

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 982**

51 Int. Cl.:

C07K 14/195 (2006.01)

G01N 33/569 (2006.01)

G01N 33/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2011** **E 11306495 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016** **EP 2594580**

54 Título: **Procedimiento para el diagnóstico de infecciones de bacterias Propionibacterium**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.09.2016

73 Titular/es:

DIAXONHIT (100.0%)
63-65 boulevard Masséna
75013 Paris

72 Inventor/es:

ROGÉ, JULIE;
NUYTENS, HÉLÈNE;
MIGNON GODEFROY, KARINE;
THOMAS, DAMIEN y
PINCHOT, VIRGINIE

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 584 982 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para el diagnóstico de infecciones de bacterias *Propionibacterium*

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a un procedimiento de diagnóstico de las infecciones por bacterias *Propionibacterium*. Más concretamente, la invención se refiere a un procedimiento in vitro para determinar si un individuo está infectado por una bacteria del género *Propionibacterium* y comprende: (i) la detección de anticuerpos dirigidos contra al menos una proteína de la secuencia IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8, en una muestra biológica del individuo, y (ii) la deducción, a partir de ello, de que el individuo está infectado por una bacteria del género *Propionibacterium*. La invención se refiere también al kit de diagnóstico de dicha infección.

15 Experiencia técnica

[0002] Las *Propionibacterium spp.* forman parte de la flora normal de la piel y suelen considerarse no patógenas. La mayoría de las publicaciones sobre *Propionibacterium spp.* versan sobre el acné común y las personas sanas (Gehse et al. (1983) Arch. Dermatol. Res. 275(2): 100-104). En este contexto, se ha descrito un procedimiento para detectar el acné por *Propionibacterium* para diagnosticar el acné común (WO03/033515). Sin embargo, pueden causar infecciones importantes, sobre todo después de la implantación de un cuerpo extraño, como una válvula protésica, una lente intraocular, una derivación ventrículo-peritoneal o un implante ortopédico (Jakab et al. (1996) Yale J. Biol. Med. 69(6): 477-482). Más concretamente, según Sperling et al. las *Propionibacterium spp.* son responsables del 16% de las infecciones de prótesis de hombro (Sperling et al. (2001) Clin. Orthop. Relat. Res. 382: 206-216). Según Franta et al., entre un total de 31/282 pacientes (11%) con artroplastias de hombro insatisfactorias, se encontraron cultivos intraoperatorios positivos en 23 durante la cirugía de revisión, siendo los organismos más comunes aislados el *Staphylococcus spp.* coagulasa-negativo y el *P. acnes* (Franta et al. (2007) J. Shoulder Elbow Surg. 16: 555-562). De hecho, la bacteria *P. acnes* se está convirtiendo en un importante patógeno en las infecciones de implantes ortopédicos (Brook et al. (1991) Rev. Infect. Dis. 13:168-172; Lutz et al. (2005) Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 24: 739-744) refiriéndose dolor como síntoma principal. La bacteria *P. acnes* es una bacteria Gram-positiva que se desarrolla en condiciones anaerobias. Esta bacteria forma parte de la flora humana natural y se halla en la piel, el tejido conjuntivo, el oído externo, la cavidad oral, las vías respiratorias altas y, de vez en cuando, el intestino y la vagina. La bacteria *P. acnes* se asocia, en concreto, con el proceso inflamatorio en las lesiones acnéicas. Esta bacteria es también en el origen de infecciones posoperatorias potencialmente graves, sobre todo en caso de presencia de implante. Esta bacteria se asocia, junto con otras bacterias aerobias o anaerobias, con infecciones dentales, periodontitis, conjuntivitis, endoftalmitis, abscesos cerebrales, empiemas, infecciones pulmonares, peritonitis, osteomielitis, artritis séptica y endocarditis, en particular, sobre la prótesis, y meningitis en derivaciones. Estas infecciones ocurren generalmente (70% de los casos) entre pacientes con diabetes con inmunodepresión incipiente, pacientes de cáncer que han sufrido una operación o llevan prótesis o catéteres.

[0003] Se estima que entre un 2%, un 8% y un 12% de las infecciones osteoarticulares son resultado de infecciones de prótesis de cadera, rodilla y hombro (Brook et al. (1991) Rev. Infect. Dis. 13:168 - 172). Otro estudio ha demostrado que un tercio de las artritis con *P. acnes* puede deberse a infecciones en prótesis (Brook et al. (1993) Am. J. Med. 94:21 -28). Los mecanismos de contaminación de la herida quirúrgica son, probablemente, la contaminación por la flora cutánea del paciente o la contaminación transmitida por el aire (paciente o equipo quirúrgico). Podría estar relacionado con una hipotética persistencia en las superficies. Se ha demostrado que un tratamiento insuficiente del aire en la sala de intervenciones es un factor de infección en la sala de operaciones en ortopedia. (Berthelot et al. (2006) Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 27:987 - 990).

[0004] Los síntomas clínicos son rara vez suficientes para determinar la infección. En la gran mayoría de los casos, los pacientes son paucisintomáticos. La regla de oro para diagnosticar las infecciones de prótesis sigue siendo el análisis bacteriológico, que implica el aislamiento y cultivo de las bacterias responsables de la infección en el lugar en cuestión a partir de las muestras correspondientes. El análisis bacteriológico se suele considerar significativo si al menos 2 muestras tomadas durante la cirugía dan positivo en *P. acnes*. También pueden realizarse una aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido o una biopsia con aguja gruesa guiada por imágenes.

[0005] Sin embargo, hay varios inconvenientes asociados al análisis bacteriológico. El cultivo es lento y difícil en condiciones anaerobias, debiendo a menudo transcurrir 48 horas para que aparezcan las colonias. Por lo tanto,

se aconseja guardar los cultivos durante 5 días, a veces estos pueden durar de 15 a 20 días. También suelen encontrarse otras bacterias anaerobias en los cultivos. De hecho, la especificidad es a menudo insuficiente, ya que los microorganismos contaminantes se pueden aislar, haciendo más difícil diagnosticar las infecciones por *P. acnes*. La dificultad del diagnóstico en el caso de infecciones polimicrobianas radica en el hecho de que es necesario recurrir a diversos medios selectivos. Además, la bacteria *P. acnes* es un contaminante habitual en hemocultivos.

[0006] De acuerdo con diversos estudios (Brook et al. (1991) Rev. Infect. Dis. 13:168-172; Lutz et al. (2005) Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 24: 739-744), los casos de contaminación pueden ir del 17% al 88%, lo que aumenta el riesgo de aparición de resultados falsos positivos. Así pues, deben tenerse en cuenta, además de los datos clínicos, el número de cultivos positivos y los resultados del examen directo del paciente para diagnosticar la infección por *P. acnes*. La probabilidad de infección aumenta con el número de muestras positivas.

Actualmente no hay otros procedimientos para establecer el diagnóstico de la infección de prótesis por *P. acnes*. Por lo tanto, la presente invención propone una técnica alternativa para el diagnóstico de las infecciones por *P. acnes*. Un enfoque serológico basado en los anticuerpos anti-*P. acnes* podría superar los inconvenientes del análisis bacteriológico.

Resumen de la invención

[0007] La presente invención surgió de la identificación inesperada por parte de sus inventores del hecho de que las proteínas 26C4, 26F5, 15C2 y 26D6 de *P. acnes* (representadas respectivamente por el IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8) permiten la detección eficiente de anticuerpos del género *Propionibacterium* en muestras biológicas.

[0008] La presente memoria describe un procedimiento, más concretamente, un procedimiento in vitro, para determinar si un individuo está infectado por una bacteria del género *Propionibacterium*, preferentemente del grupo formado por las bacterias *P. acnes*, *P. avidum*, *P. granulosum* and *P. propionicum*:

- La detección de anticuerpos dirigidos contra al menos una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8 en una muestra biológica del individuo, y

- Deducir de ello que el individuo está infectado por una bacteria del género *Propionibacterium*, preferentemente del grupo formado por las bacterias *P. acnes*, *P. avidum*, *P. granulosum* and *P. propionicum*

[0009] De acuerdo con dicho procedimiento, cuando se detectan anticuerpos dirigidos contra al menos una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8 en una muestra biológica de un individuo, dicho individuo está infectado por una bacteria del género *Propionibacterium*. Por el contrario, si no se detectan anticuerpos dirigidos contra al menos una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8 en una muestra biológica de un individuo, dicho individuo no está infectado por una bacteria del género *Propionibacterium*.

[0010] En consecuencia y de acuerdo con dicho procedimiento, cuando una persona está infectada por una bacteria del género *Propionibacterium*, los anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende una secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2 se pueden detectar en una muestra biológica de dicho individuo. Típicamente, la detección de anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2 y los anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, o la detección de anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2 y los anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6, o la detección de anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2 y los anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8, o la detección de anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4 y los anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6, o la detección de anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4 y los anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6, o la detección de anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4 y los anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8.

que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 8, o la detección de anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 6 y los anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 8 puede ser suficiente para deducir que un individuo está infectado por una bacteria del género *Propionibacterium*. La detección de anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 2 y de anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 4 y de anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 6, o la detección de anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 4 y de anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 6 y de anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 8, o la detección de anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 2 y de anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 6 y de anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 8 puede ser suficiente para deducir que un individuo está infectado por una bacteria del género *Propionibacterium*. Del mismo modo, la detección de anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 2 y de anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 4 y de anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 6 y de anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 8 puede ser suficiente para deducir que un individuo está infectado por una bacteria del género *Propionibacterium*.

[0011] Preferentemente, dicha detección de anticuerpos dirigidos contra al menos una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 8, en una muestra biológica del individuo comprende poner en contacto la muestra biológica con:

(i) al menos una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 8; y / o,

(ii) al menos una proteína homóloga que comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos un 90% de identidad con una secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 8; y / o,

(iii) al menos un fragmento de dicha proteína definida en (i) o la proteína homóloga definida en (ii);

siempre que la proteína homóloga definida en (ii) o el fragmento definido en (iii) se puedan unir por al menos un anticuerpo dirigido contra una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 8.

[0012] Preferentemente, el fragmento definido en (iii) puede comprender de 4 a 200 aminoácidos contiguos de la proteína definida en (i) y / o de la proteína homóloga definida en (ii).

[0013] Según el caso, una secuencia de proteína que comprende o consiste en una secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 2, o una proteína homóloga que comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos un 90% de identidad con una secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 2 o un fragmento de la proteína o la proteína homóloga que se pueda utilizar para la detección de anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende una secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 2. Dicho procedimiento es aplicable a mutatis mutandis para el IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 6 e IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 8.

[0014] La presente memoria descriptiva también se refiere al uso de:

(i) al menos una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 8; y / o

(ii) al menos una proteína homóloga que comprende una secuencia que tiene al menos un 90% de identidad con una secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º 4, IDENTIFICADOR

DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8; y / o

(iii) al menos un fragmento de la proteína definida en (i) o la proteína homóloga definida en (ii);

5 siempre que la proteína homóloga definida en (ii) o que el fragmento definido en (iii) se pueda unir por al menos un anticuerpo dirigido contra una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8,

10 para el diagnóstico in vitro de la infección con una bacteria del género *Propionibacterium*.

[0015] Preferentemente, el fragmento definido en (iii) puede comprender de 4 a 200 aminoácidos contiguos de la proteína definida en (i) y / o de la proteína homóloga definida en (ii).

15 **[0016]** La presente memoria también se refiere a un kit para el diagnóstico de una infección por una bacteria del género *Propionibacterium*, preferentemente, seleccionada del grupo que consiste en *P. acnes*, *P. avidum*, *P. granulosum* y *P. propionicum*, que comprende antígenos que pueden unirse por anticuerpos dirigidos contra al menos dos proteínas seleccionadas de entre el grupo que consta del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 e IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8

donde dichos antígenos son:

(i) al menos una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8; y / o

(ii) al menos una proteína homóloga que comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos un 90% de identidad con una secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8; y / o

(iii) al menos un fragmento de la proteína definida en (i) o la proteína homóloga definida en (ii);

siempre que la proteína homóloga definida en (ii) o que el fragmento definido en (iii) se pueda unir por al menos un anticuerpo dirigido contra una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8

[0017] Preferentemente, el fragmento definido en (iii) puede comprender de 4 a 200 aminoácidos contiguos de la proteína definida en (i) y / o de la proteína homóloga definida en (ii).

[0018] La memoria también proporciona un kit para el diagnóstico si una persona está infectada por una bacteria *Staphylococcus*. De hecho, de preferencia, dicho kit comprende además:

(i) al menos una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 32, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 34, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 36, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 38, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 40, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 42 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 44 y / o,

(ii) al menos una proteína homóloga que comprende una secuencia que tiene al menos un 90% de identidad con una secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 32, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 34, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 36, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 38, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 40, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 42 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 44 y / o,

(iii) al menos un fragmento de la proteína definida en (i) o la proteína homóloga definida en (ii);

siempre que la proteína homóloga definida en (ii) o que el fragmento definido en (iii) se pueda unir por al menos un anticuerpo dirigido contra una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 32, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 34, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 36, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 38, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 40, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 42 e

IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 44.

[0019] De acuerdo con dicho procedimiento, las proteínas 2B6, 7B3, 5G1, 2D6B1, 4A1, 9F2 y 6H4 de *Staphylococcus* (representadas respectivamente por el IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 32, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 34, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 36, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 38, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 40, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 42 e IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 44) se proporcionan para la detección eficiente de anti-estafilococos, anticuerpos en muestras biológicas.

[0020] La memoria también proporciona un kit para el diagnóstico si una persona está infectada por una bacteria seleccionada del grupo que consta del género *Streptococcus*, *Enterococcus* y *Peptostreptococcus*. De hecho, también preferentemente, dicho kit comprende además:

(i) al menos una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 46, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 48, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 50 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 52; y / o,

(ii) al menos una proteína homóloga que comprende una secuencia que tiene al menos un 90% de identidad con una secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 46, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 48, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 50 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 52; y / o,

(iii) al menos un fragmento de la proteína definida en (i) o la proteína homóloga definida en (ii);

siempre que la proteína homóloga definida en (ii) o que el fragmento definido en (iii) se pueda unir por al menos un anticuerpo dirigido contra una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 46, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 48, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 50 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 52.

[0021] De acuerdo con dicho procedimiento, las proteínas 25D6, 25D3, 25H3 y 25C6 de *S. agalactiae* (representadas respectivamente por el IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 46, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 48, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 50 e IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 52) permiten la detección eficiente de anticuerpos de anti-estreptococos, anti-enterococos y anti-peptostreptococos en muestras biológicas.

[0022] La memoria también proporciona un kit para el diagnóstico si una persona está infectada por una bacteria gram negativa. De hecho, también preferentemente, dicho kit comprende además:

(i) al menos una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 54 o del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 56; y / o,

(ii) al menos una proteína homóloga que comprende una secuencia que tiene al menos un 90% de identidad con una secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 54 o del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 56; y / o,

(iii) al menos un fragmento de la proteína definida en (i) o la proteína homóloga definida en (ii);

siempre que la proteína homóloga definida en (ii) o que el fragmento definido en (iii) se pueda unir por al menos un anticuerpo dirigido contra una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 54 o del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 56.

[0023] De acuerdo con dicho kit, las proteínas 14D3 de *Chlamydia pneumoniae* y 2E1 de *Legionella pneumophila* (representadas respectivamente por el IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 54 e IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 56) permiten la detección eficiente de anticuerpos de bacterias anti-gram negativas en muestras biológicas.

[0024] La presente memoria descriptiva también se refiere a un procedimiento in vitro, para determinar si una persona está infectada por una bacteria del género *Propionibacterium*, preferentemente, seleccionada del grupo que consiste en *P. acnes*, *P. avidum*, *P. granulosum* y *P. propionicum*, que comprende:

- Poner en contacto al menos un ligando de captura específica de al menos una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE

SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8, con una muestra biológica del individuo;

- Determinar si dicha proteína se une a los ligandos de captura específicos;

- 5 - Deducir de ello que el individuo está infectado por una bacteria del género *Propionibacterium*, preferentemente seleccionada del grupo que consiste en *P. acnes*, *P. avidum*, *P. granulosum* y *P. propionicum*.

[0025] En un aspecto, el procedimiento anteriormente definido comprende poner en contacto ligandos de captura específica de al menos dos proteínas que comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste en el
10 IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 e IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8.

[0026] La presente memoria también se refiere al uso, en particular el uso in vitro, de uno o más ligandos de captura específicos, en particular un anticuerpo, dirigido contra una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR
15 DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8 para determinar si un individuo está infectado por una bacteria del género *Propionibacterium*, preferentemente, seleccionada del grupo que consiste en *P. acnes*, *P. avidum*, *P. granulosum* y *P. propionicum*. En otras palabras, la presente invención también se refiere a un procedimiento para el diagnóstico in vitro de una infección por una bacteria del género *Propionibacterium*, preferentemente, seleccionado del grupo que
20 consiste en *P. acnes*, *P. avidum*, *P. granulosum* y *P. propionicum* en un individuo, en el que se detecta la presencia de al menos un antígeno de la bacteria mencionada anteriormente en una muestra biológica de la persona utilizando uno o más ligandos de captura de, en particular, uno o más anticuerpos, dirigido contra una o más proteínas que comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en el IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 e IDENTIFICADOR DE
25 SECUENCIA N.º: 8.

[0027] La presente memoria se refiere también a un kit antigénico para el diagnóstico de una infección por una bacteria del género *Propionibacterium*, preferentemente, seleccionado del grupo que consiste en *P. acnes*, *P. avidum*, *P. granulosum* y *P. propionicum*, que comprende uno o más ligandos de captura, en particular un
30 anticuerpo, dirigido contra una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8.

[0028] La presente invención es como se define en las reivindicaciones.

35 Descripción detallada de la invención

[0029] Tal como se pretende en el presente documento, las expresiones "*Propionibacterium*" o "*P.*", como en *P. acnes*, *P. avidum*, *P. granulosum* o *P. propionicum*, se refiere a una bacteria o bacterias del género
40 *Propionibacterium*. Preferentemente, el *Propionibacterium* de la invención es *P. acnes*, *P. avidum*, *P. granulosum* o *P. propionicum*.

[0030] Tal como se pretende en el presente documento, la expresión "infectado" o "infección" se refiere a los individuos portadores de una bacteria del género *Propionibacterium* como se definió anteriormente.
45 Preferentemente, los individuos infectados presentan uno o varios lugares donde se produce la multiplicación de la bacteria. Las infecciones por una bacteria del género *Propionibacterium* pueden ocurrir como consecuencia del contacto de los tejidos internos con un material extraño contaminada por una bacteria del género *Propionibacterium*, en particular en un entorno hospitalario. En consecuencia, como se pretende en el presente documento, la infección se presenta preferentemente de la implantación de un material protésico en el individuo, como una articulación
50 protésica, en particular seleccionado del grupo que consiste en una articulación de rodilla, una articulación del hombro y una articulación de cadera.

[0031] En consecuencia, como se pretende en el presente documento, el procedimiento de acuerdo con la invención se implementa con el fin de determinar si un individuo sufre una infección por una bacteria del género
55 *Propionibacterium*, la infección mencionada se selecciona entre una infección en la prótesis (en particular prótesis articular), una infección osteo-articular, una infección post-operatoria (en particular, durante la instalación de un material extraño como una prótesis), una infección dental, un parodontitis, una conjuntivitis, una endoftalmitis, un absceso cerebral, un empiema bajo-dural, una infección pulmonar, una peritonitis, una osteomielitis, una artritis séptica, una endocarditis (en particular, en la prótesis) y una meningitis (en particular, en las derivaciones).

[0032] Preferentemente, el procedimiento de acuerdo con la invención está especialmente designado a las infecciones de prótesis, pero no a las infecciones locales, tales como infecciones de la piel. El individuo puede ser, además, un diabético y / o presentar inmunodepresión y / o padecer cáncer y / o llevar un material protésico o un catéter. Preferentemente, el individuo presenta una articulación protésica seleccionada del grupo que consiste en una articulación de rodilla, una articulación de hombro y una articulación de cadera. De acuerdo con la invención, dicha junta protésica puede estar infectada por dicha bacteria del género *Propionibacterium*.

[0033] Tal como se pretende en el presente documento, la expresión "muestra biológica" incluye tanto las muestras tal y como se tomaron como las muestras que han sido sometidas a diversos tratamientos después del muestreo, en particular para que sean adecuadas para el uso en los procesos y procedimientos de acuerdo con la memoria. La "muestra biológica" de acuerdo con la memoria puede ser de cualquier tipo que pueda contener anticuerpos. Sin embargo, se prefiere que la muestra biológica se seleccione del grupo que consiste en sangre, suero, plasma, tejido linfático asociado a la mucosa (MALT), líquido cefalorraquídeo, líquido articular, líquido pleural, saliva y orina.

[0034] Tal como se pretende en el presente documento, la expresión "determinar si un individuo está infectado por una bacteria del género *Propionibacterium*" incluye el establecimiento de un diagnóstico o de un diagnóstico de una infección por una bacteria del género *Propionibacterium* en un individuo. También incluye el seguimiento de las personas que han sufrido una operación quirúrgica para implantar, limpiar o sustituir la prótesis. Se comprende además seguir la evolución de la infección por una bacteria del género *Propionibacterium*, en particular en el marco de un tratamiento terapéutico. De acuerdo con ello, se prefiere que el individuo esté a tratamiento con antibióticos.

