



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C12R 1/225</p>	<p>A2</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 98/10102 (43) Date de publication internationale: 12 mars 1998 (12.03.98)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/01566 (22) Date de dépôt international: 5 septembre 1997 (05.09.97) (30) Données relatives à la priorité: 96/10926 6 septembre 1996 (06.09.96) FR 96/11555 23 septembre 1996 (23.09.96) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE [FR/FR]; 145, rue de l'Université, F-75007 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DUWAT, Patrick, Ludovic-Henri [FR/FR]; 144, avenue de la République, F-92120 Montrouge (FR). GRUSS, Alexandra, Dorothy [FR/FR]; 25, rue Louis Scocard, F-91100 Orsay (FR). MAGUIN, Emmanuelle, Ghislaine, Jeanne [FR/FR]; 16, avenue du Fort, F-92120 Montrouge (FR). RALLU, Fabien, Claude [FR/FR]; 8, rue de Zilina, F-92000 Nanterre (FR). (74) Mandataires: MARTIN Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.</i></p>
<p>(54) Title: MULTI-RESISTANT BACTERIA, METHODS FOR OBTAINING THEM AND THEIR USES</p>		
<p>(54) Titre: BACTERIES MULTIRESISTANTES, PROCEDES D'OBTENTION ET UTILISATION</p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>The invention concerns bacteria with improved resistance to stress with respect to the wild strain, characterised in that they contain at least one gene mutation which affects the normal activity of said gene, this gene being involved in the transport of electron, amino acids, oligopeptides, phosphate, DNA repair, the stability of RNA or of new genes and selected among: genes from GP biosynthesis, genes of the clone R1.1 (<i>pstS</i>), R1.4 (<i>arl1</i>), R1.5 (<i>glnP</i>), R1.7 (<i>carB</i>), R1.8 (<i>glnP</i>), R1.14 (<i>arl2</i>), R1.16 (<i>glnP</i>), R1.17 (<i>glnQ</i>), R1.20 (<i>arl3</i>), R2.6 (<i>pstB</i>), R2.9 (<i>recN</i>), R2.11 (<i>arl4</i>), R2.15 (<i>arl5</i>), R2.17 (<i>arl7</i>), R2.20 (<i>arl8</i>, <i>yybT</i>), <i>pstS</i>, <i>pnpA</i>, and <i>trl1</i>.</p>		
<p>(57) Abrégé</p>		
<p>L'invention concerne des bactéries présentant une résistance aux stress améliorée par rapport à la souche sauvage, caractérisées en ce qu'elles comportent au moins une mutation dans un gène qui altère l'activité normale dudit gène, ce gène étant impliqué dans le transport d'électron, d'acides aminés, d'oligopeptides, du phosphate, de la réparation de l'ADN, de la stabilité des ARN ou de nouveaux gènes et choisi parmi: les gènes de la voie de biosynthèse des GP, les gènes du clone R1.1 (<i>pstS</i>), R1.4 (<i>arl1</i>), R1.5 (<i>glnP</i>), R1.7 (<i>carB</i>), R1.8 (<i>glnP</i>), R1.14 (<i>arl2</i>), R1.16 (<i>glnP</i>), R1.17 (<i>glnQ</i>), R1.20 (<i>arl3</i>), R2.6 (<i>pstB</i>), R2.9 (<i>recN</i>), R2.11 (<i>arl4</i>), R2.15 (<i>arl5</i>), R2.17 (<i>arl7</i>), R2.20 (<i>arl8</i>, <i>yybT</i>), <i>pstS</i>, <i>pnpA</i>, et <i>trl1</i>.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Bésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

BACTERIES MULTIRESISTANTES, PROCEDES D'OBTENTION ET UTILISATION

La présente invention concerne des nouvelles souches de bactéries lactiques présentant des résistances aux stress, le procédé d'obtention desdites souches ainsi que leur utilisation notamment dans des procédés de fermentation.

L'un des facteurs importants dans les procédés de fermentation est la qualité de la croissance et de la survie des ferments bactériens, ainsi que la survie bactérienne dans le produit final. Ainsi, les souches qui se sont révélées croître très bien en laboratoire peuvent tout à fait se révéler sensibles à des conditions de stress intervenant lors des fermentations industrielles, par exemple par acidification du milieu (qui est une conséquence naturelle de la croissance), augmentation de la température, présence ou absence d'oxygène, présence de sel (en particulier pour la préparation des fromages) ou problèmes liés au froid (durant le stockage). Des taux de survie insuffisants des bactéries peuvent conduire à des mauvaises fermentations et à un accroissement de la mortalité dans la conservation des cultures ferments.

C'est pourquoi la présente invention a pour objet de nouvelles souches bactériennes qui présentent une résistance accrue aux stress.

De façon générale, la croissance bactérienne dans les laboratoires a été étudiée depuis des dizaines d'années et on sait que la croissance des bactéries en laboratoire suit une courbe sigmoïde, ainsi, lors de l'inoculation d'un milieu frais, il y a une période de latence pendant laquelle la bactérie se prépare à la croissance, suivie par une multiplication cellulaire dans laquelle les cellules croissent de manière exponentielle jusqu'à ce que le milieu devienne une condition limitante pour la croissance. C'est à ce point que les cellules rentrent dans ce qui est appelé la phase stationnaire durant laquelle la multiplication est arrêtée et le métabolisme des cellules diminue. La survie durant ces trois phases de croissance, c'est-à-dire les phases de latence, exponentielle et stationnaire,

peut varier de façon très importante en fonction des conditions spécifiques de croissance et du type de souche utilisée. Bien que les conditions de laboratoire soient des conditions optimales pour la croissance, dans les processus de fermentation industrielle on peut trouver des conditions qui conduisent à la mort des bactéries. Ci-après on donne des exemples dans lesquels la survie des bactéries lactiques dépend des conditions de croissance.

1. *L. lactis*, comme d'autres bactéries lactiques, acidifient le milieu durant leur croissance et sont capables de supporter les conditions acides allant jusqu'à pH 4, pH qui est atteint durant la phase stationnaire. Toutefois, si le milieu de culture est acidifié brutalement durant la phase exponentielle, les cellules meurent rapidement. Les cellules peuvent être adaptées à des bas pH en les exposant tout d'abord à des pH intermédiaires, entre pH 5 et 6 par exemple, avant de passer à des pH plus bas. Dans ce cas, on obtient une meilleure survie.

2. Les cellules de *L. lactis* meurent si elles sont exposées à des hautes températures (par exemple 55°C). Toutefois, si on les expose à des températures intermédiaires (37°C) avant un choc thermique, on note une meilleure survie des cellules.

3. L'oxygénation par agitation constitue une partie du processus de fermentation, *L. lactis* est tolérant à l'oxygène durant la croissance. Néanmoins, les cellules oxygénées meurent plus rapidement lors de la phase stationnaire.

4. Lors de la préparation du fromage durant la phase de maturation on ajoute du sel. Les cellules en phase stationnaire sont plus résistantes au traitement par le sel que dans la phase exponentielle.

Ces exemples montrent des conditions de stress qui peuvent conduire à une survie très faible de *L. lactis*, même si dans certains cas le taux de survie peut être augmenté par une préadaptation des cellules aux stress.

L'existence d'un mécanisme de résistance au stress a été établie dans toutes les bactéries examinées jusqu'à présent. Dans chaque cas, un stress particulier conduit à l'induction de l'expression d'un ensemble de gènes qui aide

la cellule à survivre au stress. Les différentes protéines qui sont synthétisées en réponse au stress sont souvent fortement conservées. De nombreux gènes requis pour un stress particulier, par exemple l'endommagement de l'ADN (induit par l'oxygène ou les rayonnements ultraviolets) ou le choc thermique, ont été identifiés dans *L. lactis* par homologie avec les gènes connus dans *E. coli* ou d'autres organismes. Les gènes du choc thermique (Heat shock genes) comprennent notamment *dnaJ*, *grpE-dnaK*, *groELS* et *hflB*. Les gènes à impliquer dans la réparation des dommages causés par l'oxygène comprennent notamment *recA* et *sodA*. Néanmoins, chaque espèce bactérienne présente une niche spécifique et doit par conséquent être adaptée à son environnement particulier. Dans ces conditions, les régulateurs des gènes de réponse au stress peuvent être différents pour différents organismes.

Il existe un grand nombre d'informations concernant le contrôle de réponses aux stress dans différentes bactéries. Essentiellement deux types de contrôle semblent exister : un type de contrôle qui induit les gènes en réponse seulement à un stress spécifique, l'autre type de contrôle résultant en l'expression de nombreux gènes qui vont protéger la cellule contre différents types de stress. Dans les bactéries, le premier type de contrôle peut se faire par l'intermédiaire d'activateurs, de represseurs ou de métabolites, tandis que le second type de contrôle peut être effectué par les enzymes de transcription, l'ARN polymérase (par les facteurs σ).

Dans *E. coli*, le facteur σ impliqué dans la réponse aux stress en général, est σ^S , le facteur σ de la phase stationnaire. Dans *B. subtilis*, la réponse générale aux stress semble être régulée par un facteur σ^B . Dans *L. lactis*, aucun facteur σ de stress spécifique n'a pu être isolé. Toutefois, il existe une évidence physiologique d'une protection croisée lorsqu'on expose les cellules à un stress déterminé. Par exemple en soumettant *L. lactis* à une irradiation on obtient un taux de survie amélioré en présence d'acide, d'éthanol, d' H_2O_2 ou d'un choc

thermique. D'autres résultats montrent que le gène *recA* est nécessaire pour une résistance complète à l'oxygène et à la chaleur. En outre, conformément aux observations sur *E. coli*, les cellules en phase stationnaire de *L. lactis* sont plus résistantes aux stress que les cellules en croissance exponentielle. Ces résultats suggèrent qu'une réponse générale aux stress est induite à la fois en cas d'insuffisance du milieu de croissance ou lorsque les bactéries sont soumises à un stress particulier. Jusqu'à présent, rien n'était connu sur la régulation de ces systèmes, ni sur les gènes qui y étaient impliqués.

La présente invention concerne la mise en évidence des gènes impliqués dans la résistance aux stress et dont la mutation conduit à une augmentation de la résistance aux stress des bactéries correspondantes.

C'est pourquoi la présente invention concerne des bactéries présentant une résistance aux stress améliorée par rapport à la souche parentale, caractérisées en ce qu'elles comportent au moins une mutation dans un gène qui altère l'activité normale dudit gène, ce gène étant impliqué dans le transport d'électron, d'acides aminés, d'oligopeptides, du phosphate, de la réparation de l'ADN, de la stabilité des ARN ou de nouveaux gènes décrits dans ce document et choisi parmi :

- les gènes de la voie de biosynthèse des purines : GTP, (p)ppGpp que nous appellerons GP dans la suite du texte,
- les gènes du clone R1.1 (*pstS*), R1.4 (*arl1*), R1.5 (*glnP*), R1.7 (*carB*), R1.8 (*glnP*), R1.14 (*arl2*), R1.16 (*glnP*), R1.17 (*glnQ*), R1.20 (*arl3*), R2.6 (*pstB*), R2.9 (*recN*), R2.11 (*arl4*), R2.15 (*arl5*), R2.17 (*arl7*), R2.20 (*arl8*, *yybT*), *pstS*, *pnpA* et *trll*.

Avantageusement, le gène de la voie de biosynthèse des GP est choisi parmi *deoB*, *hpt*, *guaA*, *relA/spoT*, *tktA*.

Comme cela sera démontré dans l'exemple, une mutation introduite dans ces gènes conduit à l'augmentation de la résistance aux stress qui dans la plupart des cas sera une résistance générale.

Il faut préciser que la terminologie employée "altération de l'activité normale dudit gène" peut également signifier une diminution voire la disparition ou une augmentation de l'activité du gène ou d'un gène appartenant à la même unité de transcription (opéron) lorsque celui-ci conduit à une amélioration de la résistance aux stress.

La mutation en cause pourra être aussi bien une mutation par insertion d'une séquence d'ADN, délétion d'une séquence d'ADN et/ou mutation ponctuelle au moyen par exemple d'un agent mutagène ou par mutation spontanée.

Dans le cas d'insertion d'une séquence d'ADN, on utilisera l'introduction d'éléments génétiques mobiles tels que des séquences d'insertion comme cela sera décrit dans l'exemple avec *ISS1*.

Bien entendu, il est possible de prévoir d'autres techniques assurant la mutation en cause, on pourra utiliser les systèmes de mutation connus de l'homme du métier ainsi que les insertions ou autres modifications d'ADN obtenues par les techniques de recombinaison homologue.

De préférence, lorsque l'ADN sera inséré, il s'agira d'un ADN provenant de la même espèce, ceci de façon à garder l'acceptabilité sur le plan agro-alimentaire de la souche ainsi obtenue.

Parmi les bactéries multiples qui pourront bénéficier des avantages de la présente invention, il faut citer tout particulièrement les bactéries lactiques en particulier *Lactobacillus*, *Lactococcus* et *Streptococcus*.

Comme cela sera montré dans l'exemple, on a pu insérer des séquences d'ADN dans les gènes qui ont été ensuite déterminés, les bactéries ainsi obtenues présentent un accroissement de la résistance à certains stress ou bien à un ensemble de conditions de stress. Il est possible d'envisager des mutations multiples sur différents gènes. Pour chaque problème spécifique posé, il est préférable de composer un ensemble de bactéries mutées dans différents gènes et

de sélectionner les mutants les plus appropriés pour les conditions de stress qui sont susceptibles de survenir durant le procédé de fermentation.

Bien que l'on préfère utiliser les méthodes mettant en oeuvre le génie génétique, il est également possible de prévoir de sélectionner des mutants dans
5 les mêmes gènes par des moyens traditionnels de mutations en sélectionnant en particulier lorsque l'on connaît, comme cela sera décrit ci-après, les voies métaboliques dans lesquelles sont impliqués les gènes en cause et que l'on aura les moyens d'agir directement sur ces voies métaboliques par l'intermédiaire d'agents appropriés.

10 La présente invention concerne également un procédé de fermentation mettant en oeuvre une bactérie selon la présente invention et en particulier les procédés de fermentation utilisant comme milieu de fermentation le lait ou des sous-produits du lait. On peut également envisager l'utilisation de ces bactéries pour la production et la conservation des ferments.

15 Parmi les fermentations qui peuvent bénéficier des bactéries selon la présente invention, il faut citer en particulier les produits lactés fermentés tels que les yaourts et produits équivalents ainsi que la préparation des fromages.

Les bactéries conformes à la présente invention peuvent également être utilisées pour la conservation des produits alimentaires ou à des fins
20 probiotiques.

Il est important de rappeler que les gènes décrits dans le cadre de la présente invention ont pour un grand nombre d'entre eux été isolés chez *Lactococcus* mais que leurs équivalents existent chez *E. coli* et/ou dans d'autres souches. Dans ces conditions, la présente invention n'est nullement limitée à des
25 fermentations de type lactique mais peut également s'envisager pour d'autres bactéries et d'autres types de fermentations.

La Figure 1 illustre le système de mutagenèse via le plasmide pGh : ISSI.

La Figure 2 illustre l'obtention de mutants dépourvus d'ADN étranger.

La Figure 3 illustre le procédé d'identification du gène muté.

La Figure 4 représente la voie de biosynthèse des GP.

5 SEQ ID N° 1 à 34 représentent les séquences des gènes mutés, à l'origine de la multirésistance, aux jonctions de l'insertion plasmidique, les microorganismes concernés étant issus de ce que l'on a appelé la Sélection 1 dans l'exemple.

10 SEQ ID N° 35 à 44 représentent les séquences des gènes mutés, à l'origine de la multirésistance, aux jonctions de l'insertion plasmidique, les microorganismes concernés étant issus de ce que l'on a appelé la Sélection 2 dans l'exemple.

SEQ ID N° 45 à 52 représentent les séquences des gènes mutés par mutagenèse dirigée.

15 SEQ ID N° 53 à 71 représentent liste les séquences des gènes mutés, à l'origine d'une résistance à l'acide supérieur à la souche parentale (données non montrées) aux jonctions de l'insertion plasmidique, les mutants étant issus de la Sélection 1.

20 La Figure 1A représente une cellule de microorganisme avec son chromosome, dans laquelle a été introduit par transformation le plasmide pGh : ISS1 lequel contient le réplicon pG+host (Ts *ori*), un gène de résistance à un antibiotique (Ab^R) et un élément mobile ISS1. A 30°C, le plasmide se réplique dans la cellule du microorganisme.

25 La Figure 1B représente la population de cellules bactériennes mutantes résultant de l'intégration du plasmide dans le chromosome bactérien après duplication de l'ISS1. En effet, à 37°C, la répllication plasmidique est inactive et le plasmide est perdu sauf si la bactérie subit un événement de transposition.

