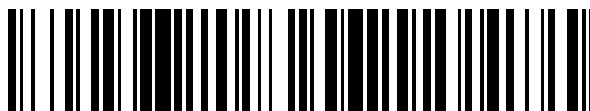


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 496**

51 Int. Cl.:

A23C 9/123	(2006.01)
A23C 19/032	(2006.01)
A23C 19/06	(2006.01)
A23L 1/30	(2013.01)
A23L 2/38	(2006.01)
A61K 35/745	(2015.01)
C12P 19/04	(2006.01)
C12R 1/01	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2009 E 09753220 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2352389**

54 Título: **Bifidobacterium longum**

30 Prioridad:

11.11.2008 US 113513 P
04.02.2009 US 149980 P

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

13.04.2016

73 Titular/es:

ALIMENTARY HEALTH LIMITED (50.0%)
2800 Cork Airport Business Park Kinsale Road
Cork, IE y
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY (50.0%)

72 Inventor/es:

VAN SINDEREN, DOUWE;
XU, JUN;
ZHAO, WENZHU STEVEN;
GRANT, RAYMOND A.;
SONG, YULI;
BASCOM, CHARLES;
CHARBONNEAU, DUANE LARRY y
O'MAHONY, LIAM

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 566 496 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

Bifidobacterium longum

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere al genoma de una bacteria probiótica, la cepa BL1207 (PTA-9608), y a los genes codificados por el genoma. Las bifidobacterias son una de las diferentes bacterias cultivables predominantes presentes en la microflora colónica humana.

10

Antecedentes de la invención

Las bifidobacterias se consideran probióticos porque son organismos vivos que ejercen efectos saludables más allá de la nutrición básica cuando se ingieren en número suficiente. Un nivel elevado de las bifidobacterias ingeridas debe llegar a su sitio de acción para poder ejercer un efecto probiótico. Se ha sugerido un nivel mínimo de aproximadamente 10^6 - 10^7 bifidobacterias viables por gramo de contenido intestinal (Bouhnik, Y., Lait 1993). Existen informes en la bibliografía que muestran que los estudios realizados *in vivo* en adultos y niños indican que algunas cepas de bifidobacterias pueden sobrevivir al paso a través del tracto gastrointestinal. Se han observado diferencias significativas entre las capacidades de diferentes cepas de bifidobacterias para tolerar el ácido y las sales biliares, lo que indica que la supervivencia es un criterio importante para la selección de cepas probióticas potenciales.

15

20

25

La ingestión de bifidobacterias puede mejorar el tránsito gastrointestinal y puede prevenir o ayudar en el tratamiento de enfermedades que pueden estar causadas por una microflora deficiente o afectada negativamente tal como infecciones del tracto gastrointestinal (TGI), estreñimiento, síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (EII) – enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, alergias alimentarias, diarrea inducida por antibióticos, enfermedad cardiovascular, y algunos cánceres (por ejemplo, cáncer colorrectal).

30

Puesto que su actividad se percibe como promotora de la salud, las bifidobacterias han sido objeto recientemente de una creciente investigación científica, entre la que se incluye la secuenciación del genoma completo de numerosas cepas (revisado por Liu *et al.*, 2005). Estas secuencias genómicas proporcionarán las plataformas genéticas que permitirán el estudio de los mecanismos moleculares mediante los que estos microorganismos interactúan con sus hospedadores humanos y desencadenan su función probiótica.

35 **Sumario de la invención**

La invención proporciona una cepa aislada y purificada de *Bifidobacterium longum* BL1207 (PTA-9608), que expresa un exopolisacárido; y

40

- a) comprende al menos dos secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que comprende de la SEC ID N.º 93 a la SEC ID N.º 113 o las secuencias de ácido nucleico que tienen una homología de secuencia de al menos 85% con la anterior.

45

La invención proporciona una cepa aislada y purificada de *Bifidobacterium longum* BL1207 (PTA-9608), en donde la cepa expresa un exopolisacárido; y

50

Una cepa de *Bifidobacterium longum* de acuerdo con la invención puede incluir 2 cualquiera o más tales como BI00778, BI00793; BI00778, BI00794; BI00778, BI00795 o tres cualquiera o más tales como BI00793, BI00794, BI00798; BI00794, BI00795, BI00796; BI00796, BI00797, BI00798 o cuatro cualquiera o más tales como BI00778, BI00779, BI00780, BI00794; BI00778, BI00779, BI00785, BI00786; BI00790, BI00791, BI00794, BI00798 o cinco cualquiera o más tales como BI00783, BI00786, BI00790, BI00794, BI00798; BI00780, BI00782, BI00785, BI00786, BI00790; BI00778, BI00779, BI00787, BI00789, BI00798 o seis cualquiera o más tales como BI00778, BI00779, BI00780, BI00781, BI00782, BI00794; BI00782, BI00784, BI00785, BI00788, BI00792, BI00797; BI00781, BI00782, BI00783, BI00791, BI00792, BI00797; BI00780, BI00789, BI00790, BI00793, BI00794, BI00797, BI00798; BI00783, BI00784, BI00786, BI00788, BI00789, BI00793, BI00796 u ocho cualquiera o más tales como BI00779, BI00782, BI00783, BI00784, BI00785, BI00794, BI00797, BI00798; BI00780, BI00787, BI00788, BI00789, BI00790, BI00793, BI00794, BI00795; BI00783, BI00784, BI00785, BI00786, BI00787, BI00793, BI00795, BI00798 o nueve cualquiera o más tales como BI00778, BI00780, BI00782, BI00784, BI00785, BI00787, BI00793, BI00795, BI00796; BI00779, BI00781, BI00782, BI00784, BI00786, BI00787, BI00793, BI00795, BI00797; BI00782, BI00783, BI00785, BI00786, BI00787, BI00789, BI00792, BI00796, BI00797 o diez cualquiera o más tales como BI00778, BI00781, BI00784, BI00785, BI00786, BI00787, BI00788, BI00791, BI00794, BI00795, BI00796; BI00782, BI00784, BI00785, BI00786, BI00790, BI00792, BI00794, BI00796,

65

114 a la SEC ID N.º 132, o secuencias de ácido nucleico que tienen al menos una homología de secuencia de 85% con las anteriores. La cepa puede comprender las diecinueve secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que comprende de la SEC ID N.º 114 a la SEC ID N.º 132, o secuencias de ácido nucleico que tienen al menos una homología de secuencia de 85% con las anteriores.

5 La cepa puede comprender una única secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que comprende de la SEC ID N.º 114 a la SEC ID N.º 132, o secuencias de ácido nucleico que tienen al menos una homología de secuencia con las anteriores. La cepa puede comprender una secuencia de ácido nucleico de la SEC ID N.º 132 o una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos una homología de secuencia con la anterior.

10 La cepa puede comprender dos secuencias de ácido nucleico seleccionada del grupo que comprende de la SEC ID N.º 114 a la SEC ID N.º 132, o secuencias de ácido nucleico que tienen al menos una homología de secuencia de 85% con las anteriores. La cepa puede comprender las secuencias de ácido nucleico de la SEC ID N.º 131 y la SEC ID N.º 132 o secuencias de ácido nucleico que tienen al menos una homología de secuencia de 85% con la anterior.

15 La invención también proporciona una cepa aislada y purificada de *Bifidobacterium longum* BL1207 (PTA-9608), en donde la cepa:

- 20 a) expresa un exopolisacárido; y
- b) comprende al menos dos secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que comprende de la SEC ID N.º 93 a la SEC ID N.º 113 o las secuencias de ácido nucleico que tiene una homología de secuencia de al menos 85% con la anterior; y
- 25 c) comprende una secuencia de ácido nucleico de la SEC ID N.º 132 o una secuencia de ácido nucleico que tiene una homología de secuencia de al menos 85% con la anterior; y/o
- d) comprende una secuencia de ácido nucleico de la SEC ID N.º 131 o una secuencia de ácido nucleico que tiene una homología de secuencia de al menos 85% con la anterior.

30 En una realización, 1×10^7 UFC/ml de la cepa pueden inducir una relación [IL10]:[IL12] de al menos 10 en un ensayo de incubación simultánea de linfocitos mononucleares de sangre periférica (PMBC). La cepa puede estar en forma de un caldo bacteriano. La cepa puede estar en forma de un polvo criodesecado.

35 La invención proporciona además una cepa aislada y purificada de *Bifidobacterium longum* BL1207 (PTA-9608), en donde la cepa:

- a) expresa un exopolisacárido; y
- 40 b) comprende al menos dos secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que comprende de la SEC ID N.º 93 a la SEC ID N.º 113 o las secuencias de ácido nucleico que tiene una homología de secuencia de al menos 85% con la anterior; y
- 45 c) comprende una secuencia de ácido nucleico de la SEC ID N.º 132 o secuencias de ácido nucleico que tiene una homología de secuencia de al menos 85% con la anterior; y/o una secuencia de ácido nucleico de la SEC ID N.º 131 o una secuencia de ácido nucleico que tiene una homología de secuencia de al menos 85% con la anterior; e
- 50 d) induce una relación [IL10]:[IL12] de al menos 10 en un ensayo de incubación simultánea de linfocitos mononucleares de sangre periférica (PMBC) a una concentración de 1×10^7 UFC/ml bacterias.

La invención proporciona una cepa aislada de *Bifidobacterium longum* BL1207 (PTA-9608).

55 La cepa aislada puede estar en forma de células viables. La cepa aislada puede estar en forma de células no viables.

La invención también proporciona una formulación que comprende una cepa aislada de *Bifidobacterium longum* como se describe en la presente memoria. La formulación puede comprender un vehículo ingerible. El vehículo ingerible puede ser un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como una cápsula, comprimido o polvo. El vehículo ingerible puede ser un producto alimenticio tal como una leche acidificada, yogur, yogur congelado, leche en polvo, leche concentrada, pasta de queso para untar, aderezos o bebidas. La formulación puede comprender una cepa que está presente en más de 10^6 ufc por gramo de vehículo ingerible.

La invención también proporciona una composición que comprende una cepa aislada de *Bifidobacterium longum* como se describe en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65

La invención también proporciona el uso de una cepa de *Bifidobacterium longum* como se describe en la presente memoria como cepa probiótica.

5 La invención también proporciona un método para identificar un exopolisacárido que expresa la cepa de *Bifidobacterium longum* BL1207 (PTA-9608) que comprende las etapas de:

- a) obtener una muestra que comprende las bacterias;
- b) extraer ácido nucleico de dicha muestra;
- 10 c) amplificar el ácido nucleico extraído en presencia de al menos dos cebadores derivados de una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que comprende: la SEC ID N.º 2, la SEC ID N.º 3, de la SEC ID N.º 10 a la SEC ID N.º 12, de la SEC ID N.º 93 a la SEC ID N.º 132 o una secuencia de ácido nucleico que tiene una homología de secuencia de al menos 85% con la anterior;
- 15 d) identificar una cepa bacteriana que expresa un exopolisacárido.

El cebador puede comprender al menos 10 bases consecutivas a partir de una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que comprende: la SEC ID N.º 2, la SEC ID N.º 3, de la SEC ID N.º 10 a la SEC ID N.º 12 y de la SEC ID N.º 93 a la SEC ID N.º 132.

El cebador puede comprender una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que comprende: de la SEC ID N.º 10 a la SEC ID N.º 12, de la SEC ID N.º 13 a la SEC ID N.º 92 o una secuencia de ácido nucleico que tiene una homología de secuencia de al menos 85% con la anterior.

25 La etapa de identificar una cepa bacteriana que expresa un exopolisacárido puede comprender hacer crecer la cepa bacteriana en una placa de agar Congo rojo.

30 La muestra es una muestra de mamífero. La muestra puede ser una muestra de origen humano. La muestra puede ser una muestra fecal.

35 La invención también proporciona una cepa de *Bifidobacterium longum* identificada como se describe en la presente memoria. La cepa de *Bifidobacterium longum* puede estar en forma de células viables. La cepa de *Bifidobacterium longum* puede estar en forma de células no viables.

40 La invención también proporciona una formulación que comprende una cepa de *Bifidobacterium longum* como se describe en la presente memoria. La formulación puede comprender un vehículo ingerible. El vehículo ingerible puede ser un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como una cápsula, comprimido o polvo. El vehículo ingerible puede ser un producto alimenticio tal como una leche acidificada, yogur, yogur congelado, leche en polvo, leche concentrada, pasta de queso para untar, aderezos o bebidas. La cepa puede estar presente en más de 10⁶ ufc por gramo de vehículo ingerible en la formulación.

45 La invención también proporciona una composición que comprende una cepa de *Bifidobacterium longum* como se describe en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización de la invención, hay un método para identificar cepas bacterianas que secretan exopolisacárido que comprende las etapas de:

- 50 - obtener una muestra que comprende las bacterias;
- extraer el ADN de la muestra;
- amplificar el ADN extraído en presencia de al menos un cebador derivado de la secuencia de ADN de la SEC ID N.º 2 y/o la SEC ID N.º 3; e
- 55 - identificar una cepa bacteriana que expresa un exopolisacárido.

60 El ADN extraído se puede amplificar mediante PCR en tiempo real. El ADN se puede amplificar en presencia de al menos un cebador de la secuencia de ácido nucleico de la SEC ID N.º 10, SEC ID N.º 11 o SEC ID N.º 12.

La muestra puede ser una muestra de origen humano tal como una muestra fecal.

65 En otra realización, la invención también proporciona una cepa bacteriana identificada por el método descrito en la presente memoria.

En otra realización, la invención proporciona además el uso de una cepa bacteriana identificada por el método descrito en la presente memoria como una bacteria probiótica.

5 En otra realización adicional, la invención también proporciona una formulación que comprende una cepa bacteriana identificada por el método descrito en la presente memoria.

En otra realización, la invención proporciona además una composición que comprende una composición que comprende una cepa bacteriana identificada por el método descrito en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 En otra realización, la invención también proporciona una cepa de *Bifidobacterium longum* BL1207 (PTA-9608) aislada.

En otra realización adicional, la invención también proporciona una formulación que comprende una cepa de *Bifidobacterium longum* BL1207 (PTA-9608) aislada.

15 En otra realización, la invención también proporciona una composición que comprende una cepa de *Bifidobacterium longum* BL1207 (PTA-9608) aislada y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 En otra realización, la invención también proporciona una matriz/chip de ADN que comprende al menos un polinucleótido derivado de la secuencia de ácido nucleico de la SEC ID N.º 1, SEC ID N.º 2, o SEC ID N.º 3.

En una realización, la invención también proporciona un medio legible por ordenador que comprende una secuencia de ácido nucleico de la SEC ID N.º 1, SEC ID N.º 2, o SEC ID N.º 3 o partes de las mismas.

25 Una cepa de *Bifidobacterium longum* de acuerdo con una realización de la invención puede expresar o producir EPS con un rendimiento comprendido entre aproximadamente 10 mg/L y aproximadamente 1000 mg/l de cultivo bacteriano.

Existen numerosas cepas de bifidobacterias cuyo depósito ya se ha realizado según el Tratado de Budapest. Entre estas se incluye la cepa depositada en el NCIMB con el número 41003, cuyo genoma se presenta en la presente memoria.

30 Puesto que esta es una cepa conocida, se renuncia específicamente a esta cepa en las reivindicaciones de las cepas per se. En la medida que las siguientes cepas pueden estar comprendidas en el alcance de las reivindicaciones de la patente en la(s) fecha(s) relevante(s), también se renuncia a las siguientes reivindicaciones reivindicadas: ATCC BAA-999, CNCM I-1227, CNCM I-1228, CNCM I-2168, CNCM I-2170, CNCM I-2618, CNCM I-3446, CNCM I-3853, CNCM I-3854, CNCM I-3855, NCIMB 41290, NCIMB 41291, NCIMB 41382, NCIMB 41387, NTCC 2705.

35 **Breve descripción de los dibujos**

La invención se entenderá más claramente a partir de la siguiente memoria descriptiva proporcionada a modo de ejemplo solamente con referencia a los dibujos anexos en los que;-

40 La Fig. 1 es un Atlas genómico de *Bifidobacterium longum* biotipo infantil UCC 35624. Los números indicados en el genoma (1, 1000001, 200001) se refieren a la posición del par de bases. 1 se refiere al nucleótido adenina del codón de inicio ATG del gen que codifica la proteína de replicación prevista. El círculo exterior (dos hebras, blanca y negra) se refiere a la densidad de genes dentro del cromosoma. El segundo círculo (círculo intermedio – negro) se refiere al contenido de GC y el círculo más interno se refiere al sesgo GC;

45 La Fig. 2 es un gráfico de barras que muestra el perfil de inducción de IL-1beta en los PBMC mediante UCC35624 de *Bifidobacterium longum* infantil (B624), la cepa 1207 de *Bifidobacterium longum* (BL1207), la cepa 15707 de *Bifidobacterium longum* (BL15707), *Bifidobacterium lactis* (BL-07) y la cepa 8807 de *Bifidobacterium breve* [UCC2003] (breve);

50 La Fig. 3 es un gráfico de barras que muestra el perfil de inducción de IL-12p70 en los PBMC mediante UCC35624 de *Bifidobacterium longum* infantil (B624), la cepa 1207 de *Bifidobacterium longum* (BL1207), la cepa 15707 de *Bifidobacterium longum* (BL15707), *Bifidobacterium lactis* (BL-07) y la cepa 8807 de *Bifidobacterium breve* [UCC2003] (breve);

55 La Fig. 4 es un gráfico de barras que muestra el perfil de inducción de IL-10 en los PBMC mediante UCC35624 de *Bifidobacterium longum* infantil (B624), la cepa 1207 de *Bifidobacterium longum* (BL1207), la cepa 15707 de *Bifidobacterium longum* (BL15707), *Bifidobacterium lactis* (BL-07) y la cepa 8807 de *Bifidobacterium breve* [UCC2003] (breve);

60 La Fig. 5 es un gráfico de barras que muestra el perfil de inducción de TNF-alfa en los PBMC mediante UCC35624 de *Bifidobacterium longum* infantil (B624), la cepa 1207 de *Bifidobacterium longum* (BL1207), la cepa 15707 de *Bifidobacterium longum* (BL15707), *Bifidobacterium lactis* (BL-07) y la cepa 8807 de *Bifidobacterium breve* [UCC2003] (breve).

65

La Fig. 6 es una fotografía de *B. longum* 35624 que ha crecido en una placa de agar Congo rojo;

La Fig. 7 es una fotografía de *B. longum* AH121A que ha crecido en una placa de agar Congo rojo;

5 La Fig. 8 es una fotografía de *B. longum* AH1714 que ha crecido en una placa de agar Congo rojo;

La Fig. 9 es una fotografía de *B. longum* AH0119 que ha crecido en una placa de agar Congo rojo;

La Fig. 10 es una fotografía de *B. breve* UCC2003 que ha crecido en una placa de agar Congo rojo;

10

La Fig. 11 es una fotografía de *L. Rhamnosus* AH308 que ha crecido en una placa de agar Congo rojo;

La Fig. 12 es una fotografía de *L. salivarius* UCC1 que ha crecido en una placa de agar Congo rojo; y

15

La Fig. 13 es un gráfico de barras que ilustra el cociente IL-10:IL-12p70 para los PBMC estimulados con la cepa 35624 de *Bifidobacterium longum infantis* (Bifidobacterium 35624), la cepa 1714 de *Bifidobacterium longum* (Bifidobacterium 1714), la cepa 1207 de *Bifidobacterium longum* (Bifidobacterium 1207), la cepa 121A de *Bifidobacterium longum* (Bifidobacterium 121A), la cepa 0119 de *Bifidobacterium longum* (Bifidobacterium 0119), la cepa 15707 de *Bifidobacterium longum* (Bifidobacterium 15707), la cepa 8807 de *Bifidobacterium breve* (Bifidobacterium UCC2003), *Lactobacillus rhamnosus* y la cepa UCC1 de *Lactobacillus salivarius*.

20

Descripción detallada de la invención

25

Se describe en la presente memoria un polinucleótido de la SEC ID N.º 1 aislado. El polinucleótido de la SEC ID N.º 1 codifica una cepa de Bifidobacterium. El Bifidobacterium codificado mediante la secuencia de polinucleótido aislado tiene un número de genes únicos. Los genes únicos codificados mediante el polinucleótido tienen un orden único en la secuencia de SEC ID N.º 1. Como se usa en la presente memoria, la expresión “genes únicos”, significa genes que no se encuentran en las secuencias de Bifidobacterium actualmente disponibles. Como se usa en la presente memoria, la expresión “orden único”, significa que la posición / secuencia de los genes del polinucleótido no se encuentra en las

30

secuencias de Bifidobacterium actualmente disponibles. Los genes únicos presentes en el polinucleótido aislado pueden estar intercalados entre restos de ácidos nucleicos que codifican otros genes (conocidos) o tramos de secuencias no codificantes, pero el orden / la secuencia global de los genes únicos de polinucleótido aislado es por sí mismo único si se compara con el orden de los genes encontrados en las secuencias de Bifidobacterium actualmente disponibles.

35

El polinucleótido fue aislado de una cepa de la especie bacteriana *Bifidobacterium longum* biotipo infantis con la designación de cepa UCC 35624. Se realizó un depósito de la cepa UCC 35624 *Bifidobacterium longum* biotipo infantis en el National Collections of Industrial and Marine Bacteria Limited (NCIMB) Ferguson Building, Craibstone Estate, Bucksburn, Aberdeen, AB21 9YA, Escocia, Reino Unido, el 13 de enero de 1999, y se le otorgó el número de registro NCIMB 41003.

40

Se realizó un depósito de la cepa BL1207 de Bifidobacteria infantis en la American Type Culture Collection (ATCC) 10801 University Boulevard, Manassas, Virginia 20110-2209, EE. UU. el 14 de noviembre de 2008, y se le otorgó el número de registro PTA-9608.

45

Dado el tamaño del polinucleótido aislado, no sería raro que apareciera en la secuencia una mutación puntual o algún otro tipo de forma de mutación. De esta forma, los inventores incluyen variantes de la SEC ID N.º 1 en la descripción. Como se usa en la presente memoria, el término “variantes”, significa cepas de bifidobacterias que tienen una identidad de secuencia de al menos 99,5% o más con la SEC ID N.º 1.

50

La SEC ID N.º 1 contiene un número importante de marcos de lectura abiertos que representan los genes previstos. Los inventores han identificado 1.836 regiones o genes codificantes de proteínas en este polinucleótido. De esta forma, la descripción de los inventores abarca fragmentos del polinucleótido de la SEC ID N.º 1. Los fragmentos pueden corresponder a partes de la secuencia del polinucleótido que codifican una o más proteínas. Alternativamente, los fragmentos pueden corresponder a partes de la secuencia del polinucleótido, que especifican una parte de un gen o genes, por ejemplo, el fragmento puede corresponder a una parte de la

55

secuencia polinucleotídica que amplía una parte de dos o más genes.

60

La secuencia de la SEC ID N.º 1 es una secuencia de polinucleótido de ADN, la descripción de los inventores abarca secuencias que son complementarias de la secuencia de ADN, por ejemplo, secuencias complementarias de ADN (ADNc) o ARN incluyendo ARN mensajero (ARNm) y ARN de transferencia (ARNt) o secuencias de proteína tales como secuencias de aminoácidos codificadas por la secuencia de polinucleótido.

65

El polinucleótido de la SEC ID N.º 1, y sus secuencias complementarias, pueden tomar muchas formas; por ejemplo, una secuencia de polinucleótido aislado; una secuencia de proteína aislada; un cultivo biológicamente puro de una cepa bifidobacteriana que comprende la secuencia de ácidos nucleico de la SEC ID N.º 1; un plásmido que comprende el polinucleótido de la SEC ID N.º 1; y similares. Todas estas formas de la secuencia de SEC ID N.º 1 están abarcadas en la presente descripción.

Como se usa en la presente memoria, se puede interpretar que la expresión “expresa un exopolisacárido”, significa que una cepa bacteriana contiene una secuencia de ADN que codifica un exopolisacárido, por ejemplo, una secuencia de ADN que codifica al menos un gen de la SEC ID N.º 2 y/o al menos un gen de la SEC ID N.º 3 o un fragmento funcional o variante de las mismas.

Como se usa en la presente memoria, la expresión “homología de secuencia” abarca la homología de secuencia en un ácido nucleico y/o un aminoácido (proteína). La homología de secuencia se indica como el porcentaje global de identidad para la totalidad de la secuencia del ácido nucleico y/o el aminoácido. La homología de secuencia se puede determinar utilizando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la homología de secuencia se puede determinar empleando el programa “BLAST” de algoritmo de homología en línea públicamente disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>. Una secuencia puede tener una homología de secuencia de al menos 86% o al menos 87% o al menos 88% o al menos 89% o al menos 90% o al menos 91% o al menos 92% o al menos 93% o al menos 94% o al menos 95% o al menos 96% o al menos 97% o al menos 98% o al menos 99% con las secuencias de ácido nucleico descritas en la presente memoria los aminoácidos (proteína) codificados por las mismas.

La presente invención está basada en la secuencia del genoma completo de *Bifidobacterium longum* biotipo infantil UCC 35624. La secuencia del genoma se relaciona en la SEC ID N.º 1 del listado de secuencias adjunto, y comprende 2.264.374 pares de bases. El análisis de la secuencia del genoma identificó 1.836 genes que tienen los marcos de lectura abiertos definidos en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1 – Marcos de lectura abiertos del genoma de UCC 35624.

ID Gen	Inicio	Fin	Hebra	Descripción
BI00001	1667321	1667608	-	proteína Cas2 asociada a CRISPR
BI00002	1667697	1668593	-	proteína Cas1 asociada a CRISPR
BI00002a	1668725	1669423	-	proteína Cas4 asociada a CRISPR
BI00003	1669465	1670313	-	proteína asociada a CRISPR, familia TM1801
BI00005	1670320	1672275	-	proteína asociada a CRISPR, familia CT1133
BI00006	1672281	1672982	-	proteína asociada a CRISPR, familia CT1134
BI00007	1672992	1675427	-	helicasa Cas3 asociada a CRISPR
BI00008	1676109	1676426	-	COG3464: Transposasa y derivados inactivados
BI00009	1677053	1680283	-	isoleucil-ARNt sintetasa
BI00010	1680955	1682163	+	aminotransferasa, clase I, posible
BI00011	1682280	1683785	-	simport de galactósido
BI00012	1684111	1687299	+	beta-galactosidasa, posible
BI00013	1687365	1688372	-	regulador transcripcional de unión a azúcar, familia LacI, posible
BI00014	1688522	1689889	-	posible proteína de resistencia a antibiótico (proteína de membrana)
BI00015	1690007	1690906	-	carbohidrato quinasa teórica de la familia pfkB
BI00016	1690909	1692111	-	alcohol deshidrogenasa, contiene hierro
BI00017	1692111	1692794	-	hidrolasa de tipo halohácido deshalogenasa teórica
BI00018	1692921	1693901	-	nucleósido hidrolasa que prefiere inosina-uridina
BI00019	1693960	1694913	-	carbohidrato quinasa teórica de la familia pfkB
BI00020	1694909	1695553	-	N-(5'fosforribosil)antranilato isomerasa teórica
BI00021	1695603	1696415	-	transportador ABC, proteína de unión a ATP
BI00022	1696415	1697242	-	proteína teórica conservada
BI00023	1697246	1698055	-	proteína transportadora de cobalto teórica
BI00024	1698062	1698712	-	proteína teórica conservada
BI00025	1698969	1700846	+	regulador transcripcional, familia LacI/carbohidrato quinasa, proteína de la familia PfkB
BI00026	1700977	1702989	-	transportador ABC, proteína de unión a ATP/permeasa
BI00027	1702989	1704944	-	transportador ABC, proteína de unión a ATP
BI00028	1704944	1705402	-	regulador transcripcional, familia MarR, posible
BI00029	1705699	1706610	-	COG1472: Glicosidasas relacionadas con beta-glucosidasas
BI00030	1706029	1706937	+	COG1309: Regulador transcripcional
BI00031	1707015	1708373	-	producto de proteína sin nombre
BI00032	1708509	1710902	-	xilosidasa/arabinosidasa [importada]
BI00033	1710937	1711287	-	proteína teórica
BI00034	1711383	1712762	-	glutamato-cisteína ligasa, posible
BI00035	1712905	1718037	+	proteína de dominio conservado
BI00036	1718044	1718883	+	proteína teórica

ES 2 566 496 T3

BI00037	1719052	1724187	-	familia BadF/BadG/BcrA/BcrD de la familia de la ATPasa
BI00038	1724418	1725143	-	proteína activadora de la ribonucleósido-trifosfato reductasa anaerobia
BI00039	1725294	1727699	-	ribonucleósido-trifosfato reductasa anaerobia
BI00040	1728167	1729534	+	exodesoxirribonucleasa VII, subunidad grande
BI00041	1729587	1729886	+	exodesoxirribonucleasa VII, subunidad pequeña
BI00042	1730013	1730534	+	NADP(H) oxidorreductasa CC0205 [importada]
BI00043	1730676	1732529	-	ácido-graso-de-cadena-larga-CoA ligasa, posible
BI00044	1732662	1732787	-	COG1970: Canal mecanosensible de conductancia alta
BI00045	1732765	1733166	-	canal mecanosensible de conductancia alta teórico, MscL
BI00046	1733337	1733762	-	PROTEÍNA DESCONOCIDA, posible
BI00047	1733887	1734102	-	COG0454: Histona acetiltransferasa HPA2 y acetiltransferasas relacionadas
BI00048	1734587	1735696	+	proteína transmembrana teórica con función desconocida
BI00049	1735718	1736683	-	exopolifosfatasa, posible
BI00050	1736864	1737967	-	aminotransferasa, clase I,
BI00051	1738178	1739230	+	oxidorreductasa, familia Gfo/ldh/MocA, posible
BI00052	1739267	1739779	-	proteína reparadora de parche [importada]
BI00053	1739931	1740377	+	acetiltransferasa, familia GNAT
BI00054	1740356	1740841	-	proteína teórica conservada
BI00055	1741026	1745207	-	helicasa, familia Snf2
BI00056	1745285	1746367	+	proteína teórica conservada
BI00057	1746358	1746504	-	proteína teórica
BI00058	1746604	1747620	+	tetrahidrodipicolinato N-succiniltransferasa (dapD)
BI00059	1747840	1749129	-	citrato sintasa I
BI00060	1749406	1750242	-	metionina aminopeptidasa, tipo I
BI00061	1750378	1751355	-	proteína de membrana, posible
BI00062	1751532	1753703	+	pertenece a la familia de la peptidasa M13
BI00063	1753792	1754526	-	subfamilia de la proteína de unión al ADN monocatenario (ssb)
BI00064	1754805	1756616	-	prolil-ARNt sintasa
BI00065	1757008	1757361	+	proteína teórica
BI00066	1757392	1758561	-	pflA
BI00067	1758551	1760338	-	Proteína de una familia de función desconocida
BI00068	1760391	1761806	-	proteína de dominio TPR
BI00069	1761858	1762505	-	oligorribonucleasa
BI00070	1762676	1764259	-	inosina-5'-monofosfato deshidrogenasa
BI00071	1764282	1765562	-	undecaprenil-fosfato alfa-N-acetilglucosaminiltransferasa
BI00072	1765562	1766233	-	proteína de la familia Sua5/YciO/YrdC/YwIC
BI00073	1766408	1767082	+	maltosa O-acetiltransferasa
BI00074	1767220	1767921	-	transportador ABC de aminoácido ramificado, proteína de unión al ATP
BI00075	1767924	1768781	-	transportador ABC de aminoácido ramificado, proteína de unión al ATP
BI00076	1768781	1769854	-	transportador ABC de aminoácido ramificado, proteína permeasa
BI00077	1769874	1770797	-	transportador ABC de aminoácido ramificado, proteína permeasa
BI00078	1771042	1772226	-	transportador ABC de aminoácido ramificado, proteína de unión al aminoácido, posible
BI00079	1772502	1773407	-	N-metilasa PapM
BI00080	1773473	1774492	-	factor 1 de liberación de cadena peptídica
BI00003g	1774715	1774924	-	proteína ribosómica L31
BI00081	1775256	1776482	-	familia VC2007 del regulador de la transcripción ROK [importada], posible
BI00082	1776702	1778219	+	xiluloquinasa
BI00083	1778416	1778760	+	lipoproteína, posible
BI00084	1778773	1779114	+	proteína teórica
BI00085	1779393	1779737	-	posible permeasa de azúcar
BI00086	1779656	1780930	-	transposasa, familia Mutator
BI00087	1781199	1782545	-	xilosa isomerasa