[0035] Determinación de si los anticuerpos dirigidos contra una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8, están presentes en una muestra biológica del individuo se puede llevar a cabo por diversos procedimientos bien conocidos para un experto en la técnica. Sin embargo, la determinación de si los anticuerpos dirigidos contra una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8, están presentes en una muestra biológica del individuo comprende:

- poner la muestra biológica en contacto con:

(i) al menos una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8; o

(ii) al menos una proteína homóloga que comprende una secuencia que tiene al menos un 90% de identidad con una secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8; o

(iii) al menos un fragmento de dicha proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8 o de dicha proteína homóloga;

siempre que la proteína homóloga definida en (ii) o que el fragmento definido en (iii) se pueda unir por al menos un anticuerpo dirigido contra una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8;

- detectando anticuerpos, preferentemente IgG, unidos a al menos una proteína de la secuencia IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8, a dicha proteína homóloga o al menos a un fragmento.

[0036] Preferentemente, el fragmento definido en (iii) puede comprender de 4 a 200 aminoácidos contiguos de la proteína definida en (i) y / o de la proteína homóloga definida en (ii).

[0037] La proteína que comprende o que consiste en una secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8; la proteína homóloga a la misma, o los fragmentos de la misma, se pueden presentar como

5 cadenas polipeptídicas resultantes de la polimerización in vivo, ex vivo o in vitro de los aminoácidos seleccionados de entre los 20 aminoácidos naturales, o como cadenas de polipéptidos modificados. Tal como se pretende en la presente memoria, la polimerización in vivo o ex vivo de polimerización abarca en particular la producción por conversión in vitro o mediante síntesis química. La modificación del polipéptido puede resultar de la utilización de aminoácidos no naturales durante la polimerización in vivo, ex vivo o in vitro de la cadena de polipéptidos y de las modificaciones post-polimerización. El polipéptido se puede modificar una o varias veces con modificaciones idénticas o diferentes. Las modificaciones pueden estar en cualquier lugar en la cadena de polipéptido y, en particular, en el esqueleto del péptido, en los grupos laterales de aminoácidos o en las extremidades N-terminales o C-terminales de la cadena polipeptídica. La modificación abarca especialmente la acilación, en particular, la acetilación, la palmitoilación, la gliptación, la prenilación y la miristoilación, la ADP-ribosilación, la amidación, la unión covalente de un lípido, tales como fosfatidilinositol, flavina, un grupo hemo o un agente reticulador nucleótido, covalente o no covalente, ciclación, la reducción y la oxidación puente disulfuro, la metilación y desmetilación, la formación de piroglutamato, la formilación, la gamma-carboxilación, la glicosilación, la hidroxilación, la yodación, la fosforilación, la selenoilación, la sulfatación, la racemización, la adición de amino-ácidos, tales como la arginilación, o de polipéptidos, tales como la ubiquitinilación (Proteins structure and molecular properties, 2ª ed, T. E. Creighton, W. H. Freeman and Company, New York (1993) and Wold, F., Posttranslational Protein Modifications: Prospects and Prospective customers, pgs 1 - 12 in Covalent posttranslational modification of proteins, B. C. Johnson, ED., Press Academy, New York (1983); Seifter et al. (1990) Meth. Enzymol. 182: 626-646 and Rattan et al. (1992) Protein Synthesis: Posttranslational Modifications and Aging, Ann. NR. Y. Acad. Sci. 663: 48-62).

20 **[0038]** Además, en la que se obtienen por medio de recombinación, la cadena de polipéptido que comprende o que consiste en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en el IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 e IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8, la proteína homóloga de la misma y los fragmentos de la misma, también pueden comprender 25 secuencias útiles para la purificación de proteínas (llamadas etiquetas de purificación), como las etiquetas de polihistidina y, opcionalmente, una secuencia que permite la escisión de estas etiquetas, tales como puntos de escisión de la proteasa.

[0039] Preferentemente, la proteína de secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8, comprende 350, 400, 500 o 1000 amino-ácidos como máximo. Más preferentemente, las proteínas que comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste en el IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 e IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8, consisten, respectivamente, en el IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 21, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 22, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 23 e IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 24. Preferentemente, las proteínas que comprenden o consisten en el IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 e IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8 se codifican, respectivamente, 40 mediante ácidos nucleicos que comprenden o consisten en el IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 1, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 3, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 5 e IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 7.

[0040] El porcentaje de identidad de acuerdo con la memoria se puede calcular por procedimientos bien conocidos 45 para un experto en la técnica. El porcentaje de identidad se puede calcular mediante la realización de un alineamiento global de parejas basado en el algoritmo de alineación de Needleman-Wunsch para encontrar la alineación óptima (incluidos los huecos) de dos secuencias a lo largo de toda su longitud, por ejemplo, utilizando la matriz Needle y la matriz BLOSUM62 con una penalización por apertura del hueco de 10 y una penalización por extensión del hueco de 0,5. El término "proteína homóloga" significa una proteína que tiene un porcentaje de 50 identidad con las proteínas que comprenden una secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8 de acuerdo con la memoria descriptiva.

[0041] Preferentemente, el porcentaje de identidad se refiere al número de aminoácidos idénticos obtenidos para 55 un alineamiento óptimo emparejado (es decir, la alineación maximiza el número de aminoácidos idénticos) de la secuencia de una proteína homóloga a una secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8, dividido por el número total de aminoácidos en el IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE

SECUENCIA N.º: 8. La alineación se puede realizar manualmente o utilizando programas informáticos tales como el programa EMBOSS-Needle (Needleman and Wunsch (1970) J. Mol Biol. 48:443 - 453). Preferentemente, el porcentaje de identidad de acuerdo con la memoria es de al menos el 90%, preferentemente de al menos el 95%, e incluso más preferentemente de al menos el 97%. Preferentemente, el fragmento contiene un epítipo. El fragmento más pequeño que puede ser reconocido por un anticuerpo puede tener 4 a 5 aminoácidos contiguos. En consecuencia, de acuerdo con la memoria un "fragmento" puede tener 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 aminoácidos contiguos. Preferentemente, dicho fragmento puede comprender de 22 a 200 aminoácidos contiguos, más preferentemente de 25 a 150 aminoácidos contiguos, y más preferentemente de 30 a 100 aminoácidos contiguos. Preferentemente, el "fragmento" también puede comprender de 35 a 80 aminoácidos contiguos, más preferentemente de 40 a 75 aminoácidos contiguos, a lo sumo, y más preferentemente de 45 a 70 aminoácidos contiguos como máximo. Preferentemente, el "fragmento" de acuerdo con la memoria consiste en una porción del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8, o de una porción de las secuencias de que presenta al menos un 85%, más preferentemente al menos un 90%, y más preferentemente al menos un 95% del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 e IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8 como máximo.

[0042] Tal como se pretende en el presente documento, la proteína homóloga tal y como se define anteriormente y al menos un fragmento de la misma tal y como se define anteriormente pueden estar unidos por al menos un anticuerpo dirigido contra una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8. En otras palabras, la proteína homóloga tal y como se define anteriormente y al menos un fragmento de esta tal y como se define anteriormente comprende al menos uno de los epítopos de una proteína que consiste en el IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 e IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8. De acuerdo con ello, la proteína homóloga tal y como se define anteriormente y al menos un fragmento de esta tal y como se define anteriormente comprenden al menos uno de los epítopos de una proteína que comprende el IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8. De acuerdo con ello, la proteína homóloga tal y como se define anteriormente y al menos un fragmento de esta tal y como se define anteriormente, deben ser preferentemente tales que proporcionen al menos el 70%, más preferentemente al menos el 80% y más preferentemente al menos el 90% de la sensibilidad proporcionada por la proteína que comprende o que consiste en el IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8, medida en las mismas condiciones.

[0043] Tal como se pretende en el presente documento, el término "sensibilidad" se define como el porcentaje de personas infectadas por una bacteria del género *Propionibacterium*, cuyas muestras biológicas, tales como muestras de suero, se determina que contienen anticuerpos dirigidos contra una proteína que comprende o que consiste en una secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8, detectable de acuerdo con la memoria. La determinación de la sensibilidad proporcionada por un antígeno se puede llevar a cabo de acuerdo con diversos procedimientos bien conocidos para un experto en la técnica y, en particular, como se ilustra en el siguiente ejemplo 1. Preferentemente, los anticuerpos detectados en las muestras biológicas de acuerdo con la invención son IgG.

[0044] Además, como resultará claro para un experto en la técnica, "un anticuerpo dirigido contra al menos una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8 significa cualquier anticuerpo de la persona capaz de reconocer una proteína que consiste en una secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8, es decir, un anticuerpo específico de esta proteína, pero que también puede reconocer:

- Una proteína mayor de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8; o una proteína homóloga que comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos un 90% de identidad con una secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8;

- Un fragmento de al menos 4 aminoácidos contiguos, preferentemente al menos 5 aminoácidos contiguos, también preferentemente de 6 a 200 aminoácidos contiguos de la proteína homóloga o de una proteína que comprende o consiste en una secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8. Preferentemente, el fragmento
5 definido en (iii) puede comprender de 4 a 200 aminoácidos contiguos de la proteína definida en (i) y / o de la proteína homóloga definida en (ii).

[0045] Proporcionar la detección de anticuerpos dirigidos contra una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE
10 SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8, en las muestras biológicas, o la detección de antígeno de una bacteria del género *Propionibacterium*, seleccionada preferentemente del grupo que consiste en *P. acnes*, *P. avidum*, *P. granulosum* y *P. propionicum* usando un ligando de captura, tal como un anticuerpo, dirigido, preferentemente dirigido específicamente, contra una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o
15 IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8, lo puede implementar fácilmente un experto en la técnica.

[0046] Estando la detección del anticuerpo dirigido contra una proteína que comprende o que consiste en una secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8, en las muestras biológicas, se puede llevar a
20 cabo con la asistencia (i) de al menos una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8; o (ii) de al menos una proteína homóloga que comprende o que consiste en una secuencia que tiene al menos una identidad del 90% con una secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE
25 SECUENCIA N.º: 8; o (iii) de al menos un fragmento de la proteína definida en (i) o la proteína homóloga definida en (ii), preferentemente, el fragmento comprende al menos 4 aminoácidos contiguos de la proteína definida en (i) o la proteína homóloga definida en (ii).

[0047] Preferentemente, dicho fragmento definido en (iii) puede comprender de 5 a 200 aminoácidos contiguos de la proteína definida en (i) y / o de la proteína homóloga definida en (ii).
30

[0048] Además, como resultará claro para un experto en la técnica, los "anticuerpos dirigidos contra al menos dos proteínas seleccionadas del grupo que consiste en el IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 e IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8
35 significa anticuerpos del individuo capaz de reconocer una primera secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8 y los anticuerpos de la persona capaz de reconocer una segunda secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8.
40

[0049] Además, preferentemente, en el procedimiento serológico definido antes definido, los anticuerpos de detección pueden llevarse a cabo con ligandos de detección específicos de los anticuerpos.

[0050] Tal como se pretende en el presente documento, un "ligando" es un compuesto susceptible de unirse específicamente a un blanco, como un anticuerpo o un antígeno. El ligando puede ser de cualquier tipo, pero preferentemente, es un anticuerpo, un aptámero o un péptido obtenido mediante presentación de fagos. Para determinar si los anticuerpos o antígenos se fijan mediante un ligando de captura se puede usar una detección de ligando, que puede ser específica de anticuerpos o antígenos fijos, o de los ligandos de captura.
45

[0051] Los procedimientos llamados de ligandos de captura y ligandos de detección son bien conocidos para un experto en la técnica, y pueden llevarse a cabo de acuerdo con diversos formatos bien conocidos, en fase sólida u homogénea, una o dos etapas, utilizando un procedimiento de sándwich o por competencia. Preferentemente, el ligando de captura se inmoviliza sobre una fase sólida, como las paredes de un pocillo de una placa de microtitulación o de bolas paramagnéticas.
50

[0052] Tal y como se pretende en el presente documento, un "antígeno" se refiere a cualquier sustancia que provoca una respuesta inmune en un animal, incluyendo un ser humano, tras su administración. Un antígeno se refiere también a una sustancia que es un ligando de un anticuerpo al que se une. El término "epítipo", tal y como se usa en este documento significa la parte del antígeno que interactúa con un anticuerpo. Cuando el antígeno es una
55

proteína, dicha porción puede ser una secuencia específica de aminoácidos, una secuencia de aminoácidos modificada, o una estructura secundaria o terciaria de la proteína.

[0053] Un "anticuerpo" tal y como se pretende en el presente documento se refiere a los anticuerpos que pertenecen a cualquiera de las especies, tales como la especie humana, el ratón, la rata, el conejo, la cabra o los camélidos. El anticuerpo también puede ser un anticuerpo quimérico, es decir, un anticuerpo que comprende partes procedentes originariamente de diferentes especies. Los anticuerpos quiméricos preferidos son los llamados anticuerpos "humanizados", donde las partes constantes (CH y CL) son de origen humano y las partes variables (VH y VL) son de otra especie, tales como por ejemplo el ratón. El anticuerpo en el contexto de la invención puede ser producido por cualquier procedimiento conocido por un experto en la técnica, tal como por ejemplo mediante la inmunización de animales, o por procedimientos recombinantes o sintéticos. Además, un "anticuerpo" en el contexto de la invención también abarca fragmentos de anticuerpos que comprenden al menos uno de los paratopos de dicho anticuerpo, tales como fragmentos Fab, F(ab')₂ scFv, así como anticuerpos de camélidos de cadena única. El anticuerpo en el contexto de la invención puede ser un anticuerpo policlonal, en particular un anticuerpo policlonal mono-específico, o un anticuerpo monoclonal.

[0054] Los "aptámeros" son bien conocidos por el experto en la técnica. Los aptámeros son compuestos de un nucleótido, en particular, un ribonucleótido o desoxirribonucleótido, o de una naturaleza peptídica capaz de unirse específicamente a una diana, en particular una diana de proteína. Los aptámeros de naturaleza peptídica y la producción de los mismos se describen, en particular en Ellington et al. (1990) Nature 346:818-822 and Bock et al. (1992) Nature 355:564-566. Los aptámeros de naturaleza peptídica y la producción de los mismos se describen, en particular, en Hoppe-Seyler et al. (2000) J. Mol Med. 78:426-430.

[0055] La "visualización de fagos" denota una técnica para la selección de ligandos de polipéptido expresada en la cápside de un bacteriófago y codificados mediante una secuencia de ácido nucleico insertada en el gen de la cápside de codificación. Este procedimiento es bien conocido por el experto en la técnica y se describe, en particular, en Scott y Smith (1990) Science 249:386-390 y Marks et al. (1991) J. Mol. Biol. 222:581-597. Preferentemente, el polipéptido obtenible mediante visualización de fagos es un polipéptido de tipo scFv (fragmento variable de cadena única). Esta técnica se describe, en particular, en Winter et al. (1994) Annu. Rev. Immunol. 12:433-455.

[0056] El término "específico", cuando se refiere al reconocimiento de un ligando o a la unión de un ligando a una primera diana, tal como un antígeno o un anticuerpo, significa que el ligando interactúa con el primer objetivo sin interactuar sustancialmente con otro objetivo que no hace que se parezca estructuralmente a la primera diana, por ejemplo, el ligando. Preferentemente, el anticuerpo dirigido contra un polipéptido de secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 e IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8 no se une a un polipéptido que tenga menos del 85%, preferentemente del 90%, de identidad de secuencia con el IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 e IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8, según sea oportuno.

[0057] Tal y como se define en el presente documento, el término "se une específicamente" o términos similares, cuando se utilicen en el contexto de la unión de un anticuerpo a un epítipo diana, se referirán a un anticuerpo con una especificidad para el epítipo diana (a diferencia de otros epítipos). La especificidad no tiene que ser del 100%. En una realización, la especificidad es de aproximadamente un 75% o mayor (es decir, 75% de especificidad para el epítipo). Esto significa que alrededor del 75% de los anticuerpos que se unen a un epítipo se unirá al epítipo diana y aproximadamente el 25% de los anticuerpos se unirán de manera no específica. En otra realización, la especificidad es de aproximadamente el 90% o mayor.

[0058] En el procedimiento anteriormente definido, la determinación de si los ligandos de captura están unidos respectivamente a un antígeno puede llevarse a cabo mediante el uso de un ligando de detección que sea específico de dicho antígeno pero que, preferentemente, se una a dicho antígeno por reconocimiento de otro sitio de unión (es decir, el epítipo) distinto del sitio de reconocimiento de dicho ligando de captura.

[0059] Preferentemente, el "ligando de detección" en el contexto de la invención significará moléculas de marcado o etiquetado para detectar el ligando. El término "marcado" o "etiquetado" se refiere tanto a un marcaje directo como a un marcaje indirecto (por ejemplo, por medio de otros ligandos marcados a su vez, o el uso de reactivos de un "par de afinidad" etiquetado, como por ejemplo pero no exclusivamente, el par etiquetado avidina-biotina, etc.). Preferentemente, el marcador es un radioisótopo, una enzima o un fluoróforo.

[0060] Como resultará evidente para un experto en la técnica, en el procedimiento definido anteriormente, la proteína de secuencia de IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8, la proteína homóloga o el fragmento se pueden utilizar como **antígeno de captura**.

5

[0061] Los procedimientos que utilizan antígenos de captura o ligandos y ligandos de detección son bien conocidos para un experto en la técnica y pueden llevarse a cabo de acuerdo con diversos formatos bien conocidos, por ejemplo, en fase sólida u homogénea, en una o dos etapas, por un procedimiento sándwich o por un procedimiento competitivo.

10

[0062] Preferentemente, el antígeno de captura o ligando se inmovilizará sobre una fase sólida. A modo de ejemplos de fase sólida no limitativos, podrían utilizarse microplacas, concretamente, microplacas de poliestireno, opcionalmente perlas o partículas sólidas paramagnéticas, o incluso tubos de ensayo de poliestireno o polipropileno, vidrio, plástico o fragmentos de silicio, etc.

15

[0063] A pesar de tener significados distintos, los términos que comprendan '**que contiene**', y '**que consta de**' se utilizaron de manera intercambiable en la descripción de la invención, pudiendo sustituirse mutuamente.

20

[0064] La invención se describirá además teniendo en cuenta los siguientes ejemplos.

Resumen de las secuencias descritas en el presente documento:

Descripción de la secuencia	IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º:
Secuencia de nucleótidos 26C4	1
Secuencia de proteínas 26C4	2
Secuencia de nucleótidos 26F5	3
Secuencia de proteínas 26F5	4
Secuencia de nucleótidos 15C2	5
Secuencia de proteínas 15C2	6
Secuencia de nucleótidos 26D6	7
Secuencia de la proteína 26D6	8
Secuencia de nucleótidos 26E6	9
Secuencia de la proteína 26E6	10
Secuencia de nucleótidos 26D4	11
Secuencia de la proteína 26D4	12
Secuencia de nucleótidos 19F4	13
Secuencia de la proteína 19F4	14
Secuencia de nucleótidos 18D4	15
Secuencia de la proteína 18D4	16
Secuencia de nucleótidos 14C4	17
Secuencia de la proteína 14C4	18
Secuencia de nucleótidos 17B6	19
Secuencia de la proteína 17B6	20
26C4 + Su secuencia de la proteína etiqueta	21
26F5 + Su secuencia de la proteína etiqueta	22
15C2 + Su secuencia de la proteína etiqueta	23
26D6 + Su secuencia de la proteína etiqueta	24
26E6 + Su secuencia de la proteína etiqueta	25
26D4 + Su secuencia de la proteína etiqueta	26
19F4 + Su secuencia de la proteína etiqueta	27
18D4 + Su secuencia de la proteína etiqueta	28
14C4 + Su secuencia de la proteína etiqueta	29
17B6 + Su secuencia de la proteína etiqueta	30
Secuencia de nucleótidos 2B6	31
Secuencia de la proteína 2B6	32
Secuencia de nucleótidos 7B3	33
Secuencia de la proteína 7B3	34

Secuencia de nucleótidos 5G1	35
Secuencia de la proteína 5G1	36
Secuencia de nucleótidos 2D6B1	37
Secuencia de la proteína 2D6B1	38
Secuencia de nucleótidos 4A1	39
Secuencia de la proteína 4A1	40
Secuencia de nucleótidos 9F2	41
Secuencia de la proteína 9F2	42
Secuencia de nucleótidos 6H4	43
Secuencia de la proteína 6H4	44
Secuencia de nucleótidos 25D6	45
Secuencia de la proteína 25D6	46
Secuencia de nucleótidos 25D3	47
Secuencia de la proteína 25D3	48
Secuencia de nucleótidos 25H3	49
Secuencia de la proteína 25H3	50
Secuencia de nucleótidos 25C6	51
Secuencia de la proteína 25C6	52
Secuencia de nucleótidos 14D3	53
Secuencia de la proteína 14D3	54
Secuencia de nucleótidos 2E1	55
Secuencia de la proteína 2E1	56

Ejemplos

Ejemplos 1: Materiales y procedimientos

- 5 **[0065]** Antígenos 26C4 (IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 21), 26F5 (IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 22), 15C2 (IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 23), 26D6 (IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 24), 26E6 (IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 25), 26D4 (IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 26), 19F4 (IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 27), 18D4 (IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 28), 14C4 (IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 29), y 17B6 (IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 30) se produjeron en recombinación en *Escherichia coli* y se purificaron de acuerdo con los procedimientos habituales, como los descritos en Lavallie (1995) "Production of recombinant proteins in *Escherichia coli*". Unit 5.1. Current Protocols in Protein Science; Scopes (1995) "Strategies for protein purification" Unit 1.2. Current Protocols in Protein Science.
- 10
- 15 **[0066]** La primera identificación se realizó mediante ELISA de alto rendimiento. Las placas de ELISA se recubrieron durante la noche con 0,5 mg / ml de antígenos purificados (proteínas 26C4, 26F5, 15C2, 26D4, 19F4). Las placas se saturaron otras 2 horas con PBS-Tween que contenía un 4% de albúmina de suero bovina (SAB). Se añadieron cien microlitros de cada muestra de suero de los pacientes o los controles a una dilución 1/100 durante 30 minutos. Después, se añadió anticuerpo anti-IgG humano marcado con peroxidasa durante 30 minutos antes de la
- 20 revelación con tetrabenzimidine (TMB) durante aproximadamente 15 minutos. A continuación se añadió ácido sulfúrico (100 µl) en cada pocillo para detener la reacción. A continuación, después de 5 minutos, se midió la absorbancia de 450 nm de cada pocillo. Se consideran "positivos" en ELISA los sueros identificados como sueros que contienen anticuerpos que reconocen específicamente las proteínas (antígenos) tales como los que se definen de acuerdo con la invención.
- 25
- 30 **[0067]** Los antígenos de la invención (proteínas 26C4, 26F5, 15C2, 26D6) y los antígenos descritos anteriormente (WO 2010/128232) 18D4, 14C4 y 17B6 se ensayaron después con tecnología sensible Luminex®. En resumen, los antígenos se unen covalentemente a los grupos carboxilo de MagPlex microesferas (Luminex®) de la superficie utilizando N-hidroxisulfosuccinimida (sulfo-NHS) y clorhidrato de carbodiimida 1-etil-3- (3-dimetilaminopropil) (EDC) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. 50 µg se utilizaron para la unión a 5.000.000 microesferas. La detección de anticuerpos de suero se llevó a cabo de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Brevemente, se añadieron microesferas de antígeno acoplado a los pocillos de una placa de múltiples pocillos y se pusieron en contacto con los diferentes sueros durante el tiempo necesario para que se formaran los complejos antígeno-anticuerpo. Después de desechar el suero que no reaccionó y de lavar la placa, se añadió un anticuerpo anti-IgG
- 35 marcado con ficoeritrina a las microesferas. Se revelaron además los complejos antígeno-anticuerpo mediante determinación de la intensidad media de fluorescencia (MFI) para cada suero con un analizador de Luminex®.

