp	Phe	Tyr	Leu	Lys	Phe	Asp	Gly	Lys	Met	Ala	Glu				
			260					265					270						
Lys	Glu	Trp	Val	Tyr	Asp	Ser	His	Ser	Gln	Ala	Trp	Tyr	Tyr	Phe	Lys				
		275					280					285							
Ser	Gly	Gly	Tyr	Met	Thr	Ala	Asn	Glu	Trp	Ile	Trp	Asp	Lys	Glu	Ser				
	290					295					300								
Trp	Phe	Tyr	Leu	Lys	Ser	Asp	Gly	Lys	Ile	Ala	Glu	Lys	Glu	Trp	Val				
305					310					315					320				
Tyr	Asp	Ser	His	Ser	Gln	Ala	Trp	Tyr	Tyr	Phe	Lys	Ser	Gly	Gly	Tyr				
				325					330					335					
Met	Thr	Ala	Asn	Glu	Trp	Ile	Trp	Asp	Lys	Glu	Ser	Trp	Phe	Tyr	Leu				
			340					345					350						
Lys	Ser	Asp	Gly	Lys	Met	Ala	Glu	Lys	Glu	Trp	Val	Tyr	Asp	Ser	His				
		355					360					365							
Ser	Gln	Ala	Trp	Tyr	Tyr	Phe	Lys	Ser	Gly	Gly	Tyr	Met	Ala	Lys	Asn				
	370					375					380								
Glu	Thr	Val	Asp	Gly	Tyr	Gln	Leu	Gly	Ser	Asp	Gly	Lys	Trp	Leu	Gly				
385					390					395					400				
Gly	Lys	Ala	Thr	Asn	Lys	Asn	Ala	Ala	Tyr	Tyr	Gln	Val	Val	Pro	Val				
				405					410					415					
Thr	Ala	Asn	Val	Tyr	Asp	Ser	Asp	Gly	Glu	Lys	Leu	Ser	Tyr	Ile	Ser				
			420					425						430					
Gln	Gly	Ser	Val	Val	Trp	Leu	Asp	Lys	Asp	Arg	Lys	Ser	Asp	Asp	Lys				
		435					440					445							
Arg	Leu	Ala	Ile	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Ser	Gly	Tyr	Met	Lys	Thr	Glu				
	450					455					460								
Asp	Leu	Gln	Ala	Leu	Asp	Ala	Ser	Lys	Asp	Phe	Ile	Pro	Tyr	Tyr	Glu				
465					470					475					480				
Ser	Asp	Gly	His	Arg	Phe	Tyr	His	Tyr	Val	Ala	Gln	Asn	Ala	Ser	Ile				
				485					490					495					
Pro	Val	Ala	Ser	His	Leu	Ser	Asp	Met	Glu	Val	Gly	Lys	Lys	Tyr	Tyr				
			500					505					510						

. 000291

Ser Ala Asp Gly Leu His Phe Asp Gly Phe Lys Leu Glu Asn Pro Phe
515 520 525

Leu Phe Lys Asp Leu Thr Glu Ala Thr Asn Tyr Ser Ala Glu Glu Leu
530 535 540

Asp Lys Val Phe Ser Leu Leu Asn Ile Asn Asn Ser Leu Leu Glu Asn
545 550 555 560

Lys Gly Ala Thr Phe Lys Glu Ala Glu Glu His Tyr His Ile Asn Ala
565 570 575

Leu Tyr Leu Leu Ala His Ser Ala Leu Glu Ser Asn Trp Gly Arg Ser
580 585 590

Lys Ile Ala Lys Asp Lys Asn Asn Phe Phe Gly Ile Thr Ala Tyr Asp
595 600 605

Thr Thr Pro Tyr Leu Ser Ala Lys Thr Phe Asp Asp Val Asp Lys Gly
610 615 620

Ile Leu Gly Ala Thr Lys Trp Ile Lys Glu Asn Tyr Ile Asp Arg Gly
625 630 635 640

Arg Thr Phe Leu Gly Asn Lys Ala Ser Gly Met Asn Val Glu Tyr Ala
645 650 655

Ser Asp Pro Tyr Trp Gly Glu Lys Ile Ala Ser Val Met Met Lys Ile
660 665 670

Asn Glu Lys Leu Gly Gly Lys Asp
675 680

<210> 49

<211> 469

<212> PRT

<213> Streptococcus pneumoniae

<220>

<223> Fragmento de SEQ ID NO: 31, que omite la secuencia
peptídica guía natural

<400> 49

Ala Asn Glu Thr Glu Val Ala Lys Thr Ser Gln Asp Thr Thr Thr Ala
1 5 10 15

Ser Ser Ser Ser Glu Gln Asn Gln Ser Ser Asn Lys Thr Gln Thr Ser
20 25 30

Ala Glu Val Gln Thr Asn Ala Ala Ala Tyr Trp Asp Gly Asp Tyr Tyr
35 40 45

Val Lys Asp Asp Gly Ser Lys Ala Gln Ser Glu Trp Ile Phe Asp Asn
50 55 60

Tyr Tyr Lys Ala Trp Phe Tyr Ile Asn Ser Asp Gly Arg Tyr Ser Gln
65 70 75 80

Asn Glu Trp His Gly Asn Tyr Tyr Leu Lys Ser Gly Gly Tyr Met Ala
85 90 95

Gln Asn Glu Trp Ile Tyr Asp Ser Asn Tyr Lys Ser Trp Phe Tyr Leu
100 105 110

000292

Lys	Ser	Asp	Gly	Ala	Tyr	Ala	His	Gln	Glu	Trp	Gln	Leu	Ile	Gly	Asn		
		115					120					125					
Lys	Trp	Tyr	Tyr	Phe	Lys	Lys	Trp	Gly	Tyr	Met	Ala	Lys	Ser	Gln	Trp		
	130					135					140						
Gln	Gly	Ser	Tyr	Phe	Leu	Asn	Gly	Gln	Gly	Ala	Met	Ile	Gln	Asn	Glu		
145					150					155					160		
Trp	Leu	Tyr	Asp	Pro	Ala	Tyr	Ser	Ala	Tyr	Phe	Tyr	Leu	Lys	Ser	Asp		
				165					170					175			
Gly	Thr	Tyr	Ala	Asn	Gln	Glu	Trp	Gln	Lys	Val	Gly	Gly	Lys	Trp	Tyr		
			180					185					190				
Tyr	Phe	Lys	Lys	Trp	Gly	Tyr	Met	Ala	Arg	Asn	Glu	Trp	Gln	Gly	Asn		
		195					200					205					
Tyr	Tyr	Leu	Thr	Gly	Ser	Gly	Ala	Met	Ala	Thr	Asp	Glu	Val	Ile	Met		
	210					215					220						
Asp	Gly	Ala	Arg	Tyr	Ile	Phe	Ala	Ala	Ser	Gly	Glu	Leu	Lys	Glu	Lys		
225					230					235					240		
Lys	Asp	Leu	Asn	Val	Gly	Trp	Val	His	Arg	Asp	Gly	Lys	Arg	Tyr	Phe		
				245					250					255			
Phe	Asn	Asn	Arg	Glu	Glu	Gln	Val	Gly	Thr	Glu	His	Ala	Lys	Lys	Ile		
			260					265					270				
Ile	Asp	Ile	Ser	Glu	His	Asn	Gly	Arg	Ile	Asn	Asp	Trp	Lys	Lys	Val		
		275					280					285					
Ile	Asp	Glu	Asn	Lys	Val	Asp	Gly	Val	Ile	Val	Arg	Leu	Gly	Tyr	Ser		
	290					295					300						
Gly	Lys	Glu	Asp	Lys	Glu	Leu	Ala	His	Asn	Ile	Lys	Glu	Leu	Asn	Arg		
305					310					315					320		
Leu	Gly	Ile	Pro	Tyr	Gly	Val	Tyr	Leu	Tyr	Thr	Tyr	Ala	Glu	Asn	Glu		
				325					330					335			
Thr	Asp	Ala	Glu	Asn	Asp	Ala	Lys	Gln	Thr	Ile	Glu	Leu	Ile	Lys	Lys		
			340					345					350				
Tyr	Asn	Met	Asn	Leu	Ser	Tyr	Pro	Ile	Tyr	Tyr	Asp	Val	Glu	Asn	Trp		
		355					360					365					
Glu	Tyr	Val	Asn	Lys	Ser	Lys	Arg	Ala	Pro	Ser	Asp	Thr	Asp	Thr	Trp		
	370					375					380						
Val	Lys	Ile	Ile	Asn	Lys	Tyr	Met	Asp	Thr	Met	Lys	Gln	Ala	Gly	Tyr		
385					390					395					400		
Gln	Asn	Val	Tyr	Val	Tyr	Ser	Tyr	Arg	Ser	Leu	Leu	Gln	Thr	Arg	Leu		
				405					410					415			
Lys	His	Pro	Asp	Ile	Leu	Lys	His	Val	Asn	Trp	Val	Ala	Ala	Tyr	Thr		
			420					425					430				
Asn	Ala	Leu	Glu	Trp	Glu	Asn	Pro	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Glu	Lys	Gly	Trp		
		435					440					445					

000293

Gln Tyr Thr Ser Ser Glu Tyr Met Lys Gly Ile Gln Gly Arg Val Asp
 450 455 460

Val Ser Val Trp Tyr
 465

<210> 50

<211> 471

<212> PRT

<213> Streptococcus pneumoniae

<220>

<223> SEQ ID NO: 32, que incluye la mutación Pro325 a Leu

<400> 50

Met Ala Asn Lys Ala Val Asn Asp Phe Ile Leu Ala Met Asn Tyr Asp
 1 5 10 15

Lys Lys Lys Leu Leu Thr His Gln Gly Glu Ser Ile Glu Asn Arg Phe
 20 25 30

Ile Lys Glu Gly Asn Gln Leu Pro Asp Glu Phe Val Val Ile Glu Arg
 35 40 45

Lys Lys Arg Ser Leu Ser Thr Asn Thr Ser Asp Ile Ser Val Thr Ala
 50 55 60

Thr Asn Asp Ser Arg Leu Tyr Pro Gly Ala Leu Leu Val Val Asp Glu
 65 70 75 80

Thr Leu Leu Glu Asn Asn Pro Thr Leu Leu Ala Val Asp Arg Ala Pro
 85 90 95

Met Thr Tyr Ser Ile Asp Leu Pro Gly Leu Ala Ser Ser Asp Ser Phe
 100 105 110

Leu Gln Val Glu Asp Pro Ser Asn Ser Ser Val Arg Gly Ala Val Asn
 115 120 125

Asp Leu Leu Ala Lys Trp His Gln Asp Tyr Gly Gln Val Asn Asn Val
 130 135 140

Pro Ala Arg Met Gln Tyr Glu Lys Ile Thr Ala His Ser Met Glu Gln
 145 150 155 160

Leu Lys Val Lys Phe Gly Ser Asp Phe Glu Lys Thr Gly Asn Ser Leu
 165 170 175

Asp Ile Asp Phe Asn Ser Val His Ser Gly Glu Lys Gln Ile Gln Ile
 180 185 190

Val Asn Phe Lys Gln Ile Tyr Tyr Thr Val Ser Val Asp Ala Val Lys
 195 200 205

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

Gln Arg Gly Ile Ser Ala Glu Arg Pro Leu Val Tyr Ile Ser Ser Val
 225 230 235 240

Ala Tyr Gly Arg Gln Val Tyr Leu Lys Leu Glu Thr Thr Ser Lys Ser
 245 250 255

Asp Glu Val Glu Ala Ala Phe Glu Ala Leu Ile Lys Gly Val Lys Val

260										265					270				
Ala	Pro	Gln	Thr	Glu	Trp	Lys	Gln	Ile	Leu	Asp	Asn	Thr	Glu	Val	Lys				
		275					280					285							
Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Gly	Asp	Pro	Ser	Ser	Gly	Ala	Arg	Val	Val	Thr				
	290					295					300								
Gly	Lys	Val	Asp	Met	Val	Glu	Asp	Leu	Ile	Gln	Glu	Gly	Ser	Arg	Phe				
305					310					315					320				
Thr	Ala	Asp	His	Leu	Gly	Leu	Pro	Ile	Ser	Tyr	Thr	Thr	Ser	Phe	Leu				
				325					330					335					
Arg	Asp	Asn	Val	Val	Ala	Thr	Phe	Gln	Asn	Ser	Thr	Asp	Tyr	Val	Glu				
			340					345					350						
Thr	Lys	Val	Thr	Ala	Tyr	Arg	Asn	Gly	Asp	Leu	Leu	Leu	Asp	His	Ser				
	355						360					365							
Gly	Ala	Tyr	Val	Ala	Gln	Tyr	Tyr	Ile	Thr	Trp	Asn	Glu	Leu	Ser	Tyr				
	370					375					380								
Asp	His	Gln	Gly	Lys	Glu	Val	Leu	Thr	Pro	Lys	Ala	Trp	Asp	Arg	Asn				
385					390					395					400				
Gly	Gln	Asp	Leu	Thr	Ala	His	Phe	Thr	Thr	Ser	Ile	Pro	Leu	Lys	Gly				
			405					410						415					
Asn	Val	Arg	Asn	Leu	Ser	Val	Lys	Ile	Arg	Glu	Cys	Thr	Gly	Leu	Ala				
			420					425					430						
Trp	Glu	Trp	Trp	Arg	Thr	Val	Tyr	Glu	Lys	Thr	Asp	Leu	Pro	Leu	Val				
	435						440					445							
Arg	Lys	Arg	Thr	Ile	Ser	Ile	Trp	Gly	Thr	Thr	Leu	Tyr	Pro	Gln	Val				
	450					455					460								
Glu	Asp	Lys	Val	Glu	Asn	Asp													
465					470														
<210>	51																		
<211>	471																		
<212>	PRT																		
<213>	Streptococcus pneumoniae																		
<220>																			
<223>	SEQ ID NO: 32, que incluye las mutaciones Pro325 a																		
	Leu y Trp433 a Phe																		
<400>	51																		
Met	Ala	Asn	Lys	Ala	Val	Asn	Asp	Phe	Ile	Leu	Ala	Met	Asn	Tyr	Asp				
1				5					10					15					
Lys	Lys	Lys	Leu	Leu	Thr	His	Gln	Gly	Glu	Ser	Ile	Glu	Asn	Arg	Phe				
			20					25					30						
Ile	Lys	Glu	Gly	Asn	Gln	Leu	Pro	Asp	Glu	Phe	Val	Val	Ile	Glu	Arg				
		35					40					45							
Lys	Lys	Arg	Ser	Leu	Ser	Thr	Asn	Thr	Ser	Asp	Ile	Ser	Val	Thr	Ala				
	50					55					60								
Thr	Asn	Asp	Ser	Arg	Leu	Tyr	Pro	Gly	Ala	Leu	Leu	Val	Val	Asp	Glu				

000295

65					70					75				80	
Thr	Leu	Leu	Glu	Asn	Asn	Pro	Thr	Leu	Leu	Ala	Val	Asp	Arg	Ala	Pro
				85					90					95	
Met	Thr	Tyr	Ser	Ile	Asp	Leu	Pro	Gly	Leu	Ala	Ser	Ser	Asp	Ser	Phe
			100					105					110		
Leu	Gln	Val	Glu	Asp	Pro	Ser	Asn	Ser	Ser	Val	Arg	Gly	Ala	Val	Asn
		115					120					125			
Asp	Leu	Leu	Ala	Lys	Trp	His	Gln	Asp	Tyr	Gly	Gln	Val	Asn	Asn	Val
	130					135					140				
Pro	Ala	Arg	Met	Gln	Tyr	Glu	Lys	Ile	Thr	Ala	His	Ser	Met	Glu	Gln
145					150					155					160
Leu	Lys	Val	Lys	Phe	Gly	Ser	Asp	Phe	Glu	Lys	Thr	Gly	Asn	Ser	Leu
				165					170					175	
Asp	Ile	Asp	Phe	Asn	Ser	Val	His	Ser	Gly	Glu	Lys	Gln	Ile	Gln	Ile
			180					185					190		
Val	Asn	Phe	Lys	Gln	Ile	Tyr	Tyr	Thr	Val	Ser	Val	Asp	Ala	Val	Lys
		195					200					205			
Asn	Pro	Gly	Asp	Val	Phe	Gln	Asp	Thr	Val	Thr	Val	Glu	Asp	Leu	Lys
	210					215					220				
Gln	Arg	Gly	Ile	Ser	Ala	Glu	Arg	Pro	Leu	Val	Tyr	Ile	Ser	Ser	Val
225					230					235					240
Ala	Tyr	Gly	Arg	Gln	Val	Tyr	Leu	Lys	Leu	Glu	Thr	Thr	Ser	Lys	Ser
				245					250					255	
Asp	Glu	Val	Glu	Ala	Ala	Phe	Glu	Ala	Leu	Ile	Lys	Gly	Val	Lys	Val
			260					265					270		
Ala	Pro	Gln	Thr	Glu	Trp	Lys	Gln	Ile	Leu	Asp	Asn	Thr	Glu	Val	Lys
		275					280					285			
Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Gly	Asp	Pro	Ser	Ser	Gly	Ala	Arg	Val	Val	Thr
	290					295					300				
Gly	Lys	Val	Asp	Met	Val	Glu	Asp	Leu	Ile	Gln	Glu	Gly	Ser	Arg	Phe
305					310					315					320
Thr	Ala	Asp	His	Leu	Gly	Leu	Pro	Ile	Ser	Tyr	Thr	Thr	Ser	Phe	Leu
				325					330					335	
Arg	Asp	Asn	Val	Val	Ala	Thr	Phe	Gln	Asn	Ser	Thr	Asp	Tyr	Val	Glu
			340					345					350		
Thr	Lys	Val	Thr	Ala	Tyr	Arg	Asn	Gly	Asp	Leu	Leu	Leu	Asp	His	Ser
		355					360					365			
Gly	Ala	Tyr	Val	Ala	Gln	Tyr	Tyr	Ile	Thr	Trp	Asn	Glu	Leu	Ser	Tyr
	370					375					380				
Asp	His	Gln	Gly	Lys	Glu	Val	Leu	Thr	Pro	Lys	Ala	Trp	Asp	Arg	Asn
385					390					395					400
Gly	Gln	Asp	Leu	Thr	Ala	His	Phe	Thr	Thr	Ser	Ile	Pro	Leu	Lys	Gly
			405					410						415	

Asn Val Arg Asn Leu Ser Val Lys Ile Arg Glu Cys Thr Gly Leu Ala
420 425 430

Phe Glu Trp Trp Arg Thr Val Tyr Glu Lys Thr Asp Leu Pro Leu Val
435 440 445

Arg Lys Arg Thr Ile Ser Ile Trp Gly Thr Thr Leu Tyr Pro Gln Val
450 455 460

Glu Asp Lys Val Glu Asn Asp
465 470

<210> 52

<211> 464

<212> PRT

<213> Streptococcus pneumoniae

<220>

<223> SEQ ID NO: 32 con la mutación Pro325 a Leu con un
truncamiento 7-mer

<400> 52

Met Ala Asn Lys Ala Val Asn Asp Phe Ile Leu Ala Met Asn Tyr Asp
1 5 10 15

Lys Lys Lys Leu Leu Thr His Gln Gly Glu Ser Ile Glu Asn Arg Phe
20 25 30

Ile Lys Glu Gly Asn Gln Leu Pro Asp Glu Phe Val Val Ile Glu Arg
35 40 45

Lys Lys Arg Ser Leu Ser Thr Asn Thr Ser Asp Ile Ser Val Thr Ala
50 55 60

Thr Asn Asp Ser Arg Leu Tyr Pro Gly Ala Leu Leu Val Val Asp Glu
65 70 75 80

Thr Leu Leu Glu Asn Asn Pro Thr Leu Leu Ala Val Asp Arg Ala Pro
85 90 95

Met Thr Tyr Ser Ile Asp Leu Pro Gly Leu Ala Ser Ser Asp Ser Phe
100 105 110

Leu Gln Val Glu Asp Pro Ser Asn Ser Ser Val Arg Gly Ala Val Asn
115 120 125

Asp Leu Leu Ala Lys Trp His Gln Asp Tyr Gly Gln Val Asn Asn Val
130 135 140

Pro Ala Arg Met Gln Tyr Glu Lys Ile Thr Ala His Ser Met Glu Gln
145 150 155 160

Leu Lys Val Lys Phe Gly Ser Asp Phe Glu Lys Thr Gly Asn Ser Leu
165 170 175

Asp Ile Asp Phe Asn Ser Val His Ser Gly Glu Lys Gln Ile Gln Ile
180 185 190

Val Asn Phe Lys Gln Ile Tyr Tyr Thr Val Ser Val Asp Ala Val Lys
195 200 205

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

. 000297

Gln Arg Gly Ile Ser Ala Glu Arg Pro Leu Val Tyr Ile Ser Ser Val
 225 230 235 240
 Ala Tyr Gly Arg Gln Val Tyr Leu Lys Leu Glu Thr Thr Ser Lys Ser
 245 250 255
 Asp Glu Val Glu Ala Ala Phe Glu Ala Leu Ile Lys Gly Val Lys Val
 260 265 270
 Ala Pro Gln Thr Glu Trp Lys Gln Ile Leu Asp Asn Thr Glu Val Lys
 275 280 285
 Ala Val Ile Leu Gly Gly Asp Pro Ser Ser Gly Ala Arg Val Val Thr
 290 295 300
 Gly Lys Val Asp Met Val Glu Asp Leu Ile Gln Glu Gly Ser Arg Phe
 305 310 315 320
 Thr Ala Asp His Leu Gly Leu Pro Ile Ser Tyr Thr Thr Ser Phe Leu
 325 330 335
 Arg Asp Asn Val Val Ala Thr Phe Gln Asn Ser Thr Asp Tyr Val Glu
 340 345 350
 Thr Lys Val Thr Ala Tyr Arg Asn Gly Asp Leu Leu Leu Asp His Ser
 355 360 365
 Gly Ala Tyr Val Ala Gln Tyr Tyr Ile Thr Trp Asn Glu Leu Ser Tyr
 370 375 380
 Asp His Gln Gly Lys Glu Val Leu Thr Pro Lys Ala Trp Asp Arg Asn
 385 390 395 400
 Gly Gln Asp Leu Thr Ala His Phe Thr Thr Ser Ile Pro Leu Lys Gly
 405 410 415
 Asn Val Arg Asn Leu Ser Val Lys Ile Arg Glu Cys Thr Gly Leu Ala
 420 425 430
 Trp Glu Trp Trp Arg Thr Val Tyr Glu Lys Thr Asp Leu Pro Leu Val
 435 440 445
 Arg Lys Arg Thr Ile Ser Ile Trp Gly Thr Thr Leu Tyr Pro Gln Val
 450 455 460

<210> 53
 <211> 366
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae

<220>
 <223> SEQ ID NO: 33 , que omite la secuencia peptídica guía natural

<400> 53
 Ala Glu Thr Thr Asp Asp Lys Ile Ala Ala Gln Asp Asn Lys Ile Ser
 1 5 10 15
 Asn Leu Thr Ala Gln Gln Gln Glu Ala Gln Lys Gln Val Asp Gln Ile
 20 25 30

Gln Glu Gln Val Ser Ala Ile Gln Ala Glu Gln Ser Asn Leu Gln Ala

000298

35					40					45					
Glu	Asn	Asp	Arg	Leu	Gln	Ala	Glu	Ser	Lys	Lys	Leu	Glu	Gly	Glu	Ile
50						55					60				
Thr	Glu	Leu	Ser	Lys	Asn	Ile	Val	Ser	Arg	Asn	Gln	Ser	Leu	Glu	Lys
65					70					75					80
Gln	Ala	Arg	Ser	Ala	Gln	Thr	Asn	Gly	Ala	Val	Thr	Ser	Tyr	Ile	Asn
				85					90					95	
Thr	Ile	Val	Asn	Ser	Lys	Ser	Ile	Thr	Glu	Ala	Ile	Ser	Arg	Val	Ala
				100					105					110	
Ala	Met	Ser	Glu	Ile	Val	Ser	Ala	Asn	Asn	Lys	Met	Leu	Glu	Gln	Gln
				115					120					125	
Lys	Ala	Asp	Lys	Lys	Ala	Ile	Ser	Glu	Lys	Gln	Val	Ala	Asn	Asn	Asp
				130					135					140	
Ala	Ile	Asn	Thr	Val	Ile	Ala	Asn	Gln	Gln	Lys	Leu	Ala	Asp	Asp	Ala
				145					150						160
Gln	Ala	Leu	Thr	Thr	Lys	Gln	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Ala	Glu	Leu	Ser
				165					170						175
Leu	Ala	Ala	Glu	Lys	Ala	Thr	Ala	Glu	Gly	Glu	Lys	Ala	Ser	Leu	Leu
				180					185					190	
Glu	Gln	Lys	Ala	Ala	Ala	Glu	Ala	Glu	Ala	Arg	Ala	Ala	Ala	Val	Ala
				195					200					205	
Glu	Ala	Ala	Tyr	Lys	Glu	Lys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gln	Gln	Ser	Val	Leu
				210					215					220	
Ala	Ser	Ala	Asn	Thr	Asn	Leu	Thr	Ala	Gln	Val	Gln	Ala	Val	Ser	Glu
				225					230					235	240
Ser	Ala	Ala	Ala	Pro	Val	Arg	Ala	Lys	Val	Arg	Pro	Thr	Tyr	Ser	Thr
				245					250					255	
Asn	Ala	Ser	Ser	Tyr	Pro	Ile	Gly	Glu	Cys	Thr	Trp	Gly	Val	Lys	Thr
				260					265					270	
Leu	Ala	Pro	Trp	Ala	Gly	Asp	Tyr	Trp	Gly	Asn	Gly	Ala	Gln	Trp	Ala
				275					280					285	
Thr	Ser	Ala	Ala	Ala	Ala	Gly	Phe	Arg	Thr	Gly	Ser	Thr	Pro	Gln	Val
				290					295					300	
Gly	Ala	Ile	Ala	Cys	Trp	Asn	Asp	Gly	Gly	Tyr	Gly	His	Val	Ala	Val
				305					310					315	320
Val	Thr	Ala	Val	Glu	Ser	Thr	Thr	Arg	Ile	Gln	Val	Ser	Glu	Ser	Asn
				325					330					335	
Tyr	Ala	Gly	Asn	Arg	Thr	Ile	Gly	Asn	His	Arg	Gly	Trp	Phe	Asn	Pro
				340					345					350	
Thr	Thr	Thr	Ser	Glu	Gly	Phe	Val	Thr	Tyr	Ile	Tyr	Ala	Asp		
				355					360				365		
<210>				54											
<211>				195											