ES 2 566 496 T3

BI00088	1782842	1783072	+	transportador de resistencia a fármaco, subfamilia EmrB/QacA
BI00089	1783095	1783409	+	transportador de resistencia a fármaco, subfamilia EmrB/QacA
BI00090	1783425	1784222	-	proteína teórica conservada
BI00091	1785149	1785661	-	polipéptido deformilasa
BI00092	1785576	1786421	-	superfamilia oxidoreductasa, familia aldo/ceto reductasa
BI00093	1786497	1786673	-	COG0477: Permeasas de la superfamilia del facilitador mayor
BI00094	1786761	1787264	-	COG0477 teórica: Permeasas de la superfamilia del facilitador mayor
BI00095	1787291	1787791	-	posible regulador transcripcional de tipo MarR
BI00011g	1787998	1788333	-	proteína Blon021361 teórica
BI00096	1788358	1789572	-	transportador ABC de azúcar, proteína permeasa
BI00097	1789575	1791125	-	transportador ABC de azúcar, proteína de unión a ATP
BI00098	1791229	1792383	-	transportador ABC de azúcar, proteína de unión a azúcar periplásmico
BI00099	1792462	1792608	-	proteína teórica
BI00100	1792854	1793801	+	familia de una proteína represora probable en (NagC/XylR)
BI00101	1793842	1794705	+	transportador ABC de azúcar, proteína de unión a ATP, posible
BI00102	1794736	1795683	-	glucoquinasa, posible
BI00103	1796537	1798192	+	proteína de unión a ATP del transportador ABC
BI00104	1798507	1799409	+	acil-CoA tioesterasa II
BI00105	1799511	1800035	-	proteína de membrana teórica con función desconocida
BI00106	1800213	1801622	-	dihidroneopterina aldolasa
BI00107	1801736	1802608	-	dihidropteroato sintasa
BI00108	1802699	1803295	-	GTP ciclohidrolasa I
BI00109	1803391	1805478	-	proteína de división celular FtsH
BI00110	1805478	1806038	-	hipoxantina fosforribosiltransferasa
BI00111	1806028	1807191	-	COG0037: implicación prevista de la ATPasa de la superfamilia del bucle PP
BI00112	1807285	1808772	-	D-alanil-D-alanina carboxipeptidasa/D-alanil-D-alanina-endopeptidasa
BI00113	1808798	1810468	-	proteína transmembrana teórica con función desconocida
BI00114	1810468	1811421	-	proteína de unión a ATP del sistema transportador ABC
BI00115	1811519	1812739	-	proteína de dominio glicosil transferasa, posible
BI00116	1812742	1814496	-	proteína de integridad de membrana teórica en upf0118
BI00117	1814587	1815252	+	glicosiltransferasa probable
BI00118	1815481	1816629	-	alcohol deshidrogenasa, contiene hierro
BI00119	1817069	1818370	+	ciclopropano-acilo-graso-fosfolípido sintasa
BI00120	1818383	1819687	+	COG0477 teórica: Permeasas de la superfamilia del facilitador mayor
BI00121	1820205	1821215	-	UDP-glucosa 4-epimerasa
BI00122	1821585	1822400	+	metiltransferasa, posible
BI00123	1822698	1823195	-	proteína teórica
BI00124	1823244	1823708	-	Orf2
BI00125	1823795	1824079	+	hélice-giro-hélice teórica
BI00126	1824492	1824788	-	proteína teórica
BI00127	1825086	1826453	-	gp22
BI00128	1827148	1827699	-	proteína teórica
BI00170t	1827699	1828901	-	familia de la integrasa de fago, teórica
BI00129	1829429	1830229	+	proteína azIC, posible
BI00130	1830229	1830558	+	aminoácido de cadena ramificada permeasa
BI00131	1830743	1831258	-	proteína fosfotirosina fosfatasa, posible
BI00132	1831385	1832044	-	dihidrofolato reductasa
BI00133	1832157	1832936	-	timidilato sintasa
BI00134	1833154	1833564	+	proteína teórica conservada
BI00135	1833629	1834663	-	demannu, posible
BI00136	1834835	1835572	-	proteína extracelular P60, proteína lap asociada a la invasión
BI00137	1835733	1836476	-	proteína de dominio de la familia NLP/P60

ES 2 566 496 T3

BI00138	1836692	1837645	-	proteína de dominio de N-acetilmuramoil-L-alanina amidasa
BI00139	1838255	1839178	+	fosfoserina aminotransferasa, posible
BI00140	1839305	1839562	+	proteína teórica conservada
BI00141	1839693	1840874	-	quinasa sensible a histidina, posible
BI00142	1841128	1841745	+	proteína PhoU reguladora del sistema de transporte del fosfato, posible
BI00143	1842110	1842847	-	fosfoglicerato mutasa
BI00144	1842910	1843872	-	1,4-dihidroxi-2-naftoato octapreniltransferasa
BI00145	1843937	1845412	-	lisil-ARNt sintetasa
BI00146	1846534	1847304	+	proteína de tipo AraJ probablemente implicada en el transporte de polímeros de arabinosa
BI00147	1847394	1849754	+	proteína de dominio del dominio TPR
BI00148	1849833	1850462	+	proteína teórica conservada
BI00149	1850618	1852216	-	proteína de membrana teórica posiblemente implicada en el transporte
BI00150	1852325	1853029	-	proteína teórica conservada
BI00151	1853062	1854903	-	proteína teórica conservada
BI00152	1854930	1856174	+	posible sensor histidina quinasa de sistema bicomponente
BI00153	1856174	1856866	+	familia NMB1250 del regulador de la transcripción LuxR [importada]
BI00154	1856920	1857939	-	UDP-glucosa 4-epimerasa
BI00155	1858012	1859556	-	galactosa-1-fosfato uridililtransferasa
BI00156	1859606	1860682	-	posible desulfatasa, posiblemente para la mucina
BI00157	1860713	1862965	-	proteína teórica conservada
BI00158	1863426	1864382	-	transportador ABC de azúcar, proteína permeasa
BI00159	1864382	1865278	-	transportador ABC de azúcar, proteína permeasa, posible
BI00160	1865546	1866859	-	proteína de unión a soluto del sistema transportador ABC para azúcares
BI00161	1867217	1867369	-	proteína teórica
BI00162	1867867	1868856	-	seril-ARNt sintetasa
BI00163	1869384	1870562	+	proteína del dominio catalítico de la diacilglicerol quinasa (supuesta)
BI00164	1870573	1871409	-	antiterminador de la transcripción, familia BglG, posible
BI00165	1871430	1873829	-	componente del sistema PTS, posible
BI00166	1874293	1875843	+	transportador CC0814 de la familia del facilitador mayor [importado], posible
BI00167	1875934	1877607	+	fosfoglucomutasa, específica de alfa-D-glucosa fosfato
BI00222t	1878343	1879437	-	proteína teórica conservada
BI00168	1879668	1880087	+	proteína teórica conservada
BI00169	1880224	1881837	+	oxidoreductasa, disulfuro del nucleótido piridina, clase I
BI00170	1882002	1882151	-	proteína teórica
BI00171	1882305	1883360	+	ARNasa H
BI00172	1883494	1884189	+	ribosa 5-fosfato isomerasa
BI00173	1884629	1885258	-	proteína teórica conservada
BI00174	1885386	1886921	+	proteína RadA de reparación del ADN
BI00175	1886942	1888063	-	proteína RibF de biosíntesis de riboflavina
BI00176	1888164	1889324	-	ARNt pseudouridina sintasa B
BI00177	1889329	1889799	-	factor A de unión a ribosoma
BI00178	1889953	1892799	-	factor de inicio de la traducción IF-2
BI00179	1893150	1894214	-	proteína NusA de la terminación/antiterminación de la transcripción
BI00180	1894422	1895147	+	lipoproteína, posible
BI00181	1895194	1896234	-	regulador transcripcional, familia LacI, posible
BI00182	1896528	1896629	-	proteína teórica
BI00183	1896770	1897798	-	teórica
BI00184	1897936	1898568	-	alfa-L-arabinosidasa
BI00185	1899147	1899917	-	Proteína de dominio de la superfamilia análoga a transglutaminasa
BI00186	1900154	1902331	-	Dominio de una familia de función desconocida (DUF404)
BI00187	1902473	1902586	-	proteína teórica
BI00188	1902727	1903515	+	ARNt pseudouridina sintasa A

ES 2 566 496 T3

BI00189	1903603	1904142	-	proteína ribosómica L17
BI00190	1904245	1905237	-	ARN polimerasas L / subunidad de 13 a 16 kDa
BI00191	1905321	1905716	-	proteína ribosómica S11
BI00192	1905807	1906181	-	proteína ribosómica S13p/S18e
BI00193	1906333	1906443	-	proteína ribosómica L36
BI00194	1906470	1906685	-	factor de inicio de la traducción IF-1
BI00195	1906865	1907422	-	adenilato quinasa
BI00196	1907595	1908722	-	preproteína translocasa, subunidad SecY
BI00197	1909207	1909656	-	proteína ribosómica L15
BI00198	1909662	1909844	-	proteína ribosómica L30
BI00199	1909853	1910581	-	proteína ribosómica S5
BI00200	1910581	1910991	-	proteína ribosómica L18
BI00201	1910954	1911490	-	proteína ribosómica L6
BI00202	1911511	1911906	-	proteína ribosómica S8
BI00203	1911999	1912181	-	proteína ribosómica S14p/S29e
BI00204	1912186	1912755	-	proteína ribosómica L5 VC2584 [importada]
BI00205	1912755	1913087	-	proteína ribosómica L24
BI00206	1913092	1913457	-	proteína ribosómica L14
BI00207	1913555	1913812	-	proteína ribosómica S17
BI00208	1913818	1914066	-	proteína ribosómica L29
BI00209	1914069	1914485	-	proteína ribosómica L16
BI00210	1914495	1915295	-	proteína ribosómica S3
BI00211	1915301	1915657	-	proteína ribosómica L22
BI00212	1915677	1915952	-	proteína ribosómica S19
BI00213	1915971	1916798	-	proteína ribosómica L2
BI00214	1916838	1917131	-	proteína ribosómica L23
BI00215	1917140	1917793	-	familia de la proteína ribosómica L4/L1
BI00216	1917803	1918441	-	proteína ribosómica L3
BI00217	1918461	1918766	-	proteína ribosómica S10
BI00218	1919023	1920027	+	proteína de membrana, posible
BI00219	1920366	1923092	-	Desconocido
BI00220	1923607	1924797	+	probable represor de la familia Rok (NagC/XylR)
BI00221	1924797	1927334	+	operón de la proteína GlgX del glucógeno
BI00222	1927431	1927919	-	proteína ribosómica S9
BI00223	1927945	1928391	-	proteína ribosómica L13
BI00224	1928792	1930954	-	4-alfa-glucanotransferasa
BI00225	1931125	1931931	-	variante de repetición rica en leucina, teórica
BI00226	1931876	1932514	-	proteína TIGR00257 conservada teórica
BI00227	1932579	1933592	-	posible 2-hidroxiácido deshidrogenasa
BI00228	1933669	1935009	-	proteína capA, posible
BI00229	1935547	1936608	-	COG0697: Permeasas de la superfamilia del transportador de fármaco/metabolito (DMT)
BI00230	1936648	1937991	+	Proteína P inducible por daño en el ADN
BI00231	1938024	1939256	-	aminotransferasa, posible
BI00232	1939374	1939691	-	fdxC
BI00233	1939755	1941278	-	posible transportador de aminoácidos catiónicos
BI00234	1941433	1942398	-	UDP-N-acetilenoilpiruvoylglucosamina reductasa
BI00235	1942930	1943094	-	proteína ribosómica L33
BI00236	1943529	1944245	+	posible cistationina gamma liasa
BI00237	1944924	1945214	-	chaperonina, 10 kDa
BI00238	1945390	1946604	-	proteína teórica conservada
BI00239	1946895	1947557	-	rimJ
BI00240	1947644	1948360	+	proteína relacionada con la 5-formiltetrahidrofolato ciclo-ligasa
BI00241	1948527	1948709	+	proteína teórica conservada
BI00242	1948950	1949516	+	proteína teórica conservada
BI00243	1949617	1949814	-	proteína Blon021580 teórica
BI00244	1949820	1953440	-	proteína teórica conservada
BI00245	1953452	1954999	-	proteína teórica conservada
BI00246	1955200	1955577	-	proteína ribosómica L7/L12
BI00247	1955689	1956207	-	proteína ribosómica L10
BI00248	1956479	1957222	-	proteína teórica conservada
BI00249	1957561	1958952	+	Desconocido

ES 2 566 496 T3

BI00250	1959385	1962123	-	polirribonucleótido nucleotidil transferasa
BI00251	1962444	1962710	-	proteína ribosómica S15
BI00252	1962882	1963562	-	proteína teórica conservada
BI00253	1963721	1963951	-	proteína teórica
BI00254	1964091	1966964	-	posible exo-xilanasa extracelular
BI00255	1967190	1969712	-	endo-1,4-beta-xilanasa D
BI00256	1970329	1971432	+	familia IS30, transposasa [importado]
BI00257	1971591	1972274	-	proteína teórica conservada
BI00334t	1972174	1972389	+	proteína teórica conservada
BI00258	1972411	1973094	-	proteína Blon021028 teórica
BI00259	1973553	1974914	-	posible proteína de la superficie celular
BI00260	1974994	1977351	-	proteína de dominio del factor de von Willebrand de tipo A
BI00261	1978150	1978326	-	proteína Blon021305 teórica
BI00262	1978353	1978820	-	proteína fosfopantetieno transferasa
BI00263	1979459	1988974	-	proteína de dominio de tipo MaoC
BI00264	1989016	1990635	-	propionil-CoA carboxilasa, cadena beta
BI00265	1990631	1992514	-	accA3
BI00266	1993105	1993701	+	proteína bioY
BI00267	1993739	1994710	-	biotina-acetil-CoA-carboxilasa ligasa
BI00268	1994853	1996895	+	proteína de membrana, posible
BI00269	1996904	1997731	+	proteína teórica conservada
BI00270	1997829	1998524	-	regulador transcripcional, posible
BI00350t	1998629	1999459	-	regulador transcripcional teórico, familia IclR
BI00271	2011598	2011726	-	proteína teórica
BI00272	2011797	2012486	-	proteína ribosómica L1
BI00273	2012505	2012933	-	proteína ribosómica L11
BI00274	2013199	2014089	-	factor NusG de terminación/antiterminación de la transcripción
BI00275	2014122	2014346	-	preproteína translocasa, subunidad SecE
BI00276	2014593	2015795	-	aspartato aminotransferasa [importado]
BI00277	2015889	2016986	-	glutamato 5-quinasa
BI00278	2017023	2018711	-	proteína de unión a GTP
BI00279	2018783	2019028	-	proteína ribosómica L27
BI00280	2019054	2019359	-	proteína ribosómica L21
BI00281	2019502	2022534	-	ribonucleasa teórica, familia Rne/Rng
BI00282	2022850	2024121	-	succinil-diaminopimelato desuccinilasa
BI00283	2024159	2025100	+	transportador, posible
BI00284	2025282	2026727	-	permeasa, posible proteína de dominio
BI00285	2026727	2027818	-	transportador ABC, proteína de unión a ATP
BI00286	2027996	2029441	-	proteína de tipo Maf
BI00287	2029581	2030690	-	homoserina quinasa
BI00288	2030800	2032113	-	homoserina deshidrogenasa
BI00289	2032276	2033865	-	diaminopimelato descarboxilasa
BI00290	2033871	2035541	-	arginil-ARNt sintetasa
BI00291	2035944	2036606	+	posible regulador transcripcional de tipo TetR
BI00292	2036606	2037880	+	permeasa, posible
BI00293	2037742	2038899	+	familia VC1588 del regulador de la transcripción LysR [importada], posible
BI00294	2038996	2040246	+	probable aminotransferasa
BI00295	2040298	2041521	-	UDP-N-acetilglucosamina 1-carboxiviniltransferasa
BI00296	2041869	2043212	+	NADH oxidasa
BI00297	2043424	2044548	-	proteína de la familia de hidroorotato deshidrogenasa, posible
BI00298	2044591	2046468	-	proteína de la familia CAAX de la familia de proteasas aminotermiales
BI00299	2046594	2047283	-	3-isopropilmalato deshidratasa, subunidad pequeña
BI00300	2047369	2048769	-	3-isopropilmalato deshidratasa, subunidad grande
BI00301	2049087	2049860	+	regulador transcripcional, familia IclR
BI00302	2050021	2051391	-	familia de la Ser/Thr proteína fosfatasa
BI00303	2051896	2054130	+	polifosfato quinasa
BI00304	2054291	2055487	+	mutT1
BI00305	2055480	2056298	+	proteína Blon021115 teórica
BI00306	2056564	2057871	-	proteína teórica conservada

ES 2 566 496 T3

BI00307	2057963	2058121	-	proteína teórica
BI00308	2058175	2058813	+	uracil fosforibosiltransferasa
BI00309	2058864	2059340	+	proteína TIGR00246 conservada teórica
BI00310	2059542	2060648	-	posible fosfodiesterasa
BI00311	2060677	2061747	-	proteína de dominio de la glutamil-ARNt-sintetasa
BI00312	2061933	2064599	-	proteasa Clp dependiente de ATP, subunidad ClpB de unión a ATP
BI00313	2064821	2066371	-	histidina amoniaco-liasa
BI00314	2066617	2067489	+	regulador transcripcional, familia lclR, posible
BI00315	2067489	2067662	+	proteína teórica conservada
BI00316	2067741	2068559	-	posible 2-hidroxihepta-2,4-dieno-1,7-dioato isomerasa de la familia de la fumarilacetoacetato hidrolasa
BI00317	2068665	2069873	-	proteína de membrana teórica con función desconocida
BI00318	2070097	2071272	-	UDP-galactopiranos mutasa
BI00319	2071426	2072670	+	dTDP-glucosa 4,6-deshidratasa
BI00320	2072827	2074311	+	proteína teórica conservada
BI00321	2074367	2075068	+	proteína teórica conservada
BI00423t	2075382	2075687	+	posible transposasa
BI00322	2075763	2076530	-	IS1533, OrfB
BI00323	2076530	2077987	-	transposasa (25) BH3998 [importado], posible
BI00324	2078280	2078996	-	glicosiltransferasa, posible
BI00325	2079313	2079666	-	9-O-acetilesterasa específica de ácido siálico
BI00326	2080049	2081173	+	familia de la acilo transferasa teórica
BI00327	2081181	2082893	-	proteína de membrana teórica con función desconocida
BI00328	2082902	2085811	-	familia 8 de la glicosil transferasa teórica
BI00329	2085935	2087170	-	glicosilo transferasa teórica, familia de la proteína del grupo 2
BI00330	2087259	2088509	-	transportador ABC de polisacárido, proteína de unión a ATP
BI00331	2088515	2089351	-	transportador ABC de polisacárido, proteína permeasa, posible
BI00332	2089580	2091367	+	familia 8 de la glicosil transferasa teórica
BI00333	2091457	2092698	-	UDP-glucosa 6-deshidrogenasa
BI00334	2092974	2093636	+	familia de epimerasa/deshidratasa dependiente de NAD teórica
BI00335	2093654	2094844	-	proteína de membrana, posible
BI00336	2094847	2097099	-	proteína teórica conservada
BI00337	2097441	2098844	+	proteína de membrana teórica con función desconocida
BI00338	2098844	2099962	+	posible proteína de unión a ATP del transportador ABC
BI00339	2100089	2100790	+	proteína de dominio HDIG
BI00340	2100871	2101728	-	proteína teórica conservada
BI00341	2101825	2104335	-	proteína de captación del potasio del sistema Kup [importado]
BI00342	2104481	2105188	-	hidrolasa, familia TatD
BI00343	2105717	2106784	+	familia de familia de la proteína Fic
BI00344	2106816	2108621	-	transportador ABC, proteína de unión a ATP/permeasa
BI00345	2108635	2110542	-	transportador ABC, proteína de unión a ATP/permeasa
BI00346	2110935	2111099	-	proteína teórica
BI00347	2111297	2112703	-	posible alfa-galactosidasa
BI00348	2113077	2114231	+	regulador transcripcional, familia LacI, posible
BI00349	2114409	2115356	-	probable regulador de la transcripción de tipo AraC/XylS
BI00350	2115401	2117626	-	proteína teórica conservada
BI00351	2117851	2119374	+	aminopeptidasa C
BI00352	2119555	2120628	+	proteína teórica conservada
BI00353	2121673	2123403	-	metionil-ARNt sintetasa
BI00354	2123873	2124496	+	proteína teórica conservada
BI00466t	2124496	2124864	+	proteína teórica conservada
BI00355	2124897	2125922	-	proteína TIGR00096 conservada teórica
BI00356	2126487	2127902	-	posible simport
BI00357	2127864	2129027	+	proteína teórica conservada
BI00358	2129186	2131012	-	transportador ABC, proteína de unión a ATP/permeasa
BI00359	2131231	2133099	-	transportador ABC, proteína de unión a ATP/permeasa
BI00360	2133289	2133684	-	regulador transcripcional, familia MarR, posible

ES 2 566 496 T3

BI00475t	2134267	2134506	+	proteína P inducible por daño en el ADN de Escherichia coli
BI00361	2135008	2138841	-	proteína de dominio de anclado de la pared celular al motivo LPXTG
BI00362	2139056	2139151	-	proteína teórica
BI00363	2139209	2143594	-	proteína secretada
BI00364	2143901	2145394	-	ADN helicasa recG dependiente de ATP
BI00365	2145737	2147257	-	aminoácido permeasa
BI00366	2147448	2151185	-	permeasa, posible
BI00367	2151199	2151897	-	Transportador ABC, proteína de unión a ATP
BI00368	2152041	2152607	+	probable regulador transcripcional de tipo TetR
BI00369	2152832	2154310	+	proteína transportadora AroP de aminoácidos aromáticos
BI00370	2154575	2155774	+	posible invertasa/transposasa
BI00371	2155961	2160952	-	familia 43 de las glicosil hidrolasas, teórica
BI00372	2161359	2164649	-	teórica
BI00373	2164997	2168173	-	posible arabinosidasa
BI00374	2168529	2169131	-	proteína teórica conservada
BI00375	2169340	2170179	-	transportador ABC de azúcar, proteína permeasa, posible
BI00376	2170182	2171033	-	transportador ABC de azúcar, proteína permeasa, posible
BI00377	2171416	2172429	+	regulador transcripcional, familia LacI [importado], posible
BI00378	2172690	2174015	-	posible proteína de unión a soluto del transportador ABC
BI00379	2174424	2175134	-	proteína de la familia de la fosfoglicerato mutasa
BI00380	2175226	2175600	+	COG0531 teórica: Transportadores de aminoácidos
BI00381	2175612	2176550	+	proteína de la familia de la nitrorreductasa, teórica
BI00382	2176846	2179572	+	infección de fago, posible
BI00383	2179572	2181908	+	proteína de infección de fago, posible
BI00384	2188511	2189263	+	proteína reguladora, familia SIR2
BI00385	2189415	2190791	-	treonina deshidratasa
BI00386	2190928	2192745	-	glucano 1,6-alfa-glucosidasa
BI00387	2192872	2194731	-	Rafinosa sintasa teórica, o proteínas de inclusión en semilla Sip1
BI00388	2194766	2196433	-	proteína de la familia de alfa-amilasa
BI00389	2196537	2197358	-	transportador ABC de la proteína permeasa yurm, teórico. {bacilo
BI00390	2197364	2198383	-	sistemas de transporte dependientes de la proteína de unión del componente de la membrana interna, teóricos
BI00391	2198408	2199730	-	proteína de unión al soluto extracelular bacteriano, teórica
BI00392	2199980	2201095	-	proteína Efae022644 teórica
BI00393	2201159	2202484	-	proteína de unión al soluto extracelular bacteriano, teórica
BI00394	2202692	2203717	+	regulador transcripcional, familia LacI [importado], posible
BI00395	2203838	2204854	+	regulador transcripcional, familia LacI [importado], posible
BI00396	2204919	2205782	-	transportador ABC de azúcar, proteína permeasa
BI00397	2205804	2206730	-	transportador ABC de azúcar, proteína permeasa
BI00398	2206755	2208041	-	transportador ABC de azúcar, proteína de unión a azúcar, posible
BI00399	2208215	2209420	+	familia VC2007 del regulador de la transcripción ROK [importada], posible
BI00400	2209591	2211894	-	alfa-galactosidasa
BI00401	2212017	2212445	-	región de unión a cinc de la citidina y desoxicitidilato desaminasa, teórica
BI00402	2212589	2214658	+	antiportador Na ⁺ /H ⁺
BI00403	2214858	2215613	-	serina esterasa, posible
BI00404	2215613	2215714	-	proteína teórica
BI00405	2215735	2216592	-	proteína teórica conservada
BI00406	2216949	2217527	+	desoxicitidina trifosfato desaminasa
BI00407	2217593	2219320	+	proteína de la familia de anclaje a la superficie de la pared celular, posible
BI00408	2219543	2222527	-	ATPasa calcio de tipo E1-E2
BI00409	2222713	2223447	-	proteína probablemente implicada en la degradación de xilano, posible esterasa de xilano
BI00410	2223622	2225049	-	proteína de la superfamilia del facilitador mayor, teórica
BI00411	2225005	2225994	+	ARN metiltransferasa, familia TrmH, grupo 3
BI00412	2226107	2227516	-	proteína teórica conservada

ES 2 566 496 T3

BI00413	2227740	2228864	-	proteína de unión a ATP del sistema transportador ABC para azúcares
BI00414	2229226	2230419	-	proteína de dominio glicosil transferasa
BI00415	2230486	2231475	-	Ribonucleótido reductasa, subunidad beta
BI00416	2231704	2233896	-	ribonucleósido-difosfato reductasa, subunidad alfa
BI00417	2234015	2234470	-	proteína nrdI
BI00418	2234470	2234733	-	COG0695: Glutaredoxina y proteínas relacionadas
BI00419	2235324	2235767	-	Hélice-giro-hélice teórica
BI00420	2235958	2236635	-	proteína teórica conservada
BI00421	2236828	2237592	+	transportador de iones
BI00422	2237788	2238891	+	proteína teórica conservada
BI00423	2239035	2239349	-	glicosidasa relacionada con beta-glucosidasa
BI00424	2239828	2241951	+	proteína ampliamente conservada con un dominio de proteína quinasa eucariota
BI00425	2242132	2243106	+	proteína teórica conservada
BI00426	2243627	2245111	+	proteína teórica conservada
BI00427	2245147	2246067	+	dimetiladenosina transferasa
BI00428	2246067	2247014	+	quinasa, familia GHMP, grupo 2
BI00429	2246860	2247690	+	proteína BL0655 teórica
BI00430	2247781	2249193	-	pcnA
BI00431	2249280	2250569	+	proteína de dominio NUDIX
BI00432	2250569	2252836	+	proteína de la familia de anclaje a la superficie de la pared celular, posible
BI00433	2252836	2254560	+	proteína de membrana teórica conservada de la familia MviN
BI00434	2254646	2256706	+	proteína teórica conservada
BI00435	2256829	2257845	+	tioredoxina reductasa
BI00436	2258158	2259516	-	proteína ParB de reparto del cromosoma
BI00437	2259519	2260487	-	proteína de la familia Soj
BI00438	2260741	2261403	-	metiltransferasa GidB
BI00439	2261558	2262088	-	proteína de dominio R3H
BI00440	2262215	2263219	-	proteína de la membrana interna, 60 kDa VC0004 [importada]
BI00143g	2263219	2263533	-	proteína TIGR00278 conservada teórica
BI00576t	2263533	2264063	-	componente de proteína de la ribonucleasa P
BI00441	2263925	2264056	-	proteína ribosómica L34
BI00442	1	1500	+	proteína AdnA iniciadora de la replicación cromosómica
BI00443	2239	3360	+	ADN polimerasa III, subunidad beta
BI00444	3442	4626	+	proteína recF
BI00445	4626	5093	+	proteína teórica conservada
BI00446	5229	7364	+	ADN girasa, subunidad B
BI00447	7534	10083	+	ADN girasa, subunidad A
BI00448	10156	10719	+	proteína teórica conservada
BI00449	11406	12116	+	proteína teórica
BI00450	12179	13699	+	pectinesterasa teórica
BI00451	14103	15446	-	glutamato deshidrogenasa específica de NADP
BI00452	15768	16199	-	regulador transcripcional de tipo AsnC
BI00453	16405	17736	+	aspartato aminotransferasa
BI00454	17757	18746	-	proteína Blon021073 teórica
BI00455	19007	19600	+	proteína BL0627 teórica
BI00456	19770	20462	+	proteína Blon021075 teórica
BI00457	20579	20821	+	Posible proteína reguladora represora de la transcripción del operón acrab
BI00599t	21403	21735	-	IS1557, transposasa, posible
BI00146g	21834	22397	-	proteína teórica conservada
BI00458	22130	23497	-	COG1167 teórica: Reguladores transcripcionales que contienen un dominio HTH de unión a ADN y un dominio de aminotransferasa (familia MocR) y sus ortólogos eucariotas
BI00459	24132	25454	+	aminotransferasa, superfamilia de clase III
BI00460	25495	26397	+	Metaloproteasa de cinc
BI00461	26414	26509	-	proteína teórica
BI00462	26487	26849	+	COG3265: Gluconato quinasa
BI00463	27114	28424	-	proteína teórica conservada