[0068] Los valores de corte para cada ensayo serológico se determinaron en base a un análisis de la curva de las características operativas del receptor (ROC) según se describe en la directriz GP10-A de diciembre de 1995 del Comité Nacional de Normas de Laboratorio Clínico (NCCLS) como los valores que arrojan un rendimiento máximo.

- 5 La eficiencia se define como la relación de la suma de las muestras verdaderas positivas y los verdaderos negativos obtenidos en las muestras con los ensayos serológicos por el número total de muestras ensayadas. Las muestras positivas y negativas verdaderas son muestras que se determinan, respectivamente, como positivas y negativas, tanto usando el ensayo serológico de la invención como el análisis bacteriológico. A continuación se consideró positiva una muestra si el título de anticuerpos superaba el valor de corte definido. La combinación de antígenos se analizó mediante análisis de función discriminante antes de fijar un valor de corte mediante el análisis de la curva ROC como se indicó anteriormente.

Ejemplo 2

- 15 [0069] El uso de polipéptidos de la invención para la detección de anticuerpos en muestras de suero: primera identificación mediante ELISA de alto rendimiento.

- [0070] El panel de muestras de prueba consta de muestras de suero de 22 pacientes que padecen infecciones en las articulaciones protésicas en prótesis donde se diagnosticó como positiva una infección por *P. acnes* mediante cultivo de 2 o más muestreos en las prótesis infectadas. Los sueros de control se obtuvieron de 96 donantes de sangre sanos. Tabla 1: Resultados (ELISA) obtenidos en los análisis de los antígenos

Ratio de sueros positivos	Antígenos analizados				
	26C4	26F5	26E6	26D4	19F4
Pacientes positivos para <i>P. acnes</i> (22)	94%	83%	89%	89%	6%
Donantes de sangre sanos (96)	6%	4%	34%	33%	14%

- [0071] La Tabla 1 muestra los resultados obtenidos de acuerdo con la memoria para los polipéptidos 26C4 (IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 21), 26F5 (IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 22), 26E6 (IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 25), 26D4 (IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 26) y 19F4 (IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 27), con anticuerpos secundarios que reconocen las inmunoglobulinas G presentes en las muestras de suero de pacientes o de donantes de sangre sanos que sirven de donantes de control.

- 30 [0072] Los resultados muestran que los polipéptidos de la invención 26C4 (IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 21) y 26F5 (IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 22) se pueden utilizar para el diagnóstico de infecciones por *P. acnes* sobre prótesis articular. Otros polipéptidos también probados, tales como el 26E6 (IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 25), 26D4 (IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 26) o 19F4 (IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 27) no permiten el diagnóstico de estas infecciones sin sensibilidad y / o especificidad suficientes.

Ejemplo 3

- [0073] El uso de polipéptidos de la invención para el diagnóstico de infecciones por *Propionibacterium* con paneles de muestras de suero y muestras de suero de control: segunda evaluación mediante la tecnología Luminex® de los antígenos seleccionados.

- [0074] El panel de muestras comprobadas consta de muestras de suero de 9 pacientes que padecen infecciones en las articulaciones protésicas donde se diagnosticó una infección positiva por *P. acnes* mediante cultivo de 3 o más muestreos en las prótesis infectadas y se confirmó mediante análisis Western Blot. Por otra parte, se comprobaron las muestras de suero de 2 pacientes positivos en infección de prótesis por *P. granulosum* se diagnosticaron positivas mediante cultivo. Los sueros de control se obtuvieron de (i) 22 portadores de prótesis sanos sin signos clínicos de infección durante al menos 2 años y (ii) de 25 pacientes con infecciones de prótesis diferentes a las infecciones por *Propionibacterium*; es decir, coco grampositivo (n=1), *Corynebacterium spp.* (n=1), *Enterobacter aerogenes* (n=1), *Enterobacter amnigenus* (n=1), *Enterobacter cloacae* (n=3), *Pseudomonas aeruginosa* (n=2), *Streptococcus anginosus* (n=1), *Staphylococcus aureus* (n=9), *Staphylococcus capitis* (n=1), *Staphylococcus constellatus* (n=2), *Staphylococcus caprae* (n=1), *Streptococcus dysgalactiae* (n=1), *Staphylococcus epidermidis* (n=1).

Tabla 2: Resultados (tecnología Luminex®) obtenidos por comprobación de los antígenos seleccionados

Ratio de sueros positivos	Antígenos analizados		
	26C4	26F5	15C2
Pacientes positivos en <i>P. acnes</i> (9)	78%	67%	78%
Pacientes positivos para <i>P. granulosum</i> (2)	100%	100%	0%
Portadores de prótesis sanos (22)	9%	9%	14%
Pacientes con prótesis infectada con otras infecciones distintas del <i>Propionibacterium</i> spp. (25)	16%	8%	8%

5 **[0075]** Los resultados muestran una respuesta de anticuerpos significativa (la probabilidad asociada a una prueba X^2 es inferior a 0,05) frente a los polipéptidos identificados de acuerdo con la invención durante las infecciones por *P. acnes* y, 26C4 y 26F5, que también son relevantes para la detección serológica de otras especies de *Propionibacterium* tales como *P. granulosum* en prótesis articulares infectadas.

10 Ejemplo 4

[0076] Potencia de diagnóstico de la combinación de los polipéptidos 26C4 26F5, 15C2 y 26D6 de la invención para el diagnóstico de infecciones por *Propionibacterium acnes* en prótesis con paneles de muestras de suero y muestras de suero de control: tercera evaluación con tecnología Luminex®. Comparación de los polipéptidos

15 antigénicos de acuerdo con la invención con los polipéptidos antigénicos 14C4 y 17B6 descritos previamente.

[0077] El panel de muestras comprobadas consta de muestras de suero de 31 pacientes que padecen infecciones de prótesis articulares donde se diagnosticó la infección por *P. acnes* como positiva mediante cultivo de 3 o más

20 muestras en las prótesis infectadas. Los sueros de control se obtuvieron de (i) 36 portadores de prótesis sanos sin

signos clínicos de infección durante por lo menos 2 años, (ii) 47 pacientes con infecciones de prótesis diferentes a

las infecciones por *Propionibacterium*; es decir, *Streptococcus anginosus* (n = 1), *Staphylococcus aureus* (n = 16),

coagulasa sin tipo *Staphylococcus* negativo *Enterobacter amnigenus* (n = 1), *Enterobacter cloacae* (n = 2),

Pseudomonas aeruginosa (1 n =) (n = 1), *Staphylococcus caprae* (n = 1), *Streptococcus dysgalactiae* (n = 1),

Staphylococcus epidermidis (n = 15), *Staphylococcus lentus* (n = 1) y (iii) 44 donantes de sangre sanos.

25

Ratio de sueros positivos	Antígenos analizados						
	26C4	26F5	15C2	26D6	18D4	14C4	17B6
Pacientes positivos en <i>P. acnes</i> (31)	55%	77%	35%	71%	64%	45%	52%
Portadores de prótesis sanos (36)	25%	33%	31%	44%	47%	47%	53%
Donantes de sangre sanos (39)	36%	27%	30%	2%	14%	61%	27%
Pacientes con prótesis infectada con otras infecciones distintas de <i>Propionibacterium</i> spp (47)	28%	32%	17%	26%	49%	43%	55%
Total de sueros de control (127)	30%	31%	25%	23%	36%	50%	45%

Ratio de sueros positivos	Antígenos analizados			
	26C4- 26F5 15C2- 26D6	18D4- 15C2- 26D6- 26C4	14C4- 15C2- 26C4- 26F5	17B6- 15C2- 26D6- 26F5
Pacientes positivos para <i>P. acnes</i> (31)	81%	52%	45%	45%
Portadores de prótesis sanos (36)	28%	33%	17%	25%
Donantes de sangre sanos (39)	14%	14%	30%	5%
Pacientes con prótesis infectada con otras infecciones distintas de <i>Propionibacterium</i> genus (47)	13%	23%	15%	13%
Total de sueros de control (127)	17%	23%	20%	13%

[0078] Los resultados muestran una respuesta de anticuerpos significativa (la probabilidad asociada a una prueba

de X^2 es inferior a 0,05) frente a los polipéptidos durante las infecciones en prótesis articulares por *P. acnes*. Los resultados muestran claramente que el uso de un polipéptido de acuerdo con la invención (26C4 o 26F5, o 15C2 o 26D6) proporciona una mayor especificidad para la detección de pacientes que padecen infecciones de prótesis articulares por *P. Acnes* que otros polipéptidos (18D4, 14C4 o 17B6). Por otra parte, el uso de dos o tres péptidos de acuerdo con la invención mejora la especificidad de la detección en comparación con los péptidos 18D4, 14C4 o 17B6. El uso de los péptidos cuarto 26C4 26F5, 15C2 y 26D6 de acuerdo con la invención proporciona los mejores resultados. De hecho, la combinación 26C4-26F5-15C2-26D6 ha demostrado ser la más interesante, ya que permite un 6% -13% más de especificidad y un 4% - 46% más de sensibilidad en comparación con los antígenos por sí solos.

10

[0079] En conclusión, parece imposible predecir la sensibilidad y especificidad, sobre todo un aumento de la especificidad y la sensibilidad, de una combinación de antígenos dadas sus sensibilidades y especificidades individuales. Además, cada uno de los péptidos 26C4 26F5 15C2 26D6 tiene buenas capacidades de detección y la combinación 26C4-26F5-15C2-26D6 presenta una potencia diagnóstico inesperada para el diagnóstico de

15 infecciones de prótesis articulares por *P. acnes*.

LISTADO DE SECUENCIAS

[0080]

20

<110> INGEN BIOSCIENCES SA

<120> Procedimiento para el diagnóstico de infecciones por la bacteria *Propionibacterium*

<130> BET11P1727

<160> 56

25 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 984

<212> DNA

<213> *Propionibacterium acnes*

30 <400> 1

```

ggtgacgacg ccaagaggtc atccgaagtt accttgacca actgtggaaa caaggtgacg 60
tatcccaagg ttgcccagcg tctctatgtc aatgacggca acatcatcgc catggctctc 120
agcgcggggg ccgctaagca gatcgctgct gtaagttcac tgggtgatga caaaacgatt 180
cttgctgcca agtacggctc gcatgtcatc gacaacctgc atgaggccgt caaggggtat 240
ccgacgctgg aatcgatcat cgccaacaag cccgatgtcg ttgtcgcggg ctggaattat 300
gggttctccg aagagggcaa tctgaccccg gacaagctcc atgagcgggg cattggcagt 360
tatctgctca gcgaatcctg tcggcagaag ggcagtgaga aggcccgtgg tgtcatgcag 420
ccgtgggacg ccgttcgcac agatctgagt aacctggcta agctcaccgg caatgaaccg 480
accggggaaga aggcgggtcaa ggacctcgac gaccggcttg acgctcttaa caaggctccg 540
aaggctgcga aaacccctgt ggttttgctg ttcgactcag ccaaggacac cgtcctcact 600
agcggaaata agggcggacc gcaggccatc atcaatgctg cgggtggaca gaatgcagcc 660
cacgatgtca acgatacgtg ggtaaggatc agctgggaga aagtggcgac actcaagccc 720
gacgccatcg ccttcgttga ttacgatgcc cagccctact ccgagaaggt aaagatcctg 780
caatccaacc cggcgaccaa aaatcttgct gcagtgcaga agaagcgctt cctgaacctt 840
ccctacgcca tgtggacctc tggccctctc aacattgatg ctgctgagca cctgcgggtc 900
agcttggaga agtgggggtt ggagcctaag tcgtcgatca agccgcaact caccattcct 960
gcatccgtgc cggggcacga gggc 984

```

<210> 2

35 <211> 328

<212> PRT

<213> *Propionibacterium acnes*

<400> 2

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

Val Lys Ile Leu Gln Ser Asn Pro Ala Thr Lys Asn Leu Ala Ala Val
 260 265 270
 Gln Lys Lys Arg Phe Leu Asn Leu Pro Tyr Ala Met Trp Thr Ser Gly
 275 280 285
 Pro Leu Asn Ile Asp Ala Ala Glu His Leu Arg Val Ser Leu Glu Lys
 290 295 300
 Trp Gly Leu Glu Pro Lys Ser Ser Ile Lys Pro Gln Leu Thr Ile Pro
 305 310 315 320
 Ala Ser Val Pro Gly His Glu Gly
 325

<210> 3

<211> 1452

5 <212> DNA

<213> *Propionibacterium acnes*

<400> 3

```

ggggcaacga gaccaatcga caccttgact atcgactcct gttcggggcga tactgtacta 60
aatcgtatta gttcagcagg aaccggcgcc aatggtggcc cagaacctgc tcaggcctca 120
cctctcgaag gaagaagcaa gatcatggga aacctcacca tcggtcgacg tcaactgctt 180
ggcggcaccg ccgcactcgc gacagtgtc gctgcgagcg catgtggcat gagtgggtca 240
ggcgacaaac cgtcgaggca ggcatctgtt aaccctgccg ccaagctcga aggagcagtc 300
cagttccaaa cctgggtcgt caagaacgaa aagttcacgc cctacttcaa gaagctcgtt 360
aagtcctttg agaaggaaca tcccgggaaca acgatcaagt ggggttgacca gccaggcgag 420
ggctatgagg agaaagtcca gcagcaagcc accgctggac agctgccgga tgtcattaac 480
ataccgccga acttcgcgtg gcagctcctc aaagccaaca aggtcatgga cctcaagaag 540
gctgacgcgg cagccaccaa cacatatatc aaggggcgga ttgacgccta cacctacgac 600
ggttacgacg gcgtctacgg gtacccgtgg tacctcggca ccgacctgaa ctggtggaac 660
accgaagcct tcgagaagta cgggtctgat cccaagaagc tgccgaccac acttgatgag 720
ctttatgccc aagcgattac gatggccgag aagtcccacg gcacaatgcc cctcatctcc 780
atcgaccag ctctcgggtga ccttgccgcc caggggcgtca aggtctacaa ggacggaaaa 840
ttcactttca acaccgacca ggccgtcgag atcatccaga agtacgtcga gctttacgcc 900
aagaaggcta tgccgcggga ggtggtgcag aacaattacc tcggtaactc gaagctgttc 960
ctccagggca aggttgcggtg gaccactggc tcggcctcct tccctgtcga cctcaagaag 1020
agcgaccga aactcctccc ccacgtcgcc atgaccacac gcatcggcgt tccccccctg 1080
tttgtgcagg gcatctgcgt ctccgcagac tcgaagaacc ctaatctggc cctagcattc 1140
gcccaatatg tcaccaataa cgccaaccag gttgacttcg tcaagcttgc ccagggcttc 1200
ctgccgggaa ctaaggacgc caacgagaac acagactcct ttacctccgt catctccgat 1260
ccgcagatga agaaggccgc cgaggccctt gccggcgaga tgaagtccgc caagatcggg 1320
gagcctatgg cctataccga cgccatgaaa cggtacgtcg gtcagcagat ctcttcggca 1380
atgcgaggcg atatctccgc taaggacgca ctcgacaggg ccgtcaagta ctgcaacgac 1440
cacgtcacca ag 1452

```

<210> 4

<211> 484

5 <212> PRT

<213> *Propionibacterium acnes*

<400> 4

```

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

```

```

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

```

<210> 5

<211> 903

5 <212> DNA

<213> *Propionibacterium acnes*

<400> 5

```

acagccacta atgcgcgcgc tcagcagact gaacgcatgg gtactgcgcc cggattcatt 60
gcggccttgg accagtccgg cggttctacc ccgaaggccc tcaaggcata tggggtagaa 120
cctgagggtt atggagacga tcaggacaag atgttcgatc tcgtccacga gatgcggacc 180
aggatcatca ccagcccgtc ttttactagc gaccatattc tcgcggcgat cctgttcgag 240
atgacgatgg atcgcaagat cgaggggaatc cccaccgggtg attacctgtg ggagaagaag 300
ggcattgttc ccattctcaa gattgataag ggccctggctg acgaagaccg ccacgttcgt 360
ctcatgaagc cgattcccgg cctcgacgag ttgctgcatc gcgccgtcga ggacaagcac 420
atcttcggta ccaaagagcg ctctgttatc ctggatgatg acaaagctgg cattgaaaag 480
attgtcgacc agcagttcga actggccgaa caggtgcgcg ctgcgggtct tgtgccgatc 540
ctcgaacccg aggtcgacat ccacgctcta cataaggaga aggctgagga aaggctgcac 600
aacctcatcc gcgcccacat cgactctctg ccgctcgatg ccaaaatcat gttgaagctg 660
acgatcccga gttccgaaga cctgtatgcc gacctcattg cggatccgaa ggtcctgcgc 720
gttgtcgccc tgtctggtgg gtactcccgt gaggaggcca acaagaagct ggccctgcaac 780
aggggactca tcgcgagctt ctctcgtgct ttggccgagg ggctaaacgt cgcacagtcg 840
cagcaggagt tcgatcagac tctgcgtgcc tctatcgact cgatttacgc cgcacagtcg 900
tcc 903

```

<210> 6

<211> 301

5 <212> PRT

<213> *Propionibacterium acnes*

<400> 6

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

<210> 7

<211> 1194

5 <212> DNA

<213> *Propionibacterium acnes*

<400> 7

```

gcgcaccttg cccgcagggg gctgcatgtc accctgctgg agaaggtgac gttcccccg 60
gacaagggtt gcggtgatgg cctgactccg cgcgccgtca agcagctcat ccggctgggt 120
atcgacgtct ccgaagaggc tggctggaaa cacacggagg ggctgcggat ccacggtgga 180
cgtatcgccc ccttcgttct tccctggccc gagttggccg actaccccaa tttcggcatg 240
gtgtgtcgac gcacggttct tgacgagcgt ttggctcgcc acgccgagtc gcagggagtc 300
gccctcgttg aggggtgcaa tgtcactgat ccgatcctcg atctcagcgg ccgcattcgc 360
ggcgtccgga cctccgatgg caccgagtat tccgcccccg ttgtcgtcgc ggctgatggc 420
aactcttcgc gcctcggctt agcgatgggc ctgcataagc gtgacgaccg tccgatgggc 480
gtggcggtag gcgcctatta ccgctctgtg ctgtctgagt cgcgtaattt ggagagctgg 540
ctagaactgt gggacggtag cccgcacaaa tctgacctt tgccgggtta tggctgggcc 600
ttccctgagg gggatggaac ggtcaatata ggtttgggaa tgcttgattc ctctgccgcg 660
tttggtcgca ctgattaccg ctcccttatg aaacgttggc tgtctcatct gcctgctgaa 720
tggaccctcg acgaagaaca cggggagggg ccgatccgcg gtgccgccct gccgatggct 780
ttcaatcgtc aaccccataa tcgcgacggg ttgctactcg tgggggatgc cggatggcatg 840
gtcaacccat ttaatggcga gggcatcgac tacgccatgg aggccggtga gatggcggct 900
gatgctatcg ctgaggctca ttaccgtggg caccggactc cggctgctga gaaggcactc 960
cagggatatt cgcgcgctct gcaatgccac ttcggtgggt attaccggct ggggacgatc 1020
ttcgtgcggc tcatcggcga tccgcgtgtc atgaagggtg gcacgacgta cgggctccct 1080
cgtcgtcgac tcatgaggtt tgtcaacaaa ttgttggcaa accttactga tgctaaagct 1140
ggagatcttg atgaccgtat tatcaacatt ctgacgagga ttgccccgtc ggtg 1194