000299

<212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae

<220>

<223> Forma variante de spr0096, con una inserción cerca de su C-término con relación a SEQ ID NO: 34

<400> 54

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

Ala Leu Phe Ala Val Phe Ala Pro Ser Phe Val Ser Ala Gln Glu Ser
 20 25 30

Ser Thr Tyr Thr Val Lys Glu Gly Asp Thr Leu Ser Glu Ile Ala Glu
 35 40 45

Thr His Asn Thr Thr Val Glu Lys Leu Ala Glu Asn Asn His Ile Asp
 50 55 60

Asn Ile His Leu Ile Tyr Val Asp Gln Glu Leu Val Ile Asp Gly Pro
 65 70 75 80

Val Ala Pro Val Ala Thr Pro Ala Pro Ala Thr Tyr Ala Ala Pro Ala
 85 90 95

Ala Gln Asp Glu Thr Val Ser Ala Pro Val Ala Glu Thr Pro Val Val
 100 105 110

Ser Glu Thr Val Val Ser Thr Val Ser Gly Ser Glu Ala Glu Ala Lys
 115 120 125

Glu Trp Ile Ala Gln Lys Glu Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Ala Thr Asn
 130 135 140

Gly Arg Tyr Ile Gly Arg Tyr Gln Leu Thr Asp Ser Tyr Leu Asn Gly
 145 150 155 160

Asp Tyr Ser Ala Glu Asn Gln Glu Arg Val Ala Asp Ala Tyr Val Ala
 165 170 175

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

Gly Trp Tyr
 195

<210> 55
 <211> 659
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae

<220>

<223> forma variante de spr1707

<400> 55

Met Lys Lys Asn Arg Val Phe Ala Thr Ala Gly Leu Val Leu Leu Ala
 1 5 10 15

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

Ala Pro Lys Ala Tyr Gly Tyr Val Tyr Thr Ala Asp Pro Glu Thr Leu
 35 40 45

000300

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

000301

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

<210> 56
 <211> 294
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae

<220>
 <223> Fragmento de SEQ ID NO: 37, que omite la secuencia
 peptídica guía natural

<400> 56

000302

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

<210> 57
 <211> 701
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae

<220>
 <223> spr1995

000303

<400> 57

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

000304

Asp Leu Glu Ile Ala Glu Ser Asp Val Lys Val Lys Glu Ala Glu Leu
 340 345 350
 Glu Leu Val Lys Glu Glu Ala Lys Glu Pro Arg Asp Glu Glu Lys Ile
 355 360 365
 Lys Gln Ala Lys Ala Lys Val Glu Ser Lys Lys Ala Glu Ala Thr Arg
 370 375 380
 Leu Glu Asn Ile Lys Thr Asp Arg Lys Lys Ala Glu Glu Glu Ala Lys
 385 390 395 400
 Arg Lys Ala Ala Glu Glu Asp Lys Val Lys Glu Lys Pro Ala Glu Gln
 405 410 415
 Pro Gln Pro Ala Pro Ala Thr Gln Pro Glu Lys Pro Ala Pro Lys Pro
 420 425 430
 Glu Lys Pro Ala Glu Gln Pro Lys Ala Glu Lys Thr Asp Asp Gln Gln
 435 440 445
 Ala Glu Glu Asp Tyr Ala Arg Arg Ser Glu Glu Glu Tyr Asn Arg Leu
 450 455 460
 Thr Gln Gln Gln Pro Pro Lys Thr Glu Lys Pro Ala Gln Pro Ser Thr
 465 470 475 480
 Pro Lys Thr Gly Trp Lys Gln Glu Asn Gly Met Trp Tyr Phe Tyr Asn
 485 490 495
 Thr Asp Gly Ser Met Ala Thr Gly Trp Leu Gln Asn Asn Gly Ser Trp
 500 505 510
 Tyr Tyr Leu Asn Ala Asn Gly Ala Met Ala Thr Gly Trp Leu Gln Asn
 515 520 525
 Asn Gly Ser Trp Tyr Tyr Leu Asn Ala Asn Gly Ser Met Ala Thr Gly
 530 535 540
 Trp Leu Gln Asn Asn Gly Ser Trp Tyr Tyr Leu Asn Ala Asn Gly Ala
 545 550 555 560
 Met Ala Thr Gly Trp Leu Gln Tyr Asn Gly Ser Trp Tyr Tyr Leu Asn
 565 570 575
 Ser Asn Gly Ala Met Ala Thr Gly Trp Leu Gln Tyr Asn Gly Ser Trp
 580 585 590
 Tyr Tyr Leu Asn Ala Asn Gly Asp Met Ala Thr Gly Trp Leu Gln Asn
 595 600 605
 Asn Gly Ser Trp Tyr Tyr Leu Asn Ala Asn Gly Asp Met Ala Thr Gly
 610 615 620
 Trp Leu Gln Tyr Asn Gly Ser Trp Tyr Tyr Leu Asn Ala Asn Gly Asp
 625 630 635 640
 Met Ala Thr Gly Trp Val Lys Asp Gly Asp Thr Trp Tyr Tyr Leu Glu
 645 650 655
 Ala Ser Gly Ala Met Lys Ala Ser Gln Trp Phe Lys Val Ser Asp Lys
 660 665 670

000305

Trp Tyr Tyr Val Asn Gly Ser Gly Ala Leu Ala Val Asn Thr Thr Val
675 680 685

Asp Gly Tyr Gly Val Asn Ala Asn Gly Glu Trp Val Asn
690 695 700

<210> 58
<211> 196
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> ClpP de longitud completa

<400> 58
Met Ile Pro Val Val Ile Glu Gln Thr Ser Arg Gly Glu Arg Ser Tyr
1 5 10 15

Asp Ile Tyr Ser Arg Leu Leu Lys Asp Arg Ile Ile Met Leu Thr Gly
20 25 30

Pro Val Glu Asp Asn Met Ala Asn Ser Val Ile Ala Gln Leu Leu Phe
35 40 45

Leu Asp Ala Gln Asp Ser Thr Lys Asp Ile Tyr Leu Tyr Val Asn Thr
50 55 60

Pro Gly Gly Ser Val Ser Ala Gly Leu Ala Ile Val Asp Thr Met Asn
65 70 75 80

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

Met Gly Thr Val Ile Ala Ser Ser Gly Ala Lys Gly Lys Arg Phe Met
100 105 110

Leu Pro Asn Ala Glu Tyr Met Ile His Gln Pro Met Gly Gly Thr Gly
115 120 125

Gly Gly Thr Gln Gln Thr Asp Met Ala Ile Ala Ala Glu His Leu Leu
130 135 140

Lys Thr Arg Asn Thr Leu Glu Lys Ile Leu Ala Glu Asn Ser Gly Gln
145 150 155 160

Ser Met Glu Lys Val His Ala Asp Ala Glu Arg Asp Asn Trp Met Ser
165 170 175

Ala Gln Glu Thr Leu Glu Tyr Gly Phe Ile Asp Glu Ile Met Ala Asn
180 185 190

Asn Ser Leu Asn
195

<210> 59
<211> 318
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> LytA de longitud completa

<400> 59
Met Glu Ile Asn Val Ser Lys Leu Arg Thr Asp Leu Pro Gln Val Gly

000306

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

<210> 60
 <211> 828
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae

000307

<220>

<223> Precursor de PhtA de longitud completa

<400> 60

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

000308

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

000309

660										665					670				
Lys	Phe	Ala	Trp	Phe	Asp	Asp	His	Thr	Tyr	Lys	Ala	Pro	Asn	Gly	Tyr				
		675					680					685							
Thr	Leu	Glu	Asp	Leu	Phe	Ala	Thr	Ile	Lys	Tyr	Tyr	Val	Glu	His	Pro				
	690					695					700								
Asp	Glu	Arg	Pro	His	Ser	Asn	Asp	Gly	Trp	Gly	Asn	Ala	Ser	Glu	His				
705					710					715					720				
Val	Leu	Gly	Lys	Lys	Asp	His	Ser	Glu	Asp	Pro	Asn	Lys	Asn	Phe	Lys				
				725					730					735					
Ala	Asp	Glu	Glu	Pro	Val	Glu	Glu	Thr	Pro	Ala	Glu	Pro	Glu	Val	Pro				
			740					745					750						
Gln	Val	Glu	Thr	Glu	Lys	Val	Glu	Ala	Gln	Leu	Lys	Glu	Ala	Glu	Val				
	755						760					765							
Leu	Leu	Ala	Lys	Val	Thr	Asp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Asn	Ala	Thr	Glu				
	770					775					780								
Thr	Leu	Ala	Gly	Leu	Arg	Asn	Asn	Leu	Thr	Leu	Gln	Ile	Met	Asp	Asn				
785					790					795					800				
Asn	Ser	Ile	Met	Ala	Glu	Ala	Glu	Lys	Leu	Leu	Ala	Leu	Leu	Lys	Gly				
				805					810					815					
Ser	Asn	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Lys	Glu	Lys	Ile	Asn								
		820						825											
<210>	61																		
<211>	819																		
<212>	PRT																		
<213>	Streptococcus pneumoniae																		
<220>																			
<223>	longitud completa PhtB precursor																		
<220>																			
<221>	misc_característica																		
<222>	(578) ... (578)																		
<223>	cualquier residuo de aminoácido; opcionalmente lisina																		
<400>	61																		
Met	Lys	Ile	Asn	Lys	Lys	Tyr	Leu	Ala	Gly	Ser	Val	Ala	Val	Leu	Ala				
1				5					10					15					
Leu	Ser	Val	Cys	Ser	Tyr	Glu	Leu	Gly	Arg	Tyr	Gln	Ala	Gly	Gln	Asp				
			20					25					30						
Lys	Lys	Glu	Ser	Asn	Arg	Val	Ala	Tyr	Ile	Asp	Gly	Asp	Gln	Ala	Gly				
		35					40					45							
Gln	Lys	Ala	Glu	Asn	Leu	Thr	Pro	Asp	Glu	Val	Ser	Lys	Arg	Glu	Gly				
	50					55					60								
Ile	Asn	Ala	Glu	Gln	Ile	Val	Ile	Lys	Ile	Thr	Asp	Gln	Gly	Tyr	Val				
65					70				75						80				
Thr	Ser	His	Gly	Asp	His	Tyr	His	Tyr	Tyr	Asn	Gly	Lys	Val	Pro	Tyr				
				85					90					95					

000310

Asp Ala Ile Ile Ser Glu Glu Leu Leu Met Lys Asp Pro Asn Tyr Gln
 100 105 110
 Leu Lys Asp Ser Asp Ile Val Asn Glu Ile Lys Gly Gly Tyr Val Ile
 115 120 125
 Lys Val Asn Gly Lys Tyr Tyr Val Tyr Leu Lys Asp Ala Ala His Ala
 130 135 140
 Asp Asn Ile Arg Thr Lys Glu Glu Ile Lys Arg Gln Lys Gln Glu Arg
 145 150 155 160
 Ser His Asn His Asn Ser Arg Ala Asp Asn Ala Val Ala Ala Ala Arg
 165 170 175
 Ala Gln Gly Arg Tyr Thr Thr Asp Asp Gly Tyr Ile Phe Asn Ala Ser
 180 185 190
 Asp Ile Ile Glu Asp Thr Gly Asp Ala Tyr Ile Val Pro His Gly Asp
 195 200 205
 His Tyr His Tyr Ile Pro Lys Asn Glu Leu Ser Ala Ser Glu Leu Ala
 210 215 220
 Ala Ala Glu Ala Tyr Trp Asn Gly Lys Gln Gly Ser Arg Pro Ser Ser
 225 230 235 240
 Ser Ser Ser Tyr Asn Ala Asn Pro Ala Gln Pro Arg Leu Ser Glu Asn
 245 250 255
 His Asn Leu Thr Val Thr Pro Thr Tyr His Gln Asn Gln Gly Glu Asn
 260 265 270
 Ile Ser Ser Leu Leu Arg Glu Leu Tyr Ala Lys Pro Leu Ser Glu Arg
 275 280 285
 His Val Glu Ser Asp Gly Leu Ile Phe Asp Pro Ala Gln Ile Thr Ser
 290 295 300
 Arg Thr Ala Arg Gly Val Ala Val Pro His Gly Asn His Tyr His Phe
 305 310 315 320
 Ile Pro Tyr Glu Gln Met Ser Glu Leu Glu Lys Arg Ile Ala Arg Ile
 325 330 335
 Ile Pro Leu Arg Tyr Arg Ser Asn His Trp Val Pro Asp Ser Arg Pro
 340 345 350
 Glu Glu Pro Ser Pro Gln Pro Thr Pro Glu Pro Ser Pro Ser Pro Gln
 355 360 365
 Pro Ala Pro Ser Asn Pro Ile Asp Gly Lys Leu Val Lys Glu Ala Val
 370 375 380
 Arg Lys Val Gly Asp Gly Tyr Val Phe Glu Glu Asn Gly Val Ser Arg
 385 390 395 400
 Tyr Ile Pro Ala Lys Asp Leu Ser Ala Glu Thr Ala Ala Gly Ile Asp
 405 410 415
 Ser Lys Leu Ala Lys Gln Glu Ser Leu Ser His Lys Leu Gly Thr Lys
 420 425 430
 Lys Thr Asp Leu Pro Ser Ser Asp Arg Glu Phe Tyr Asn Lys Ala Tyr

000311

435					440					445					
Asp	Leu	Leu	Ala	Arg	Ile	His	Gln	Asp	Leu	Leu	Asp	Asn	Lys	Gly	Arg
450						455					460				
Gln	Val	Asp	Phe	Glu	Ala	Leu	Asp	Asn	Leu	Leu	Glu	Arg	Leu	Lys	Asp
465					470					475					480
Val	Ser	Ser	Asp	Lys	Val	Lys	Leu	Val	Glu	Asp	Ile	Leu	Ala	Phe	Leu
				485					490					495	
Ala	Pro	Ile	Arg	His	Pro	Glu	Arg	Leu	Gly	Lys	Pro	Asn	Ala	Gln	Ile
			500					505					510		
Thr	Tyr	Thr	Asp	Asp	Glu	Ile	Gln	Val	Ala	Lys	Leu	Ala	Gly	Lys	Tyr
			515				520					525			
Thr	Ala	Glu	Asp	Gly	Tyr	Ile	Phe	Asp	Pro	Arg	Asp	Ile	Thr	Ser	Asp
	530					535					540				
Glu	Gly	Asp	Ala	Tyr	Val	Thr	Pro	His	Met	Thr	His	Ser	His	Trp	Ile
545					550					555					560
Lys	Lys	Asp	Ser	Leu	Ser	Glu	Ala	Glu	Arg	Ala	Ala	Ala	Gln	Ala	Tyr
				565					570					575	
Ala	Xaa	Glu	Lys	Gly	Leu	Thr	Pro	Pro	Ser	Thr	Asp	His	Gln	Asp	Ser
			580					585					590		
Gly	Asn	Thr	Glu	Ala	Lys	Gly	Ala	Glu	Ala	Ile	Tyr	Asn	Arg	Val	Lys
	595						600					605			
Ala	Ala	Lys	Lys	Val	Pro	Leu	Asp	Arg	Met	Pro	Tyr	Asn	Leu	Gln	Tyr
	610					615					620				
Thr	Val	Glu	Val	Lys	Asn	Gly	Ser	Leu	Ile	Ile	Pro	His	Tyr	Asp	His
625					630					635					640
Tyr	His	Asn	Ile	Lys	Phe	Glu	Trp	Phe	Asp	Glu	Gly	Leu	Tyr	Glu	Ala
			645						650					655	
Pro	Lys	Gly	Tyr	Thr	Leu	Glu	Asp	Leu	Leu	Ala	Thr	Val	Lys	Tyr	Tyr
			660					665					670		
Val	Glu	His	Pro	Asn	Glu	Arg	Pro	His	Ser	Asp	Asn	Gly	Phe	Gly	Asn
	675						680					685			
Ala	Ser	Asp	His	Val	Gln	Arg	Asn	Lys	Asn	Gly	Gln	Ala	Asp	Thr	Asn
	690					695					700				
Gln	Thr	Glu	Lys	Pro	Ser	Glu	Glu	Lys	Pro	Gln	Thr	Glu	Lys	Pro	Glu
705					710					715					720
Glu	Glu	Thr	Pro	Arg	Glu	Glu	Lys	Pro	Gln	Ser	Glu	Lys	Pro	Glu	Ser
			725					730					735		
Pro	Lys	Pro	Thr	Glu	Glu	Pro	Glu	Glu	Ser	Pro	Glu	Glu	Ser	Glu	Glu
			740				745						750		
Pro	Gln	Val	Glu	Thr	Glu	Lys	Val	Glu	Glu	Lys	Leu	Arg	Glu	Ala	Glu
	755						760					765			
Asp	Leu	Leu	Gly	Lys	Ile	Gln	Asp	Pro	Ile	Ile	Lys	Ser	Asn	Ala	Lys
	770					775					780				

000312

Glu Thr Leu Thr Gly Leu Lys Asn Asn Leu Leu Phe Gly Thr Gln Asp
785 790 795 800

Asn Asn Thr Ile Met Ala Glu Ala Glu Lys Leu Leu Ala Leu Leu Lys
805 810 815

Glu Ser Lys

<210> 62

<211> 853

<212> PRT

<213> Streptococcus pneumoniae

<220>

<223> Precursor de PhtD de longitud completa

<400> 62

Met Lys Ile Asn Lys Lys Tyr Leu Ala Gly Ser Val Ala Val Leu Ala
1 5 10 15

Leu Ser Val Cys Ser Tyr Glu Leu Gly Arg His Gln Ala Gly Gln Val
20 25 30

Lys Lys Glu Ser Asn Arg Val Ser Tyr Ile Asp Gly Asp Gln Ala Gly
35 40 45

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

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

Thr Ser His Gly Asp His Tyr His Tyr Tyr Asn Gly Lys Val Pro Tyr
85 90 95

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

Leu Lys Asp Ser Asp Ile Val Asn Glu Ile Lys Gly Gly Tyr Val Ile
115 120 125

Lys Val Asp Gly Lys Tyr Tyr Val Tyr Leu Lys Asp Ala Ala His Ala
130 135 140

Asp Asn Ile Arg Thr Lys Glu Glu Ile Lys Arg Gln Lys Gln Glu Arg
145 150 155 160

Ser His Asn His Asn Ser Arg Ala Asp Asn Ala Val Ala Ala Ala Arg
165 170 175

Ala Gln Gly Arg Tyr Thr Thr Asp Asp Gly Tyr Ile Phe Asn Ala Ser
180 185 190

Asp Ile Ile Glu Asp Thr Gly Asp Ala Tyr Ile Val Pro His Gly Asp
195 200 205

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

Ala Ala Gln Ala Tyr Trp Asn Gly Lys Gln Gly Ser Arg Pro Ser Ser
225 230 235 240

000313

Ser Ser Ser His Asn Ala Asn Pro Ala Gln Pro Arg Leu Ser Glu Asn
 245 250 255
 His Asn Leu Thr Val Thr Pro Thr Tyr His Gln Asn Gln Gly Glu Asn
 260 265 270
 Ile Ser Ser Leu Leu Arg Glu Leu Tyr Ala Lys Pro Leu Ser Glu Arg
 275 280 285
 His Val Glu Ser Asp Gly Leu Ile Phe Asp Pro Ala Gln Ile Thr Ser
 290 295 300
 Arg Thr Ala Asn Gly Val Ala Val Pro His Gly Asp His Tyr His Phe
 305 310 315 320
 Ile Pro Tyr Ser Gln Leu Ser Pro Leu Glu Glu Lys Leu Ala Arg Ile
 325 330 335
 Ile Pro Leu Arg Tyr Arg Ser Asn His Trp Val Pro Asp Ser Arg Pro
 340 345 350
 Glu Gln Pro Ser Pro Gln Ser Thr Pro Glu Pro Ser Pro Ser Pro Gln
 355 360 365
 Pro Ala Pro Asn Pro Gln Pro Ala Pro Ser Asn Pro Ile Asp Glu Lys
 370 375 380
 Leu Val Lys Glu Ala Val Arg Lys Val Gly Asp Gly Tyr Val Phe Glu
 385 390 395 400
 Glu Asn Gly Val Pro Arg Tyr Ile Pro Ala Lys Asp Leu Ser Ala Glu
 405 410 415
 Thr Ala Ala Gly Ile Asp Ser Lys Leu Ala Lys Gln Glu Ser Leu Ser
 420 425 430
 His Lys Leu Gly Ala Lys Lys Thr Asp Leu Pro Ser Ser Asp Arg Glu
 435 440 445
 Phe Tyr Asn Lys Ala Tyr Asp Leu Leu Ala Arg Ile His Gln Asp Leu
 450 455 460
 Leu Asp Asn Lys Gly Arg Gln Val Asp Phe Glu Ala Leu Asp Asn Leu
 465 470 475 480
 Leu Glu Arg Leu Lys Asp Val Ser Ser Asp Lys Val Lys Leu Val Asp
 485 490 495
 Asp Ile Leu Ala Phe Leu Ala Pro Ile Arg His Pro Glu Arg Leu Gly
 500 505 510
 Lys Pro Asn Ala Gln Ile Thr Tyr Thr Asp Asp Glu Ile Gln Val Ala
 515 520 525
 Lys Leu Ala Gly Lys Tyr Thr Thr Glu Asp Gly Tyr Ile Phe Asp Pro
 530 535 540
 Arg Asp Ile Thr Ser Asp Glu Gly Asp Ala Tyr Val Thr Pro His Met
 545 550 555 560
 Thr His Ser His Trp Ile Lys Lys Asp Ser Leu Ser Glu Ala Glu Arg
 565 570 575
 Ala Ala Ala Gln Ala Tyr Ala Lys Glu Lys Gly Leu Thr Pro Pro Ser

000314

580					585					590					
Thr	Asp	His	Gln	Asp	Ser	Gly	Asn	Thr	Glu	Ala	Lys	Gly	Ala	Glu	Ala
		595					600					605			
Ile	Tyr	Asn	Arg	Val	Lys	Ala	Ala	Lys	Lys	Val	Pro	Leu	Asp	Arg	Met
	610					615					620				
Pro	Tyr	Asn	Leu	Gln	Tyr	Thr	Val	Glu	Val	Lys	Asn	Gly	Ser	Leu	Ile
625					630					635					640
Ile	Pro	His	Tyr	Asp	His	Tyr	His	Asn	Ile	Lys	Phe	Glu	Trp	Phe	Asp
				645					650					655	
Glu	Gly	Leu	Tyr	Glu	Ala	Pro	Lys	Gly	Tyr	Ser	Leu	Glu	Asp	Leu	Leu
			660					665					670		
Ala	Thr	Val	Lys	Tyr	Tyr	Val	Glu	His	Pro	Asn	Glu	Arg	Pro	His	Ser
		675					680					685			
Asp	Asn	Gly	Phe	Gly	Asn	Ala	Ser	Asp	His	Val	Gln	Arg	Asn	Lys	Asn
	690					695					700				
Gly	Gln	Ala	Asp	Thr	Asn	Gln	Thr	Glu	Lys	Pro	Asn	Glu	Glu	Lys	Pro
705					710					715					720
Gln	Thr	Glu	Lys	Pro	Glu	Glu	Asp	Lys	Glu	His	Asp	Glu	Val	Ser	Glu
				725					730					735	
Pro	Thr	His	Pro	Glu	Ser	Asp	Glu	Lys	Glu	Asn	His	Val	Gly	Leu	Asn
			740					745					750		
Pro	Ser	Ala	Asp	Asn	Leu	Tyr	Lys	Pro	Ser	Thr	Asp	Thr	Glu	Glu	Thr
		755					760					765			
Glu	Glu	Glu	Ala	Glu	Asp	Thr	Thr	Asp	Glu	Ala	Glu	Ile	Pro	Gln	Val
	770					775					780				
Glu	His	Ser	Val	Ile	Asn	Ala	Lys	Ile	Ala	Glu	Ala	Glu	Ala	Leu	Leu
785					790				795						800
Glu	Lys	Val	Thr	Asp	Ser	Ser	Ile	Arg	Gln	Asn	Ala	Val	Glu	Thr	Leu
				805					810					815	
Thr	Gly	Leu	Lys	Ser	Ser	Leu	Leu	Leu	Gly	Thr	Lys	Asp	Asn	Asn	Thr
			820						825				830		
Ile	Ser	Ala	Glu	Val	Asp	Ser	Leu	Leu	Ala	Leu	Leu	Lys	Glu	Ser	Gln
		835					840					845			
Pro	Thr	Pro	Ile	Gln											
	850														
<210>	63														
<211>	1039														
<212>	PRT														
<213>	Streptococcus pneumoniae														
<220>															
<223>	Precursor de PhtE de longitud completa														
<400>	63														
Met	Lys	Phe	Ser	Lys	Lys	Tyr	Ile	Ala	Ala	Gly	Ser	Ala	Val	Ile	Val
1				5				10					15		