ES 2 566 496 T3

BI00464	28662	29138	-	proteína de la familia Dps, posible
BI00465	29238	30608	-	proteína de dominio CBS, posible
BI00466	30841	31521	-	Anhidrasa carbónica de tipo procariota
BI00467	31727	32287	+	alquil peróxido de hidrógeno reductasa
BI00468	32458	34371	+	tioredoxina reductasa
BI00469	34494	35963	-	antiportador oxalato:formiato
BI00470	35948	36094	+	proteína teórica
BI00471	36333	37328	+	regulador transcripcional de tipo Lacl
BI00472	37558	40308	-	fosfoenolpiruvato carboxilasa
BI00473	40594	42471	+	proteína de membrana, posible
BI00474	42737	44344	+	posible simport sodio/prolina
BI00475	44680	45663	-	proteína teórica fuertemente conservada
BI00476	45917	47533	+	proteína teórica conservada
BI00477	47717	48805	-	triptofanil-ARNt sintetasa
BI00478	49056	49325	+	proteína teórica
BI00479	49437	49967	-	proteína teórica conservada
BI00480	49986	52505	+	glucógeno fosforilasa
BI00481	52725	52940	-	proteína BL0595 teórica
BI00482	53195	53887	+	proteína de la familia romboide
BI00483	54562	55029	-	proteína teórica conservada
BI00484	55119	55907	+	proteína teórica conservada
BI00485	55907	57142	+	proteína transmembrana teórica con función desconocida
BI00486	57196	57837	+	pabA
BI00487	58067	60136	-	proteína quinasa serina/treonina
BI00488	60136	60942	-	proteína quinasa serina/treonina
BI00489	61083	62546	-	pbpA
BI00490	62546	64204	-	Desconocida, posible
BI00491	64204	65895	-	posible fosfoproteína fosfatasa
BI00492	65903	66430	-	proteínas que contienen el dominio FHA
BI00493	66463	67161	-	proteína de dominio FHA
BI00494	67349	69790	-	dipeptidil peptidasa IV, posible
BI00495	69951	70997	+	lisofosfolipasa L2, posible
BI00496	71080	72228	+	proteína de dominio del factor de von Willebrand de tipo A
BI00497	72231	72947	+	proteína teórica conservada
BI00498	72947	73348	+	proteína Blon021556 teórica
BI00654t	73348	73497	+	proteína Blon021556 teórica
BI00499	73873	74724	+	proteína de resistencia a telurita
BI00500	75108	75608	+	proteína del choque térmico, familia Hsp20
BI00501	75938	76891	+	Probable proteína transmembrana
BI00502	77065	77520	-	proteína teórica conservada
BI00503	77753	79132	+	COG0627: Esterasa prevista
BI00504	79132	81702	+	COG2898:BCR no caracterizada
BI00505	82241	83212	+	péptido metionina sulfóxido reductasa
BI00506	83218	83304	+	proteína BL0567 teórica
BI00688t	83341	83496	+	COG0463: Glicosiltransferasas implicadas en la biogénesis de la pared celular
BI00507	83506	86709	-	proteína relacionada con helicasa
BI00509	86785	87195	-	proteína MutT mutadora, posible
BI00510	87337	88587	+	Dominio teórico de función desconocida
BI00511	88678	89139	+	familia de la acetiltransferasa, familia GNAT
BI00512	89226	90080	-	teórica
BI00513	90187	90420	-	proteína teórica
BI00514	90480	90842	+	proteína teórica conservada
BI00515	91329	92639	-	queuina ARNt-ribosiltransferasa
BI00516	93056	95065	+	proteína del choque térmico HtrA
BI00517	95480	97636	+	ATPasa transportadora de cationes, familia E1-E2
BI00684t	97816	98862	+	regulador transcripcional, familia Lacl
BI00518	98874	99131	-	familia teórica mttA/Hcf106
BI00519	99136	100215	-	proteína translocasa TatC independiente de sec
BI00687t	100215	100730	-	proteína de translocación de arginina doble teórica, familia TatA/E
BI00520	101182	103581	+	secuencia señal de la ruta teórica Tat (translocación de arginina doble)

ES 2 566 496 T3

BI00521	103674	106151	+	teórica
BI00522	106547	107707	-	proteína teórica conservada
BI00523	107911	109359	+	ferredoxina/ferredoxina-NADP reductasa, posible
BI00524	109452	110450	+	proteína del choque térmico HtpX
BI00525	110667	111731	-	fructosa-bifosfato aldolasa, clase II
BI00526	111947	113230	+	adenilosuccinato sintetasa
BI00527	113524	114837	+	canal del cloruro
BI00528	115027	116094	+	proteína de la familia análoga a CrcB
BI00700t	116097	116489	+	proteína con similitud a CrcB
BI00529	116581	116691	+	proteína teórica
BI00530	116767	117849	+	regulador transcripcional de unión a azúcar, familia Lacl, posible
BI00531	118274	119842	+	proteína de captación del potasio del sistema Kup [importado]
BI00532	120262	121806	+	alfa-L-arabinofuranosidasa
BI00533	121981	123012	+	regulador transcripcional, familia Lacl [importado], posible
BI00534	123104	124012	-	glicosil hidrolasa, familia 31
BI00535	124149	124370	-	IS861, transposasa OrfB
BI00711t	124604	125803	+	probable integrasa/recombinasa
BI00712t	125878	126765	+	probable integrasa/recombinasa
BI00536	126765	127817	+	integrasa/recombinasa XerC, probable [importada], posible
BI00537	127910	128956	-	familia de la transposasa IS3
BI00538	129291	130814	+	sacarosa fosforilasa
BI00539	131035	132669	+	proteína transmembrana teórica con función desconocida
BI00540	132736	133776	+	regulador transcripcional de unión a azúcar, familia Lacl, posible
BI00541	134407	135771	+	transportador de la familia del facilitador mayor
BI00542	135971	137020	+	cetol-ácido reductoisomerasa
BI00543	137452	138501	+	cetol-ácido reductoisomerasa
BI00544	138689	140500	-	proteína de la familia de alfa-amilasa
BI00545	140663	141694	-	regulador transcripcional, familia Lacl [importado], posible
BI00546	142008	144242	-	4-alfa-glucanotransferasa
BI00547	144506	144784	-	proteína Blon021648 teórica
BI00548	144856	145482	+	proteína teórica conservada
BI00549	145500	146507	-	regulador transcripcional, familia Lacl [importado], posible
BI00550	146777	147490	+	transportador ABC de azúcar, proteína permeasa
BI00551	147605	150139	+	glicosil hidrolasa, familia 31
BI00552	151125	153002	+	proteína dnaK
BI00553	153005	153658	+	cochaperona GrpE
BI00554	153753	154769	+	proteína AdnJ [importada]
BI00555	154787	155371	+	hspR
BI00556	155647	156996	+	xantina permeasa, posible
BI00557	157036	158154	+	posible proteína análoga a acil proteína sintasa/acil-CoA reductasa
BI00558	158144	159640	+	posible acil-CoA reductasa
BI00559	159715	160497	+	proteína transportadora de 3-oxoacil-acil reductasa
BI00560	160553	161281	+	beta-fosfoglucomutasa, posible
BI00561	161435	162157	+	proteína DedA
BI00749t	162383	163330	+	proteína teórica conservada
BI00562	163340	164404	+	trbB
BI00751t	164410	165060	+	proteína teórica conservada
BI00752t	165060	165659	+	proteína de membrana teórica con función desconocida
BI00563	165947	166231	+	proteína BL0505 teórica
BI00754t	166240	166614	+	proteína teórica conservada
BI00564	166715	167041	+	proteína teórica conservada
BI00565	167093	168220	+	proteína BmrU, posible
BI00566	168424	169020	-	posible regulador transcripcional de tipo TetR
BI00567	169297	172125	+	ADN polimerasa III, subunidad tau/gamma
BI00568	172154	172753	+	recombinación de la proteína RecR
BI00569	172756	173886	-	proteína de la familia de las sortasas
BI00570	174774	176054	+	proteína teórica conservada
BI00571	176649	177179	+	familia de aminoácido quinasas, teórica
BI00572	177262	177801	+	aspartoquinasa, subunidades alfa y beta

ES 2 566 496 T3

BI00573	177889	178980	-	aspartato-semialdehído deshidrogenasa
BI00574	179055	179765	+	proteína teórica conservada
BI00575	179774	181351	-	familia de la Ser/Thr proteína fosfatasa
BI00576	182040	183953	+	2-isopropilmalato sintasa
BI00577	184031	186493	-	proteína de unión a penicilina, posible
BI00578	186772	187959	+	posible pre-pilina peptidasa
BI00579	188086	191169	+	ADN topoisomerasa I
BI00580	191549	192067	+	timidilato quinasa
BI00581	192067	193215	+	ADN polimerasa III, subunidad delta
BI00582	193337	193888	+	proteína TIGR00481 conservada teórica
BI00583	194034	195632	+	Desconocido
BI00584	195767	197281	+	formiato-tetrahidrofolato ligasa
BI00585	197684	198028	-	proteína teórica conservada
BI00586	198149	198763	+	proteína de membrana teórica fuertemente conservada
BI00587	198817	200226	-	proteína de membrana teórica con función desconocida
BI00588	200521	201177	+	proteína de la familia de la fosfoglicerato mutasa
BI00589	201278	202228	+	proteína teórica conservada
BI00590	202352	203224	+	transglicosasa, epimerasa
BI00591	203348	204496	-	precursor de extensina (glicoproteína rica en hidroxiprolina de la pared celular)
BI00790t	204684	204866	+	proteína BL0470 teórica
BI00592	205053	206570	+	glutaminil-ARNt sintetasa
BI00593	207503	207988	+	proteína Blon021299 teórica
BI00594	207946	208221	-	proteína BL0466 teórica
BI00595	208388	214285	+	proteína de la familia de anclaje a la superficie de la pared celular, cambio de marco auténtico
BI00596	214390	215208	-	teórica
BI00597	216652	218460	+	proteína de integridad de membrana teórica conservada
BI00598	218637	219317	+	antígeno de membrana, posible
BI00599	219470	220744	+	proteína de integridad de membrana
BI00600	220769	222070	+	posible proteína permeasa del sistema transportador ABC
BI00601	222107	223327	+	posible proteína permeasa del sistema transportador ABC
BI00602	223346	224140	+	transportador ABC, proteína de unión a ATP
BI00603	224259	224819	+	lipoproteína, posible
BI00604	224831	225427	-	regulador transcripcional, familia TetR, posible
BI00605	225545	227704	-	proteína de infección de fago, posible
BI00606	227704	230250	-	proteína de infección de fago, posible
BI00607	230686	231969	+	proteína de membrana, posible
BI00608	232037	233602	+	6-fosfogluconato deshidrogenasa, descarboxiladora
BI00609	233756	234595	-	6-fosfogluconolactonasa
BI00610	234825	235847	-	oxociclo proteína OpcA
BI00611	235847	237499	-	glucosa-6-fosfato 1-deshidrogenasa
BI00612	237652	239337	+	Desconocido
BI00613	239417	240448	-	Glicosiltransferasa implicada en la biogénesis de la pared celular
BI00614	240475	241311	-	regulador transcripcional, familia TetR
BI00615	241407	242675	+	proteína FtsY de anclaje a la partícula de reconocimiento de la señal
BI00616	243046	244338	+	transportador de amonio
BI00617	244343	244678	+	proteína P-II reguladora de nitrógeno
BI00618	244832	246613	+	proteína-pII, uridililtransferasa
BI00619	246653	248095	-	Proteína F inducible por daño en el ADN, posible
BI00620	248301	249827	+	ADN helicasa replicativa
BI00621	249830	251299	+	UDP-N-acetilmuramil tripéptido sintasa
BI00622	251405	252154	+	ácido cobálico sintasa
BI00623	252306	252590	+	proteína teórica conservada
BI00624	252590	254407	+	familia de familia ABC1
BI00625	254428	255447	-	regulador transcripcional, familia LacI
BI00626	255933	257255	+	proteína de unión a soluto del sistema transportador ABC
BI00627	257546	258469	+	transportador ABC de azúcar, proteína permeasa, posible
BI00628	258493	259308	+	transportador ABC, proteína permeasa, familia MalFG
BI00629	259473	261446	+	proteína teórica conservada
BI00630	262147	267966	+	teórica

ES 2 566 496 T3

BI00631	268074	271778	+	proteína de la familia de anclaje a la superficie de la pared celular, posible
BI00632	271911	272741	+	proteína TIGR00044 conservada teórica
BI00633	272825	273835	-	prsA
BI00634	273960	274439	-	COG3210 teórica: Exoproteínas grandes implicadas en la utilización o adhesión al grupo hemo
BI00635	274604	274891	+	proteína ribosómica S6
BI00636	274951	275604	+	proteína de unión al ADN monocatenario, teórica
BI00637	275668	275913	+	proteína ribosómica S18
BI00638	275936	276379	+	proteína ribosómica L9
BI00639	276769	277026	+	ptsH
BI00640	277029	278705	+	fosfoenolpiruvato-proteína fosfotransferasa
BI00641	278942	279673	+	proteína facilitadora de la captación de glicerol
BI00642	279763	282468	-	ATPasa de tipo P de translocación del cobre
BI00643	282580	282858	+	proteína de la familia COG1937
BI00644	283012	284325	+	BCR sin caracterizar, familia YigN, familia COG1322
BI00645	284325	284951	+	proteína teórica conservada
BI00646	285048	285893	+	COG0566:ARNr metiladas
BI00647	285787	286359	+	glutamil-ARNt(Gln) amidotransferasa, subunidad C
BI00648	286366	287904	+	glutamil-ARNt(Gln) amidotransferasa, subunidad A
BI00649	287933	289429	+	glutamil-ARNt(Gln) amidotransferasa, subunidad B
BI00650	289728	290789	+	posible acetiltransferasa
BI00651	290803	291114	+	proteína teórica conservada
BI00652	291501	293141	+	proteína teórica conservada
BI00653	293363	294973	+	BarJ
BI00654	295245	297248	+	factor Rho de finalización de la transcripción
BI00655	297358	297501	+	proteína teórica
BI00656	297559	297945	+	corismato mutasa
BI00657	298070	300151	+	proteína de la familia de anclaje a la superficie de la pared celular, posible
BI00658	300383	303220	-	valil-ARNt sintetasa, posible
BI00659	303262	304686	-	transportador ABC, proteína de unión al sustrato periplásmico, posible
BI00660	304850	305533	-	endonucleasa III
BI00661	305595	306374	-	regulador transcripcional
BI00662	306556	307212	-	proteína de membrana, posible
BI00663	307369	307950	-	proteína de integridad de membrana en upf0059
BI00664	308187	308678	-	pirfosfatasa inorgánica
BI00665	308908	311145	-	proteína de la familia de alfa-amilasa
BI00666	311386	313377	+	proteína teórica conservada
BI00667	313988	315019	+	homoserina O-succiniltransferasa
BI00668	315484	316293	+	ATP sintasa F0, subunidad A
BI00669	316400	316624	+	ATP sintasa F0, subunidad C
BI00670	316684	317199	+	ATP sintasa F0, subunidad B
BI00671	317237	318070	+	ATP sintasa F1, subunidad delta
BI00672	318149	319777	+	ATP sintasa F1, subunidad alfa
BI00673	319784	320704	+	ATP sintasa F1, subunidad gamma
BI00674	320716	322185	+	ATP sintasa F1, subunidad beta
BI00675	322188	322478	+	ATP sintasa F1, subunidad epsilon, posible
BI00676	322539	323336	+	nucleasa prevista de la familia RecB
BI00677	323388	324374	-	posible proteína peptidil-prolil cis-trans isomerasa secretada
BI00678	324455	325531	+	proteína teórica conservada
BI00679	325534	326538	+	proteína teórica conservada
BI00680	326790	327761	+	tioredoxina [importada], posible
BI00681	327850	328473	-	Adenilato ciclasa
BI00682	329012	329398	+	endorribonucleasa L-PSP, posible
BI00683	329536	330498	+	proteína de dominio de aciltransferasa
BI00684	330595	331593	+	glicerol-3-fosfato deshidrogenasa, dependiente de NAD
BI00685	331783	332967	+	D-ala D-ala ligasa
BI00686	333223	334386	+	transportador ABC, proteína de unión al sustrato periplásmico

ES 2 566 496 T3

BI00687	334206	335348	+	transportador ABC de espermidina/putrescina, proteína permeasa, posible
BI00688	335348	336199	+	transportador ABC de espermidina/putrescina, proteína permeasa, posible
BI00689	336207	337481	+	transportador ABC de espermidina/putrescina, proteína de unión a ATP
BI00690	337788	338828	+	proteína de la familia CAAX de la familia de proteasas aminoterminales
BI00691	338873	339667	-	familia del canal de iones mecanosensible
BI00692	339751	341181	-	aspartato amoniaco-liasa
BI00693	341302	342030	-	regulador transcripcional, proteína de dominio de la familia TetR
BI00694	342124	343527	-	proteína teórica conservada
BI00695	343852	344400	-	ADN metilado-proteína-cisteína metiltransferasa
BI00696	345228	346055	+	proteína teórica con motivo de hélice de giro de hélice
BI00697	345928	347202	-	proteína de la familia del transportador MFS, posible
BI00698	347393	348406	-	riboquinasa [importada]
BI00939t	348735	349001	+	proteína ribosómica L28
BI00699	349116	351944	+	ADN helicasa RecG dependiente de ATP
BI00700	352204	352782	+	metiltransferasa, posible
BI00701	352812	353624	-	ARNt (guanina-N1)-metiltransferasa
BI00702	353623	355341	+	Desconocido
BI00703	355422	356399	+	proteína teórica conservada
BI00704	356482	357354	+	4-difosfocitidil-2C-metil-D-eritritol sintasa, posible
BI00705	357367	358041	+	pirrolidona-carboxilato peptidasa, posible
BI00706	358303	359766	+	serina endopeptidasa específica de IgA, posible
BI00707	359884	361224	+	aminopeptidasa C
BI00708	361519	362649	+	fosfo-2-deshidro-3-desoxiheptanoato aldolasa
BI00709	362781	364010	+	fosfo-2-deshidro-3-desoxiheptanoato aldolasa
BI00710	364141	364845	+	MTA/SAH nucleosidasa
BI00711	365444	366427	+	proteína de dominio análoga a ATPasa teórica, histidina quinasa-, ADN girasa B-, y HSP90
BI00712	366563	367330	+	regulador RegX3 de la respuesta de unión a ADN
BI00713	367583	368713	+	transportador ABC de fosfato, proteína de unión a fosfato
BI00714	368927	369877	+	pstC2
BI00715	369997	370875	+	transportador ABC de fosfato, proteína permeasa
BI00716	370931	371707	+	phoT
BI00717	372005	372580	+	proteína lemA
BI00718	372647	374902	+	proteína teórica conservada
BI00719	374971	375831	+	oxidoreductasa, familia aldo/ceto reductasa
BI00720	375932	376981	+	nucleósido hidrolasa que prefiere inosina-uridina
BI00721	377109	377729	-	proteína RimM de procesamiento del ARNr 16S
BI00722	377755	377985	-	proteína de dominio KH
BI00723	378009	378467	-	proteína ribosómica S16
BI00724	378703	379809	-	familia de la endonucleasa/exonucleasa/familia de la fosfatasa
BI00725	379889	381634	-	proteína de partícula de reconocimiento de la señal
BI00726	381843	382748	+	superfamilia de salida de cationes de la familia de proteínas
BI00727	382773	384488	-	cisteinil-ARNt sintetasa
BI00728	384518	385363	+	posible amidotransferasa
BI00729	385627	387687	+	transportador ABC, proteína de unión a ATP
BI00730	387746	388162	-	proteína StbB de estabilidad del plásmido
BI00731	388175	388450	-	proteína teórica
BI00732	388609	389160	-	acetolactato sintasa, subunidad pequeña
BI00733	389180	391144	-	acetolactato sintasa, subunidad grande, tipo biosintético
BI00734	391308	392033	-	ribonucleasa III
BI00735	392189	392380	-	proteína ribosómica L32
BI00736	392472	393098	-	ACR sin caracterizar, COG1399
BI00737	393191	394078	-	proteína teórica conservada
BI00738	394089	394586	-	panteteína-fosfato adenilil transferasa
BI00739	394860	395150	+	proteína teórica conservada
BI00740	395198	396205	-	canal K+, subunidad beta

ES 2 566 496 T3

BI00741	396379	396804	+	familia NMB1303 del regulador de la transcripción MerR [importada], posible
BI00742	396910	397533	-	proteína transmembrana teórica con función desconocida
BI00743	397764	399083	+	nicotinato fosforibosiltransferasa, posible
BI00744	399381	400142	+	ribonucleasa PH
BI00745	400189	400944	+	familia Ham1
BI00746	401106	402659	+	familia FemAB teórica
BI00747	402736	404043	+	proteína de la familia FemAB, posible
BI00748	404096	405373	+	factor de resistencia a beta-lactama, posible
BI00749	405462	406460	-	proteína de membrana, posible
BI00750	407182	408879	+	glucosa-6-fosfato isomerasa
BI00751	409515	409877	+	proteína ribosómica L19
BI00752	410047	410901	+	lepB
BI00753	411024	411860	+	ribonucleasa HII
BI00754	411990	413102	+	regulador transcripcional, familia Lacl [importado]
BI00755	413261	414904	+	probable quinasa de azúcar
BI00756	414992	415681	+	azúcar isomerasa
BI00757	416114	417430	+	L-arabinosa isomerasa
BI00758	417620	418240	-	glutamina amidotransferasa/dipeptidasa de tipo G
BI00759	418178	420178	+	proteína de membrana, posible
BI00760	420330	421694	+	permeasa, posible
BI00761	421694	422914	+	proteína transmembrana Vexp1, posible
BI00762	422930	423562	+	Vexp2
BI00763	423886	425706	-	ácido-graso-de-cadena-larga-CoA ligasa, posible
BI00764	425820	426098	+	fragmento de arabinosa permeasa
BI00765	426765	429890	+	transportador ABC teórico
BI00766	430170	430436	-	transportador CC0814 de la familia del facilitador mayor [importado], posible
BI00767	431272	432618	+	proteína de unión a soluto del sistema transportador ABC
BI00768	432750	433799	+	transportador ABC de azúcar, proteína permeasa, posible
BI00769	433820	434809	+	Desconocido
BI00770	435125	437128	+	beta-D-galactosidasa, posible
BI00771	437175	438227	+	regulador transcripcional, familia Lacl [importado], posible
BI00772	438426	441116	+	arabinogalactano endo-1,4-beta-galactosidasa, posible
BI00773	441755	442621	+	oxidoreductasa, familia aldo/ceto reductasa
BI00774	442628	443368	+	proteína teórica conservada
BI00775	443378	444745	-	proteína teórica conservada
BI00776	445003	446367	+	proteína transportadora de la familia NRAMP
BI00777	446472	448073	-	transportador de resistencia a fármaco, subfamilia EmrB/QacA
BI00778	448424	450007	+	glicosil transferasa CpsE
BI00779	450302	452029	+	COG0840: proteína de quimiotaxis aceptora de metilo
BI00780	452064	453566	+	posible tirosina quinasa análoga a Etk implicada en la biosíntesis de Eps
BI00781	453760	454725	+	glicosilo transferasa teórica, familia de la proteína del grupo 1
BI00782	454725	456065	+	posible proteína glicosiltransferasa
BI00783	456065	457126	+	familia de epimerasa/deshidratasa dependiente de NAD
BI00784	457201	458448	+	UDP-glucosa 6-deshidrogenasa
BI00785	458489	459550	+	glicosilo transferasa teórica, familia de la proteína del grupo 1
BI00786	459581	460408	+	Eps11I teórica
BI00787	460446	460952	+	transferasa hexapeptidasa bacteriana teórica (tres repeticiones)
BI00788	460985	461998	+	proteína de síntesis del polisacárido capsular, teórica
BI00789	462020	463360	+	proteína teórica
BI00790	463363	464292	+	Eps9K
BI00791	464362	465753	+	proteína de la biosíntesis de polisacáridos, teórica
BI00792	465789	466280	+	transferasa hexapeptidasa bacteriana teórica (tres repeticiones)
BI00793	466366	467514	-	familia de epimerasa/deshidratasa dependiente de NAD, posible
BI00794	467785	468363	-	transposasa, degenerada

ES 2 566 496 T3

BI00795	468615	468770	-	COG2963 teórica: Transposasa y derivados inactivados
BI00796	469189	470208	+	dTDP-glucosa 4,6-deshidratasa
BI00797	470347	471303	+	dTDP-4-deshidroramnososa 3,5-epimerasa
BI00798	471349	472245	+	glucosa-1-fosfato timidilil transferasa
BI00799	472858	473046	-	proteína teórica
BI00800	473371	473802	-	proteína teórica conservada
BI00801	474083	474640	-	proteína fosfotirosina fosfatasa de bajo peso molecular, teórica
BI00802	474825	475331	-	proteína teórica
BI00803	475655	475867	-	hélice-giro-hélice teórica
BI00804	475860	476042	-	proteína teórica
BI00805	475971	476312	+	proteína teórica
BI00806	476415	477422	-	proteína teórica conservada
BI00807	477471	478751	+	proteína teórica fuertemente conservada
BI00808	477495	477866	-	tioredoxina
BI00809	478880	479734	+	3-oxoadipato enol-lactonasa, posible
BI00810	479747	481036	+	proteína de la familia MutT/nudix
BI00811	481065	481475	+	proteína H del sistema de escisión de la glicina
BI00812	481547	482875	+	proteína teórica conservada
BI00813	482973	485453	+	proteasa II
BI00814	485521	486549	+	3-isopropilmalato deshidrogenasa
BI00815	486610	487692	+	lipoato proteína ligasa a
BI00817	487934	488650	+	probable regulador transcripcional con dominio de unión a nucleótido cíclico
BI00818	488757	491069	+	ponA, posible
BI00819	491264	492634	+	flavina oxidoreductasa dependiente de NADH, posible
BI00820	492807	493955	-	dihidroorotato deshidrogenasa, posible
BI00821	494409	495122	+	represor del regulón de glicerol-3-fosfato
BI00822	495118	496365	+	galactosa-1-fosfato uridililtransferasa
BI00823	496241	497632	+	galactoquinasa
BI00824	497718	497987	+	proteína de dominio ACT
BI00825	498201	499487	+	similar a proteínas desconocidas
BI00826	499800	500516	-	spoU
BI00827	500612	501463	+	mutY
BI00828	501531	502250	+	proteína teórica conservada
BI00829	502633	505968	+	ARN polimerasa dirigida a ADN, subunidad beta
BI00830	506139	510173	+	ARN polimerasa dirigida a ADN, subunidad beta prima
BI00831	510338	510967	-	proteína de dominio FHA
BI00832	510986	511498	-	proteína Blon020438 teórica
BI00833	511528	512457	-	posible fosfoproteína fosfatasa
BI00834	512457	514967	-	proteína de membrana, posible
BI00835	514967	516187	-	proteína de una familia de función desconocida
BI00836	516215	517585	-	moxR2
BI00837	517599	523580	-	proteína de la familia de anclaje a la superficie de la pared celular, posible
BI00838	523750	525168	-	proteína quinasa serina/treonina, posible
BI00839	525300	529592	+	COG0210 teórica: Superfamilia I de ADN y ARN helicasas
BI00840	529427	533620	+	proteína de dominio UvrD/REP de helicasa
BI00841	533962	535152	+	posible proteína de transporte
BI00842	535527	536243	+	dihidrodipicolinato reductasa
BI00843	536388	537311	+	dihidrodipicolinato sintasa
BI00844	537585	539246	+	superfamilia de la proteína metalo-beta-lactamasa
BI00845	539291	541897	+	proteína de dominio M1 del a familia de las peptidasas
BI00846	542078	542971	+	proteína transmembrana teórica con función desconocida
BI00847	543164	543502	+	proteína teórica conservada
BI00848	543954	545336	+	fosfoglucosamina mutasa
BI00849	545362	546012	+	polipéptido deformilasa
BI00850	546072	547472	+	proteína teórica conservada
BI00851	547492	547620	+	proteína teórica
BI00852	547858	548979	+	factor 2 de liberación de cadena peptídica
BI00853	548991	550121	+	ftsE
BI00854	550135	551055	+	transportador ABC de la división celular, proteína permeasa FtsX, posible

ES 2 566 496 T3

BI00855	551161	552519	+	autolisina, posible
BI00856	552673	553146	+	proteína de unión a SsrA
BI00857	553192	554265	+	transportador ABC de aminoácido, proteína permeasa
BI00858	554479	555420	+	transportador ABC de aminoácido, proteína permeasa
BI00859	555554	556546	+	transportador ABC de aminoácido, proteína permeasa
BI00860	556566	557393	+	transportador ABC de glutamina, proteína de unión a ATP
BI00861	557604	559493	+	glucosamina-fructosa-6-fosfato aminotransferasa, isomerización
BI00862	559699	560271	+	COG0564: Pseudouridilato sintasas, específicas del ARN 23S
BI00863	560313	560525	-	proteína Blon020898 teórica
BI00864	560565	561548	-	regulador transcripcional, familia Lacl, posible
BI00865	561794	562717	+	transportador ABC de azúcar, proteína permeasa, posible
BI00866	562776	563780	+	Desconocido
BI00867	563975	566047	+	beta-D-galactosidasa
BI00868	566259	567185	+	regulador transcripcional, familia Lacl, posible
BI00869	567311	569008	-	alfa-L-arabinofuranosidasa
BI00870	569168	570517	+	proteína de unión a soluto del sistema transportador ABC
BI00871	570852	572192	+	proteína de unión a soluto del sistema transportador ABC para azúcares, probable
BI00872	572449	573729	+	proteína Sbp de unión a azúcar
BI00873	573795	574562	-	activador de la transcripción, probable familia Baf [importado]
BI00874	574688	576304	+	transportador ABC, proteína de unión al sustrato periplásmico, posible
BI00875	576372	577346	+	proteína de membrana, posible
BI00876	577346	578245	+	transportador ABC de péptido, proteína permeasa, posible
BI00877	578245	579033	+	proteína de unión a nucleótido/ATPasa del transportador ABC
BI00878	579029	579811	+	Transportador ABC, proteína de unión a ATP
BI00879	580296	581360	+	cistationina beta-sintasa
BI00880	581455	582636	+	cistationina beta-liasa
BI00881	582780	584501	-	familia ErfK/YbiS/YcfS/YnhG
BI00882	584781	586613	+	ADN helicasa RecQ dependiente de ATP
BI00883	586729	587220	+	proteína LuxS de producción del autoinductor-2
BI00884	587453	587917	+	acetiltransferasa, familia GNAT, posible
BI00885	588181	589638	-	proteína Blon020876 teórica
BI00886	589890	591347	-	aminoácido permeasa
BI00887	591542	592891	+	alanina racemasa
BI00888	593087	594370	+	desoxiguanosinatrifosfato trifosfohidrolasa, posible
BI00889	594546	596642	+	ADN primasa, posible
BI00890	596961	597710	+	proteínas de la biosíntesis de piridoxina
BI00891	597799	598434	+	superfamilia SNO de la familia de la glutamina amidotransferasa
BI00892	598495	600156	+	aminotransferasa, clase I, posible
BI00893	600514	601443	+	proteína de la familia de la asparaginasa
BI00894	601476	601607	+	proteína Blon020867 teórica
BI00895	601574	601897	-	proteína teórica
BI00896	601995	603179	+	posible proteína de transporte
BI00897	603210	603467	-	proteína Blon020865 teórica
BI00898	603634	603723	+	proteína teórica
BI00899	603651	605795	-	similar a alfa-L-arabinofuranosidasa A
BI00900	605923	606921	+	EF0065, posible
BI00901	607014	608087	-	proteína teórica conservada
BI00902	608687	609373	+	Transportador ABC, proteína de unión a ATP
BI00903	609373	610545	+	proteína teórica conservada
BI00904	610560	612116	+	Transportador ABC, proteína de unión a ATP
BI00905	612106	614304	-	1-desoxixilulosa-5-fosfato sintasa
BI00906	614478	615467	+	oxidoreductasa, unión a cinc, posible
BI00907	615572	616069	+	fosforribosilaminoimidazol carboxilasa, subunidad catalítica
BI00908	616095	617231	+	fosforribosilaminoimidazol carboxilasa, subunidad ATPasa
BI00909	617243	617668	+	furB
BI00910	617709	617954	-	proteína teórica conservada