```

<210> 8

<211> 398

5 <212> PRT

<213> *Propionibacterium acnes*

<400> 8

Ala His Leu Ala Arg Arg Gly Leu His Val Thr Leu Leu Glu Lys Val
 1 5 10 15
 Thr Phe Pro Arg Asp Lys Val Cys Gly Asp Gly Leu Thr Pro Arg Ala
 20 25 30
 Val Lys Gln Leu Ile Arg Leu Gly Ile Asp Val Ser Glu Glu Ala Gly
 35 40 45
 Trp Lys His Thr Glu Gly Leu Arg Ile His Gly Gly Arg Ile Ala Pro
 50 55 60
 Phe Val Leu Pro Trp Pro Glu Leu Ala Asp Tyr Pro Asn Phe Gly Met
 65 70 75 80
 Val Cys Arg Arg Thr Val Leu Asp Glu Arg Leu Ala Arg His Ala Glu
 85 90 95
 Ser Gln Gly Val Ala Leu Val Glu Gly Ala Asn Val Thr Asp Pro Ile
 100 105 110
 Leu Asp Leu Ser Gly Arg Ile Arg Gly Val Arg Thr Ser Asp Gly Thr
 115 120 125
 Glu Tyr Ser Ala Pro Val Val Val Ala Ala Asp Gly Asn Ser Ser Arg
 130 135 140
 Leu Gly Leu Ala Met Gly Leu His Lys Arg Asp Asp Arg Pro Met Gly
 145 150 155 160
 Val Ala Val Arg Ala Tyr Tyr Arg Ser Val Leu Ser Glu Ser Arg Asn
 165 170 175
 Leu Glu Ser Trp Leu Glu Leu Trp Asp Gly Ala Pro His Lys Ser Asp
 180 185 190
 Leu Leu Pro Gly Tyr Gly Trp Ala Phe Pro Glu Gly Asp Gly Thr Val
 195 200 205
 Asn Ile Gly Leu Gly Met Leu Asp Ser Ser Ala Ala Phe Gly Arg Thr
 210 215 220
 Asp Tyr Arg Ser Leu Met Lys Arg Trp Leu Ser His Leu Pro Ala Glu
 225 230 235 240
 Trp Thr Leu Asp Glu Glu His Arg Glu Gly Pro Ile Arg Gly Ala Ala
 245 250 255
 Leu Pro Met Ala Phe Asn Arg Gln Pro His Tyr Arg Asp Gly Leu Leu
 260 265 270
 Leu Val Gly Asp Ala Gly Gly Met Val Asn Pro Phe Asn Gly Glu Gly
 275 280 285
 Ile Asp Tyr Ala Met Glu Ala Gly Glu Met Ala Ala Asp Ala Ile Ala
 290 295 300
 Glu Ala His Tyr Arg Gly His Arg Thr Pro Ala Ala Glu Lys Ala Leu
 305 310 315 320
 Gln Gly Tyr Ser Arg Ala Leu Gln Cys His Phe Gly Gly Tyr Tyr Arg
 325 330 335
 Leu Gly Thr Ile Phe Val Arg Leu Ile Gly Asp Pro Arg Val Met Lys
 340 345 350
 Val Cys Thr Thr Tyr Gly Leu Pro Arg Arg Arg Leu Met Arg Phe Val
 355 360 365
 Asn Lys Leu Leu Ala Asn Leu Thr Asp Ala Lys Ala Gly Asp Leu Asp
 370 375 380
 Asp Arg Ile Ile Asn Ile Leu Thr Arg Ile Ala Pro Ser Val
 385 390 395

<210> 9

<211> 1407

5 <212> DNA

<213> *Propionibacterium acnes*

<400> 9

```

agcgatgtga agaaccccag ccagtcgggc agttcctcca ctgctggcgt atcaaacgcc 60
accttggcga agattccagc cgctcaggcc ggggcaacgg acatcacctt caatgccgcc 120
cccgagaagg tcaaggccat cttcccgcgc ttcgcaaagg cgcggaacct cagcaccgca 180
gtagaggtcg tcaaagggcg catgctgcgc gattcctggc agcaaaacgc ttctgacgtc 240
aacgtcacct cccagatcat tgcctccaat gacgccgcat tgggcgtgct ggtgaccaac 300

```

```

cagaccacta tcgccggtaa gaagcagacg attccggcca ccatctggta ctcgaccgca 360
gcccagcagt catactcctc tcccgcctc gtcaagcccg acaaatgggc tgacctgacg 420
acagcgctgc aggatgctgg caaggatcag tcctcgacg gcggaaaaat tgccgcggcc 480
gtcaaggcga aatcggcccc gtatggcagc ggccccgccc tcggttttag ccacaacggt 540
gacctcttgg ccagctttgc ctcgggagtc gtcaccgata aggcctgcac cctcgtcgtt 600
cccagcgaca aaacgaaggg aatgctcagc aacttcggca cccaggctca gaaagcctca 660
acaaatcccg gcacgttcac tggaaactacc tcccagcccg tagatgagtc cctcaaagcc 720
acggacacga gtggtcgccc accaacagcc gtcgggcccg actgtcgggt actgcaactgc 780
gtcgcagtca cctatgacga tggccccagc gccatgacct cagaacttct caacaccatc 840
aagaagttca agttgtcgat caccttcttc gagatgggca acagcatcat ggccttccca 900
aatacgcccc agaaggtggc tgcgcgggc atggagatcg gcaaccacac agtcacccac 960
ccgaatcttc cggcgaagac ccgggatcgc atccgtcgtg aactggagca caactcgag 1020
ctcattaagc agttcaccgg ggccactccg ctgttggttc gccacccta tggcgctcac 1080
aacgacactg ttgacaaggt cgccaaggac aatggcatgg caatcattca gtggcagatt 1140
gacagcgaag actggaagaa ccgcaaccct gagatgacgt ataagaacgt catgaccgcg 1200
ctgccgtaca ccgcacctat cgtccttgaa cagcacatcc agaaggcatc aatcgacgcc 1260
gccccgcaga tctataagga tcttgaagca aagggcaaga ccatcgtcag cgtcagtga 1320
ctgtccctca acaccggggg ttaccaggcc ggtcacgctt actgcaatgg aacggtcaag 1380
ccacaaagcg gctataactg caaagga 1407

```

- <210> 10
- 5 <211> 469
- <212> PRT
- <213> *Propionibacterium acnes*
- <400> 10

Ser Asp Val Lys Asn Pro Ser Gln Ser Gly Ser Ser Ser Thr Ala Gly
 1 5 10 15
 Val Ser Asn Ala Thr Leu Ala Lys Ile Pro Ala Ala Gln Ala Gly Ala
 20 25 30
 Thr Asp Ile Thr Phe Asn Ala Ala Pro Glu Lys Val Lys Ala Ile Phe
 35 40 45
 Pro Arg Phe Ala Lys Ala Arg Asn Leu Ser Thr Ala Val Glu Val Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Met Leu Arg Asp Ser Trp Gln Gln Asn Ala Ser Asp Val
 65 70 75 80
 Asn Val Thr Ser Gln Ile Ile Ala Ser Asn Asp Ala Ala Leu Gly Val
 85 90 95
 Leu Val Thr Asn Gln Thr Thr Ile Ala Gly Lys Lys Gln Thr Ile Pro
 100 105 110
 Ala Thr Ile Trp Tyr Ser Thr Ala Ala Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro
 115 120 125
 Ala Leu Val Lys Pro Asp Lys Trp Ala Asp Leu Thr Thr Ala Leu Gln
 130 135 140
 Asp Ala Gly Lys Asp Gln Ser Leu Asp Gly Gly Lys Ile Ala Ala Ala
 145 150 155 160
 Val Lys Ala Lys Ser Ala Pro Tyr Gly Ser Gly Pro Ala Leu Gly Phe
 165 170 175
 Ser His Asn Gly Asp Leu Leu Ala Ser Phe Ala Ser Gly Val Val Thr
 180 185 190
 Asp Lys Ala Val Thr Leu Val Val Pro Ser Asp Lys Thr Lys Gly Met
 195 200 205
 Leu Ser Asn Phe Gly Thr Gln Ala Gln Lys Ala Ser Thr Asn Pro Gly
 210 215 220
 Thr Phe Thr Gly Thr Thr Ser Gln Pro Val Asp Glu Ser Leu Lys Ala
 225 230 235 240
 Thr Asp Thr Ser Gly Arg Pro Pro Thr Ala Val Gly Pro Asp Cys Arg
 245 250 255
 Val Leu His Cys Val Ala Val Thr Tyr Asp Asp Gly Pro Ser Ala Met
 260 265 270
 Thr Pro Glu Leu Leu Asn Thr Ile Lys Lys Phe Lys Leu Ser Ile Thr
 275 280 285
 Phe Phe Glu Met Gly Asn Ser Ile Met Ala Phe Pro Asn Thr Ala Gln
 290 295 300
 Lys Val Ala Ala Ala Gly Met Glu Ile Gly Asn His Thr Val Thr His
 305 310 315 320
 Pro Asn Leu Pro Ala Lys Thr Pro Asp Arg Ile Arg Arg Glu Leu Glu

 325 330 335
 His Asn Ser Gln Leu Ile Lys Gln Phe Thr Gly Ala Thr Pro Leu Leu
 340 345 350
 Phe Arg Pro Pro Tyr Gly Ala His Asn Asp Thr Val Asp Lys Val Ala
 355 360 365
 Lys Asp Asn Gly Met Ala Ile Ile Gln Trp Gln Ile Asp Ser Glu Asp
 370 375 380
 Trp Lys Asn Arg Asn Pro Glu Met Thr Tyr Lys Asn Val Met Thr Ala
 385 390 395 400
 Leu Pro Tyr Thr Ala Pro Ile Val Leu Glu His Asp Ile Gln Lys Ala
 405 410 415
 Ser Ile Asp Ala Ala Pro Gln Ile Tyr Lys Asp Leu Glu Ala Lys Gly
 420 425 430
 Lys Thr Ile Val Ser Val Ser Glu Leu Ser Leu Asn Thr Gly Gly Tyr
 435 440 445
 Gln Ala Gly His Ala Tyr Cys Asn Gly Thr Val Lys Pro Gln Ser Gly
 450 455 460
 Tyr Asn Cys Lys Gly
 465

<210> 11
 <211> 1212
 <212> DNA
 5 <213> *Propionibacterium acnes*
 <400> 11

```

gtgaccacac cagcgtgga atccggtgaa aagccggagc tgacgcgcag cggatgact 60
gatccgcccc gacttgaacc actggcgcca tgcgcactgg gaaggcgccg ggaacggaga 120
cgaagtcgag cccgaagacc acctgacgac gccctgttgt tgcccgcccg cgcacgccga 180
tcacagaaag ctagtttcgc catgcctgcc accccgaaat tccttcgccg agctgtcgcg 240
gtctcgtatg tccccgtcat catgcttgcc ggatgtgctg gcgcccccaa ggactcgtca 300
gcttcttctt cagcgtcggc gtcccagtc aacgctggac ctatcaccat caccaactgt 360
ggccagaagg ttaccctcga caagccggcg acccgggccg tgactcttaa tcaaggggccc 420
accgaggatg tgctggctat cgggtggtgag tccaagctcg cggggaccgc gtatcttgac 480
agtgggattc cgaagaaatg gaagaaggct tacgactcgg tcaaggtgct cgccaaagag 540
taccctgcta aggagacctt cctatctgcc aaacccgatc tggcgggtgtc ctcgatttcg 600
agtgttttca ccgacaaggc ggtgggaaca cgtgaggaat tgaagaagca gggaatcgcc 660
acatatatca gcccctttgg atgccctaaa ggcaccccgt cagctgaggc cacgtgggag 720
aatgtgtgga aggagatgag agaggttgga acccttatcg ggcagaaaga tgccgccgac 780
aaggtcatcg ctgaacagcg catgtccctc aaagaggtct ccggaacaa acacggcaac 840
gggacctcga tagtgtggtt cgactcgggt gacaagggtc cgttcacatcg cgctggccat 900
ggcgggccac agctgctcat ggacgtgtt ggggccaaga atctgtttgc gaacctcgat 960
gggggctggg ctgacggttc gtgggagaag atcgttggtt ccaaccccgga tgtcatcgctc 1020
gttgacagac ccgactggtc gacagctaag gacaagatcg cctatctgaa gaaggacccc 1080
gttctcagcc agatgaaggc ggtaaagac aacaaattcg tcaccgtgcc attttcccgag 1140
actacccttg gcgccgagct ggttgacgga gcaaagactc tcaacgacgg cctggccagg 1200
gttaccggga ag 1212
    
```

10 <210> 12
 <211> 404
 <212> PRT
 <213> *Propionibacterium acnes*
 <400> 12

15

```

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

```

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

```

<210> 13

<211> 1494

5 <212> DNA

<213> *Propionibacterium acnes*

<400> 13

```

atgacctcct ccactgaggc ctccacctcg aaccgcggtcg aactgacca gcagaatgtc 60
gccaacaccg ccgatggatc cgtggcggtt gacgaccttg gtagcccgga ggcctttctg 120
gccgctgtgg accgccaccat caagtacttc aatgacggcg acatcgtctc tgggaccgtc 180
gtcaaggtgg accgcgacga ggtcctcctt gacatcggtt acaagaccga ggggtgtcatc 240
ccgtccaaag agttgtcgat caagcacgac gtggacccct ttgaggtagt caacgtcggg 300
gatgagatcg aggccctcgt tcagcagaag gaggacaagg aaggtcgtct gatcctgtcc 360
aagaagcgtg ccagtatga gcgcgcctgg ggcacgattg agcagatcaa ggaagaagac 420
ggcgtcgtca ccggtaccgt catcgagggtc gtcaagggtg gacttattgt cgacatcggc 480
ctgctgggtc tccttccgc ctcccttgtt gagatgcgcc gaggccgtga cctccagccc 540
tacgtgggtc aggagatcga ggccaagatc atcgagctcg acaagaaccg caacaacgtt 600
gtgctgtcgc gtcgtgcgtg gtcgagcag actcagctcg aggttcgtca gaacttcctg 660
catcagctgc agaagggtca gatccgcaag ggcgtcgtct cctcgatcgt caacttcggt 720
gcctttgttg acctgggcgg tgtggacggc ttagtccacg tctccgagct gtcctggaag 780
catatcgacc acccgagcga ggtcgtcgag gttggtcagc ctgtcactgt cgagggtgctg 840
gacgtcgaca tggatcgtga gcgcgtctcg ctgtctctca aggcgaccca ggaggatccg 900
tggcaggcgt tcgcccgtct gcaccagatt ggtcagattg ttccctggcaa ggtcaccaag 960
ctcgttcctg tcggcgcttt cgttcgcgtc gaggacggca ttgagggtct ggtccacgtg 1020
tccgagctgg ccgagcgcca cgtcgaaatc cctgagcagg tcgttagcgt caacgacgat 1080
gtcatggtca agatcatcga catcgacctc gaccgtcgcc gcatctcgct gtcccttaag 1140
caggccaacg aggtatcga cgtggagtct gacgagttcg atccgtcgct gtacgggatg 1200
gctgcctcct atgatgagga cggtaactac atctaccccg agggctttga tccggagacc 1260
aatgagtgga agccgggtta cgacgagcag cgcacgctt gggagcagca gtacgccgag 1320
gctcaggctc gctgggaggc tcaccgcaag caggatcatc aggccgagca ggccgatcag 1380
gaagccgctc ttaccgatgg tggcgcccag tcgtcctaca ccagtggccc ggctgagggg 1440

```

tcgctggcgt ccgacgaggc tctgcaggct ctctgtgaca agttgaccca taac 1494

- <210> 14
- <211> 498
- 5 <212> PRT
- <213> *Propionibacterium acnes*
- <400> 14

Met Thr Ser Ser Thr Glu Ala Ser Thr Ser Asn Pro Val Asp Thr Asp
 1 5 10 15
 Gln Gln Asn Val Ala Asn Thr Ala Asp Gly Ser Val Ala Val Asp Asp
 20 25 30
 Leu Gly Ser Pro Glu Ala Phe Leu Ala Ala Val Asp Ala Thr Ile Lys
 35 40 45
 Tyr Phe Asn Asp Gly Asp Ile Val Ser Gly Thr Val Val Lys Val Asp
 50 55 60
 Arg Asp Glu Val Leu Leu Asp Ile Gly Tyr Lys Thr Glu Gly Val Ile
 65 70 75 80
 Pro Ser Lys Glu Leu Ser Ile Lys His Asp Val Asp Pro Phe Glu Val
 85 90 95
 Val Asn Val Gly Asp Glu Ile Glu Ala Leu Val Gln Gln Lys Glu Asp
 100 105 110
 Lys Glu Gly Arg Leu Ile Leu Ser Lys Lys Arg Ala Gln Tyr Glu Arg
 115 120 125
 Ala Trp Gly Thr Ile Glu Gln Ile Lys Glu Glu Asp Gly Val Val Thr
 130 135 140
 Gly Thr Val Ile Glu Val Val Lys Gly Gly Leu Ile Val Asp Ile Gly
 145 150 155 160
 Leu Arg Gly Phe Leu Pro Ala Ser Leu Val Glu Met Arg Arg Val Arg
 165 170 175
 Asp Leu Gln Pro Tyr Val Gly Gln Glu Ile Glu Ala Lys Ile Ile Glu
 180 185 190
 Leu Asp Lys Asn Arg Asn Asn Val Val Leu Ser Arg Arg Ala Trp Leu
 195 200 205
 Glu Gln Thr Gln Ser Glu Val Arg Gln Asn Phe Leu His Gln Leu Gln
 210 215 220
 Lys Gly Gln Ile Arg Lys Gly Val Val Ser Ser Ile Val Asn Phe Gly
 225 230 235 240
 Ala Phe Val Asp Leu Gly Gly Val Asp Gly Leu Val His Val Ser Glu
 245 250 255
 Leu Ser Trp Lys His Ile Asp His Pro Ser Glu Val Val Glu Val Gly
 260 265 270
 Gln Pro Val Thr Val Glu Val Leu Asp Val Asp Met Asp Arg Glu Arg
 275 280 285
 Val Ser Leu Ser Leu Lys Ala Thr Gln Glu Asp Pro Trp Gln Ala Phe
 290 295 300
 Ala Arg Leu His Gln Ile Gly Gln Ile Val Pro Gly Lys Val Thr Lys
 305 310 315 320
 Leu Val Pro Phe Gly Ala Phe Val Arg Val Glu Asp Gly Ile Glu Gly
 325 330 335
 Leu Val His Val Ser Glu Leu Ala Glu Arg His Val Glu Ile Pro Glu
 340 345 350
 Gln Val Val Ser Val Asn Asp Asp Val Met Val Lys Ile Ile Asp Ile
 355 360 365
 Asp Leu Asp Arg Arg Arg Ile Ser Leu Ser Leu Lys Gln Ala Asn Glu
 370 375 380
 Gly Ile Asp Val Glu Ser Asp Glu Phe Asp Pro Ser Leu Tyr Gly Met
 385 390 395 400
 Ala Ala Ser Tyr Asp Glu Asp Gly Asn Tyr Ile Tyr Pro Glu Gly Phe
 405 410 415
 Asp Pro Glu Thr Asn Glu Trp Lys Pro Gly Tyr Asp Glu Gln Arg Ile
 420 425 430
 Ala Trp Glu Gln Gln Tyr Ala Glu Ala Gln Ala Arg Trp Glu Ala His
 435 440 445
 Arg Lys Gln Val Ile Glu Ala Glu Gln Ala Asp Gln Glu Ala Ala Leu
 450 455 460
 Thr Asp Gly Gly Ala Gln Ser Ser Tyr Thr Ser Gly Pro Ala Glu Gly

465 470 475 480
 Ser Leu Ala Ser Asp Glu Ala Leu Gln Ala Leu Arg Asp Lys Leu Thr
 485 490 495
 His Asn

<210> 15
 <211> 1086
 5 <212> DNA
 <213> *Propionibacterium acnes*
 <400> 15

```

gctatcgata tcgacgctga gcgggtcgat atggtcaaca accggcatac caccatcggt 60
gatccctca tagcggagta cttggcccat cacaacctgg acctgcgcgc caccaccgac 120
ccgcaggaag cgtaccgggg agcagacttc gtcgtcatcg ccaccccgac caactatgac 180
cctggccaaa actacttcga cacctcaagc gtcgacgagg tccttgatct ggtccaggaa 240
ctcgccctc acacgacgac cgtcattaaa tcaacaatcc cgggtgggctt cgtcgagggc 300
gttcgcaagg agcgctccgg gcttgacgtc atcttctccc ccgagttcct gcgagaaggt 360
aaggctctgt tcgataacct tcacccctcg cggatcgctg tcggggcgga ctccccaaa 420
gccacctct tcgccgacct catggctgcc ggggccgttg acaccaatgt cccggtgctc 480
ttcgtcggtg ccaccgaggc cgaggccatc aagctcttcg ccaacaccta cctggcgatg 540
cggtgtcct tcttcaacga gtcgacacc tatgcctccc agcgcgggct gtctaccgt 600
caagtcattg acggggtctg cctcgatcct cgcattggca accactaaa caaccgtcc 660
ttcgggtacg gcggttactg cctgcctaaa gacaccgtc aactattagc caattaccag 720
gacgtgccac agaccctcat ccaggccatc gtcgactcca acaccgtcg caaagacttt 780
atcgctctg acatcattgc cagggacctg aaacgggtgg ggatcttcg tctgggtcatg 840
aaggcagggt cggaacaact ccgttcctcc tcgatccaag gcgtcatgaa gcgcatcaag 900
gcgaagggca tcgaggtggt cgtctacgag ccgaccttg acggcgacga gtttttccac 960
tcggaggtca ccaagaacct tgccttcttc aaagctaact gcgacgtcat cattgccaac 1020
cggatgtcac cggatttatc cgatgtcgct gacaaggctt acaccggga tctcttcggt 1080
ggggac 1086
  
```

10 <210> 16
 <211> 362
 <212> PRT
 <213> *Propionibacterium acnes*
 15 <400> 16

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

Arg Lys Asp Phe Ile Ala Ser Asp Ile Ile Ala Arg Asp Pro Lys Arg
 260 265 270
 Val Gly Ile Phe Arg Leu Val Met Lys Ala Gly Ser Asp Asn Phe Arg
 275 280 285
 Ser Ser Ser Ile Gln Gly Val Met Lys Arg Ile Lys Ala Lys Gly Ile
 290 295 300
 Glu Val Val Val Tyr Glu Pro Thr Phe Asp Gly Asp Glu Phe Phe His
 305 310 315 320
 Ser Glu Val Thr Lys Asn Leu Ala Phe Phe Lys Ala Asn Cys Asp Val
 325 330 335
 Ile Ile Ala Asn Arg Met Ser Pro Asp Leu Ser Asp Val Ala Asp Lys
 340 345 350
 Val Tyr Thr Arg Asp Leu Phe Gly Gly Asp
 355 360

<210> 17
 <211> 1002
 5 <212> DNA
 <213> *Propionibacterium acnes*
 <400> 17