000315

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

000316

Ser Leu Gly Ser Leu Ser Ser Asn Pro Ser Ser Leu Thr Thr Ser Lys
 355 360 365
 Glu Leu Ser Ser Ala Ser Asp Gly Tyr Ile Phe Asn Pro Lys Asp Ile
 370 375 380
 Val Glu Glu Thr Ala Thr Ala Tyr Ile Val Arg His Gly Asp His Phe
 385 390 395 400
 His Tyr Ile Pro Lys Ser Asn Gln Ile Gly Gln Pro Thr Leu Pro Asn
 405 410 415
 Asn Ser Leu Ala Thr Pro Ser Pro Ser Leu Pro Ile Asn Pro Gly Ile
 420 425 430
 Ser His Glu Lys His Glu Glu Asp Gly Tyr Gly Phe Asp Ala Asn Arg
 435 440 445
 Ile Ile Ala Glu Asp Glu Ser Gly Phe Ile Met Ser His Gly Asn His
 450 455 460
 Asn His Tyr Phe Phe Lys Lys Asp Leu Thr Glu Glu Gln Ile Lys Ala
 465 470 475 480
 Ala Gln Lys His Leu Glu Glu Val Lys Thr Ser His Asn Gly Leu Asp
 485 490 495
 Ser Leu Ser Ser His Glu Gln Asp Tyr Pro Gly Asn Ala Lys Glu Met
 500 505 510
 Lys Asp Leu Asp Lys Lys Ile Glu Glu Lys Ile Ala Gly Ile Met Lys
 515 520 525
 Gln Tyr Gly Val Lys Arg Glu Ser Ile Val Val Asn Lys Glu Lys Asn
 530 535 540
 Ala Ile Ile Tyr Pro His Gly Asp His His His Ala Asp Pro Ile Asp
 545 550 555 560
 Glu His Lys Pro Val Gly Ile Gly His Ser His Ser Asn Tyr Glu Leu
 565 570 575
 Phe Lys Pro Glu Glu Gly Val Ala Lys Lys Glu Gly Asn Lys Val Tyr
 580 585 590
 Thr Gly Glu Glu Leu Thr Asn Val Val Asn Leu Leu Lys Asn Ser Thr
 595 600 605
 Phe Asn Asn Gln Asn Phe Thr Leu Ala Asn Gly Gln Lys Arg Val Ser
 610 615 620
 Phe Ser Phe Pro Pro Glu Leu Glu Lys Lys Leu Gly Ile Asn Met Leu
 625 630 635 640
 Val Lys Leu Ile Thr Pro Asp Gly Lys Val Leu Glu Lys Val Ser Gly
 645 650 655
 Lys Val Phe Gly Glu Gly Val Gly Asn Ile Ala Asn Phe Glu Leu Asp
 660 665 670
 Gln Pro Tyr Leu Pro Gly Gln Thr Phe Lys Tyr Thr Ile Ala Ser Lys
 675 680 685
 Asp Tyr Pro Glu Val Ser Tyr Asp Gly Thr Phe Thr Val Pro Thr Ser

000317

690	695	700
Leu Ala Tyr Lys Met Ala Ser Gln Thr Ile Phe Tyr Pro Phe His Ala 705 710 715 720		
Gly Asp Thr Tyr Leu Arg Val Asn Pro Gln Phe Ala Val Pro Lys Gly 725 730 735		
Thr Asp Ala Leu Val Arg Val Phe Asp Glu Phe His Gly Asn Ala Tyr 740 745 750		
Leu Glu Asn Asn Tyr Lys Val Gly Glu Ile Lys Leu Pro Ile Pro Lys 755 760 765		
Leu Asn Gln Gly Thr Thr Arg Thr Ala Gly Asn Lys Ile Pro Val Thr 770 775 780		
Phe Met Ala Asn Ala Tyr Leu Asp Asn Gln Ser Thr Tyr Ile Val Glu 785 790 795 800		
Val Pro Ile Leu Glu Lys Glu Asn Gln Thr Asp Lys Pro Ser Ile Leu 805 810 815		
Pro Gln Phe Lys Arg Asn Lys Ala Gln Glu Asn Ser Lys Leu Asp Glu 820 825 830		
Lys Val Glu Glu Pro Lys Thr Ser Glu Lys Val Glu Lys Glu Lys Leu 835 840 845		
Ser Glu Thr Gly Asn Ser Thr Ser Asn Ser Thr Leu Glu Glu Val Pro 850 855 860		
Thr Val Asp Pro Val Gln Glu Lys Val Ala Lys Phe Ala Glu Ser Tyr 865 870 875 880		
Gly Met Lys Leu Glu Asn Val Leu Phe Asn Met Asp Gly Thr Ile Glu 885 890 895		
Leu Tyr Leu Pro Ser Gly Glu Val Ile Lys Lys Asn Met Ala Asp Phe 900 905 910		
Thr Gly Glu Ala Pro Gln Gly Asn Gly Glu Asn Lys Pro Ser Glu Asn 915 920 925		
Gly Lys Val Ser Thr Gly Thr Val Glu Asn Gln Pro Thr Glu Asn Lys 930 935 940		
Pro Ala Asp Ser Leu Pro Glu Ala Pro Asn Glu Lys Pro Val Lys Pro 945 950 955 960		
Glu Asn Ser Thr Asp Asn Gly Met Leu Asn Pro Glu Gly Asn Val Gly 965 970 975		
Ser Asp Pro Met Leu Asp Pro Ala Leu Glu Glu Ala Pro Ala Val Asp 980 985 990		
Pro Val Gln Glu Lys Leu Glu Lys Phe Thr Ala Ser Tyr Gly Leu Gly 995 1000 1005		
Leu Asp Ser Val Ile Phe Asn Met Asp Gly Thr Ile Glu Leu Arg Leu 1010 1015 1020		
Pro Ser Gly Glu Val Ile Lys Lys Asn Leu Ser Asp Leu Ile Ala 1025 1030 1035		

000318

<210> 64
 <211> 1876
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae

<220>
 <223> ZmpB de longitud completa

<400> 64

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

000319

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

000320

625					630						635				640
Lys	Ser	Leu	Leu	Ser	Glu	Lys	Pro	Thr	Asp	Val	Ser	Gln	Leu	Tyr	Leu
				645					650					655	
Arg	Val	Thr	Thr	His	Asp	Asn	Lys	Val	Thr	Arg	Leu	Ala	Val	Ser	Ser
			660					665					670		
Val	Glu	Glu	Val	Val	Val	Asp	Gly	Lys	Thr	Leu	Tyr	Lys	Val	Val	Ala
		675					680					685			
Lys	Ala	Pro	Asp	Leu	Val	Gln	Arg	Arg	Ala	Asp	Asp	Thr	Leu	Ser	Glu
	690					695					700				
Glu	Tyr	Val	His	Tyr	Phe	Glu	Lys	Gln	Leu	Pro	Lys	Val	Asn	Asn	Val
705					710					715					720
Tyr	Tyr	Asn	Phe	Asn	Glu	Leu	Val	Lys	Asp	Met	Gln	Ala	Asn	Pro	Met
				725					730					735	
Gly	Glu	Phe	Lys	Leu	Gly	Ala	Asp	Leu	Asn	Ala	Val	Asn	Val	Lys	Pro
			740					745					750		
Ala	Gly	Lys	Ala	Tyr	Val	Met	Ala	Lys	Phe	Arg	Gly	Thr	Leu	Ser	Ser
		755					760					765			
Val	Glu	Asn	His	Gln	Tyr	Thr	Ile	His	Asn	Leu	Glu	Arg	Pro	Leu	Phe
	770					775					780				
Asn	Glu	Ala	Glu	Gly	Ala	Thr	Leu	Lys	Asn	Phe	Asn	Leu	Gly	Asn	Val
785					790					795					800
Asn	Ile	Asn	Met	Pro	Trp	Ala	Asp	Lys	Val	Ala	Pro	Ile	Gly	Asn	Met
				805					810					815	
Phe	Lys	Lys	Ser	Thr	Leu	Glu	Asn	Ile	Lys	Val	Val	Gly	Ser	Val	Thr
			820					825					830		
Gly	Asn	Asn	Asp	Val	Thr	Gly	Ala	Val	Asn	Lys	Leu	Asp	Glu	Ala	Asn
		835					840					845			
Met	Arg	Asn	Val	Ala	Phe	Ile	Gly	Lys	Ile	Asn	Ser	Leu	Gly	Asp	Lys
	850					855					860				
Gly	Trp	Trp	Ser	Gly	Gly	Leu	Val	Ser	Glu	Ser	Trp	Arg	Ser	Asn	Thr
865					870					875					880
Asp	Ser	Val	Tyr	Phe	Asp	Gly	Asp	Ile	Val	Gly	Asn	Asn	Ser	Lys	Phe
				885				890						895	
Gly	Gly	Leu	Val	Ala	Lys	Val	Asn	His	Gly	Ser	Asn	Gln	Trp	Asp	Val
			900					905					910		
Lys	Gln	Lys	Gly	Arg	Leu	Thr	Asn	Ser	Val	Val	Lys	Gly	Thr	Met	Thr
		915					920					925			
Leu	Lys	Asn	His	Gly	Gln	Ser	Gly	Gly	Leu	Val	His	Glu	Asn	Tyr	Asp
	930					935					940				
Trp	Gly	Trp	Val	Glu	Asn	Asn	Ile	Ser	Met	Met	Lys	Val	Asn	Asn	Gly
945					950					955					960
Glu	Ile	Met	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser	Ile	Asp	Gly	Asp	Pro	Tyr	Phe	Gly
				965					970					975	

000321

Phe	Asp	Tyr	Phe	Lys	Asn	Asn	Tyr	Tyr	Val	Lys	Asp	Val	Ala	Thr	Gly		
			980					985					990				
Glu	Ser	Thr	Tyr	Lys	Arg	Ser	Lys	Gln	Ile	Gln	Ser	Ile	Ser	Gln	Ala		
		995					1000					1005					
Glu	Ala	Asp	Ala	Lys	Ile	Ala	Asn	Met	Gly	Ile	Thr	Ala	Asn	Thr	Phe		
	1010					1015					1020						
Ala	Ile	Gln	Asp	Pro	Val	Val	Asn	Lys	Leu	Asn	Arg	Ile	Ile	Asp	Arg		
1025					1030					1035					1040		
Asp	Ser	Glu	Tyr	Lys	Ala	Ile	Gln	Asp	Tyr	Gln	Glu	Thr	Arg	Asn	Leu		
				1045					1050					1055			
Ala	Tyr	Arg	Asn	Leu	Glu	Lys	Leu	Gln	Pro	Phe	Tyr	Asn	Lys	Glu	Trp		
			1060					1065					1070				
Ile	Val	Asn	Gln	Gly	Asn	Lys	Leu	Thr	Asp	Glu	Ser	Asn	Leu	Val	Lys		
		1075					1080					1085					
Lys	Thr	Val	Leu	Ser	Val	Thr	Gly	Met	Lys	Ser	Gly	Gln	Phe	Val	Thr		
	1090					1095					1100						
Asp	Leu	Ser	Ser	Val	Asp	Lys	Ile	Met	Ile	His	Tyr	Ala	Asp	Gly	Thr		
1105					1110					1115					1120		
Lys	Glu	Glu	Phe	Gly	Val	Ser	Ala	Ile	Ser	Asp	Ser	Arg	Val	Lys	Gln		
				1125				1130						1135			
Val	Lys	Glu	Tyr	Asn	Val	Asp	Asp	Leu	Gly	Val	Val	Tyr	Thr	Pro	Asn		
			1140					1145					1150				
Met	Val	Asp	Lys	Asn	Arg	Asp	Ser	Leu	Ile	Thr	Lys	Val	Lys	Glu	Lys		
		1155					1160					1165					
Leu	Ser	Ser	Val	Ala	Leu	Asp	Ser	Ala	Glu	Val	Lys	Ser	Ile	Thr	Asn		
	1170					1175					1180						
Asn	Pro	Ala	Ser	Leu	Tyr	Leu	Glu	Glu	Ser	Phe	Ala	Glu	Val	Arg	Glu		
1185					1190					1195					1200		
Thr	Leu	Asp	Lys	Leu	Val	Lys	Ser	Leu	Leu	Glu	Asn	Glu	Asp	His	Gln		
				1205					1210					1215			
Leu	Asn	Ser	Asp	Glu	Val	Ala	Glu	Lys	Ala	Leu	Leu	Lys	Lys	Val	Glu		
			1220					1225					1230				
Asp	Asn	Lys	Ala	Lys	Ile	Ile	Leu	Ala	Leu	Thr	Tyr	Leu	Asn	Arg	Tyr		
		1235					1240					1245					
Tyr	Gly	Ile	Asp	Tyr	Asp	Gly	Leu	Asn	Phe	Lys	His	Leu	Met	Met	Phe		
	1250					1255					1260						
Lys	Pro	Asp	Phe	Tyr	Gly	Lys	Thr	Pro	Ser	Ile	Leu	Asp	Phe	Leu	Ile		
1265					1270					1275					1280		
Arg	Ile	Gly	Ser	Ala	Glu	Lys	Asn	Leu	Lys	Gly	Asp	Arg	Ser	Leu	Glu		
				1285				1290						1295			
Ala	Tyr	Arg	Glu	Val	Ile	Gly	Gly	Thr	Ile	Gly	Lys	Gly	Glu	Leu	Asn		
			1300					1305					1310				

000322

Gly Leu Leu Gly Tyr Asn Met Arg Leu Phe Thr Lys Tyr Thr Asp Leu
 1315 1320 1325
 Asn Asp Trp Phe Ile His Ala Ala Lys Asn Val Tyr Val Ser Glu Pro
 1330 1335 1340
 Glu Thr Thr Thr Glu Asp Phe Lys Asp Lys Arg His Arg Ile Tyr Asp
 1345 1350 1355 1360
 Gly Leu Asn Asn Asp Val His Gly Arg Met Ile Leu Pro Leu Leu Asn
 1365 1370 1375
 Leu Lys Lys Ala His Ile Phe Val Ile Ser Thr Tyr Asn Thr Ile Ala
 1380 1385 1390
 Phe Ser Ser Phe Glu Lys Tyr Gly Lys Asn Thr Glu Glu Glu Arg Asn
 1395 1400 1405
 Ala Tyr Lys Ala Glu Ile Asp Arg Val Ala Lys Ala Gln Gln Arg Tyr
 1410 1415 1420
 Leu Asp Phe Trp Ser Arg Leu Ala Leu Pro Lys Val Arg Asn Gln Leu
 1425 1430 1435 1440
 Leu Lys Ser Gln Asn Ser Val Pro Thr Pro Val Trp Asp Asn Gln Val
 1445 1450 1455
 Tyr Val Gly Leu Gly Gly Ala Asn Arg Met Gly Tyr Gly Asp Gly Gly
 1460 1465 1470
 Arg Val Val Thr Pro Val Arg Glu Leu Phe Gly Pro Thr Asp Arg Trp
 1475 1480 1485
 His Gln Ile Asn Trp Asn Met Gly Ala Met Ala Lys Ile Tyr Glu Arg
 1490 1495 1500
 Pro Trp Lys Asp Asp Gln Val Tyr Phe Met Val Thr Asn Met Met Glu
 1505 1510 1515 1520
 Pro Phe Gly Ile Ser Ala Phe Thr His Glu Thr Thr His Val Asn Asp
 1525 1530 1535
 Arg Met Ala Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp His Arg Glu Gly Thr Asp Leu
 1540 1545 1550
 Glu Ala Phe Ala Gln Gly Met Leu Gln Thr Pro Asp Lys Ser Thr Thr
 1555 1560 1565
 Asn Gly Glu Tyr Gly Ala Leu Gly Ile Asn Met Ala Tyr Glu Arg Lys
 1570 1575 1580
 Asn Asp Gly Glu Gln Leu Tyr Asn Tyr Asp Pro Glu Lys Leu Asp Ser
 1585 1590 1595 1600
 Arg Glu Lys Ile Asp Ser Tyr Met Lys Asn Tyr Asn Glu Ser Met Met
 1605 1610 1615
 Met Leu Asp Tyr Leu Glu Ala Ser Ala Val Ile Arg Gln Asn Leu Ser
 1620 1625 1630
 Asp Asn Ser Lys Trp Phe Lys Lys Met Asp Lys Glu Trp Arg Thr Asn
 1635 1640 1645
 Ala Asp Arg Asn Arg Leu Ile Gly Glu Pro His Gln Trp Asp Lys Leu

000323

1650	1655	1660
Arg Asp Leu Thr Glu Glu Glu Lys Lys Leu Pro Ile Asp Ser Ile Asp 1665	1670	1675 1680
Lys Leu Val Glu Asn Asn Phe Val Thr Leu His Gly Met Pro Lys Asn 1685	1690	1695
Gly Arg Tyr Arg Thr Glu Gly Phe Asp Ser Ser Tyr Gln Pro Val Asn 1700	1705	1710
Met Met Ala Gly Val Phe Gly Gly Asn Thr Ser Lys Ser Thr Val Gly 1715	1720	1725
Ser Ile Ser Phe Lys His Asn Ala Phe Arg Met Trp Gly Tyr Tyr Gly 1730	1735	1740
Tyr Glu Asn Gly Phe Ile Pro Tyr Val Ser Asn Lys Leu Lys Gly Ala 1745	1750	1755 1760
Ala Asn Lys Glu Asn Lys Gly Leu Leu Gly Asp Asp Phe Ile Ile Lys 1765	1770	1775
Lys Val Ser Lys Asn Gln Phe Gln Asn Leu Glu Glu Trp Lys Lys His 1780	1785	1790
Trp Tyr His Glu Val Tyr Asp Lys Ala Gln Lys Gly Phe Val Glu Ile 1795	1800	1805
Glu Val Asp Gly Val Lys Ile Ser Thr Tyr Ala Gln Leu Gln Ser Leu 1810	1815	1820
Phe Glu Glu Ala Val Ser Lys Asp Leu Ala Gly Met Asp Asp Lys Asn 1825	1830	1835 1840
Ile Lys Asn His Tyr Gln Tyr Thr Glu Asn Leu Lys Trp Lys Ile Tyr 1845	1850	1855
Lys Gln Leu Leu Lys Asn Thr Asp Gly Phe Ser Ser Asp Leu Phe Thr 1860	1865	1870
Ala Pro Gln Ala 1875		
<210> 65		
<211> 448		
<212> PRT		
<213> Streptococcus pneumoniae		
<220>		
<223> CbpD de longitud completa		
<400> 65		
Met Lys Ile Leu Pro Phe Ile Ala Arg Gly Thr Ser Tyr Tyr Leu Lys 1 5 10 15		
Met Ser Val Lys Lys Leu Val Pro Phe Leu Val Val Gly Leu Met Leu 20 25 30		
Ala Ala Gly Asp Ser Val Tyr Ala Tyr Ser Arg Gly Asn Gly Ser Ile 35 40 45		
Ala Arg Gly Asp Asp Tyr Pro Ala Tyr Tyr Lys Asn Gly Ser Gln Glu 50 55 60		

000324

Ile	Asp	Gln	Trp	Arg	Met	Tyr	Ser	Arg	Gln	Cys	Thr	Ser	Phe	Val	Ala	65	70	75	80
Phe	Arg	Leu	Ser	Asn	Val	Asn	Gly	Phe	Glu	Ile	Pro	Ala	Ala	Tyr	Gly	85	90	95	
Asn	Ala	Asn	Glu	Trp	Gly	His	Arg	Ala	Arg	Arg	Glu	Gly	Tyr	Arg	Val	100	105	110	
Asp	Asn	Thr	Pro	Thr	Ile	Gly	Ser	Ile	Thr	Trp	Ser	Thr	Ala	Gly	Thr	115	120	125	
Tyr	Gly	His	Val	Ala	Trp	Val	Ser	Asn	Val	Met	Gly	Asp	Gln	Ile	Glu	130	135	140	
Ile	Glu	Glu	Tyr	Asn	Tyr	Gly	Tyr	Thr	Glu	Ser	Tyr	Asn	Lys	Arg	Val	145	150	155	160
Ile	Lys	Ala	Asn	Thr	Met	Thr	Gly	Phe	Ile	His	Phe	Lys	Asp	Leu	Asp	165	170	175	
Ser	Gly	Ser	Val	Gly	Asn	Ser	Gln	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Gly	Gly	Thr	180	185	190	
His	Tyr	Phe	Lys	Thr	Lys	Ser	Ala	Ile	Lys	Thr	Glu	Pro	Leu	Val	Ser	195	200	205	
Ala	Thr	Val	Ile	Asp	Tyr	Tyr	Tyr	Pro	Gly	Glu	Lys	Val	His	Tyr	Asp	210	215	220	
Gln	Ile	Leu	Glu	Lys	Asp	Gly	Tyr	Lys	Trp	Leu	Ser	Tyr	Thr	Ala	Tyr	225	230	235	240
Asn	Gly	Ser	Tyr	Arg	Tyr	Val	Gln	Leu	Glu	Ala	Val	Asn	Lys	Asn	Pro	245	250	255	
Leu	Gly	Asn	Ser	Val	Leu	Ser	Ser	Thr	Gly	Gly	Thr	His	Tyr	Phe	Lys	260	265	270	
Ile	Lys	Ser	Ala	Ile	Lys	Thr	Glu	Pro	Leu	Val	Ser	Ala	Thr	Val	Ile	275	280	285	
Asp	Tyr	Tyr	Tyr	Pro	Gly	Glu	Lys	Val	His	Tyr	Asp	Gln	Ile	Leu	Glu	290	295	300	
Lys	Asp	Gly	Tyr	Lys	Trp	Leu	Ser	Tyr	Thr	Ala	Tyr	Asn	Gly	Ser	Arg	305	310	315	320
Arg	Tyr	Ile	Gln	Leu	Glu	Gly	Val	Thr	Ser	Ser	Gln	Asn	Tyr	Gln	Asn	325	330	335	
Gln	Ser	Gly	Asn	Ile	Ser	Ser	Tyr	Gly	Ser	Asn	Asn	Ser	Ser	Thr	Val	340	345	350	
Gly	Trp	Lys	Lys	Ile	Asn	Gly	Ser	Trp	Tyr	His	Phe	Lys	Ser	Asn	Gly	355	360	365	
Ser	Lys	Ser	Thr	Gly	Trp	Leu	Lys	Asp	Gly	Ser	Ser	Trp	Tyr	Tyr	Leu	370	375	380	
Lys	Leu	Ser	Gly	Glu	Met	Gln	Thr	Gly	Trp	Leu	Lys	Glu	Asn	Gly	Ser	385	390	395	400

000325

Trp Tyr Tyr Leu Gly Ser Ser Gly Ala Met Lys Thr Gly Trp Tyr Gln
 405 410 415

Val Ser Gly Glu Trp Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Gly Ala Leu Ala Ile
 420 425 430

Asn Thr Thr Val Asp Gly Tyr Arg Val Asn Ser Asp Gly Glu Arg Val
 435 440 445

<210> 66

<211> 448

<212> PRT

<213> Streptococcus pneumoniae

<220>

<223> variante de SEQ ID NO: 65

<400> 66

Met Lys Ile Leu Pro Phe Ile Ala Arg Gly Thr Ser Tyr Tyr Leu Lys
 1 5 10 15

Met Ser Val Lys Lys Leu Val Pro Phe Leu Val Val Gly Leu Met Leu
 20 25 30

Ala Ala Gly Asp Ser Val Tyr Ala Tyr Ser Arg Gly Asn Gly Ser Ile
 35 40 45

Ala Arg Gly Asp Asp Tyr Pro Ala Tyr Tyr Lys Asn Gly Ser Gln Glu
 50 55 60

Ile Asp Gln Trp Arg Met Tyr Ser Arg Gln Cys Thr Ser Phe Val Ala
 65 70 75 80

Phe Arg Leu Ser Asn Val Asn Gly Phe Glu Ile Pro Ala Ala Tyr Gly
 85 90 95

Asn Ala Asn Glu Trp Gly His Arg Ala Arg Arg Glu Gly Tyr Arg Val
 100 105 110

Asp Asn Thr Pro Thr Ile Gly Ser Ile Thr Trp Ser Thr Ala Gly Thr
 115 120 125

Tyr Gly His Val Ala Trp Val Ser Asn Val Met Gly Asp Gln Ile Glu
 130 135 140

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

Ile Lys Ala Asn Thr Met Thr Gly Phe Ile His Phe Lys Asp Leu Asp
 165 170 175

Gly Gly Ser Val Gly Asn Ser Gln Ser Ser Thr Ser Thr Gly Gly Thr
 180 185 190

His Tyr Phe Lys Thr Lys Ser Ala Ile Lys Thr Glu Pro Leu Ala Ser
 195 200 205

Gly Thr Val Ile Asp Tyr Tyr Tyr Pro Gly Glu Lys Val His Tyr Asp
 210 215 220

Gln Ile Leu Glu Lys Asp Gly Tyr Lys Trp Leu Ser Tyr Thr Ala Tyr
 225 230 235 240

000326

Asn Gly Ser Tyr Arg Tyr Val Gln Leu Glu Ala Val Asn Lys Asn Pro
 245 250 255
 Leu Gly Asn Ser Val Leu Ser Ser Thr Gly Gly Thr His Tyr Phe Lys
 260 265 270
 Thr Lys Ser Ala Ile Lys Thr Glu Pro Leu Val Ser Ala Thr Val Ile
 275 280 285
 Asp Tyr Tyr Tyr Pro Gly Glu Lys Val His Tyr Asp Gln Ile Leu Glu
 290 295 300
 Lys Asp Gly Tyr Lys Trp Leu Ser Tyr Thr Ala Tyr Asn Gly Ser Arg
 305 310 315 320
 Arg Tyr Ile Gln Leu Glu Gly Val Thr Ser Ser Gln Asn Tyr Gln Asn
 325 330 335
 Gln Ser Gly Asn Ile Ser Ser Tyr Gly Ser His Ser Ser Ser Thr Val
 340 345 350
 Gly Trp Lys Lys Ile Asn Gly Ser Trp Tyr His Phe Lys Ser Asn Gly
 355 360 365
 Ser Lys Ser Thr Gly Trp Leu Lys Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Tyr Leu
 370 375 380
 Lys Leu Ser Gly Glu Met Gln Thr Gly Trp Leu Lys Glu Asn Gly Leu
 385 390 395 400
 Trp Tyr Tyr Leu Gly Ser Ser Gly Ala Met Lys Thr Gly Trp Tyr Gln
 405 410 415
 Val Ser Gly Lys Trp Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Gly Ala Leu Ala Val
 420 425 430
 Asn Thr Thr Val Asp Gly Tyr Arg Val Asn Ser Asp Gly Glu Arg Val
 435 440 445