ES 2 566 496 T3

BI00911	618183	619103	+	posible proteína de unión a soluto del sistema transportador ABC
BI00912	619367	621439	+	proteína de membrana, posible
BI00913	621563	623197	+	aldehído deshidrogenasa
BI00914	623577	624842	-	fosforribosilamina-glicina ligasa
BI00915	624872	625702	-	fosforribosilformilglicinamida ciclo-ligasa
BI00916	626029	627537	-	amidofosforribosil transferasa
BI00917	627944	628726	-	transportador ABC de glutamina, proteína de unión a ATP
BI00918	628726	629610	-	transportador ABC de aminoácido, proteína permeasa
BI00919	629723	630583	-	transportador ABC de aminoácido, proteína de unión a aminoácidos periplásmicos
BI00920	630788	631255	-	proteína teórica conservada
BI00921	631328	632698	-	proteína de la familia Atz/Trz, posible
BI00922	632741	634240	-	S-adenosil-L-homocisteína hidrolasa, dominio de unión a NAD
BI00923	634405	635991	+	gen estructural de la resistencia al ultravioleta
BI00924	635991	636206	+	proteína Blon020836 teórica
BI00925	636246	637220	-	canal K+, subunidad beta
BI00926	637331	638293	-	regulador transcripcional, familia HTH_1, posible
BI00927	638512	640023	+	antiportador Na ⁺ /H ⁺ , posible
BI00928	640043	640699	-	proteína de membrana, posible
BI00929	640699	642066	-	proteína teórica conservada
BI00930	642042	643337	-	posible carboxilesterasa o lipasa
BI00931	643478	647209	-	fosforribosilformilglicinamida sintasa
BI00932	647275	648024	-	fosforribosilaminoimidazol-succinocarboxamida sintasa
BI00933	648113	648232	-	proteína teórica
BI00934	648420	649754	-	fosforribosilglicinamida formiltransferasa 2 VC1228 [importada]
BI00935	649928	651085	+	proteína J de la biosíntesis del polisacárido capsular de tipo 1 (capJ)
BI00936	651238	652260	-	proteína teórica conservada
BI00937	652822	653880	+	transportador
BI00938	654695	654967	+	proteína ribosómica S12
BI00939	654976	655443	+	proteína ribosómica S7
BI00940	655478	657598	+	factor G de alargamiento de la traducción
BI00941	657774	658970	+	factor Tu de alargamiento de la traducción
BI00942	659184	659909	+	proteína teórica conservada
BI00943	660169	660864	+	regulador transcripcional, familia LysR, posible
BI00944	661085	662098	+	proteína de membrana, posible
BI00945	662161	662637	-	COG2246: Proteína de membrana prevista
BI00946	662721	663083	-	proteína Crcb
BI00947	663086	663619	-	proteína con similitud a CrcB
BI00948	663706	663987	+	proteína teórica
BI00949	664023	665063	+	alcohol deshidrogenasa, contiene cinc
BI00950	665437	665625	+	proteína teórica
BI00951	665652	667028	-	proteína teórica conservada
BI00952	667295	667462	-	posible regulador transcripcional de tipo MarR
BI00953	667902	670487	+	escinucleasa ABC, subunidad A
BI00954	670548	671903	+	proteína de la familia de salida de MATE, posible
BI00955	671914	672603	+	endonucleasa III, posible
BI00956	672783	673076	-	proteína Blon020400 teórica
BI00957	673098	673766	+	Desconocido
BI00958	673782	674042	-	acetiltransferasa que contiene el hexapéptido repetido
BI00959	674207	675292	+	posible proteína permeasa de integridad de la membrana
BI00960	675273	675902	+	familia 2 de las glicosilo hidrolasas, dominio del cuerpo TIM
BI00961	676090	677316	-	glutamina sintetasa, tipo I
BI00962	677846	678625	-	proteína transmembrana teórica fuertemente conservada
BI00963	678712	680199	-	dihidrolipoamida deshidrogenasa
BI00964	680351	680971	-	proteína teórica conservada
BI00965	681063	682427	+	proteína ampliamente conservada en la familia de la peptidasa o desacetilasa
BI00966	682730	683326	+	proteína teórica conservada
BI00967	683329	684801	+	transportador ABC, proteína de unión a ATP, posible

ES 2 566 496 T3

BI00968	684801	685625	+	posible proteína permeasa del sistema transportador ABC para cobalto
BI00969	685824	686699	+	proteína de la familia de spoU ARNr metilasa [importada]
BI00970	686891	687820	+	fenilalanil-ARNt sintetasa, subunidad alfa
BI00971	687831	690437	+	fenilalanil-ARNt sintetasa, subunidad beta
BI00972	690471	691154	+	proteína teórica conservada
BI00973	691385	692347	+	N-acetil-gamma-glutamyl-fosfato reductasa
BI00974	692434	693519	+	proteína ArgJ bifuncional de la biosíntesis de arginina
BI00013g	693503	693979	-	proteína Magn025872 teórica
BI00975	693809	694612	+	acetilglutamato quinasa
BI00976	694605	695897	+	acetilornitina aminotransferasa
BI00977	695944	696906	+	ornitina carbamoiltransferasa
BI00978	696906	697415	+	represor de arginina
BI00979	697501	698736	+	argininosuccinato sintasa
BI00980	699184	700653	+	argininosuccinato liasa
BI01326t	701005	701196	+	proteína ThiS de la biosíntesis de tiamina
BI00981	701211	702077	+	proteína thiG
BI00982	702157	702963	+	moeB
BI00983	703023	703376	+	proteína de dominio análoga a rodanesa
BI00984	703541	704071	+	proteína de dominio HD
BI00985	703978	704835	+	teórica
BI00986	704964	706283	+	tirosil-ARNt sintetasa
BI00987	706314	708086	+	proteína BL1050 teórica
BI00988	708098	709135	+	fosfatasas de azúcar previstas de la superfamilia HAD
BI00989	709395	710165	+	hemolisina A
BI00990	710153	710719	-	proteína teórica conservada
BI00991	710729	710881	+	proteína teórica
BI00992	710965	711624	-	similar al sistema de captación de K(+) bacteriano
BI00993	711678	713141	-	proteína de dominio de la proteína transportadora de cationes
BI00994	713388	714407	+	poli(P)/ATP-NAD quinasa
BI00995	714410	716233	+	proteína RecN de reparación del ADN
BI00996	716266	716910	+	hidrolasa, familia análoga a la haloácido deshalogenasa, posible
BI00997	717154	717525	+	regulador transcripcional, familia GntR
BI00998	717550	718467	+	transportador ABC, proteína de unión a ATP
BI01351t	718477	719091	+	proteína de membrana, posible
BI00999	719985	722768	-	ATPasa de tipo P translocadora de calcio, de tipo PMCA
BI01000	722966	723238	+	proteína BL1037 teórica
BI01001	723291	724778	-	treonina sintasa
BI01356t	725001	725699	+	serina hidroximetiltransferasa
BI01002	726028	727116	+	gamma-glutamyl-fosfato reductasa
BI01003	727134	727694	+	proteína teórica conservada
BI01004	727694	728476	+	nucleótido nicotinato (nicotinamida) adenililtransferasa
BI01005	728580	729857	-	glicosil hidrolasa, familia 3, posible
BI01006	729952	733203	+	ACR sin caracterizar
BI01007	733340	733834	+	fosfinotricina acetiltransferasa
BI01008	734033	734629	+	peptidil-ARNt hidrolasa
BI01009	734622	738203	+	factor de acoplamiento a la reparación de la transcripción
BI01010	738346	739290	+	oxidoreductasa, posible
BI01011	739444	740739	+	enolasa
BI01012	740809	741423	+	iniciador de la formación del tabique, teórico
BI01013	741423	741986	+	proteína teórica conservada
BI01014	742052	743050	+	posible proteína análoga a la exopolifosfatasa
BI01015	743578	744711	+	familia IS30, transposasa [importado]
BI01016	744846	747062	+	L-serina deshidratasa 1
BI01018	747207	747611	+	peptidil-prolil cis-trans isomerasa, tipo FKBP
BI01019	747713	748189	+	factor GreA de alargamiento de la transcripción
BI01020	748250	749191	-	hemolisina, posible
BI01021	749361	750086	+	proteína teórica conservada
BI01022	750474	751736	+	proteína análoga a histidina quinasa
BI01023	751815	752090	-	factor de transcripción WhiB, teórico
BI01024	752207	753922	-	toxina diarreica

ES 2 566 496 T3

BI01025	754203	755633	-	regulador transcripcional
BI01389t	755884	756180	+	whiB1
BI01026	756350	759319	+	proteína de membrana, posible
BI01027	759319	760857	+	proteína de dominio de anclado de la pared celular al motivo LPXTG, posible
BI01028	760966	761391	-	proteína teórica conservada
BI01029	761660	762283	+	proteína teórica conservada
BI01030	762332	763015	+	proteína de dominio fosforribosil transferasa
BI00019g	762937	763509	-	familia S24 de la peptidasa, teórica
BI01031	763391	764464	-	recuadro sensorial histidina quinasa, posible
BI01032	764464	765183	-	regulador MtrA de la respuesta de unión a ADN
BI01033	765222	767432	-	enzima de ramificación 1,4-alfa-glucano
BI01034	767649	768239	+	posible regulador transcripcional
BI01035	768351	768872	+	2C-metil-D-eritritol 2,4-ciclodifosfato sintasa
BI01036	768930	769760	-	transportador ABC de cinc, proteína permeasa, posible
BI01037	769830	770834	-	transportador ABC, proteína de unión a ATP
BI01038	770893	772419	-	posible proteína de unión a soluto del sistema transportador ABC
BI01039	772190	773062	+	metilentetrahidrofolato deshidrogenasa/meteniltetrahidrofolato ciclohidrolasa
BI01040	773185	774657	+	proteína ribosómica S1 [importada]
BI01041	774834	775448	+	defosfo-CoA quinasa
BI01042	775463	777571	+	escinucleasa ABC, subunidad B
BI01043	777887	778726	+	familia de la proteína Terc [importada]
BI01044	778897	780336	+	piruvato quinasa
BI01045	780490	781086	-	posible NTP pirofosfatasa en la familia MutT
BI01046	781432	782214	+	regulador de la respuesta
BI01047	782278	785127	+	ADN polimerasa I
BI01048	785291	786217	+	proteína TIGR00486 conservada teórica
BI01049	786266	786937	+	familia de la proteína MutT/nudix, posible
BI01050	787135	789132	+	operón de la proteína GlgX del glucógeno
BI01424t	789186	789413	+	proteína teórica con motivo de hélice de giro de hélice
BI01051	789420	790067	+	proteína teórica conservada
BI01052	790243	790794	-	ADN-3-metiladenina glicosilasa I
BI01053	791884	792942	-	proteína teórica
BI01054	793226	793780	+	proteína teórica
BI01055	793761	794246	-	proteína teórica
BI00021g	794049	794498	+	transposasa B
BI00020g	794300	794749	+	IS1601-D
BI01056	794665	794844	+	transposasa subunidad B
BI01057	794937	795989	-	integrasa/recombinasa XerC, probable [importada], posible
BI01434t	795989	796876	-	probable integrasa/recombinasa
BI01058	796951	798150	-	probable integrasa/recombinasa
BI01059	798284	799564	-	IS3-Spn1, transposasa
BI01060	799635	800477	-	posible subunidad de transposasa
BI01061	800762	802579	-	proteína DUF262 teórica de función desconocida
BI01062	802742	803464	-	proteína teórica
BI01063	803748	804065	-	proteína teórica conservada
BI01064	804058	804405	-	proteína teórica
BI01065	804667	808221	+	ADN polimerasa III, cadena alfa VC2245 [importada]
BI01066	808312	808743	+	proteína teórica conservada
BI01067	808952	810826	+	antígeno, 67 kDa
BI01068	810916	811413	+	NH ₂ -acetiltransferasa
BI01069	817553	818377	-	oxidoreductasa, familia aldo/ceto reductasa
BI01070	818538	819956	+	azúcar quinasa, familia FGGY, posible
BI01451t	819972	820262	+	Acilfosfatasa
BI01071	820382	821761	+	histidinol deshidrogenasa
BI01072	821761	822918	+	histidinol-fosfato aminotransferasa
BI01073	823007	823603	+	imidazolglicerol-fosfato deshidratasa
BI01074	823606	824397	+	proteína Blon020586 teórica
BI01075	824435	825079	+	imidazol glicerol fosfato sintasa, subunidad glutamina amidotransferasa
BI01076	825152	825874	+	proteína HisA/TrpF bifuncional

ES 2 566 496 T3

BI01077	825984	826103	-	proteína teórica fuertemente conservada
BI01463t	826039	827637	-	proteína teórica conservada
BI01078	827738	828898	+	Glutamina sintetasa, dominio catalítico
BI01079	829137	829604	+	transportador, posible
BI01080	829657	830625	-	proteína teórica conservada
BI01081	830625	834758	-	helicasa HrpA dependiente de ATP
BI01082	834751	835404	-	proteína teórica conservada
BI01083	835647	837065	+	proteína de unión a GTP
BI01084	837405	838208	+	L-lactato deshidrogenasa
BI01085	838356	839291	-	proteína del sistema de salida de cationes
BI01086	839460	840182	-	represor LexA
BI01087	840333	840680	+	proteína de dominio LysM
BI01088	840736	841173	+	proteína TIGR00244 conservada teórica
BI01089	841314	842510	-	D-3-fosfoglicerato deshidrogenasa
BI01090	842524	844800	-	COG3973:Superfamilia I de ADN y ARN helicasas
BI01091	845133	845651	+	proteína TIGR00242 conservada teórica
BI01092	845654	846730	+	S-adenosil-metiltransferasa MraW
BI01093	846740	847186	+	proteína Blon020568 teórica
BI01094	847186	848985	+	proteína de unión a penicilina, posible
BI01095	849015	849884	+	proteína teórica conservada
BI01096	849936	851384	+	UDP-N-acetilmuramoilalanil-D-glutamil-2,6-diaminopimelato-D-alanil-D-alanil ligasa
BI01097	851453	852535	+	fosfo-N-acetilmuramoil-pentapéptido-transferasa
BI01098	852593	854035	+	UDP-N-acetilmuramoilalanina-D-glutamato ligasa
BI01099	854025	855239	+	proteína de división celular, familia FtsW/RodA/SpoVE, posible
BI01100	855258	856436	+	UDP-N-acetilglucosamina-N-acetilmuramil-(pentapéptido) pirofosforil-undecaprenol N-acetilglucosamina transferasa
BI01101	856651	858075	+	UDP-N-acetilmuramato-alanina ligasa
BI01102	858078	859139	+	proteína de división celular FtsQ teórica
BI01103	859565	860983	+	familia de la enzima procesadora de Appr-1-p, teórica
BI01104	861241	861813	+	Desconocido
BI01105	861640	861885	-	proteína teórica
BI01106	861906	862391	+	D-tirosil-ARNt(Tyr) desacilasa
BI01107	862494	863735	-	transportador glucosa/galactosa, posible
BI01108	863844	864230	-	proteína de la familia de la glioxolasa, teórica
BI01109	864308	865201	-	fructoquinasa, posible
BI01110	865277	866488	-	familia VC2007 del regulador de la transcripción ROK [importada], posible
BI01111	866715	867626	+	glucoquinasa, posible
BI01112	867792	868913	-	regulador transcripcional de tipo NagC/XylR
BI01113	869251	870060	+	glucosamina-6-fosfato isomerasa
BI01114	870119	871393	+	N-acetilglucosamina-6-fosfato desacetilasa
BI01115	871646	873307	+	transportador ABC de dipéptido, proteína de unión dipéptido
BI01116	873480	874568	+	transportador ABC de oligopéptido, proteína permeasa
BI01117	874714	875739	+	transportador ABC de dipéptido, proteína permeasa
BI01118	875746	877452	+	proteína de unión a ATP del transportador ABC
BI01119	877508	878026	-	proteína de la familia MutT/nudix
BI01120	878078	879670	-	Xaa-Pro aminopeptidasa I
BI01121	879977	880954	-	proteína teórica conservada
BI01122	882044	883672	+	folC
BI01123	883736	887410	+	familia SMC, familia del dominio del extremo C
BI01124	887535	888527	-	proteína teórica conservada
BI01125	888652	890202	-	UDP-N-acetilmuramoilalanil-D-glutamato-2,6-diaminopimelato ligasa
BI01126	890377	891126	+	factor sigma-70 de ARN polimerasa, subfamilia ECF
BI01127	891129	891446	+	proteína teórica conservada
BI01128	891719	892660	-	superfamilia Aldosa 1-epimerasa
BI01129	892788	893741	-	superfamilia Aldosa 1-epimerasa
BI01130	894032	895021	+	hidroximetilbutenil pirofosfato reductasa
BI01131	895067	895573	-	regulador transcripcional, posible
BI01132	895670	896725	-	gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, tipo I

ES 2 566 496 T3

BI01133	896968	897690	-	Tiamina pirofosfoquinasa, familia del dominio catalítico
BI01134	897586	898923	+	espermina/espermidina sintasa, teórica
BI01135	899364	899930	+	factor IF-3 de inicio de la traducción, dominio del extremo C
BI00041g	899764	900105	+	proteína ribosómica L35
BI01136	900161	900541	+	proteína ribosómica L20
BI01137	900605	901537	+	Integrasa
BI01138	901668	904511	+	transportador ABC, proteína de unión a ATP
BI01139	904656	905612	+	proteína de la familia Soj
BI01140	905634	906545	+	ACR sin caracterizar, COG1354
BI01141	906675	907274	+	proteína TIGR00281 conservada teórica
BI01142	907409	908233	+	proteína de la familia MutT/nudix
BI01143	908296	909573	+	complejo quinolinato sintetasa, subunidad A
BI01144	909668	911296	+	L-aspartato oxidasa
BI01145	911303	912193	+	nucleótido nicotinato pirofosforilasa
BI01146	912292	913443	+	posible aminotransferasa dependiente de fosfato de piridoxal
BI01147	913478	914824	+	transportador de la familia del facilitador mayor
BI01148	915142	917070	+	proteína TypA de unión a GTP
BI01149	917197	917616	+	proteína teórica conservada
BI01150	917699	918673	+	prefenato deshidratasa, posible
BI01151	918670	919734	+	prefenato deshidrogenasa
BI01152	919947	920201	+	proteína teórica conservada
BI01153	920239	921303	+	proteína de la familia de la integrasa de fago
BI01154	921559	923196	+	proteína de unión a soluto del sistema transportador ABC posiblemente para péptidos
BI01155	923500	924423	+	dppB
BI01156	924445	925446	+	dppC
BI01157	925505	927478	+	transportador de tipo ABC, componente ATPasa duplicado
BI01158	927793	928650	-	exodesoxirribonucleasa III
BI01159	928775	929626	+	proteína teórica conservada
BI01160	929645	930400	+	proteína transmembrana teórica fuertemente conservada
BI01161	930393	931658	+	ARN metiltransferasa, familia TrmA
BI01162	931673	932365	+	lipoproteína, posible
BI01163	932483	935032	+	ATPasa transportadora de cationes, familia E1-E2
BI01164	935156	937852	+	aconitato hidratasa 1
BI01165	938001	938360	+	proteína cinta-hélice-hélice, proteína de dominio de la familia copG
BI01166	938363	938851	+	dominio PIN, posible
BI01167	938917	941019	-	proteína de la familia DUF262 de función desconocida
BI01168	941112	941777	-	familia de la acetiltransferasa, familia GNAT
BI01169	941793	942608	-	regulador de la respuesta de unión a ADN, posible
BI01170	942553	943935	-	sensor histidina quinasa atípico de sistema bicomponente
BI01171	944117	944959	+	proteína teórica conservada
BI01172	945143	946039	+	proteína de membrana, posible
BI01173	946326	947195	+	proteína de membrana, posible
BI01174	947234	948073	-	GTP pirofosfoquinasa [importado]
BI01175	948115	949554	+	enzima MiaB ARNt-i(6)A37 tiotransferasa
BI01176	949568	950551	+	ARNt delta(2)-isopentenilpirofosfato transferasa
BI01177	950591	951517	-	familia de familia de la proteína Fic
BI01178	951663	954437	+	proteína de división celular FtsK
BI01179	954635	955267	+	CDP-diacilglicerol-glicerol-3-fosfato 3-fosfatidiltransferasa
BI01180	955282	955812	+	proteína del dominio CinA de la proteína inducible por competencia/lesión
BI01181	955881	956387	+	posible proteína de unión al ADN
BI01182	956502	956732	+	proteína teórica conservada
BI01183	957036	958226	+	proteína recA
BI01184	958232	958822	+	proteína reguladora RecX
BI01185	959702	960361	+	proteína de la familia S30AE
BI01186	960556	963417	+	preproteína translocasa, subunidad SecA
BI00044g	963734	963970	-	COG3464: Transposasa y derivados inactivados

ES 2 566 496 T3

BI01187	963974	964096	-	COG3464: Transposasa y derivados inactivados
BI00045g	964219	964602	+	proteína BL0497 teórica
BI01188	964674	965717	+	antranilato fosforribosil transferasa
BI01189	965964	966686	-	proteína transmembrana teórica con función desconocida
BI01190	966447	967418	+	Aciltransferasa teórica
BI01191	967476	969722	-	proteína quinasa serina/treonina, posible
BI01192	969893	970858	-	idsA2
BI01193	971179	971838	+	proteína teórica conservada
BI01194	972002	973465	+	factor sigma principal de la ARN polimerasa, sigma 70
BI01195	973526	975799	+	ADN girasa, subunidad B
BI01196	975969	977192	+	proteína de membrana, posible
BI01197	977269	978228	+	riboquinasa
BI01198	978247	982977	+	proteína de dominio de la helicasa de la secuencia DEAD/DEAH
BI01199	982994	983779	-	regulador de la respuesta de unión a ADN TcrA, posible
BI01200	983927	986953	-	ADN girasa, subunidad A
BI01201	986925	988169	+	proteína teórica conservada
BI01202	988185	989189	-	proteína teórica conservada
BI01203	989432	989722	+	proteína teórica conservada
BI01204	989725	990198	+	desoxiuridina-5-trifosfato nucleotidohidrolasa
BI01205	990335	992656	+	GTP pirofosfoquinasa
BI01206	992780	993058	-	orfB
BI01207	993226	994425	+	probable integrasa/recombinasa
BI01640t	994500	995387	+	probable integrasa/recombinasa
BI01208	995387	996439	+	integrasa/recombinasa XerC, probable [importada], posible
BI01209	996532	997095	-	COG2801: Transposasa y derivados inactivados
BI00053g	997107	997619	-	ASOPSNART-11OSRSI
BI01210	997719	998264	-	posible peptidil-prolil cis-trans isomerasa
BI01211	998331	999296	-	COG3391: Proteína conservada sin caracterizar
BI01212	999519	999623	-	proteína teórica
BI01213	999683	1000615	-	proteína de membrana, posible
BI01214	1000747	1001295	+	proteína citosólica teórica
BI01215	1001329	1002621	-	proteína teórica conservada
BI01216	1002648	1003532	+	posible fosfoglicerato mutasa
BI01217	1003650	1004597	+	transportador de magnesio, familia CorA
BI01218	1004615	1005538	+	glnH, posible
BI01219	1005776	1008544	+	leucil-ARNt sintetasa
BI01220	1008708	1009484	+	proteína de dominio de la región hélice-horquilla-hélice de la proteína de competencia ComEA
BI01221	1009553	1011235	+	proteína transmembrana teórica conservada relacionada con ComA
BI01222	1011378	1012721	+	posible prolidasa (X-Pro dipeptidasa) o clorohidrolasa
BI01223	1012791	1013759	+	proteína teórica conservada
BI01224	1013783	1014346	+	proteína TIGR00150 conservada teórica
BI01225	1014411	1015289	+	proteína teórica conservada
BI01226	1015308	1015859	+	proteína ribosómica-alanina acetiltransferasa
BI01227	1015859	1016899	+	O-sialoglicoproteína endopeptidasa
BI01228	1017438	1017539	-	proteína teórica
BI01229	1017569	1018501	+	probable integrasa/recombinasa
BI01230	1018564	1018887	-	proteína teórica conservada
BI01231	1018909	1019787	-	proteína teórica conservada
BI01232	1019849	1020361	-	proteína teórica conservada
BI01233	1020474	1021376	-	familia de familia de la proteína Fic
BI01234	1021357	1021929	-	proteína BL1463 teórica
BI01235	1021949	1023763	-	proteína teórica conservada
BI01236	1023782	1024864	-	proteína teórica conservada
BI01237	1024893	1025600	-	proteína teórica conservada
BI01238	1025761	1026843	-	posible proteína relacionada con TraG
BI01239	1026843	1027799	-	proteína Blon020262 teórica
BI01240	1027799	1028164	-	proteína Blon020261 teórica
BI01242	1028379	1028669	+	proteína Blon020260 teórica
BI01241	1028588	1030942	+	ADN topoisomerasa III
BI01243	1030771	1031448	+	proteína Blon020258 teórica

ES 2 566 496 T3

BI01244	1031753	1032193	+	COG1758: ARN polimerasa dirigida a ADN, subunidad K/omega
BI01245	1032161	1032553	-	proteína Blon020256 teórica
BI01246	1032621	1033400	-	familia de familia de la proteína Fic
BI01247	1033518	1034822	+	MC38, posible
BI01248	1034848	1036128	-	POSIBLE PROTEÍNA HIPA REGULADORA DE LA TRANSCRIPCIÓN
BI01249	1036128	1036439	-	proteína Blon020251 teórica
BI01250	1036545	1037675	-	proteína teórica conservada
BI01251	1038618	1040387	-	MC40
BI01252	1040507	1041145	-	proteína teórica conservada
BI01253	1041250	1042281	-	proteína teórica conservada
BI01254	1042389	1042865	-	proteína teórica conservada
BI01255	1043244	1044842	-	proteína análoga a la proteína de unión a ATP
BI01256	1044857	1046341	-	proteína teórica conservada
BI01257	1046369	1048195	-	lipoproteína, posible
BI01258	1048370	1048669	-	proteína teórica conservada
BI01259	1048710	1049189	-	MC47, posible
BI01713t	1049183	1050538	+	proteína BL1487 teórica
BI01260	1049206	1050405	-	proteína teórica
BI01261	1050435	1051070	-	proteína Blon020236 teórica
BI01262	1051396	1056213	-	COG2217 teórica: ATPasa transportadora de cationes
BI01263	1056508	1057458	-	proteína Blon020231 teórica
BI01264	1057844	1058440	-	COG1192 teórica: ATPasas implicadas en el reparto del cromosoma
BI01265	1059167	1059430	-	COG1192: ATPasas implicadas en el reparto del cromosoma
BI01266	1059569	1060042	-	posible factor de transcripción análogo a WhiB
BI01267	1060036	1061400	-	proteína teórica conservada
BI01727t	1061400	1061597	-	proteína Blon020220 teórica
BI01268	1061748	1061894	-	proteína teórica
BI01730t	1061882	1062055	-	proteína Blon020217 teórica
BI01269	1062779	1062997	-	proteína teórica conservada
BI01270	1063127	1063546	+	proteína de dominio hélice-giro-hélice
BI01733t	1064092	1064778	+	proteína teórica conservada
BI01271	1064862	1066490	-	lipoproteína, posible
BI01272	1066742	1067959	-	isocitrato deshidrogenasa, dependiente de NADP
BI01273	1068051	1069208	+	familia de la proteína IMP deshidrogenasa
BI01274	1069373	1069861	+	proteína Blon020211 teórica
BI01275	1069955	1072039	+	ácido-graso-de-cadena-larga-CoA ligasa, posible
BI01276	1072049	1072534	+	polipéptido deformilasa
BI01277	1072876	1073736	+	proteína ribosómica S2
BI01278	1073818	1074666	+	factor Ts de alargamiento de la traducción
BI01279	1074978	1075580	+	uridilato quinasa
BI01280	1075660	1076208	+	factor de reciclado de ribosomas
BI01281	1076309	1077217	+	fosfatidato citidiltransferasa
BI01282	1077557	1078597	+	enzima del radical SAM, familia Cfr
BI01283	1078604	1079149	-	proteasa I
BI01284	1079324	1080091	+	imidazolglicerol fosfato sintasa, subunidad ciclase
BI01285	1080228	1080620	+	fosforribosil-AMP ciclohidrolasa
BI01286	1080704	1082257	+	componente I de la antranilato sintasa
BI01287	1082328	1082564	-	proteína teórica conservada
BI01288	1082576	1084174	+	proteína de unión a ATP del transportador ABC
BI01289	1084221	1084925	+	oxidoreductasa, familia de la deshidrogenasa/reductasa de cadena corta, posible
BI01290	1084999	1085364	+	proteína fuertemente conservada con función desconocida
BI01291	1085423	1086091	-	proteína teórica conservada
BI01292	1086091	1087701	-	transportador ABC, proteína de unión a ATP
BI01293	1087704	1088600	-	posible permeasa del sistema transportador ABC para cobalto
BI01294	1088405	1089049	-	proteína fuertemente conservada con función desconocida
BI01295	1089261	1090877	+	proteína teórica conservada
BI01296	1090916	1091548	+	proteína teórica conservada