```

accgtcaagg ttggtatcaa cggttttggc cgcattggcc gtaacttctt ccgcgccctt 60
gctgagcagg gcgccgacct cgagggtggc gctgtcaacg acctcaccga caccaagacg 120
ctggcccacc tcctgaagta cgactcgatc atgggtcggt tctccggtga ggtcagctac 180
gacgatgact ccatcaccgt tgacggcaag accatcaagg ttctcgccga gcgcaacccc 240
gctgacctgc cctggaagga gctcggcgcc gaaatcgtcg tcgagtccac tggactcttc 300
actgatggcg agaaggccaa ggcccacttt gagggcggcg ccaagaaggt catcatctcc 360
gctcccggca agaacgtcga cggcaccttc gtcatgggcg tcaacgatgg cgactacgac 420
aacgcgaagc acaacatcat ctccaacgct tcttgacca ccaactgcct cgctccgctt 480
gccaaagtcc tcaatgacgc cttcgggtatc gagcgcggca tcatgactac cgtccacgcc 540
tacaccggtg atcagcgtct gcaggatgct cctcacaagg atctgcgtcg tgcccgcgcc 600
gctgccctca acatgatccc caccaagacc ggtgccgctc aggtgtgtgg cctggctctc 660
ccggagctca agggcaagtt cgacggcctt gccgtccgcg ttccgacccc gaccggtctt 720
ctgactgacc tgacctcca gacctctaag gagaccaccg ttgaggaggt tcaggccgcc 780
gttaagaagg ctgccgaggg tccgctcaag ggcactcctg cctacaccga ggacccgatc 840
gtgtcgaagg acatcgaggg cgaccgcgac tcctcgatct tcgatgctac cgagaccaag 900
gtcatcggaa accttgtaa ggtcctctcc tggtagcaca acgagtgggg ctactccaac 960
cgtctggttg acctcaccaa gctcgtcgcc agcaagcttg cc 1002

```

<210> 18

<211> 334

5 <212> PRT

<213> *Propionibacterium acnes*

<400> 18

```

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

```

Lys Asp Leu Arg Arg Ala Arg Ala Ala Ala Leu Asn Met Ile Pro Thr
 195 200 205
 Lys Thr Gly Ala Ala Gln Ala Val Ala Leu Val Leu Pro Glu Leu Lys
 210 215 220
 Gly Lys Phe Asp Gly Leu Ala Val Arg Val Pro Thr Pro Thr Gly Ser
 225 230 235 240
 Leu Thr Asp Leu Thr Phe Gln Thr Ser Lys Glu Thr Thr Val Glu Glu
 245 250 255
 Val Gln Ala Ala Val Lys Lys Ala Ala Glu Gly Pro Leu Lys Gly Ile
 260 265 270
 Leu Ala Tyr Thr Glu Asp Pro Ile Val Ser Lys Asp Ile Glu Gly Asp
 275 280 285
 Pro His Ser Ser Ile Phe Asp Ala Thr Glu Thr Lys Val Ile Gly Asn
 290 295 300
 Leu Val Lys Val Leu Ser Trp Tyr Asp Asn Glu Trp Gly Tyr Ser Asn
 305 310 315 320
 Arg Leu Val Asp Leu Thr Lys Leu Val Ala Ser Lys Leu Ala
 325 330

<210> 19

<211> 891

5 <212> DNA

<213> *Propionibacterium acnes*

<400> 19

ggaatcgacg gcactggacg tatcgctcgc acgattctta aagacttcgc acatgtcccg 60
 ggagcacgca tctgcgctat cgcgtcaagg tcggcagccc gcgccgatgc ttttgccgat 120
 ctggttactc agaacctgag ttgtccccgc ccagacactc atgattccta tgtcgacatg 180
 atcaccaacc ccacagtgga cgtcgtttac gtggcaaccc cgcaccctca gcatcgaccg 240
 atcgccctgg ctgccattga cgccgggaag gctgttctcg tcgagaaatc cttcgccgca 300
 actgcccata cggctgccga aatagctgag gctgctcggg ctaaaagggg ctttgccatg 360
 gaggggatgt ggaccgggtt tttgcctgtc gttaccgaga tgatcgacgc cgtcaacaat 420
 ggcgcgatcg gcgagccgac gggatatccag ggagatttgt tcgccctgcg cgattatgac 480
 cctgacgacc gtctcttctc cccagctcta ggtgggtggag taacccttga cctcggcgtc 540
 tatgccctcg atttcgccat tcgcctcttt ggagagccca ctgaggtcat cgcccggtggc 600
 aaccacttcc ccaatggggg ggattccgac gcttcgatgc tgctgacttt cccaagaac 660
 aaattcgcca cgctggccat ctcgttcacc tccgacggtc cgggacgcat gactattcaa 720
 ggcaccgacg gctggataga ggtcgagcct aggttccacc accccagccg tatcctcatc 780
 caccgccgcy gagtcattcc ggagatccac aacacccccg cgctgggccc cggctacgct 840
 cacgaactca tggaggtctg ccaatgtctg cgagcggacg caccgagagc c 891

10

<210> 20

<211> 297

<212> PRT

<213> *Propionibacterium acnes*

15 <400> 20

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

 Asp Leu Gly Val Tyr Ala Leu Asp Phe Ala Ile Arg Leu Phe Gly Glu
 180 185 190
 Pro Thr Glu Val Ile Ala Arg Gly Asn His Phe Pro Asn Gly Val Asp
 195 200 205
 Ser Asp Ala Ser Met Leu Leu Thr Phe Pro Lys Asn Lys Phe Ala Thr
 210 215 220
 Leu Ala Ile Ser Phe Thr Ser Asp Gly Pro Gly Arg Met Thr Ile Gln
 225 230 235 240
 Gly Thr Asp Gly Trp Ile Glu Val Glu Pro Arg Phe His His Pro Ser
 245 250 255
 Arg Ile Leu Ile His Arg Arg Gly Val Ile Pro Glu Ile His Asn Thr
 260 265 270
 Pro Ala Leu Gly Arg Gly Tyr Ala His Glu Leu Met Glu Val Cys Gln
 275 280 285
 Cys Leu Arg Ala Asp Ala Pro Arg Ala
 290 295

<210> 21

<211> 381

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Marcado His / *Propionibacterium acnes*

<400> 21

10

Met Ser Tyr Tyr His His His His His His Leu Glu Ser Thr Ser Leu
1 5 10 15
Tyr Lys Lys Ala Gly Leu Gly Asp Asp Ala Lys Arg Ser Ser Glu Val
20 25 30
Thr Leu Thr Asn Cys Gly Asn Lys Val Thr Tyr Pro Lys Val Ala Gln
35 40 45
Arg Leu Tyr Val Asn Asp Gly Asn Ile Ile Ala Met Ala Leu Ser Ala
50 55 60
Gly Ala Ala Lys Gln Ile Ala Ala Val Ser Ser Leu Gly Asp Asp Lys
65 70 75 80
Thr Ile Leu Ala Ala Lys Tyr Gly Ser His Val Ile Asp Asn Leu His
85 90 95
Glu Ala Val Lys Gly Tyr Pro Thr Leu Glu Ser Ile Ile Ala Asn Lys
100 105 110
Pro Asp Val Val Val Ala Gly Trp Asn Tyr Gly Phe Ser Glu Glu Gly
115 120 125
Asn Leu Thr Pro Asp Lys Leu His Glu Arg Gly Ile Gly Ser Tyr Leu
130 135 140
Leu Ser Glu Ser Cys Arg Gln Lys Gly Ser Glu Lys Ala Arg Gly Val
145 150 155 160
Met Gln Pro Trp Asp Ala Val Arg Thr Asp Leu Ser Asn Leu Ala Lys
165 170 175
Leu Thr Gly Asn Glu Pro Thr Gly Lys Lys Ala Val Lys Asp Leu Asp
180 185 190
Asp Arg Leu Asp Ala Leu Asn Lys Ala Pro Lys Ala Ala Lys Thr Pro
195 200 205
Val Val Leu Leu Phe Asp Ser Ala Lys Asp Thr Val Leu Thr Ser Gly
210 215 220
Asn Lys Gly Gly Pro Gln Ala Ile Ile Asn Ala Ala Gly Gly Gln Asn
225 230 235 240
Ala Ala His Asp Val Asn Asp Thr Trp Val Arg Ile Ser Trp Glu Lys
245 250 255
Val Ala Thr Leu Lys Pro Asp Ala Ile Ala Phe Val Asp Tyr Asp Ala
260 265 270
Gln Pro Tyr Ser Glu Lys Val Lys Ile Leu Gln Ser Asn Pro Ala Thr
275 280 285
Lys Asn Leu Ala Ala Val Gln Lys Lys Arg Phe Leu Asn Leu Pro Tyr
290 295 300
Ala Met Trp Thr Ser Gly Pro Leu Asn Ile Asp Ala Ala Glu His Leu
305 310 315 320
Arg Val Ser Leu Glu Lys Trp Gly Leu Glu Pro Lys Ser Ser Ile Lys
325 330 335

Pro Gln Leu Thr Ile Pro Ala Ser Val Pro Gly His Glu Gly Tyr Pro
340 345 350
Ala Phe Leu Tyr Lys Val Val Asp Ser Arg Leu Leu Thr Lys Pro Glu
355 360 365
Arg Lys Leu Ser Trp Leu Leu Pro Pro Leu Ser Asn Asn
370 375 380

<210> 22

<211> 537

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Marcado His / *Propionibacterium acnes*
 <400> 22

```

Met Ser Tyr Tyr His His His His His His Leu Glu Ser Thr Ser Leu
1 5 10 15
Tyr Lys Lys Ala Gly Leu Gly Ala Thr Arg Pro Ile Asp Thr Leu Thr
20 25 30
Ile Asp Ser Cys Ser Gly Asp Thr Val Leu Asn Arg Ile Ser Ser Ala
35 40 45
Gly Thr Gly Ala Asn Gly Gly Pro Glu Pro Ala Gln Ala Ser Pro Leu
50 55 60
Glu Gly Arg Ser Lys Ile Met Gly Asn Leu Thr Ile Gly Arg Arg Gln
65 70 75 80
Leu Leu Gly Gly Thr Ala Ala Leu Ala Thr Val Leu Ala Ala Ser Ala
85 90 95
Cys Gly Met Ser Gly Ser Gly Asp Lys Pro Ser Arg Gln Ala Ser Val
100 105 110
Asn Pro Ser Ala Lys Leu Glu Gly Ser Ile Gln Phe Gln Thr Trp Ser
115 120 125
Leu Lys Asn Glu Lys Phe Thr Pro Tyr Phe Lys Lys Leu Val Lys Ser
130 135 140
Phe Glu Lys Glu His Pro Gly Thr Thr Ile Lys Trp Val Asp Gln Pro
145 150 155 160
Gly Glu Gly Tyr Glu Glu Lys Val Gln Gln Gln Ala Thr Ala Gly Gln
165 170 175
Leu Pro Asp Val Ile Asn Ile Pro Pro Asn Phe Ala Trp Gln Leu Leu
180 185 190
Lys Ala Asn Lys Val Met Asp Leu Lys Lys Ala Asp Ala Ala Ala Thr
195 200 205
Asn Thr Tyr Ile Lys Gly Gly Ile Asp Ala Tyr Thr Tyr Asp Gly Tyr
210 215 220
Asp Gly Val Tyr Gly Tyr Pro Trp Tyr Leu Gly Thr Asp Leu Asn Trp
225 230 235 240
Trp Asn Thr Glu Ala Phe Glu Lys Tyr Gly Leu Asp Pro Lys Lys Leu
245 250 255
Pro Thr Thr Leu Asp Glu Leu Tyr Ala Gln Ala Ile Thr Met Ala Glu
260 265 270
Lys Ser His Gly Thr Met Pro Leu Ile Ser Ile Ala Pro Ala Leu Gly
275 280 285
Asp Leu Ala Ala Gln Gly Val Lys Val Tyr Lys Asp Gly Lys Phe Thr
290 295 300
Phe Asn Thr Asp Gln Ala Val Glu Ile Ile Gln Lys Tyr Val Glu Leu
305 310 315 320
Tyr Ala Lys Lys Ala Met Pro Pro Glu Val Leu Gln Asn Asn Tyr Leu
325 330 335
Gly Asn Ser Lys Leu Phe Leu Gln Gly Lys Val Ala Trp Thr Thr Gly
340 345 350
Ser Ala Ser Phe Pro Val Asp Leu Lys Lys Ser Ala Pro Lys Leu Leu
355 360 365
Pro His Val Ala Met Thr Thr Arg Ile Gly Val Pro Pro Leu Phe Val
370 375 380
Gln Gly Ile Cys Val Ser Ala Asp Ser Lys Asn Pro Asn Leu Ala Leu
385 390 395 400
Ala Phe Ala Gln Tyr Val Thr Asn Asn Ala Asn Gln Val Asp Phe Val
405 410 415

```

Lys Leu Ala Gln Gly Phe Leu Pro Gly Thr Lys Asp Ala Asn Glu Asn
 420 425 430
 Thr Asp Ser Phe Thr Ser Val Ile Ser Asp Pro Gln Met Lys Lys Ala
 435 440 445
 Ala Glu Ala Leu Ala Gly Glu Met Lys Ser Ala Lys Ile Gly Glu Pro
 450 455 460
 Met Ala Tyr Thr Asp Ala Met Lys Ala Tyr Val Gly Gln Gln Ile Ser
 465 470 475 480
 Ser Ala Met Arg Gly Asp Ile Ser Ala Lys Asp Ala Leu Asp Arg Ala
 485 490 495
 Val Lys Tyr Cys Asn Asp His Val Thr Lys Tyr Pro Ala Phe Leu Tyr
 500 505 510
 Lys Val Val Asp Ser Arg Leu Leu Thr Lys Pro Glu Arg Lys Leu Ser
 515 520 525
 Trp Leu Leu Pro Pro Leu Ser Asn Asn
 530 535

<210> 23

<211> 354

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Marcado His / *Propionibacterium acnes*

<400> 23

10

Met Ser Tyr Tyr His His His His His His Leu Glu Ser Thr Ser Leu
1 5 10 15
Tyr Lys Lys Ala Gly Leu Thr Ala Thr Asn Ala Arg Ala Gln Gln Thr
20 25 30
Glu Arg Met Gly Thr Ala Pro Gly Phe Ile Ala Ala Leu Asp Gln Ser
35 40 45
Gly Gly Ser Thr Pro Lys Ala Leu Lys Ala Tyr Gly Val Glu Pro Glu
50 55 60
Val Tyr Gly Asp Asp Gln Asp Lys Met Phe Asp Leu Val His Glu Met
65 70 75 80
Arg Thr Arg Ile Ile Thr Ser Pro Ser Phe Thr Ser Asp His Ile Leu
85 90 95
Ala Ala Ile Leu Phe Glu Met Thr Met Asp Arg Lys Ile Glu Gly Ile
100 105 110
Pro Thr Gly Asp Tyr Leu Trp Glu Lys Lys Gly Ile Val Pro Ile Leu
115 120 125
Lys Ile Asp Lys Gly Leu Ala Asp Glu Asp Arg His Val Arg Leu Met
130 135 140
Lys Pro Ile Pro Gly Leu Asp Glu Leu Leu His Arg Ala Val Glu Asp
145 150 155 160
Lys His Ile Phe Gly Thr Lys Glu Arg Ser Val Ile Leu Asp Asp Asp
165 170 175
Lys Ala Gly Ile Glu Lys Ile Val Asp Gln Gln Phe Glu Leu Ala Glu
180 185 190
Gln Val Arg Ala Ala Gly Leu Val Pro Ile Leu Glu Pro Glu Val Asp
195 200 205
Ile His Ala Leu His Lys Glu Lys Ala Glu Glu Arg Leu His Asn Leu
210 215 220
Ile Arg Ala His Ile Asp Ser Leu Pro Leu Asp Ala Lys Ile Met Leu
225 230 235 240
Lys Leu Thr Ile Pro Ser Ser Glu Asp Leu Tyr Ala Asp Leu Ile Ala
245 250 255
Asp Pro Lys Val Leu Arg Val Val Ala Leu Ser Gly Gly Tyr Ser Arg
260 265 270
Glu Glu Ala Asn Lys Lys Leu Ala Cys Asn Arg Gly Leu Ile Ala Ser
275 280 285
Phe Ser Arg Ala Leu Ala Glu Gly Leu Asn Val Ala Gln Ser Gln Gln
290 295 300
Glu Phe Asp Gln Thr Leu Arg Ala Ser Ile Asp Ser Ile Tyr Ala Ala
305 310 315 320
Ser Val Ser Tyr Pro Ala Phe Leu Tyr Lys Val Val Asp Ser Arg Leu
325 330 335

Leu Thr Lys Pro Glu Arg Lys Leu Ser Trp Leu Leu Pro Pro Leu Ser
340 345 350
Asn Asn

- <210> 24
- <211> 451
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Marcado His / *Propionibacterium acnes*
- <400> 24

Met Ser Tyr Tyr His His His His His His Leu Glu Ser Thr Ser Leu
 1 5 10 15
 Tyr Lys Lys Ala Gly Leu Ala His Leu Ala Arg Arg Gly Leu His Val
 20 25 30
 Thr Leu Leu Glu Lys Val Thr Phe Pro Arg Asp Lys Val Cys Gly Asp
 35 40 45
 Gly Leu Thr Pro Arg Ala Val Lys Gln Leu Ile Arg Leu Gly Ile Asp
 50 55 60
 Val Ser Glu Glu Ala Gly Trp Lys His Thr Glu Gly Leu Arg Ile His
 65 70 75 80
 Gly Gly Arg Ile Ala Pro Phe Val Leu Pro Trp Pro Glu Leu Ala Asp
 85 90 95
 Tyr Pro Asn Phe Gly Met Val Cys Arg Arg Thr Val Leu Asp Glu Arg
 100 105 110
 Leu Ala Arg His Ala Glu Ser Gln Gly Val Ala Leu Val Glu Gly Ala
 115 120 125
 Asn Val Thr Asp Pro Ile Leu Asp Leu Ser Gly Arg Ile Arg Gly Val
 130 135 140
 Arg Thr Ser Asp Gly Thr Glu Tyr Ser Ala Pro Val Val Val Ala Ala
 145 150 155 160
 Asp Gly Asn Ser Ser Arg Leu Gly Leu Ala Met Gly Leu His Lys Arg
 165 170 175
 Asp Asp Arg Pro Met Gly Val Ala Val Arg Ala Tyr Tyr Arg Ser Val
 180 185 190
 Leu Ser Glu Ser Arg Asn Leu Glu Ser Trp Leu Glu Leu Trp Asp Gly
 195 200 205
 Ala Pro His Lys Ser Asp Leu Leu Pro Gly Tyr Gly Trp Ala Phe Pro
 210 215 220
 Glu Gly Asp Gly Thr Val Asn Ile Gly Leu Gly Met Leu Asp Ser Ser
 225 230 235 240
 Ala Ala Phe Gly Arg Thr Asp Tyr Arg Ser Leu Met Lys Arg Trp Leu
 245 250 255
 Ser His Leu Pro Ala Glu Trp Thr Leu Asp Glu Glu His Arg Glu Gly
 260 265 270
 Pro Ile Arg Gly Ala Ala Leu Pro Met Ala Phe Asn Arg Gln Pro His
 275 280 285
 Tyr Arg Asp Gly Leu Leu Leu Val Gly Asp Ala Gly Gly Met Val Asn
 290 295 300
 Pro Phe Asn Gly Glu Gly Ile Asp Tyr Ala Met Glu Ala Gly Glu Met
 305 310 315 320
 Ala Ala Asp Ala Ile Ala Glu Ala His Tyr Arg Gly His Arg Thr Pro
 325 330 335
 Ala Ala Glu Lys Ala Leu Gln Gly Tyr Ser Arg Ala Leu Gln Cys His
 340 345 350
 Phe Gly Gly Tyr Tyr Arg Leu Gly Thr Ile Phe Val Arg Leu Ile Gly
 355 360 365
 Asp Pro Arg Val Met Lys Val Cys Thr Thr Tyr Gly Leu Pro Arg Arg
 370 375 380
 Arg Leu Met Arg Phe Val Asn Lys Leu Leu Ala Asn Leu Thr Asp Ala
 385 390 395 400
 Lys Ala Gly Asp Leu Asp Asp Arg Ile Ile Asn Ile Leu Thr Arg Ile
 405 410 415
 Ala Pro Ser Val Tyr Pro Ala Phe Leu Tyr Lys Val Val Asp Ser Arg
 420 425 430
 Leu Leu Thr Lys Pro Glu Arg Lys Leu Ser Trp Leu Leu Pro Pro Leu

435 440 445
 Ser Asn Asn
 450

<210> 25
<211> 522
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial
<220>
<223> Marcado His / *Propionibacterium acnes*
<400> 25

Met Ser Tyr Tyr His His His His His His Leu Glu Ser Thr Ser Leu
 1 5 10 15
 Tyr Lys Lys Ala Gly Leu Ser Asp Val Lys Asn Pro Ser Gln Ser Gly
 20 25 30
 Ser Ser Ser Thr Ala Gly Val Ser Asn Ala Thr Leu Ala Lys Ile Pro
 35 40 45
 Ala Ala Gln Ala Gly Ala Thr Asp Ile Thr Phe Asn Ala Ala Pro Glu
 50 55 60
 Lys Val Lys Ala Ile Phe Pro Arg Phe Ala Lys Ala Arg Asn Leu Ser
 65 70 75 80
 Thr Ala Val Glu Val Val Lys Gly Arg Met Leu Arg Asp Ser Trp Gln
 85 90 95
 Gln Asn Ala Ser Asp Val Asn Val Thr Ser Gln Ile Ile Ala Ser Asn
 100 105 110
 Asp Ala Ala Leu Gly Val Leu Val Thr Asn Gln Thr Thr Ile Ala Gly
 115 120 125
 Lys Lys Gln Thr Ile Pro Ala Thr Ile Trp Tyr Ser Thr Ala Ala Gln
 130 135 140
 Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Ala Leu Val Lys Pro Asp Lys Trp Ala Asp
 145 150 155 160
 Leu Thr Thr Ala Leu Gln Asp Ala Gly Lys Asp Gln Ser Leu Asp Gly
 165 170 175
 Gly Lys Ile Ala Ala Ala Val Lys Ala Lys Ser Ala Pro Tyr Gly Ser
 180 185 190
 Gly Pro Ala Leu Gly Phe Ser His Asn Gly Asp Leu Leu Ala Ser Phe
 195 200 205
 Ala Ser Gly Val Val Thr Asp Lys Ala Val Thr Leu Val Val Pro Ser
 210 215 220
 Asp Lys Thr Lys Gly Met Leu Ser Asn Phe Gly Thr Gln Ala Gln Lys
 225 230 235 240
 Ala Ser Thr Asn Pro Gly Thr Phe Thr Gly Thr Thr Ser Gln Pro Val
 245 250 255
 Asp Glu Ser Leu Lys Ala Thr Asp Thr Ser Gly Arg Pro Pro Thr Ala
 260 265 270
 Val Gly Pro Asp Cys Arg Val Leu His Cys Val Ala Val Thr Tyr Asp
 275 280 285
 Asp Gly Pro Ser Ala Met Thr Pro Glu Leu Leu Asn Thr Ile Lys Lys
 290 295 300
 Phe Lys Leu Ser Ile Thr Phe Phe Glu Met Gly Asn Ser Ile Met Ala
 305 310 315 320
 Phe Pro Asn Thr Ala Gln Lys Val Ala Ala Ala Gly Met Glu Ile Gly
 325 330 335
 Asn His Thr Val Thr His Pro Asn Leu Pro Ala Lys Thr Pro Asp Arg
 340 345 350
 Ile Arg Arg Glu Leu Glu His Asn Ser Gln Leu Ile Lys Gln Phe Thr
 355 360 365
 Gly Ala Thr Pro Leu Leu Phe Arg Pro Pro Tyr Gly Ala His Asn Asp
 370 375 380
 Thr Val Asp Lys Val Ala Lys Asp Asn Gly Met Ala Ile Ile Gln Trp
 385 390 395 400
 Gln Ile Asp Ser Glu Asp Trp Lys Asn Arg Asn Pro Glu Met Thr Tyr
 405 410 415
 Lys Asn Val Met Thr Ala Leu Pro Tyr Thr Ala Pro Ile Val Leu Glu
 420 425 430
 His Asp Ile Gln Lys Ala Ser Ile Asp Ala Ala Pro Gln Ile Tyr Lys