<210> 67
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae

<220>
 <223> CbpG de longitud completa

<400> 67
 Met Leu Thr Asp Trp Gln Lys Val Asn Gly Asn Trp Tyr Tyr Leu Asn
 1 5 10 15
 Ser Asn Gly Ala Met Val Thr Gly Ser Gln Thr Ile Asp Gly Lys Val
 20 25 30
 Tyr Asn Phe Ala Ser Ser Gly Glu Trp Ile
 35 40

<210> 68
 <211> 204
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae

<220>

000327

<223> PvaA de longitud completa

<400> 68

```

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

Ala Gly Tyr Lys Ala Tyr Arg Val His Gln Asp Val Lys Gln Val Met
          20          25          30

Thr Tyr Gln Pro Met Val Arg Glu Ile Leu Ser Glu Gln Asp Thr Pro
          35          40          45

Ala Asn Glu Glu Leu Val Leu Ala Met Ile Tyr Thr Glu Thr Lys Gly
          50          55          60

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

Asn Thr Ile Asn Asp Asn Ala Ser Ser Ile Arg Gln Gly Ile Gln Thr
          85          90          95

Leu Thr Gly Asn Leu Tyr Leu Ala Gln Lys Lys Gly Val Asp Ile Trp
          100          105          110

Thr Ala Val Gln Ala Tyr Asn Phe Gly Pro Ala Tyr Ile Asp Phe Ile
          115          120          125

Ala Gln Asn Gly Lys Glu Asn Thr Leu Ala Leu Ala Lys Gln Tyr Ser
          130          135          140

Arg Glu Thr Val Ala Pro Leu Leu Gly Asn Arg Thr Gly Lys Thr Tyr
145          150          155          160

Ser Tyr Ile His Pro Ile Ser Ile Phe His Gly Ala Glu Leu Tyr Val
          165          170          175

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

Ile Ile Lys Cys Phe Thr Leu Phe Ser Thr Ser Gly
          195          200

```

<210> 69

<211> 339

<212> PRT

<213> Streptococcus pneumoniae phage CP1

<220>

<223> CPL1 de longitud completa

<400> 69

```

Met Val Lys Lys Asn Asp Leu Phe Val Asp Val Ser Ser His Asn Gly
1          5          10          15

Tyr Asp Ile Thr Gly Ile Leu Glu Gln Met Gly Thr Thr Asn Thr Ile
          20          25          30

Ile Lys Ile Ser Glu Ser Thr Thr Tyr Leu Asn Pro Cys Leu Ser Ala
          35          40          45

Gln Val Glu Gln Ser Asn Pro Ile Gly Phe Tyr His Phe Ala Arg Phe
          50          55          60

Gly Gly Asp Val Ala Glu Ala Glu Arg Glu Ala Gln Phe Phe Leu Asp

```

000328

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

Thr Val Ala

<210> 70
 <211> 279
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae

<220>
 <223> IC23

<400> 70
 Met Ala Val Met Ala Tyr Pro Leu Val Ser Arg Leu Tyr Tyr Arg Val
 1 5 10 15

000329

Glu Ser Asn Gln Gln Ile Ala Asp Phe Asp Lys Glu Lys Ala Thr Leu
 20 25 30
 Asp Glu Ala Asp Ile Asp Glu Arg Met Lys Leu Ala Gln Ala Phe Asn
 35 40 45
 Asp Ser Leu Asn Asn Val Val Ser Gly Asp Pro Trp Ser Glu Glu Met
 50 55 60
 Lys Lys Lys Gly Arg Ala Glu Tyr Ala Arg Met Leu Glu Ile His Glu
 65 70 75 80
 Arg Met Gly His Val Glu Ile Pro Val Ile Asp Val Asp Leu Pro Val
 85 90 95
 Tyr Ala Gly Thr Ala Glu Glu Val Leu Gln Gln Gly Ala Gly His Leu
 100 105 110
 Glu Gly Thr Ser Leu Pro Ile Gly Gly Asn Ser Thr His Ala Val Ile
 115 120 125
 Thr Ala His Thr Gly Leu Pro Thr Ala Lys Met Phe Thr Asp Leu Thr
 130 135 140
 Lys Leu Lys Val Gly Asp Lys Phe Tyr Val His Asn Ile Lys Glu Val
 145 150 155 160
 Met Ala Tyr Gln Val Asp Gln Val Lys Val Ile Glu Pro Thr Asn Phe
 165 170 175
 Asp Asp Leu Leu Ile Val Pro Gly His Asp Tyr Val Thr Leu Leu Thr
 180 185 190
 Cys Thr Pro Tyr Met Ile Asn Thr His Arg Leu Leu Val Arg Gly His
 195 200 205
 Arg Ile Pro Tyr Val Ala Glu Val Glu Glu Glu Phe Ile Ala Ala Asn
 210 215 220
 Lys Leu Ser His Leu Tyr Arg Tyr Leu Phe Tyr Val Ala Val Gly Leu
 225 230 235 240
 Ile Val Ile Leu Leu Trp Ile Ile Arg Arg Leu Arg Lys Lys Lys Lys
 245 250 255
 Gln Pro Glu Lys Ala Leu Lys Ala Leu Lys Ala Ala Arg Lys Glu Val
 260 265 270
 Lys Val Glu Asp Gly Gln Gln
 275
 <210> 71
 <211> 612
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae
 <220>
 <223> Hic de longitud completa
 <400> 71
 Met Phe Ala Phe Lys Lys Arg Arg Lys Val His Tyr Ser Ile Arg Lys
 1 5 10 15

000330

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

000331

355	360	365
Pro Glu Leu Glu Thr 370	Pro Lys Pro Glu Val 375	Lys Pro Glu Pro Glu Thr 380
Pro Lys Pro Glu Val 385	Lys Pro Glu Leu Glu Thr 390	Pro Lys Pro Glu Val 395
Lys Pro Glu Pro Glu Thr 405	Pro Lys Pro Glu Val 410	Lys Pro Glu Leu Glu 415
Thr Pro Lys Pro Glu Val 420	Lys Pro Glu Pro Glu Thr 425	Pro Lys Pro Glu 430
Val Lys Pro Glu Leu Glu Thr 435	Pro Lys Pro Glu Val 440	Lys Pro Glu Pro 445
Glu Thr Pro Lys Pro Glu Val 450	Lys Pro Glu Pro Glu Thr 455	Pro Lys Pro 460
Glu Val Lys Pro Glu Pro Glu Thr 465	Pro Lys Pro Glu Val 470	Lys Pro Glu 475
Leu Glu Thr Pro Lys Gln Lys Val 485	Lys Pro Glu Pro Glu Thr 490	Pro Lys 495
Pro Glu Val Lys Pro Glu Pro Glu Thr 500	Pro Lys Pro Glu Val 505	Lys Pro 510
Glu Leu Glu Thr Pro Lys Pro Glu Val 515	Lys Pro Glu Leu Glu Ile Pro 520	
Lys Pro Glu Val Lys Pro Asp Asn Ser 530	Lys Pro Gln Ala Asp Asp Lys 535	
Lys Pro Ser Thr Pro Asn Asn Leu Ser 545	Lys Asp Lys Gln Ser Ser Asn 550	
Gln Ala Ser Thr Asn Glu Asn Lys Lys 565	Gln Gly Pro Ala Thr Asn Lys 570	
Pro Lys Lys Ser Leu Pro Ser Thr 580	Gly Ser Ile Ser Asn Leu Ala Leu 585	
Glu Ile Ala Gly Leu Leu Thr 595	Leu Ala Gly Ala Thr Ile Leu Ala Lys 600	
Lys Arg Met Lys 610		
<210> 72		
<211> 619		
<212> PRT		
<213> Streptococcus pneumoniae		
<220>		
<223> PspA de longitud completa		
<400> 72		
Met Asn Lys Lys Lys Met Ile Leu Thr Ser Leu Ala Ser Val Ala Ile 1 5 10 15		
Leu Gly Ala Gly Phe Val Ala Ser Gln Pro Thr Val Val Arg Ala Glu 20 25 30		

000332

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

000333

Gln Ala Glu Glu Asp Tyr Ala Arg Arg Ser Glu Glu Glu Tyr Asn Arg
370 375 380

Leu Thr Gln Gln Gln Pro Pro Lys Ala Glu Lys Pro Ala Pro Ala Pro
385 390 395 400

Lys Thr Gly Trp Lys Gln Glu Asn Gly Met Trp Tyr Phe Tyr Asn Thr
405 410 415

Asp Gly Ser Met Ala Thr Gly Trp Leu Gln Asn Asn Gly Ser Trp Tyr
420 425 430

Tyr Leu Asn Ser Asn Gly Ala Met Ala Thr Gly Trp Leu Gln Tyr Asn
435 440 445

Gly Ser Trp Tyr Tyr Leu Asn Ala Asn Gly Ala Met Ala Thr Gly Trp
450 455 460

Ala Lys Val Asn Gly Ser Trp Tyr Tyr Leu Asn Ala Asn Gly Ala Met
465 470 475 480

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

Asn Gly Ala Met Ala Thr Gly Trp Ala Lys Val Asn Gly Ser Trp Tyr
500 505 510

Tyr Leu Asn Ala Asn Gly Ala Met Ala Thr Gly Trp Leu Gln Tyr Asn
515 520 525

Gly Ser Trp Tyr Tyr Leu Asn Ala Asn Gly Ala Met Ala Thr Gly Trp
530 535 540

Ala Lys Val Asn Gly Ser Trp Tyr Tyr Leu Asn Ala Asn Gly Ala Met
545 550 555 560

Ala Thr Gly Trp Val Lys Asp Gly Asp Thr Trp Tyr Tyr Leu Glu Ala
565 570 575

Ser Gly Ala Met Lys Ala Ser Gln Trp Phe Lys Val Ser Asp Lys Trp
580 585 590

Tyr Tyr Val Asn Gly Leu Gly Ala Leu Ala Val Asn Thr Thr Val Asp
595 600 605

Gly Tyr Lys Val Asn Ala Asn Gly Glu Trp Val
610 615

<210> 73

<211> 309

<212> PRT

<213> Streptococcus pneumoniae

<220>

<223> PsaA de longitud completa

<400> 73

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

Leu Val Ala Cys Ala Ser Gly Lys Lys Asp Thr Thr Ser Gly Gln Lys
20 25 30

Leu Lys Val Val Ala Thr Asn Ser Ile Ile Ala Asp Ile Thr Lys Asn

000334

35					40					45					
Ile	Ala	Gly	Asp	Lys	Ile	Asp	Leu	His	Ser	Ile	Val	Pro	Ile	Gly	Gln
50					55					60					
Asp	Pro	His	Glu	Tyr	Glu	Pro	Leu	Pro	Glu	Asp	Val	Lys	Lys	Thr	Ser
65					70					75					80
Glu	Ala	Asp	Leu	Ile	Phe	Tyr	Asn	Gly	Ile	Asn	Leu	Glu	Thr	Gly	Gly
				85					90					95	
Asn	Ala	Trp	Phe	Thr	Lys	Leu	Val	Glu	Asn	Ala	Lys	Lys	Thr	Glu	Asn
			100					105					110		
Lys	Asp	Tyr	Phe	Ala	Val	Ser	Asp	Gly	Val	Asp	Val	Ile	Tyr	Leu	Glu
		115					120					125			
Gly	Gln	Asn	Glu	Lys	Gly	Lys	Glu	Asp	Pro	His	Ala	Trp	Leu	Asn	Leu
130					135					140					
Glu	Asn	Gly	Ile	Ile	Phe	Ala	Lys	Asn	Ile	Ala	Lys	Gln	Leu	Ser	Ala
145					150					155					160
Lys	Asp	Pro	Asn	Asn	Lys	Glu	Phe	Tyr	Glu	Lys	Asn	Leu	Lys	Glu	Tyr
				165					170					175	
Thr	Asp	Lys	Leu	Asp	Lys	Leu	Asp	Lys	Glu	Ser	Lys	Asp	Lys	Phe	Asn
			180					185					190		
Lys	Ile	Pro	Ala	Glu	Lys	Lys	Leu	Ile	Val	Thr	Ser	Glu	Gly	Ala	Phe
		195					200					205			
Lys	Tyr	Phe	Ser	Lys	Ala	Tyr	Gly	Val	Pro	Ser	Ala	Tyr	Ile	Trp	Glu
210					215					220					
Ile	Asn	Thr	Glu	Glu	Glu	Gly	Thr	Pro	Glu	Gln	Ile	Lys	Thr	Leu	Val
225					230					235					240
Glu	Lys	Leu	Arg	Gln	Thr	Lys	Val	Pro	Ser	Leu	Phe	Val	Glu	Ser	Ser
				245					250					255	
Val	Asp	Asp	Arg	Pro	Met	Lys	Thr	Val	Ser	Gln	Asp	Thr	Asn	Ile	Pro
			260					265					270		
Ile	Tyr	Ala	Gln	Ile	Phe	Thr	Asp	Ser	Ile	Ala	Glu	Gln	Gly	Lys	Glu
		275					280					285			
Gly	Asp	Ser	Tyr	Tyr	Ser	Met	Met	Lys	Tyr	Asn	Leu	Asp	Lys	Ile	Ala
290					295					300					
Glu	Gly	Leu	Ala	Lys											
305															
<210>	74														
<211>	2144														
<212>	PRT														
<213>	Streptococcus pneumoniae														
<220>															
<223>	PrtA de longitud completa														
<400>	74														
Met	Lys	Lys	Ser	Thr	Val	Leu	Ser	Leu	Thr	Thr	Ala	Ala	Val	Ile	Leu
1					5				10					15	

000330

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

000336

Glu Thr Met Phe His Ala Ile Glu Asp Ser Ile Lys His Asn Val Asp
 355 360 365
 Val Val Ser Val Ser Ser Gly Phe Thr Gly Thr Gly Leu Val Gly Glu
 370 375 380
 Lys Tyr Trp Gln Ala Ile Arg Ala Leu Arg Lys Ala Gly Ile Pro Met
 385 390 395 400
 Val Val Ala Thr Gly Asn Tyr Ala Thr Ser Ala Ser Ser Ser Ser Trp
 405 410 415
 Asp Leu Val Ala Asn Asn His Leu Lys Met Thr Asp Thr Gly Asn Val
 420 425 430
 Thr Arg Thr Ala Ala His Glu Asp Ala Ile Ala Val Ala Ser Ala Lys
 435 440 445
 Asn Gln Thr Val Glu Phe Asp Lys Val Asn Ile Gly Gly Glu Ser Phe
 450 455 460
 Lys Tyr Arg Asn Ile Gly Ala Phe Phe Asp Lys Asn Lys Ile Thr Thr
 465 470 475 480
 Asn Glu Asp Gly Thr Lys Ala Pro Ser Lys Leu Lys Phe Val Tyr Ile
 485 490 495
 Gly Lys Gly Gln Asp Gln Asp Leu Ile Gly Leu Asp Leu Arg Gly Lys
 500 505 510
 Ile Ala Val Met Asp Arg Ile Tyr Thr Lys Asp Leu Lys Asn Ala Phe
 515 520 525
 Lys Lys Ala Met Asp Lys Gly Ala Arg Ala Ile Met Val Val Asn Thr
 530 535 540
 Val Asn Tyr Tyr Asn Arg Asp Asn Trp Thr Glu Leu Pro Ala Met Gly
 545 550 555 560
 Tyr Glu Ala Asp Glu Gly Thr Lys Ser Gln Val Phe Ser Ile Ser Gly
 565 570 575
 Asp Asp Gly Val Lys Leu Trp Asn Met Ile Asn Pro Asp Lys Lys Thr
 580 585 590
 Glu Val Lys Arg Asn Asn Lys Glu Asp Phe Lys Asp Lys Leu Glu Gln
 595 600 605
 Tyr Tyr Pro Ile Asp Met Glu Ser Phe Asn Ser Asn Lys Pro Asn Val
 610 615 620
 Gly Asp Glu Lys Glu Ile Asp Phe Lys Phe Ala Pro Asp Thr Asp Lys
 625 630 635 640
 Glu Leu Tyr Lys Glu Asp Ile Ile Val Pro Ala Gly Ser Thr Ser Trp
 645 650 655
 Gly Pro Arg Ile Asp Leu Leu Leu Lys Pro Asp Val Ser Ala Pro Gly
 660 665 670
 Lys Asn Ile Lys Ser Thr Leu Asn Val Ile Asn Gly Lys Ser Thr Tyr
 675 680 685
 Gly Tyr Met Ser Gly Thr Ser Met Ala Thr Pro Ile Val Ala Ala Ser

000337

690	695	700
Thr Val Leu Ile Arg Pro Lys Leu Lys Glu Met Leu Glu Arg Pro Val 705 710 715 720		
Leu Lys Asn Leu Lys Gly Asp Asp Lys Ile Asp Leu Thr Ser Leu Thr 725 730 735		
Lys Ile Ala Leu Gln Asn Thr Ala Arg Pro Met Met Asp Ala Thr Ser 740 745 750		
Trp Lys Glu Lys Ser Gln Tyr Phe Ala Ser Pro Arg Gln Gln Gly Ala 755 760 765		
Gly Leu Ile Asn Val Ala Asn Ala Leu Arg Asn Glu Val Val Ala Thr 770 775 780		
Phe Lys Asn Thr Asp Ser Lys Gly Leu Val Asn Ser Tyr Gly Ser Ile 785 790 795 800		
Ser Leu Lys Glu Ile Lys Gly Asp Lys Lys Tyr Phe Thr Ile Lys Leu 805 810 815		
His Asn Thr Ser Asn Arg Pro Leu Thr Phe Lys Val Ser Ala Ser Ala 820 825 830		
Ile Thr Thr Asp Ser Leu Thr Asp Arg Leu Lys Leu Asp Glu Thr Tyr 835 840 845		
Lys Asp Glu Lys Ser Pro Asp Gly Lys Gln Ile Val Pro Glu Ile His 850 855 860		
Pro Glu Lys Val Lys Gly Ala Asn Ile Thr Phe Glu His Gly Thr Phe 865 870 875 880		
Thr Ile Gly Ala Asn Ser Ser Phe Asp Leu Asn Ala Val Ile Asn Val 885 890 895		
Gly Glu Ala Lys Asn Lys Asn Lys Phe Val Glu Ser Phe Ile His Phe 900 905 910		
Glu Ser Val Glu Glu Met Glu Ala Leu Asn Ser Asn Gly Lys Lys Ile 915 920 925		
Asn Phe Gln Pro Ser Leu Ser Met Pro Leu Met Gly Phe Ala Gly Asn 930 935 940		
Trp Asn His Glu Pro Ile Leu Asp Lys Trp Ala Trp Glu Glu Gly Ser 945 950 955 960		
Arg Ser Lys Thr Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Asp Gly Lys Pro Lys Ile 965 970 975		
Pro Gly Thr Leu Asn Lys Gly Ile Gly Gly Glu His Gly Ile Asp Lys 980 985 990		
Phe Asn Pro Ala Gly Val Ile Gln Asn Arg Lys Asp Lys Asn Thr Thr 995 1000 1005		
Ser Leu Asp Gln Asn Pro Glu Leu Phe Ala Phe Asn Asn Gln Gly Ile 1010 1015 1020		
Asn Ala Pro Ser Ser Ser Gly Ser Lys Ile Ala Asn Ile Tyr Pro Leu 1025 1030 1035 1040		

000338

Asp Ser Asn Gly Asn Pro Gln Asp Ala Gln Leu Glu Arg Gly Leu Thr
 1045 1050 1055
 Pro Ser Pro Leu Val Leu Arg Ser Ala Glu Glu Gly Leu Ile Ser Ile
 1060 1065 1070
 Val Asn Thr Asn Lys Glu Gly Glu Asn Gln Arg Asp Leu Lys Val Ile
 1075 1080 1085
 Ser Arg Glu His Phe Ile Arg Gly Ile Leu Asn Ser Lys Ser Asn Asp
 1090 1095 1100
 Ala Lys Gly Ile Lys Ser Ser Lys Leu Lys Val Trp Gly Asp Leu Lys
 1105 1110 1115 1120
 Trp Asp Gly Leu Ile Tyr Asn Pro Arg Gly Arg Glu Glu Asn Ala Pro
 1125 1130 1135
 Glu Ser Lys Asp Asn Gln Asp Pro Ala Thr Lys Ile Arg Gly Gln Phe
 1140 1145 1150
 Glu Pro Ile Ala Glu Gly Gln Tyr Phe Tyr Lys Phe Lys Tyr Arg Leu
 1155 1160 1165
 Thr Lys Asp Tyr Pro Trp Gln Val Ser Tyr Ile Pro Val Lys Ile Asp
 1170 1175 1180
 Asn Thr Ala Pro Lys Ile Val Ser Val Asp Phe Ser Asn Pro Glu Lys
 1185 1190 1195 1200
 Ile Lys Leu Ile Thr Lys Asp Thr Tyr His Lys Val Lys Asp Gln Tyr
 1205 1210 1215
 Lys Asn Glu Thr Leu Phe Ala Arg Asp Gln Lys Glu His Pro Glu Lys
 1220 1225 1230
 Phe Asp Glu Ile Ala Asn Glu Val Trp Tyr Ala Gly Ala Ala Leu Val
 1235 1240 1245
 Asn Glu Asp Gly Glu Val Glu Lys Asn Leu Glu Val Thr Tyr Ala Gly
 1250 1255 1260
 Glu Gly Gln Gly Arg Asn Arg Lys Leu Asp Lys Asp Gly Asn Thr Ile
 1265 1270 1275 1280
 Tyr Glu Ile Lys Gly Ala Gly Asp Leu Arg Gly Lys Ile Ile Glu Val
 1285 1290 1295
 Ile Ala Leu Asp Gly Ser Ser Asn Phe Thr Lys Ile His Arg Ile Lys
 1300 1305 1310
 Phe Ala Asp Gln Ala Asp Glu Lys Gly Met Ile Ser Tyr Tyr Leu Val
 1315 1320 1325
 Asp Pro Asp Lys Asp Ala Ser Lys Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Ile Ser
 1330 1335 1340
 Glu Asp Lys Leu Lys Asn Ala Lys Ser Pro Glu Glu Asn Thr Asn Asn
 1345 1350 1355 1360
 Asn Gln Ala Lys Asp Glu Asp Ser Lys Pro Asp Glu Lys Ser Ser Val
 1365 1370 1375

000339

Glu Gly Glu Ala Ser Leu Glu Ile Asn Lys Thr Ile Ser Thr Ile Arg
 1380 1385 1390
 Glu Phe Glu Asn Lys Asp Leu Lys Lys Leu Ile Lys Lys Lys Phe Arg
 1395 1400 1405
 Glu Val Asn Asp Phe Thr Ser Glu Thr Gly Lys Arg Ile Glu Glu Tyr
 1410 1415 1420
 Asp Tyr Lys Tyr Asp Asp Lys Gly Asn Ile Ile Ala Tyr Asp Asp Gly
 1425 1430 1435 1440
 Ser Ala Leu Gln Tyr Glu Thr Glu Lys Phe Asp Glu Ile Lys Ser Lys
 1445 1450 1455
 Ile Tyr Gly Val Leu Ser Pro Ser Lys Asp Gly His Phe Glu Ile Leu
 1460 1465 1470
 Gly Lys Ile Ser Asn Val Ser Lys Asn Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Asn
 1475 1480 1485
 Ser Tyr Lys Ser Ile Glu Ile Lys Ala Thr Lys Tyr Asp Ser His Ser
 1490 1495 1500
 Lys Thr Met Ile Phe Asp Leu Tyr Ala Asn Ile Asn Asp Ile Val Asp
 1505 1510 1515 1520
 Gly Leu Ala Phe Ala Gly Asp Met Arg Leu Phe Val Lys Asp Asp Asn
 1525 1530 1535
 Gln Ile Lys Ala Glu Thr Lys Ile Arg Met Pro Glu Lys Asn Lys Glu
 1540 1545 1550
 Thr Lys Ala Glu Tyr Pro Tyr Val Ser Ser Tyr Gly Asn Val Ile Glu
 1555 1560 1565
 Leu Gly Glu Gly Asp Leu Ser Lys Asn Lys Pro Asp Asn Leu Thr Lys
 1570 1575 1580
 Met Glu Ser Gly Lys Ile Tyr Ser Asp Ser Glu Lys Gln Gln Tyr Leu
 1585 1590 1595 1600
 Leu Lys Asp Asn Ile Ile Leu Arg Lys Gly Tyr Ala Leu Lys Val Thr
 1605 1610 1615
 Thr Tyr Asn Pro Gly Lys Thr Asp Met Leu Glu Gly Asn Gly Val Tyr
 1620 1625 1630
 Ser Lys Glu Asp Ile Ala Lys Ile Gln Lys Ala Asn Pro Asn Leu Arg
 1635 1640 1645
 Val Leu Ser Glu Thr Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Arg Asn Val Glu Asp
 1650 1655 1660
 Gly Arg Ser Thr Gln Ala Val Leu Met Ser Ala Leu Asp Gly Phe Asn
 1665 1670 1675 1680
 Ile Ile Arg Tyr Gln Val Phe Thr Phe Lys Met Asn Asp Lys Gly Glu
 1685 1690 1695
 Ala Ile Asp Lys Asp Gly Asn Leu Val Thr Asp Ser Ser Lys Leu Val
 1700 1705 1710
 Leu Phe Gly Lys Asp Asp Lys Glu Tyr Thr Gly Glu Asp Lys Ser Asn