ES 2 566 496 T3

BI01297	1091551	1095093	+	proteína teórica con función desconocida análoga a miosina
BI01298	1095170	1096351	+	proteína teórica conservada
BI01299	1096680	1097084	+	proteína BL0701 teórica
BI01300	1097367	1100384	+	escinucleasa ABC, subunidad A
BI01301	1100532	1102895	+	escinucleasa ABC, subunidad C
BI01302	1103007	1103975	+	aroE
BI01303	1103978	1104961	+	quinasa que contiene el bucle P prevista
BI01304	1105247	1106110	+	BCR sin caracterizar, COG1481
BI01305	1106282	1107484	+	fosfoglicerato quinasa
BI01306	1107546	1108346	+	triosafosfato isomerasa
BI01307	1108365	1108658	+	preproteína translocasa, subunidad SecG
BI01308	1108763	1109710	+	L-lactato deshidrogenasa
BI01309	1109710	1110558	+	familia de la proteína Cof
BI01310	1110672	1112225	+	aminotransferasa, clase I,
BI01311	1112360	1113466	-	proteína de membrana, posible
BI01312	1113642	1114943	-	proteína transportadora del sistema transportador II de aminoácidos ramificados
BI01313	1115108	1116208	-	transaldolasa
BI01314	1116332	1118392	-	transcetolasa
BI01315	1118812	1119927	+	represor de la transcripción HrcA inducible por calor
BI01316	1119986	1121128	+	proteínas dnaJ
BI01317	1121180	1121968	-	COG3001:BCR no caracterizada
BI01318	1122113	1122994	+	undecaprenol quinasa, posible
BI01319	1123157	1124146	-	proteína teórica conservada
BI01320	1124807	1126837	+	treonil-ARNt sintetasa
BI01321	1127061	1127561	+	familia de la proteína HIT
BI01322	1127703	1128455	+	proteína TIGR01033 conservada teórica
BI01323	1128464	1129045	+	endodesoxirribonucleasa RuvC de la unión cruzada
BI01324	1129106	1129729	+	ADN helicasa RuvA de la unión de Holliday
BI01325	1129732	1130793	+	ADN helicasa RuvB de la unión de Holliday
BI01326	1130876	1131292	+	preproteína translocasa, subunidad YajC
BI01327	1131359	1131937	+	adenina fosforribosiltransferasa
BI01328	1132037	1133236	+	succinil-CoA sintetasa, subunidad beta
BI01329	1133239	1134147	+	succinil-CoA sintasa, subunidad alfa
BI01330	1133954	1135546	+	proteína de membrana, posible
BI01331	1135497	1137131	+	fosforribosilaminoimidazolcarboxamida formiltransferasa/IMP ciclohidrolasa
BI01332	1137280	1137579	+	proteína teórica
BI01333	1137484	1138449	-	acuaporin Z, posible
BI01334	1138645	1139412	+	pseudouridina sintasa B, subunidad ribosómica grande
BI01335	1139514	1141538	+	posible proteína de unión al GTP
BI01336	1141896	1143422	+	UDP-glucosa pirofosforilasa
BI01337	1143565	1145475	+	proteína teórica conservada
BI01338	1145489	1145803	+	proteína Blon020144 teórica
BI01339	1145819	1148407	+	helY
BI01340	1148524	1148868	+	proteína teórica conservada
BI01341	1149001	1149717	+	hidrolasa, familia análoga a la haloácido deshalogenasa
BI01833t	1149744	1149995	+	proteína teórica conservada
BI01342	1150135	1150497	-	proteína Blon020140 teórica
BI01343	1150673	1151302	-	COG0789:Reguladores transcripcionales previstos
BI01344	1151406	1151846	-	posible proteína de transducción de la señal
BI01345	1151856	1152596	-	proteína teórica conservada
BI01346	1152693	1153022	-	proteína básica pequeña
BI01347	1153025	1153999	-	proteína teórica conservada
BI01348	1153992	1154684	-	CDP-diacilglicerol-glicerol-3-fosfato 3-fosfatidiltransferasa, posible
BI01349	1154623	1155471	-	ATP fosforribosiltransferasa
BI01350	1155486	1155746	-	fosforribosil-ATP pirofosfohidrolasa
BI01351	1155812	1156477	-	ribulosa-fosfato 3-epimerasa
BI01352	1156556	1157500	-	prolipoproteína diacilgliceril transferasa
BI01353	1157614	1158480	-	triptófano sintasa, subunidad alfa
BI01354	1158507	1160591	-	triptófano sintasa, subunidad beta

ES 2 566 496 T3

BI01355	1161120	1161968	-	endonucleasa IV
BI00066g	1161414	1162400	+	aminoácido permeasa
BI01356	1162340	1162834	+	aminoácido permeasa
BI01357	1162503	1162667	+	aminoácido permeasa
BI01358	1163206	1164216	-	proteína de membrana teórica con función desconocida
BI01359	1164333	1164536	-	proteína teórica
BI01360	1164570	1164860	-	proteína AbiGI de aborto por infección, posible
BI01361	1164981	1165262	+	proteína teórica
BI01362	1165260	1165715	-	lin2984
BI01363	1165903	1166406	+	acetiltransferasa, familia GNAT, posible
BI01364	1166567	1166746	+	lin0863
BI01365	1166793	1167323	-	acetiltransferasa, familia GNAT
BI01366	1167392	1167961	-	acetiltransferasa, familia GNAT
BI01367	1168315	1168992	-	proteína teórica
BI01368	1169017	1169823	-	proteína teórica
BI01369	1169832	1170527	-	Transportador ABC, proteína de unión a ATP
BI01370	1170352	1171263	+	dominio del receptor del regulador de la respuesta, teórico
BI01371	1171317	1172225	+	proteína teórica
BI01372	1172194	1172631	-	proteína de integridad de membrana, teórica
BI01373	1172956	1173576	-	proteína teórica
BI01374	1173576	1174301	-	proteína teórica
BI01873t	1174309	1174962	-	transportador ABC de bacteriocina, proteína de unión a ATP, posible
BI01375	1175274	1176518	+	familia IS30, transposasa [importado]
BI01376	1176714	1177379	-	regulador de la respuesta de unión a ADN
BI01377	1177379	1179001	-	proteína de dominio análoga a ATPasa teórica, histidina quinasa-, ADN girasa B-, y HSP90
BI01378	1179039	1179881	-	permeasa teórica, posible
BI01379	1180057	1180956	-	transportador ABC, proteína de unión a ATP
BI01380	1181077	1181259	+	proteína teórica
BI01381	1181154	1181684	-	proteína teórica
BI01382	1182016	1182315	+	BIsA
BI01383	1182321	1182662	+	proteína teórica
BI01384	1182847	1183050	-	proteína teórica
BI01385	1183324	1183446	+	proteína BL0771 teórica
BI01386	1183489	1183932	+	proteína Blon020116 teórica
BI01387	1183955	1184314	-	COG0388: Amidohidrolasa prevista
BI01388	1184376	1184531	-	proteína teórica
BI01389	1184840	1185853	-	proteína de la membrana interna, 60 kDa VC0004 [importada]
BI01390	1186097	1186555	-	proteína teórica
BI01391	1186942	1187067	+	proteína teórica
BI01392	1187122	1188783	+	aminoácido permeasa
BI01393	1188993	1189640	-	peptidasa I de la señal
BI00067g	1189800	1190303	+	proteína teórica conservada
BI01394	1189721	1190146	-	proteína Blon020104 teórica
BI01395	1190467	1191420	+	lin0466
BI01396	1191479	1191799	+	proteína teórica fuertemente conservada
BI01397	1191887	1192165	+	proteína teórica fuertemente conservada
BI01398	1192540	1193727	+	Desconocida, posible
BI01399	1193770	1195530	+	proteína de la familia YjeF
BI01400	1195635	1196261	+	posible alfa beta hidrolasa
BI01401	1196417	1197286	+	regulador transcripcional, familia LysR
BI01402	1197447	1198565	-	proteína teórica conservada
BI01403	1198783	1198932	-	proteína teórica
BI01404	1199044	1199736	-	orotato fosforribosiltransferasa
BI01405	1199748	1200716	-	dihidrorotato deshidrogenasa
BI01406	1200722	1201543	-	dihidrorotato deshidrogenasa, subunidad de transferencia de electrones
BI01407	1201682	1202632	-	orotidina 5'-fosfato descarboxilasa
BI01408	1202653	1203939	-	dihidrorotasa
BI01921t	1204146	1204562	-	cadena reguladora de la aspartato carbamoil transferasa, dominio alostérico

ES 2 566 496 T3

BI01409	1204565	1205524	-	aspartato carbamoil transferasa
BI01410	1205669	1208896	-	familia de la adenilil tranferasa de la glutamato-amoniaco ligasa
BI01411	1208955	1209905	-	EF0040
BI01412	1210042	1210893	-	5,10-metilenetetrahidrofolato reductasa
BI01413	1210955	1213255	-	5-metiltetrahidropteroltriglutamato-homocisteína S-metiltransferasa
BI01414	1213369	1213923	-	fosfohistidina fosfatasa SixA, posible
BI01415	1214024	1215091	-	proteína teórica conservada
BI01416	1215168	1215803	+	serina esterasa, posible
BI01417	1215850	1216806	-	oxidorreductasa, familia 2 de la aldo/ceto reductasa
BI01418	1217063	1217995	+	lipC, posible
BI01419	1218234	1219178	+	oxidorreductasa teórica, familia de la deshidrogenasa de unión a cinc
BI01420	1219340	1219642	-	probable proteína de unión a ATP del transportador ABC
BI01421	1220459	1221484	+	transposasa (25) BH3998 [importado], posible
BI00069g	1221277	1221948	+	proteína teórica
BI01422	1221948	1222706	+	Tpase2
BI01423	1222896	1223972	+	proteína teórica
BI01424	1224236	1224811	+	proteína teórica
BI01425	1224888	1225190	-	regulador transcripcional, familia HTH_3
BI01426	1225221	1226144	-	proteína teórica
BI01427	1226238	1227140	-	proteína teórica
BI01428	1227158	1228765	-	proteína teórica
BI01429	1229279	1230097	-	ADP-ribosilglicohidrolasa teórica
BI01430	1231271	1231726	-	proteína teórica
BI01431	1232085	1232906	+	proteína teórica conservada
BI01432	1233000	1233539	-	bcp
BI01433	1233681	1234511	-	probable amidasa [importada]
BI01434	1234511	1235365	-	hidrolasa, familia análoga a la haloácido deshalogenasa, posible
BI01435	1235520	1236365	-	proteína transportadora de aminoácidos
BI01436	1236462	1237709	-	posible glicosiltransferasa
BI01437	1237841	1238302	-	proteína teórica conservada
BI01438	1238382	1239917	-	gltD
BI01439	1239922	1244265	-	Región conservada en la familia de la glutamato sintasa
BI01440	1244835	1245116	+	regulador transcripcional, familia Lacl [importado]
BI01441	1245175	1246197	-	proteína teórica conservada
BI01442	1246656	1246979	+	proteína teórica conservada
BI01443	1247042	1247227	-	proteína teórica
BI01444	1247493	1248536	-	regulador transcripcional, familia Lacl, posible
BI01445	1249246	1250073	+	proteína teórica conservada
BI01446	1250275	1250571	-	proteína teórica
BI00071g	1250541	1250888	-	proteína teórica conservada
BI01447	1250658	1250807	+	proteína teórica
BI01448	1251252	1252538	+	proteína de la familia de salida de MATE, posible
BI01449	1252678	1252794	-	proteína teórica
BI01450	1253083	1254216	+	familia IS30, transposasa [importado]
BI01451	1254323	1255327	-	glicerato quinasa
BI01452	1255679	1256734	+	regulador transcripcional, familia Lacl, posible
BI01453	1256820	1258094	-	coproporifinógeno III oxidasa independiente de oxígeno, posible
BI01454	1258229	1259890	-	proteína LepA de unión a GTP
BI01455	1260253	1260510	+	proteína ribosómica S20
BI01456	1260768	1261556	-	proteína transmembrana teórica con función desconocida conservada
BI01457	1261807	1262703	-	regulador transcripcional, familia MazG
BI01458	1262903	1264027	-	aminotransferasa de aminoácido de cadena ramificada
BI01459	1264254	1264871	-	proteína Ctc/L25/TL5 de unión al bucle E del ARNr 5S
BI01460	1265298	1266332	+	proteína teórica conservada
BI01461	1266474	1267895	-	NAD(P) transhidrogenasa, subunidad beta [importada]
BI01462	1267898	1268200	-	NAD(P) transhidrogenasa, subunidad alfa
BI01463	1268219	1269379	-	NAD(P) transhidrogenasa, subunidad alfa [importada]

ES 2 566 496 T3

BI01464	1269798	1271828	+	ácido-graso-de-cadena-larga-CoA ligasa
BI01465	1271887	1272948	-	proteína Era de unión a GTP
BI01466	1272953	1274383	-	proteína de dominio CBS
BI01467	1274462	1275052	-	proteína TIGR00043 conservada teórica
BI01468	1275000	1276172	-	familia de la proteína PhoH
BI01469	1276194	1276529	-	familia de la proteína Hit
BI01470	1276581	1277375	-	proteína TIGR00046 conservada teórica
BI01471	1277619	1278494	+	proteína de la familia de spoU ARNr metilasa
BI01472	1278758	1279939	+	glucosa-1-fosfato adenililtransferasa
BI01473	1280035	1280532	-	proteína homóloga a mrp
BI01474	1280635	1281171	-	proteína de ensamblaje de FeS del sistema SUF, familia NifU
BI01475	1281201	1282472	-	aminotransferasa, clase V
BI01476	1282614	1283390	-	ATPasa de ensamblaje de FeS SufC
BI01477	1283419	1284651	-	proteína de ensamblaje de FeS SufD
BI01478	1284660	1286156	-	proteína de ensamblaje de FeS SufB
BI01479	1286383	1287849	-	proteína teórica conservada
BI01480	1288225	1289883	-	CTP sintasa
BI01481	1290032	1291585	-	dipeptidasa, posible
BI01482	1291684	1292127	-	3-deshidroquinato deshidratasa, tipo II
BI01483	1292294	1293835	-	3-deshidroquinato sintasa
BI01484	1293999	1295132	-	corismato sintasa
BI01485	1295247	1295717	+	COG0477: Permeasas de la superfamilia del facilitador mayor
BI01486	1295891	1297003	-	BCR sin caracterizar, familia YceG, familia COG1559
BI01487	1297083	1297535	-	proteína TIGR00250 conservada teórica
BI01488	1297550	1300228	-	alanil-ARNt sintetasa
BI01489	1300359	1300592	-	proteína Blon020010 teórica
BI01490	1300595	1300990	-	proteína teórica conservada
BI01491	1301196	1301921	-	fosfoglicerato mutasa
BI01492	1302158	1304008	+	proteína de dominio de la familia de la aciltransferasa
BI01493	1304105	1304728	-	proteína ribosómica S4
BI01494	1304930	1305895	-	transportador ABC, proteína de unión a ATP
BI01495	1305900	1307114	-	proteína transmembrana teórica con función desconocida
BI01496	1307208	1307603	-	proteína teórica conservada
BI01497	1307751	1310450	-	helicasa UvrD/REP teórica
BI01498	1310567	1311145	+	xantina fosforribosiltransferasa
BI01499	1311199	1312560	+	familia de la proteína xantina/uracil permeasa
BI01500	1312696	1312902	-	regulador de la transcripción, proteína relacionada con la familia Cro/Ci [importado]
BI01501	1312912	1313169	-	proteína teórica
BI01502	1313326	1314144	-	hidrolasa, familia del pliegue alfa/beta, posible
BI01503	1314432	1315367	+	proteína teórica conservada
BI01504	1315462	1315860	-	familia de la proteína glioxalasa
BI01505	1316019	1316630	+	isocorismatasa
BI01506	1316885	1318360	+	proteína teórica conservada
BI01507	1318371	1319780	-	proteína de membrana, posible
BI01508	1319770	1321005	-	proteína de membrana, posible
BI01509	1321109	1322089	-	proteína de unión a ATP de resistencia a daunorrubicina
BI01510	1322192	1322296	-	proteína teórica
BI01511	1322475	1323824	+	sensor histidina quinasa de sistema bicomponente
BI01512	1323917	1324477	+	regulador de la respuesta de unión a ADN
BI01513	1324667	1325287	-	proteína de una subfamilia de función desconocida
BI01514	1325308	1326324	-	familia de la proteína del transportador de fosfato
BI01515	1326480	1326674	-	proteína teórica conservada
BI01516	1326735	1329005	-	proteína A de privación de carbono
BI01517	1329406	1330668	+	glicosil hidrolasa, familia 13, posible
BI01518	1330703	1331404	-	regulador transcripcional, familia TetR, posible
BI01519	1331486	1333669	-	posible ARN helicasa dependiente de ATP
BI01520	1334052	1335338	-	uracil-xantina permeasa
BI01521	1335446	1336273	-	proteína de dominio de la familia de la fosfoglicerato mutasa
BI01522	1336327	1336905	-	proteína teórica conservada

ES 2 566 496 T3

BI01523	1337061	1337612	+	proteína teórica conservada
BI01524	1337738	1338898	-	proteína teórica conservada
BI01525	1339275	1340816	-	proteína teórica conservada
BI01526	1341250	1341687	+	COG0653 teórica: Preproteína de la subunidad SecA de la translocasa (ATPasa, ARN helicasa)
BI01527	1341752	1343449	+	proteína de dominio de proteína quinasa
BI01528	1343493	1344980	-	permeasa, posible
BI01529	1345295	1347565	-	transportador de resistencia a fármaco, subfamilia EmrB/QacA
BI01530	1347576	1347776	-	proteína teórica
BI01531	1347947	1348309	+	Dominio teórico de función desconocida (DUF307)
BI01532	1348405	1349910	-	proteína teórica
BI01533	1349906	1351072	-	proteína teórica
BI01534	1351166	1351474	-	proteína teórica
BI02085t	1351280	1351477	+	proteína Blon021394 teórica
BI01535	1351807	1352478	+	COG4186: Fosfoesterasa o fosfohidrolasa previstas
BI01536	1352565	1354004	+	proteína teórica conservada
BI01537	1354044	1354253	+	proteína BL0925 teórica
BI01538	1354253	1354612	+	proteína BL0925 teórica
BI01539	1354729	1355193	+	proteína teórica
BI01540	1355496	1356380	-	proteína teórica
BI01541	1356380	1357450	-	familia de la integrasa de fago, teórica
BI01542	1357650	1358675	+	transposasa (25) BH3998 [importado], posible
BI00076g	1358468	1359139	+	proteína teórica
BI01543	1359139	1359897	+	Tpase2
BI01544	1360305	1361546	-	proteína YchF de unión a GTP
BI01545	1361533	1362351	-	pirrolina-5-carboxilato reductasa
BI01546	1362416	1363891	-	prolina iminopeptidasa
BI01547	1363977	1366433	+	sensor histidina quinasa de sistema bicomponente
BI01548	1366551	1367345	+	regulador de la respuesta de unión a ADN
BI01549	1367384	1370233	-	posible proteína de transporte
BI01550	1370265	1371176	-	transportador ABC, proteína de unión a ATP
BI01551	1371528	1372841	-	O-acetilhomoserina sulfhidrilasa
BI01552	1373315	1374184	+	piridoxal quinasa, posible
BI01553	1374424	1374924	+	proteína TIGR00252 conservada teórica
BI01554	1374983	1376515	+	proteína relacionada con Mg quelatasa
BI01555	1376515	1378212	+	proteína DprA para el procesamiento de ADN, posible
BI01556	1378272	1380134	+	sdhA
BI01557	1380233	1381195	+	sdhB
BI01558	1381277	1381954	+	probable metiltransferasa
BI01559	1382006	1382944	-	proteína TIGR00730 conservada teórica
BI01560	1383180	1384595	-	antiportador Na ⁺ /H ⁺ , [importado]
BI01561	1385070	1386485	-	proteasa Clp dependiente de ATP, subunidad ClpX de unión a ATP
BI01562	1386610	1387308	-	proteasa Clp dependiente de ATP, subunidad ClpP proteolítica
BI01563	1387317	1387907	-	proteasa Clp dependiente de ATP, subunidad ClpP proteolítica
BI01564	1388046	1388423	-	proteína Blon021418 teórica
BI01565	1388538	1390001	-	familia de la proteína del canal del cloruro regulado por tensión, posible
BI01566	1390189	1391565	-	factor disparador
BI01567	1391623	1392921	-	proteína de dominio de la 3-5 exonucleasa
BI01568	1392921	1393730	-	COG0477: Permeasas de la superfamilia del facilitador mayor
BI01569	1393622	1394500	-	enzima activadora de la piruvato formiato-liasa 1
BI01570	1394613	1396985	-	formiato acetiltransferasa
BI01571	1397254	1397475	-	proteína teórica conservada
BI01572	1397531	1399093	-	NAD ⁺ sintetasa dependiente de NH(3)
BI01573	1399577	1400725	-	Peptidasa, familia M20/M25/M40
BI01574	1400817	1401500	-	proteína permeasa del sistema transportador ABC
BI01575	1401500	1402702	-	transportador ABC, proteína de unión a ATP
BI01576	1402839	1403816	-	lipoproteína, familia YaeC

ES 2 566 496 T3

BI01577	1404020	1404847	+	hidrolasa, familia análoga a la haloácido deshalogenasa
BI01578	1404975	1407449	-	D-xilulosa 5-fosfato/D-fructosa 6-fosfato fosfocetolasa
BI01579	1407895	1409454	+	GMP sintasa
BI01580	1409723	1410304	+	COG0798: Bomba ACR3 de la salida de arsenito y permeasas relacionadas
BI01581	1410343	1410720	+	proteína de resistencia al arsénico/arseniato reductasa
BI01582	1411265	1411771	+	familia de la transposasa IS66 teórica
BI00078g	1411579	1412214	+	proteína Blon021471 teórica
BI01583	1412111	1413136	+	transposasa (25) BH3998 [importado], posible
BI00079g	1412929	1413600	+	proteína teórica
BI01584	1413600	1414358	+	Tpase2
BI01585	1414423	1414911	+	COG3436 teórica: Transposasa y derivados inactivados
BI02159t	1415037	1416323	-	COG0477: Permeasas de la superfamilia del facilitador mayor
BI01586	1416510	1417160	+	posible proteína de unión a ATP
BI01587	1417164	1418444	+	proteína conservada sin caracterizar
BI01588	1418440	1418820	+	proteína Blon021466 teórica
BI01589	1418965	1420548	+	proteína teórica conservada
BI01590	1420796	1422598	+	aciltransferasa, posible
BI01591	1422687	1423706	+	prsA
BI01592	1423991	1425370	+	UDP-N-acetilglucosamina pirofosforilasa
BI01593	1425377	1425787	+	proteína relacionada con iojap
BI01594	1425942	1426637	+	fosfoglicerato mutasa, posible
BI01595	1427363	1428961	+	fosfato acetiltransferasa
BI01596	1429099	1429695	+	acetato quinasa
BI01597	1429811	1430326	+	COG0282 teórica: Acetato quinasa
BI01598	1430503	1431867	-	3-fosfoshikimato 1-carboxiviniltransferasa
BI01599	1431867	1433036	-	proteína de membrana, posible
BI01600	1433757	1434125	-	COG2217 teórica: ATPasa transportadora de cationes
BI01601	1434688	1436172	-	simport de galactósido
BI01602	1436515	1439583	+	beta-galactosidasa, posible
BI01603	1440389	1441246	+	proteína teórica
BI01604	1441301	1441966	-	proteína Blon020709 teórica
BI01605	1442167	1442559	-	proteína teórica
BI01606	1442574	1442990	-	proteína teórica
BI01607	1442990	1444792	-	proteína teórica
BI01608	1444688	1445566	+	COG3757: Lisozima M1 (1,4-beta-N-acetilmuramidasa)
BI01609	1445667	1445948	+	proteína teórica
BI01610	1446119	1446796	+	proteína teórica
BI01611	1447212	1448801	+	ADN metilasa específica de C-5 citosina teórica
BI01612	1448804	1449997	-	proteína Psc022392 teórica
BI01613	1450130	1450393	+	proteína teórica
BI01614	1450514	1450891	-	proteína teórica
BI01615	1451253	1452203	-	proteína teórica
BI01616	1452503	1452802	-	TnpB
BI01617	1452909	1453127	+	IS861, transposasa OrfB
BI01618	1453248	1453586	+	posible subunidad de transposasa
BI01619	1455179	1455604	-	proteína de división celular FtsZ
BI01620	1455752	1459864	-	helicasa UvrD/REP teórica
BI01621	1459861	1463163	-	COG3857: nucleasa dependiente de ATP, subunidad B
BI01622	1463295	1465877	-	ADN polimerasa III, subunidad alfa, teórica
BI01623	1466012	1467055	+	proteína teórica conservada
BI01624	1467089	1467886	-	proteína de membrana teórica fuertemente conservada
BI01625	1468160	1468507	-	proteína BL0124 teórica
BI01626	1468949	1469908	-	Pseudouridilato sintasas, específicas del ARN 23S
BI01627	1469911	1470456	-	peptidasa de la lipoproteína señal
BI01628	1470481	1471857	-	proteína teórica conservada
BI01629	1472000	1472299	-	COG0762:proteína de integridad de membrana prevista
BI01630	1472424	1472900	-	proteína teórica conservada
BI01631	1472916	1473830	-	familia de la tubulina/FtsZ, dominio del extremo C, teórica
BI01632	1474239	1475480	-	proteína NifR3 del barril TIM
BI01633	1475628	1476938	-	glicidil-ARNt sintetasa
BI01634	1477533	1478474	+	hidroxietiltiazol quinasa

ES 2 566 496 T3

BI01635	1478743	1481310	+	proteína ThiC de la biosíntesis de tiamina
BI01636	1481353	1481679	-	proteína teórica
BI01637	1481820	1482626	+	fosfometilpirimidina quinasa
BI01638	1482680	1483054	+	COG0011:ACR sin caracterizar
BI01639	1483563	1484939	+	permeasa, posible
BI02235t	1485571	1485978	+	proteína teórica conservada
BI01640	1486039	1487433	+	superfamilia de las serpinas (inhibidores de la serina proteasa)
BI01641	1487717	1488517	+	regulador transcripcional, familia Lacl, posible
BI01642	1488728	1490068	+	proteína de transporte de la sacarosa
BI01643	1490082	1491635	+	sacarosa-6-fosfato hidrolasa, posible
BI01644	1491833	1492612	+	transportador ABC, proteína permeasa, familia cystTW, posible
BI01645	1492927	1493943	+	enzima precursora de la síntesis de pirimidina, posible
BI02246t	1494070	1495254	+	nucleósido hidrolasa que prefiere inosina-uridina
BI01646	1495416	1496207	-	undecaprenil difosfato sintasa
BI01647	1496207	1496923	-	proteína RecO de reparación del ADN
BI01648	1496975	1498684	-	proteína teórica conservada
BI01649	1498808	1500028	-	1-hidroxi-2-metil-2-(E)-butenil 4-difosfato sintasa
BI01650	1500028	1501215	-	1-desoxi-D-xilulosa 5-fosfato reductoisomerasa
BI01651	1501215	1502915	-	proteína teórica conservada
BI01652	1503387	1503809	-	proteína teórica conservada
BI01653	1503919	1504797	-	familia de la proteína del dominio PDZ
BI01654	1505129	1506760	+	proteína teórica conservada
BI01655	1506836	1508407	-	ADN helicasa PcrA dependiente de ATP
BI01656	1508553	1510205	+	proteína teórica conservada
BI01657	1510357	1510578	+	posible proteína de unión a ATP
BI01658	1510645	1511535	-	familia de la región del extremo N del dominio PHP
BI01659	1511673	1512407	+	proteína transmembrana teórica fuertemente conservada
BI01660	1512419	1513309	-	diaminopimelato epimerasa
BI01661	1513417	1514208	+	glutamato racemasa
BI01662	1514340	1515182	+	familia de la patatina
BI01663	1515255	1516151	-	Desconocido
BI01664	1516314	1516580	-	enzima de trans-sulfuración
BI00087g	1516749	1517024	-	transportador ABC, proteína de unión a ATP, posible
BI00086g	1517139	1517573	+	proteína conservada teórica en upf0074
BI01665	1517692	1517940	-	proteína teórica conservada
BI01666	1518187	1519422	-	cistationina beta-liasa
BI01667	1519661	1520560	-	transportador ABC de glutamina, proteína de unión a glutamina periplásmica (glnH)
BI01668	1520629	1521417	-	transportador ABC de aminoácido, proteína de unión al ATP
BI01669	1521413	1521952	-	transportador ABC de aminoácido, proteína permeasa SP0710 [importado]
BI01670	1522074	1522730	-	transportador ABC de aminoácido, proteína permeasa
BI01671	1522793	1523605	+	fosfolipasa/carboxilesterasa teórica
BI01672	1523620	1525872	-	Tn916, proteína de resistencia a tetraciclina, posible
BI01673	1526091	1526723	+	ADN polimerasa III, subunidad epsilon
BI01674	1526731	1527318	-	guanilato quinasa
BI01675	1527501	1528418	-	orotidina 5'-fosfato descarboxilasa, posible
BI01676	1528421	1531801	-	carbamoil-fosfato sintasa, subunidad grande
BI01677	1531806	1533176	-	carbamoil-fosfato sintasa, subunidad pequeña
BI01678	1533219	1533788	-	factor NusB de antiterminación de la transcripción
BI01679	1533846	1534154	-	factor P de alargamiento (EF-P)
BI01680	1534514	1535248	+	Desconocida, posible
BI01681	1535248	1536033	+	proteína TIGR00245 conservada teórica
BI01682	1536066	1536770	-	Desconocido
BI01683	1536878	1539436	-	dominio EAL teórico
BI01684	1539444	1540751	-	Probable proteína transmembrana hidrolasa
BI01685	1541332	1543257	+	glicosiltransferasa
BI01686	1543387	1543551	-	proteína teórica
BI01687	1543710	1544600	-	3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa
BI01688	1544959	1546782	-	alfa-xilosidasa