```

435 440 445
Asp Leu Glu Ala Lys Gly Lys Thr Ile Val Ser Val Ser Glu Leu Ser
450 455 460
Leu Asn Thr Gly Gly Tyr Gln Ala Gly His Ala Tyr Cys Asn Gly Thr
465 470 475 480
Val Lys Pro Gln Ser Gly Tyr Asn Cys Lys Gly Tyr Pro Ala Phe Leu
485 490 495
Tyr Lys Val Val Asp Ser Arg Leu Leu Thr Lys Pro Glu Arg Lys Leu
500 505 510
Ser Trp Leu Leu Pro Pro Leu Ser Asn Asn
515 520

```

<210> 26

<211> 457

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Marcado His / *Propionibacterium acnes*

<400> 26

10

Met Ser Tyr Tyr His His His His His His Leu Glu Ser Thr Ser Leu
 1 5 10 15
 Tyr Lys Lys Ala Gly Leu Val Thr Thr Pro Ala Leu Glu Ser Gly Glu
 20 25 30
 Lys Pro Glu Leu Thr Arg Ser Gly Met Thr Asp Pro Pro Arg Leu Glu
 35 40 45
 Pro Leu Ala Pro Cys Ala Leu Gly Arg Arg Arg Glu Arg Arg Arg Ser
 50 55 60
 Arg Ala Arg Arg Pro Pro Asp Asp Ala Leu Leu Leu Pro Gly Arg Ala
 65 70 75 80
 Arg Arg Ser Gln Lys Ala Ser Phe Ala Met Pro Ala Thr Pro Lys Phe
 85 90 95
 Leu Arg Arg Ala Val Ala Val Ser Met Leu Pro Val Ile Met Leu Ala
 100 105 110
 Gly Cys Ala Gly Ala Pro Lys Asp Ser Ser Ala Ser Ser Ser Ala Ser
 115 120 125
 Ala Ser Gln Ser Asn Ala Gly Pro Ile Thr Ile Thr Asn Cys Gly Gln
 130 135 140
 Lys Val Thr Leu Asp Lys Pro Ala Thr Arg Ala Val Thr Leu Asn Gln
 145 150 155 160
 Gly Ala Thr Glu Asp Val Leu Ala Ile Gly Gly Glu Ser Lys Leu Ala
 165 170 175
 Gly Thr Ala Tyr Leu Asp Ser Gly Ile Pro Lys Lys Trp Lys Lys Ala
 180 185 190
 Tyr Asp Ser Val Lys Val Leu Ala Lys Glu Tyr Pro Ser Lys Glu Thr
 195 200 205
 Phe Leu Ser Ala Lys Pro Asp Leu Ala Val Ser Ser Tyr Ser Ser Ala
 210 215 220
 Phe Thr Asp Lys Ala Val Gly Thr Arg Glu Glu Leu Lys Lys Gln Gly
 225 230 235 240
 Ile Ala Thr Tyr Ile Ser Pro Phe Gly Cys Pro Lys Gly Thr Pro Ser
 245 250 255
 Ala Glu Ala Thr Trp Glu Asn Val Trp Lys Glu Met Arg Glu Val Gly
 260 265 270
 Thr Leu Ile Gly Gln Lys Asp Ala Ala Asp Lys Val Ile Ala Glu Gln
 275 280 285
 Arg Met Ser Leu Lys Glu Val Ser Gly Asn Lys His Gly Asn Gly Thr
 290 295 300
 Ser Ile Val Trp Phe Asp Ser Gly Asp Lys Val Pro Phe Ile Gly Ala
 305 310 315 320
 Gly His Gly Gly Pro Gln Leu Leu Met Asp Ala Val Gly Ala Lys Asn
 325 330 335
 Leu Phe Ala Asn Leu Asp Gly Gly Trp Ala Asp Gly Ser Trp Glu Lys
 340 345 350
 Ile Val Gly Ser Asn Pro Asp Val Ile Val Val Ala Asp Ala Asp Trp
 355 360 365
 Ser Thr Ala Lys Asp Lys Ile Ala Tyr Leu Lys Lys Asp Pro Val Leu

 370 375 380
 Ser Gln Met Lys Ala Val Lys Asp Asn Lys Phe Val Thr Val Pro Phe
 385 390 395 400
 Ser Gln Thr Thr Pro Gly Ala Glu Leu Val Asp Gly Ala Lys Thr Leu
 405 410 415
 Asn Asp Gly Leu Ala Arg Val Thr Gly Lys Tyr Pro Ala Phe Leu Tyr
 420 425 430
 Lys Val Val Asp Ser Arg Leu Leu Thr Lys Pro Glu Arg Lys Leu Ser
 435 440 445
 Trp Leu Leu Pro Pro Leu Ser Asn Asn
 450 455

<210> 27
<211> 551
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial
<220>
<223> Marcado His / *Propionibacterium acnes*
<400> 27

Met Ser Tyr Tyr His His His His His His Leu Glu Ser Thr Ser Leu
 1 5 10 15
 Tyr Lys Lys Ala Gly Leu Met Thr Ser Ser Thr Glu Ala Ser Thr Ser
 20 25 30
 Asn Pro Val Asp Thr Asp Gln Gln Asn Val Ala Asn Thr Ala Asp Gly
 35 40 45
 Ser Val Ala Val Asp Asp Leu Gly Ser Pro Glu Ala Phe Leu Ala Ala
 50 55 60
 Val Asp Ala Thr Ile Lys Tyr Phe Asn Asp Gly Asp Ile Val Ser Gly
 65 70 75 80
 Thr Val Val Lys Val Asp Arg Asp Glu Val Leu Leu Asp Ile Gly Tyr
 85 90 95
 Lys Thr Glu Gly Val Ile Pro Ser Lys Glu Leu Ser Ile Lys His Asp
 100 105 110
 Val Asp Pro Phe Glu Val Val Asn Val Gly Asp Glu Ile Glu Ala Leu
 115 120 125
 Val Gln Gln Lys Glu Asp Lys Glu Gly Arg Leu Ile Leu Ser Lys Lys
 130 135 140
 Arg Ala Gln Tyr Glu Arg Ala Trp Gly Thr Ile Glu Gln Ile Lys Glu
 145 150 155 160
 Glu Asp Gly Val Val Thr Gly Thr Val Ile Glu Val Val Lys Gly Gly
 165 170 175
 Leu Ile Val Asp Ile Gly Leu Arg Gly Phe Leu Pro Ala Ser Leu Val
 180 185 190
 Glu Met Arg Arg Val Arg Asp Leu Gln Pro Tyr Val Gly Gln Glu Ile
 195 200 205
 Glu Ala Lys Ile Ile Glu Leu Asp Lys Asn Arg Asn Asn Val Val Leu
 210 215 220
 Ser Arg Arg Ala Trp Leu Glu Gln Thr Gln Ser Glu Val Arg Gln Asn
 225 230 235 240
 Phe Leu His Gln Leu Gln Lys Gly Gln Ile Arg Lys Gly Val Val Ser
 245 250 255
 Ser Ile Val Asn Phe Gly Ala Phe Val Asp Leu Gly Gly Val Asp Gly
 260 265 270
 Leu Val His Val Ser Glu Leu Ser Trp Lys His Ile Asp His Pro Ser
 275 280 285
 Glu Val Val Glu Val Gly Gln Pro Val Thr Val Glu Val Leu Asp Val
 290 295 300
 Asp Met Asp Arg Glu Arg Val Ser Leu Ser Leu Lys Ala Thr Gln Glu
 305 310 315 320
 Asp Pro Trp Gln Ala Phe Ala Arg Leu His Gln Ile Gly Gln Ile Val
 325 330 335
 Pro Gly Lys Val Thr Lys Leu Val Pro Phe Gly Ala Phe Val Arg Val
 340 345 350
 Glu Asp Gly Ile Glu Gly Leu Val His Val Ser Glu Leu Ala Glu Arg
 355 360 365
 His Val Glu Ile Pro Glu Gln Val Val Ser Val Asn Asp Asp Val Met

```

370 375 380
Val Lys Ile Ile Asp Ile Asp Leu Asp Arg Arg Arg Ile Ser Leu Ser
385 390 395 400
Leu Lys Gln Ala Asn Glu Gly Ile Asp Val Glu Ser Asp Glu Phe Asp
405 410 415
Pro Ser Leu Tyr Gly Met Ala Ala Ser Tyr Asp Glu Asp Gly Asn Tyr
420 425 430
Ile Tyr Pro Glu Gly Phe Asp Pro Glu Thr Asn Glu Trp Lys Pro Gly
435 440 445
Tyr Asp Glu Gln Arg Ile Ala Trp Glu Gln Gln Tyr Ala Glu Ala Gln
450 455 460
Ala Arg Trp Glu Ala His Arg Lys Gln Val Ile Glu Ala Glu Gln Ala
465 470 475 480
Asp Gln Glu Ala Ala Leu Thr Asp Gly Gly Ala Gln Ser Ser Tyr Thr
485 490 495
Ser Gly Pro Ala Glu Gly Ser Leu Ala Ser Asp Glu Ala Leu Gln Ala
500 505 510
Leu Arg Asp Lys Leu Thr His Asn Tyr Pro Ala Phe Leu Tyr Lys Val
515 520 525
Val Asp Ser Arg Leu Leu Thr Lys Pro Glu Arg Lys Leu Ser Trp Leu
530 535 540
Leu Pro Pro Leu Ser Asn Asn
545 550

```

<210> 28

<211> 415

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Marcado His / *Propionibacterium acnes*

<400> 28

10

Met Ser Tyr Tyr His His His His His His Leu Glu Ser Thr Ser Leu
1 5 10 15
Tyr Lys Lys Ala Gly Leu Ala Ile Asp Ile Asp Ala Glu Arg Val Asp
20 25 30
Met Val Asn Asn Arg His Thr Thr Ile Val Asp Pro Leu Ile Ala Glu
35 40 45
Tyr Leu Ala His His Asn Leu Asp Leu Arg Ala Thr Thr Asp Pro Gln
50 55 60
Glu Ala Tyr Arg Gly Ala Asp Phe Val Val Ile Ala Thr Pro Thr Asn
65 70 75 80
Tyr Asp Pro Gly Gln Asn Tyr Phe Asp Thr Ser Ser Val Asp Glu Val
85 90 95
Leu Asp Leu Val Gln Glu Leu Ala Pro His Thr Thr Thr Val Ile Lys
100 105 110
Ser Thr Ile Pro Val Gly Phe Val Glu Gly Val Arg Lys Glu Arg Ser
115 120 125
Gly Leu Asp Val Ile Phe Ser Pro Glu Phe Leu Arg Glu Gly Lys Ala
130 135 140
Leu Phe Asp Asn Leu His Pro Ser Arg Ile Val Val Gly Ala Asp Ser
145 150 155 160
Pro Lys Ala His Leu Phe Ala Asp Leu Met Ala Ala Gly Ala Val Asp
165 170 175
Thr Asn Val Pro Val Leu Phe Val Gly Ala Thr Glu Ala Glu Ala Ile
180 185 190
Lys Leu Phe Ala Asn Thr Tyr Leu Ala Met Arg Val Ser Phe Phe Asn
195 200 205
Glu Leu Asp Thr Tyr Ala Ser Gln Arg Gly Leu Ser Thr Arg Gln Val
210 215 220
Ile Asp Gly Val Cys Leu Asp Pro Arg Ile Gly Asn His Tyr Asn Asn
225 230 235 240
Pro Ser Phe Gly Tyr Gly Gly Tyr Cys Leu Pro Lys Asp Thr Arg Gln
245 250 255
Leu Leu Ala Asn Tyr Gln Asp Val Pro Gln Thr Leu Ile Gln Ala Ile
260 265 270
Val Asp Ser Asn Thr Val Arg Lys Asp Phe Ile Ala Ser Asp Ile Ile
275 280 285
Ala Arg Asp Pro Lys Arg Val Gly Ile Phe Arg Leu Val Met Lys Ala
290 295 300
Gly Ser Asp Asn Phe Arg Ser Ser Ser Ile Gln Gly Val Met Lys Arg
305 310 315 320
Ile Lys Ala Lys Gly Ile Glu Val Val Val Tyr Glu Pro Thr Phe Asp
325 330 335
Gly Asp Glu Phe Phe His Ser Glu Val Thr Lys Asn Leu Ala Phe Phe
340 345 350
Lys Ala Asn Cys Asp Val Ile Ile Ala Asn Arg Met Ser Pro Asp Leu
355 360 365
Ser Asp Val Ala Asp Lys Val Tyr Thr Arg Asp Leu Phe Gly Gly Asp
370 375 380
Tyr Pro Ala Phe Leu Tyr Lys Val Val Asp Ser Arg Leu Leu Thr Lys
385 390 395 400
Pro Glu Arg Lys Leu Ser Trp Leu Leu Pro Pro Leu Ser Asn Asn
405 410 415

<211> 387

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Marcado His / *Propionibacterium acnes*

<400> 29

Met Ser Tyr Tyr His His His His His His Leu Glu Ser Thr Ser Leu
 1 5 10 15
 Tyr Lys Lys Ala Gly Leu Thr Val Lys Val Gly Ile Asn Gly Phe Gly
 20 25 30
 Arg Ile Gly Arg Asn Phe Phe Arg Ala Leu Ala Glu Gln Gly Ala Asp
 35 40 45
 Leu Glu Val Val Ala Val Asn Asp Leu Thr Asp Thr Lys Thr Leu Ala
 50 55 60
 His Leu Leu Lys Tyr Asp Ser Ile Met Gly Arg Phe Ser Gly Glu Val
 65 70 75 80
 Ser Tyr Asp Asp Asp Ser Ile Thr Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Val
 85 90 95
 Leu Ala Glu Arg Asn Pro Ala Asp Leu Pro Trp Lys Glu Leu Gly Ala
 100 105 110
 Glu Ile Val Val Glu Ser Thr Gly Leu Phe Thr Asp Gly Glu Lys Ala
 115 120 125
 Lys Ala His Phe Glu Ala Gly Ala Lys Lys Val Ile Ile Ser Ala Pro
 130 135 140
 Gly Lys Asn Val Asp Gly Thr Phe Val Met Gly Val Asn Asp Gly Asp
 145 150 155 160
 Tyr Asp Asn Ala Lys His Asn Ile Ile Ser Asn Ala Ser Cys Thr Thr
 165 170 175
 Asn Cys Leu Ala Pro Leu Ala Lys Val Leu Asn Asp Ala Phe Gly Ile
 180 185 190
 Glu Arg Gly Ile Met Thr Thr Val His Ala Tyr Thr Gly Asp Gln Arg
 195 200 205
 Leu Gln Asp Ala Pro His Lys Asp Leu Arg Arg Ala Arg Ala Ala Ala
 210 215 220
 Leu Asn Met Ile Pro Thr Lys Thr Gly Ala Ala Gln Ala Val Ala Leu
 225 230 235 240
 Val Leu Pro Glu Leu Lys Gly Lys Phe Asp Gly Leu Ala Val Arg Val
 245 250 255
 Pro Thr Pro Thr Gly Ser Leu Thr Asp Leu Thr Phe Gln Thr Ser Lys
 260 265 270
 Glu Thr Thr Val Glu Glu Val Gln Ala Ala Val Lys Lys Ala Ala Glu
 275 280 285
 Gly Pro Leu Lys Gly Ile Leu Ala Tyr Thr Glu Asp Pro Ile Val Ser
 290 295 300
 Lys Asp Ile Glu Gly Asp Pro His Ser Ser Ile Phe Asp Ala Thr Glu
 305 310 315 320
 Thr Lys Val Ile Gly Asn Leu Val Lys Val Leu Ser Trp Tyr Asp Asn
 325 330 335
 Glu Trp Gly Tyr Ser Asn Arg Leu Val Asp Leu Thr Lys Leu Val Ala
 340 345 350
 Ser Lys Leu Ala Tyr Pro Ala Phe Leu Tyr Lys Val Val Asp Ser Arg
 355 360 365
 Leu Leu Thr Lys Pro Glu Arg Lys Leu Ser Trp Leu Leu Pro Pro Leu
 370 375 380
 Ser Asn Asn
 385

<210> 30
 <211> 350

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Marcado His / *Propionibacterium acnes*
 5 <400> 30

