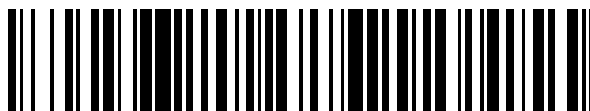


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 076**

51 Int. Cl.:

A61K 39/085 (2006.01)

C07K 16/12 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.06.2010** **PCT/US2010/039510**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2010** **WO10151544**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2010** **E 10730296 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017** **EP 2445522**

54 Título: **Composiciones inmunogénicas de antígenos de Staphylococcus aureus**

30 Prioridad:

22.06.2009 US 219134 P

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

15.11.2017

73 Titular/es:

**WYETH LLC (100.0%)
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940, US**

72 Inventor/es:

**ANDERSON, ANNALIESA;
PAVLIAK, VILIAM;
JANSEN, KATHRIN, UTE;
DODGE, INGRID, LEA;
BAKER, STEVEN, MORRIS;
NANRA, JASDEEP, SINGH;
MURPHY, ELLEN;
GREEN, BRUCE, ARTHUR;
RUPPEN, MARK, EDWARD y
TIMOFEYEVA, YEKATERINA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 642 076 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

Composiciones inmunogénicas de antígenos de *Staphylococcus aureus*

Referencia cruzada a las solicitudes relacionadas

- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos con n.º 61/219.134, presentada el 22 de junio de 2009.

Campo de la invención

- 10 La presente invención se refiere a composiciones inmunogénicas, que comprenden polipéptidos y polisacáridos capsulares aislados a partir de *Staphylococcus aureus*. Además, la invención se refiere a unos procedimientos de inducción de una respuesta inmunitaria en sujetos frente a *Staphylococcus aureus* usando composiciones inmunogénicas de los polisacáridos y polipéptidos capsulares de *Staphylococcus aureus*. Los anticuerpos resultantes pueden usarse también para tratar o evitar una infección por *Staphylococcus aureus* a través de inmunoterapia pasiva.

Antecedentes de la invención

- 15 Los seres humanos son los depósitos naturales para *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Los individuos sanos pueden ser colonizados mediante *S. aureus* en la piel, en las fosas nasales y la garganta o bien de forma persistente (de un 10 a un 35 %), intermitente (de un 20 a un 75 %) o bien estar en un estado de no portador (de un 5 a un 70 %) sin enfermedad asociada alguna. Véase Vandenberg y col., J. Clin. Micro. 37:3133 a 3140 (1999). Posteriormente tiene lugar la enfermedad cuando los individuos están inmunocomprometidos debido a brechas en las barreras inmunitarias, tal como durante la cirugía, colocación de catéteres permanentes u otros dispositivos, traumatismo, o heridas. La infección resultante por *S. aureus* puede dar lugar a una amplia gama de enfermedades diferentes que varían entre infecciones de la piel leves y endocarditis, osteomielitis, bacteriemia, septicemia, y otras formas de enfermedad con unas altas tasas de mortalidad asociadas. El gran depósito humano aumenta la oportunidad de evolución y propagación de tipos de clonación patogénicos adaptados.

- 25 Las infecciones estafilocócicas invasivas a partir de cocos Gram positivos *S. aureus* y *S. epidermidis* son de particular interés debido a que éstas se están convirtiendo en un creciente problema de salud pública a nivel mundial. Específicamente, *S. aureus* es responsable de la mayoría de infecciones adquiridas en hospital (nosocomiales) y su prevalencia en infecciones de aparición en la comunidad va en aumento. Por ejemplo, la incidencia de *S. aureus* (MRSA) resistente a metilicina invasivo se estimó en 31,8 por 100.000 personas, incluyendo 18.650 muertes en los Estados Unidos en 2005. Véase Klevens R.M. y col., JAMA, 298:1763 a 71 (2007).

- 30 El documento WO2007/113222 desvela composiciones inmunogénicas que comprenden el polisacárido u oligosacárido capsular Tipo 5 y/u 8 de *S. aureus* que tiene entre un 30-100 % de O-acetilación.

- El documento WO2007/113222 desvela composiciones de vacuna que comprenden un conjugado de polisacárido u oligosacárido PNAG opcionalmente combinado con polisacáridos u oligosacáridos tipo 5 y/u 8 de *S. aureus*.

- 35 Nanra J y col. (Vaccine. 2009; 27(25-26):3276-80) desvela que la expresión del factor de aglutinación A (ClfA) y los antígenos del polisacárido capsular son heterogéneos y dependientes de las células desafiantes examinadas y el microambiente *in vivo*.