La Figure 2A représente la structure chromosomique d'un mutant obtenu par transposition de l'ISS1. Les éléments ISS1, dupliqués, encadrent le plasmide pG+host. A 30°C, la répllication du pG+host est activée et stimule la recombinaison homologue entre les séquences ISS1 dupliquées.

La Figure 2B représente la recombinaison homologe ayant lieu entre les deux séquences *ISSI* aboutissant à l'excision du plasmide pGh : *ISSI* qui est ensuite perdu lorsque la souche est étalée à la température non permissive de 37°C. Suite à l'événement de recombinaison, la souche mutée contient seulement un exemplaire de l'*ISSI* qui est une séquence originaire du microorganisme muté, lequel ne contient donc aucune trace d'ADN étranger.

La Figure 3 représente le clonage des jonctions entre l'*ISSI* et le chromosome. Les sites de restriction *HindIII* et *EcoRI* sont uniques dans la structure transposée et se situent de part et d'autre du plasmide pG+host. La digestion par *HindIII* de l'ADN chromosomique du mutant produit un fragment constitué du pG+host et de la jonction droite *ISSI* - chromosome. Après circularisation, ce fragment s'établit comme un plasmide chez *E. coli* ou d'autres bactéries. La jonction est alors séquencée au moyen d'amorces correspondant à la séquence de l'*ISSI* ou à celle du pG+host. La jonction gauche *ISSI* - chromosome est obtenue en appliquant la même procédure après digestion par *EcoRI* de l'ADN chromosomique du mutant.

SEQ ID N° 1 à 34 représentent les séquences des gènes mutés telles qu'elles ont pu être déterminées conformément au protocole illustré par la Figure 3. Un code en "R" a été donné pour identifier chaque gène concerné. Chaque jonction séquencée a été comparée, en terme d'homologie, aux séquences de microorganismes déjà connues, et quand l'une d'entre elles a été identifiée, elle a été mentionnée. NS signifie qu'aucune homologie significative avec un gène déjà connu n'a pu être établie. La donnée numérique apparaissant (pour chaque jonction identifiée), correspond à la probabilité qu'a la séquence représentée de ne pas être identique aux gènes déjà connus mentionnés.

SEQ ID N° 35 à 44 représentent les séquences des gènes mutés telles qu'elles ont été déterminées conformément au protocole illustré par la Figure 3 (sauf indications contraires).

SEQ ID N° 45 à 52 représentent les séquences de fragment interne de certains gènes dont on avait déjà déterminé la séquence des jonctions conformément à SEQ ID N° 1 à 34. Le fragment interne du gène en question a été amplifié par PCR puis séquencé sur les deux brins. Ces fragments ont ensuite été utilisés pour inactiver, par recombinaison homologue, les gènes correspondants dans la souche sauvage de façon à vérifier que les phénotypes de multirésistance étaient bien dus à l'inactivation de ces gènes.

SEQ ID N° 53 à 71 ne représentent que les séquences des gènes dont l'inactivation a permis de mettre en évidence au moins une résistance à l'acide des souches concernées.

La présente invention sera mieux comprise au moyen de l'exemple qui suit. Cet exemple n'est cependant qu'illustratif et ne limite aucunement l'invention.

EXEMPLE

Lactococcus lactis est une bactérie qui, à l'état sauvage, présente les caractéristiques suivantes :

- sur un milieu à 30°C, que le pH soit de 7 ou de 5,5, elle présente une même efficacité d'étalement ;
- sur un milieu à 37°C, l'efficacité d'étalement sur pH 7 est 10⁴ fois supérieure à celle obtenue sur pH 5,5 ou pH 5.

Deux groupes de mutants de *Lactococcus lactis* ont été sélectionnés.

Un groupe de mutants, appelé Sélection 1, est issu de la souche sauvage MG1363 de *Lactococcus lactis* et est constitué de mutants présentant à 37°C une efficacité d'étalement sur un milieu à 37°C à pH 5,5 comprise entre 1 et 0,01 par rapport à pH 7. Une trentaine de mutants ont ainsi été isolés.

Un deuxième groupe de mutants, appelé Sélection 2, est issu de la souche sauvage MG1363 de *Lactococcus lactis* préalablement mutée dans le gène *recA* la rendant sensible aux rayonnements ultra-violets. Cette souche, appelée VEL1122 est sensible à la température. On a constaté qu'à la

température de 39,3°C (avec un pH du milieu d'environ 7 mais non déterminant) la souche *recA* présentait une efficacité d'étalement inférieure à 10^{-8} quand la souche sauvage MG1363 présentait une efficacité d'étalement de 1. On a sélectionné des mutants à partir de la souche VEL1122 capables de croître à une température de 39,3°C. Une vingtaine de mutants ont ainsi été isolés.

Les mutants de la Sélection 1 et de la Sélection 2 ont été obtenus après mutagenèse par l'intermédiaire du plasmide thermosensible pGh : ISSI (cf. référence 16). Ce plasmide se compose du réplicon pG+host (Ts ori), d'un gène de résistance à un antibiotique (dans le cas présent l'érythromycine) et de l'élément mobile ISSI (cf. Figure 1). Ce plasmide présente la particularité de se répliquer dans les cellules à 30°C, mais pas à 37°C ou plus. Ce plasmide peut s'intégrer dans le chromosome des bactéries via un événement de transposition de l'ISSI. Lors de la transposition, la totalité du plasmide, flanquée de part et d'autre de l'ISSI est intégrée dans le chromosome. Les sites d'intégration du transposon sont aléatoires. Les bactéries ayant intégré dans leur chromosome le plasmide pGh : ISSI conservent donc une résistance à l'érythromycine à 37°C ou plus. Par conséquent, parmi les bactéries ayant subi la susdite mutagenèse, on sélectionne celles encore capables de croître en présence d'antibiotiques sur un milieu à 37°C ou plus. Ces bactéries ont subi un événement de transposition qui génère des mutations aléatoires.

Par rapport au nombre de bactéries de départ contenant le pGh : ISSI , on obtient de 1 à 5 % de bactéries mutantes. A partir de cette population de bactéries mutantes, des mutants plus résistants aux stress ont été sélectionnés suivant les méthodes précédemment indiquées (Sélection 1 ou 2).

Les mutants résultant des Sélections 1 et 2 sont soumis à une température de 30°C qui active la répllication du pG+host et stimule la recombinaison homologe entre les séquences ISSI dupliquées ce qui aboutit à l'excision du plasmide pGh : ISSI. Les bactéries en question ne contiennent donc, inséré dans leur chromosome, plus qu'un exemplaire de l'ISSI (cf. Figure

2). La souche finale mutée par insertion de l'ISSI est stable et ne comporte pas d'ADN étranger à *Lactococcus*, elle constitue donc un mutant alimentaire («food-grade»).

5 Les bactéries *Lactococcus lactis* ainsi obtenues (mutants Sélection 1 ou Sélection 2), sont ensuite soumises à différentes conditions de stress à l'égard desquelles leur résistance a été testée comparativement à celle de la souche parentale soumise aux mêmes conditions.

10 Chaque fois qu'il a été constaté qu'une souche présentait une résistance supérieure à celle de la souche parentale, on a cherché à identifier le gène responsable de cette résistance, c'est-à-dire le gène au niveau duquel le plasmide pGh : ISSI s'était inséré. Les jonctions entre l'ISSI et le chromosome ont donc été clonées puis séquencées. Puis, les séquences ainsi déterminées ont été comparées aux séquences des banques de données afin de rechercher le degré d'homologie qu'elles présentaient avec d'autres gènes connus issus des bactéries
15 lactiques ou d'autres organismes (cf. Figure 3).

Les résultats de ces tests sont rassemblés dans le tableau I pour ce qui concerne une partie des mutants issus de la Sélection 1 et dans le tableau II pour ce qui concerne les mutants issus de la Sélection 2.

20 Les gènes identifiés dans le tableau I correspondent à SEQ ID N° 1 à 34.

Les gènes identifiés dans le tableau II correspondent à SEQ ID N° 35 à 44.

25 Ces tableaux rassemblent des données calculées par rapport à la mesure de la résistance à chacun des stress concernés de la souche parentale qui sert donc de référence. En fonction des conditions imposées, on remarquera que les mutants survivent jusqu'à environ 2 500 fois mieux que la souche parentale correspondante. Ces résultats montrent que lesdits mutants, c'est-à-dire les souches présentant une altération du gène concerné, sont potentiellement capables de survivre mieux dans les conditions de stress des procédés industriels.

TABLEAU I

Sélection 1	Stress acide			Stress thermique		Survie long terme	Stress oxydatif
	A	B	C	55°C sans adaptation°	55°C avec adaptation*		
Gènes	2 heures (7e-5) ^Δ	1 heure (6e-5) ^Δ	1 heure (9e-4) ^Δ	5 min (8e-4) ^Δ	15 min (8e-4) ^Δ	Glucose limitant pH final : 4,3 [□]	H ₂ O ₂ 1 mM [▲]
Durée du stress						2 jours (1e-4) ^Δ	30 min (1e-4) ^Δ
Souche parentale							
MG 1363	1	1	1	1	1	1	1
<i>psiS(ss80)</i>	79	1	249	1	1	1	2000
NS (<i>arl1</i>)	372	24	224	1	1	1	800
<i>glnP</i>	1	8	1	2	1	1	1
<i>carB</i>	192	9		1	1		
<i>glnP</i>	1	11		1	1		
NS (<i>arl2</i>)	233	11		2	1	1	13
<i>GlnP</i>	1	9		1	1		
<i>GlnQ</i>	6	1		1	1		
<i>Hpt</i>	111	46		13	1	1,8	1
NS (<i>arl3</i>)	2	25		1	1		2
<i>relA/spoT</i>	1176	54	6	6	20	1225	1
<i>GuaA</i>	364	438	352	3	107	2503	4
<i>psiB</i>	7	13		1	1	1	1 à 3
<i>recN</i>	18	20	1	7	1	1	1
NS (<i>arl4</i>)	288	27		1	1	1	2
<i>GuaA</i>	1072	421	12	7	57	1330	2
NS (<i>arl5</i>)	624	9	7	3	15	605	2
<i>deoB</i>	19	22		24	1	1	1
NS (<i>arl7</i>)	244	492	28	6	107	1728	1
<i>ybtT (arl8)</i>	86	3		1	1	120	5
<i>recN</i>	22	28	1	6	1	2	1
<i>guaA</i>	1028	117	12	7	48	1318	
<i>hpt</i>	1032	28	4	11	2	820	
<i>relA/spoT</i>	1176	83	3	6	19	1321	

NS : Non significatif

Légendes du tableau I:

- A : les bactéries, en phase exponentielle sur un milieu à pH 7, ont été étalées sur un milieu à pH 3,7.
- B : les bactéries, en phase stationnaire sur un milieu à pH 7, ont été étalées sur un milieu à pH 3,0.
- C : les bactéries, en phase exponentielle sur un milieu à pH 7, ont été étalées pendant 30 min sur un milieu à pH 5,5 puis sur un milieu à pH 3,2.
- ° : les microorganismes, cultivés à 30°C, sont directement soumis à un stress thermique de 55°C.
- * : les microorganismes, cultivés à 30°C sont soumis pendant 15 min. à une température de 37°C puis à un stress thermique de 55°C.
- : les bactéries ont été maintenues en carence en glucose et à pH acide durant 2 jours avant d'être étalées sur un milieu à pH 7.
- ▲ : les bactéries en phase exponentielle à pH neutre ont été incubées 30 min. en présence de 1mM de H₂O₂ avant d'être étalées sur un milieu à pH 7.
- Δ : survie réelle de la souche parentale (MG1363) qui sert de référence et à laquelle on attribut la valeur de 1.

TABLEAU II

Sélection 2	Durée du stress	Stress Oxydatif	Stress Thermique		
			Survie à 55°C sans adaptation°	Survie à 55°C avec adaptation*	Survie à long terme
	15 minutes	Résistance au H ₂ O ₂ 1mM	15 minutes	15 minutes	2 jours
	VEL11221	(3e-2) ^Δ	(5e-6) ^Δ	(2e-4) ^Δ	(6e-3) ^Δ
	Souche parentale	1	1	1	1
Gènes	<i>gua A</i>	10	1190	320	160
	<i>deo B</i>	6	120	170	8
	<i>pst S</i>	7	28	100	5
	<i>pup A</i>	6	82	10	5
	<i>tkl A</i>	5	140	260	5
	<i>trl I</i>	1	270	90	8

° : les microorganismes, cultivés à 30°C, sont directement soumis à un stress thermique de 55°C.

* : les microorganismes, cultivés à 30°C, sont soumis pendant 15 minutes à une température de 37°C puis à un stress thermique de 55°C.

Δ : survie réelle de la souche parentale ; cette valeur est ensuite ramenée à 1.

LISTE DE SEQUENCES

(1) INFORMATIONS GENERALES:

(i) DEPOSANT:

- (A) NOM: INRA (INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE)
- (B) RUE: 147 RUE DE L'UNIVERSITE
- (C) VILLE: PARIS
- (E) PAYS: FRANCE
- (F) CODE POSTAL: 75007

(ii) TITRE DE L' INVENTION: BACTERIES MULTIREsISTANTES, PROCEDES D'OBTENTION ET UTILISATION

(iii) NOMBRE DE SEQUENCES: 71

(iv) FORME DECHIFFRABLE PAR ORDINATEUR:

- (A) TYPE DE SUPPORT: Floppy disk
- (B) ORDINATEUR: IBM PC compatible
- (C) SYSTEME D' EXPLOITATION: PC-DOS/MS-DOS
- (D) LOGICIEL: PatentIn Release #1.0, Version #1.30 (OEB)

(vi) DONNEES DE LA DEMANDE ANTERIEURE:

- (A) NUMERO DE LA DEMANDE: FR 9610926
- (B) DATE DE DEPOT: 06-SEP-1996

(vi) DONNEES DE LA DEMANDE ANTERIEURE:

- (A) NUMERO DE LA DEMANDE: FR 9611555
- (B) DATE DE DEPOT: 23-SEP-1996

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 1:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 317 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: R1.1-Jonction EcoRI: clone SS80 L.lactis (3e-14)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 1:

```
GCTATGAAGA AGAAAATTTT TATTGCTTTG ATGGCCAGTG TAAGTTTATT TACATTGGCA      60
GCTTGTGGTT CTGAAATAA ACAGGTCACA GCTGGTGGCT CAACTGCTTT GCAGCCAATG      120
GTTGAACATG CTTCTATGTC ATATATGAAG CAAAATCCTG ATGAAATTAT CATGGTTCAA      180
GGGGCGGTT CTGGTGTGG CTTGGCTCAA GTTCTGCTG GTTCTTTTCA AATTGGTAAT      240
TCTGATATTT TTGGCGAAGA AAAGTCAGGA ATAGCGGTTG ATAAAATTAT TGACCAGAAA      300
GTTGCTGTTA TTGGTTT                                     317
```

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 2:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 379 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: R1.1-Jonction HindIII:clone SS80 L.lactis (3e-47)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 2:

TTCATAGCTT AATTATAACA TAATGCCCCC TCAAAGGTCG GTTGATGACA GCGCTTCTTA	60
TGTAAATGTT GTTGTAATA ATACGGGAAA ATGCTCAATT CTTAGAGAAT GAGCAGCTTC	120
CTGTCTTTAG GGAAAGAATA TGATGATATA TTTAAAGCCC AATGCTCAGT AACCCCTGTT	180
TAAATCCACC GAGCATTGAT TTTATAAAAA AGTAGCTGAG CATAAAATTT TAATTTATGA	240
AGAAGAAAAT TTTTATTGCT GTGAATGATG CGATTAGCCA CTACTTCTTA TACATAATTA	300
TTTTACTGAC AAACGATTT CTGTCGAAAT TGAATCAGCA TCCGTCTTAT TTTTGTAGTAA	360
TATTTCCGGC AGCATCACC	379

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 3:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 174 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: R1.4-Jonction HindIII:NS

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 3:

AAACTTTGCA ACAGAACCTT CCCAGCCAC TCGCGATAAC ACCTAACATA TAACTGATAG	60
TACCTTGTGT TTGAATAGTT CTATATACCT CCATACTTGT TTTCGGGAAA ATTGGTATAA	120
GGGGCCAAAA GTTTCACCCA AATAAATAAC CAATTCCAAT TTTTAAAAAT ACTC	174