```

Met Ser Tyr Tyr His His His His His His Leu Glu Ser Thr Ser Leu
1 5 10 15
Tyr Lys Lys Ala Gly Leu Gly Ile Ala Gly Thr Gly Arg Ile Ala Arg
20 25 30
Thr Ile Leu Lys Asp Phe Ala His Val Pro Gly Ala Arg Ile Cys Ala
35 40 45
Ile Ala Ser Arg Ser Ala Ala Arg Ala Asp Ala Phe Ala Asp Leu Val
50 55 60
Thr Gln Asn Leu Ser Cys Pro Arg Pro Asp Thr His Asp Ser Tyr Val
65 70 75 80
Asp Met Ile Thr Asn Pro Thr Val Asp Val Val Tyr Val Ala Thr Pro
85 90 95
His Pro Gln His Arg Pro Ile Ala Leu Ala Ala Ile Asp Ala Gly Lys
100 105 110
Ala Val Leu Val Glu Lys Ser Phe Ala Ala Thr Ala His Ala Ala Ala
115 120 125
Glu Ile Ala Glu Ala Ala Arg Ala Lys Arg Val Phe Ala Met Glu Gly
130 135 140
Met Trp Thr Arg Phe Leu Pro Val Val Thr Glu Met Ile Asp Ala Val
145 150 155 160
Asn Asn Gly Ala Ile Gly Glu Pro Thr Gly Ile Gln Gly Asp Leu Phe
165 170 175
Ala Leu Arg Asp Tyr Asp Pro Asp Asp Arg Leu Phe Ser Pro Ala Leu
180 185 190
Gly Gly Gly Val Thr Leu Asp Leu Gly Val Tyr Ala Leu Asp Phe Ala
195 200 205
Ile Arg Leu Phe Gly Glu Pro Thr Glu Val Ile Ala Arg Gly Asn His
210 215 220
Phe Pro Asn Gly Val Asp Ser Asp Ala Ser Met Leu Leu Thr Phe Pro
225 230 235 240
Lys Asn Lys Phe Ala Thr Leu Ala Ile Ser Phe Thr Ser Asp Gly Pro
245 250 255
Gly Arg Met Thr Ile Gln Gly Thr Asp Gly Trp Ile Glu Val Glu Pro
260 265 270
Arg Phe His His Pro Ser Arg Ile Leu Ile His Arg Arg Gly Val Ile
275 280 285
Pro Glu Ile His Asn Thr Pro Ala Leu Gly Arg Gly Tyr Ala His Glu
290 295 300
Leu Met Glu Val Cys Gln Cys Leu Arg Ala Asp Ala Pro Arg Ala Tyr
305 310 315 320
Pro Ala Phe Leu Tyr Lys Val Val Asp Ser Arg Leu Leu Thr Lys Pro
325 330 335
Glu Arg Lys Leu Ser Trp Leu Leu Pro Pro Leu Ser Asn Asn
340 345 350
    
```

<210> 31
 10 <211> 561
 <212> DNA
 <213> Staphylococcus epidermidis
 <400> 31

```

ggaactaata ataagttaac tgtgtctgct aatcgtggtg ttgctcaaata taaaccaaca 60
aataatggct tatatacaac tgtttatgac agtaaaggctc ataagactga tcaagtacaa 120
aaaaccctat ccgttactaa aactgcaaca ttaggaaata acaaattcta tttagttgaa 180
gactacaata gcggtaaaaa atacggttgg gttaaacaag gtggtgttgt ttataacact 240
gctaaggcac cagtaaaaagt gaatcaaaca tataatgtta aagcagggtc aacactttac 300
acagttcctt ggggtacacc aaaacaagtt gctagcaaag tatctggtac tggaaatcaa 360
acatttaaag caactaaaca gcaacaaatt gataaagcaa cgtatcttta tggtagagt 420
aatggtaaat ctggttgat tagtaaatat tacttaacta cagcatctaa acctagcaat 480
ccaactaaac cttcaacaaa caaccaatta acagtgacta acaatagtgg tgttgctcaa 540
atcaatgcaa aaaatagtgg c 561

```

<210> 32
 5 <211> 187
 <212> PRT
 <213> Staphylococcus epidermidis
 <400> 32

```

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

```

10
 <210> 33
 <211> 876
 <212> DNA
 15 <213> Staphylococcus epidermidis
 <400> 33

```

tgtgggaatc acagtaacca tgaacatcac tcacatgaag gaaaattaaa agttgtaact 60
acaaactcta ttctctatga catgggttaa cgtgtcggtg gaaataaggt cgatgttcat 120
agcatcggtc cagtaggaca agaccacat gaatatgagg ttaaacctaa agatattaaa 180
gcattaacag atgctgacgt tgtattttat aacgggttaa acctagaaac tggaaatggg 240
tggtttgaaa aagcacttga ccaagcagga aaatcaacaa aagataaaaa tgtgatagca 300
gcatcaaata atgttaaacc aatatactta aatggtgagg aaggtaacaa aaacaaacaa 360
gatccacatg catggttaag tttagagaat ggaattaaat acgtaaaaac agtacaaaaa 420
tcactagaac atcatgataa aaaagataag tctacatatg aaaaacaagg gaatgcatat 480
atatcaaaat tagaagaact taataaagat agtaaaaata aatttgatga catacccaaa 540
aatcaacgtg ccatgatgac aagtgaaggt gcatttaa attttgctca acaattcgat 600
gttaaaccag gttatatttg ggagataaac acagaaaaac aaggtaacacc tgggtcaaatg 660
aaacaagcca ttaaattttgt taaagataat catttaaaac atttattagt cgaaacaagc 720
gtagataaaa aagctatgca aagtttatca gaagaaacta agaaagatat ttatggtgaa 780
gtattttaccg actctatagg taaggaaggt actaaaggtg gctcatacta taaaatgatg 840
aaatctaata ttgatacaat acatggtagt atgaaa 876

```

<210> 34

<211> 294

5 <212> PRT

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 34

Cys Gly Asn His Ser Asn His Glu His His Ser His Glu Gly Lys Leu

10

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

<210> 35

<211> 834

5 <212> DNA

<213> Staphylococcus aureus

<400> 35

```

ttaaaagtag taacgacgaa ttcaatttta tatgatatgg ctaaaaatgt tgggtggagac 60
aacgtcgata ttcatagtat tgtacctggt ggtcaagatc ctcatgaata tgaagttaaa 120
cctaaagata ttaaaaagtt aactgacgct gacgttatth tatacaacgg attaaattta 180
gagactggta acggttggtt tgaaaaagcc ttagaacagg ctggtaaata attaaaagat 240
aaaaaagtta tcgcagtatc aaaagatggt aaacctatct atttaaacgg tgaagaaggc 300
aacaagata aacaagatcc acacgcatgg ttaagtttag ataatggtat taaatacgt 360
aaaacaattc aacaacatt tatcgataac gacaaaaaac ataaagcaga ttatgaaaag 420
caaggtaaca aatacattgc tcaattggaa aaattaaata atgacagtaa agacaaattt 480
aatgacattc caaaagaaca acgtgccatg attacaagtg aaggtgcctt caagtacttc 540
tcaaaacaat acggtattac accaggttat atttgggaaa ttaacactga aaaacaagg 600
acacctgaac aaatgagaca agctattgag tttgttaaaa agcacaaatt aaaacactta 660
ttagtagaaa caagtgttga taagaaagca atggaaagtt tatctgaaga aacgaagaaa 720
gatattcttg gtgaagtgtc cacagattca atcggtaaag aaggcactaa aggtgactct 780
tactacaaaa tgatgaaatc aaatattgaa actgtacacg gaagcatgaa ataa 834

```

<210> 36

<211> 277

5 <212> PRT

<213> Staphylococcus aureus

<400> 36

Leu Lys Val Val Thr Thr Asn Ser Ile Leu Tyr Asp Met Ala Lys Asn
1 5 10 15
Val Gly Gly Asp Asn Val Asp Ile His Ser Ile Val Pro Val Gly Gln
20 25 30

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

<210> 37

<211> 696

5 <212> DNA

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 37

```

ggtaagccag gagttaaaaa tcctgataca ggcgaagtag tcacaccacc agtggatgat 60
gtgacaaaac atggtccagt tgatggagat ccgattacgt caacggaaga aattccgttt 120
gataaaaaac gcgaattaga tccaaactta gcgccaggta cagagaaagt cgttcaaaaa 180
ggtgaaccag gaacaaaaaac aattacaacg ccaacaacta agaaccatt aacaggagaa 240
aaagttggcg aaggtgaacc aacagaaaaa ataacaaaac aaccagtggg tgagattggt 300
cattatggtg gtgaacaaat accacaaggt cataaagatg aatttgatcc aaatgcacct 360
gtagatagta aaactgaagt tccaggtaaa ccaggagtta aaaatcctga tacaggtgaa 420
gttgttaccc caccagtggg tgatgtgaca aaatatgggc cgaaagttgg taatccaatc 480
acatcaacgg aagagattcc atttgataag aaacgtgtat ttaatcctga tttaaaacca 540
ggtgaagagc gcgttaaaaca aaaaggtgaa ccaggaacaa aaacaattac aacaccaata 600
ttagttaatc ctattacagg agaaaaagtt ggcgaaggta aatcaacaga aaaagtcact 660
aaacaacctg ttgacgaaat tgttgagtat ggtcca 696

```

<210> 38

<211> 232

5 <212> PRT

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 38

```

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

```

```

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

```

10

<210> 39

<211> 339

<212> DNA

<213> Staphylococcus aureus
<400> 39

```
gaaaaggaca aactaccggc aactcaaaaa gctaaagaaa tgcaaaatgt tccatatata 60
attgcagtag atggcattat ggctttcaat caatcttact taaatttacc aaaagatagc 120
caattatcat atttagattt aggaaataaa gttaaagctt tattatatga tgaacgtggt 180
gtaacacctg agaagattcg aaatgcaaaa tctgccgttt acacgattac ttggaaagat 240
ggtagtaaaa aagaagtgga tcttaagaaa gatagctaca cagcaaactt gtttgattca 300
aattcaatta aacaaattga tattaatgta aaaactaaa 339
```

5

<210> 40
<211> 117
<212> PRT
<213> Staphylococcus aureus

10 <400> 40

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

<210> 41
15 <211> 1965
<212> DNA
<213> Staphylococcus aureus
<400> 41

```
tccgaaaaaaaa caccaacgtc caatgcagcg gcacaaaaag aaacactaaa tcaaccggga 60
gaacaaggga acgcgataac gtcacatcaa atgcagtcag gaaagcaatt agacgatatg 120
cataaagaga atggtaaaaag tggaacagtg acagaaggta aagacacgct tcaatcatcg 180
aagcatcaat caacacaaaa tagtaaaaca atcagaacgc aaaatgataa tcaagtaaag 240
caagattctg aacgacaagg ttctaaacag tcacaccaa ataatgcgac taataatact 300
gaacgtcaaa atgatcaggt tcaaaatacc catcatgctg aacgtaagg atcacaatcg 360
acaacgtcac aatcgaatga tggtgataaa tcacaacccat ccattccggc acaaaaggta 420
ttacccaatc atgataaaagc agcaccaact tcaactacac ccccgctctaa tgataaaact 480
gcacctaaat caacaaaagc acaagatgca accacggaca aacacccaaa tcaacaagat 540
```

20

```

acacatcaac ccgcgcacatca aatcatagat gcaaagcaag atgatactgt tcgccaaagt 600
gaacagaaac cacaagttgg cgattttaagt aaacatatcg atggtcaaaa tccccagag 660
aaaccgacag ataaaaatac tgataataaa caactaatca aagatgcgct tcaagcgct 720
aaaacacggt cgactacaaa tgcagcagca gatgctaaaa aggttcgacc acttaaagcg 780
aatcaagtac aaccacttaa caaatatcca gttgtttttg tacatggatt tttaggatta 840
gtaggcgata atgcacctgc tttatatcca aattattggg gtggaaataa atttaaagtt 900
atcgaggaat tgagaaagca aggctataat gtacatcaag caagtgtgag tgcatttggt 960
agtaactatg atcgcgctgt agaactttat tattacatta aaggtgggtcg cgtagattat 1020
ggcgcagcac atgcagctaa atacggacat gagcgctatg gtaagactta taaaggaatc 1080
atgcctaatt gggaacctgg taaaaaggta catctttagg ggcatagtat ggggtggtaa 1140
acaattcggt taatggaaga gtttttaaga aatggtaaca aagaagaaat tgcctatcat 1200
aaagcgcatg gtggagaaat atcaccatta ttcactgggtg gtcataacaa tatggttgca 1260
tcaatcacia cattagcaac accacataat gggtcacaag cagctgataa gtttggaaat 1320
acagaagctg ttagaaaaat catgttcgct ttaaatacgat ttatgggtta caagtattcg 1380
aatatcgatt taggattaac gcaatggggc tttaaacaat taccaaataa gagttacatt 1440
gactatataa aacgcgttag taaaagcaaa atttggacat cagacgataa tgctgcctat 1500
gatttaacgt tagatggctc tgcaaaattg aacaacatga caagtatgaa tcctaacatt 1560
acgtatacga cttatacagg tgtgtcttca catactgggtc cattagggtta tgaaaatcct 1620
gatttaggta catttttctt aatggatata acgagtagaa ttattgggtca tgatgcaaga 1680
gaagaatggc gtaaaaatga tgggtgtcgt ccagtgattt cgtcggttaca tccatccaat 1740
caaccattta ttaatgttac gaatgatgaa cctgccacac gcagaggtat ctggcaagtt 1800
aaaccaatca tacaaggatg ggatcatgtc gattttatcg gtgtggactt cctggatttc 1860
aaacgtaaa gtgcagaact tgccaacttc tatacaggta ttataaatga cttgttgctg 1920
gtggaagcga ctgaaagtaa aggaacacaa ttgaaagcaa gttaa 1965

```

<210> 42

<211> 658

5 <212> PRT

<213> Staphylococcus aureus

<400> 42

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

Ala Pro Ala Leu Tyr Pro Asn Tyr Trp Gly Gly Asn Lys Phe Lys Val
 290 295 300
 Ile Glu Glu Leu Arg Lys Gln Gly Tyr Asn Val His Gln Ala Ser Val
 305 310 315 320
 Ser Ala Phe Gly Ser Asn Tyr Asp Arg Ala Val Glu Leu Tyr Tyr Tyr
 325 330 335
 Ile Lys Gly Gly Arg Val Asp Tyr Gly Ala Ala His Ala Ala Lys Tyr
 340 345 350
 Gly His Glu Arg Tyr Gly Lys Thr Tyr Lys Gly Ile Met Pro Asn Trp
 355 360 365
 Glu Pro Gly Lys Lys Val His Leu Val Gly His Ser Met Gly Gly Gln
 370 375 380
 Thr Ile Arg Leu Met Glu Glu Phe Leu Arg Asn Gly Asn Lys Glu Glu
 385 390 395 400
 Ile Ala Tyr His Lys Ala His Gly Gly Glu Ile Ser Pro Leu Phe Thr
 405 410 415
 Gly Gly His Asn Asn Met Val Ala Ser Ile Thr Thr Leu Ala Thr Pro
 420 425 430
 His Asn Gly Ser Gln Ala Ala Asp Lys Phe Gly Asn Thr Glu Ala Val
 435 440 445
 Arg Lys Ile Met Phe Ala Leu Asn Arg Phe Met Gly Asn Lys Tyr Ser
 450 455 460
 Asn Ile Asp Leu Gly Leu Thr Gln Trp Gly Phe Lys Gln Leu Pro Asn
 465 470 475 480
 Glu Ser Tyr Ile Asp Tyr Ile Lys Arg Val Ser Lys Ser Lys Ile Trp
 485 490 495
 Thr Ser Asp Asp Asn Ala Ala Tyr Asp Leu Thr Leu Asp Gly Ser Ala
 500 505 510
 Lys Leu Asn Asn Met Thr Ser Met Asn Pro Asn Ile Thr Tyr Thr Thr
 515 520 525
 Tyr Thr Gly Val Ser Ser His Thr Gly Pro Leu Gly Tyr Glu Asn Pro
 530 535 540
 Asp Leu Gly Thr Phe Phe Leu Met Asp Thr Thr Ser Arg Ile Ile Gly
 545 550 555 560
 His Asp Ala Arg Glu Glu Trp Arg Lys Asn Asp Gly Val Val Pro Val
 565 570 575
 Ile Ser Ser Leu His Pro Ser Asn Gln Pro Phe Ile Asn Val Thr Asn
 580 585 590
 Asp Glu Pro Ala Thr Arg Arg Gly Ile Trp Gln Val Lys Pro Ile Ile
 595 600 605
 Gln Gly Trp Asp His Val Asp Phe Ile Gly Val Asp Phe Leu Asp Phe
 610 615 620
 Lys Arg Lys Gly Ala Glu Leu Ala Asn Phe Tyr Thr Gly Ile Ile Asn
 625 630 635 640
 Asp Leu Leu Arg Val Glu Ala Thr Glu Ser Lys Gly Thr Gln Leu Lys
 645 650 655
 Ala Ser

<210> 43

<211> 609

5 <212> DNA

<213> Staphylococcus aureus

<400> 43

```

gaagtaaacy ttgatcaagc acacttagtt gacttagcgc ataatcacca agatcaatta 60
aatgcagctc caatcaaaga tgggtgcatat gacatccact ttgtaaaaga tgggtttccaa 120
tataacttta cttcaaattg tactacatgg tcatggagct atgaagcagc taatggtcaa 180
actgctggtt tctcaaactg tgcaggtgca gactacacta cttcatacaa ccaaggttca 240
gatgtacaat cagtaagcta caatgcacaa tcaagtaact caaacgttga agctgtttca 300
gctccaactt accataacta cagcacttca actacttcaa gttcagtgag attaagcaat 360
ggtaatactg caggtgctac tgggttcatca gcagctcaaa tcatggctca acgtactggt 420
gtttcagctt ctacatgggc tgcaatcatc gctcgtgaat caaatggtca agtaaagtgt 480
tacaacccat caggtgcttc aggtttattc caaactatgc caggttgggg tccgacaaac 540
actgttgacc aacaaatcaa cgcagctgtt aaagcatata aagcacaagg tttaggtgct 600
tggggattc 609

```

<210> 44

<211> 203

5

<212> PRT

<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 44

```

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

```

<210> 45

<211> 1143

10 <212> DNA

<213> *Streptococcus agalactiae*

<400> 45

```

gcttcaaaaa caactatcaa actttgggtc ccaacagatt caaaagcgtc ttataaagca 60
attgttaaaa aattcgagaa ggaaaacaaa ggcgttactg taaaaatgat tgagtctaata 120
gactccaaag ctcaagaaaa cgtaaaaaaa gacccaagca aggcagccga tgtattctca 180
cttccacatg accaacttgg tcaattagta gaatctgggtg ttatccaaga aattccagag 240
caataactcaa aagaaattgc taaaaacgac actaaacaat cacttactgg tgcacaatat 300
aaagggaaaa cttatgcatt cccatttgggt attgaatctc aagttcttta ttataataaa 360
acaaagttaa ctgctgacga cgttaaataca tacgaaacaa ttacaagcaa agggaaattc 420
ggtcaacagc ttaaagcagc taactcatat gtaacagggtc ctcttttcct ttctgtaggc 480
gacactttat ttggtaaatc tgggtgaagat gccaaaggca ctaactgggg taatgaagca 540
ggtgtttctg tccttaaattg gattgcagat caaaagaaaa atgatggttt tgtcaacttg 600
acagctgaaa atacaatgac taaatttggc gatggttctg ttcattgcttt tgaaagtggg 660
ccatgggatt acgacgtgc taaaaaagct gtcggtgaag ataaaatcgg tgttgctggt 720
taccacaaca tgaaaatcgg tgacaaagaa gttcaacaaa aagcattctt gggcggttaa 780
ctttatgccg ttaaccaagc acctgctggt tcaaacacta aacgaatctc agctagctac 840
aaactcgctg catatctaac taatgctgaa agtcaaaaaa ttcaattcga aaaacgtcat 900
atcgttcctg ctaactcatc aattcaatct tctgatagcg tccaaaaaga tgaacttgca 960
aaagcagtta tcgaaatggg tagctcagat aaatatacaa cggttatgcc taagttgagt 1020
caaatgtcaa cattctggac agaaagtgtc gctattctta gcgatactta cagtggtaaa 1080
atcaaatcta gcgattacct taaacgtcta aaacaattcg ataaagacat cgctaaaaca 1140
aaa 1143

```

<210> 46

<211> 381

5 <212> PRT

<213> Streptococcus agalactiae

<400> 46

```

Ala Ser Lys Thr Thr Ile Lys Leu Trp Val Pro Thr Asp Ser Lys Ala
1 5 10 15
Ser Tyr Lys Ala Ile Val Lys Lys Phe Glu Lys Glu Asn Lys Gly Val
20 25 30
Thr Val Lys Met Ile Glu Ser Asn Asp Ser Lys Ala Gln Glu Asn Val
35 40 45

```

10

Lys Lys Asp Pro Ser Lys Ala Ala Asp Val Phe Ser Leu Pro His Asp
 50 55 60
 Gln Leu Gly Gln Leu Val Glu Ser Gly Val Ile Gln Glu Ile Pro Glu
 65 70 75 80
 Gln Tyr Ser Lys Glu Ile Ala Lys Asn Asp Thr Lys Gln Ser Leu Thr
 85 90 95
 Gly Ala Gln Tyr Lys Gly Lys Thr Tyr Ala Phe Pro Phe Gly Ile Glu
 100 105 110
 Ser Gln Val Leu Tyr Tyr Asn Lys Thr Lys Leu Thr Ala Asp Asp Val
 115 120 125
 Lys Ser Tyr Glu Thr Ile Thr Ser Lys Gly Lys Phe Gly Gln Gln Leu
 130 135 140
 Lys Ala Ala Asn Ser Tyr Val Thr Gly Pro Leu Phe Leu Ser Val Gly
 145 150 155 160
 Asp Thr Leu Phe Gly Lys Ser Gly Glu Asp Ala Lys Gly Thr Asn Trp
 165 170 175
 Gly Asn Glu Ala Gly Val Ser Val Leu Lys Trp Ile Ala Asp Gln Lys
 180 185 190
 Lys Asn Asp Gly Phe Val Asn Leu Thr Ala Glu Asn Thr Met Ser Lys
 195 200 205
 Phe Gly Asp Gly Ser Val His Ala Phe Glu Ser Gly Pro Trp Asp Tyr
 210 215 220
 Asp Ala Ala Lys Lys Ala Val Gly Glu Asp Lys Ile Gly Val Ala Val
 225 230 235 240
 Tyr Pro Thr Met Lys Ile Gly Asp Lys Glu Val Gln Gln Lys Ala Phe
 245 250 255
 Leu Gly Val Lys Leu Tyr Ala Val Asn Gln Ala Pro Ala Gly Ser Asn
 260 265 270
 Thr Lys Arg Ile Ser Ala Ser Tyr Lys Leu Ala Ala Tyr Leu Thr Asn
 275 280 285
 Ala Glu Ser Gln Lys Ile Gln Phe Glu Lys Arg His Ile Val Pro Ala
 290 295 300
 Asn Ser Ser Ile Gln Ser Ser Asp Ser Val Gln Lys Asp Glu Leu Ala
 305 310 315 320
 Lys Ala Val Ile Glu Met Gly Ser Ser Asp Lys Tyr Thr Thr Val Met
 325 330 335
 Pro Lys Leu Ser Gln Met Ser Thr Phe Trp Thr Glu Ser Ala Ala Ile
 340 345 350
 Leu Ser Asp Thr Tyr Ser Gly Lys Ile Lys Ser Ser Asp Tyr Leu Lys
 355 360 365
 Arg Leu Lys Gln Phe Asp Lys Asp Ile Ala Lys Thr Lys
 370 375 380

<210> 47

<211> 1458

5 <212> DNA

<213> Streptococcus agalactiae

<400> 47