ES 2 566 496 T3

BI01689	1546897	1547199	-	COG1653 teórica: sistema de transporte de azúcar tipo ABC, componente periplásmico
BI01690	1547359	1549491	-	posible beta-hexosaminidasa A
BI01691	1549605	1550417	-	transportador ABC, proteína permeasa, familia MalFG
BI01692	1551035	1551862	+	proteína teórica conservada
BI01693	1552142	1553254	-	mrp
BI01694	1553434	1556193	-	ADN ligasa, dependiente de NAD
BI01695	1556261	1559881	-	proteína teórica conservada
BI01696	1560102	1562237	+	proteína de membrana, posible
BI01697	1562555	1564141	+	proteína Blon021196 teórica
BI01698	1564204	1564977	-	transportador ABC, proteína de unión a ATP, posible
BI01699	1565037	1566299	-	aminotransferasa, clase I, posible
BI01700	1566573	1567337	-	familia de la proteína ROK
BI01701	1567583	1568365	+	familia de la proteína nitrorreductasa
BI01702	1568413	1569423	-	glicosiltransferasa probable
BI01703	1569675	1570325	+	proteína teórica conservada
BI01704	1570459	1572888	+	transportador ABC, proteína de unión a ATP, posible
BI01705	1572963	1573265	+	proteína de unión a ARN prevista que contiene un dominio KH
BI01706	1573370	1573732	-	proteína teórica conservada
BI01707	1573842	1574456	+	dominio TM2 teórico
BI01708	1574885	1575301	+	proteína Blon021592 teórica
BI01709	1575432	1576415	-	familia de la proteína 2-hidroxiácido deshidrogenasa específica del isómero D
BI01710	1576714	1578168	+	transportador de resistencia a fármaco, familia EmrB/QacA, posible
BI01711	1578399	1579418	-	transportador ABC de ribosa, proteína permeasa VCA0129 [importada], posible
BI01712	1579418	1580485	-	transportador ABC de ribosa, proteína permeasa VCA0129 [importada], posible
BI01713	1580490	1582028	-	proteína de unión a ATP del transportador ABC
BI01714	1582172	1583152	-	transportador ABC de ribosa, proteína de unión D-ribosa periplásmica
BI01715	1583472	1585199	-	lipoproteína, posible
BI01716	1585199	1586752	-	quinasa MtrB sensible a histidina
BI01717	1586893	1587837	-	dominio del receptor del regulador de la respuesta, teórico
BI01718	1587674	1589005	-	proteína de unión a ATP/GTP conservada
BI01719	1589136	1591535	-	COG0513:Superfamilia II de ADN y ARN helicasas
BI01720	1591837	1592907	-	Dominio de una familia de función desconocida (DUF344)
BI02350t	1592976	1593215	-	proteína teórica conservada
BI01721	1593208	1593801	-	COG0737: 5'-nucleotidasa/2',3'-nucleótido cíclico fosfodiesterasa y esterasas relacionadas
BI01722	1593841	1595364	-	proteína secretada teórica con un probable dominio de fosfatasa ácida
BI01723	1595471	1596568	-	transportador ABC de glutamina, proteína de unión a glutamina/proteína permeasa, posible
BI01724	1596577	1597251	-	transportador ABC de glutamina, proteína permeasa
BI01725	1597254	1598090	-	transportador ABC de aminoácido, proteína de unión al aminoácido, posible
BI01726	1598125	1598964	-	transportador ABC de aminoácido, proteína de unión al ATP
BI01727	1599401	1600468	+	proteína teórica conservada
BI01728	1600932	1602728	-	aspartil-ARNt sintetasa
BI01729	1602767	1604107	-	histidil-ARNt sintetasa
BI01730	1604264	1605721	+	proteína teórica conservada
BI01731	1605933	1607723	-	familia de la proteína 5'-nucleotidasa, posible
BI01732	1607898	1608653	-	creatinina amidohidrolasa, creatininasa
BI01733	1608742	1610115	-	transportador de prolina/betaina
BI01734	1610158	1610328	+	proteína teórica
BI01735	1610308	1611378	-	proteína teórica, ligeramente similar a los reguladores transcripcionales posibles derivados de Streptomyces

BI01736	1611950	1613266	+	familia de la proteína N-acil-D-aminoácido desacilasa, posible
BI01737	1613452	1616058	-	proteasa Clp dependiente de ATP, subunidad ClpC de unión a ATP
BI01738	1616208	1617170	+	demannu, posible
BI01739	1617288	1618208	-	proteína Blon021510 teórica
BI01740	1618484	1618870	-	cspB
BI01741	1618943	1620931	-	quinasa sensible a histidina
BI01742	1620965	1621738	-	regulador de la respuesta de unión a ADN
BI01743	1621689	1622492	-	proteína teórica conservada
BI01744	1622567	1622854	+	proteína teórica conservada
BI01745	1622957	1624579	-	chaperona
BI01746	1624820	1625056	-	familia de la proteína del dominio de choque térmico
BI01747	1625289	1625870	-	proteína Blon020592 teórica
BI01748	1626163	1626771	+	uracil-ADN glicosilasa
BI01749	1626814	1627890	+	ATPasa, familia MoxR
BI01750	1628022	1628837	+	proteína de una familia de función desconocida
BI01751	1628840	1629388	+	proteína teórica conservada
BI01752	1629388	1630443	+	proteína teórica conservada
BI01753	1630443	1631471	+	proteína teórica conservada
BI01754	1631444	1632070	+	proteína GspB de unión a plaquetas, posible
BI01755	1632316	1632660	+	proteína teórica conservada
BI01756	1632660	1634261	+	proteína teórica conservada
BI01757	1634531	1634893	+	proteína teórica conservada
BI01758	1635034	1635672	-	proteína de membrana teórica con función desconocida
BI01759	1635805	1637238	+	adenilosuccinato liasa VC1126 [importado]
BI01760	1637373	1639931	+	proteína de membrana teórica fuertemente conservada
BI01761	1640080	1640358	+	proteína HU de unión al ADN
BI01762	1640480	1641937	-	posible proteína de unión al ADN
BI01763	1641940	1642203	-	proteína teórica de función desconocida (DUF797)
BI01764	1642234	1643133	-	posible inositol monofosfatasa
BI01765	1643139	1644803	-	proteína teórica asociada al proteosoma
BI01766	1644828	1646390	-	proteína 48 de control de la división celular, familia AAA
BI01767	1646454	1647149	-	familia de la proteína DedA
BI01768	1647410	1647919	+	fosfoserina fosfatasa SerB
BI01769	1648166	1650271	+	proteína N primosómica
BI01770	1650333	1651034	+	posible alfa beta hidrolasa
BI01771	1651061	1652044	+	metionil-ARNt formil transferasa
BI01772	1652142	1653908	-	dihidroxiácido deshidratasa
BI01773	1654203	1654484	+	ARN polimerasa dirigida a ADN, subunidad omega
BI01774	1654765	1655982	+	S-adenosilmetionina sintetasa
BI02420t	1656352	1657425	+	proteína CV1232 teórica

Los marcos de lectura abiertos (ORF) relacionados en la Tabla 1 se han definido con respecto a su posición en la secuencia genómica de la SEC ID N.º 1. Por ejemplo, BI00001 está definido por la secuencia de nucleótidos con los números de base 1667321 y 1667608 (inclusive) de la SEC ID N.º 1.

5

Ejemplos

Los siguientes ejemplos describen y demuestran adicionalmente realizaciones dentro del alcance de la invención. Los ejemplos se presentan solamente con fines ilustrativos y no están concebidos como limitaciones de la presente invención, ya que son posibles muchas variaciones de los mismos sin apartarse del espíritu y del alcance de la invención.

10

Ejemplo 1 - Aislamiento de *Bifidobacterium longum* biotipo infantil UCC 35624

Apéndices y secciones del intestino grueso y delgado del TGI humano, obtenidos durante la cirugía reconstructiva, se cribaron para obtener cepas bacterianas probióticas. Todas las muestras se almacenaron inmediatamente tras la cirugía a -80 °C en recipientes estériles. Los tejidos congelados se descongelaron, se pesaron y se introdujeron en solución de Ringer cisteinada (0,05%) de un cuarto de concentración. Cada muestra se agitó suavemente para eliminar los microorganismos poco adheridos. Después de la transferencia a un segundo volumen de solución de Ringer, la muestra se sometió a vortización durante 7 min para eliminar las bacterias fuertemente adheridas. Para aislar las bacterias integradas en tejidos, las muestras se homogeneizaron también en un mezclador Braun. Las soluciones se diluyeron en serie y se extendieron en placas (100 µl) sobre los siguientes medios de agar: RCM (medio de clostridios reforzado) y se ajustó el RCM a pH 5,5 utilizando ácido acético; TPY (tripticasa, peptona y extracto de levaduras),

15

20

Chevalier, P. *et al.* (1990). MRS (deMann, Rogosa y Sharpe); ROG (medio acetato (SL) de Rogosa); LLA (agar de lactosa de hígado de Lapiere); BHI (agar de infusión de cerebro corazón); LBS (agar selectivo de *Lactobacillus*) y TSAYE (agar triptona soja suplementado con extracto de levadura al 0,6%). Todos los medios de agar fueron suministrados por Oxoid Chemicals con la excepción del agar TPY. Se incubaron las placas en jarras anaerobias (BBL, Oxoid) utilizando kits generadores de CO₂ (Anaerocult A, Merck) durante 2-5 días a 37 °C.

Se formaron vetas con los aislados bacterias de forma de bacilo o de forma bifurcada/pleomórfica catalasa negativas, Gram positivas para conseguir pureza en medios complejos no selectivos (TPY). Se cultivaron aislados de forma rutinaria en medio TPY salvo que se indique lo contrario a 37 °C en condiciones anaerobias. Las especies de *Bifidobacterias* presuntas se depositaron en glicerol al 40% y se almacenaron a -20° y -80 °C.

Se seleccionaron aproximadamente quinientos aislados de bacterias catalasa negativas de diferentes muestras y que se caracterizaron con respecto a su reacción Gram, tamaño celular y morfología, crecimiento a 15 °C y 45 °C y los productos finales de la fermentación procedentes de glucosa. Más del 60 por ciento de los aislados sometidos a ensayo eran Gram positivos, cocos homofermentativos dispuestos en tetraedros, cadenas o racimos. Ochenta por ciento de los aislados eran bacilos Gram negativos y cocobacilos heterofermentativos.

Los aislados restantes (veintidós por ciento) eran cocobacilos predominantemente homofermentativos. Se caracterizaron treinta y ocho cepas con más detalle. Los treinta y ocho aislados sometidos a ensayo dieron un resultado negativo para la reducción del nitrato y la producción de indol a partir de triptófano.

Se seleccionó el *Bifidobacterium longum* biotipo infantil cepa 35624 para la secuenciación del genoma completo de este grupo de cepas debido a su actividad antiinflamatoria demostrada en modelos de murino de colitis (McCarthy *et al.*, 2004) y sus efectos inmunomoduladores tras el consumo oral por pacientes con síndrome de colon irritable (IBS) (O'Mahony *et al.*, 2005).

Ejemplo 2- Secuenciación del genoma de *Bifidobacterium longum infantis* 35624

Se determinó la secuencia del genoma de *Bifidobacterium longum* biotipo infantil cepa 35624 utilizando una solución completamente aleatoria. Con este fin se construyeron dos bibliotecas: una biblioteca de inserciones pequeñas (tamaño de la inserción comprendido entre 2 y 4 kb) empleando el vector pGEM-T easy (Promega) (tamaño de la inserción comprendido entre 40 y 45 kb) y una biblioteca de cósmidos de inserciones grandes (Epicentre Technologies). El muestreo de secuencia de estos bancos generó más de 26.828.618 pares de bases de datos de secuencias utilizables, que representan aproximadamente una cobertura de 11,9 veces el genoma del *Bifidobacterium longum* biotipo infantil cepa 35624 (realizado por MWG-Biotech, Ebersberg, Alemania). Las lecturas de las secuencias se ensamblaron utilizando Phrap (Green) en 11 cóntigos. Se consiguió el cierre de huecos y la mejora en la calidad del ensamblaje de la secuencia inicial mediante secuenciación adicional dirigida con cebadores usando clones preidentificados procedentes de bibliotecas dando como resultado un único cóntigo, que representó un cromosoma circular de 2.264.374 pb de longitud. Basándose en las puntuaciones de calidad del consenso final, los inventores estiman una tasa de error global <1 en 4x10⁵ bases.

Ejemplo 3 - Análisis del genoma de *Bifidobacterium longum* biotipo infantil 35624

Se predijeron los marcos de lectura abiertos (ORF) que codifican la proteína Glimmer (Delcher *et al.*, 1999b; Salzberg *et al.*, 1998) y GeneBuilder (software desarrollado internamente), así como el análisis comparativo mediante BLASTX (Altschul *et al.*, 1997)

Los resultados de los programas buscadores de genes se combinaron manualmente, y se realizó la identificación preliminar de los ORF sobre la base del análisis de BLASTP (Altschul *et al.*, 1997) frente a una base de datos de proteínas no redundante proporcionada por el National Centre for Biotechnology Information (Wheeler *et al.*, 2005). Se usó Artemis (Rutherford *et al.*, 2000) para inspeccionar los ORF identificados y se asociaron los resultados de BLASTP. Se realizó una inspección manual para verificar o, en caso necesario, redefinir el inicio y el final de cada región de codificación prevista. La anotación utiliza de la característica de representación gráfica del marco GC de Artemis, la información del sitio de unión al ribosoma obtenida a partir del RBSfinder (Suzek *et al.*, 2001), alineaciones con ORF similares de otros organismos y el análisis del contenido G+C.

Ejemplo 4- Identificación de genes únicos en el genoma de *Bifidobacterium longum infantis* 35624

Se llevó a cabo la asignación de la función de proteína a regiones de codificación previstas del genoma de *Bifidobacterium longum* biotipo infantil cepa 35624 usando el software y la inspección manual. Las clasificaciones funcionales primarias de los productos génicos del *Bifidobacterium longum* biotipo infantil cepa 35624 se realizaron de acuerdo con las reglas de Riley (Riley, 1998a; Riley, 1993). La asignación COG se llevó a cabo usando XUGNITOR (Tatusov,). Se usó HMMER (Eddy,.) para asignar la clasificación PFAM (Bateman *et al.*, 2002) a las proteínas previstas. Se usó TMHMM (Krogh *et al.*, 2001) para predecir las secuencias transmembrana, y se usó SignalP (Bendtsen *et al.*, 2004) para la predicción de los péptidos de señalización. Se detectaron genes de ARN ribosómico sobre la base de las búsquedas de BLASTN y se anotaron manualmente. Se identificaron genes mediante transferencia de ARN utilizando tRNAscan-SE (Lowe y Eddy, 1997). Se identificaron diversos ARN codificantes utilizando la base de datos Rfam

(Griffiths-Jones *et al.*, 2005) que utiliza el paquete de software INFERNAL (Eddy, 2002). Se identificaron elementos de inserción de secuencias Repeatfinder (Volfovsky *et al.*, 2001), Reputer (Kurtz & Schleiermacher, 1999) y BLAST (Altschul *et al.*, 1990) y se anotaron manualmente. Se asignaron familias IS utilizando ISFinder (<http://www-is.biotoul.fr/is.html>). Se identificaron enzimas activas frente a hidratos de carbono basándose en la similitud con las entradas de bases de datos de enzimas activas frente a hidratos de carbono (CAZY) (Coutinho & Henrissat, 1999), y COG y se anotaron las clases PFAM con la actividad de la enzima frente a hidratos de carbono. Se llevó a cabo la clasificación de transportadores de acuerdo con el esquema TC-DB (Busch y Saier, 2002).

5

10

Los inventores identificaron una región desde los números de bases 44824 a 472245 (inclusive) de la SEC ID N.º 1 que los inventores designaron como región 1 de exopolisacáridos (EPS) (SEC ID N.º 2). La región 1 de EPS codifica los siguientes genes:

Tabla 2 – Marcos de lectura abiertos de la región 1 de EPS del genoma de UCC 35624

ID de gen	Hebra	Descripción	Secuencia de ADN	Secuencia de proteína
BI00778	+	glicosil transferasa CpsE	SEC ID N.º 93	SEC ID N.º 133
BI00779	+	COG0840: proteína de quimiotaxis aceptora de metilo	SEC ID N.º 94	SEC ID N.º 134
BI00780	+	posible tirosina quinasa análoga a Etk implicada en la biosíntesis de Eps	SEC ID N.º 95	SEC ID N.º 135
BI00781	+	glicosilo transferasa teórica, familia de la proteína del grupo 1	SEC ID N.º 96	SEC ID N.º 136
BI00782	+	posible proteína glicosiltransferasa	SEC ID N.º 97	SEC ID N.º 137
BI00783	+	familia de epimerasa/deshidratasa dependiente de NAD	SEC ID N.º 98	SEC ID N.º 138
BI00784	+	UDP-glucosa 6-deshidrogenasa	SEC ID N.º 99	SEC ID N.º 139
BI00785	+	glicosilo transferasa teórica, familia de la proteína del grupo 1	SEC ID N.º 100	SEC ID N.º 140
BI00786	+	Eps111 teórica	SEC ID N.º 101	SEC ID N.º 141
BI00787	+	transferasa hexapeptidasa bacteriana teórica (tres repeticiones)	SEC ID N.º 102	SEC ID N.º 142
BI00788	+	proteína de síntesis del polisacárido capsular, teórica	SEC ID N.º 103	SEC ID N.º 143
BI00789	+	proteína teórica	SEC ID N.º 104	SEC ID N.º 144
BI00790	+	Eps9K	SEC ID N.º 105	SEC ID N.º 145
BI00791	+	proteína de la biosíntesis de polisacáridos, teórica	SEC ID N.º 106	SEC ID N.º 146
BI00792	+	transferasa hexapeptidasa bacteriana teórica (tres repeticiones)	SEC ID N.º 107	SEC ID N.º 147
BI00793	-	familia de epimerasa/deshidratasa dependiente de NAD, posible	SEC ID N.º 108	SEC ID N.º 148
BI00794	-	transposasa, degenerada	SEC ID N.º 109	SEC ID N.º 149
BI00795	-	COG2963 teórica: Transposasa y derivados inactivados	SEC ID N.º 110	SEC ID N.º 150
BI00796	+	dTDP-glucosa 4,6-deshidratasa	SEC ID N.º 111	SEC ID N.º 151
BI00797	+	dTDP-4-deshidroramnososa 3,5-epimerasa	SEC ID N.º 112	SEC ID N.º 152
BI00798	+	glucosa-1-fosfato timidilil transferasa	SEC ID N.º 113	SEC ID N.º 153

15

Los inventores han identificado también una región desde los números de base 2071426 a 2097099 (inclusive) de la SEC ID N.º 1 que los inventores han designado región 2 de EPS (SEC ID N.º 3). La región 2 de EPS codifica los siguientes genes:

20

Tabla 3 – Marcos de lectura abiertos de la región 2 de EPS del genoma de UCC 35624

ID de gen	Hebra	Descripción	Secuencia de ADN	Secuencia de proteína
BI00319	+	dTDP-glucosa 4,6-deshidratasa	SEC ID N.º 114	SEC ID N.º 154
BI00320	+	proteína teórica conservada	SEC ID N.º 115	SEC ID N.º 155
BI00321	+	proteína teórica conservada	SEC ID N.º 116	SEC ID N.º 156
BI00423t	+	presunta transposasa conservada	SEC ID N.º 117	SEC ID N.º 157
BI00322	-	IS1533, OrfB	SEC ID N.º 118	SEC ID N.º 158
BI00323	-	transposasa (25) BH3998 [importado], posible	SEC ID N.º 119	SEC ID N.º 159
BI00324	-	glicosiltransferasa, posible	SEC ID N.º 120	SEC ID N.º 160

BI00325	-	9-O-acetilesterasa específica de ácido siálico conservado	SEC ID N.º 121	SEC ID N.º 161
BI00326	+	familia de la acilo transferasa teórica	SEC ID N.º 122	SEC ID N.º 162
BI00327	-	proteína de membrana teórica conservada con función desconocida	SEC ID N.º 123	SEC ID N.º 163
BI00328	-	familia 8 de la glicosil transferasa teórica	SEC ID N.º 124	SEC ID N.º 164
BI00329	-	glicosilo transferasa teórica, familia de la proteína del grupo 2	SEC ID N.º 125	SEC ID N.º 165
BI00330	-	transportador ABC de polisacárido, proteína de unión a ATP	SEC ID N.º 126	SEC ID N.º 166
BI00331	-	transportador ABC de polisacárido, proteína permeasa, posible	SEC ID N.º 127	SEC ID N.º 167
BI00332	+	familia 8 de la glicosil transferasa teórica	SEC ID N.º 128	SEC ID N.º 168
BI00333	-	UDP-glucosa 6-deshidrogenasa	SEC ID N.º 129	SEC ID N.º 169
BI00334	+	familia de epimerasa/deshidratasa dependiente de NAD teórica	SEC ID N.º 130	SEC ID N.º 170
BI00335	-	proteína de membrana, posible	SEC ID N.º 131	SEC ID N.º 171
BI00336	-	proteína teórica conservada	SEC ID N.º 132	SEC ID N.º 172

Ejemplo 5 – Aislamiento y cribado de cepa bifidobacteriana productora de EPS procedente de muestras fecales

Preparación de la muestra fecal

5 Los sujetos recogieron las muestras fecales mediante un sistema de recogida de precisión para especímenes conveniente. Las muestras recogidas se almacenaron frías en un envase frío antes del procesamiento de la muestra. Solamente se usaron en las evaluaciones muestras que tenían menos de veinticuatro horas.

10 Una muestra de 10,0 g de material fecal mezclado se introdujo en una bolsa de plástico stomaching que contenía 90 ml de suero salino. La suspensión se introdujo en una bolsa stomaching durante 2 minutos. La suspensión se filtró a través de una gasa situada dentro de un embudo desechable. Tras la filtración, 45 ml del homogenado fecal filtrado se transfirieron a un tubo de centrifuga desechable de 50 ml. Esta suspensión fecal se usó adicionalmente para la extracción del ADN o para el aislamiento bacteriano.

15 *Cribado de muestras fecales utilizando tres ensayos de la PCR en tiempo real.*

20 **Preparación del ADN de la muestra fecal.** Una alícuota de 2,0 ml del homogenado fecal se aglomeró usando una microcentrifuga. Los aglomerados se resuspendieron en 20 mg/ml de lisozima, durante 2 horas a 37 °C. Se extrajo el ADN utilizando un QIAamp DNA Stool Mini Kit (Qiagen). La concentración de ADN se midió mediante el ensayo Pico Green (Molecular Probes). Una vez que se midió la concentración de ADN, el ADN se almacenó a 4 °C.

25 **Reacciones de la PCR en tiempo real TaqMan.** Las muestras de ensayo se diluyeron a una concentración de ADN de 2 ng/ul de manera que 5 µl contenían un total de 10 ng de ADN. Las muestras se evaluaron en un total de tres ensayos separados.

Se preparó la siguiente mezcla de reacción:

Agua	15,75 µl	
10 µM de cebador directo	1,5 µl	(300 nM de concentración final)
10 µM de cebador inverso	1,5 µl	(300 nM de concentración final)
10 µM de sonda TaqMan	1 µl	(200 nM de concentración final)
BSA (20 mg/ml)	0,25 µl	(0,1 ug/ml de concentración final)
TaqMan Universal Master Mix	25 µl	

30 Se preparó una buena cantidad de mezcla para las numerosas muestras que se van a evaluar. Se dispensó una alícuota de 45 µl en cada pocillo de una placa de microvaloración de 96 pocillos y, a continuación, se añadieron 5 µl de ADN a cada pocillo. La placa se hizo girar un corto periodo de tiempo, y se introdujo en el termociclador (ABI 7900 HT). Se utilizó el protocolo de termociclación TaqMan normalizado.

35 **Programa RT-PCR TaqMan.** El protocolo de termociclación de la PCR cuantitativa TaqMan es el siguiente:

Etapa 1: 95 °C durante 10 minutos (para activar la polimerasa AmpliTaq Gold)

Etapa 2: 95 °C durante 15 segundos (la etapa de desnaturalización)

40

Etapa 3: 60 °C durante 60 segundos (la etapa de cebado/polimerización)

Se repitieron las etapas 2 y 3 40 veces. Se recogieron los datos de la fluorescencia en la etapa 3.

- 5 **Cebadores y sondas de los tres ensayos de la RT-PCR TaqMan.** Las muestras de ADN fecales se cribaron usando un ensayo específico de genes EPS y dos ensayos específicos de genes desconocidos de *B. infantis* 35624 (genes desconocidos UNK1 y UNK2). En la Tabla 4 siguiente se muestran los genes específicos utilizados y sus conjuntos de cebadores TaqMan.

10 **Tabla 4 – Conjunto de cebadores de UCC 35624 para la PCR TaqMan**

Gen diana	Nombre	Secuencia 5'-3'	Comienzo del genoma	Final del genoma	Etiqueta de sonda TaqMan
BI01615 (UNK-1)	UNK1-F1	CCATGAGCGGTTTCACGAA (SEC ID N.º 4)	1451446	1451428	5' 6-FAM
	UNK1-R1	TTGGACGGTGCCTGTGATTA (SEC ID N.º 5)	1451393	1451412	3' NFQ-
	UNK1-MGB1	CGGGCAATCAAC (SEC ID N.º 6)	1451426	1451415	MG
BI024201 (UNK-2)	UNK2-F1	ACTTGACGTACCGTTTTGAGATTTT (SEC ID N.º 7)	1656479	1656503	5' 6-FAM
	UNK2-R1	CTAAGCATGGCAAGGCTGATAGT (SEC ID N.º 8)	1656562	1656540	3' NFQ-
	UNK2-MGB1	TGGGACCAACACGC (SEC ID N.º 9)	1656525	1656538	MGB
BI00783 (EPS)	EPS-F1	GGGTCCAATAAGAAGGTTCCATATT (SEC ID N.º 10)	456491	456515	5' 6-FAM
	EPS-R1	GCATGTGCCAACAGCTCATC (SEC ID N.º 11)	456591	456572	3' TAMR
	EPS-TAMRA	CGGATGACAAGGTAGATAATCCAGTGAGCCTATAC (SEC ID N.º 12)	456519	456553	

- Las muestras fecales que mostraron una alta concentración de ADN en el ensayo específico de genes de *B. infantis* 35624 EPS, pero reacciones negativas utilizando los ensayos específicos de genes desconocidos de *B. infantis* 35624 se utilizaron adicionalmente para el aislamiento de potenciales bacterias productoras de EPS.

Ejemplo 6 - Aislamiento y caracterización de muestras fecales de *BL1207*.

- Se transfirió un mililitro de suspensión bacteriana (véase el Ejemplo 5 anterior) a 9,0 ml de solución salina tamponada con fosfato estéril que constituyó la dilución 10^{-1} . Un mililitro de esta dilución 10^{-1} se transfirió a 9,0 ml de solución salina tamponada con fosfato estéril que fue la dilución 10^{-2} . Este proceso se continuó hasta que se preparó la dilución 10^{-10} . A continuación se sembraron 0,1 ml de cada dilución sobre las superficies de placas tipo Reinforced Clostridial Agar (RCA) (BD o equivalente) y placas de agar Lactobacillus Man-Rogosa Sharpe (MRSA) (BD o equivalente). Las placas se incubaron en condiciones anaerobias (cámara anaerobia COY) a $33 \text{ °C} \pm 2 \text{ °C}$ durante 48-72 horas.

- Tras la incubación, se repicaron colonias individuales (un total de aproximadamente 100 colonias) a partir de placas de RCA y MRSA y se extendieron adicionalmente sobre placas nuevas para purificar los aislados. Las placas con extensiones de colonias se incubaron en condiciones anaerobias (cámara anaerobia COY) a $33 \text{ °C} \pm 2 \text{ °C}$ durante 48 a 72 horas. Tras la incubación, las colonias puras observadas sobre las placas se sometieron a continuación a extracción del ADN.

Cribado de aislados fecales utilizando tres ensayos de la PCR en tiempo real TaqMan

- Se extrajo el ADN bacteriano utilizando el reactivo y protocolo Ultra Sample Preparation de Preman™ (Applied Biosystems). Se analizó adicionalmente el ADN utilizando los ensayos de la RT-PCR TaqMan (ensayo específico de genes EPS [EPS-1] y dos ensayos específicos de genes desconocidos de *B. infantis* 35624 [UNK1 y UNK2] como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 5. Solamente un aislado mostró un ensayo positivo específico para genes EPS de *B. infantis* 35624, pero tuvo un resultado negativo en el ensayo específico de genes desconocidos de *B. infantis* 35624. Este aislado se identificó adicionalmente utilizando la secuenciación del ADN de 16S.

Identificación de la potencial cepa productora de EPS por la secuenciación del ADN de 16S.

El ARNr del fragmento génico 16S se amplificó y secuenció utilizando el kit ABI Full Gene PCR (Applied Biosystems, Foster City, CA).

(1). Amplificación génica del ARNr de 16S:

Se llevó a cabo la amplificación de la PCR en un ciclador térmico GeneAmp PCR System 9700 con el siguiente programa:

Retención inicial: 95 °C durante 10 minutos
30 ciclos: 95 °C durante 30 segundos (desnaturalización)

Extensión final: 60 °C durante 30 segundos (hibridación)
72 °C durante 45 segundos (extensión)
72 °C durante 10 minutos

(2). Secuenciación génica del ARNr de 16S:

Se llevó a cabo adicionalmente la secuenciación en el ciclador térmico utilizando el siguiente programa:

5 25 Ciclos: 96 °C durante 10 segundos (desnaturalización)
50 °C durante 5 segundos (hibridación)
60 °C durante 4 minutos (Extensión)
Etapa final Mantener a 4 °C

Se purificó adicionalmente el producto de la secuenciación mediante PCR utilizando el kit de centrifugación DyeEX™ 2.0 y se secuenció utilizando el 3130 xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA).

10 (3) Análisis de datos de la secuencia:

Se llevó a cabo la comparación de las secuencias consenso con las secuencias del GenBank utilizando Basic Local Alignment Search Tool (BLAST). La búsqueda en el GenBank indicó que la cepa positiva de *B. infantis* 35624 es específicamente positiva para genes EPS, pero la cepa negativa específica de genes desconocidos de *B. infantis* 35624 es *Bifidobacterium longum*. Esta cepa se designó como BL1207.

Ejemplo 7 - Aislamiento y cribado de cepas de Bifidobacterium longum que expresan EPS

Aislamiento de cepas bacterianas

20 Se aislaron bacterias de tejido de intestino y/o muestras fecales utilizando la metodología descrita en el Ejemplo 1 anterior. En particular, la cepa de *Bifidobacterium longum* AH121a se aisló de tejido de intestino de felino y la cepa de *Bifidobacterium longum* AH1714 se aisló de tejido de biopsia colónica procedente de sujetos humanos sanos.