000340

1715	1720	1725
Val Glu Ala Ile Lys Glu Asp Gly Ser Met Leu Phe Ile Asp Thr Lys 1730	1735	1740
Pro Val Asn Leu Ser Met Asp Lys Asn Tyr Phe Asn Pro Ser Lys Ser 1745	1750	1755 1760
Asn Lys Ile Tyr Val Arg Asn Pro Glu Phe Tyr Leu Arg Gly Lys Ile 1765	1770	1775
Ser Asp Lys Gly Gly Phe Asn Trp Glu Leu Arg Val Asn Glu Ser Val 1780	1785	1790
Val Asp Asn Tyr Leu Ile Tyr Gly Asp Leu His Ile Asp Asn Thr Arg 1795	1800	1805
Asp Phe Asn Ile Lys Leu Asn Val Lys Asp Gly Asp Ile Met Asp Trp 1810	1815	1820
Gly Met Lys Asp Tyr Lys Ala Asn Gly Phe Pro Asp Lys Val Thr Asp 1825	1830	1835 1840
Met Asp Gly Asn Val Tyr Leu Gln Thr Gly Tyr Ser Asp Leu Asn Ala 1845	1850	1855
Lys Ala Val Gly Val His Tyr Gln Phe Leu Tyr Asp Asn Val Lys Pro 1860	1865	1870
Glu Val Asn Ile Asp Pro Lys Gly Asn Thr Ser Ile Glu Tyr Ala Asp 1875	1880	1885
Gly Lys Ser Val Val Phe Asn Ile Asn Asp Lys Arg Asn Asn Gly Phe 1890	1895	1900
Asp Gly Glu Ile Gln Glu Gln His Ile Tyr Val Asn Gly Lys Glu Tyr 1905	1910	1915 1920
Thr Ser Phe Asp Asp Ile Lys Gln Ile Thr Asp Lys Thr Leu Asn Ile 1925	1930	1935
Lys Ile Val Val Lys Asp Phe Ala Arg Asn Thr Thr Val Lys Glu Phe 1940	1945	1950
Ile Leu Asn Lys Asp Thr Gly Glu Val Ser Glu Leu Lys Pro His Arg 1955	1960	1965
Val Thr Val Thr Ile Gln Asn Gly Lys Glu Met Ser Ser Thr Ile Val 1970	1975	1980
Ser Glu Glu Asp Phe Ile Leu Pro Val Tyr Lys Gly Glu Leu Glu Lys 1985	1990	1995 2000
Gly Tyr Gln Phe Asp Gly Trp Glu Ile Ser Gly Phe Glu Gly Lys Lys 2005	2010	2015
Asp Ala Gly Tyr Val Ile Asn Leu Ser Lys Asp Thr Phe Ile Lys Pro 2020	2025	2030
Val Phe Lys Lys Ile Glu Glu Lys Lys Glu Glu Glu Asn Lys Pro Thr 2035	2040	2045
Phe Asp Val Ser Lys Lys Lys Asp Asn Pro Gln Val Asn His Ser Gln 2050	2055	2060

000341

Leu Asn Glu Ser His Arg Lys Glu Asp Leu Gln Arg Glu Asp His Ser
2065 2070 2075 2080

Gln Lys Ser Asp Ser Thr Lys Asp Val Thr Ala Thr Val Leu Asp Lys
2085 2090 2095

Asn Asn Ile Ser Ser Lys Ser Thr Thr Asn Asn Pro Asn Lys Leu Pro
2100 2105 2110

Lys Thr Gly Thr Ala Ser Gly Ala Gln Thr Leu Leu Ala Ala Gly Ile
2115 2120 2125

Met Phe Ile Val Gly Ile Phe Leu Gly Leu Lys Lys Lys Asn Gln Asp
2130 2135 2140

<210> 75

<211> 324

<212> PRT

<213> Streptococcus pneumoniae

<220>

<223> Sp133 de longitud completa

<400> 75

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

Thr Ala Met Asn Ser Val His Ala Ala Thr Asp Val Gln Lys Val Ile
20 25 30

Asp Glu Thr Tyr Val Gln Pro Glu Tyr Val Leu Gly Ser Ser Leu Ser
35 40 45

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

Thr Asp Thr Lys Glu Leu Lys Thr Met Thr Pro Asp Val Tyr Ser Lys
65 70 75 80

Ile Met Asn Val Ala Asn Asp Ser Ser Leu Gln Leu Tyr Ser Ser Ala
85 90 95

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

Thr Pro Glu Asn Ile Thr Lys Val Thr Gln Asp Met Tyr Arg Asn Ala
115 120 125

Ala Val Thr Leu Gly Val Glu His Ala Lys Ile Thr Val Ala Ala Pro
130 135 140

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

Glu Ala Asn Gly Ala Lys Val Pro Gln Ala Asn Lys Asp Leu Ala Gln
165 170 175

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

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

000342

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

<210> 76
 <211> 339
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae

<220>
 <223> PiaA de longitud completa

<400> 76
 Met His Ala Lys Met Arg Asn Lys Lys Gln Ile Asn Leu Gly Ile Ile
 1 5 10 15
 Phe Val Ile Cys Leu Gly Leu Leu Ile Thr Ile Phe Leu Ser Leu Lys
 20 25 30
 Leu Gly Thr Lys Glu Ile Asn Ile Arg Asp Phe Leu Ala Ala Phe Gly
 35 40 45
 Met Gly Asn Thr Asn Asp Asp Phe Ile Lys Ser Ile Ile Tyr Lys Arg
 50 55 60
 Ile Pro Arg Thr Ile Phe Ala Ile Leu Ala Gly Ser Ser Leu Ala Ile
 65 70 75 80
 Ser Gly Val Leu Met Gln Ser Val Thr Arg Asn Pro Ile Ala Asp Pro
 85 90 95
 Gly Ile Leu Gly Ile Asn Thr Gly Ala Ser Leu Ser Val Val Ile Gly
 100 105 110
 Leu Ser Phe Leu Gly Ile Ser Ser Ser Ile Ser His Ile Ser Phe Ala
 115 120 125
 Ile Ile Gly Gly Leu Val Ser Ala Ile Phe Val Tyr Ala Ile Ala Val
 130 135 140
 Ser Gly Lys Ala Gly Leu Thr Pro Ile Lys Leu Ala Leu Ser Gly Thr
 145 150 155 160

000343

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

Val Asn Thr

<210> 77
 <211> 321
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae

<220>
 <223> PiuA de longitud completa

<400> 77
 Met Lys Thr Ser Leu Lys Leu Tyr Phe Thr Ala Leu Val Ala Ser Phe
 1 5 10 15
 Leu Leu Leu Leu Gly Ala Cys Ser Thr Asn Ser Ser Thr Ser Gln Thr
 20 25 30
 Glu Thr Ser Ser Ser Ala Pro Thr Glu Ile Thr Ile Lys Ser Ser Leu
 35 40 45
 Asp Glu Val Lys Leu Ser Lys Val Pro Glu Lys Ile Val Thr Phe Asp
 50 55 60
 Leu Gly Ala Ala Asp Thr Ile Arg Ala Leu Gly Phe Glu Lys Asn Ile
 65 70 75 80
 Val Gly Met Pro Thr Lys Thr Val Pro Thr Tyr Leu Lys Asp Leu Val
 85 90 95
 Gly Thr Val Lys Asn Val Gly Ser Met Lys Glu Pro Asp Leu Glu Ala

000344

100					105					110					
Ile	Ala	Ala	Leu	Glu	Pro	Asp	Leu	Ile	Ile	Ala	Ser	Pro	Arg	Thr	Gln
	115						120					125			
Lys	Phe	Val	Asp	Lys	Phe	Lys	Glu	Ile	Ala	Pro	Thr	Val	Leu	Phe	Gln
	130					135					140				
Ala	Ser	Lys	Asp	Asp	Tyr	Trp	Thr	Ser	Thr	Lys	Ala	Asn	Ile	Glu	Ser
145					150					155					160
Leu	Ala	Ser	Ala	Phe	Gly	Glu	Thr	Ser	Thr	Gln	Lys	Ala	Lys	Glu	Glu
				165					170					175	
Leu	Ala	Lys	Leu	Asp	Lys	Ser	Ile	Gln	Glu	Val	Ala	Thr	Lys	Asn	Glu
		180						185					190		
Ser	Ser	Asp	Lys	Lys	Ala	Leu	Ala	Ile	Leu	Leu	Asn	Glu	Gly	Lys	Met
		195					200					205			
Ala	Ala	Phe	Gly	Ala	Lys	Ser	Arg	Phe	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Thr	Leu
	210					215					220				
Lys	Phe	Lys	Pro	Thr	Asp	Thr	Lys	Phe	Glu	Asp	Ser	Arg	His	Gly	Gln
225						230					235				240
Glu	Val	Ser	Phe	Glu	Ser	Val	Lys	Glu	Ile	Asn	Pro	Asp	Ile	Leu	Phe
				245					250					255	
Val	Ile	Asn	Arg	Thr	Leu	Ala	Ile	Gly	Gly	Asp	Asn	Ser	Ser	Asn	Asp
			260					265					270		
Gly	Val	Leu	Glu	Asn	Ala	Leu	Ile	Ala	Glu	Thr	Pro	Ala	Ala	Lys	Asn
		275					280					285			
Gly	Lys	Ile	Ile	Gln	Leu	Thr	Pro	Asp	Leu	Trp	Tyr	Leu	Ser	Gly	Gly
	290					295					300				
Gly	Leu	Glu	Ser	Thr	Lys	Leu	Met	Ile	Glu	Asp	Ile	Gln	Lys	Ala	Leu
305						310					315				320

Lys

<210> 78
 <211> 279
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae

<220>
 <223> Cbio de longitud completa

<400> 78
 Met Gly Ile Ala Leu Glu Asn Val Asn Phe Ile Tyr Gln Glu Gly Thr
 1 5 10 15
 Pro Leu Ala Ser Ala Ala Leu Ser Asp Val Ser Leu Thr Ile Glu Asp
 20 25 30
 Gly Ser Tyr Thr Ala Leu Ile Gly His Thr Gly Ser Gly Lys Ser Thr
 35 40 45
 Ile Leu Gln Leu Leu Asn Gly Leu Leu Val Pro Ser Gln Gly Ser Val
 50 55 60

000345

Arg Val Phe Asp Thr Leu Ile Thr Ser Thr Ser Lys Asn Lys Asp Ile
 65 70 75 80
 Arg Gln Ile Arg Lys Gln Val Gly Leu Val Phe Gln Phe Ala Glu Asn
 85 90 95
 Gln Ile Phe Glu Glu Thr Val Leu Lys Asp Val Ala Phe Gly Pro Gln
 100 105 110
 Asn Phe Gly Val Ser Glu Glu Asp Ala Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys
 115 120 125
 Leu Ala Leu Val Gly Ile Asp Glu Ser Leu Phe Asp Arg Ser Pro Phe
 130 135 140
 Glu Leu Ser Gly Gly Gln Met Arg Arg Val Ala Ile Ala Gly Ile Leu
 145 150 155 160
 Ala Met Glu Pro Ser Ile Leu Val Leu Asp Glu Pro Thr Ala Gly Leu
 165 170 175
 Asp Pro Leu Gly Arg Lys Glu Leu Met Thr Leu Phe Lys Lys Leu His
 180 185 190
 Gln Ser Gly Met Thr Ile Val Leu Val Thr His Leu Met Asp Asp Val
 195 200 205
 Ala Glu Tyr Ala Asn Gln Val Tyr Val Met Glu Lys Gly Arg Leu Val
 210 215 220
 Lys Gly Gly Lys Pro Ser Asp Val Phe Gln Asp Val Val Phe Met Glu
 225 230 235 240
 Glu Val Gln Leu Gly Val Pro Lys Ile Thr Ala Phe Cys Lys Arg Leu
 245 250 255
 Ala Asp Arg Gly Val Ser Phe Lys Arg Leu Pro Ile Lys Ile Glu Glu
 260 265 270
 Phe Lys Glu Ser Leu Asn Gly
 275
 <210> 79
 <211> 132
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae
 <220>
 <223> Proteína S8 ribosómica 30S
 <400> 79
 Met Val Met Thr Asp Pro Ile Ala Asp Phe Leu Thr Arg Ile Arg Asn
 1 5 10 15
 Ala Asn Gln Ala Lys His Glu Val Leu Glu Val Pro Ala Ser Asn Ile
 20 25 30
 Lys Lys Gly Ile Ala Glu Ile Leu Lys Arg Glu Gly Phe Val Lys Asn
 35 40 45
 Val Glu Ile Ile Glu Asp Asp Lys Gln Gly Val Ile Arg Val Phe Leu
 50 55 60

000346

Lys Tyr Gly Pro Asn Gly Glu Lys Val Ile Thr Asn Leu Lys Arg Val
65 70 75 80

Ser Lys Pro Gly Leu Arg Val Tyr Lys Lys Arg Glu Asp Leu Pro Lys
85 90 95

Val Leu Asn Gly Leu Gly Ile Ala Ile Leu Ser Thr Ser Glu Gly Leu
100 105 110

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

Ala Tyr Val Trp
130

<210> 80

<211> 26

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> deoxinucleótido que comprende secuencia 5'-(IC)13-3' 26-mer

<220>

<221> misc_característica

<222> (1), (3), (5), (7), (9), (11), (13), (15), (17), (19), (21), (23), (25)

<223> n = inosina

<400> 80

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnn

26

<210> 81

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido policationico que comprende secuencia de aminoácidos 11-mer

<400> 81

Lys Leu Lys Leu Leu Leu Leu Lys Leu Lys
1 5 10

<210> 82

<211> 1427

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> proteína híbrida; spr0057 y spr0096

<400> 82

Met Ala Asp Gly Val Thr Pro Thr Thr Thr Glu Asn Gln Pro Thr Ile
1 5 10 15

His Thr Val Ser Asp Ser Pro Gln Ser Ser Glu Asn Arg Thr Glu Glu
20 25 30

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

Glu Thr Pro Ala Thr Asp Lys Val Ala Ser Leu Pro Lys Thr Glu Glu

000347

50					55					60					
Lys 65	Pro	Gln	Glu	Glu	Val 70	Ser	Ser	Thr	Pro	Ser 75	Asp	Lys	Ala	Glu	Val 80
Val	Thr	Pro	Thr	Ser 85	Ala	Glu	Lys	Glu	Thr 90	Ala	Asn	Lys	Lys	Ala	Glu 95
Glu	Ala	Ser	Pro	Lys 100	Lys	Glu	Glu	Ala	Lys 105	Glu	Val	Asp	Ser	Lys	Glu 110
Ser	Asn	Thr 115	Asp	Lys	Thr	Asp	Lys	Asp	Lys 120	Pro	Ala	Lys	Lys	Asp	Glu 125
Ala	Lys 130	Ala	Glu	Ala	Asp	Lys 135	Pro	Ala	Thr	Glu	Ala	Gly	Lys	Glu	Arg 140
Ala 145	Ala	Thr	Val	Asn 150	Glu	Lys	Leu	Ala	Lys	Lys 155	Lys	Ile	Val	Ser	Ile 160
Asp	Ala	Gly	Arg	Lys 165	Tyr	Phe	Ser	Pro	Glu 170	Gln	Leu	Lys	Glu	Ile	Ile 175
Asp	Lys	Ala	Lys 180	His	Tyr	Gly	Tyr	Thr 185	Asp	Leu	His	Leu	Leu	Val	Gly 190
Asn	Asp	Gly 195	Leu	Arg	Phe	Met	Leu	Asp 200	Asp	Met	Ser	Ile	Thr	Ala	Asn 205
Gly 210	Lys	Thr	Tyr	Ala	Ser	Asp 215	Asp	Val	Lys	Arg	Ala 220	Ile	Glu	Lys	Gly
Thr 225	Asn	Asp	Tyr	Tyr	Asn 230	Asp	Pro	Asn	Gly	Asn 235	His	Leu	Thr	Glu	Ser 240
Gln	Met	Thr	Asp	Leu 245	Ile	Asn	Tyr	Ala	Lys 250	Asp	Lys	Gly	Ile	Gly	Leu 255
Ile	Pro	Thr	Val	Asn 260	Ser	Pro	Gly	His	Met 265	Asp	Ala	Ile	Leu	Asn	Ala 270
Met	Lys	Glu 275	Leu	Gly	Ile	Gln	Asn 280	Pro	Asn	Phe	Ser	Tyr	Phe	Gly	Lys 285
Lys	Ser	Ala	Arg	Thr	Val	Asp 295	Leu	Asp	Asn	Glu	Gln 300	Ala	Val	Ala	Phe
Thr 305	Lys	Ala	Leu	Ile	Asp 310	Lys	Tyr	Ala	Ala	Tyr 315	Phe	Ala	Lys	Lys	Thr 320
Glu	Ile	Phe	Asn	Ile 325	Gly	Leu	Asp	Glu	Tyr 330	Ala	Asn	Asp	Ala	Thr	Asp 335
Ala	Lys	Gly	Trp	Ser 340	Val	Leu	Gln	Ala	Asp 345	Lys	Tyr	Tyr	Pro	Asn	Glu 350
Gly	Tyr	Pro	Val	Lys 355	Gly	Tyr	Glu	Lys	Phe 360	Ile	Ala	Tyr	Ala	Asn	Asp 365
Leu 370	Ala	Arg	Ile	Val	Lys	Ser 375	His	Gly	Leu	Lys 380	Pro	Met	Ala	Phe	Asn
Asp 385	Gly	Ile	Tyr	Tyr	Asn 390	Ser	Asp	Thr	Ser	Phe 395	Gly	Ser	Phe	Asp	Lys 400

000348

Asp Ile Ile Val Ser Met Trp Thr Gly Gly Trp Gly Gly Tyr Asp Val
 405 410 415
 Ala Ser Ser Lys Leu Leu Ala Glu Lys Gly His Gln Ile Leu Asn Thr
 420 425 430
 Asn Asp Ala Trp Tyr Tyr Val Leu Gly Arg Asn Ala Asp Gly Gln Gly
 435 440 445
 Trp Tyr Asn Leu Asp Gln Gly Leu Asn Gly Ile Lys Asn Thr Pro Ile
 450 455 460
 Thr Ser Val Pro Lys Thr Glu Gly Ala Asp Ile Pro Ile Ile Gly Gly
 465 470 475 480
 Met Val Ala Ala Trp Ala Asp Thr Pro Ser Ala Arg Tyr Ser Pro Ser
 485 490 495
 Arg Leu Phe Lys Leu Met Arg His Phe Ala Asn Ala Asn Ala Glu Tyr
 500 505 510
 Phe Ala Ala Asp Tyr Glu Ser Ala Glu Gln Ala Leu Asn Glu Val Pro
 515 520 525
 Lys Asp Leu Asn Arg Tyr Thr Ala Glu Ser Val Thr Ala Val Lys Glu
 530 535 540
 Ala Glu Lys Ala Ile Arg Ser Leu Asp Ser Asn Leu Ser Arg Ala Gln
 545 550 555 560
 Gln Asp Thr Ile Asp Gln Ala Ile Ala Lys Leu Gln Glu Thr Val Asn
 565 570 575
 Asn Leu Thr Leu Thr Pro Glu Ala Gln Lys Glu Glu Glu Ala Lys Arg
 580 585 590
 Glu Val Glu Lys Leu Ala Lys Asn Lys Val Ile Ser Ile Asp Ala Gly
 595 600 605
 Arg Lys Tyr Phe Thr Leu Asn Gln Leu Lys Arg Ile Val Asp Lys Ala
 610 615 620
 Ser Glu Leu Gly Tyr Ser Asp Val His Leu Leu Leu Gly Asn Asp Gly
 625 630 635 640
 Leu Arg Phe Leu Leu Asp Asp Met Thr Ile Thr Ala Asn Gly Lys Thr
 645 650 655
 Tyr Ala Ser Asp Asp Val Lys Lys Ala Ile Ile Glu Gly Thr Lys Ala
 660 665 670
 Tyr Tyr Asp Asp Pro Asn Gly Thr Ala Leu Thr Gln Ala Glu Val Thr
 675 680 685
 Glu Leu Ile Glu Tyr Ala Lys Ser Lys Asp Ile Gly Leu Ile Pro Ala
 690 695 700
 Ile Asn Ser Pro Gly His Met Asp Ala Met Leu Val Ala Met Glu Lys
 705 710 715 720
 Leu Gly Ile Lys Asn Pro Gln Ala His Phe Asp Lys Val Ser Lys Thr
 725 730 735

000349

Thr Met Asp Leu Lys Asn Glu Glu Ala Met Asn Phe Val Lys Ala Leu
 740 745 750
 Ile Gly Lys Tyr Met Asp Phe Phe Ala Gly Lys Thr Lys Ile Phe Asn
 755 760 765
 Phe Gly Thr Asp Glu Tyr Ala Asn Asp Ala Thr Ser Ala Gln Gly Trp
 770 775 780
 Tyr Tyr Leu Lys Trp Tyr Gln Leu Tyr Gly Lys Phe Ala Glu Tyr Ala
 785 790 795 800
 Asn Thr Leu Ala Ala Met Ala Lys Glu Arg Gly Leu Gln Pro Met Ala
 805 810 815
 Phe Asn Asp Gly Phe Tyr Tyr Glu Asp Lys Asp Asp Val Gln Phe Asp
 820 825 830
 Lys Asp Val Leu Ile Ser Tyr Trp Ser Lys Gly Trp Trp Gly Tyr Asn
 835 840 845
 Leu Ala Ser Pro Gln Tyr Leu Ala Ser Lys Gly Tyr Lys Phe Leu Asn
 850 855 860
 Thr Asn Gly Asp Trp Tyr Tyr Ile Leu Gly Gln Lys Pro Glu Asp Gly
 865 870 875 880
 Gly Gly Phe Leu Lys Lys Ala Ile Glu Asn Thr Gly Lys Thr Pro Phe
 885 890 895
 Asn Gln Leu Ala Ser Thr Lys Tyr Pro Glu Val Asp Leu Pro Thr Val
 900 905 910
 Gly Ser Met Leu Ser Ile Trp Ala Asp Arg Pro Ser Ala Glu Tyr Lys
 915 920 925
 Glu Glu Glu Ile Phe Glu Leu Met Thr Ala Phe Ala Asp His Asn Lys
 930 935 940
 Asp Tyr Phe Arg Ala Asn Tyr Asn Ala Leu Arg Glu Glu Leu Ala Lys
 945 950 955 960
 Ile Pro Thr Asn Leu Glu Gly Tyr Ser Lys Glu Ser Leu Glu Ala Leu
 965 970 975
 Asp Ala Ala Lys Thr Ala Leu Asn Tyr Asn Leu Asn Arg Asn Lys Gln
 980 985 990
 Ala Glu Leu Asp Thr Leu Val Ala Asn Leu Lys Ala Ala Leu Gln Gly
 995 1000 1005
 Leu Lys Pro Ala Val Thr His Ser Gly Ser Leu Asp Glu Asn Glu Val
 1010 1015 1020
 Ala Ala Asn Val Glu Thr Arg Pro Glu Leu Ile Thr Arg Thr Glu Glu
 1025 1030 1035 1040
 Ile Pro Phe Glu Val Ile Lys Lys Glu Asn Pro Asn Leu Pro Ala Gly
 1045 1050 1055
 Gln Glu Asn Ile Ile Thr Ala Gly Val Lys Gly Glu Arg Thr His Tyr
 1060 1065 1070
 Ile Ser Val Leu Thr Glu Asn Gly Lys Thr Thr Glu Thr Val Leu Asp

000350

1075	1080	1085
Ser Gln Val Thr Lys Glu Val Ile Asn Gln Val Val Glu Val Gly Ala 1090 1095 1100		
Pro Val Thr His Lys Gly Asp Glu Ser Gly Leu Ala Pro Thr Thr Glu 1105 1110 1115 1120		
Val Lys Pro Arg Leu Asp Ile Gln Glu Glu Glu Ile Pro Phe Thr Thr 1125 1130 1135		
Val Thr Cys Glu Asn Pro Leu Leu Leu Lys Gly Lys Thr Gln Val Ile 1140 1145 1150		
Thr Lys Gly Val Asn Gly His Arg Ser Asn Phe Tyr Ser Val Ser Thr 1155 1160 1165		
Ser Ala Asp Gly Lys Glu Val Lys Thr Leu Val Asn Ser Val Val Ala 1170 1175 1180		
Gln Glu Ala Val Thr Gln Ile Val Glu Val Gly Thr Met Val Thr His 1185 1190 1195 1200		
Val Gly Asp Glu Asn Gly Gln Ala Ala Ile Ala Glu Glu Lys Pro Lys 1205 1210 1215		
Leu Glu Ile Pro Ser Gln Pro Ala Pro Ser Thr Ala Pro Ala Glu Glu 1220 1225 1230		
Ser Lys Val Leu Pro Gln Asp Pro Ala Pro Val Val Thr Glu Lys Lys 1235 1240 1245		
Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ser Ala Gln Glu Ser Ser Thr 1250 1255 1260		
Tyr Thr Val Lys Glu Gly Asp Thr Leu Ser Glu Ile Ala Glu Thr His 1265 1270 1275 1280		
Asn Thr Thr Val Glu Lys Leu Ala Glu Asn Asn His Ile Asp Asn Ile 1285 1290 1295		
His Leu Ile Tyr Val Asp Gln Glu Leu Val Ile Asp Gly Pro Val Ala 1300 1305 1310		
Pro Val Ala Thr Pro Ala Pro Ala Thr Tyr Ala Ala Pro Ala Ala Gln 1315 1320 1325		
Asp Glu Thr Val Ser Ala Pro Val Ala Glu Thr Pro Val Val Ser Glu 1330 1335 1340		
Thr Val Val Ser Thr Val Ser Gly Ser Glu Ala Glu Ala Lys Glu Trp 1345 1350 1355 1360		
Ile Ala Gln Lys Glu Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Ala Thr Asn Gly Arg 1365 1370 1375		
Tyr Ile Gly Arg Tyr Gln Leu Thr Asp Ser Tyr Leu Asn Gly Asp Tyr 1380 1385 1390		
Ser Ala Glu Asn Gln Glu Arg Val Ala Asp Ala Tyr Val Ala Gly Arg 1395 1400 1405		
Tyr Gly Ser Trp Thr Ala Ala Lys Asn Phe Trp Leu Asn Asn Gly Trp 1410 1415 1420		

000351

Tyr Leu Glu
1425

<210> 83
<211> 1242
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> proteína híbrida; spr0057 y spr0096