```

gcagaaacta ttaatccaga aacaagcctg acaatggcaa cagcatcaac agaaagttct 60
tctgaagcag agaaacagga aaaaacacaa cctacagatt cagaaactgc ttcaccttca 120
gccgaaggaa gtatctcaac agaaaaaaca gagattggta cgacagagac atcatcaagc 180
aatgaatcat catcaagttc atcacatcaa tcttcttcca acgaagatgc taaaacatct 240
gattctgctt caacagcatc tactcctagc actaatacta caaacagtag tcaagcagac 300
agtaagccag gtcaatcaac aaagactgaa ttaaaacctg agcctacctt accattagta 360
gagcctaaaa taactcccg cccgtctcag atagaaagtg ttcagacaaa tcagaatgct 420
tctgttcctg ctttatcctt tgatgataac ttattatcaa caccgatttc accagtgaac 480
gcaacgccat tctacgtaga acactgggtc ggtaggatg cctactctca ctatttattg 540
tcacatcggt acggtatcaa agctgaacaa ttagatgggt acttaaaatc tttagggtatt 600
caatatgatt ctaatcgat caatgggtgct aagttattac aatgggaaaa agatagtggg 660
ttagatgtcc gtgctattgt agctattgct gtccttgaaa gttcattggg aactcaaggg 720
gtggctaaga tgccaggtgc taatatgttt gggtatgggt cctttgatca tgactctagc 780
catgctagtg cttataatga tgaagaagca attatgttgt tgacaaaaaa tacaattatt 840
aaaaacaaca actctagctt tgaaatccaa gatttgaaag cacagaaatt atcttctgga 900
caacttaata cagttactga ggggtgggtt tattatacag ataactctgg aactggtaaa 960
cgtcgtgccc agattatgga agatttagac cgctggattg atcaacatgg agggacacca 1020
gaaattcctg ctgccttgaa agctttatcg acagcaagtt tagcagattt accaagtggg 1080

tttagcttat caacagcagt taacacagct agctatattg catcaactta tccatggggg 1140
gaatgtacat ggtatgtctt taaccgagct aaagagttag gttatacatt tgatccattt 1200
atgggtaatg gtggagattg gcaacataag gctggttttg aaacaacaca ttcacaaaaa 1260
gtaggctatg ctgtatcatt ttcaccagga caagctgggt ctgatggcac ttacgggtcac 1320
gtagctattg ttgaagaagt taaaaaagat gggtcagttc ttatttcaga atctaattgca 1380
atgggacgtg gtattgtctc ttaccgtact tttagttcag cacaagctgc acaattaact 1440
tatgttattg gccataaa 1458

```

<210> 48

<211> 486

5 <212> PRT

<213> Streptococcus agalactiae

<400> 48

Ala Glu Thr Ile Asn Pro Glu Thr Ser Leu Thr Met Ala Thr Ala Ser
 1 5 10 15
 Thr Glu Ser Ser Ser Glu Ala Glu Lys Gln Glu Lys Thr Gln Pro Thr
 20 25 30
 Asp Ser Glu Thr Ala Ser Pro Ser Ala Glu Gly Ser Ile Ser Thr Glu
 35 40 45
 Lys Thr Glu Ile Gly Thr Thr Glu Thr Ser Ser Ser Asn Glu Ser Ser
 50 55 60
 Ser Ser Ser Ser Ser His Gln Ser Ser Ser Asn Glu Asp Ala Lys Thr Ser
 65 70 75 80
 Asp Ser Ala Ser Thr Ala Ser Thr Pro Ser Thr Asn Thr Thr Asn Ser
 85 90 95
 Ser Gln Ala Asp Ser Lys Pro Gly Gln Ser Thr Lys Thr Glu Leu Lys
 100 105 110
 Pro Glu Pro Thr Leu Pro Leu Val Glu Pro Lys Ile Thr Pro Ala Pro
 115 120 125
 Ser Gln Ile Glu Ser Val Gln Thr Asn Gln Asn Ala Ser Val Pro Ala
 130 135 140
 Leu Ser Phe Asp Asp Asn Leu Leu Ser Thr Pro Ile Ser Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Ala Thr Pro Phe Tyr Val Glu His Trp Ser Gly Gln Asp Ala Tyr Ser
 165 170 175
 His Tyr Leu Leu Ser His Arg Tyr Gly Ile Lys Ala Glu Gln Leu Asp
 180 185 190
 Gly Tyr Leu Lys Ser Leu Gly Ile Gln Tyr Asp Ser Asn Arg Ile Asn
 195 200 205
 Gly Ala Lys Leu Leu Gln Trp Glu Lys Asp Ser Gly Leu Asp Val Arg
 210 215 220
 Ala Ile Val Ala Ile Ala Val Leu Glu Ser Ser Leu Gly Thr Gln Gly
 225 230 235 240
 Val Ala Lys Met Pro Gly Ala Asn Met Phe Gly Tyr Gly Ala Phe Asp
 245 250 255
 His Asp Ser Ser Ser His Ala Ser Ala Tyr Asn Asp Glu Glu Ala Ile Met
 260 265 270
 Leu Leu Thr Lys Asn Thr Ile Ile Lys Asn Asn Asn Ser Ser Phe Glu
 275 280 285
 Ile Gln Asp Leu Lys Ala Gln Lys Leu Ser Ser Gly Gln Leu Asn Thr
 290 295 300
 Val Thr Glu Gly Gly Val Tyr Tyr Thr Asp Asn Ser Gly Thr Gly Lys
 305 310 315 320
 Arg Arg Ala Gln Ile Met Glu Asp Leu Asp Arg Trp Ile Asp Gln His
 325 330 335
 Gly Gly Thr Pro Glu Ile Pro Ala Ala Leu Lys Ala Leu Ser Thr Ala
 340 345 350
 Ser Leu Ala Asp Leu Pro Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala Val Asn
 355 360 365
 Thr Ala Ser Tyr Ile Ala Ser Thr Tyr Pro Trp Gly Glu Cys Thr Trp
 370 375 380
 Tyr Val Phe Asn Arg Ala Lys Glu Leu Gly Tyr Thr Phe Asp Pro Phe
 385 390 395 400
 Met Gly Asn Gly Gly Asp Trp Gln His Lys Ala Gly Phe Glu Thr Thr
 405 410 415
 His Ser Pro Lys Val Gly Tyr Ala Val Ser Phe Ser Pro Gly Gln Ala

420 425 430
 Gly Ala Asp Gly Thr Tyr Gly His Val Ala Ile Val Glu Glu Val Lys
 435 440 445
 Lys Asp Gly Ser Val Leu Ile Ser Glu Ser Asn Ala Met Gly Arg Gly
 450 455 460
 Ile Val Ser Tyr Arg Thr Phe Ser Ser Ala Gln Ala Ala Gln Leu Thr
 465 470 475 480
 Tyr Val Ile Gly His Lys
 485

<210> 49

<211> 1230

5 <212> DNA

<213> Streptococcus agalactiae

<400> 49

```
gcacaagaaa cagatacgac gtggacagca cgtactgttt cagaggtaaa ggctgatttg 60
gtaaagcaag acaataaatc atcatatact gtgaaatatg gtgatacact aagcgttatt 120
tcagaagcaa tgtcaattga tatgaatgtc ttagcaaaaa taaataacat tgcagatatac 180
aatcttattt atcctgagac aacactgaca gtaacttacg atcagaagag tcatactgcc 240
acttcaatga aaatagaaac accagcaaca aatgctgctg gtcaaacaac agctactgtg 300
gatttgaaaa ccaatcaagt ttctgttgca gaccaaaaag tttctctcaa tacaatttcg 360
gaaggatga caccagaagc agcaacaacg attgtttcgc caatgaagac atattcttct 420
gcgccagctt tgaaatcaaa agaagtatta gcacaagagc aagctgttag tcaagcagca 480
gctaataaac aggtatcacc agctcctgtg aagtcgatta cttcagaagt tccagcagct 540
aaagaggaag ttaaaccaac tcagacgtca gtcagtcagt caacaacagt atcaccagct 600
tctgttgccg ctgaaacacc agctccagta gctaaagtag caccggtaag aactgtagca 660
gcccttagag tggcaagtgt taaagtagtc actcctaaag tagaaactgg tgcatacaca 720
gagcatgtat cagctccagc agttcctgtg actacgactt caccagctac agacagtaag 780
ttacaagcga ctgaagttaa gagcgttccg gtagcacaaa aagctccaac agcaacaccg 840
gtagcacaac cagcttcaac aacaaatgca gtagctgcac atcctgaaaa tgcagggctc 900
caacctcatg ttgcagctta taaagaaaaa gtagcgtcaa cttatggagt taatgaattc 960
agtacatacc gtgcgggaga tccaggtgat catggtaaag gtttagcagt tgactttatt 1020
gtaggtacta atcaagcact tggtataaaa gttgcacagt actctacaca aaatatggca 1080
gcaaataaca ttcatatgt tatctggcaa caaagtttt actcaaatac aaacagtatt 1140
tatggacctg ctaatacttg gaatgcaatg ccagatcgtg gtggcggttac tgccaaccac 1200
tatgaccacg ttcacgtatc atttaacaaa 1230
```

10

<210> 50

<211> 410

<212> PRT

<213> Streptococcus agalactiae

15 <400> 50

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

 195 200 205
 Pro Val Ala Lys Val Ala Pro Val Arg Thr Val Ala Ala Pro Arg Val
 210 215 220
 Ala Ser Val Lys Val Val Thr Pro Lys Val Glu Thr Gly Ala Ser Pro
 225 230 235 240
 Glu His Val Ser Ala Pro Ala Val Pro Val Thr Thr Thr Ser Pro Ala
 245 250 255
 Thr Asp Ser Lys Leu Gln Ala Thr Glu Val Lys Ser Val Pro Val Ala
 260 265 270
 Gln Lys Ala Pro Thr Ala Thr Pro Val Ala Gln Pro Ala Ser Thr Thr
 275 280 285
 Asn Ala Val Ala Ala His Pro Glu Asn Ala Gly Leu Gln Pro His Val
 290 295 300
 Ala Ala Tyr Lys Glu Lys Val Ala Ser Thr Tyr Gly Val Asn Glu Phe
 305 310 315 320
 Ser Thr Tyr Arg Ala Gly Asp Pro Gly Asp His Gly Lys Gly Leu Ala
 325 330 335
 Val Asp Phe Ile Val Gly Thr Asn Gln Ala Leu Gly Asn Lys Val Ala
 340 345 350
 Gln Tyr Ser Thr Gln Asn Met Ala Ala Asn Asn Ile Ser Tyr Val Ile
 355 360 365
 Trp Gln Gln Lys Phe Tyr Ser Asn Thr Asn Ser Ile Tyr Gly Pro Ala
 370 375 380
 Asn Thr Trp Asn Ala Met Pro Asp Arg Gly Gly Val Thr Ala Asn His
 385 390 395 400
 Tyr Asp His Val His Val Ser Phe Asn Lys
 405 410

<210> 51
 <211> 681
 <212> DNA
 <213> Streptococcus agalactiae
 5 <400> 51

```

gctgatcaag tgacaactcc acaagtggta aatcatgtaa acagtaataa tcaagcccag 60
caaatggctc aaaagcttga tcaagatagc attcagttga gaaatatcaa agataatggt 120
cagggaacag attatgaaaa aacggttaat gaggctatta ctagtggtga aaaattaaag 180
acttcattgc gtgccaaccc tgagacagtt tatgatttga attctattgg tagtcgtgta 240
gaagccttaa cagatgtgat tgaagcaatc actttttcaa ctcaacattt agcaaataag 300
gttagtcaag caaatattga tatgggattt gggataacta agctggttat tcgcatttta 360
gatccatttg cttcagttga ttcaattaaa gctcaagtta acgatgtaaa ggcattagaa 420
caaaaagggtt taacttatcc tgatttaaaa ccaactgata gagctaccat ctatacaaaa 480
tcaaaaacttg ataaggaaat ctggaataca cgctttacta gagataaaaa agtacttaac 540
gtcaaagaat ttaaagttta caatacttta aataaagcaa tcacacatgc tgttggagtt 600
cagttgaatc caaatgttac ggtacaacaa gttgatcaag agattgtaac attacaagca 660
gcacttcaaa cagcattaaa a 681
    
```

<210> 52
 10 <211> 227
 <212> PRT
 <213> Streptococcus agalactiae
 <400> 52

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

Ile Lys Ala Gln Val Asn Asp Val Lys Ala Leu Glu Gln Lys Val Leu
 130 135 140
 Thr Tyr Pro Asp Leu Lys Pro Thr Asp Arg Ala Thr Ile Tyr Thr Lys
 145 150 155 160
 Ser Lys Leu Asp Lys Glu Ile Trp Asn Thr Arg Phe Thr Arg Asp Lys
 165 170 175
 Lys Val Leu Asn Val Lys Glu Phe Lys Val Tyr Asn Thr Leu Asn Lys
 180 185 190
 Ala Ile Thr His Ala Val Gly Val Gln Leu Asn Pro Asn Val Thr Val
 195 200 205
 Gln Gln Val Asp Gln Glu Ile Val Thr Leu Gln Ala Ala Leu Gln Thr
 210 215 220
 Ala Leu Lys
 225

<210> 53

<211> 1098

5 <212> DNA

<213> Chlamydia pneumoniae

<400> 53

```

ctgcctgtag ggaacccttc tgatccaagc ttattaattg atggtacaat atgggaaggt 60
gctgcaggag atccttgoga tccttgcgct acttggtgcg acgctattag cttacgtgct 120
ggattttacg gagactatgt ttctgaccgt atcttaaaag tagatgcacc taaaacattt 180
tctatgggag ccaagcctac tggatccgct gctgcaaact atactactgc cgtagataga 240
cctaaccggg cctacaataa gcatttacac gatgcagagt gggtcactaa tgcaggcttc 300
attgccttaa acatttggga tcgctttgat gttttctgta ctttaggagc ttctaattgt 360
tacattagag gaaactctac agcggttcaat ctcggttggt tattcggagt taaagggtact 420
actgtaaatt caaatgaact accaaacgtt tctttaagta acggagttgt tgaactttac 480
acagacacct ctttctcttg gagcgtaggc gctcgtaggag ccttatggga atgcggttgt 540
gcaactttgg gagctgaatt ccaatatgca cagtccaaac cttaaagtta agaacttaac 600
gtgatctgta acgtatcgca attctctgta aacaaaccca agggctataa aggcgttgtc 660
ttccccttgc caacagacgc tggcgtagca acagctactg gaacaaagtc tgcgaccatc 720
aattatcatg aatggcaagt aggagcctct ctatcttaca gactaaactc tttagtgtcca 780
tacattggag tacaatggtc tcgagcaact tttgatgctg ataacatccg cattgtctcag 840
ccaaaactac ctacagctgt tttaaactta actgcatgga acccttcttt actaggaaat 900
gccacagcat tgtctactac tgattcggtc tcagacttca tgcaaattgt ttctgtcag 960
atcaacaagt ttaaacttag aaaagcttgt ggagttactg taggagctac tttagttgat 1020
gctgataaat ggtcacttac tgcagaagct cgtttaatta acgagagagc tgctcacgta 1080
tctggtcagt tcagattc 1098

```

<210> 54

<211> 366

5 <212> PRT

<213> Chlamydia pneumoniae

<400> 54

```

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

```

10

Glu Cys Gly Cys Ala Thr Leu Gly Ala Glu Phe Gln Tyr Ala Gln Ser
 180 185 190
 Lys Pro Lys Val Glu Glu Leu Asn Val Ile Cys Asn Val Ser Gln Phe
 195 200 205
 Ser Val Asn Lys Pro Lys Gly Tyr Lys Gly Val Ala Phe Pro Leu Pro
 210 215 220
 Thr Asp Ala Gly Val Ala Thr Ala Thr Gly Thr Lys Ser Ala Thr Ile
 225 230 235 240
 Asn Tyr His Glu Trp Gln Val Gly Ala Ser Leu Ser Tyr Arg Leu Asn
 245 250 255
 Ser Leu Val Pro Tyr Ile Gly Val Gln Trp Ser Arg Ala Thr Phe Asp
 260 265 270
 Ala Asp Asn Ile Arg Ile Ala Gln Pro Lys Leu Pro Thr Ala Val Leu
 275 280 285
 Asn Leu Thr Ala Trp Asn Pro Ser Leu Leu Gly Asn Ala Thr Ala Leu
 290 295 300
 Ser Thr Thr Asp Ser Phe Ser Asp Phe Met Gln Ile Val Ser Cys Gln
 305 310 315 320
 Ile Asn Lys Phe Lys Ser Arg Lys Ala Cys Gly Val Thr Val Gly Ala
 325 330 335
 Thr Leu Val Asp Ala Asp Lys Trp Ser Leu Thr Ala Glu Ala Arg Leu
 340 345 350
 Ile Asn Glu Arg Ala Ala His Val Ser Gly Gln Phe Arg Phe
 355 360 365

<210> 55

<211> 435

5 <212> DNA

<213> Legionella pneumophila

<400> 55

gattggggcaa agataggcgt agttgattta caaaaaaatca tgcaaacctc aaatcaaattg 60
 aaggaaatcc aacagaagtt ggaaaaagaa tttaagcctc gtcgagacaa gcttgctcgca 120
 atggaagcaa gcttgaaaag cgacatggaa aaattcaagc gtgatagtgc tataatgagc 180
 gcgagccaaa agaaagaatt ggaaaagaaa attgttgctg cacaacaaca gtttgaacgt 240
 gatggacaac aatatcagca agaattgagc acggctcaca atgaagctat ggaaggtctg 300
 tataataagg ttcgtactgc cattaccaa attgccagg atgagaagta cgatattatt 360
 gttcagaaaag atgcagcgcc cttcagcagc gaatctcttg atgtaacaga taaagttatt 420
 aaagcaatta attaa 435

10

<210> 56

<211> 144

<212> PRT

<213> Legionella pneumophila

15 <400> 56

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento in vitro para determinar si un individuo está infectado por una bacteria del género Propionibacterium donde la infección sea una infección de prótesis que comprenda:
5
 - La detección de anticuerpos dirigidos contra al menos una proteína de la secuencia del IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2, en una muestra biológica del individuo, donde dicha muestra biológica sea seleccionada de un grupo formado por sangre, suero, plasma, tejido linfoide asociado a la mucosa, fluido cefalorraquídeo, líquido articular, líquido pleural, saliva, y orina y
10
 - La deducción a partir de ello de que el individuo está infectado por una bacteria del género Propionibacterium.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, donde la bacteria se selecciona de un grupo formado por P. acnes, P. avidum, P. granulosum y P. propionicum.
15
3. El procedimiento de las reivindicaciones 1 o 2, donde los anticuerpos son IgG.
4. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde una articulación protésica implantada en el individuo está infectada por dicha bacteria.
20
5. El procedimiento de la reivindicación 4, donde la prótesis se selecciona del grupo formado por una articulación de rodilla, una articulación del hombro y una articulación de cadera.
6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la detección de anticuerpos
25 dirigidos contra al menos una proteína de la secuencia de IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2 comprende poner en contacto la muestra biológica con al menos una proteína de la secuencia de IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2.
7. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el individuo está a tratamiento con
30 antibióticos.
8. Uso de al menos una proteína de la secuencia de IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2 para el diagnóstico in vitro de una infección por una bacteria del género Propionibacterium, siendo dicha infección una
35 infección de prótesis.
9. Kit para el diagnóstico de una infección por una bacteria del género Propionibacterium que comprende una proteína de la secuencia de IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 2 y una proteína de la secuencia de IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 4, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 6 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 8.
40
10. El kit de la reivindicación 9, que deberá comprender además al menos una proteína de la secuencia de IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 32, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 34, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 36, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 38, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 40, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 42 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 44
45
11. El kit de las reivindicaciones 9 o 10, que deberá comprender además al menos una proteína de la secuencia de IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 46, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 48, IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 50 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 52.
- 50 12. El kit de las reivindicaciones 10 a 11, que deberá comprender además al menos una proteína de la secuencia de IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 54 o IDENTIFICADOR DE SECUENCIA N.º: 56.