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 4:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 482 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: R1.5-Jonction EcoRI:GlnQ.E.coli(3.4e-14)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 4:

```
GGGCACATCA TCGTGGGCGG TAACTTCCAA GCCTTCCGCG TTTATGGGTT AATTGGTTTA      60
GTGTACATGA TTGTTCTGCT CTTCTTGATG TGGGTTGGAC GTCGTGTAGA AAAAAGAATG      120
AAATAATAAA TAAGGAGAAC ATACTAACAT GGAATCAAT ACTCAAATTG AAGTCACTGA      180
TCTTCACAAA TCTTTTGAA AAAATGAAGT TCTAAAAGGA ATTACTACAA AATTTGAAAA      240
AGGGGATGTC GTATGTATTA TCGGTCCCTC AGGTTCTGGA AAATCGACTT TTCTGAGAGC      300
TTGGAATGGT CTTGAAACAG CTA CTACTGCTGG TGATATCATT ATTGACGGGA TTTAATCTTG      360
ACTGATAAAA ATACAAATCT CAATCTCGCC CGCCAAAAC GTTGGGAATG GGCTTTCAAC      420
AATATCAATC TTTGTCCAAA CAATGACTTG TTTTGGGAAA ATTTTACTT TATTGCCCCC      480
AC                                                                                   482
```

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 5:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 365 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: R1.5-Jonction HindIII:GlnQ.E.coli(6.6e-34)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 5:

```
ATTTGACCTG TGTGGAGTAA TTCAACAAGT CCGATAACTG AAACCAATGT TGTGTCTGTC      60
AAAGTGATGA TGAATTGGTT AGTCAAGCTA GGAATTGTGA TTTAATGGC TTGAGGCAAG      120
```

ATAACCTTAC GCATTGAAGT TAGGTATGTC ACACCAAGTG AACGGCTGGC TTCCATTTGT 180
 CCAGAAGGTA CTGCTTGGAC ACCAGAACGA ACGATTTCTG CGATATAAGC AGAAGAGTTT 240
 AAGGTAAGGG CAATAACACC GGCCGTAAAT TCATTGAGTG GAGATTGATG ACCAGGAATG 300
 ATTTGTAGAA GGTTAGGAAT CCCGTAGAAG ATAAAGATTG TTAACACTAA ACGCGGAATT 360
 GACCG 365

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 6:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 489 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: R1.7-Jonction EcoRI:NS

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 6:

TAAAAAATAA ACAGCCCCAA ATGGGGCTTT GTTTATTTCT GAATAAAAAGT TAATAAGTAT 60
 TTGAAGGGAG TGTATTATTA TTCGGACAAA GGAGGCGTGA GAAAGCGTCT TATTAGACTT 120
 AAGTTAGAAA ATAGGTTATA AATGATATAT AGGCTACAAA GTAATTTATA AACGACAACA 180
 TGTGAAAGA GGGTAGGTGA ATGACTGACA TAAATAAAGC AAAAATATTC ATATTTAGTT 240
 TAATTTTTAT TAGTATCCCC TGGCTAATTT TTGTTGAAAG CCCTGTGTCA TCAGATACAG 300
 CAATTGACAG CAAAAATTCT ACAGCAAATG GCTATATAAA TGTTACCGCT CCAACAACAA 360
 ATATTTGGAG TTTGACTGCT CCACACTTTA ATTTGGGGAC CCAGCCATCA AGTGCATCAG 420
 CTAATTAATA GCAATGCAAC AGGAGATGCA GCAATGAGAA TTGGGAATTT GTCTGGAAGC 480
 TCAACAAGT 489

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 7:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 294 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

(A) NOM/CLE: R1.7-Jonction HindIII:carbamoyle-phosphate synthase.B.caldolyticus(3.9e-11)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 7:

```

TTTTATATTG GTGGTTGTAA AACTACGACT TGGCATCACC TTAAGAATGG CCGCAACTGT      60
ATCTAGCGAA GTAAAGAGAG GAGTTCGTCG GCTGATTGCT TCTTGTCGAA TCGGGAAACC      120
ATCAGTGGCT GTTGTTAATG AAGCTCGCGT ATCACCCATG GTATGGACAA CGGCTTGAGC      180
TCGCCCCTGA CGAATATCTC AACAAGCGTT CCTCCACATC TTCTCCAGCA GCAAGTTTCT      240
CCACTTCGCG CACATAAAGT CCGTTTTCTG TAAGAAAGGC TGCTGCTCCT GCGG          294

```

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 8:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 554 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

(A) NOM/CLE: R1.8-Jonction EcoRI:GlnH.E.coli (5.3e-29)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 8:

```

CTTTAATGGC ATATTTGATG ACAGGTTTCAT CGTCCATTAA AGCATTGATA GAGCCGTTAT      60
TTAATGATGA GTACATGGTT GTTGCATCAG TAAATGTTTT TACAGTATAA CCGTATTCTT      120
TTGCGTGATC ATTAAGATAA TCGAAAGAGG CAGTACCGTT TTTAGCCCCA AGTGTTTTAC      180
CTTTTAGGTC TTTCCATGAT TTGATAGAAT CATCGGTACT TGATGTAGCA ATGGTTAAGT      240
TAGATGAATA GTAAGGATTA CCATAATCAA AAAGTTGTTT ACGGGCATCG GTAATTGACA      300
TCCCTGACAT CATTCCGTCA GCATGACCAG ATTGAACAGA GTCAACAGCT GCTTGGA AAC      360
CAATGAAATT CCATTTGAGT TTGAATCCTT GGTTCCTGGC GATGGCATTG AGTAAGTCAA      420
CGTCGATACC AGTGATTGTT TGTGTCATT TTGAAATTCA AAAGGGGCAA AGCTATTATC      480
TGAGGCAATG GTATAACAT CTTTTTTCGG TGTGCTTTT TTTAGAATTT GTTATTCCAT      540
ATTTTTTCAA GATT          554

```

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 9:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 429 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: R1.8-Jonction HindIII:GlnJ.E.coli(4.2e-7)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 9:

```

ATTAAACCAA TCCCTGACGG TCAATATGGA TTTGCCGTTA AAAAAGGAAG CAATCCTGAA      60
CTGATTGAAA TGTTTAATAA TGGTTTAGCT AATCTCCGTG CAAATGGTGA ATATGATAAA      120
ATCATTGATA AATATTTAGC TAGTGATACT AAAACCATTC AATCAAGTGC AAAAGAAAAT      180
ACTTCNTTTG GTATTTTGCA AAACAAC TGG GAACAAATCG GACGCGGGTT GCTCGTTACA      240
CTTGAAC TGG CTGTTCTCTC ATTTATCCTA NCAATGATTG TCGGAATTAT CTTTGGACTC      300
TTCTCTGTAG CTCCAAGCAA GATTCTTCGT ANAATGCAC GAATTTATGT CGACCTTAAN      360
CGTNCAATTC CGCTTTTAGT GTTAANAATC TTTATCTTCT ANGGGATTCC TAANCTTCTA      420
CAAATCATT                                         429

```

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 10:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 424 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: R1.14-Jonction EcoRI:NS

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 10:

```

TTCAGAGGGA AAAATTGAAT GATAATAGGC AAAAAATATT GTTGATAATT TATCTCCAAG      60
CTCGTTTAAC TTATCGTGGC ATAATCTTAT ATCAAGCTAT CTAATCATGT TTTATCACTG      120
CATTAAGATA ATTATATCTC GCTTGAAATA GGGCGGATAG CAACTTTTTG TACCAAATA      180

```

TAGAATCCAC TACTGTTTCAG AACAAAGAGCG AAAATAAAAA GCGCAATGTG CGCGTGAAAG 240
 GAGAAATCGA TAAGCTTGAA GTTTCGGCAA GCTTTAAAAA AGAAGTCACT GAAAAACAA 300
 TTGCTGAAAT TAACTTAGCA GTTCTTATA TTGAAGGACT GGTGGATAG CTTTCAAGT 360
 CTTATTGATG AAGGACTTAT GGCAAACCCG ATAACTTAAA TGATAAAAAA GATTATCTTA 420
 TGTT 424

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 11:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 123 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: R1.14-Jonction HindIII:NS

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 11:

CCTCTGAACA ATCTTCAACT TGGGGGTGTG ATTCTGGATT AGATTTCTTA ATCTTTAAAG 60
 CTGCAAAACG AGGGGTCCCA CCGACACTTA TTGAGAACTA TAAATCAGTC ATTGAAGATA 120
 AGC 123

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 12:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 522 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: R1.16-Jonction HindIII: GlnP.E.coli (2.3e-30)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 12:

GCCCCGTGA NAAATTTAAA NNNNNCGGGG CCNGGGGACC CAANAAACAA ANGNNACAGA 60
 ATTTCTAAC CTTCTACAAA TCATTACTGG TCATCAATCT CCACTCAATN AATTTACGGC 120
 CGGTGTTATT GCCCTTACCT TAAACTCTTC TGCTTATATC NTATAAATNN TTCGTTCTGG 180

TGTCCAAACA NTACCTTCTG GACAAATGGA AGCCANCCGT TCACTTGGTG TGACATACCT 240
 AACTTCAATG CGTAAGGTTA TCTTGCCTCA AGCCATTAATA ATCACAATTC CTANCTTGAT 300
 TAACCAATTC ATCATCACTT TGAAAGATAC AACATTGGTT TTATTTATCG GACTTGTGTA 360
 ATTACTCCAA ACAGGTCAAA TCATCGTGGC CCGTAACTTC CAANCCTTCC GCGTNTATGG 420
 GTTAATTGGT TTANTTTACA TGATTGTNCT TCTCTTCTNG ATGTGGGTTG GACGTCNTGT 480
 ANAAAAANA ATGAAATAAT AAATAANGAG AACATACTAA CT 522

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 13:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 375 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: R1.17-Jonction EcoRI:NS

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 13:

TTTTTGACAA TCCTAAACAT CCACGTTTAC AAGACTTTTT ATCAAAAGTT TAAATGCCT 60
 AATAATAAAA AAACACCTTA CGGTGTTTTT TTATTGAAAT AAATAAGAGA TGACTTACTC 120
 TTATTTAATT AAATTGCTTA ATTTTCCAAA ATGTTGCAAC ATCATTTTTA AGGCACGTAA 180
 GATTCCATAA GCCGATGCTG TCCCAGCCGC TAAACCAGCT GCTCCAGCAA TTCTTAATTT 240
 AAGAATATGT GCTTTTTGAT TCACTTCACT AGCAATAGAA CGATTAGCTA TTGCTTTTTG 300
 CGTTGTTGAA AATGATGGCG TAGGAGGAGC TAACGGAGCT TTTTATCTGA TTTTCAGGCG 360
 ATTGACTTGG GTCGG 375

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 14:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 435 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: R1.17-Jonction HindIII:GlnQ.E.coli(7e-35)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 14:

GTCAGAACGT CTTCAGGGGT ACCATCTTCT AGGATTACTC CACCATCAGT GAGAATCAGC	60
CGATTGGCAA CTTGACGAGC AACGCCCATG TCGTGAGTGA CAATTAGCAT TGTCATTCCCT	120
TCTTCAGCAA GTGGGTGGAT ACCCGGGGAG GACATCTCCG GCCATTTTCAG GGTCAAGCGC	180
TGAGGTTGGC TCATCAAAGA GCATAACATC AGGATTCATT GCGAGGGCAC GAGCACTCGC	240
AACACGTTGT TTGTGTCCTC CAGAAAGCAT TCTGGCATCG CGTCTTTTTT GTCTGCCAAG	300
GCATCTGTGT CGAGAAGCTG GATGGGTTCC ACATGTGTAT CATCTTGAGA TAGTTTCACA	360
TCTCAATTGG GGGATAAGTA ATATTGTGGA AAACAGTCAT GTGTGGGAAA AAGATTGATA	420
TGTTGGAGAG CACCA	435

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 15:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 485 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: R1.19-Jonction EcoRI:Hpt.L.lactis(5e-101)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 15:

ATCGTGTAGG TTTTTCATTT TACTACTAAA TAGATTATCA GAAAATTTGC AACAGAACCA	60
TCTGGTTTAA TTTCAACAAT TCTTCCTTCT GGTTTATCAA GAAGCGTAAC AATTTTTTACA	120
TTTGGTCCAC GATGTTCCAA AAGTTCTTTT AGATATTTTA AAGTGCAGC TGTGTCGATA	180
ATATCTTCAA CAATCAAAAT TTCACGACCT TTAACCGCTG TATCAACGTC TAAAATCAAT	240
TTTACTTCAC CAGAAGATTT TGTTCTCCG TGATAGCTTG ATACGGTCAT AAAATCAGTT	300
TCAAGATGAC AATCAATATG TTTGATTAGT TCAGCTAAGA AAGGAACTGA CCCACGAAGA	360
ATTCCAATT CCTGCAAGAT AAGTTTGGAA GTTATCATGG TCATAACTTT CACGGGGAAG	420
GTGGGACCTT TGGCAACTCA ACCATGATTT CTTGTACAGG GAACCATATT TAATATCTTG	480
CTTGT	485

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 16:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 - (A) LONGUEUR: 263 paires de bases
 - (B) TYPE: nucléotide
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: R1.19-Jonction HindIII:Hpt.L.lactis(1.9e-62)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 16:

```

AGCAGATTAT TCAGGATTTA CCATGCCAAA TGAATTTGTT GTTGGCTTTG GTTTAGACTA      60
CGAAGGAAAA CTACCGTGAC CTCCCATATG TTGGGGTTGT TGAAGCCTGA GGTTTATAGT      120
AAATAATACA TTGATTTAAG TAGGTTAAAA ATTCTCTCAG ACTAAAGTAT GAAAAAATCT      180
CTGCCCAATA CTTACTATTA GGAGGCCAAA AGGAAATATG CTATAGCTAG GTATAGCTGT      240
TATTGATTAG CTTGTCTCCT TAT                                               263

```

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 17:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 - (A) LONGUEUR: 403 paires de bases
 - (B) TYPE: nucléotide
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: R1.20-Jonction EcoRI:NS

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 17:

```

TGTTGGGCTC ACTTAGTTCA GGAAACATCG CAGGAGCAAT GGATGAAGTC CCAGTTATCT      60
CTTATGCTAT GAAACAAGGT CAAGATTTAG CTACAACTT CCCTTCTATC TCTCTTTCAG      120
GAGGTTATGG GTTTGCTGTG ATGAAAGGCA AAAACCAAAC GCTCGTGGAT GGTTTCAATA      180
AAGCATTGAC TGAAATGAAA TCAAATGGAG ATTATGATAA AATCCTGAAA AAATATGGAA      240
TAACAACCTC TAAAAAGCA ACACCGAAAA AAGATGTTTA TACCATTGCC TCAGATAATA      300
GCTTTGGCCC TTTTGAATTT CAAAATGACA ACAAACAATT CACTGGTTCG ACGTTGACTT      360
ACTAAATGCC ATCGCCAAGA ACCAAGGGAT TCAAACTCA AAT                          403

```

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 18:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 769 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: R2.2-Jonction EcoRI:Rel.S.equisimilis(1.4e-53)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 18:

CGGATAANTT ACGGATAATT TGTCCCAATT GGGCCCACTT TAAAATTTGC NGGACAACCA	60
NNATCTCAAC TCGGTCCCCT GTTTTTAATT GAACAGATAA AGGTTTCATA CGTCCATTTA	120
CTTTAGCACC CGTCGCATGA TCTCCAACCT TAGTGTGAAT CGCATAAGCA AAGTCAATTG	180
GACCAGAGCC TCTAGGGAGT TCTTGGACTT CACCATTCGG AGTAAAGACA TAAATCTTGT	240
CTGATAAGAT ATCTTCTTGA ACTGCTTTAA CAAAATCTTC GGCTGAGTCG CCTGCTTCTT	300
CGCGCAATTC GACTAATTCA TGAATCCAAT TCAATGTTTC TGAGATTCA TGAAACATCA	360
ACTTTTGATT TAATTCCTTG TTTGTAAGCC CAGTGAGCGG CAACCCATA TTCCGCAATT	420
TGGTGCATTT CCCGCGTTCT AATCTGGAAT TCCTGCAGCC CGGGGGATCC ACTAGTTCTA	480
GAGCGGCCGC CACCGCGGTG GGATCCTCTA GAGTCTAGGG ACCTCTTTAG CTCCTTGAA	540
GCTGTCAGTA NTATACCTAA TAATTTATCT ACATTCCTT TAGTAACGTG TAACTTTCCA	600
AATTTACAAA AGCGACTCAT ANAATTATTT CCTCCCGTT AAATAATAGA TAACTATTAA	660
AAATAGACAA TACTTGCTCA TAANTTAACG GTACTTAAAT TGTTTACTTT GGCGTGTTC	720
ATTGCTTGAT GAAACTGATT TTTANTAAAC ANTTGAAGAA ATTCTCGAT	769

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 19:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 648 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: R2.2-Jonction HindIII:Rel.S.equisimilis(1.1e-9)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 19:

GAAATTATTA CCAGCTCAAG CTCTTTTGGG CCAAGTCGTG ACTGGATTAA TTTAGTAAA	60
CCAATAAGGC TCGAAACAAA ATTAAGCAAT TCTTTAAAAA CCAAGACAAA GAATTGTCGG	120
TTAATAAAGG CCGTGAAATG TTGCAAGAAG CTTAACGGGC TCAAAAAAAAA ATGATAGGAA	180
TAATCTATCA TCATAAAACA ATCTAAATTT AGATTTGAAA AATACATAAA CTATTAAATA	240
GGAAATAATC ACTAGGAAAG GATTAGTCCT CCCAAAACAA CCACTTAGTA AGTCACCTAT	300
CAATATTGAG CGCAAACAAC AGATAAATGT CTGCTTTTAT GTTTTTTANA ACAGGCACTT	360
TCTGAATTCT TTATAAGGTA GGTAATTTTA GCATAAATAA AAATTGACTA ATTTANAAAC	420
TTATAAATTT CTAAAAATTA TCTTTTTCAA AATATTCAAC CATTGCATAG ACTCCTACAA	480
AAAATAGTAA AAAGAAAGTC CATGAATTGA TAGCGTGTTT TCACCTCCCA AATGATGGTA	540
TGAAAAAGGG TTATTCCAAA TATTATCANT AATGATAATA AAATAGAATT TCTAGGATTG	600
GTTTCCTTAC GTTAATAATT CTAAAACATA AAAAAATAAA AACAGACT	648

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 20:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 712 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: R2.3-Jonction EcoRI:NS

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 20:

GGTTTTNNN NNNNNNTGAC TTTATTTAGC TTAAGAGCCG AATGNTATAA ACCTTGATT	60
TGATTTTNA ACTTTGCAAC AGAACCCCTGA AAGTGATACA TTTCTTTTCA AAAACTCCAT	120
TTGATTTCTC AATAAAAAAT GTAAAATTTT CTACAAGATT TCCAGTAATG ACAAGCGCTA	180
AGTCCTTTGA GTCATTTAAA ATCTTTAACC AGCTATTGGA ATTTAAAATA TATTGTATCC	240
CGGCTTCATC ATTAAAAGTT AGGATATGGG AAAATTGAAG CTTATCGATA CCGTCGACCT	300
CGAGGGGGGG CCCGGTACCC AATTCGCCCT ATAGTGAGTC GTATTACGCG CGCTCACTGG	360
CCGTCGTTTT ACAACGTCGT GACTGGGAAA AACCCCTGGCG TTACCCAAC TAATCGCCTT	420

GCAGCACATC CCCCTTTCGC CAGGGGGATA NACTGTAACA TTCTCACGCA TAAAATCCCC 480
 TTTCATTTTC TAATGTAAAT CTATTACCTT ATTATTAATT CAATTCGCTC ATAATTAATC 540
 CTTTTTCTTA TTACGCAAAA TGGCCCGATT TAAGCACACC CTTTATTCCG TTAATGCGCC 600
 ATGACAGCCA TGATAATTAC TAATACTAGG AAAAANTTAA TAAATACGTA ACCAACATGA 660
 TTAACAATTA TTANANGTCA TCGTTCAAAA TGGTATGCGT TTTTGACACA TC 712

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 21:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 781 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: R2.3-Jonction HindIII:GuaA.B.subtilis(2.4e-33)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 21:

NCCCNGNGTT TCCTTCCCC NNNCTNTNTG GGATGNMNT CCTTTTANTA AAAANCCTNG 60
 TATGGGGCCC CNAAACTNAG CAACANAACC TGTTTGCAA TATTCACAG TAAATACAGA 120
 CGTGAATCA GTCGGTGTCA TGGGAGACCA ACGGACATAT GACTATACAT TAGCCATCCG 180
 TGCCATCACT TCAATTGATG GGATGACAGC NNACTTTGCC CAACTTCCTT GGGATCTTCT 240
 CCANAAAATC TCAAACGTA TCGTCAATGA GGTGACCAC GTCNACCGTA TCGTCTACGA 300
 TATTACGANC AAACCACCAG CAACTGTTGA GTGGCANTAC CAATAAAAAA ACTGATAGCA 360
 ACTTACTGTT ANCNNGNNTCN NCNGTNATNA AAAATAAGAA AGCGTCAGTT NTAAACTGGC 420
 GCTTTTTGCT ANCAAGAAAC NTGCCNGNAT NTNACAAAAG GGAGGTAAGT NNCCNTACNA 480
 ANTTAACATA GACAACCATT CCCTAAANGA AATATCNCTA NTCATTAGGT ANANAAAGTN 540
 AAANATGAAA ANCGCCATNN NTCNNTNTAA CGCCCAANAC TTNTATCTCA CGTCTTGGTN 600
 ATCCAATACC GGGGGATGAN NAAANTAANC TTATCCTNTN CAAAATGNA NACTTNTTGA 660
 AACTCAACCC CNCGAGATGA ATCCCCCCCC CCCCAACAAA GGGAAANATT CTNNANNACN 720
 GANAACCTCT ATCCANACNA NCTCTNGGGC CCGCCCCCCC TCCCANTNGC GGGGCTACCC 780
 C 781

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 22:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 807 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: R2.6-Jonction EcoRI:Hypothetical ABC transporter.B.subtilis(6.3e-22)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 22:

TNNNNANNNN NNNNTNAAGG ATCCTTTTTN TTTTTTTGGG CCCCTGGGC CCCTTTTNA	60
AATCAGAGGC CCNTGCGGAC CAACCTTCAA ANAACATTTA CTTTGTTGTC GTTAATATTG	120
ACCCCTTCAT AATTGATTTC ACCAGTTACG CGCGCTCCAT CAATCGTATC ATTCATTCGA	180
TTAATGCAC GCAGATAAGT CGATTTACCA GAACCAGAAG GGCCAATAAG TGCAGTTATT	240
TCATTTTTGG GAAATGACAT TGTCACACCA TGAATTGCTT CTTTTGTTCC ATTATAGAAA	300
ACACGCAAAT CATTGGTTGA TAATGCTATT TCTTCTTCT CAGGCACCAT AATTTTGCGC	360
TGGAGTCCAG TCATATGTTT GTTTGCCATA ATTATTCTTT CTGTTTAAAC TTATAAGTTT	420
TTCTTAATTT GAAANAGGTT AATTTCTTGG TGAAATTCCT GCAGCCCGGG GGGATCCACT	480
AGTTCTAGAA GCGGCCGCCA CCGCGGTGGG ATCCTCTANA AGTCTAGGGA CCTCTTTAGC	540
TCCTTGGGAA NCTGTCAGTT ANTATACCTA AATAATTTAT CTACATTCCC TTTAGTAACG	600
TGTAACTTTC CAAATTTACA AAAGCGACTC ATANAATTAT TTCCTCCCGT TAAATAATAN	660
ATAACTATTA AAAATAGACA ATACTTGCTC ATAANTTAAC GGTACTTAAA TTGTTTACTT	720
TGGCGTGTTT CATTGCTTGA TGAAACTGNA TTTTAAATTA ACCAGTTNAC AANATTCCCC	780
CAATTGAACC CTTTTTGAAA NCAAAAC	807

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 23:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 705 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

(A) NOM/CLE: R2.6-Jonction HindIII:Hypothetical ABC transporter.*B.subtilis*(5.6e-56)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 23:

TNNNTNNNNN NNNNGTTAAT GTCTATACGT CCTTAAGGGC CNNAGGGACN ATATCCTTGT	60
ATTTGATTTT NTAAACTTTG CAACAGAACC CTTTGNAAGT TCGTAAGCAA ATTGGGATGG	120
TTTTTCAAAG ACCCAATCCA TTTCTAAAT CAATTTATGA AAATATTGCC TTCATTCATC	180
GCCGCGATGG GGTGAGAGAT AAGAAAAAT TGGACGAGAT TGTGAAACC TCACTGAAGC	240
AAGCTGCTTT GTGGGAGCAA GTCAAAGATA ATCTTAATCA ATCGGCTTTG GCTATGTCTG	300
GCGGACAAGC ACAGCGTTTG TGTATTGCAC GTGCCTTGTC AGTAAAACCA GAAATTATCT	360
TGATGGATGA ACCGGCTTCT GCCCTTGACC CAATTTCAAC AATGCAAATT GAAGAAACGA	420
TGATGGAAct TAAAGAAAAT TATACGATCA TTATCGTGAC TCACAATATG GCTCAAGCTT	480
ATCGATACCG TCGACCTCGA GGGGGGGCCC GGTACCCAAT TCGCCCTATA GTGAGTCGTA	540
TTACGCGCGC TCACTGGCCG TCGTTTTACA ACGTCGTGAC TGGGAAAACC CTGGCGTTAC	600
CCAACTTAAT CGCCTTGAG CACATCCCCC TTTCGCCAGG GGGATAGACT GTAACATTCT	660
CACGCCATAA AATCCCCTTT CATTTTCTAA TGTTAATCTA TTACC	705

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 24:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 269 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

(A) NOM/CLE: R2.9-recN de *B.subtilis*

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 24:

GCAGGAAATT AATCTTGAAG AAGATGAGCT TTAGTTAAT CGCCGTGAAA AATTAAATAA	60
TATAAAAAAT ATTGCGGATT CTCTAATACG GCATATTTAG CACTAGAAGA TGAAGACAAC	120
GACTATTCAA GCCTGAATAA TATTCGGACG ACAATGACCG AATTGGATAG AATGGCAATT	180
TTGATAAGGA TTATCAAGAA CTTGCTGACA AAAGTCTGA AAGTTATTAT ATATTAGAAG	240
AAGTTGCCAA TCAAATTCAA CATCATGAG	269

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 25:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 335 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: R2.9- recN de B.subtilis

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 25:

ATTTCTGCTG CTTCAAGTTTC TTCAGCCTGA AATTGGAGAA TGTCACCTTCT GTGGGCAAGT	60
TCTTGTTTCAT TTGGTTGACG AATATTAGTT GTTGCCGAAG ATTTTTAAAG TGGCAAATTT	120
ATTTGTGTAA TTATTTTTAA TGACTACAAA ATTACATCTC CAATCTCATC CATAAACGAA	180
GATGACTTGT GGGATTCATC AGCTCTTGAC TGACATGTTG AGCATGAATG TCTACTAAAA	240
ATTCTCCAAT GTGACGAATC TTGTTAGGTT GCACATGTGG CCATTATTTT GACAGACAGA	300
GCGACCAGTC GCAAAGTCAC ACGTCGCAAA ATAAT	335

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 26:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 196 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: R2.11-NS/supE.L.lactis

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 26:

TCTGTACAGTA ATATGAACGT GACAAATTGG TTGAAAAATG CTATGATTGA GAAAGAAAAT	60
TTTCAAAAAT CAAAGATTAA GCACTTAATA GAGCTTAAAA AAACGATAAG GAGTTTGAGA	120
TGTCAAAGAA AAAAGATACA GAACTTGAAA TCATTGATAC AGCTGATGGA GTGTATCAAA	180
AGTGGGAAAA AAACAA	196

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 27:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 267 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: R2.14-jonction *ecoRI*:GuaA.B.subtilis(1e-28)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 27:

```

GGCTACGATA TTACGAGCAA ACCACCAGCA ACTGTTGAGT GGCAATAGAA TAAAAAACT      60
GATAGCAACT TACTGTTATC AGTTTTTATT AAAAATAAGA AGCGTTAGTT TAAACTGGCG      120
CTTTGTGGTA TCAAGAACAT GCAAGATATT AAGAAGGAGG TAAGTACATA ATACATAGAC      180
AACATCTCCT AAAGAATATC ATAATATTAG GGAAAAGAGT AAAAATGAAA GCGCTATAGT      240
TCTATTAACG CAATACTTAA TATTAGC                                           267

```

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 28:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 240 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: R2.14-jonction *HindIII*:GuaA.B.subtilis(5e-2)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 28:

```

TCGTAGACGA TACGGTTGAC GTNGTCACCT CATTGACGAT ACGTGTGAG ATTTGTTGGA      60
GAAGATCCCA AGGAAGTTGG GCAAAGCTGC TGTCATCCCA TCAATTGAAG TGATGGCACG      120
GATGGCTAAT GTATAGACAT ATGTCCGGTG GTCTCCCATG ACACCGACTG ATTCACGTCT      180
GTATTTACTG TGAAATATTG NCAACATCA CGNACANGTC CTGAAGGAGC AATTTCTTCG      240

```

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 29:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 682 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: R2.15-jonction EcoRI:NS

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 29:

```

AATTNTATNT TATTNNNNGG GCCCNTTGGC CANNTTTAAA ANANNATGNN ANAACNTTGC      60
AACAGAACCG TTGCTAAAAT AGCGGGTGT AGTCCAGCAA CTATCTACGT CTATTATAAA      120
GATAAAGCTG ATATGTTAAG TCAAATTTTG ATTGGAGTTA AAGATATTCT GGATGAAGGG      180
CAAAGGAAA TTATCCTCTC TGTTTCTGAC CCACTTGAAC AGTTCAAAAA ATTACTTAGA      240
CATCTTATTG ACAAGTGGAC AACTTATCCC AAACATGCTA TCTTTATGCG GGCAGCCCTT      300
GAAAATCCAA GTGAAATAGC TCCTCATGGT ATTGCTTATT CAAATAACGG GCCGAGGTCA      360
TCGTCGCACT TTATGATCGT CTTCTTGACT CTGGTAAAAT TAAACCTCTC TCCCAACATC      420
TTCTAATCAG TTGGTGCAGG CGGAATTATG AATAACTTAC TTTACCATGC ACAGATGGGT      480
ACCCAACCTG ACGATGCTGA AATCCAACAA ATGATTGAAC TTTCTGTTGA TGCCATTAAN      540
AAAAACCTCT AAAAATTTGA TGTTGAACCC CAAAAGTTAG ACTTTTTTATC CAAGTTANAA      600
ATACTTGGTT TTTTATTTG TTCTTGAAAC TCTTCCGATA TTCAATCGGA GACAACCAGG      660
ATAGATTTTT CTTAATTCGG AA                                             682

```

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 30:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 686 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: R2.15-jonction HindIII:NS

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 30:

TNATGTTTAT ATTAGCTTAT GNGCCNGATT GATNATAAAC CTTGTATTTG ATTTTTAAAC	60
TTTGCAACAG AAACCTTAGC AACCTTAGCA ATTGAAAGTC CGACCAATCC TACTTCCTTG	120
GTCAGTTGAA AAACAGCTTG TGTGATTGCC TCTTTTTTAT TTTCATCAAT TTTTCTCATA	180
CTTATATTTT AAGTAAATGA ACATTCATTT GTCAAGTCGC TTAGATTTTA GTTTCAGTAA	240
AGTCAAATTT TAGCAATATT TAAGAGAAAC TTACTATACT ATAGTTATTC CAATAAAATT	300
TTTCATAAAA GTTTACTCCT AAACAAAAAA AGAGCGGCTG GTTACCGCTC ATTTTTTTAT	360
TCTATTTCAA CTTTTTTGTA GACTTGAAAG ATTCATAAGA TAAACAAAGA GTAGGATTGA	420
AAAGCAACTT CCTAAAGACT TGTCAAAAAG AATCCTAAAC CTAGTGACG CCAAAGTCCT	480
ATAAAAGTTT CTGGCGATAG GGCCAATTTT AAGGAAACAC CAACAAATAT TCTTCCTAGA	540
ACGACTTCTA AAAACAAGTC ATAAATATAA AGAAGCATAA AGCTAAAAGA GAGAAAGGGA	600
GTAAATTTTC CATTTTCGTA AACAAGACAA GATTATCCAA AGAATTNATA AAATTAGGAG	660
GGTACTCGTC ACTGGTTTTT GCACCC	686

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 31:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 137 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: R2.16-jonction HindIII:NS

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 31:

AAANAAACCT TGTATNGGAC CNTTAACTT AGCAACAGAA CCAGCAAAAC TAACTAATTC	60
TATTATACAT AACTATCCA AAAAAGGGCA GTCAAAGCTG TTAAGAAAAA GACATTCTTT	120
TTGCCAAAAA TTGCTTT	137

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 32:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 689 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: R2.17-jonction HindIII:NS

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 32:

TCAACTCNTA TCATTCCTTT AAGGNGCCCC CATTGACAAT ATACCTTGTA TTTGATTTCN	60
TAAACTTTGC AACAGAACCC TTGNAAAGTC ATTTTTGGCA GATAAGCGGT CATGGTGTGC	120
GGCGCGGTTT TGGCTCATCA TAATCAGTGG CGCTTGCAATT GCAGCAGTGA TTGAGAGGAA	180
AAGATTGAGC AAAATGAAAAG GATATTTATC CCATTCAACG CCAAAGAGGC CAGTCACATT	240
GACAAACATC CAGACTACTA AATACCGAGA TAGGTGATAA TAAAAGCCCA CGAACCGACG	300
AATTCGGTGA CTTTGTGAGC CACTCGTTCA CCAATAGTTT CTTGAGTTTG GAGCTGTTCT	360
TCAACGTCGT GAATTTCAAA GTTTGCTTTA GTTAATTCTT CATTAGCAA ATCATTGACG	420
GTGAAGTTTT TTTGAAGGTC AAGGTGAAAC AATGTATCTA AGACCTCTAA CCGAAATTTA	480
ACCTGATGTT CATTACAAAT GAAGTCATGA CTAGTCGCTT CAGGATAGTC ACGCATAATG	540
ACGGTTTGAA GGCTAGGGTC AAGATTCTCA AGAAAGTCTC CTCCTGATCT ACGGTGAATA	600
CGACCGTTAA CGAGACAGAC GACTTTGTTC TTATTAATTG GAGTTGGAGC CATTTTATAG	660
CATGGTTCAA GCTTATCGAT ACCGTCNAC	689

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 33:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 472 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: R2.20-jonction EcoRI:hypothetical protein of B.subtilis (1e-4)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 33:

CTGATTTAAA AGCAACTTCT TTGGGGGCAT CAATTAATA AATAAGGTTT TTATCGGAAT	60
CAAGTTCTGC AACATACTTT TGGTTACCAA TAGTGATATA TTGGTCATCA CTTGCATTTT	120
TTAATATTTT TTTAATATCA TCACGATTAA TTAATTTGTC ATTCCCTTTA AAAATCATAT	180
CAATAAAGGG ATTAACCAT TCAGGCTCGA AGGTTTCATT ATTGAAACGA ATGACTCCAA	240

TTGGCATATT ATCCAAAGTA GGATTAAGTG AATTTTCTGC TTCATCATTG ATTTTACGAA 300
TAAAATCTGG ACGGCGCAAC TGATAATTTT GGGTTTGAGA TAGTAAGATG AGCGTAATCA 360
CAATATTCAA AATCAACAAA TAAACCAAGA TTGACCAACG AGTTGCTGAA GCATGGACAA 420
CTATGGTTTC AATGTTTGAA CAATCAACCA TTATGACAAT AATAGCAAGC GG 472

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 34:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
(A) LONGUEUR: 332 paires de bases
(B) TYPE: nucléotide
(C) NOMBRE DE BRINS: simple
(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
(A) NOM/CLE: R2.20-jonction HindIII:Hypothetical protein of B.subtilis (8.5e-12)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 34:

ATAATTATGA TGATGCAACT GAGTTGATTA CTGATAGTGG TCGAGCAGCG ATTAATAGTT 60
TGATCGCATC ATTTGTAGAA GAATTTGCTG ACAAGTATGG AATTTATCTC CGTCGAATAA 120
GCAGCAGTCG ACATTATTTT TCTGTGATTA TCGTATTCTG GAAAAAATGA TTAATGATAA 180
ATTCGCTGGT CTCAAAGAAT TTAGAGAACT CACAGCTCAA AAAGAACTCC GGAGACACTC 240
TCTGTCCGGT TGGGTTATGG GTGGGATGAT TCCCCGGCCA TCGGAAAAGT TGCCCGCAAT 300
GCCCTTGAGT TGGCTCAAGT ACGCGGTGGT GC 332

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 35:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
(A) LONGUEUR: 300 paires de bases
(B) TYPE: nucléotide
(C) NOMBRE DE BRINS: simple
(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
(A) NOM/CLE: tkt A-jonction HindIII

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 35:

CACATTGCAG AACCATGACC AGCCGACAAG ACAAACGGT CACGATTGGA CCATTTACGA	60
CTCGTTTGTG GGTTTACATT AAGAACTTG CTCCAAAGTA CATAAGCCAT TGGGGCAGAG	120
CCCATTGGAA GTCCAGGATG TCCTGAATTT GCTTTGTGAN TCGCATCTAA TGATAGAGTA	180
CGAATCGTAT TTACAGCCAA TTGATCAGTA GATCAAACA TAAGATNTCT CCATATTTTT	240
TATTTATACT CACATTATAA CACAAGTTAG AAACGGTTN CANTCTCTGA AATTAAAATC	300

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 36:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 300 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: tkt A-jonction EcoRI

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 36:

AACAGAACCT GCAATGTTAT ATAGTTTGTT ACACTTGGCA GGATATAATG TAACGACTGA	60
TGATTTAAAA GGTTTCCGTC AATGGCAATC AAAAACACCA GGACATCCAG AAGTTAACCA	120
TACAGATGGT GTCGAAGCAA CAACAGGTCC TTTGGGACAA GGAATTGCCA ATGCTGTTGG	180
AATGGCAATG GCTGAGGCAC ATTTAGCTGC ACAATATAAT AAACCTGGTT TTGATATTGT	240
TGACCATTAT ACTTATGCCT TAAATGGTGA TGGTGATTTA NTGGAAGGTG TTCACAAGA	300

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 37:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 380 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: guaA-jonction EcoRI

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 37:

TTTCTGGGTC TGAAAGGCCA ACAAGTTTGT CCATGAAACG TTTTGTAGCA TCTACTTTGA	60
TGATATTAAG ACCANATTTT CCGCCCAATG TTCCATGAC TTGGTCAGCT TCGCCTTTAC	120
GAAGGAAACC GTGGTCAACA AAGATTGATG TCAATTGGNC ACCAATGGCA CGTTGTAAAA	180
GAACACCCAC AACTGATGAA TCTACACCGC CTGAAAGTCC AAGGAGTACT TTTTGTTCGC	240
CAACTTTTTC ACGAATATCT TTGATTTGCA TATCAATGAA GTTTTCCATT GACCAGTTCC	300
CTTTGGCTCC ACAGATGTTA AGCGCAAAGT TTCTGAGCAT TTCTGTTCCG TGAAGTGAAT	360
GACGAACTTC TGGGTGAAAT	380

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 38:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 1121 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: deoB-sequence partielle

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 38:

CCCCGTTTGC TTCTGTTCTT TTGTAAGAAT CATCAGCAAT TGGTATTCCG NCAAGATTGN	60
CAAAATGCTT TTTTAGCCAT AAATAGATTT TTCTTTCTAA TTCTGTCAGT AAAATTGACT	120
GACAGAAGCA CTTTATTTTA AACTAATGCA TCCAAGAATG ATTCACCCGT TTGAGCTTTT	180
TTAACAGAGA AGTTTTTCAGC AATAGTTGCT GAAATGTCAN CAAAATGTCC CACAGGTAAA	240
ACTTTAGGTT CTTTAAATGA TTTAGAGAAA ATTACGAGTG GAATATATTC ACGAGTATGG	300
TCAGTTCCTA CGTATGAAGG GTCATTCCCG TGGTCAGCAG TAATCATCAA CAAATCATCT	360
TCTTTCATTG CATCAATGAT TTCTGGCAAG CGACCGTCAA AGTCTTCAAT TGCTTTTCCG	420
TAACCTTCAA CATCGCGACG ATGTCCATAT TTCGCATCGA AATCAACTAA GTTTGTANAA	480
GAAAATCCTT CAGTAAATTC AGTTTTCGTC ATTGCTTTAA GTAGACGATC AACCCCATCC	540
ATGTCATTAT GGTTATGACC CATATCATAT NTAACACCTA CTGTGTNGAA AATATCTGAA	600
ATTTTTCCGA CTGAGTAAGT ATCAATCCCT GCCTTGTAAG GTNTTCTTAA TACAGTTTCA	660
GCAAATGGTG AGAGCGCATA GTCACGANGT CCATCAGTCC GNTCAAANTT TCCGGNTTCT	720

CCAACATAAN GCGGAGCGAT GATTCGGCCA ATCATGATAC CAGAACCTTC TAGGGTAATT	780
GAACGAACAT ATTCACANAT TTTATAAAGT TCTTCACGAG AAATAACATC TTCATGTGCA	840
GCAATTTGTA AAACAGGGTC AGCTGAAGTA TNAATAATCA ACTCTCCAGT TTCCAATTGA	900
CGAGGGNCGA AATCTTCAAT GACCGCTGTC CCAGAATAAG GTTTATTCGC TTCACGAATG	960
ATTTTACGAC CAGAAAATTC CTCAATTTTT TCAAGTAAAT CTTCTGGATA TCCTTCTGGA	1020
TAAGTTGGGA ATGGCGTTTG AATATTCAAG CCCATAATTT CCCAGTGCCC AGTCATTGTA	1080
TCTTTACCTT TTGAAATTC TTCAAGTTTT GTGACATAAG C	1121

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 39:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
- (A) LONGUEUR: 300 paires de bases
 - (B) TYPE: nucléotide
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: gpps ou pnp -jonction HindIII

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 39:

CCATAACGNA CAACCACAGC TCCANTTGGT TGTGTNGCAA CTTGCACCTG TNTCAACAGT	60
TAAAGTTCGT CCTGCAAATT CGATTGAAA TGTTTCTTT GNCAATGTTA TTCTCCTTGA	120
CTTGAAATGC TTAGAATTTT NTCTAACAGC CCAGTCTCCT GCTTGTGAAT TATTTTCAGT	180
CTACGTNTNT CTAACAAAA CTCAAATTGT CATCACTGAT TATTGTGACA GTAANTTTTT	240
NTCTGATGAG TGATTNTCTT NTCTGNCAGT AACTTTGTG TTGACAAATA CATCTGTGTA	300

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 40:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
- (A) LONGUEUR: 300 paires de bases
 - (B) TYPE: nucléotide
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: gppS ou pnp -jonction EcoRI

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 40:

CGTTATGGAG ATACAACAGT TTTGNCAGCT GCTACAATGG GTAAAATGGC TACAGGTGAT	60
TTCTTCCCAC TACAAGTGAA TTATGAAGAA AAAATGTATG CTGCAGGAAA ATTTCCAGGA	120
GGTTTTAACA AACGTGAAGC GCGTCCTTCA ACAGATGCCA CTTTGACAGC TCGTTTGATT	180
GACCGTCCAA TTCGTCCAAT GTTTGCCGAA GGTTTTCGTA ATGAAGTGCA AGTAATCAAT	240
ACTGTCCTTT CTTATGATGA AAATGCGTCT GGTCGTGTGG CAGCTATGTT TGGGTTTANC	300

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 41:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 - (A) LONGUEUR: 380 paires de bases
 - (B) TYPE: nucléotide
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 - (A) NOM/CLE: trll-jonction HindIII

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 41:

TTTANTACTA TTAGATAAAT AAATATACAC GAAGGAGAGA CGATGATCAC ATTCTATNCA	60
GCACCCTCTT GTACAAGCTG TAAGAAAGCT AAGACATGGC TTCATATCA CCATATCCCA	120
TTTAACGAAA GAAATCTCAT CGCGGATCCT TTATCACCCA CAGAGATTAG CCAAATTTTA	180
CAAAAATGTG ATGATGGTGT NGAAGGATTG ATTTCAAGCA GANNCCGTTG TGTGAAAAC	240
TTAGGTGTTG ATTGTTGGAAG ACATTTCACT TTCACAAGCA ATTAACATCA TTTCTGAAAA	300
TCCACAAATT ATGCGTCGNC CAGTAATCAT GGACGAAAAA CGTCTTCATG TAGGTTATAA	360
CGAAGAAGAA ATTCGTGCAT	380

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 42:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 - (A) LONGUEUR: 400 paires de bases
 - (B) TYPE: nucléotide
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: tr11 -jonction EcoRI

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 42:

GTATTAACA TCAATGATTG TACAATTATA CCATATTTAT AGACTTAAAA AAAGACCTTT	60
TCAAAGTTTT TTCACAAATT TTTTCAAACA GCAAAGTAA AAAAAGTCAC CTAAAATAGN	120
GGCTTTTTTT ATCATCTTAA ATATTATAAT GTTGCTTTTT CAACATTGAA GGATAACAT	180
TTTTNGNCTT CTGTAACCT CTGTTTTNNGG CTTCAATATC ATCTGTAATT TCAACAGAAA	240
AGTTTTCAAA GATTGTTTCT GATTCTTTGA AAATATATCC GCCGNTTTC AAATCTTGTT	300
CATCGNCAAA TACTGCTAAA TGATGTGACA ATTTNTTGGG AAAAAGTATT CANAAAATAA	360
GTNCCGATGT ATTANNTATN CATTGAGGGT ATTGGCCTTC	400

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 43:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 300 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: pstB-jonction HindIII

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 43:

TTATAACATA ATGCCCCCTC AAAGTCGCT TGATGACAGC GTTCTTATGT AAATGTTTTG	60
TAAATAATAC GGGAAAATGC TCAATTCTTA GAGAATGAGC AGCTTCCTGT CTTTAGGGAA	120
AGAATATGAT GATATATTTA AAGCCCAATG CTCAGTAAAC CCTGTTTAAG TCCACCGAGC	180
ATNGATTTTA TANAAAAGTA GCTGAGCATA AAATTTTAAT TTATGAAGAA GAAAATTTTT	240
ATTGCTTTGA ATGATGCGAT TAACCACTAC TTCTTATACA TAATTATTTT ACTGACAAAC	300

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 44:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 300 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

(A) NOM/CLE: pstB - jonction EcoRI

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 44:

TGTTATAATT AAGCTATGAA GAAGAAAATT TTTATTGCTT TGATGGCCAG TGTAAGTTTA	60
TTTACATTGG CAGCTTGTGG TTCTGGAAAT AACAGGTCA CAGCTGGTGG CTCAACTGCT	120
TTGCAGCCAA TGGTTGAACA TGCTTCTATG TCATATATGA AGCAAATCC TGATGAAATT	180
ATCATGGTTC AAGGGGGCGG TTCTGGTGTT GGCTTGGCTC AAGTTGCTGC TGGTTCTTTT	240
CAAATTGGTA ATTCTGATAT TTNTGCCGAA GAAAAGTCAG GAATAGCGGN TGATAAAATT	300

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 45:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 435 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

(A) NOM/CLE: gene ahrC (inactive dans le mutant R2.9) sequence
brin 1

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 45:

CAGCAGTTTT GTCAGCAAGT TCTTGATAAT CCTTATCAAA ATTGCCAATT CTATCCAATT	60
CGGTCATTGT CGTCCGAATA TTATTCAGGC TTGAATAGTC GTTGTCTTCA TCTTCTAGTG	120
CTAAATATGC CGTACTTAGA GAATCCGCAA TATTTTTTAT ATTATTTAAT TTTTCACGGC	180
GATTAECTAA AAGCTCATCT TCTTCAAGAT TAATTTCTGC TGGCTTCAAT TTCTTCAGCC	240
TGGAAATTGG AGAATTTCAA TTCTTTGGGG CAAATCTTG TTCATTTTTT TGACGAATAT	300
TCAATTGTTG GCCGAAGATT TTTAAAGTTT TCAAATTTAT TTTTGTATTA TTTTAAATGA	360
CTTCAAATT TTCATCTCCA AACTCATCCA ATAAACGAAG ATGACTTTTG GGGATCATCA	420
GTTCTTGACT GTCGT	435

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 46:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 261 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: gene ahrC (inactive dans le mutant R2.9) sequence brin 2 (complémentaire)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 46:

```
CTGGTGCCTC TGTCTGTCGA ATTAATGGAC AAATGGTCAA TTTAACAAGA CTTCGTCAAA      60
TTGGAGAATT TTTAGTAGAC ATTCATTCAA CATGACAGTC AAGAACTGAT GAATCCCAAA      120
AGTCATCTTC GTTTATTGGA TGAGTTTGGG GATGAAAATT TTGAAGTCAT TAATAATTAC      180
AAAAATAAAT TTGAAAACCT TAAAAATCTT CGGCAACAAT TGATTATTCG TCAAAAAAAT      240
GAACAAGGAA TTTGCCCAAG A                                          261
```

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 47:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 468 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: gene hpt (inactive dans le mutant R1.19)
 sequence brin 1

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 47:

```
CTTAGGAATT CTTCGCGGGT CAGTTCCTTT CTTAGCTGAA CTAATCAAAC ATATTGATTG      60
TCATCTTGAA ACTGATTTTA TGACCGTATC AAGCTATCAC GGAGGAACAA AATCTTCTGG      120
TGAAGTAAAA TTGATTTTAG ACGTTGATAC AGCGGTAAAA GGTCGTGAAA TTTTGATTGT      180
TGAAGATATT ATCGACACAG GTCGCACTTT AAAATATCTA AAAGAACTTT TGGAACATCG      240
TGGAGCAAAT GTAAAAATTG TTACGCTTCT TGATAAACCA GAAGGAAGAA TTGTTGAAAT      300
TAAACCAGAT TATTCAGGAT TTACCATTCC AAATGAATTT GTTGTGGCT TTGGTTTAGA      360
```