<400> 83
Met Leu His Leu Leu Val Gly Asn Asp Gly Leu Arg Phe Met Leu Asp
1 5 10 15
Asp Met Ser Ile Thr Ala Asn Gly Lys Thr Tyr Ala Ser Asp Asp Val
20 25 30
Lys Arg Ala Ile Glu Lys Gly Thr Asn Asp Tyr Tyr Asn Asp Pro Asn
35 40 45
Gly Asn His Leu Thr Glu Ser Gln Met Thr Asp Leu Ile Asn Tyr Ala
50 55 60
Lys Asp Lys Gly Ile Gly Leu Ile Pro Thr Val Asn Ser Pro Gly His
65 70 75 80
Met Asp Ala Ile Leu Asn Ala Met Lys Glu Leu Gly Ile Gln Asn Pro
85 90 95
Asn Phe Ser Tyr Phe Gly Lys Lys Ser Ala Arg Thr Val Asp Leu Asp
100 105 110
Asn Glu Gln Ala Val Ala Phe Thr Lys Ala Leu Ile Asp Lys Tyr Ala
115 120 125
Ala Tyr Phe Ala Lys Lys Thr Glu Ile Phe Asn Ile Gly Leu Asp Glu
130 135 140
Tyr Ala Asn Asp Ala Thr Asp Ala Lys Gly Trp Ser Val Leu Gln Ala
145 150 155 160
Asp Lys Tyr Tyr Pro Asn Glu Gly Tyr Pro Val Lys Gly Tyr Glu Lys
165 170 175
Phe Ile Ala Tyr Ala Asn Asp Leu Ala Arg Ile Val Lys Ser His Gly
180 185 190
Leu Lys Pro Met Ala Phe Asn Asp Gly Ile Tyr Tyr Asn Ser Asp Thr
195 200 205
Ser Phe Gly Ser Phe Asp Lys Asp Ile Ile Val Ser Met Trp Thr Gly
210 215 220
Gly Trp Gly Gly Tyr Asp Val Ala Ser Ser Lys Leu Leu Ala Glu Lys
225 230 235 240
Gly His Gln Ile Leu Asn Thr Asn Asp Ala Trp Tyr Tyr Val Leu Gly
245 250 255
Arg Asn Ala Asp Gly Gln Gly Trp Tyr Asn Leu Asp Gln Gly Leu Asn
260 265 270

000352

Gly	Ile	Lys	Asn	Thr	Pro	Ile	Thr	Ser	Val	Pro	Lys	Thr	Glu	Gly	Ala	
		275					280					285				
Asp	Ile	Pro	Ile	Ile	Gly	Gly	Met	Val	Ala	Ala	Trp	Ala	Asp	Thr	Pro	
	290					295					300					
Ser	Ala	Arg	Tyr	Ser	Pro	Ser	Arg	Leu	Phe	Lys	Leu	Met	Arg	His	Phe	
305					310					315					320	
Ala	Asn	Ala	Asn	Ala	Glu	Tyr	Phe	Ala	Ala	Asp	Tyr	Glu	Ser	Ala	Glu	
				325					330						335	
Gln	Ala	Leu	Asn	Glu	Val	Pro	Lys	Asp	Leu	Asn	Arg	Tyr	Thr	Ala	Glu	
			340					345						350		
Ser	Val	Thr	Ala	Val	Lys	Glu	Ala	Glu	Lys	Ala	Ile	Arg	Ser	Leu	Asp	
		355					360					365				
Ser	Asn	Leu	Ser	Arg	Ala	Gln	Gln	Asp	Thr	Ile	Asp	Gln	Ala	Ile	Ala	
	370					375					380					
Lys	Leu	Gln	Glu	Thr	Val	Asn	Asn	Leu	Thr	Leu	Thr	Pro	Glu	Ala	Gln	
385					390					395					400	
Lys	Glu	Glu	Glu	Ala	Lys	Arg	Glu	Val	Glu	Lys	Leu	Ala	Lys	Asn	Lys	
				405					410					415		
Val	Ile	Ser	Ile	Asp	Ala	Gly	Arg	Lys	Tyr	Phe	Thr	Leu	Asn	Gln	Leu	
			420					425					430			
Lys	Arg	Ile	Val	Asp	Lys	Ala	Ser	Glu	Leu	Gly	Tyr	Ser	Asp	Val	His	
	435					440						445				
Leu	Leu	Leu	Gly	Asn	Asp	Gly	Leu	Arg	Phe	Leu	Leu	Asp	Asp	Met	Thr	
	450					455					460					
Ile	Thr	Ala	Asn	Gly	Lys	Thr	Tyr	Ala	Ser	Asp	Asp	Val	Lys	Lys	Ala	
465					470					475					480	
Ile	Ile	Glu	Gly	Thr	Lys	Ala	Tyr	Tyr	Asp	Asp	Pro	Asn	Gly	Thr	Ala	
				485					490					495		
Leu	Thr	Gln	Ala	Glu	Val	Thr	Glu	Leu	Ile	Glu	Tyr	Ala	Lys	Ser	Lys	
			500					505					510			
Asp	Ile	Gly	Leu	Ile	Pro	Ala	Ile	Asn	Ser	Pro	Gly	His	Met	Asp	Ala	
	515						520					525				
Met	Leu	Val	Ala	Met	Glu	Lys	Leu	Gly	Ile	Lys	Asn	Pro	Gln	Ala	His	
	530					535					540					
Phe	Asp	Lys	Val	Ser	Lys	Thr	Thr	Met	Asp	Leu	Lys	Asn	Glu	Glu	Ala	
545					550					555					560	
Met	Asn	Phe	Val	Lys	Ala	Leu	Ile	Gly	Lys	Tyr	Met	Asp	Phe	Phe	Ala	
				565					570					575		
Gly	Lys	Thr	Lys	Ile	Phe	Asn	Phe	Gly	Thr	Asp	Glu	Tyr	Ala	Asn	Asp	
			580					585					590			
Ala	Thr	Ser	Ala	Gln	Gly	Trp	Tyr	Tyr	Leu	Lys	Trp	Tyr	Gln	Leu	Tyr	
		595					600					605				
Gly	Lys	Phe	Ala	Glu	Tyr	Ala	Asn	Thr	Leu	Ala	Ala	Met	Ala	Lys	Glu	

000353

610	615	620
Arg Gly Leu Gln Pro Met Ala Phe Asn Asp Gly Phe Tyr Tyr Glu Asp 625 630 635 640		
Lys Asp Asp Val Gln Phe Asp Lys Asp Val Leu Ile Ser Tyr Trp Ser 645 650 655		
Lys Gly Trp Trp Gly Tyr Asn Leu Ala Ser Pro Gln Tyr Leu Ala Ser 660 665 670		
Lys Gly Tyr Lys Phe Leu Asn Thr Asn Gly Asp Trp Tyr Tyr Ile Leu 675 680 685		
Gly Gln Lys Pro Glu Asp Gly Gly Gly Phe Leu Lys Lys Ala Ile Glu 690 695 700		
Asn Thr Gly Lys Thr Pro Phe Asn Gln Leu Ala Ser Thr Lys Tyr Pro 705 710 715 720		
Glu Val Asp Leu Pro Thr Val Gly Ser Met Leu Ser Ile Trp Ala Asp 725 730 735		
Arg Pro Ser Ala Glu Tyr Lys Glu Glu Glu Ile Phe Glu Leu Met Thr 740 745 750		
Ala Phe Ala Asp His Asn Lys Asp Tyr Phe Arg Ala Asn Tyr Asn Ala 755 760 765		
Leu Arg Glu Glu Leu Ala Lys Ile Pro Thr Asn Leu Glu Gly Tyr Ser 770 775 780		
Lys Glu Ser Leu Glu Ala Leu Asp Ala Ala Lys Thr Ala Leu Asn Tyr 785 790 795 800		
Asn Leu Asn Arg Asn Lys Gln Ala Glu Leu Asp Thr Leu Val Ala Asn 805 810 815		
Leu Lys Ala Ala Leu Gln Gly Leu Lys Pro Ala Val Thr His Ser Gly 820 825 830		
Ser Leu Asp Glu Asn Glu Val Ala Ala Asn Val Glu Thr Arg Pro Glu 835 840 845		
Leu Ile Thr Arg Thr Glu Glu Ile Pro Phe Glu Val Ile Lys Lys Glu 850 855 860		
Asn Pro Asn Leu Pro Ala Gly Gln Glu Asn Ile Ile Thr Ala Gly Val 865 870 875 880		
Lys Gly Glu Arg Thr His Tyr Ile Ser Val Leu Thr Glu Asn Gly Lys 885 890 895		
Thr Thr Glu Thr Val Leu Asp Ser Gln Val Thr Lys Glu Val Ile Asn 900 905 910		
Gln Val Val Glu Val Gly Ala Pro Val Thr His Lys Gly Asp Glu Ser 915 920 925		
Gly Leu Ala Pro Thr Thr Glu Val Lys Pro Arg Leu Asp Ile Gln Glu 930 935 940		
Glu Glu Ile Pro Phe Thr Thr Val Thr Cys Glu Asn Pro Leu Leu Leu 945 950 955 960		

000354

Lys Gly Lys Thr Gln Val Ile Thr Lys Gly Val Asn Gly His Arg Ser
 965 970 975
 Asn Phe Tyr Ser Val Ser Thr Ser Ala Asp Gly Lys Glu Val Lys Thr
 980 985 990
 Leu Val Asn Ser Val Val Ala Gln Glu Ala Val Thr Gln Ile Val Glu
 995 1000 1005
 Val Gly Thr Met Val Thr His Val Gly Asp Glu Asn Gly Gln Ala Ala
 1010 1015 1020
 Ile Ala Glu Glu Lys Pro Lys Leu Glu Ile Pro Ser Gln Pro Ala Pro
 1025 1030 1035 1040
 Ser Thr Ala Pro Ala Glu Glu Ser Lys Val Leu Pro Gln Asp Pro Ala
 1045 1050 1055
 Pro Val Val Thr Glu Lys Lys Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Val
 1060 1065 1070
 Ser Ala Gln Glu Ser Ser Thr Tyr Thr Val Lys Glu Gly Asp Thr Leu
 1075 1080 1085
 Ser Glu Ile Ala Glu Thr His Asn Thr Thr Val Glu Lys Leu Ala Glu
 1090 1095 1100
 Asn Asn His Ile Asp Asn Ile His Leu Ile Tyr Val Asp Gln Glu Leu
 1105 1110 1115 1120
 Val Ile Asp Gly Pro Val Ala Pro Val Ala Thr Pro Ala Pro Ala Thr
 1125 1130 1135
 Tyr Ala Ala Pro Ala Ala Gln Asp Glu Thr Val Ser Ala Pro Val Ala
 1140 1145 1150
 Glu Thr Pro Val Val Ser Glu Thr Val Val Ser Thr Val Ser Gly Ser
 1155 1160 1165
 Glu Ala Glu Ala Lys Glu Trp Ile Ala Gln Lys Glu Ser Gly Gly Ser
 1170 1175 1180
 Tyr Thr Ala Thr Asn Gly Arg Tyr Ile Gly Arg Tyr Gln Leu Thr Asp
 1185 1190 1195 1200
 Ser Tyr Leu Asn Gly Asp Tyr Ser Ala Glu Asn Gln Glu Arg Val Ala
 1205 1210 1215
 Asp Ala Tyr Val Ala Gly Arg Tyr Gly Ser Trp Thr Ala Ala Lys Asn
 1220 1225 1230
 Phe Trp Leu Asn Asn Gly Trp Tyr Leu Glu
 1235 1240
 <210> 84
 <211> 549
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> proteína híbrida; spr0096 y spr2021
 <400> 84

000355

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

000356

	340		345		350
Leu Ser	Leu Ala Ala Glu Lys Ala Thr Ala Glu Gly Glu Lys Ala Ser				
	355		360		365
Leu Leu Glu Gln Lys Ala Ala Ala Glu Ala Glu Ala Arg Ala Ala Ala					
	370		375		380
Val Ala Glu Ala Ala Tyr Lys Glu Lys Arg Ala Ser Gln Gln Gln Ser					
	385		390		395
Val Leu Ala Ser Ala Asn Thr Asn Leu Thr Ala Gln Val Gln Ala Val					
		405		410	415
Ser Glu Ser Ala Ala Ala Pro Val Arg Ala Lys Val Arg Pro Thr Tyr					
		420		425	430
Ser Thr Asn Ala Ser Ser Tyr Pro Ile Gly Glu Cys Thr Trp Gly Val					
		435		440	445
Lys Thr Leu Ala Pro Trp Ala Gly Asp Tyr Trp Gly Asn Gly Ala Gln					
		450		455	460
Trp Ala Thr Ser Ala Ala Ala Ala Gly Phe Arg Thr Gly Ser Thr Pro					
		465		470	475
Gln Val Gly Ala Ile Ala Cys Trp Asn Asp Gly Gly Tyr Gly His Val					
		485		490	495
Ala Val Val Thr Ala Val Glu Ser Thr Thr Arg Ile Gln Val Ser Glu					
		500		505	510
Ser Asn Tyr Ala Gly Asn Arg Thr Ile Gly Asn His Arg Gly Trp Phe					
		515		520	525
Asn Pro Thr Thr Thr Ser Glu Gly Phe Val Thr Tyr Ile Tyr Ala Asp					
		530		535	540
Ala Ala Ala Leu Glu					
	545				
<210>	85				
<211>	665				
<212>	PRT				
<213>	Streptococcus pneumoniae				
<220>					
<223>	Secuencia de RrgB				
<400>	85				
Met Lys Ser Ile Asn Lys Phe Leu Thr Met Leu Ala Ala Leu Leu Leu					
1	5		10		15
Thr Ala Ser Ser Leu Phe Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Gly Thr					
	20		25		30
Thr Thr Thr Ser Val Thr Val His Lys Leu Leu Ala Thr Asp Gly Asp					
	35		40		45
Met Asp Lys Ile Ala Asn Glu Leu Glu Thr Gly Asn Tyr Ala Gly Asn					
	50		55		60
Lys Val Gly Val Leu Pro Ala Asn Ala Lys Glu Ile Ala Gly Val Met					
	65		70		75
					80

000357

Phe	Val	Trp	Thr	Asn	Thr	Asn	Asn	Glu	Ile	Ile	Asp	Glu	Asn	Gly	Gln	
				85					90					95		
Thr	Leu	Gly	Val	Asn	Ile	Asp	Pro	Gln	Thr	Phe	Lys	Leu	Ser	Gly	Ala	
			100					105					110			
Met	Pro	Ala	Thr	Ala	Met	Lys	Lys	Leu	Thr	Glu	Ala	Glu	Gly	Ala	Lys	
		115					120					125				
Phe	Asn	Thr	Ala	Asn	Leu	Pro	Ala	Ala	Lys	Tyr	Lys	Ile	Tyr	Glu	Ile	
	130					135					140					
His	Ser	Leu	Ser	Thr	Tyr	Val	Gly	Glu	Asp	Gly	Ala	Thr	Leu	Thr	Gly	
145					150					155					160	
Ser	Lys	Ala	Val	Pro	Ile	Glu	Ile	Glu	Leu	Pro	Leu	Asn	Asp	Val	Val	
				165					170					175		
Asp	Ala	His	Val	Tyr	Pro	Lys	Asn	Thr	Glu	Ala	Lys	Pro	Lys	Ile	Asp	
			180					185					190			
Lys	Asp	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Asn	Pro	Asp	Thr	Pro	Arg	Val	Asp	Lys	
		195					200					205				
Asp	Thr	Pro	Val	Asn	His	Gln	Val	Gly	Asp	Val	Val	Glu	Tyr	Glu	Ile	
	210					215					220					
Val	Thr	Lys	Ile	Pro	Ala	Leu	Ala	Asn	Tyr	Ala	Thr	Ala	Asn	Trp	Ser	
225					230					235					240	
Asp	Arg	Met	Thr	Glu	Gly	Leu	Ala	Phe	Asn	Lys	Gly	Thr	Val	Lys	Val	
				245					250					255		
Thr	Val	Asp	Asp	Val	Ala	Leu	Glu	Ala	Gly	Asp	Tyr	Ala	Leu	Thr	Glu	
			260					265					270			
Val	Ala	Thr	Gly	Phe	Asp	Leu	Lys	Leu	Thr	Asp	Ala	Gly	Leu	Ala	Lys	
		275					280					285				
Val	Asn	Asp	Gln	Asn	Ala	Glu	Lys	Thr	Val	Lys	Ile	Thr	Tyr	Ser	Ala	
	290					295					300					
Thr	Leu	Asn	Asp	Lys	Ala	Ile	Val	Glu	Val	Pro	Glu	Ser	Asn	Asp	Val	
305					310					315					320	
Thr	Phe	Asn	Tyr	Gly	Asn	Asn	Pro	Asp	His	Gly	Asn	Thr	Pro	Lys	Pro	
				325					330					335		
Asn	Lys	Pro	Asn	Glu	Asn	Gly	Asp	Leu	Thr	Leu	Thr	Lys	Thr	Trp	Val	
			340					345					350			
Asp	Ala	Thr	Gly	Ala	Pro	Ile	Pro	Ala	Gly	Ala	Glu	Ala	Thr	Phe	Asp	
		355					360					365				
Leu	Val	Asn	Ala	Gln	Thr	Gly	Lys	Val	Val	Gln	Thr	Val	Thr	Leu	Thr	
	370					375					380					
Thr	Asp	Lys	Asn	Thr	Val	Thr	Val	Asn	Gly	Leu	Asp	Lys	Asn	Thr	Glu	
385					390					395					400	
Tyr	Lys	Phe	Val	Glu	Arg	Ser	Ile	Lys	Gly	Tyr	Ser	Ala	Asp	Tyr	Gln	
				405					410					415		

000358

Glu Ile Thr Thr Ala Gly Glu Ile Ala Val Lys Asn Trp Lys Asp Glu
 420 425 430
 Asn Pro Lys Pro Leu Asp Pro Thr Glu Pro Lys Val Val Thr Tyr Gly
 435 440 445
 Lys Lys Phe Val Lys Val Asn Asp Lys Asp Asn Arg Leu Ala Gly Ala
 450 455 460
 Glu Phe Val Ile Ala Asn Ala Asp Asn Ala Gly Gln Tyr Leu Ala Arg
 465 470 475 480
 Lys Ala Asp Lys Val Ser Gln Glu Glu Lys Gln Leu Val Val Thr Thr
 485 490 495
 Lys Asp Ala Leu Asp Arg Ala Val Ala Ala Tyr Asn Ala Leu Thr Ala
 500 505 510
 Gln Gln Gln Thr Gln Gln Glu Lys Glu Lys Val Asp Lys Ala Gln Ala
 515 520 525
 Ala Tyr Asn Ala Ala Val Ile Ala Ala Asn Asn Ala Phe Glu Trp Val
 530 535 540
 Ala Asp Lys Asp Asn Glu Asn Val Val Lys Leu Val Ser Asp Ala Gln
 545 550 555 560
 Gly Arg Phe Glu Ile Thr Gly Leu Leu Ala Gly Thr Tyr Tyr Leu Glu
 565 570 575
 Glu Thr Lys Gln Pro Ala Gly Tyr Ala Leu Leu Thr Ser Arg Gln Lys
 580 585 590
 Phe Glu Val Thr Ala Thr Ser Tyr Ser Ala Thr Gly Gln Gly Ile Glu
 595 600 605
 Tyr Thr Ala Gly Ser Gly Lys Asp Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys
 610 615 620
 Lys Ile Thr Ile Pro Gln Thr Gly Gly Ile Gly Thr Ile Ile Phe Ala
 625 630 635 640
 Val Ala Gly Ala Val Ile Met Gly Ile Ala Val Tyr Ala Tyr Val Lys
 645 650 655
 Asn Asn Lys Asp Glu Asp Gln Leu Ala
 660 665

<210> 86
 <211> 644
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae

<220>
 <223> Secuencia de RrgB

<400> 86
 Met Lys Ser Ile Asn Lys Phe Leu Thr Met Leu Ala Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 Thr Ala Ser Ser Leu Phe Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Asp Asn
 20 25 30
 Val Ser Thr Ala Pro Asp Ala Val Thr Lys Thr Leu Thr Ile His Lys

000359

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

000360

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

Asp Gln Leu Ala

<210> 87
 <211> 654
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae

<220>
 <223> Secuencia de RrgB

<400> 87
 Met Lys Ser Ile Asn Lys Phe Leu Thr Met Leu Ala Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

000361

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

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

<210> 88
 <211> 665
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae
 <220>
 <223> Secuencia de RrgB

000333

<400> 88
 Met Lys Ser Ile Asn Lys Phe Leu Thr Met Leu Ala Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 Thr Ala Ser Ser Leu Phe Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Gly Thr
 20 25 30
 Thr Thr Thr Ser Val Thr Val His Lys Leu Leu Ala Thr Asp Gly Asp
 35 40 45
 Met Asp Lys Ile Ala Asn Glu Leu Glu Thr Gly Asn Tyr Ala Gly Asn
 50 55 60
 Lys Val Gly Val Leu Pro Ala Asn Ala Lys Glu Ile Ala Gly Val Met
 65 70 75 80
 Phe Val Trp Thr Asn Thr Asn Asn Glu Ile Ile Asp Glu Asn Gly Gln
 85 90 95
 Thr Leu Gly Val Asn Ile Asp Pro Gln Thr Phe Lys Leu Ser Gly Ala
 100 105 110
 Met Pro Ala Thr Ala Met Lys Lys Leu Thr Glu Ala Glu Gly Ala Lys
 115 120 125
 Phe Asn Thr Ala Asn Leu Pro Ala Ala Lys Tyr Lys Ile Tyr Glu Ile
 130 135 140
 His Ser Leu Ser Thr Tyr Val Gly Glu Asp Gly Ala Thr Leu Thr Gly
 145 150 155 160
 Ser Lys Ala Val Pro Ile Glu Ile Glu Leu Pro Leu Asn Asp Val Val
 165 170 175
 Asp Ala His Val Tyr Pro Lys Asn Thr Glu Ala Lys Pro Lys Ile Asp
 180 185 190
 Lys Asp Phe Lys Gly Lys Ala Asn Pro Asp Thr Pro Arg Val Asp Lys
 195 200 205
 Asp Thr Pro Val Asn His Gln Val Gly Asp Val Val Glu Tyr Glu Ile
 210 215 220
 Val Thr Lys Ile Pro Ala Leu Ala Asn Tyr Ala Thr Ala Asn Trp Ser
 225 230 235 240
 Asp Arg Met Thr Glu Gly Leu Ala Phe Asn Lys Gly Thr Val Lys Val
 245 250 255
 Thr Val Asp Asp Val Ala Leu Glu Ala Gly Asp Tyr Ala Leu Thr Glu
 260 265 270
 Val Ala Thr Gly Phe Asp Leu Lys Leu Thr Asp Ala Gly Leu Ala Lys
 275 280 285
 Val Asn Asp Gln Asn Ala Glu Lys Thr Val Lys Ile Thr Tyr Ser Ala
 290 295 300
 Thr Leu Asn Asp Lys Ala Ile Val Glu Val Pro Glu Ser Asn Asp Val
 305 310 315 320
 Thr Phe Asn Tyr Gly Asn Asn Pro Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro
 325 330 335

000354

Asn	Lys	Pro	Asn	Glu	Asn	Gly	Asp	Leu	Thr	Leu	Thr	Lys	Thr	Trp	Val	340	345	350	
Asp	Ala	Thr	Gly	Ala	Pro	Ile	Pro	Ala	Gly	Ala	Glu	Ala	Thr	Phe	Asp	355	360	365	
Leu	Val	Asn	Ala	Gln	Thr	Gly	Lys	Val	Val	Gln	Thr	Val	Thr	Leu	Thr	370	375	380	
Thr	Asp	Lys	Asn	Thr	Val	Thr	Val	Asn	Gly	Leu	Asp	Lys	Asn	Thr	Glu	385	390	395	400
Tyr	Lys	Phe	Val	Glu	Arg	Ser	Ile	Lys	Gly	Tyr	Ser	Ala	Asp	Tyr	Gln	405	410	415	
Glu	Ile	Thr	Thr	Ala	Gly	Glu	Ile	Ala	Val	Lys	Asn	Trp	Lys	Asp	Glu	420	425	430	
Asn	Pro	Lys	Pro	Leu	Asp	Pro	Thr	Glu	Pro	Lys	Val	Val	Thr	Tyr	Gly	435	440	445	
Lys	Lys	Phe	Val	Lys	Val	Asn	Asp	Lys	Asp	Asn	Arg	Leu	Ala	Gly	Ala	450	455	460	
Glu	Phe	Val	Ile	Ala	Asn	Ala	Asp	Asn	Ala	Gly	Gln	Tyr	Leu	Ala	Arg	465	470	475	480
Lys	Ala	Asp	Lys	Val	Ser	Gln	Glu	Glu	Lys	Gln	Leu	Val	Val	Thr	Thr	485	490	495	
Lys	Asp	Ala	Leu	Asp	Arg	Ala	Val	Ala	Ala	Tyr	Asn	Ala	Leu	Thr	Ala	500	505	510	
Gln	Gln	Gln	Thr	Gln	Gln	Glu	Lys	Glu	Lys	Val	Asp	Lys	Ala	Gln	Ala	515	520	525	
Ala	Tyr	Asn	Ala	Ala	Val	Ile	Ala	Ala	Asn	Asn	Ala	Phe	Glu	Trp	Val	530	535	540	
Ala	Asp	Lys	Asp	Asn	Glu	Asn	Val	Val	Lys	Leu	Val	Ser	Asp	Ala	Gln	545	550	555	560
Gly	Arg	Phe	Glu	Ile	Thr	Gly	Leu	Leu	Ala	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Leu	Glu	565	570	575	
Glu	Thr	Lys	Gln	Pro	Ala	Gly	Tyr	Ala	Leu	Leu	Thr	Ser	Arg	Gln	Lys	580	585	590	
Phe	Glu	Val	Thr	Ala	Thr	Ser	Tyr	Ser	Ala	Thr	Gly	Gln	Gly	Ile	Glu	595	600	605	
Tyr	Thr	Ala	Gly	Ser	Gly	Lys	Asp	Asp	Ala	Thr	Lys	Val	Val	Asn	Lys	610	615	620	
Lys	Ile	Met	Ile	Pro	Gln	Pro	Gly	Gly	Ile	Gly	Thr	Ile	Ile	Phe	Ala	625	630	635	640
Val	Ala	Gly	Ala	Val	Ile	Met	Gly	Ile	Ala	Val	Tyr	Ala	Tyr	Val	Lys	645	650	655	
Asn	Asn	Lys	Asp	Glu	Asp	Gln	Leu	Ala								660	665		