25 *Cribado de agrupación génica de EPS*

Se cribaron las cepas bacterianas para determinar la presencia de genes de la agrupación 1 de EPS (Tabla 2 anterior) y la agrupación 2 de EPS (Tabla 3 anterior) utilizando los cebadores relacionados en las Tablas 5 y 6 siguientes. De forma breve, se utilizó la siguiente metodología para el cribado génico de la agrupación de PCR EPS:

30 10 ml de medio de caldo Rogosa modificado (+ 0,05% de cisteína) se inoculó asépticamente con una colonia en crecimiento reciente de la cepa bacteriana y se incubó anaerobiamente a 37 °C hasta que se volvió turbia (de aproximadamente 16 a aproximadamente 24 horas). Se centrifugaron los cultivos del caldo y se aisló el ADN procedente del aglomerado resultante utilizando un procedimiento de extracción Sigma™. Se usó una nanogota para discernir la concentración de ADN en la muestra y las muestras se diluyeron utilizando DEPC acuoso a una concentración final de 50 ng/μl de ADN por muestra. Las muestras del molde de ADN se utilizaron en reacciones individuales de la PCR con los conjuntos de cebadores relacionados en las Tablas 5 y 6 siguientes con las siguientes condiciones:

Etapa	Temp (°C)	Tiempo (s)	
1	95	240	
2	95	45	
3	60	45	
4	72	45	etapas de repetición 2 a 4, 25 veces
5	4	mantenimiento	

40 Los cebadores se designaron específicamente para amplificar un producto de la PCR de aproximadamente 500 pares de bases para los 40 genes de las agrupaciones 1 y 2 de EPS. Los productos de la PCR se visualizaron siguiendo la electroforesis en gel de agarosa con una escalera de ADN adecuada para el dimensionamiento de referencia. La presencia (SI) o la ausencia (NO) de un producto de la PCR de 500 pb se indica en las Tablas 7 y 8 siguientes.

45 **Tabla 5 – Cebadores para el cribado de cepas bacterianas para determinar la presencia de genes de la agrupación 1 de EPS**

ID de gen	Nombre del cebador	LRFR	Secuencia	SEC ID N.º
BI00778	1.01	L	tat gtt gcc ggc att tat ca	SEC ID N.º 13
BI00778	1.01	R	tgc gcg ttc atg tca ata at	SEC ID N.º 14
BI00779	1.02	L	ggc gta gca agt tca agg ag	SEC ID N.º 15

ES 2 566 496 T3

BI00779	1.02	R	aat aac cgc tgc agg aac ac	SEC ID N.º 16
BI00780	1.03	L	gtg cag gac ggt aat gga gt	SEC ID N.º 17
BI00780	1.03	R	gct tcg ggt ctg gat cat ta	SEC ID N.º 18
BI00781	1.04	L	tgc tga caa gtg gag tct gg	SEC ID N.º 19
BI00781	1.04	R	cca cgt cta cga gca act ca	SEC ID N.º 20
BI00782	1.05	L	gaa agc gaa gag tgg tct gg	SEC ID N.º 21
BI00782	1.05	R	ccg gct gat ttg atg aga tt	SEC ID N.º 22
BI00783	1.06	L	tgc cgc tgt act ggt cac	SEC ID N.º 23
BI00783	1.06	R	gca tgt gcc aac agc tca	SEC ID N.º 24
BI00784	1.07	L	cca aca cgt atc tgg cac tg	SEC ID N.º 25
BI00784	1.07	R	tcg gag cca aag aag gta ga	SEC ID N.º 26
BI00785	1.08	L	ata ccg cgt atg ctt tgg ac	SEC ID N.º 27
BI00785	1.08	R	aaa cgg taa cca ctc gct tg	SEC ID N.º 28
BI00786	1.09	L	atg gga tcg atg cat gaa at	SEC ID N.º 29
BI00786	1.09	R	ttc tcg gca ata aac cgt tc	SEC ID N.º 30
BI00787	1.10	L	cca gcg gtt att tcg ttg tt	SEC ID N.º 31
BI00787	1.10	R	ggt ggc atg atc ctt atg ct	SEC ID N.º 32
BI00788	1.11	L	gct atc ttc acc gca ttg gt	SEC ID N.º 33
BI00788	1.11	R	cca gtc agg gaa ggt cac at	SEC ID N.º 34
BI00789	1.12	L	tga aat aca cgc aac ccg ta	SEC ID N.º 35
BI00789	1.12	R	aatgcgtcaaaaccgataacc	SEC ID N.º 36
BI00790	1.13	L	gga aag caa tga gga agc tg	SEC ID N.º 37
BI00790	1.13	R	gat ttg atg caa agc aag ca	SEC ID N.º 38
BI00791	1.14	L	gtg agt acc gtt tcc gca at	SEC ID N.º 39
BI00791	1.14	R	ttc ctt ggt tcc cgt gat ag	SEC ID N.º 40
BI00792	1.15	L	gct ggg att ttg gaa gtg aa	SEC ID N.º 41
BI00792	1.15	R	tgt tac ccc cgg cat aat aa	SEC ID N.º 42
BI00793	1.16	L	acc ggt aac gtt cag att gc	SEC ID N.º 43
BI00793	1.16	R	gca ata ccg cct tga cct ta	SEC ID N.º 44
BI00794	1.17	L	ttg tac cac cac acg tac cg	SEC ID N.º 45
BI00794	1.17	R	cgc gag ttc aat ggc tat g	SEC ID N.º 46
BI00795	1.18	L	aca tcg acc tcc atc tcc ag	SEC ID N.º 47
BI00795	1.18	R	ata cgt aac agc ggc tcc ac	SEC ID N.º 48
BI00796	1.19	L	aag tac gat gtg cgc tac ca	SEC ID N.º 49
BI00796	1.19	R	cat cac ggt cag gat gtc ac	SEC ID N.º 50
BI00797	1.20	L	cga ata cac gga cat caa cg	SEC ID N.º 51
BI00797	1.20	R	gag aat cga gca gct gga ac	SEC ID N.º 52
BI00798	1.21	L	tgg gag agg agt tca tcg ac	SEC ID N.º 53
BI00798	1.21	R	gta tcc agc cat cgc taa cc	SEC ID N.º 54

Tabla 6 – Cebadores para el cribado de cepas bacterianas para determinar la presencia de genes de la agrupación 2 de EPS

ID de gen	Nombre del cebador	LRFR	Secuencia	SEC ID N.º
BI00319	2.01	L	acg gac tca aaa cca cca tc	SEC ID N.º 55
BI00319	2.01	R	acc ctg ctt ccg gta ctt tt	SEC ID N.º 56
BI00320	2.02	L	gcc tac gca aga cct tat gc	SEC ID N.º 57
BI00320	2.02	R	cgt tat acg cgt gct tga ga	SEC ID N.º 58
BI00321	2.03	L	tgg aac gca ata ttc aac ga	SEC ID N.º 59
BI00321	2.03	R	cca agt atg gct cca cga at	SEC ID N.º 60
BI00423t	2.04	L	acg cct gtc tat ggt tgg aa	SEC ID N.º 61
BI00423t	2.04	R	cgg tag gac tcg ttc tcg tc	SEC ID N.º 62
BI00322	2.05	L	tcg agg ttc gag gtg aag at	SEC ID N.º 63
BI00322	2.05	R	cct gtt cga gaa gga gaa cg	SEC ID N.º 64
BI00323	2.06	L	atg gaa gca tgt ggt cct tc	SEC ID N.º 65

ES 2 566 496 T3

BI00323	2.06	R	att tcc tgg tgg tgt cgt tc	SEC ID N.º 66
BI00324	2.07	L	atg gcg aaa ctg ttg gac tc	SEC ID N.º 67
BI00324	2.07	R	gct acc gtg cct tct cat tc	SEC ID N.º 68
BI00325	2.08	L	gcc gaa tcg ctt ttg aaa ta	SEC ID N.º 69
BI00325	2.08	R	aaa tcc tca tcg ggg aaa ac	SEC ID N.º 70
BI00326	2.09	L	gtt tat ttt cgc cgt gcc ta	SEC ID N.º 71
BI00326	2.09	R	aat tcc aat ggc ttt tgc tg	SEC ID N.º 72
BI00327	2.10	L	atg tgc gaa tcc gac ata ca	SEC ID N.º 73
BI00327	2.10	R	tgc tta tct cgt ccc cat tc	SEC ID N.º 74
BI00328	2.11	L	gca aaa tgc ttg gct tct tc	SEC ID N.º 75
BI00328	2.11	R	ctg gat tcc gat gat gct tt	SEC ID N.º 76
BI00329	2.12	L	ctg cac gta tcg gga ttt tt	SEC ID N.º 77
BI00329	2.12	R	ctc ggc aga gga cag gat ag	SEC ID N.º 78
BI00330	2.13	L	gat cat cga cac gca atg ac	SEC ID N.º 79
BI00330	2.13	R	taa ggc cat cct cat caa gg	SEC ID N.º 80
BI00331	2.14	L	tct ggg gaa agc agg tta tg	SEC ID N.º 81
BI00331	2.14	R	ctg tgc ggt acc tgt ttg tg	SEC ID N.º 82
BI00332	2.15	L	aat tac gtc ccg atg ctc ac	SEC ID N.º 83
BI00332	2.15	R	caa tac acc ggc ttg gaa gt	SEC ID N.º 84
BI00333	2.16	L	tgt aga cct tgt cgc tca cg	SEC ID N.º 85
BI00333	2.16	R	gca tcg gtg acg gct ata at	SEC ID N.º 86
BI00334	2.17	L	gtg ctc gac aag ctg acg ta	SEC ID N.º 87
BI00334	2.17	R	gtg ttc cgc ata cca atc g	SEC ID N.º 88
BI00335	2.18	L	ggc gag tgc acc aaa taa at	SEC ID N.º 89
BI00335	2.18	R	cga ttc cgt cta ttg gtt cg	SEC ID N.º 90
BI00336	2.19	L	ata agt ccg gtg gca atc ag	SEC ID N.º 91
BI00336	2.19	R	caa tgg atg ata cgg tgc tg	SEC ID N.º 92

Tabla 7 – Resultados del cribado de genes de la agrupación 1 de EPS

ID de gen	Conjunto de cebadores	B. longum 35624	B. longum 1207	B. longum AH121A	B. longum 1714
BI00778	1.01	SÍ	SÍ	NO	SÍ
BI00779	1.02	SÍ	SÍ	NO	SÍ
BI00780	1.03	SÍ	SÍ	NO	SÍ
BI00781	1.04	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
BI00782	1.05	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
BI00783	1.06	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
BI00784	1.07	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
BI00785	1.08	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
BI00786	1.09	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
BI00787	1.10	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
BI00788	1.11	SÍ	SÍ	SÍ	NO
BI00789	1.12	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
BI00790	1.13	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
BI00791	1.14	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
BI00792	1.15	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
BI00793	1.16	SÍ	SÍ	NO	SÍ
BI00794	1.17	SÍ	SÍ	NO	SÍ
BI00795	1.18	SÍ	SÍ	NO	SÍ
BI00796	1.19	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
BI00797	1.20	SÍ	NO	NO	NO
BI00798	1.21	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ

En la que SÍ indica la presencia y NO indica la ausencia de un producto de la PCR de 500 pb.

Tabla 8 – Resultados del cribado de genes de la agrupación 1 de EPS

ID de gen	Conjunto de cebadores	B. longum 35624	B. longum 1207	B. longum AH121A	B. longum 1714
BI00319	2.01	SÍ	NO	NO	NO
BI00320	2.02	SÍ	NO	NO	NO
BI00321	2.03	SÍ	NO	NO	NO
BI00423t	2.04	SÍ	NO	NO	NO
BI00322	2.05	SÍ	NO	NO	NO
BI00323	2.06	SÍ	NO	NO	NO
BI00324	2.07	SÍ	NO	NO	NO
BI00325	2.08	SÍ	NO	NO	NO
BI00326	2.09	SÍ	NO	NO	NO
BI00327	2.10	SÍ	NO	NO	NO
BI00328	2.11	SÍ	NO	NO	NO
BI00329	2.12	SÍ	NO	NO	NO
BI00330	2.13	SÍ	NO	NO	NO
BI00331	2.14	SÍ	NO	NO	NO
BI00332	2.15	SÍ	NO	NO	NO
BI00333	2.16	SÍ	NO	NO	NO
BI00334	2.17	SÍ	NO	NO	NO
BI00335	2.18	SÍ	SÍ	NO	SÍ
BI00336	2.19	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ

En la que SÍ indica la presencia y NO indica la ausencia de un producto de la PCR de 500 pb.

5 Cribado en agar rojo Congo

Se usó un cribado en agar rojo Congo para seleccionar fenotípicamente las cepas bacterianas que expresan EPS. En resumen, 10 ml de medio de caldo Rogosa modificado (+ 0,05% de cisteína) se inoculó asépticamente con una colonia en crecimiento reciente de la cepa bacteriana y se incubó anaerobiamente a 37 °C hasta que se volvió turbia (de aproximadamente 16 a aproximadamente 24 horas). Los cultivos del caldo se extendieron asépticamente sobre placas de agar rojo Congo y se incubaron de forma anaerobia a 37 °C durante 48 horas. Se cree que el EPS producido como subproducto del crecimiento y/o el metabolismo de determinadas cepas evita la captación de la tinción rojo Congo dando como resultado una morfología de colonia de color crema/blanco. Las cepas que producen menos EPS capturan la tinción rojo Congo fácilmente, dando como resultado una morfología de colonia de color rosa/rojo. Las cepas que no producen EPS se tiñen de color rojo y tienen un aspecto casi transparente en el fondo de agar rojo.

En referencia a las Figs. 6 a 12, se observaron las siguientes morfologías de colonias:

Tabla 9 – Morfologías de colonias a partir del cribado del agar rojo Congo

<u>Cepas bacterianas</u>	<u>Morfología de colonias</u>
B. longum 35624 (Fig. 6)	Colonias blancas brillantes, mucoides, convexas
B. longum AH121A (Fig. 7)	Colonias blancas brillantes, mucoides, convexas
B. longum AH1714 (Fig. 8)	Colonias blancas brillantes, mucoides, convexas
B. longum AH0119 (Fig. 9)	Colonias de color rosa pálido / blanquecino, mucoides
B. breve UCC2003 (Fig. 10)	Colonias de color rosa pálido / blanquecino, mucoides
L. rhamnosus AH308 (Fig. 11)	Colonias de color rosa pálido / blanquecino, semimucoides, planas
L. salivarius UCC1 (Fig. 12)	Colonias claras /transparentes, no mucoides, planas

Ejemplo 8 - B. infantis 35624 y BL1207 inducen perfiles de citoquinas prácticamente idénticos en PBMC.

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) procedentes de sangre periférica humana reciente utilizando tubos CPT Vacutainer BD (n.º catálogo BD 362761), según las instrucciones del fabricante. Se lavaron las PBMC y se volvieron a suspender en MEM de Dulbecco (n.º de catálogo Gibco 10569-010) más HEPES 25 mM, suero de feto de bovino al 10% (N.º de catálogo de Sigma F4135), y penicilina/estreptomocina al 1% (N.º de catálogo de Sigma P0781). Se sembraron 2×10^5 PBMC (en 200 µl de DMEM) en cada pocillo de una placa de cultivo de 96 pocillos.

Se hicieron crecer las bacterias en medio MRS de Difco y se recogieron justo después de entrar en fase estacionaria. Todas las células se hicieron crecer en condiciones anaerobias a 37 °C. Se trazaron las curvas de

crecimiento (DO vs número de células vivas) para cada condición de crecimiento, y las células lavadas se normalizaron según el número de células antes de la adición a PBMC.

Las bacterias (20 µl en solución salina tamponada con fosfato [PBS]) se añadieron a cada pocillo de PBMC para proporcionar el número total de bacterias como se ha indicado para cada experimento. Se sometieron a ensayo tres cantidades diferentes de bacterias: se añadieron 1,25E+07, 6,25E+06, y 3,13E+06 a pocillos separados de PBMC. Se ejecutó también un control sin bacterias. Todos los ensayos se llevaron a cabo por triplicado. Después de 2 días de incubación a 37 °C, las placas se centrifugaron a 3 N (300 x g), y los sobrenadantes se retiraron y se almacenaron congelados a -80 °C hasta el análisis.

Las citoquinas se evaluaron en los sobrenadantes del cultivo utilizando un kit de ensayo de 96 pocillos de Meso Scale Discovery (Gaithersburg, MD; N.º de catálogo K15008B-1). Se cuantificaron la interleuquina-1 humana (IL-1b), la interleuquina 10 (IL-10), la interleuquina 12p70 (IL12p70), y el factor alfa de necrosis tumoral (TNFα) y se notificaron como picogramos por mililitro. Cada muestra se ensayó por duplicado.

Las Figs. 2 a 5 muestran los resultados de un experimento representativo. Para cada citoquina que se muestra, *B. infantis* 35624 y *BL1207* inducen niveles prácticamente idénticos de citoquinas. Estos niveles son muy diferentes a los niveles inducidos por las otras tres cepas bifidobacterianas que se compararon.

Ejemplo 9 - Bifidobacterias con genes EPS similares y elevada producción de EPS inducen una relación significativamente elevada de IL-10:IL-12 en comparación con cepas que carecen de estos genes.

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) procedentes de sangre periférica humana sana reciente utilizando tubos CPT Vacutainer BD (n.º catálogo BD 362761), según las instrucciones del fabricante. Las PBMC se lavaron y se volvieron a suspender en medio Eagles modificado por Dulbecco- Glutamax™ (Glutamax (sustituto de glutamina) + piruvato + 4,5 g/l glucosa (N.º de catálogo de Gibco 10569-010) suero de feto de bovino al 10% (N.º de catálogo de Sigma F4135), y penicilina/estreptomina al 1% (N.º de catálogo de Sigma P0781). Las PBMC se incubaron (2 x 10⁵ células por pocillo) en placas de 96 pocillos de fondo plano y se añadieron 20 µl de una suspensión bacteriana (a una concentración de 1 x 10⁷ UFC/ml). Las PBMC se incubaron simultáneamente con bacterias durante 48 horas a 37 °C / CO₂ al 5% en una incubadora. Después del periodo de incubación de 2 días, las placas se centrifugaron a 3 N (300 x g), y los sobrenadantes se retiraron y se almacenaron congelados a -80 °C hasta el análisis. Los niveles de interleuquina-10 (IL-10) y los niveles de interleuquina-12p70 (IL-12p70) se cuantificaron en los sobrenadantes del cultivo utilizando un kit de ensayo de 96 pocillo de Meso Scale Discovery (Gaithersburg, MD; n.º de catálogo K15008B-1)

Se prepararon las bacterias para experimentos de cultivos simultáneos en dos formatos. (a) se hicieron crecer bacterias en crecimiento reciente en medio MRS de Difco y se recogieron justo después de entrar en fase estacionaria. Todas las células se hicieron crecer en condiciones anaerobias a 37 °C. (b) Las bacterias se hicieron crecer en condiciones anaerobias a 37 °C en medio MRS de Difco y se recogieron justo después de entrar en fase estacionaria. Se generó un polvo criodesechado a partir de cada una de estas bacterias que se almacenó a -80 °C en viales que se habían distribuido previamente en alícuotas de 100 mg. Inmediatamente antes de su uso, se retiró una alícuota de cada cepa del congelador y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Cada cepa se lavó 3 veces en 10 ml de solución de Ringer seguido por centrifugación. Se usó un vial nuevo en cada ocasión. Se trazaron las curvas de crecimiento (DO vs número de células vivas) para cada condición de crecimiento, y las células lavadas se normalizaron según el número de células antes de la adición a PBMC. Se incluyó también un control sin bacterias en todos los experimentos. Todos los ensayos se llevaron a cabo por triplicado.

Las Bifidobacterias que contenían muchos de los genes EPS presentaron un efecto similar sobre la inducción de IL-10:IL-12, mientras que las cepas bacterianas que no contenían los genes EPS indujeron una relación IL-10:IL-12 significativamente menor (Fig. 13). Los cultivos en crecimiento reciente y criodesechados presentaron un efecto similar, ya que las cepas que contenían genes EPS similares indujeron una relación IL-10:IL-12 más alta que las cepas que no contenían estos genes.

El control de las enfermedades inflamatorias del colon se lleva a cabo a diferentes niveles. Los factores de control incluyen hormonas, prostaglandinas, productos intermedios con oxígeno y nitrógeno reactivo, leucotrienos y citoquinas. Las citoquinas son proteínas biológicamente activas de bajo peso molecular involucradas en la generación y en el control de las respuestas inmunológicas e inflamatorias. Las citoquinas son producidas por diversos tipos de célula, siendo los neutrófilos, los monocitos y los linfocitos las fuentes principales durante las reacciones inflamatorias debido a su mayor número en la zona lesionada.

Existen mecanismos múltiples por los cuales las citoquinas generadas en las zonas de inflamación afectan a la respuesta inflamatoria. La quimotaxis estimula el anidamiento de las células inflamatorias en la zona lesionada, mientras que determinadas citoquinas favorecen la infiltración de las células en el tejido. Las citoquinas liberadas en el tejido lesionado dan lugar a la activación del infiltrado inflamatorio. La mayoría de las citoquinas son pleiotrópicas y expresan múltiples actividades que se solapan desde el punto de vista biológico. Puesto que las respuestas inflamatorias incontroladas pueden ocasionar enfermedades tales como IBD, es razonable suponer que la producción de citoquinas está alterada en los individuos que padecen dichas enfermedades.

La interleuquina-10 (IL-10) es una citoquina antiinflamatoria producida por muchos tipos de células incluyendo monocitos, macrófagos, células dendríticas, mastocitos y linfocitos (en particular linfocitos T reguladores). La IL-10 regula por defecto la expresión de las citoquinas Th1 proinflamatorias, los antígenos MHC de clase II, y las moléculas coestimuladoras en células que expresan antígenos. Potencia también la supervivencia de los linfocitos B, la proliferación, y la producción de anticuerpos. Esta citoquina puede bloquear la actividad de NF- κ B, y está implicada en la regulación de la ruta de señalización JAK-STAT. Los estudios de inactivación genética de murino han demostrado el papel esencial de IL-10 en la inmunorregulación ya que los ratones IL-10KO desarrollan colitis grave. Además, las bacterias que son inductoras potentes de IL-10 han mostrado promover la diferenciación de linfocitos T reguladores *in vivo* contribuyendo de esta manera a la homeostasia inmunológica (O'Mahony et al., AJP 2006; O'Mahony et al., PLoS Pathogens 2008).

La interleuquina-12 (IL-12) es una citoquina proinflamatoria asociada con la polarización de las respuestas de los linfocitos T Th1 efectores y estimula la producción de otras citoquinas Th1 proinflamatorias, tales como interferón gamma (IFN- γ) y factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α) procedentes de los linfocitos T y las células citotóxicas naturales (NK). Los niveles elevados de expresión de IL-12 están asociados con la autoinmunidad. La administración de IL-12 a personas que padecen enfermedades autoinmunes ha mostrado empeorar los síntomas inmunes. Por el contrario, ratones inactivados genéticamente para IL-12 o el tratamiento de ratones con anticuerpos neutralizantes de IL-12 mejoró la enfermedad.

Las cascadas y redes de citoquina controlan la respuesta inflamatoria y no la acción de una citoquina en concreto en un tipo celular en concreto. Los niveles relativos de expresión, o equilibrio, de las dos citoquinas (tales como IL-10 e IL-12) son más informativos que la expresión de una única citoquina. En estos estudios, los inventores estimularon PBMC humanas con una gama de cepas bacterianas diferentes. Todas las cepas indujeron IL-10 y todas las cepas indujeron IL-12. Sin embargo, el examen de la relación de inducción entre IL-10 e IL-12 reveló que algunas cepas bacterianas indujeron una relación mayor (es decir, más IL-10 con menos IL-12) en comparación con otras cepas. Esta es una observación significativa ya que es el equilibrio entre cada una de estas señales opuestas el que determina en última instancia el resultado inmunológico. Se anticipa que una relación alta de IL-10:IL-12 promovería una respuesta antiinflamatoria asociada con actividad inmunoreguladora adecuada mientras que una relación IL-10:IL-12 baja contribuiría a una polarización Th1 de la respuesta inmune. De esta manera, la relación PBMC IL-10:IL-12 es un importante criterio de selección para identificar cepas bacterianas con propiedades inmunoreguladoras.

Las magnitudes y los valores descritos en la presente memoria no deben entenderse como estrictamente limitados a los valores numéricos exactos mencionados. En su lugar, a menos que se especifique lo contrario, está previsto que cada una de dichas magnitudes signifique tanto el valor enunciado como un intervalo funcionalmente equivalente en torno a ese valor. Por ejemplo, una magnitud descrita como "40 mm" significa "aproximadamente 40 mm".

La mención de documentos no debe ser considerada como una aceptación de que forman parte del estado de la técnica anterior con respecto a la presente invención. En el caso de que cualquier significado o definición de un término de este documento entre en conflicto con cualquier significado o definición del mismo término en un documento incorporado como referencia, prevalecerá el significado o definición asignado a dicho término en este documento.

Si bien se han ilustrado y descrito realizaciones particulares de la presente invención, será obvio para los expertos en la técnica que se pueden realizar otros cambios y modificaciones diversos sin abandonar el espíritu y el ámbito de la invención. Por consiguiente, las reivindicaciones siguientes pretenden cubrir todos esos cambios y modificaciones contemplados dentro del ámbito de esta invención.

Referencias bibliográficas

Altschul, S.F., Madden, T.L., Schaffer, A.A., Zhang, J., Zhang, Z., Miller, W., y Lipman, D.J. (1997). Gapped BLAST y PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. *Nucleic Acids Res* 25, 3389-3402.

Altschul S.F., Gish W., Miller W., Myers E.W. y Lipman D.J. (1990) Basic local alignment search tool. *J Mol Biol.* 215: 403-410.

Bateman, A., Birney, E., Cerruti, L., Durbin, R., Eddy, S.R., Griffiths-Jones, S., Howe, K.L., Marshall, M., y Sonnhammer, E.L. (2002). The Pfam protein families database. *Nucleic Acids Res* 30, 276-280.

Bendtsen J.D., Nielsen H., von Heijne G. y Brunak S. (2004) Improved prediction of signal peptides: SignalP 3.0. *J Mol Biol.* 340: 783-795.

Bouhnik Y Survival And Effects Of Bacteria Ingested In Fermented Milk In *Man Lait* 73 (2): 241-247 1993

Busch W, Saier MH The Transporter Classification (TC) system, 2002 *Critical Reviews In Biochemistry And Molecular Biology* 37 (5): 287-337 2002

Chevalier, P. *et al.* (1990) *J. Appl. Bacteriol* 68, 619-624)

- Coutinho & Henrissat, 1999
- Delcher AL, Harmon D, Kasif S, White O, Salzberg SL Improved microbial gene identification with GLIMMER
Nucleic Acids Research 27 (23): 4636-4641 DEC 1 1999
- 5 Eddy, S.R. The HMMER software tools. (<http://hmmer.janelia.org/>). <http://hmmerjaneliaorg/>.
- Eddy SR A memory-efficient dynamic programming algorithm for optimal alignment of a sequence to an RNA
secondary structure BMC BIOINFORMATICS 3: Art. No. 18 2002
- 10 Green, P. The Phred/Phrap/Consed system home page (<http://www.phrap.org>). <http://www.phrap.org>.
- Griffiths-Jones S, Moxon S, Marshall M, Khanna A, Eddy SR, Bateman A Rfam: annotating non-coding RNAs in
complete genomes Nucleic Acids Research 33: D121-D124 Sp. Iss. SI JAN 1 2005
- 15 Krogh A, Larsson B, von Heijne G, Sonnhammer ELL., Predicting transmembrane protein topology with a hidden
Markov model: Application to complete genomes Journal Of Molecular Biology 305 (3): 567-580 JAN 19 2001
- Kurtz S, Schleiermacher C REPuter: fast computation of maximal repeats in complete genomes Bioinformatics 15
20 (5): 426-427 mayo de 1999
- Lowe TM, Eddy SR tRNAscan-SE: A program for improved detection of transfer RNA genes in genomic sequence
Nucleic Acids Research 25 (5): 955-964 1 de marzo de 1997
- 25 Liu M, van Enkevort FH, Siezen RJ, Genome update: lactic acid bacteria genome sequencing is booming
Microbiology 2005, vol 151 pp 3811-3814
- McCarthy et al., 2004
- 30 O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, O'Sullivan GC, Kiely B, Collins JK, Shanahan F, Quigley
EM. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles.
Gastroenterology. Marzo de 2005;128(3):541-51.
- 35 O'Mahony et al., AJP 2006
- O'Mahony et al., PLoS Pathogens 2008
- 40 Riley, 1993
- Riley, 1998a
- Rutherford, K., Parkhill, J., Crook, J., Horsnell, T., Rice, P., Rajandream, M.A., y Barrell, B. (2000). Artemis:
sequence visualization and annotation. Bioinformatics 16, 944-945.
- 45 Salzberg S, Delcher AL, Fasman KH, Henderson J. A decision tree system for finding genes in DNA Journal Of
Computational Biology 5 (4): 667-680 WIN 1998
- 50 Suzek, B.E., Ermolaeva, M.D., Schreiber, M., y Salzberg, S.L. (2001). A probabilistic method for identifying start
codons in bacterial genomes. Bioinformatics 17, 1123-1130.
- Tatusov, R.L., The XUGNITOR software <ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pub/COG/old/util/xugnitor.c>.
- 55 Volfovsky et al., 2001
- Wheeler et al., 2005

REIVINDICACIONES

1. Una cepa aislada de *Bifidobacterium longum* BL1207 (PTA-9608).
- 5 2. Una cepa aislada según la reivindicación 1 en la forma de células viables.
3. Una cepa aislada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en la forma de células no viables.
- 10 4. Una formulación que comprende una cepa aislada de *Bifidobacterium longum* según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 5 6. Una formulación según la reivindicación 4 que comprende un vehículo ingerible.
- 15 7. Una formulación según la reivindicación 5 en donde el vehículo ingerible es un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como una cápsula, comprimido o polvo.
- 20 8. Una formulación según la reivindicación 5 en donde el vehículo ingerible es un producto alimenticio tal como una leche acidificada, yogur, yogur congelado, leche en polvo, leche concentrada, pasta de queso para untar, aderezos o bebidas.
- 25 9. Una composición que comprende una cepa aislada de *Bifidobacterium longum* según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 10. Uso de una cepa de *Bifidobacterium longum* según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como una cepa probiótica.
- 35 11. La cepa aislada y purificada de *Bifidobacterium longum* según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde la cepa está en forma de un caldo bacteriano.
- 40 12. La cepa aislada y purificada de *Bifidobacterium longum* según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde la cepa está en forma de un polvo criodesecado.
- 45 13. La cepa aislada y purificada de *Bifidobacterium longum* según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde la cepa:
 - a) expresa un exopolisacárido; y
 - b) comprende al menos dos secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que comprende de la SEC ID N.º 93 a la SEC ID N.º 113 o las secuencias de ácido nucleico con una homología de secuencia de al menos 85% con la anterior.
14. Una cepa o formulación, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para uso en el control de la enfermedad inflamatoria.