CTACGAGGAA AACTACCGTA ATCTTCCAGA TGTCGGGGGG GGATCCACTA GTTCTATAGC 420
GGGCCGCCAC CGCGTGGAGC TCCAGCTTTT GTTCCCTTTT AGTGAGGG 468

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 48:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 - (A) LONGUEUR: 391 paires de bases
 - (B) TYPE: nucléotide
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: gene hpt (inactive dans le mutant R1.19)
sequence brin 2(complémentaire)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 48:

CGACATATGG AAGATTACGG TAGTTTTCTT CGTAGTCTAA ACCAAAGCCA ACAACAAATT 60
CATTGGAAT GGTAATCCT GAATAATCTG GTTTAATTC AACAAATCTT CCTTCTGGTT 120
TATCAAGAAG CGTAACAATT TTTACATTTG CTCCACGATG TTCCAAAAGT TCTTTTAGAT 180
ATTTTAAAGT GCGACCTGTG TCGATAATAT CTTCAACAAT CAAAATTTCA CGACCTTTAA 240
CCGCTGTATC AACGTCTAAA ATCAATTTTA CTTACCAGA AGATTTTGTT CCTCCGTGAT 300
AGCTTGATAC GGCATAAAA TCAGTTTCAA GATGACAATC AATATGTTG ATTAGTTCAG 360
CTAAGAAAGG AACTGACCCG CGAAGAATTC C 391

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 49:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 - (A) LONGUEUR: 434 paires de bases
 - (B) TYPE: nucléotide
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: gene relA (inactive dans le mutant R2.2)
sequence brin 1

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 49:

CTCGAGGTCG ACGGTATCGA TAAGCTTGAT ATCGAATTCC TGCAGCCCTG AATTAGTCGA	60
ATTGCGCGAA GAAGCAGGCG ACTCAGCCGA AGATTTTGT AAAGCAGTTC AAGAAGATAT	120
CTTATCAGAC AAGATTTATG TCTTTACTCC GAATGGTGAA GTCCAAGAAC TCCCTAGAGG	180
CTCTGGTCCA ATTGACTTTG CTTATGCGAT TCACACTAAA GTTGGAGATC ATGCGACGGG	240
TGCTAAAAGTA AATGGACGTA TGAAACCTTT ATCTGTTCAA TAAAAACAG GGGACCGAGT	300
TGAAATTATT ACCAGCTCAA GCTCTTTTGG ACCAAGTCGT GACTGGATTA ATTTAGTTAA	360
AACCAATAAG GCTCGAAACA AAATTAAGCA ATTCTTTAAA AACCAAGACA AAGAATTGTC	420
GGTTAATAAA GGCC	434

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 50:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 459 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: gene rela (inactive dans le mutant R2.2)
sequence brin 2 (complementaire)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 50:

CACGGCCTTT ATTAACCGAC AATTCTTGT CTGGTTTTT AAAGAATTGC TTAATTTTGT	60
TTGAGCCTT ATTGGTTTTA ACTAAATTAA TCCAGTCACG ACTTGGTCCA AAAGAGCTTG	120
AGCTGGTAAT AATTTCAACT CGGTCCCCTG TTTTAAATTG AACAGATAAA GGTTTCATAC	180
GTCCATTTAC TTTAGCACCC GTCGCATGAT CTCCAACCTT AGTGTGAATC GCATAAGCAA	240
AGTCAATTGG ACCAGAGCCT CTAGGGAGTT CTTGGACTTC ACCATTCGGA GTAAAGACAT	300
AAATCTTGTC TGATAAGATA TCTTCTTGAA CTGCTTTAAC AAAATTTTCG GCTGAGTCGC	360
CTGCTTCTTC GCGCAATTCG ACTAATTCAG GGCTGCAGGA ATTCGATATC AAGCTTATCG	420
ATACCGTCGA CCTCGAGGGG GGGCCCGGTA CCCAATTCG	459

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 51:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 530 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: gene guaA (inactive dans les mutants R2.3 et R2.14) sequence brin 1

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 51:

```
TCCAGGAAGT CCAGAAGTCC AAGATGTTTT GATGAGCCAT GGTGACCGTG TAACAGCTAT      60
TCCTGAAGGT TTCCACGTTG TCGGAACTTC ACCAAACAGT CCATTGCTG CCGTTGAAAA      120
CACTGAACGC AATTTGTACG GCATCCAATT TCACCCAGAA GTTCGTCATT CAGTTCACGG      180
AACAGAAATG CTCAGAAACT TTGCGCTTAA CATCTGTGGA GCCAAAGGGA ACTGGTCAAT      240
GGAAACTTC ATTGATATGC AAATCAAAGA TATTCGTGAA AAAGTTGGCG ACAAAAAAGT      300
ACTCCTTGGA CTTTCAGGCG GTGTAGATTC ATCAGTTGTG GGTGTTCTTT TACAACGTGC      360
CATTGGTGAC CAATTGACAT CAATCTTGTG TGACCACGGT TTCCTTCGTA AAGGGCGANT      420
GANCCAAGTC ATGGAAACAT TGGGCGGAAA ATTTGGTCTT AATATCATCA AAGTAGATGG      480
CTCAAAAACG TTTCATGGAC AAAGTTGTTG GGCCTTTCAG ACCCAGAAAC      530
```

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 52:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 320 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: gene guaA (inactive dans les mutants R2.3 et R2.14) sequence brin 2 (complementaire)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 52:

```
CGNGTNTGAA TTCGAGAGNA GCTTCTTATT TTNTTCTGT TAANTCACCA NGGACACGAT      60
```

TGGCAAGTNC TGGCCCTGGG ANAGGTTGAC GCCAAACNTT TTCNTCAGGC ATTAAAAGTT 120
 GTGTTCCAAG CGNACGAACT TCATNTTTGA AAAGTGTGTT CAATGGTTCA TTCAATTGGN 180
 ATTGCNTGTN TTCTGGAAGT CCACCAACAT TATGGTNTGA CTTAATNGTT TNAGCTGTAT 240
 CTGTTCTGA TTAANTGACA TANGTGATA GTGTTCTNG ANCAAGGAAG TCAACTCCTN 300
 CTAAATTTGN NTGCTTCATC 320

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 53:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 268 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: R1.2-jonction HindIII:DtpT.L.lactis (5.9e-41)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 53:

ATCGTTGGAA TCATCCTCCT TATTATCAAA AAACATGTT GAAATTAATG GGAGATGTTT 60
 GTTAATTAGT AAAGGAATGA AAAGACTATC TTGAGAGATA GGTTTTGTTG TATCTTTAAA 120
 ATGACATTGT TGCCCTGAGG TTAATCTTGT TAAATAATTT CACAACACAA TCGTTTTTAT 180
 TCGCGCTTAC ATTATGATAG AATAAAGTGT AACGTGATTT TAGATTATGT GCAGATGTTA 240
 GGGCCTGTGT TTAGACTC AAAGACAT 268

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 54:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 735 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: R1.6-jonction EcoRI:NS

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 54:

TNNNNNNNTT AANNNNNNNN TCAATGGNNT NTATNGGNTG TNCCTTTTAA AAANNNGGCC 60

CCTTTGAANC CATCANAAAA CNGGGCCCAN AACCANTTTC AGTAAGAATG GAATCTATAG	120
ATTAACCCAT GCGCCAGTCG AGCAAATCTA TTTGACTACT AATGCTTTAA AAATTGATAA	180
AAATTAATAAA ACGATTATTA ATCGTTTTTT TATCTTATAA TGAATTAAAT AATTCTTGAA	240
TTGTTTCAAA CTCATAGTCA GCAATGGTTC CTTTTTCTGC CCCAATATAG GCTGTTTGAA	300
GTCCTAAATC TTTAGCTGGC TTTATATCAT GTTCTAGTAA ATCTCCAACC ATTAAGGTTT	360
CACTAGCTTT AAAATTTNCC TTGTTTCAGTT AAATTTGTAA AAGCACGCGC GTCTGGTTTT	420
AAATAGCCTG TTTCTCCTGA AAATATAAAC TGGAAATAAT TCTTCAACAT TTGAACGCCG	480
TAATTTCTCT CTTTGTTTCA ACACGTCCAC TATTACTTAA TAGTGCAAGT TTGATTTTTT	540
TTGAAAGATT TTTCAAATTT TGAATGAAGT TGCTCATCAG GTTCTATCAA CTCAAATAAT	600
CTGTTCAAAA AATTTTTGAA AAAAGCCCTA ANATAAATTC ATCAATCTCC AAGTTCAAAA	660
TATTCGAAAA TTCAAGCGTT AATCCTTTCT TCTCTTAAAC TCTTCAATGG TCATCTGTCT	720
TTGAATGAAA CTTGC	735

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 55:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 - (A) LONGUEUR: 712 paires de bases
 - (B) TYPE: nucléotide
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 - (A) NOM/CLE: R1.6-jonction HindIII:NS

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 55:

GGTTTTNNN NNNNNNTGAC TTTATTTAGC TTAAGAGCCG AATGNTATAA ACCTTGTATT	60
TGATTTTNA AACTTTGCAAC AGAACCTGA AAGTGATACA TTTCTTTTCA AAAACTCCAT	120
TTGATTTCTC AATAAAAAAT GTAAAATTTCTACAAAGATT TCCAGTAATG ACAAGCGCTA	180
AGTCCTTTGA GTCATTTAAA ATCTTTAACC AGCTATTGGA ATTTAAAATA TATTGTATCC	240
CGGCTTCATC ATTAAAAGTT AGGATATGGG AAAATTGAAG CTTATCGATA CCGTCGACCT	300
CGAGGGGGGG CCCGGTACCC AATTCGCCCT ATAGTGAGTC GTATTACGCG CGCTCACTGG	360
CCGTCGTTTT ACAACGTCGT GACTGGGAAA AACCTGGCG TTACCCAAC TAATCGCCTT	420
GCAGCACATC CCCCTTTCGC CAGGGGGATA NACTGTAACA TTCTCACGCA TAAAATCCCC	480

TTTCATTTTC TAATGTAAAT CTATTACCTT ATTATTAATT CAATTCGCTC ATAATTAATC 540
 CTTTTTCTTA TTACGCAAAA TGGCCCGATT TAAGCACACC CTTTATCCG TTAATGCGCC 600
 ATGACAGCCA TGATAATTAC TAATACTAGG AAAAANTTAA TAAATACGTA ACCAACATGA 660
 TTAACAATTA TTANANGTCA TCGTTCAAAA TGGTATGCGT TTTTGACACA TC 712

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 56:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 317 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: R1.9-jonction HindIII:Orotate
 phosphoribosyltransferase.B.subtilis (2.2e-9)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 56:

TAATATGTAT CAGCAAACAG CAACTTCGCT GACAAAGATT TTTAACTTC TATCAGTAAA 60
 TTATGGTTGC CAAGTTTCTT GATTTTCTTT GAATTTGTTG AGTAACTCTA GTTCTTCTTT 120
 GGTGACATAT CCTGTTCTGT AGCAATTCA ACAACTCAGA ATAATGTGTC AGTGTCGACA 180
 ATGTTGACAT CGGCGTCAGC AAATTTACTG CGCGCTTCT CTAATGCATA AGTGAAAATG 240
 GCACCACACC AGGGACATCA GCGGCACACG TTCTGGGGGC GGGAGCGCTT CTAAGACAGA 300
 CCCTCCAGTG GAAATCA 317

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 57:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 684 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: R1.10-jonction EcoRI:NS

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 57:

CCCTTTCACC TTTNCGGGC UCNTGGGCCN CTTTTAAAAG ACTTATCAGA AAAGNTGCAA	60
CAGAACCAAA TTTTTATTT CTTTTTCAGC AGATATCAGA GAAATTTGAT ATTTCAAACA	120
GATAAATAAT AAAGCACCTA CCAAGAAATA TAAAGCTAAT GAGGTTAATG TTCCAATTCC	180
CAACAGGTGT GCAATACTTG TACCCAAATC TGAATAATC GAACCAATCA GCAATATAAG	240
AGCTAAAATG AACCATTTTA ACATATGTCT TATTTCTGCT CTATCTTTAC GAACCAAACG	300
AATCGTATAG ATAAAGAAGA AAGCTGCCAA AATAATTGCT AAGATACGAA GTTGAATAGG	360
CATTACTTAC TCTCCTTCC TAATAACGAG CTCGCAATAA TCGCCAAAGA TACGCTTATC	420
ATATAACTTA TCCCTTTTAC CATGTTAATA CTTGAAACAC CAGTTGTCCG CTCAAACATT	480
TTTACACCCA CCTCTTTGAC ACGAATGTTT TTAGAGAATA AATGCATGTA ACTTTCAGGT	540
TCTGGATATT GTCTTGGGTA TCTCTTAACA AATTGCTCAA TCACTTTACG GTTACCTGCG	600
CGATAACCAC TAGTAACATC TTTGATTTTA ATTTTGGAG ACATGTAAAT GAGTTGAAGA	660
TAAAATTCTT ATTCCCATTT GACG	684

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 58:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 680 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: R1.10-jonction HindIII:NS

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 58:

GTTNCACNTT CATGGGCTC ATGGCCACT TCNATNTACT TNNNTTANT ACCTGNGCAA	60
CAGCAACCAA AAATTTAGTA CAAGAGTTGT CCTTATTGAA AAAGAAGATT TCCGATAAAG	120
ATAAGGAAAA TTAAGAAATT ATAAATACTA ATAATAGAAT AAGGTAGTAA TGAATAAAGT	180
CATCAAACAT ACTTTCGTCA TATGTGCGTA TATGCAATCT CCGTATTTAG AGGAAAGTAT	240
AAAATCAATT TTAGACCAAG GATCTATTAA AGAAGGAATA TCAGAAGTGG TTTTATATAC	300
TTCTACTCCT AATGATTATA TAGAAAATAT TTGTCATAAA TATAATATCA AAATATTTAT	360
TGGTGAAGGT GGAGGCATTG GAGCAGATTG GAATGGAGCT TTAGCGGCAG TTCAAACATA	420

ATATGCTACA ATTG TTCATC NAGACGATCT ATATGATAAG AAATATGGAG AAATGATAAT 480
 TAATGATTTT GAGTCTCAAA AAGACTCTAA TATTGTTTTT ACTGACTATT ATGAAATTGA 540
 TGAATACTCT AAACCTAGAA AAAGAAATAT TAATTTAAAA ATAAAAAGTT TAGGATTTAA 600
 ACTAATGTCT TTTTGGGAAA ATAAAAAATA TCNAAGAAGA NTTTACTCTT TTGGTAATTT 660
 TATTTGTTGC CCAGCTGTTT 680

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 59:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 402 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: R1.11-jonction EcoRI:NS

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 59:

TTCTGATGAA AGTTCTAGTC CAGAATCACT GACTGACAAA AAAACTAGTT CAAGTTCGGA 60
 AATCAAAAACG GACCAATCTG TCCCAACTTT TGGTTTAGAA GAGTCAGAAG GAAGTCCAAC 120
 TACGAACACA AGTGTTATTA ATAAAATTAC CGAAAGTAGA AAAGATACAG AAGAAACAAT 180
 AGCATCAGCT CAAAGTAAAG TTGATTCTAA TAAATCTACT ACTGTAAATT CAGCAAAAAGA 240
 AGTGGATAAA AATCAACTAG TTGATGAAAA CCCACTAAAA GAGTCGTCAC CTGATAAGTC 300
 AGCTGTTTCG GGCAAGCAGC TTCCAGTTGC TCCAGCAAAT AATCAGGAGA GCAGTGATAA 360
 AGCAGGCAGT CCACAAAAAC ATTTTACACA ATATGGCCTA AT 402

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 60:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 687 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: R1.13-jonction EcoRI:NRAMP1.Mouse (1.6e-18)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 60:

CTTTCACGNC TCTTCGGGCC CAGTNNCCAC TTTAAAAAGA CTTATCNGAN CAANTTNCAA	60
CAGAACNAGT TCGATTATTA GGAATAAATC CCTCAATAAT TCCTTTCCAA TCTGGATTGG	120
ATAAAGCAAC TTGATAAGCA AATATTGCTA GAATAACTAG AATCAAACAA ATAACCAAGG	180
CTTCAATCTT ACGGAAACCA ATTCTTGTC AATAATAAAG CAAAAAGACA TCAAGGACTG	240
TGATAAAAAC AGCTAATATT AACGGAATAT TAAACAGAAG ATATAAGGCA ATAGCCGCAC	300
CGATGACTTC AGCAATATCA GTAGCCATGA TTGCCAGTTC AGTTAAAATC CATNNTTNNN	360
ATACCCAGAG TCTTGCTGGT GCGGCCCCTG ATAGCCTGAG CTAAATCCAT CTGGCTGACA	420
ATTCCTAATT TTGCTGACAT ATACTGAAGG AGCATTGCAA TCAGACTGGA CATCAGAATA	480
ACCGAAATCA GTAAGTATTG AAAGTTCTGC CCTCCAGTAA TTGACGTTGA CCAATTCCCA	540
GGGTCCATGT NACCAACCGC GACCAGTGCA CCTGGTCCTG AGTAAGTCAA CAACATTTTG	600
AAAAAACCAA CATTTTTAGG CACTTCTACT GTCCCATTTA TTTCTCTAA NGGATTTTCC	660
ATTCCGTATG ATAAATCAAT CGATGTN	687

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 61:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 755 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: R1.13-jonction HindIII:NRAMP1.Mouse (2e-20)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 61:

TAATTGGGAT NTTAGGNCCG ATTNAGAAGA TATAAACCTT GNGTTGATT TTAAACTTT	60
GCAACAGAAC CATCGAACTT TTGCTTCCTC ACCAACAGTA GCGGGGGATG TCGCCTTTAA	120
CAGGCGCATT AGGAATTATT GCGGCTACGG TTATGCCTCA TAATTTATAT CTCATTCTT	180
CTATTTTACA AAGTAGAAAA ATTAATCATC AAGATAAAG TGATGTTGCC AGAGCAGTAA	240
GATTCTCGAC ATGGGACTCT AATATTCAGC TGACAGTCGC TTTTGTGTA AATTCTCTTT	300
TACTAATTAT GGGTGTAGCG GTCTTTAAAA CAGGAGTAAT TGATGATCCG TCATTCTTG	360
GTTTATACGA TGCATTATCT AACCTTCGG TTTAAGTTA TGGTCTTCCT TGCANACGTT	420

GCAAAAACGG GTGCACTTTC AACCTTATTT GCCGTGGCTC TCCTTGCTCT GGACAAAAC	480
CAACCATTAC TGGAACTTTA ACAGGACAGG TTATTATGGA AGGATTTATT CCATATTGAG	540
AATGCCAATG TTGGGCAANA AGGTTGGTAA CTCGCCTGCT ATCGGTAGTT CCTGTCTTGA	600
TTTGTGTCTC TATGACTAGA GGACAACTT TGAAAAGCTC AACATGAAGC AATAAATAAT	660
TTGATGATAA TTCTCAAGTT TTTCTAGCTT TTGCCCTTCC TTTTTCGATT ATTCCATTGT	720
TTAATGCTCN CTAATNCAAG GAANAAATNG GGTGC	755

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 62:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 - (A) LONGUEUR: 629 paires de bases
 - (B) TYPE: nucléotide
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: R1.15-jonction EcoRI:Hypothetical protein
B.stearothermophilus(1.6e-46)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 62:

CCCCCAACTA GACTTCTTGC TGAGATTGAC TCCGAGGGGT CTAGTTTTTT TGTTTTTTAC	60
TTTAATTAAT TTAAGTACGG GTGCTGACAT AACCGTCAGT AAAATTTGTG TTATTAAGAA	120
AGTGTATCAC ATGAGTCATA TTGCTCTGTG TGAACCTCGG ATCCATTTCA ATACAGGAAA	180
TATTGCTCGT ACCTGTGCAG CTACAAATAC TGTTTTACAT GTGATTGAAC CTTGGGGGTT	240
TGAAATTTCA GATAAACACC TCAAACGTGC TGGTCTGGAC TATGGGATA AAGTAAATAT	300
TGTCTATCAT AAAAATTTAC AAGACTTTAT GAACTCAATT GCTGACGGAG GCCAACTTTA	360
TTGGTTCAGT AAATTTGCAG AACACGTTTA TTCTGATGTC GACTATTCTG ATGATAAAAA	420
AGACCACTAC TTCTGTTTG GGCCGTGAAG ATACTGGACT ACCTGAAGAA TTTTGCACGA	480
ACACCGTGAC GAATGTATCC GTATCCCAAT GAATGACGAA CACGTCCGCT CATTAAATCT	540
TTCTTAACTG CGCATGCATG ATCGTCTACG AAGCACTCAA CCAACAAGAC TCCTGCAGGC	600
CCGGGGGATC CACTAGTTCT TGAGCCGGC	629

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 63:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 100 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: R1.18-jonction EcoRI:NS

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 63:

ATCAAAAGTT TTAGATGCCT AATAATACAA AAACACCTTA CGGTGTTTTT TTATTGAAAT 60
 AAATAAGAGA TGACTTACTC TTATTTACTT AAATTGGTTA 100

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 64:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 561 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 (A) NOM/CLE: R1.18-jonction hindIII:Hypothetical protein
 B.subtilis (7e-30)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 64:

TTGGNGGGGG NNTTGNNATN CTTANTNNN TNTNNGGCC CTAGTNNCAA GTTTGAATAT 60
 AAACNTGTA TTGGGACNTT TAACTTTGC AACAGAACCG CTCAGGGTCA TAAACCACAA 120
 AGGCTTCTTT CCCTGACATA TTAGCAAAG CCTTCATTGC CACTGCTGCC CCTAAAGCGT 180
 CCATATCTGT AAATCGATGA CCCACGATAA AAACGTCTTC TGACTCAGCA ATGATTGTCC 240
 GAAGGGCAGT TGAGATAGCC CGTGCTCTTG TTCTACTTTT TTGAGTTCTA CTTTCTGAAT 300
 TTCCCCAAA ATAACTGGA CGAGCCTGCG GTGTATTTTC ACGCAAACA ACCTGGTCAC 360
 CACCGCGTAC TTGAGCCAAC TCAAGTTAT TGAGGGCAAC TTTTCCGATG GTAGGAAAAT 420
 CATTCCAACC ATAAGCCACA CCGATAGAAA GTGTCNACGG AATTTCTTTT TGAGCTGAAA 480
 GTTCTCTAAA TTCTTTGANA ACAGCGAATT TATCATTAAT CATTTTTTCN AGAATACNAT 540
 AATCACAGAA AAAATAATGG G 561

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 65:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 - (A) LONGUEUR: 720 paires de bases
 - (B) TYPE: nucléotide
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 - (A) NOM/CLE: R2.1-jonction EcoRI:NS

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 65:

```

NNATGGTCCT TTAGGATTCN TGGGGCCNAA TTTTGTAGA CTTAGGGCCN AATTTNGGCC      60
NCAGAAACCT TCTGANGCAA AGTTCTAGTC CAGAATCACT GACTGACAAA AAAACTAGTT      120
CAAGTTCGGA AATCAAAACG GACCAATCTG TCCCAACTTT TGATTTAGAA GAGTCAGAAG      180
GAAGTCCAAC TACGAACCAA GTGTTATTAA TAAAATTACC GAAAGTAGAA AAGATACAGA      240
AGAAACAATA GCATCAGCTC AAAGTAAAGT TGATTCTAAT AAATCTACTA CTGTAAATTC      300
AGCAAAAGAA GTGGATAAAA ATCAACTAGT TGATGAAAAC CCACTAAAAG AGTCGTCACC      360
TGATAAGTCA GCTGTTTCGG GCAAGCAGCT TCCAGTTGCT CCAGCAAATA ATCAGGAGAG      420
CAGTGATAAA GCAGCCAGTC CACAAAACAT TTTACACATA TTGCCTAATT TACCTAAAAA      480
AAATACGATT AATAAAGTTG AGCCAGAGGA TTCAAATTCA TACTTAACAG AACAAAATCC      540
GGCCCAGAAT TTGAAAGAAA TTCTGCCTAT ACTAAAAAAC AGTCGATAG ATTCAGCGAA      600
CATTGATCAA GGAATAAATT AAAAAAATAT TAAAGTCCAA TAAAGANGTT CAAAAGAGTC      660
AGTCACNACT TTCGAAAGAT TTACCGCTAG CTTTAGATTC AGATAAAATC AGTAATGTTA      720

```

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 66:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 - (A) LONGUEUR: 483 paires de bases
 - (B) TYPE: nucléotide
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 - (A) NOM/CLE: R2.1-jonction HindIII:Dhfr.L.lactis(10e-43)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 66:

AGAACCACAG GAAAGATTGA AACAAATTAA TATAATTGAT ATCATACCAC TTCTTTTGGC	60
ATTTGTAAAG GAAAACTTA AATTTTTTTA TAAAAACAA AATAATTGAT TAAAAGGTGT	120
ACGGAGAACT GAACTTGTCA AAGCGAAAAT AGCAAAATTT TGCTATAATA GAAAAAGTAA	180
AAATCAATGA NAGGGGTTGC TATGATAATT GGAATATGGG CAGAANATGA GCAAGGACTT	240
ATCGGANAAG CTGACAAAAT GCCTTGGTCT TTACCTGCTG AACAAAAACA TTTTAAAGNA	300
AACAACCATG NAATCAAGTG ATTTTGATGG ACGAAAAACC TTTGCAAGGG AATGAAACAA	360
ACGTNTTTTG CCGGGGGANA AATAAGTATT ATTTTAACTC CGTGACGAAA CTTATCAATC	420
TGAAAAATGA AAAAAGTTCT CATCATGCAC AGCCCTAAGG AAAGTTCTGG ATTGGTATTA	480
TAA	483

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 67:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 338 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: R2.12-jonction EcoRI:NS

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 67:

GGTTTTAGGT TTATTGATTT TGATGATTGC TTGTCAATTC ATCGATAATG AGCCTTTGGT	60
TATGGAACT AAAGTGAATC AATTTAATAA AGTTGAACT TCTATCTTCG TTGTTTTGAT	120
GTTGTTAATG GCAGCTTCTG TTTGTGGTTA TGTGAATTTT TATCTTGCTG GAGCAATCGT	180
TGCTCTAGTT GTGCTAATTT ATCGGCCGCG ACTTTTTAAA GGAATTGAGT ATCATCTTTT	240
ATGTACTGCC ATCTCTCCTT TGGGATTGTG GGTAATATCG CTAATATTCA TGTGTTGACT	300
GATTTTATCA GTAATACCTT AGTTGGACCA CAGGCTTC	338

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 68:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 708 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

(A) NOM/CLE: R2.12-jonction HindIII:NS

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 68:

TGGGCCTTTA TTTTANCTTA AGAGGCCNAA TGANGATNCN CCTTGTATTT GATTTTNNAA	60
ACTTTGCAAC AGAACCCCTAA AATCCATAAA GCCCCAGTTC CTTTGAAAAA GTCTAAATTT	120
GTCAGAGGAA CACCACCATG ATGTGCCGCT ACCTTATAAA ACGAATAAAG ATAGAGATTA	180
TGCGGATTTT CTTGCGGAAG CAAGGCAGAA CCGATATGAC AAGCTGGAAC AATTAAAGCT	240
GCCCCAATAT AAAGTATTTT TCGATTTTTA ATTTCTTTAG TAATCGCTAA ATAGAGCGGT	300
AAAACCGTCA AAATTGTTAA ATCGTTTGTA AAAAAACGG CTAAAAAGAA AGGTANGTAG	360
CGTCGTAAAT CGAACAAGCT GACGCGTTGT TGACTTCTT TTGACTAAGG TCTGTCCCAA	420
ATACTGTAAC AATCCTGTTT CCTTAAAACC ACCAATTACA AGCATCAATC CTGAAACCGT	480
AACAATGACA TGATAATTGA AAAAACGAGT TGCTACTCCA CCCAAACTAA TGGCAATAAT	540
TGCAATAATA AACGAAATCA GAAAAACTT TGCTACTAG AAACCAGTTT TTAATGGGCG	600
TCCANAATTT TTTTGGTAT TCGCGCTGAG TANCTGAATG TTCCACTACT TCTCCTAAAC	660
TAGCCATNTA AAATTTTGGC ACCCCNATAA ATTATAACAT CTAAAGAC	708

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 69:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 774 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

(A) NOM/CLE: R2.13-jonction HindIII:NS

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 69:

CCCACNTTTT TNNNNNNNNN NGGGCCNTTT TTNAAANN NNGGGCCCAT TTNGAACCNC	60
CTTGTATTTG ANTTNCCNAA CTTTGCAACA GNAACCCTAA AATCCATAAA GCCCCAGTTC	120
CTTTGAAAAA GTCTAAATTT GTCAGAGGAA CACCACCATG ATGTGCCGCT ACCTTATAAA	180

ACGAATAAAG ATAGAGATTA TGC GGATTTC CT TGC GGAAAG CAAGGCAGAA CCGATATGAC	240
AAGCTGGAAA CAATTAAAGC TGCCCAATA TAAACTGATT TTCGATTTTT AATTTCTTTA	300
GTAATCGCTA AATAGAGCGG TAAAACCGTC AAAATTGTTA AATCGTTTGT AAAAAAACG	360
GCTAAAAGA AAGGTAAGTT AGCGTCGTAA NTCGAAACAA GCTGACGCGT TGTTNGTACT	420
NCTTTGGACT AAGGTCTGTC CCAAATACTG TAACAATCCT GTTTCCTTTA AAACCCCCCA	480
ATTACAACCA TCAATCCTGA AAACCGTACC AATGAACTTG AATANTTGA AAAAAANCCN	540
ANTTGGTCNC TCCCCCCCC AAAC TAANTG GCAATAATTT GCANTTATTT AANCGAATTC	600
CNAAAACTT TTGTCCCCCT AAAAACCCAT TTTTFTAATG GGCCGTCCCA AATTTTTTNG	660
GGTTTTNCCC CCCCTGAANT TACCTGGAAA TNTNCCCNT TACNTNCCCC TAACCTANCC	720
NTTTTTAAAA TTTTGNCCC CCCCCAATTA ATTTTTTTNN CCCTCTTAAA ANAC	774

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 70:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 - (A) LONGUEUR: 808 paires de bases
 - (B) TYPE: nucléotide
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

- (ix) CARACTERISTIQUE:
 - (A) NOM/CLE: R2.19-jonction EcoRI:DeoB.subtilis(2.1e-19)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 70:

NTNNNNNTN NNNNNNNNA CNNTCTTAC NCATATTTTG GGCCCTTTG TGCCCTTTA	60
AAATATCAGA GAACNTTGCG GNACCAACCG ATTTGTTGAT GATTACTGCT GACCACGGGA	120
ATGACCCTTC ATACGTAGGA ACTGACCATA CTCGTGAATA TATTCCACTC GTAATTTTCT	180
CTAAATCATT TAAAGAACCT AAAGTTTTAC CTGTGGGACA TTTTGCTGAC ATTTAGCAA	240
CTATTGCTGA AAACCTCTCT GTTAAAAAAG CTCAAACGGG TGAATCATT TGGATGCAT	300
TAGTTTAAAA TAAAGTGCTT CTGTGAGTCA ATTTTACTGA CAGAATTAGA AAGAAAAAT	360
CTATTTATGG GCTAAAAAAG CATTTTGCCA ATCTTGCGGG AATACCAATT GCTGNATGAA	420
TTCTTACAAA GGAACAGNA AGCCAAACGG CGAAATTTTC AGCCAGACTA CTGTTATCTA	480
TTGCTATATG CAAGGTCGTT TTGTTAAACC AGATCTTACT TTTGATGAAA TGGTTGAAAT	540
TGGACAAAAA GTTTGAAT AATAATCCAA TGCCTAAAAT GCAAAAATGG CTTTTCAAAA	600

AACTTTATCC AATGCAACTC AAAGGGTTTG AAAACGCTGG AAAAATTAAG TTCTTAACTT 660
 ACTGACGAAA AATTCTGTCA GTAAATTTGA TAATTATATT AAAAGAAAAG GAAATTAATA 720
 ATGCCAACAC CACNTATCNA ANCTCAAAAA NGCGAAATCG CCNATAAAAT TCTCCTTACC 780
 ANGAAATCCA CTCCCCCAA AATTTATC 808

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 71:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 791 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: R2.19-jonction HindIII:DeoB.B.subtilis (5.2e-44)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 71:

TTTTCCCCC CCCGGGGCCC CTTCTNGGGA NATAGNCCG ATTNAGAAGA TATAAACCTT 60
 GTNTTTGATT TTTAACTTT GCAACAGAAC CAACAAATCA TCTTCTTTCA TTGCATCAAT 120
 GATTCTGGC AAGCGACCGT CAAAGTCTTC AATTGCTTTT CCGTAACCTT CAACATCGCG 180
 ACGATGTCCA TATTTGCGAT CGAAATCAAC TAAGTTTGTA AAAGAAAATC CTTCAGTAAA 240
 TTCAGTTTTC GTCATTGCTT TAAGTANACG ATCAACCCCA TCCATGTCAT TATGGTTATG 300
 ACCCATATCA TATTTAACAC CTAATGTGTT GAAAATATCT GAAATTTTTT CACTGAGTA 360
 AGTATCAATC CCTGCCTTGG TAAAGTTTTT CTAATACAGT TTCAGCAAAT GGTGGAGGAG 420
 CGCATAGTCA CGACGTCCAT CAGTCCGTTT AAAGTTTCCG GCTTCTCCAA CATAAGGGGG 480
 GGAGCGAATG ATTCGGCCAA TCATGATACC AGAACCTTCT AGGGTTAATT GAACGAACAT 540
 ATTCACAAAT TTTATAAAGT TCTTCACGAG AAAATAACAT CTTTATGTGC AGCAATTTGT 600
 TAAAACAGGG TCNGCTGAAA GTTNTAAATA ATCAACTCTC CANTTTTCCA ATTGACGAGG 660
 GCCGAAATCT TCAATGACCG CTGTCCCAGA AATAAGGGTT TATTCGCCTT CNCGAAATGA 720
 TTTTACGACC AAGAAAATTC CCTCCATTTT TTCAAGTTAA ATCTCTGGAT NTCCTNCCNG 780
 GAAAAGTTGG N 791

REVENDICATIONS

1/ Bactéries présentant une résistance aux stress améliorée par rapport à la souche sauvage, caractérisées en ce qu'elles comportent au moins
5 une mutation dans un gène qui altère l'activité normale dudit gène ou d'un gène appartenant à la même unité de transcription, ce gène étant impliqué dans le transport d'électron, d'acides aminés, d'oligopeptides, du phosphate, de la réparation de l'ADN, de la stabilité des ARN ou de nouveaux gènes et choisi parmi :

- 10 - les gènes de la voie de biosynthèse des GP,
- les gènes du clone R1.1 (*pstS*), R1.4 (*arl1*), R1.5 (*glnP*), R1.7 (*carB*), R1.8 (*glnP*), R1.14 (*arl2*), R1.16 (*glnP*), R1.17 (*glnQ*), R1.20 (*arl3*), R2.6 (*pstB*), R2.9 (*recN*), R2.11 (*arl4*), R2.15 (*arl5*), R2.17 (*arl7*), R2.20 (*arl8*, *yybT*), *pstS*, *pnpA* et *trl1*.