<211> 665
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae

<220>
 <223> Secuencia de RrgB

<400> 89

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

000356

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

000357

Val Ala Gly Ala Val Ile Met Gly Ile Ala Val Tyr Ala Tyr Val Lys
645 650 655

Asn Asn Lys Asp Glu Asp His Leu Ala
660 665

<210> 90
<211> 644
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> Secuencia de RrgB

<400> 90
Met Lys Ser Ile Asn Lys Phe Leu Thr Met Leu Ala Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ser Leu Phe Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Asp Asn
20 25 30

Val Ser Thr Ala Pro Asp Ala Val Thr Lys Thr Leu Thr Ile His Lys
35 40 45

Leu Leu Leu Ser Glu Asp Asp Leu Lys Thr Trp Asp Thr Asn Gly Pro
50 55 60

Lys Gly Tyr Asp Gly Thr Gln Ser Ser Leu Lys Asp Leu Thr Gly Val
65 70 75 80

Val Ala Glu Glu Ile Pro Asn Val Tyr Phe Glu Leu Gln Lys Tyr Asn
85 90 95

Leu Thr Asp Gly Lys Glu Lys Glu Asn Leu Lys Asp Asp Ser Lys Trp
100 105 110

Thr Thr Val His Gly Gly Leu Thr Thr Lys Asp Gly Leu Lys Ile Glu
115 120 125

Thr Ser Thr Leu Lys Gly Val Tyr Arg Ile Arg Glu Asp Arg Thr Lys
130 135 140

Thr Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly Gln Val Leu Thr Gly Ser Lys Ala
145 150 155 160

Val Pro Ala Leu Val Thr Leu Pro Leu Val Asn Asn Asn Gly Thr Val
165 170 175

Ile Asp Ala His Val Phe Pro Lys Asn Ser Tyr Asn Lys Pro Val Val
180 185 190

Asp Lys Arg Ile Ala Asp Thr Leu Asn Tyr Asn Asp Gln Asn Gly Leu
195 200 205

Ser Ile Gly Thr Lys Ile Pro Tyr Val Val Asn Thr Thr Ile Pro Ser
210 215 220

Asn Ala Thr Phe Ala Thr Ser Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly
225 230 235 240

Leu Thr Tyr Asn Glu Asp Val Thr Ile Thr Leu Asn Asn Val Ala Met
245 250 255

Asp Gln Ala Asp Tyr Glu Val Thr Lys Gly Ile Asn Gly Phe Asn Leu

000368

260						265						270					
Lys	Leu	Thr	Glu	Ala	Gly	Leu	Ala	Lys	Ile	Asn	Gly	Lys	Asp	Ala	Asp		
275						280						285					
Gln	Lys	Ile	Gln	Ile	Thr	Tyr	Ser	Ala	Thr	Leu	Asn	Ser	Leu	Ala	Val		
290						295						300					
Ala	Asp	Ile	Pro	Glu	Ser	Asn	Asp	Ile	Thr	Tyr	His	Tyr	Gly	Asn	His		
305						310						315					
Gln	Asp	His	Gly	Asn	Thr	Pro	Lys	Pro	Thr	Lys	Pro	Asn	Asn	Gly	Gln		
325						330						335					
Ile	Thr	Val	Thr	Lys	Thr	Trp	Asp	Ser	Gln	Pro	Ala	Pro	Glu	Gly	Val		
340						345						350					
Lys	Ala	Thr	Val	Gln	Leu	Val	Asn	Ala	Lys	Thr	Gly	Glu	Lys	Val	Gly		
355						360						365					
Ala	Pro	Val	Glu	Leu	Ser	Glu	Asn	Asn	Trp	Thr	Tyr	Thr	Trp	Ser	Gly		
370						375						380					
Leu	Asp	Asn	Ser	Ile	Glu	Tyr	Lys	Val	Glu	Glu	Glu	Tyr	Asn	Gly	Tyr		
385						390						395					
Ser	Ala	Glu	Tyr	Thr	Val	Glu	Ser	Lys	Gly	Lys	Leu	Gly	Val	Lys	Asn		
405						410						415					
Trp	Lys	Asp	Asn	Asn	Pro	Ala	Pro	Ile	Asn	Leu	Glu	Glu	Pro	Arg	Val		
420						425						430					
Lys	Thr	Tyr	Gly	Lys	Lys	Phe	Val	Lys	Val	Asp	Gln	Lys	Asp	Thr	Arg		
435						440						445					
Leu	Glu	Asn	Ala	Gln	Phe	Val	Val	Lys	Lys	Ala	Asp	Ser	Asn	Lys	Tyr		
450						455						460					
Ile	Ala	Phe	Lys	Ser	Thr	Ala	Gln	Gln	Ala	Ala	Asp	Glu	Lys	Ala	Ala		
465						470						475					
Ala	Thr	Ala	Lys	Gln	Lys	Leu	Asp	Ala	Ala	Val	Ala	Ala	Tyr	Thr	Asn		
485						490						495					
Ala	Ala	Asp	Lys	Gln	Ala	Ala	Gln	Ala	Leu	Val	Asp	Gln	Ala	Gln	Gln		
500						505						510					
Glu	Tyr	Asn	Val	Ala	Tyr	Lys	Glu	Ala	Lys	Phe	Gly	Tyr	Val	Glu	Val		
515						520						525					
Ala	Gly	Lys	Asp	Glu	Ala	Met	Val	Leu	Thr	Ser	Asn	Thr	Asp	Gly	Gln		
530						535						540					
Phe	Gln	Ile	Ser	Gly	Leu	Ala	Ala	Gly	Thr	Tyr	Lys	Leu	Glu	Glu	Ile		
545						550						555					
Lys	Ala	Pro	Glu	Gly	Phe	Ala	Lys	Ile	Asp	Asp	Val	Glu	Phe	Val	Val		
565						570						575					
Gly	Ala	Gly	Ser	Trp	Asn	Gln	Gly	Glu	Phe	Asn	Tyr	Leu	Lys	Asp	Val		
580						585						590					
Gln	Lys	Asn	Asp	Ala	Thr	Lys	Val	Val	Asn	Lys	Lys	Ile	Thr	Ile	Pro		
595						600						605					

000369

Gln Thr Gly Gly Ile Gly Thr Ile Ile Phe Ala Val Ala Gly Ala Val
610 615 620

Ile Met Gly Ile Ala Val Tyr Ala Tyr Val Lys Asn Asn Lys Asp Glu
625 630 635 640

Asp Gln Leu Ala

<210> 91

<211> 644

<212> PRT

<213> Streptococcus pneumoniae

<220>

<223> Secuencia de RrgB

<400> 91

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

Thr Ala Ser Ser Leu Phe Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Asp Asn
20 25 30

Val Ser Thr Ala Pro Asp Ala Val Thr Lys Thr Leu Thr Ile His Lys
35 40 45

Leu Leu Leu Ser Glu Asp Asp Leu Lys Thr Trp Asp Thr Asn Gly Pro
50 55 60

Lys Gly Tyr Asp Gly Thr Gln Ser Ser Leu Lys Asp Leu Thr Gly Val
65 70 75 80

Val Ala Glu Glu Ile Pro Asn Val Tyr Phe Glu Leu Gln Lys Tyr Asn
85 90 95

Leu Thr Asp Gly Lys Glu Lys Glu Asn Leu Lys Asp Asp Ser Lys Trp
100 105 110

Thr Thr Val His Gly Gly Leu Thr Thr Lys Asp Gly Leu Lys Ile Glu
115 120 125

Thr Ser Thr Leu Lys Gly Val Tyr Arg Ile Arg Glu Asp Arg Thr Lys
130 135 140

Thr Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly Gln Val Leu Thr Gly Ser Lys Ala
145 150 155 160

Val Pro Ala Leu Val Thr Leu Pro Leu Val Asn Asn Asn Gly Thr Val
165 170 175

Ile Asp Ala His Val Phe Pro Lys Asn Ser Tyr Asn Lys Pro Val Val
180 185 190

Asp Lys Arg Ile Ala Asp Thr Leu Asn Tyr Asn Asp Gln Asn Gly Leu
195 200 205

Ser Ile Gly Thr Lys Ile Pro Tyr Val Val Asn Thr Thr Ile Pro Ser
210 215 220

Asn Ala Thr Phe Ala Thr Ser Phe Trp Ser Asp Glu Met Thr Glu Gly
225 230 235 240

000370

Leu Thr Tyr Asn Glu Asp Val Thr Ile Thr Leu Asn Asn Val Ala Met
 245 250 255
 Asp Gln Ala Asp Tyr Glu Val Thr Lys Gly Asn Asn Gly Phe Asn Leu
 260 265 270
 Lys Leu Thr Glu Ala Gly Leu Ala Lys Ile Asn Gly Lys Asp Ala Asp
 275 280 285
 Gln Lys Ile Gln Ile Thr Tyr Ser Ala Thr Leu Asn Ser Leu Ala Val
 290 295 300
 Ala Asp Ile Pro Glu Ser Asn Asp Ile Thr Tyr His Tyr Gly Asn His
 305 310 315 320
 Gln Asp His Gly Asn Thr Pro Lys Pro Thr Lys Pro Asn Asn Gly Gln
 325 330 335
 Ile Thr Val Thr Lys Thr Trp Asp Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gly Val
 340 345 350
 Lys Ala Thr Val Gln Leu Val Asn Ala Lys Thr Gly Glu Lys Val Gly
 355 360 365
 Ala Pro Val Glu Leu Ser Glu Asn Asn Trp Thr Tyr Thr Trp Ser Gly
 370 375 380
 Leu Asp Asn Ser Ile Glu Tyr Lys Val Glu Glu Glu Tyr Asn Gly Tyr
 385 390 395 400
 Ser Ala Glu Tyr Thr Val Glu Ser Lys Gly Lys Leu Gly Val Lys Asn
 405 410 415
 Trp Lys Asp Asn Asn Pro Ala Pro Ile Asn Pro Glu Glu Pro Arg Val
 420 425 430
 Lys Thr Tyr Gly Lys Lys Phe Val Lys Val Asp Gln Lys Asp Thr Arg
 435 440 445
 Leu Glu Asn Ala Gln Phe Val Val Lys Lys Ala Asp Ser Asn Lys Tyr
 450 455 460
 Ile Ala Phe Lys Ser Thr Ala Gln Gln Ala Ala Asp Glu Lys Ala Ala
 465 470 475 480
 Ala Thr Ala Lys Gln Lys Leu Asp Ala Ala Val Ala Ala Tyr Thr Asn
 485 490 495
 Ala Ala Asp Lys Gln Asp Ala Gln Ala Leu Val Asp Gln Ala Gln Gln
 500 505 510
 Glu Tyr Asn Val Ala Tyr Lys Glu Ala Lys Phe Gly Tyr Val Glu Val
 515 520 525
 Ala Gly Lys Asp Glu Ala Met Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln
 530 535 540
 Phe Gln Ile Ser Gly Leu Ala Ala Gly Thr Tyr Lys Leu Glu Glu Ile
 545 550 555 560
 Lys Ala Pro Glu Gly Phe Ala Lys Ile Asp Asp Val Glu Phe Val Val
 565 570 575
 Gly Ala Gly Ser Trp Asn Gln Gly Glu Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val

000371

	580		585		590										
Gln	Lys	Asn	Asp	Ala	Thr	Lys	Val	Val	Asn	Lys	Lys	Ile	Thr	Ile	Pro
	595						600					605			
Gln	Thr	Gly	Gly	Ile	Gly	Thr	Ile	Ile	Phe	Ala	Val	Ala	Gly	Ala	Ala
	610					615					620				
Ile	Met	Gly	Ile	Ala	Val	Tyr	Ala	Tyr	Val	Lys	Asn	Asn	Lys	Asp	Glu
625					630					635					640
Asp	Gln	Leu	Ala												

<210> 92
 <211> 654
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae

<220>
 <223> Secuencia de RrgB

<400>	92														
Met	Lys	Ser	Ile	Asn	Lys	Phe	Leu	Thr	Ile	Leu	Ala	Ala	Leu	Leu	Leu
1			5						10					15	
Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Phe	Ser	Ala	Ala	Thr	Val	Phe	Ala	Ala	Glu	Gln
			20				25						30		
Lys	Thr	Lys	Thr	Leu	Thr	Val	His	Lys	Leu	Leu	Met	Thr	Asp	Gln	Glu
		35					40					45			
Leu	Asp	Ala	Trp	Asn	Ser	Asp	Ala	Ile	Thr	Thr	Ala	Gly	Tyr	Asp	Gly
	50					55					60				
Ser	Gln	Asn	Phe	Glu	Gln	Phe	Lys	Gln	Leu	Gln	Gly	Val	Pro	Gln	Gly
65					70					75					80
Val	Thr	Glu	Ile	Ser	Gly	Val	Ala	Phe	Glu	Leu	Gln	Ser	Tyr	Thr	Gly
				85					90					95	
Pro	Gln	Gly	Lys	Glu	Gln	Glu	Asn	Leu	Thr	Asn	Asp	Ala	Val	Trp	Thr
			100					105					110		
Ala	Val	Asn	Lys	Gly	Val	Thr	Thr	Glu	Thr	Gly	Val	Lys	Phe	Asp	Thr
			115					120					125		
Glu	Val	Leu	Gln	Gly	Thr	Tyr	Arg	Leu	Val	Glu	Val	Arg	Lys	Glu	Ser
	130					135					140				
Thr	Tyr	Val	Gly	Pro	Asn	Gly	Lys	Val	Leu	Thr	Gly	Met	Lys	Ala	Val
145					150					155					160
Pro	Ala	Leu	Ile	Ile	Leu	Pro	Leu	Val	Asn	Gln	Asn	Gly	Val	Val	Glu
				165					170					175	
Asn	Ala	His	Val	Tyr	Pro	Lys	Asn	Ser	Glu	Asp	Lys	Pro	Thr	Ala	Thr
			180					185					190		
Lys	Thr	Phe	Asp	Thr	Ala	Ala	Gly	Phe	Val	Asp	Pro	Gly	Glu	Lys	Gly
		195					200					205			
Leu	Ala	Ile	Gly	Thr	Lys	Val	Pro	Tyr	Ile	Val	Thr	Thr	Thr	Ile	Pro
	210					215					220				

000372

Lys	Asn	Ser	Thr	Leu	Ala	Thr	Ala	Phe	Trp	Ser	Asp	Glu	Met	Thr	Glu	225	230	235	240
Gly	Leu	Asp	Tyr	Asn	Gly	Asp	Val	Val	Val	Asn	Tyr	Asn	Gly	Gln	Pro	245	250	255	
Leu	Asp	Asn	Ser	His	Tyr	Thr	Leu	Glu	Ala	Gly	His	Asn	Gly	Phe	Ile	260	265	270	
Leu	Lys	Leu	Asn	Glu	Lys	Gly	Leu	Glu	Ala	Ile	Asn	Gly	Lys	Asp	Ala	275	280	285	
Glu	Ala	Thr	Ile	Ala	Leu	Lys	Tyr	Thr	Ala	Thr	Leu	Asn	Ala	Leu	Ala	290	295	300	
Val	Ala	Asp	Val	Pro	Glu	Ala	Asn	Asp	Val	Thr	Phe	His	Tyr	Gly	Asn	305	310	315	320
Asn	Pro	Gly	His	Gly	Asn	Thr	Pro	Lys	Pro	Asn	Lys	Pro	Lys	Asn	Gly	325	330	335	
Glu	Leu	Thr	Ile	Thr	Lys	Thr	Trp	Ala	Asp	Ala	Lys	Asp	Ala	Pro	Ile	340	345	350	
Ala	Gly	Val	Glu	Val	Thr	Phe	Asp	Leu	Val	Asn	Ala	Gln	Thr	Gly	Glu	355	360	365	
Val	Val	Lys	Val	Pro	Gly	His	Glu	Thr	Gly	Ile	Val	Leu	Asn	Gln	Thr	370	375	380	
Asn	Asn	Trp	Thr	Phe	Thr	Ala	Thr	Gly	Leu	Asp	Asn	Asn	Thr	Glu	Tyr	385	390	395	400
Lys	Phe	Val	Glu	Arg	Thr	Ile	Lys	Gly	Tyr	Ser	Ala	Asp	Tyr	Gln	Thr	405	410	415	
Ile	Thr	Glu	Thr	Gly	Lys	Ile	Ala	Val	Lys	Asn	Trp	Lys	Asp	Glu	Asn	420	425	430	
Pro	Glu	Pro	Ile	Asn	Pro	Glu	Glu	Pro	Arg	Val	Lys	Thr	Tyr	Gly	Lys	435	440	445	
Lys	Phe	Val	Lys	Val	Asp	Gln	Lys	Asp	Glu	Arg	Leu	Lys	Glu	Ala	Gln	450	455	460	
Phe	Val	Val	Lys	Asn	Glu	Gln	Gly	Lys	Tyr	Leu	Ala	Leu	Lys	Ser	Ala	465	470	475	480
Ala	Gln	Gln	Ala	Val	Asn	Glu	Lys	Ala	Ala	Ala	Glu	Ala	Lys	Gln	Ala	485	490	495	
Leu	Asp	Ala	Ala	Ile	Ala	Ala	Tyr	Thr	Asn	Ala	Ala	Asp	Lys	Asn	Ala	500	505	510	
Ala	Gln	Ala	Val	Val	Asp	Ala	Ala	Gln	Lys	Thr	Tyr	Asn	Asp	Asn	Tyr	515	520	525	
Arg	Ala	Ala	Arg	Phe	Gly	Tyr	Val	Glu	Val	Glu	Arg	Lys	Glu	Asp	Ala	530	535	540	
Leu	Val	Leu	Thr	Ser	Asn	Thr	Asp	Gly	Gln	Phe	Gln	Ile	Ser	Gly	Leu	545	550	555	560

000373

Ala Ala Gly Ser Tyr Thr Leu Glu Glu Thr Lys Ala Pro Glu Gly Phe
565 570 575

Ala Lys Leu Gly Asp Val Lys Phe Glu Val Gly Ala Gly Ser Trp Asn
580 585 590

Gln Gly Asp Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val Gln Lys Asn Asp Ala Thr
595 600 605

Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Ile Pro Gln Thr Gly Gly Ile Gly
610 615 620

Thr Ile Ile Phe Ala Val Ala Gly Ala Val Ile Met Gly Ile Ala Val
625 630 635 640

Tyr Ala Tyr Val Lys Asn Asn Lys Asp Glu Asp Gln Leu Ala
645 650

<210> 93

<211> 654

<212> PRT

<213> Streptococcus pneumoniae

<220>

<223> Secuencia de RrgB

<400> 93

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

Thr Val Ser Ser Leu Phe Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Glu Gln
20 25 30

Lys Thr Lys Thr Leu Thr Val His Lys Leu Leu Met Thr Asp Gln Glu
35 40 45

Leu Asp Ala Trp Asn Ser Asp Ala Ile Thr Thr Ala Gly Tyr Asp Gly
50 55 60

Ser Gln Asn Phe Glu Gln Phe Lys Gln Leu Gln Gly Val Pro Gln Gly
65 70 75 80

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

Pro Gln Gly Lys Glu Gln Glu Asn Leu Thr Asn Asp Ala Val Trp Thr
100 105 110

Ala Val Asn Lys Gly Val Thr Thr Glu Thr Gly Val Lys Phe Asp Thr
115 120 125

Glu Val Leu Gln Gly Thr Tyr Arg Leu Val Glu Val Arg Lys Glu Ser
130 135 140

Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly Lys Val Leu Thr Gly Met Lys Ala Val
145 150 155 160

Pro Ala Leu Ile Ile Leu Pro Leu Val Asn Gln Asn Gly Val Val Glu
165 170 175

Asn Ala His Val Tyr Pro Lys Asn Ser Glu Asp Lys Pro Thr Ala Thr
180 185 190

Lys Thr Phe Asp Thr Ala Ala Gly Phe Val Asp Pro Gly Glu Lys Gly

000374

195					200					205					
Leu	Ala	Ile	Gly	Thr	Lys	Val	Pro	Tyr	Ile	Val	Thr	Thr	Thr	Ile	Pro
210					215					220					
Lys	Asn	Ser	Thr	Leu	Ala	Thr	Ala	Phe	Trp	Ser	Asp	Glu	Met	Thr	Glu
225					230					235					240
Gly	Leu	Asp	Tyr	Asn	Gly	Asp	Val	Val	Val	Asn	Tyr	Asn	Gly	Gln	Pro
				245					250					255	
Leu	Asp	Asn	Ser	His	Tyr	Thr	Leu	Lys	Ala	Gly	His	Asn	Gly	Phe	Ile
			260					265					270		
Leu	Lys	Leu	Asn	Glu	Lys	Gly	Leu	Glu	Ala	Ile	Asn	Gly	Lys	Asp	Ala
		275					280					285			
Glu	Ala	Thr	Ile	Thr	Leu	Lys	Tyr	Thr	Ala	Thr	Leu	Asn	Ala	Leu	Ala
	290					295					300				
Val	Ala	Asp	Val	Pro	Lys	Ala	Asn	Asp	Val	Thr	Phe	His	Tyr	Gly	Asn
305					310					315					320
Asn	Pro	Gly	His	Gly	Asn	Thr	Pro	Lys	Pro	Asn	Lys	Pro	Lys	Asn	Gly
				325					330					335	
Glu	Leu	Thr	Ile	Thr	Lys	Thr	Trp	Ala	Asp	Ala	Lys	Asp	Ala	Pro	Ile
			340					345					350		
Ala	Gly	Val	Glu	Val	Thr	Phe	Asp	Leu	Val	Asn	Ala	Gln	Thr	Gly	Glu
		355					360					365			
Val	Val	Lys	Val	Pro	Gly	His	Glu	Thr	Gly	Ile	Val	Leu	Asn	Gln	Thr
	370					375					380				
Asn	Asn	Trp	Thr	Phe	Thr	Ala	Thr	Gly	Leu	Asp	Asn	Asn	Thr	Glu	Tyr
385					390					395					400
Lys	Phe	Val	Glu	Arg	Thr	Ile	Lys	Gly	Tyr	Ser	Ala	Asp	Tyr	Gln	Thr
				405					410					415	
Ile	Thr	Glu	Thr	Gly	Lys	Ile	Ala	Val	Lys	Asn	Trp	Lys	Asp	Glu	Asn
			420					425					430		
Pro	Glu	Pro	Ile	Asn	Pro	Glu	Glu	Pro	Arg	Val	Lys	Thr	Tyr	Gly	Lys
		435					440					445			
Lys	Phe	Val	Lys	Val	Asp	Gln	Lys	Asp	Glu	Arg	Leu	Lys	Glu	Ala	Gln
	450					455					460				
Phe	Val	Val	Lys	Asn	Glu	Gln	Gly	Lys	Tyr	Leu	Ala	Leu	Lys	Ser	Ala
465					470					475					480
Ala	Gln	Gln	Ala	Val	Asn	Glu	Lys	Ala	Ala	Ala	Glu	Ala	Lys	Gln	Ala
				485				490						495	
Leu	Asp	Ala	Ala	Ile	Ala	Ala	Tyr	Thr	Asn	Ala	Ala	Asp	Lys	Asn	Ala
			500				505					510			
Ala	Gln	Ala	Val	Val	Asp	Ala	Ala	Gln	Lys	Thr	Tyr	Asn	Asp	Asn	Tyr
		515					520					525			
Arg	Ala	Ala	Arg	Phe	Gly	Tyr	Val	Glu	Val	Glu	Arg	Lys	Glu	Asp	Ala
	530					535					540				

000375

Leu Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln Phe Gln Ile Ser Gly Leu
545 550 555 560

Ala Ala Gly Ser Tyr Thr Leu Glu Glu Thr Lys Ala Pro Glu Gly Phe
565 570 575

Ala Lys Leu Gly Asp Val Lys Phe Glu Val Gly Ala Gly Ser Trp Asn
580 585 590

Gln Gly Asp Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val Gln Lys Asn Asp Ala Thr
595 600 605

Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Ile Pro Gln Thr Gly Gly Ile Gly
610 615 620

Thr Ile Ile Phe Ala Val Ala Gly Ala Val Ile Met Gly Ile Ala Val
625 630 635 640

Tyr Ala Tyr Val Lys Asn Asn Lys Asp Glu Asp Gln Leu Ala
645 650

<210> 94

<211> 644

<212> PRT

<213> Streptococcus pneumoniae

<220>

<223> Secuencia de RrgB

<400> 94

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

Thr Ala Ser Ser Leu Phe Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Asp Asn
20 25 30