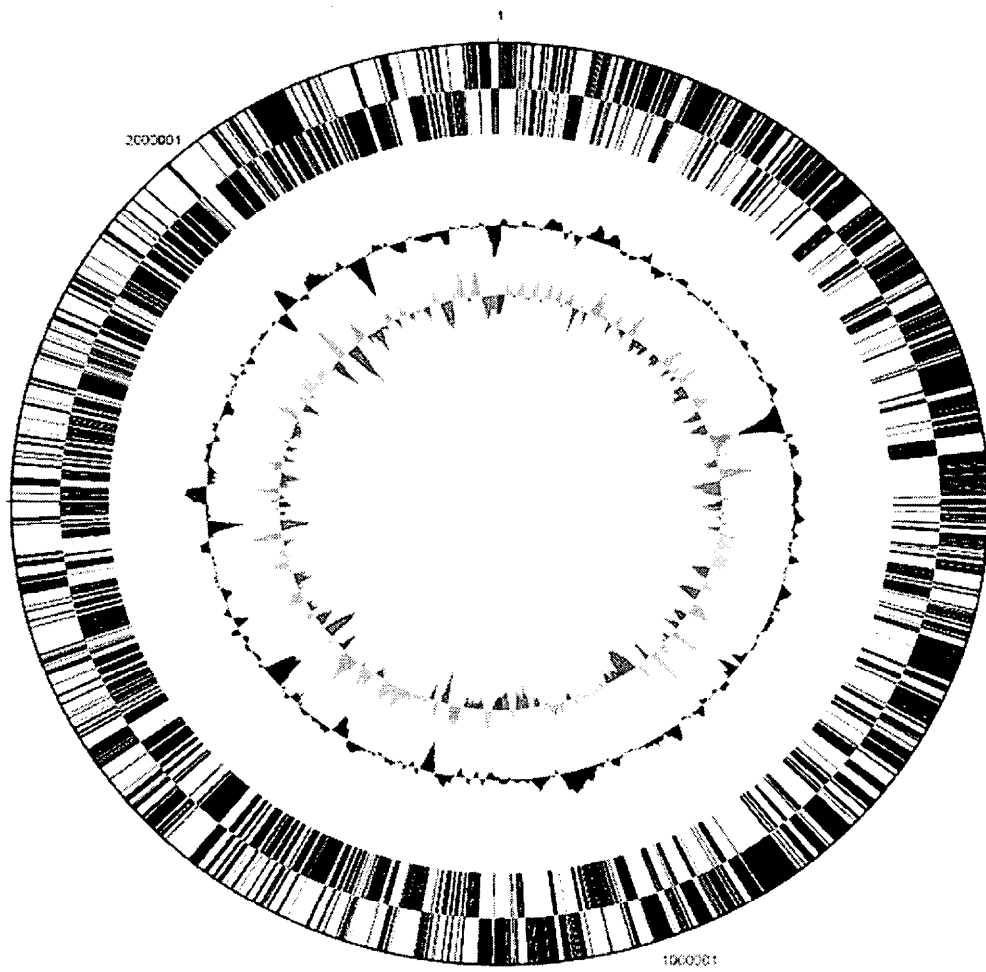


Fig. 1

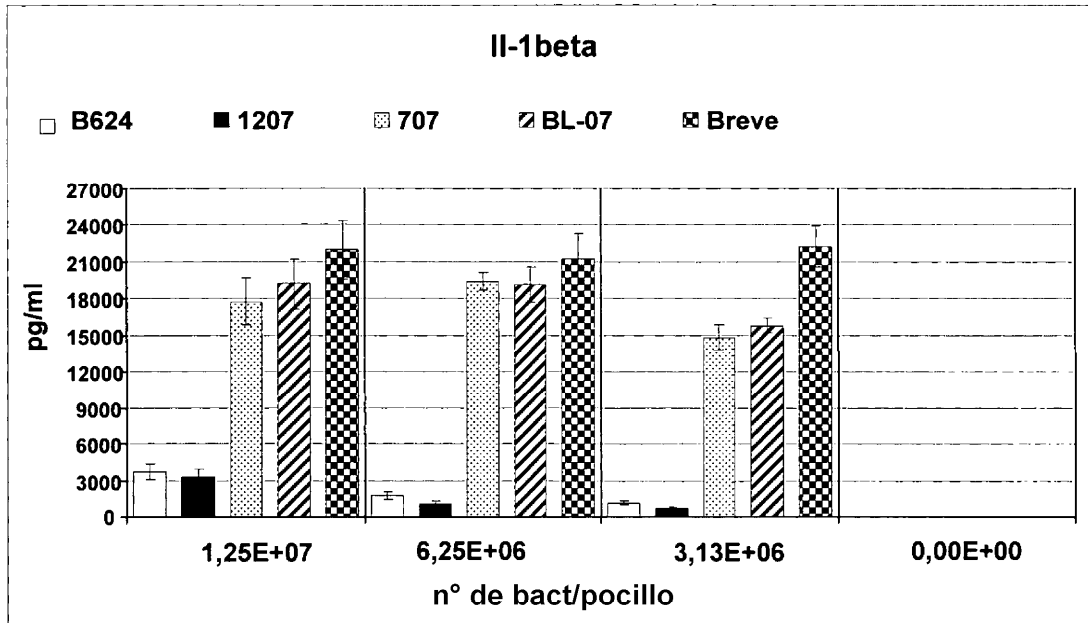


Fig. 2

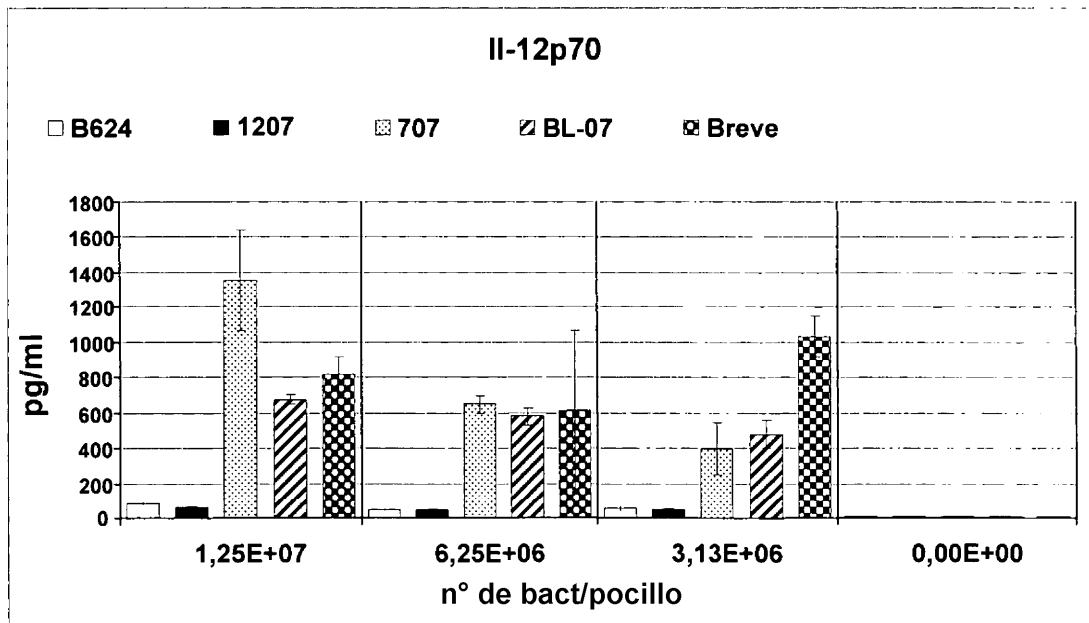


Fig. 3

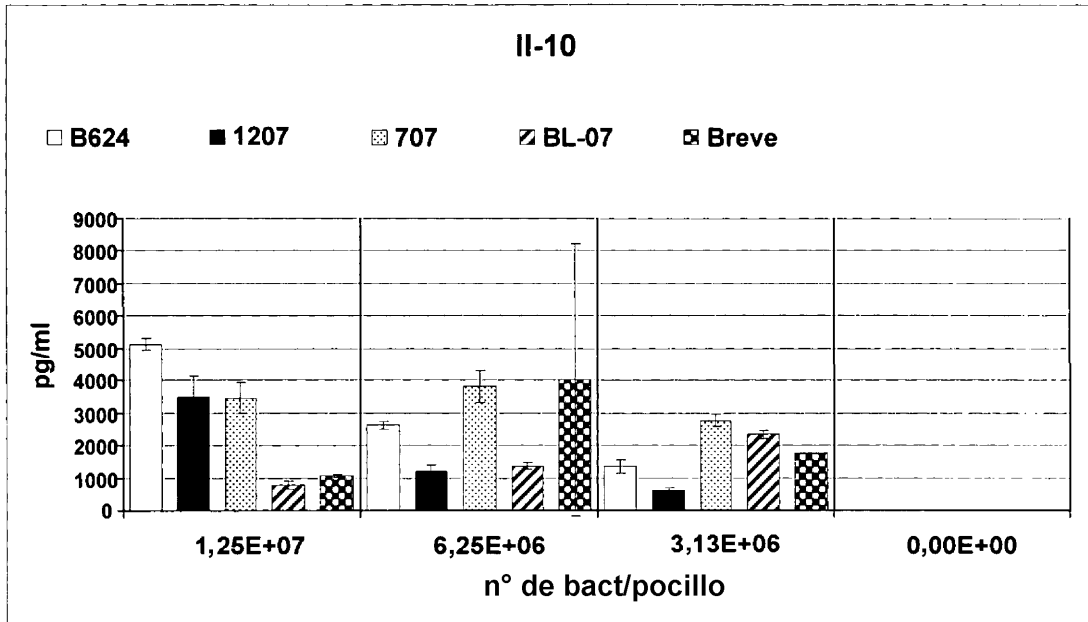


Fig. 4

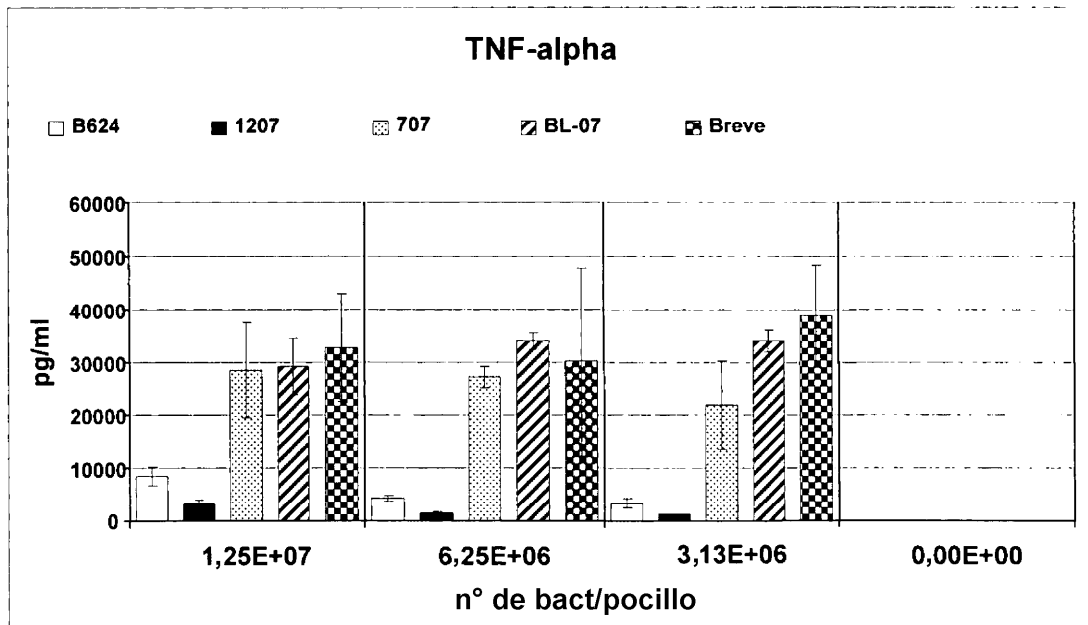


Fig. 5

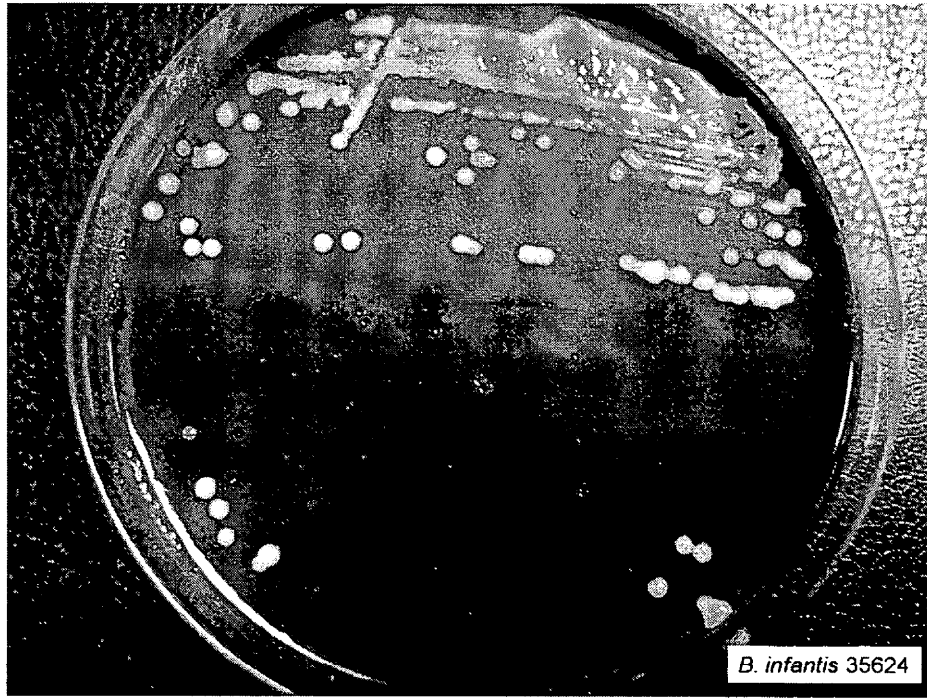


Fig. 6

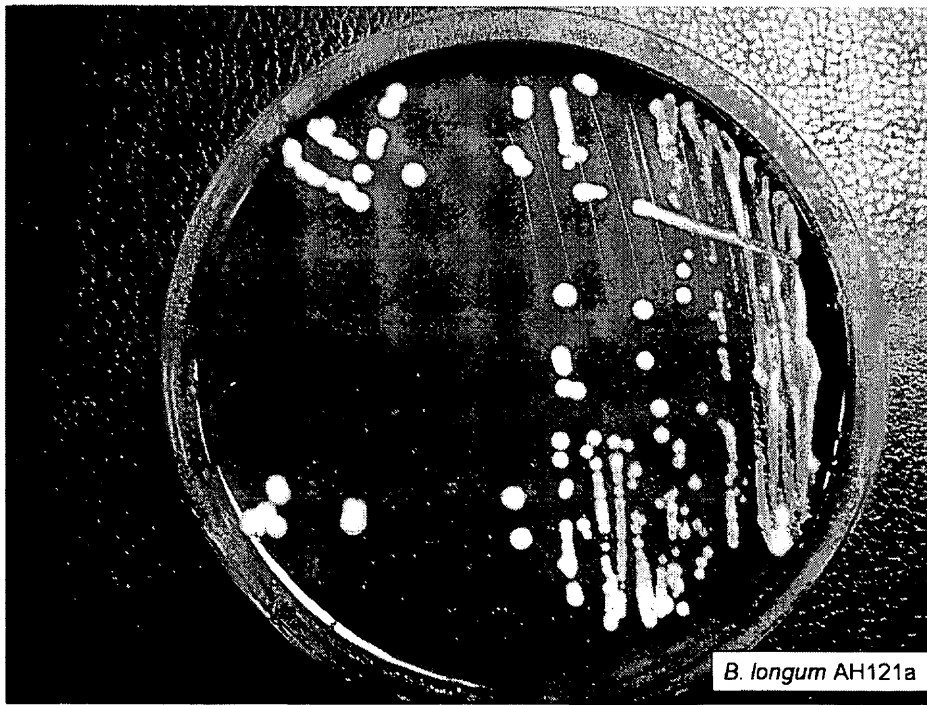


Fig. 7

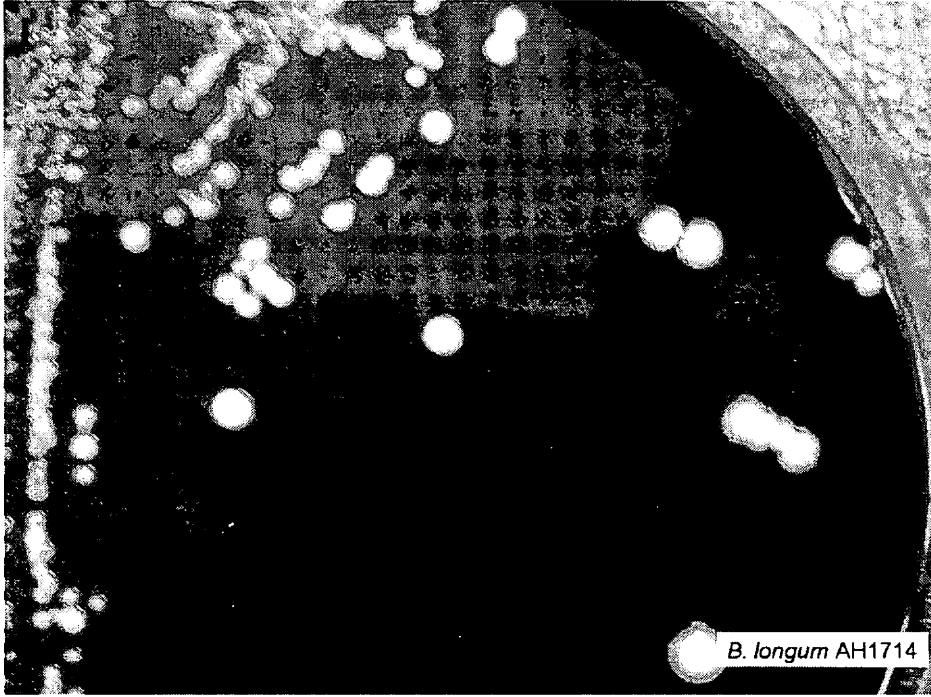


Fig. 8

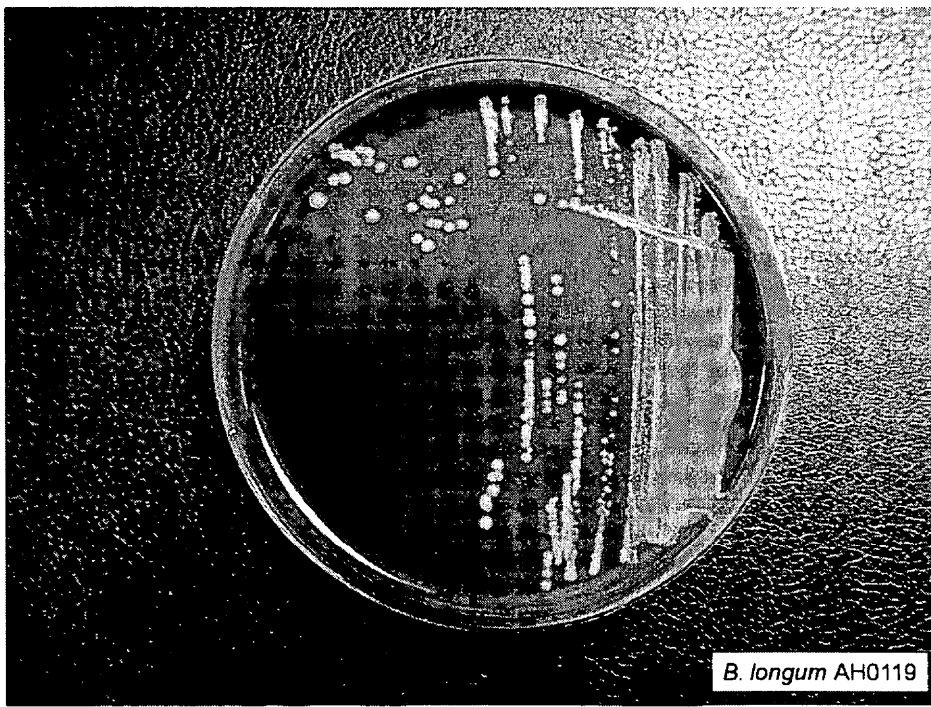


Fig. 9

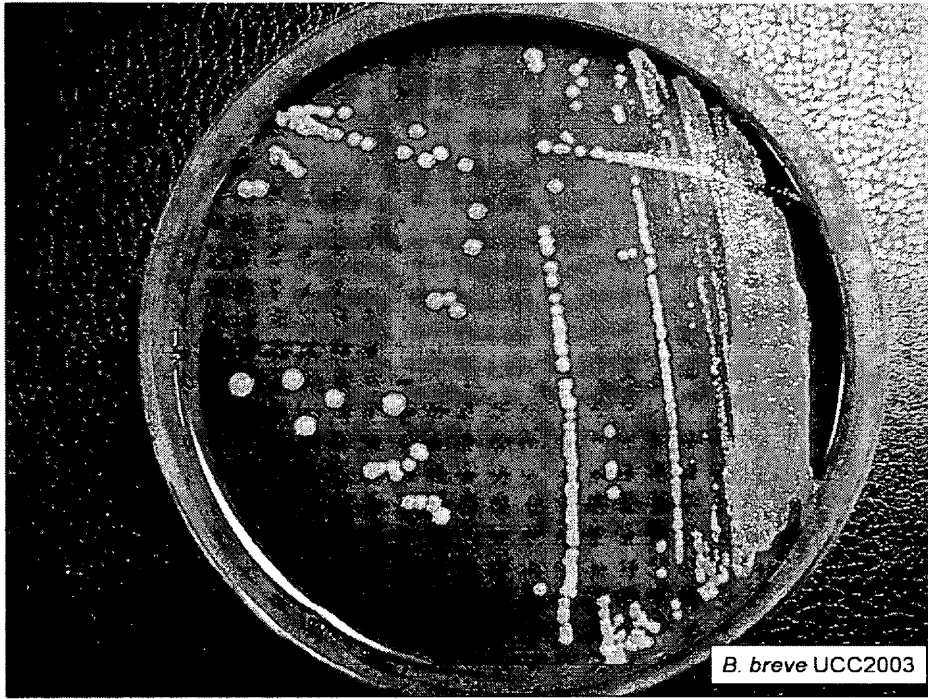


Fig. 10

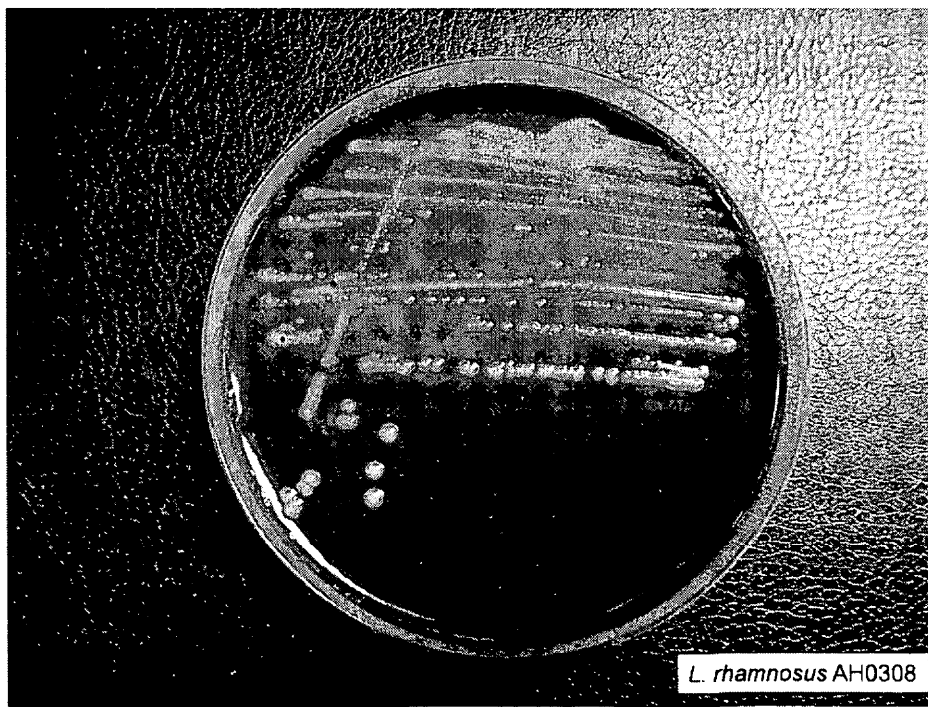


Fig. 11

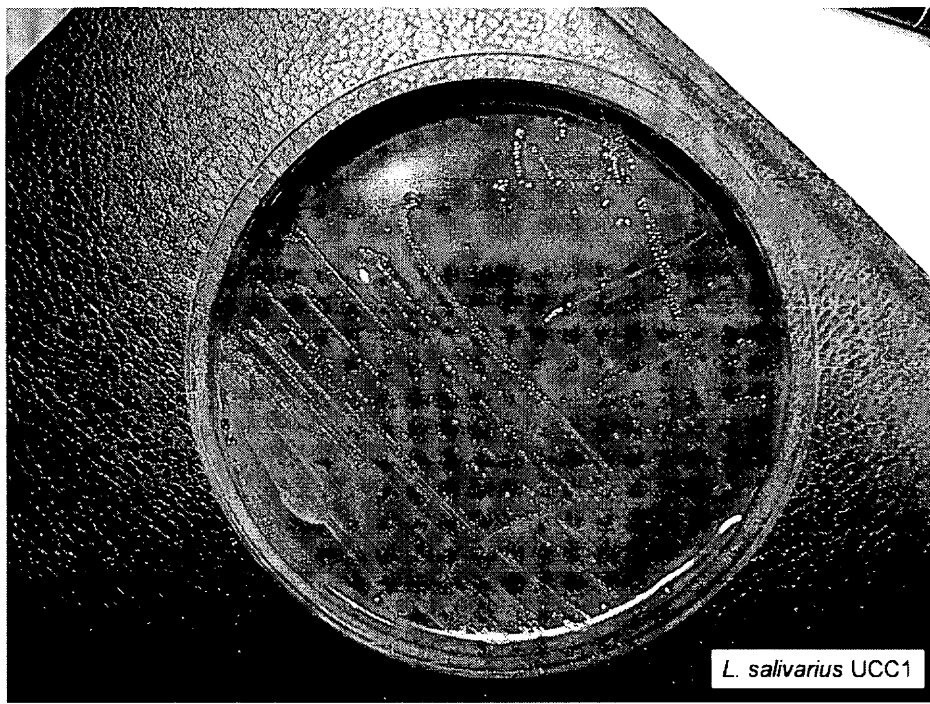


Fig. 12

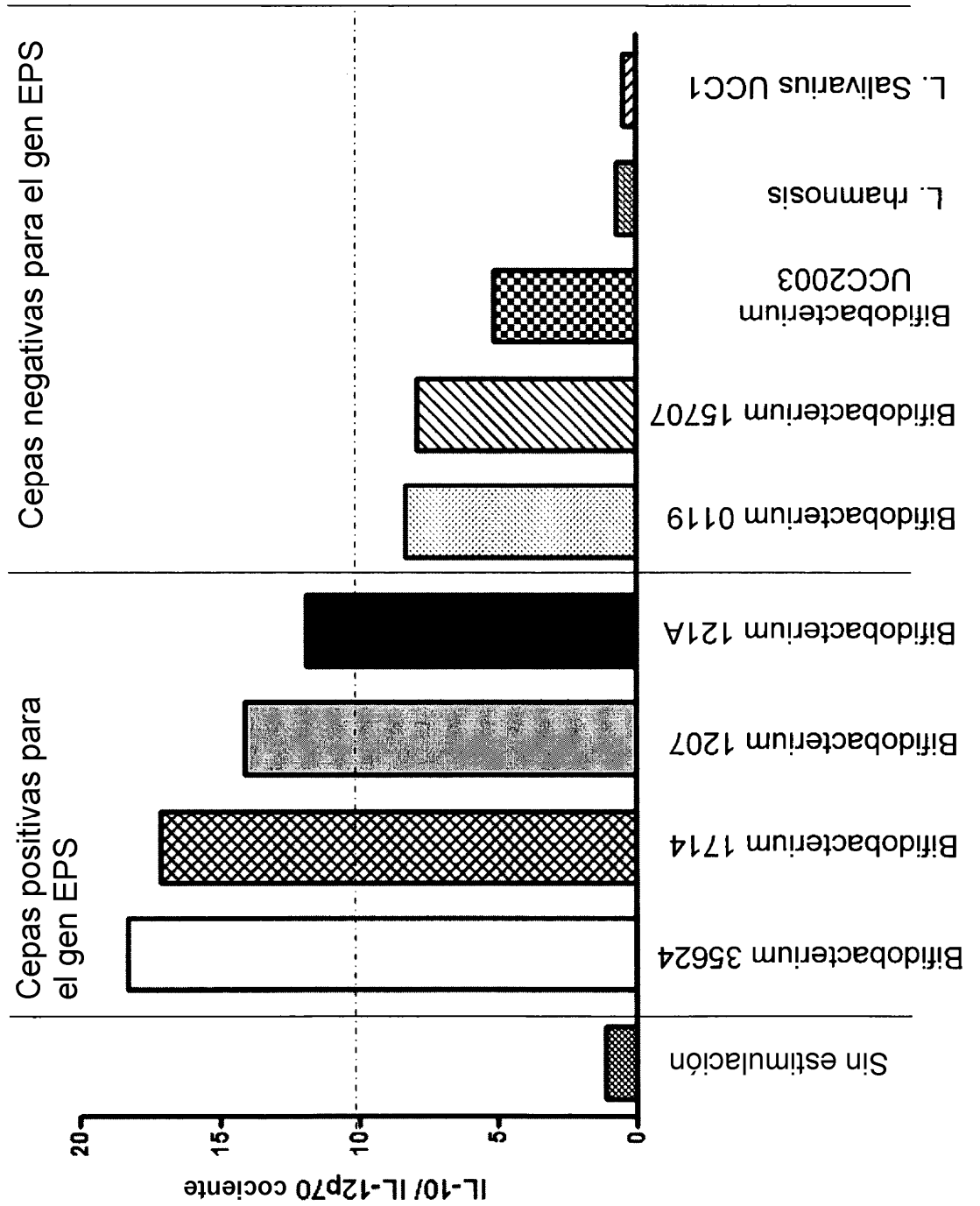


Fig. 13