15 2/ Bactéries selon la revendication 1, caractérisées en ce que le gène de la voie de synthèse des GP est choisi parmi *deoB*, *hpt*, *guaA*, *relA/spot*, *tktA*.

3/ Bactéries selon la revendication 1 ou 2, caractérisées en ce que la mutation provient de l'introduction ou de la délétion d'une séquence d'ADN par voie recombinante dans ledit gène.

20 4/ Bactéries selon la revendication 1 ou 2, caractérisées en ce que la mutation est induite par un agent mutagène ou obtenue par des mutations spontanées.

5/ Bactéries selon la revendication 3, caractérisées en ce que la séquence d'ADN introduite comporte au moins un élément génétique mobile.

25 6/ Bactéries selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisées en ce que la séquence d'ADN introduite provient de la même espèce bactérienne.

7/ Bactéries selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisées en ce que la mutation inactive ou modifie l'expression dudit gène ou d'un gène appartenant à la même unité de transcription.

8/ Bactéries selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisées en ce que la bactérie est une bactérie lactique.

9/ Bactéries selon la revendication 8, caractérisées en ce que la bactérie lactique est choisie parmi *Lactococcus*, *Lactobacillus* et *Streptococcus*.

5 10/ Procédé de préparation d'une bactérie présentant une résistance aux stress améliorée par rapport à la souche sauvage, caractérisé en ce qu'il consiste à altérer par mutation un gène desdites bactéries, le gène étant impliqué dans le transport d'électron, d'acides aminés, d'oligopeptides, du phosphate, e la réparation de l'ADN, de la stabilité des ARN ou de nouveaux gènes et choisi
10 parmi :

- les gènes de la voie de biosynthèse des GP,
- les gènes du R1.1 (*pstS*), R1.4 (*arl1*), R1.5 (*glnP*), R1.7 (*carB*), R1.8 (*glnP*), R1.14 (*arl2*), R1.16 (*glnP*), R1.17 (*glnQ*), R1.20 (*arl3*), R2.6 (*pstB*), R2.9 (*recN*), R2.11 (*arl4*), R2.15 (*arl5*), R2.17 (*arl7*), R2.20 (*arl8*, *yvbT*), *pstS*, *pnpA* et *trl1*.

15 11/ Procédé d'obtention de bactéries selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'altération consiste à insérer dans le gène visé le plasmide pGh : ISSI, puis, de façon facultative, à exciser ledit plasmide.

20 12/ Procédé d'obtention de bactéries selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'altération du gène consiste à insérer dans le gène visé une séquence d'ADN par recombinaison homologue.

13/ Procédé de fermentation, caractérisé en ce qu'il met en oeuvre, sur le milieu à fermenter, des bactéries selon l'une des revendications 1 à 9.

25 14/ Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que le milieu à fermenter est du lait ou un dérivé du lait.

15/ Utilisation de bactéries selon l'une des revendications 1 à 9, dans des procédés de production et conservation des ferments.

16/ Utilisation de bactéries selon l'une des revendications 1 à 9, dans des procédés de fermentation.

17/ Utilisation des bactéries selon l'une des revendications 1 à 9, dans des procédés de conservation de produits alimentaires.

18/ Utilisation des bactéries selon l'une des revendications 1 à 9, à des fins probiotiques.

1/4

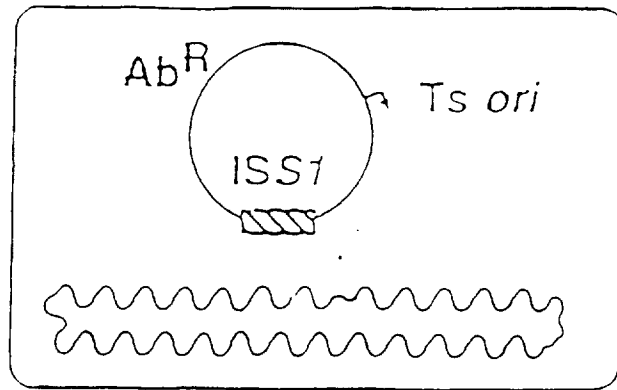


FIG. 1A

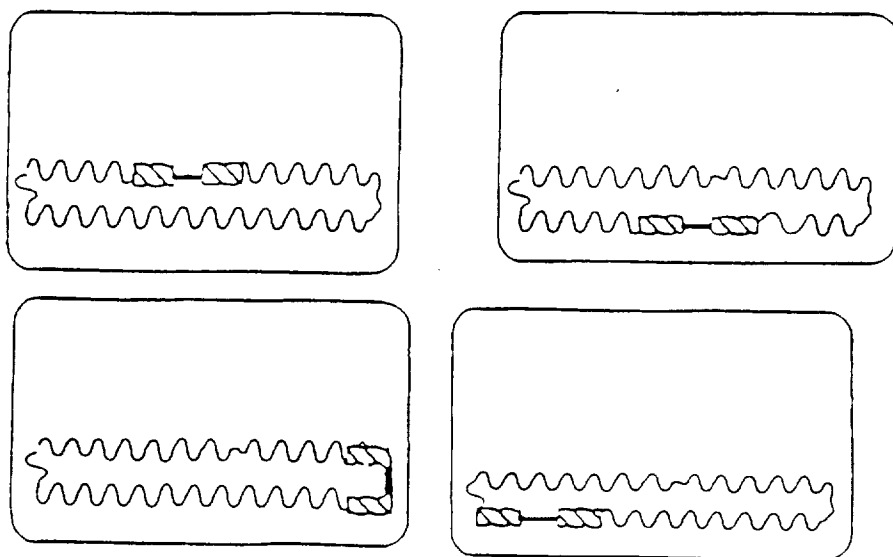


FIG. 1B

2/4

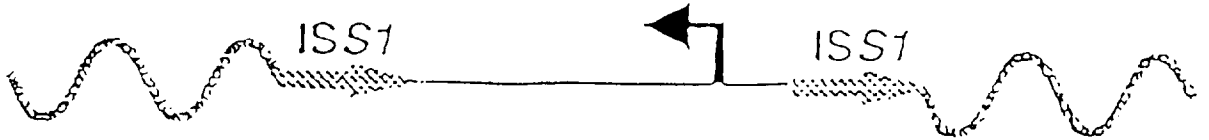


FIG. 2A

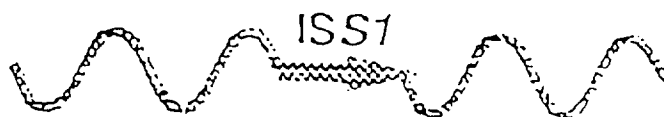
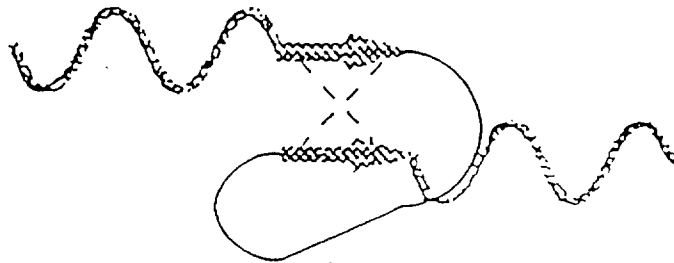


FIG. 2B

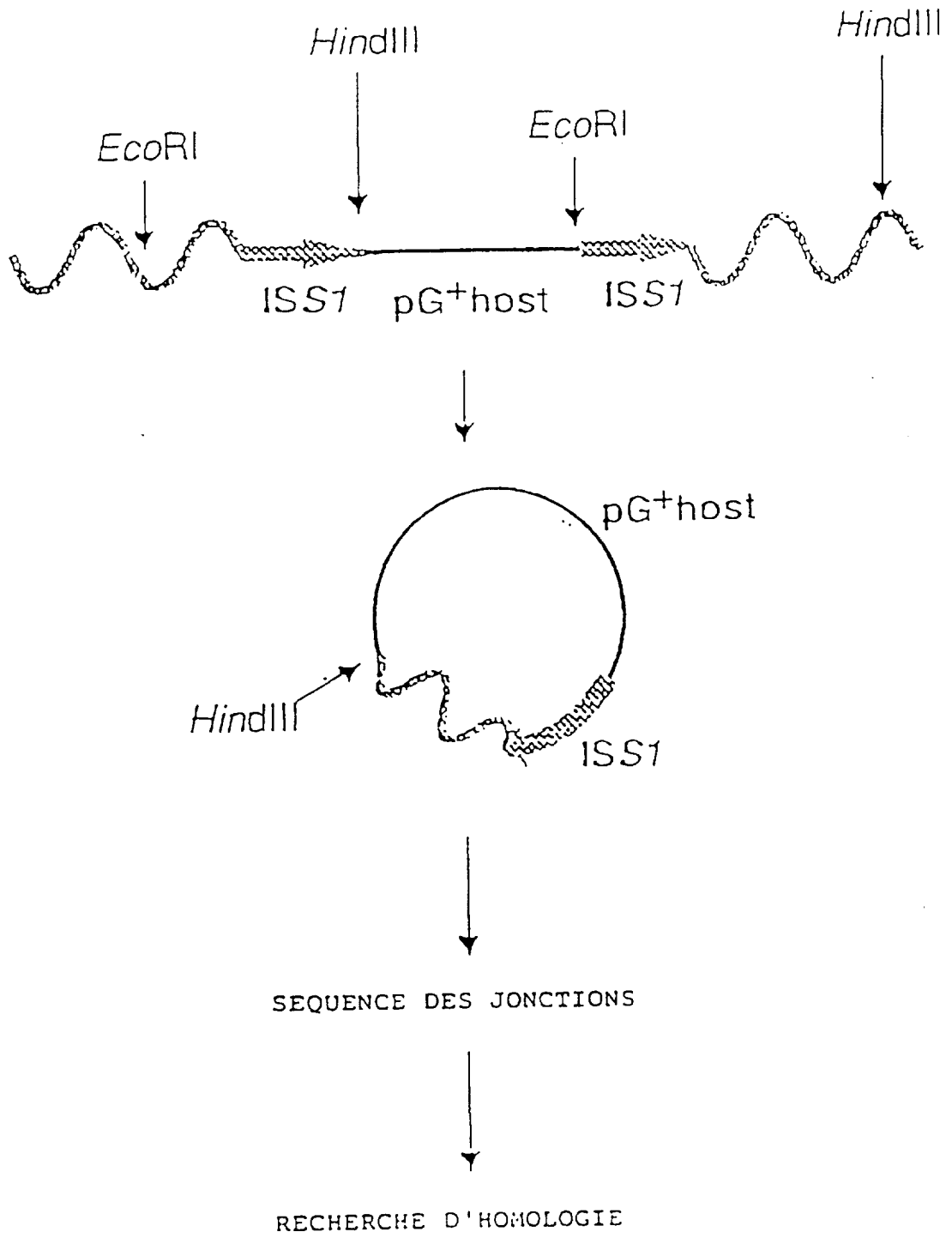


FIG. 3

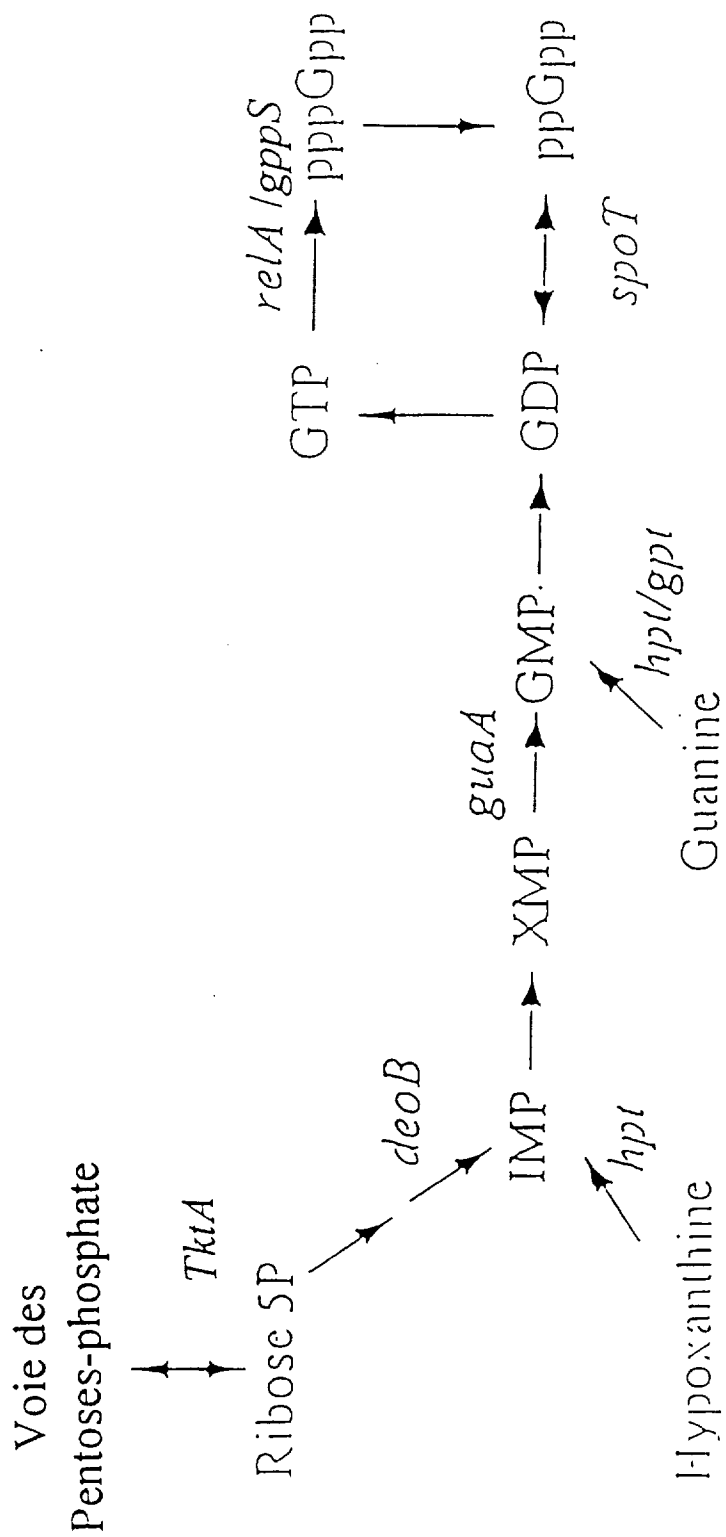


FIG. 4