Val Ser Thr Ala Pro Asp Ala Val Thr Lys Thr Leu Thr Ile His Lys
35 40 45

Leu Leu Leu Ser Glu Asp Asp Leu Glu Thr Trp Asp Thr Asn Gly Pro
50 55 60

Lys Gly Tyr Asp Gly Thr Gln Ser Ser Leu Lys Asp Leu Thr Gly Val
65 70 75 80

Val Ala Glu Glu Ile Pro Asn Val Tyr Phe Glu Leu Gln Lys Tyr Asn
85 90 95

Leu Thr Asp Gly Lys Glu Lys Glu Asn Leu Lys Asp Asp Ser Lys Trp
100 105 110

Thr Thr Val His Gly Gly Leu Thr Thr Lys Asp Gly Leu Lys Ile Glu
115 120 125

Thr Ser Thr Leu Lys Gly Val Tyr Arg Ile Arg Glu Asp Arg Thr Lys
130 135 140

Thr Thr Tyr Val Gly Pro Asn Gly Gln Val Leu Thr Gly Ser Lys Ala
145 150 155 160

Val Pro Ala Leu Val Thr Leu Pro Leu Val Asn Asn Asn Gly Thr Val
165 170 175

000376

Ile	Asp	Ala	His	Val	Phe	Pro	Lys	Asn	Ser	Tyr	Asn	Lys	Pro	Val	Val	180	185	190	
Asp	Lys	Arg	Ile	Ala	Asp	Thr	Leu	Asn	Tyr	Asn	Asp	Gln	Asn	Gly	Leu	195	200	205	
Ser	Ile	Gly	Thr	Lys	Ile	Pro	Tyr	Val	Val	Asn	Thr	Thr	Ile	Pro	Ser	210	215	220	
Asn	Ala	Thr	Phe	Ala	Thr	Ser	Phe	Trp	Ser	Asp	Glu	Met	Thr	Glu	Gly	225	230	235	240
Leu	Thr	Tyr	Asn	Glu	Asp	Val	Thr	Ile	Thr	Leu	Asn	Asn	Val	Ala	Met	245	250	255	
Asp	Gln	Ala	Asp	Tyr	Glu	Val	Thr	Lys	Gly	Ile	Asn	Gly	Phe	Asn	Leu	260	265	270	
Lys	Leu	Thr	Glu	Ala	Gly	Leu	Ala	Lys	Ile	Asn	Gly	Lys	Asp	Ala	Asp	275	280	285	
Gln	Lys	Ile	Gln	Ile	Thr	Tyr	Ser	Ala	Thr	Leu	Asn	Ser	Leu	Ala	Val	290	295	300	
Ala	Asp	Ile	Pro	Glu	Ser	Asn	Asp	Ile	Thr	Tyr	His	Tyr	Gly	Asn	His	305	310	315	320
Gln	Asp	His	Gly	Asn	Thr	Pro	Lys	Pro	Thr	Lys	Pro	Asn	Asn	Gly	Gln	325	330	335	
Ile	Thr	Val	Thr	Lys	Thr	Trp	Asp	Ser	Gln	Pro	Ala	Pro	Glu	Gly	Val	340	345	350	
Lys	Ala	Thr	Val	Gln	Leu	Val	Asn	Ala	Lys	Thr	Gly	Glu	Lys	Val	Cys	355	360	365	
Ala	Pro	Val	Glu	Leu	Ser	Glu	Asn	Asn	Trp	Thr	Tyr	Thr	Trp	Ser	Gly	370	375	380	
Leu	Asp	Asn	Ser	Ile	Glu	Tyr	Lys	Val	Glu	Glu	Glu	Tyr	Asn	Gly	Tyr	385	390	395	400
Ser	Ala	Glu	Tyr	Thr	Val	Glu	Ser	Lys	Gly	Lys	Leu	Gly	Val	Lys	Asn	405	410	415	
Trp	Lys	Asp	Asn	Asn	Pro	Ala	Pro	Ile	Asn	Pro	Glu	Glu	Pro	Arg	Val	420	425	430	
Lys	Thr	Tyr	Gly	Lys	Lys	Phe	Val	Lys	Val	Asp	Gln	Lys	Asp	Thr	Arg	435	440	445	
Leu	Glu	Asn	Ala	Gln	Phe	Val	Val	Lys	Lys	Ala	Asp	Ser	Asn	Lys	Tyr	450	455	460	
Ile	Ala	Phe	Lys	Ser	Thr	Ala	Gln	Gln	Ala	Ala	Asp	Glu	Lys	Ala	Ala	465	470	475	480
Ala	Thr	Ala	Lys	Gln	Lys	Leu	Asp	Ala	Ala	Val	Ala	Ala	Tyr	Thr	Asn	485	490	495	
Ala	Ala	Asp	Lys	Gln	Ala	Ala	Gln	Ala	Leu	Val	Asp	Gln	Ala	Gln	Gln	500	505	510	
Glu	Tyr	Asn	Val	Ala	Tyr	Lys	Glu	Ala	Lys	Phe	Gly	Tyr	Val	Glu	Val				

000377

515					520					525					
Ala	Gly	Lys	Asp	Glu	Ala	Met	Val	Leu	Thr	Ser	Asn	Thr	Asp	Gly	Gln
530					535					540					
Phe	Gln	Ile	Ser	Gly	Leu	Ala	Ala	Gly	Thr	Tyr	Lys	Leu	Glu	Glu	Ile
545					550					555					560
Lys	Ala	Pro	Glu	Gly	Phe	Ala	Lys	Ile	Asp	Asp	Val	Glu	Phe	Val	Val
				565					570					575	
Gly	Ala	Gly	Ser	Trp	Asn	Gln	Gly	Glu	Phe	Asn	Tyr	Leu	Lys	Asp	Val
			580					585					590		
Gln	Lys	Asn	Asp	Ala	Thr	Lys	Val	Val	Asn	Lys	Lys	Ile	Thr	Ile	Pro
		595					600					605			
Gln	Thr	Gly	Gly	Ile	Gly	Thr	Ile	Ile	Phe	Ala	Val	Ala	Gly	Ala	Ala
	610					615					620				
Ile	Met	Gly	Ile	Ala	Val	Tyr	Ala	Tyr	Val	Lys	Asn	Asn	Lys	Asp	Glu
625					630					635					640
Asp Gln Leu Ala															

<210> 95
 <211> 654
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae

<220>
 <223> Secuencia de RrgB

<400> 95															
Met	Lys	Ser	Ile	Asn	Lys	Phe	Leu	Thr	Ile	Leu	Ala	Ala	Leu	Leu	Leu
1				5					10					15	
Thr	Val	Ser	Ser	Leu	Phe	Ser	Ala	Ala	Thr	Val	Phe	Ala	Ala	Glu	Gln
			20					25					30		
Lys	Thr	Lys	Thr	Leu	Thr	Val	His	Lys	Leu	Leu	Met	Thr	Asp	Gln	Glu
		35					40					45			
Leu	Asp	Ala	Trp	Asn	Ser	Asp	Ala	Ile	Thr	Thr	Ala	Gly	Tyr	Asp	Gly
	50					55					60				
Ser	Gln	Asn	Phe	Glu	Gln	Phe	Lys	Gln	Leu	Gln	Gly	Val	Pro	Gln	Gly
65					70					75					80
Val	Thr	Glu	Ile	Ser	Gly	Val	Ala	Phe	Glu	Leu	Gln	Ser	Tyr	Thr	Gly
				85					90					95	
Pro	Gln	Gly	Lys	Glu	Gln	Glu	Asn	Leu	Thr	Asn	Asp	Ala	Val	Trp	Thr
			100					105					110		
Ala	Val	Asn	Lys	Gly	Val	Thr	Thr	Glu	Thr	Gly	Val	Lys	Phe	Asp	Thr
			115					120					125		
Glu	Val	Leu	Gln	Gly	Thr	Tyr	Arg	Leu	Val	Glu	Val	Arg	Lys	Glu	Ser
	130					135					140				
Thr	Tyr	Val	Gly	Pro	Asn	Gly	Lys	Val	Leu	Thr	Gly	Met	Lys	Ala	Val
145					150					155					160

000378

Pro	Ala	Leu	Ile	Thr	Leu	Pro	Leu	Val	Asn	Gln	Asn	Gly	Val	Val	Glu	
				165					170					175		
Asn	Ala	His	Val	Tyr	Pro	Lys	Asn	Ser	Glu	Asp	Lys	Pro	Thr	Ala	Thr	
			180					185					190			
Lys	Thr	Phe	Asp	Thr	Ala	Ala	Gly	Phe	Val	Asp	Pro	Gly	Glu	Lys	Gly	
		195					200					205				
Leu	Ala	Ile	Gly	Thr	Lys	Val	Pro	Tyr	Ile	Val	Thr	Thr	Thr	Ile	Pro	
	210					215					220					
Lys	Asn	Ser	Thr	Leu	Ala	Thr	Ala	Phe	Trp	Ser	Asp	Glu	Met	Thr	Glu	
225					230					235					240	
Gly	Leu	Asp	Tyr	Asn	Gly	Asp	Val	Val	Val	Asn	Tyr	Asn	Gly	Gln	Pro	
				245					250					255		
Leu	Asp	Asn	Ser	His	Tyr	Thr	Leu	Glu	Ala	Gly	His	Asn	Gly	Phe	Ile	
			260					265					270			
Leu	Lys	Leu	Asn	Glu	Lys	Gly	Leu	Glu	Ala	Ile	Asn	Gly	Lys	Asp	Ala	
		275					280					285				
Lys	Ala	Thr	Ile	Thr	Leu	Lys	Tyr	Thr	Ala	Thr	Leu	Asn	Ala	Leu	Ala	
	290					295					300					
Val	Ala	Asp	Val	Pro	Glu	Ala	Asn	Asp	Val	Thr	Phe	His	Tyr	Gly	Asn	
305					310					315					320	
Asn	Pro	Gly	His	Gly	Asn	Thr	Pro	Lys	Pro	Asn	Lys	Pro	Lys	Asn	Gly	
				325					330					335		
Glu	Leu	Thr	Ile	Thr	Lys	Thr	Trp	Ala	Asp	Ala	Lys	Asp	Ala	Pro	Ile	
			340					345					350			
Ala	Gly	Val	Glu	Val	Thr	Phe	Asp	Leu	Val	Asn	Ala	Gln	Thr	Gly	Glu	
		355					360					365				
Val	Val	Lys	Val	Pro	Gly	His	Glu	Thr	Gly	Ile	Val	Leu	Asn	Gln	Thr	
	370					375					380					
Asn	Asn	Trp	Thr	Phe	Thr	Ala	Thr	Gly	Leu	Asp	Asn	Asn	Thr	Glu	Tyr	
385					390					395					400	
Lys	Phe	Val	Glu	Arg	Thr	Ile	Lys	Gly	Tyr	Ser	Ala	Asp	Tyr	Gln	Thr	
				405				410						415		
Ile	Thr	Glu	Thr	Gly	Lys	Ile	Ala	Val	Lys	Asn	Trp	Lys	Asp	Glu	Asn	
			420					425					430			
Pro	Glu	Pro	Ile	Asn	Pro	Glu	Glu	Pro	Arg	Val	Lys	Thr	Tyr	Gly	Lys	
		435					440					445				
Lys	Phe	Val	Lys	Val	Asp	Gln	Lys	Asp	Glu	Arg	Leu	Lys	Glu	Ala	Gln	
	450					455					460					
Phe	Val	Val	Lys	Asn	Glu	Gln	Gly	Lys	Tyr	Leu	Ala	Leu	Lys	Ser	Ala	
465					470					475					480	
Ala	Gln	Gln	Ala	Val	Asn	Glu	Lys	Ala	Ala	Ala	Glu	Ala	Lys	Gln	Ala	
				485				490						495		

000379

Leu Asp Ala Ala Ile Ala Ala Tyr Thr Asn Ala Ala Asp Lys Asn Ala
500 505 510

Ala Gln Ala Val Val Asp Ala Ala Gln Lys Thr Tyr Asn Asp Asn Tyr
515 520 525

Arg Ala Ala Arg Phe Gly Tyr Val Glu Val Glu Arg Lys Glu Asp Ala
530 535 540

Leu Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln Phe Gln Ile Ser Gly Leu
545 550 555 560

Ala Ala Gly Ser Tyr Thr Leu Glu Glu Thr Lys Ala Pro Glu Gly Phe
565 570 575

Ala Lys Leu Gly Asp Val Lys Phe Glu Val Gly Ala Gly Ser Trp Asn
580 585 590

Gln Gly Asp Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val Gln Lys Asn Asp Ala Thr
595 600 605

Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Ile Pro Gln Thr Gly Gly Ile Gly
610 615 620

Thr Ile Ile Phe Ala Val Ala Gly Ala Val Ile Met Gly Ile Ala Val
625 630 635 640

Tyr Ala Tyr Val Lys Asn Asn Lys Asp Glu Asp Gln Leu Ala
645 650

<210> 96

<211> 644

<212> PRT

<213> Streptococcus pneumoniae

<220>

<223> Secuencia de RrgB

<400> 96

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

Thr Ala Ser Ser Leu Phe Ser Ala Ala Thr Val Phe Ala Ala Asp Asn
20 25 30

Val Ser Thr Ala Pro Asp Ala Val Thr Lys Thr Leu Thr Ile His Lys
35 40 45

Leu Leu Leu Ser Glu Asp Asp Leu Lys Thr Trp Asp Thr Asn Gly Pro
50 55 60

Lys Gly Tyr Asp Gly Thr Gln Ser Ser Leu Lys Asp Leu Thr Gly Val
65 70 75 80

Val Ala Glu Glu Ile Pro Asn Val Tyr Phe Glu Leu Gln Lys Tyr Asn
85 90 95

Leu Thr Asp Gly Lys Glu Lys Glu Asn Leu Lys Asp Asp Ser Lys Trp
100 105 110

Thr Thr Val His Gly Gly Leu Thr Thr Lys Asp Gly Leu Lys Ile Glu
115 120 125

Thr Ser Thr Leu Lys Gly Val Tyr Arg Ile Arg Glu Asp Arg Thr Lys

000380

130					135					140					
Thr	Thr	Tyr	Val	Gly	Pro	Asn	Gly	Gln	Val	Leu	Thr	Gly	Ser	Lys	Ala
145					150					155					160
Val	Pro	Ala	Leu	Val	Thr	Leu	Pro	Leu	Val	Asn	Asn	Asn	Gly	Thr	Val
			165						170					175	
Ile	Asp	Ala	His	Val	Phe	Pro	Lys	Asn	Ser	Tyr	Asn	Lys	Pro	Val	Val
			180					185					190		
Asp	Lys	Arg	Ile	Ala	Asp	Thr	Leu	Asn	Tyr	Asn	Asp	Gln	Asn	Gly	Leu
		195					200					205			
Ser	Ile	Gly	Thr	Lys	Ile	Pro	Tyr	Val	Val	Asn	Thr	Thr	Ile	Pro	Ser
	210					215					220				
Asn	Ala	Thr	Phe	Ala	Thr	Ser	Phe	Trp	Ser	Asp	Glu	Met	Thr	Glu	Gly
225					230					235					240
Leu	Thr	Tyr	Asn	Glu	Asp	Val	Thr	Ile	Thr	Leu	Asn	Asn	Val	Ala	Met
				245					250					255	
Asp	Gln	Ala	Asp	Tyr	Glu	Val	Thr	Lys	Gly	Ile	Asn	Gly	Phe	Asn	Leu
			260					265					270		
Lys	Leu	Thr	Glu	Ala	Gly	Leu	Ala	Lys	Ile	Asn	Gly	Lys	Asp	Ala	Asp
		275					280					285			
Gln	Lys	Ile	Gln	Ile	Thr	Tyr	Ser	Ala	Thr	Leu	Asn	Ser	Leu	Ala	Val
	290					295					300				
Ala	Asp	Ile	Pro	Glu	Ser	Asn	Asp	Ile	Thr	Tyr	His	Tyr	Gly	Asn	His
305					310					315					320
Gln	Asp	His	Gly	Asn	Thr	Pro	Lys	Pro	Thr	Lys	Pro	Asn	Asn	Gly	Gln
				325					330					335	
Ile	Thr	Val	Thr	Lys	Thr	Trp	Asp	Ser	Gln	Pro	Ala	Pro	Glu	Gly	Val
			340					345					350		
Lys	Ala	Thr	Val	Gln	Leu	Val	Asn	Ala	Lys	Thr	Gly	Glu	Lys	Val	Gly
		355					360					365			
Ala	Pro	Val	Glu	Leu	Ser	Glu	Asn	Asn	Trp	Thr	Tyr	Thr	Trp	Ser	Gly
	370					375					380				
Leu	Asp	Asn	Ser	Ile	Glu	Tyr	Lys	Val	Glu	Glu	Glu	Tyr	Asn	Gly	Tyr
385					390					395					400
Ser	Ala	Glu	Tyr	Thr	Val	Glu	Ser	Lys	Gly	Lys	Leu	Gly	Val	Lys	Asn
				405					410					415	
Trp	Lys	Asp	Asn	Asn	Pro	Ala	Pro	Ile	Asn	Leu	Glu	Glu	Pro	Arg	Val
			420					425					430		
Lys	Thr	Tyr	Gly	Lys	Lys	Phe	Val	Lys	Val	Asp	Gln	Lys	Asp	Thr	Arg
		435					440					445			
Leu	Glu	Asn	Ala	Gln	Phe	Val	Val	Lys	Lys	Ala	Asp	Ser	Asn	Lys	Tyr
	450					455					460				
Ile	Ala	Phe	Lys	Ser	Thr	Ala	Gln	Gln	Ala	Ala	Asp	Glu	Lys	Ala	Ala
465					470					475				480	

. 000381

Ala Ser Ala Lys Gln Lys Leu Asp Ala Ala Val Ala Ala Tyr Thr Asn
485 490 495

Ala Ala Asp Lys Gln Ala Ala Gln Ala Leu Val Asp Gln Ala Gln Gln
500 505 510

Glu Tyr Asn Val Ala Tyr Lys Glu Ala Lys Phe Gly Tyr Val Glu Val
515 520 525

Ala Gly Lys Asp Glu Ala Met Val Leu Thr Ser Asn Thr Asp Gly Gln
530 535 540

Phe Gln Ile Ser Gly Leu Ala Ala Gly Thr Tyr Lys Leu Glu Glu Ile
545 550 555 560

Lys Ala Pro Glu Gly Phe Ala Lys Ile Asp Asp Val Glu Phe Val Val
565 570 575

Gly Ala Gly Ser Trp Asn Gln Gly Glu Phe Asn Tyr Leu Lys Asp Val
580 585 590

Gln Lys Asn Asp Ala Thr Lys Val Val Asn Lys Lys Ile Thr Ile Pro
595 600 605

Gln Thr Gly Gly Ile Gly Thr Ile Ile Phe Ala Val Ala Gly Ala Ala
610 615 620

Ile Met Gly Ile Ala Val Tyr Ala Tyr Val Lys Asn Asn Lys Asp Glu
625 630 635 640

Asp Gln Leu Ala

<210> 97
<211> 251
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae

<220>
<223> Fragmento de spr2021 (SP2216-1)

<400> 97
Glu Thr Thr Asp Asp Lys Ile Ala Ala Gln Asp Asn Lys Ile Ser Asn
1 5 10 15

Leu Thr Ala Gln Gln Gln Glu Ala Gln Lys Gln Val Asp Gln Ile Gln
20 25 30

Glu Gln Val Ser Ala Ile Gln Ala Glu Gln Ser Asn Leu Gln Ala Glu
35 40 45

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

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

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

Ile Val Asn Ser Lys Ser Ile Thr Glu Ala Ile Ser Arg Val Ala Ala
100 105 110

. 000382

Met Ser Glu Ile Val Ser Ala Asn Asn Lys Met Leu Glu Gln Gln Lys
 115 120 125
 Ala Asp Lys Lys Ala Ile Ser Glu Lys Gln Val Ala Asn Asn Asp Ala
 130 135 140
 Ile Asn Thr Val Ile Ala Asn Gln Gln Lys Leu Ala Asp Asp Ala Gln
 145 150 155 160
 Ala Leu Thr Thr Lys Gln Ala Glu Leu Lys Ala Ala Glu Leu Ser Leu
 165 170 175
 Ala Ala Glu Lys Ala Thr Ala Glu Gly Glu Lys Ala Ser Leu Leu Glu
 180 185 190
 Gln Lys Ala Ala Ala Glu Ala Glu Ala Arg Ala Ala Ala Val Ala Glu
 195 200 205
 Ala Ala Tyr Lys Glu Lys Arg Ala Ser Gln Gln Gln Ser Val Leu Ala
 210 215 220
 Ser Ala Asn Thr Asn Leu Thr Ala Gln Val Gln Ala Val Ser Glu Ser
 225 230 235 240
 Ala Ala Ala Pro Val Arg Ala Lys Val Arg Pro
 245 250
 <210> 98
 <211> 315
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae
 <220>
 <223> SP 1732-3
 <400> 98
 Tyr Leu Ile Leu Leu Ala Ser Leu Val Leu Val Ala Ala Ser Leu Ile
 1 5 10 15
 Trp Ile Leu Ser Arg Thr Pro Ala Thr Ile Ala Ile Pro Asp Val Ala
 20 25 30
 Gly Gln Thr Val Ala Glu Ala Lys Ala Thr Leu Lys Lys Ala Asn Phe
 35 40 45
 Glu Ile Gly Glu Glu Lys Thr Glu Ala Ser Glu Lys Val Glu Glu Gly
 50 55 60
 Arg Ile Ile Arg Thr Asp Pro Gly Ala Gly Thr Gly Arg Lys Glu Gly
 65 70 75 80
 Thr Lys Ile Asn Leu Val Val Ser Ser Gly Lys Gln Ser Phe Gln Ile
 85 90 95
 Ser Asn Tyr Val Gly Arg Lys Ser Ser Asp Val Ile Ala Glu Leu Lys
 100 105 110
 Glu Lys Lys Val Pro Asp Asn Leu Ile Lys Ile Glu Glu Glu Glu Ser
 115 120 125
 Asn Glu Ser Glu Ala Gly Thr Val Leu Lys Gln Ser Leu Pro Glu Gly
 130 135 140
 Thr Thr Tyr Asp Leu Ser Lys Ala Thr Gln Ile Val Leu Thr Val Ala

000383

145		150		155		160
Lys Lys Ala Thr Thr Ile Gln Leu Gly Asn Tyr Ile Gly Arg Asn Ser						
		165		170		175
Thr Glu Val Ile Ser Glu Leu Lys Gln Lys Lys Val Pro Glu Asn Leu						
		180		185		190
Ile Lys Ile Glu Glu Glu Glu Ser Ser Glu Ser Glu Pro Gly Thr Ile						
		195		200		205
Met Lys Gln Ser Pro Gly Ala Gly Thr Thr Tyr Asp Val Ser Lys Pro						
		210		215		220
Thr Gln Ile Val Leu Thr Val Ala Lys Lys Val Thr Ser Val Ala Met						
225		230		235		240
Pro Ser Tyr Ile Gly Ser Ser Leu Glu Phe Thr Lys Asn Asn Leu Ile						
		245		250		255
Gln Ile Val Gly Ile Lys Glu Ala Asn Ile Glu Val Val Glu Val Thr						
		260		265		270
Thr Ala Pro Ala Gly Ser Val Glu Gly Met Val Val Glu Gln Ser Pro						
		275		280		285
Arg Ala Gly Glu Lys Val Asp Leu Asn Lys Thr Arg Val Lys Ile Ser						
		290		295		300
Ile Tyr Lys Pro Lys Thr Thr Ser Ala Thr Pro						
305		310		315		

<210> 99
 <211> 289
 <212> PRT
 <213> Streptococcus pneumoniae

 <220>
 <223> Fragmento de PsaA

 <400> 99

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

000384

Ile	Phe	Ala	Lys	Asn	Ile	Ala	Lys	Gln	Leu	Ser	Ala	Lys	Asp	Pro	Asn	130	135	140
Asn	Lys	Glu	Phe	Tyr	Glu	Lys	Asn	Leu	Lys	Glu	Tyr	Thr	Asp	Lys	Leu	145	150	155
Asp	Lys	Leu	Asp	Lys	Glu	Ser	Lys	Asp	Lys	Phe	Asn	Lys	Ile	Pro	Ala	165	170	175
Glu	Lys	Lys	Leu	Ile	Val	Thr	Ser	Glu	Gly	Ala	Phe	Lys	Tyr	Phe	Ser	180	185	190
Lys	Ala	Tyr	Gly	Val	Pro	Ser	Ala	Tyr	Ile	Trp	Glu	Ile	Asn	Thr	Glu	195	200	205
Glu	Glu	Gly	Thr	Pro	Glu	Gln	Ile	Lys	Thr	Leu	Val	Glu	Lys	Leu	Arg	210	215	220
Gln	Thr	Lys	Val	Pro	Ser	Leu	Phe	Val	Glu	Ser	Ser	Val	Asp	Asp	Arg	225	230	235
Pro	Met	Lys	Thr	Val	Ser	Gln	Asp	Thr	Asn	Ile	Pro	Ile	Tyr	Ala	Gln	245	250	255
Ile	Phe	Thr	Asp	Ser	Ile	Ala	Glu	Gln	Gly	Lys	Glu	Gly	Asp	Ser	Tyr	260	265	270
Tyr	Ser	Met	Met	Lys	Tyr	Asn	Leu	Asp	Lys	Ile	Ala	Glu	Gly	Leu	Ala	275	280	285
Lys																		

000385

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
9 December 2010 (09.12.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/140119 A1

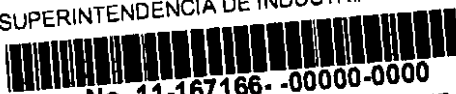
- (51) International Patent Classification:
A61K 39/09 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/IB2010/052445
- (22) International Filing Date:
1 June 2010 (01.06.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/217,629 1 June 2009 (01.06.2009) US
61/254,426 23 October 2009 (23.10.2009) US
61/314,203 16 March 2010 (16.03.2010) US
61/318,926 30 March 2010 (30.03.2010) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): NO-VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse, CH-4056 Basel (CH).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): MASIGNANI, Vega [IT/IT]; Novartis Vaccines & Diagnostics, s.r.l. Via Fiorentina 1, I-53100 Siena (IT). BAROCCHI, Michele Anne [IT/IT]; Novartis Vaccines & Diagnostics, s.r.l. Via Fiorentina 1, I-53100 Siena (IT). MOSCHIONI, Monica [IT/IT]; Novartis Vaccines & Diagnostics, s.r.l. Via Fiorentina 1, I-53100 Siena (IT). RUGGIERO, Paolo [IT/IT]; Novartis Vaccines & Diagnostics, s.r.l. Via Fiorentina 1, I-53100 Siena (IT).
- (74) Agents: BULLETT, Rachel Margaret et al.; CarpmacIs & Ransford, One Southampton Row, London WC1B 5HA (GB).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
- with international search report (Art. 21(3))
 - with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

(54) Title: COMBINATIONS OF PNEUMOCOCCAL RrgB CLADES

(57) Abstract: Pneumococcal pilus subunit RrgB has at least three clades. Serum raised against a given clade is active against pneumococci which express that RrgB clade, but is not active against strains which express one of the other two clades i.e. there is intra-clade cross-protection, but not inter-clade cross-protection. Thus an immunogenic composition can include at least two different clades of RrgB to improve strain coverage against pilus-containing pneumococci. These multiple clades may be present in the immunogenic composition as separate polypeptides or may be fused as a single polypeptide chain.

WO 2010/140119 A1

000386



No. 11-167166-00000-0000

Fecha: 2011-12-05 15:36:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 386

Art 33 Decisión 486/00

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