- Jones C (Carbohydr Res. 2005;340(6):1097-106) desvela una estructura revisada para los polisacáridos capsulares de los Tipos 5 y 8 de *Staphylococcus aureus*.

- 40 Fattom A et al., (Infection and Immunity 1998, Vol; 66, No. 10, p. 4588-4592) desvela un estudio de la inmunogenicidad de *Staphylococcus aureus* tipo 5 CP (CP 5) y tipo 8 CP (CP 8) y la funcionalidad de los anticuerpos al esqueleto y los restos O-acetilo. Concluyeron que los resultados sugieren que las vacunas de conjugados CP de *S. aureus* provocan múltiples poblaciones de anticuerpos con diversas especificidades.

- 45 Las enfermedades estafilocócicas han experimentado un aumento drástico en los últimos 20 años, este aumento corre parejo con el uso de dispositivos intravasculares y de procedimientos invasivos. Este aumento en incidencia de enfermedad se hace más preocupante debido al aumento paralelo de resistencia a antibióticos, por lo tanto, hay una necesidad urgente de composiciones inmunogénicas para su uso en vacunas o para provocar que anticuerpos policlonales o monoclonales confieran inmunidad pasiva como un medio de evitar o de tratar una infección por estafilococos y enfermedades asociadas.

Sumario de la invención

- 50 La presente invención se dirige hacia una composición inmunogénica multiantígeno o multicomponente que comprende al menos tres antígenos aislados a partir de una bacteria estafilocócica. Los antígenos, que son polipéptidos y polisacáridos, pueden obtenerse, entre otros, directamente a partir de la bacteria usando unos procedimientos de aislamiento conocidos por los expertos en la técnica, o éstos pueden producirse usando protocolos de síntesis, o éstos pueden producirse de forma recombinante usando unos procedimientos de ingeniería genética también conocidos por los expertos en la técnica, o a través de una combinación de cualquiera de los anteriores. En ciertas realizaciones, una composición inmunogénica de la divulgación comprende tres o más antígenos que se seleccionan de un polipéptido de factor de aglutinación A (ClfA) de *S. aureus* aislado, un

polipéptido de factor de aglutinación B (ClfB) de *S. aureus* aislado, un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 5 (CP5) conjugado con una proteína de portador, un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 8 (CP8) conjugado con una proteína de portador y una proteína MntC de *S. aureus* aislada. Además, la presente divulgación proporciona procedimientos para inducir una respuesta inmunitaria frente a una bacteria estafilocócica, procedimientos para prevenir, para reducir la gravedad, o para retardar la aparición de una enfermedad causada por una bacteria estafilocócica, y procedimientos para prevenir, para reducir la gravedad, o para retardar la aparición de al menos un síntoma de una enfermedad causada por infección con una bacteria estafilocócica.

Por consiguiente, en una realización, la invención proporciona una composición inmunogénica que comprende: un polipéptido de factor de aglutinación A (ClfA) de *S. aureus* aislado, un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 5 (CP5) conjugado con una proteína de portador, y un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 8 (CP8) conjugado con una proteína de portador, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

En una realización, la invención proporciona una composición inmunogénica que comprende: un polipéptido de factor de aglutinación A (ClfA) de *S. aureus* aislado, un factor de aglutinación B (ClfB) de *S. aureus* aislado, un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 5 (CP5) conjugado con una proteína de portador, y un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 8 (CP8) conjugado con una proteína de portador, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

En una realización, la invención proporciona una composición inmunogénica que comprende: un polipéptido de factor de aglutinación A (ClfA) de *S. aureus* aislado, un polipéptido de factor de aglutinación B (ClfB) de *S. aureus* aislado, una proteína MntC de *S. aureus* aislada, un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 5 (CP5) conjugado con una proteína de portador, y un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 8 (CP8) conjugado con una proteína de portador, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

En una realización, la invención proporciona una composición inmunogénica que comprende: un polipéptido de factor de aglutinación A (ClfA) de *S. aureus* aislado, una proteína MntC de *S. aureus* aislada, un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 5 (CP5) conjugado con una proteína de portador, y un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 8 (CP8) conjugado con una proteína de portador, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

En una realización, la composición inmunogénica comprende un fragmento de polipéptido de ClfA aislado, en la que el fragmento de polipéptido de ClfA comprende el dominio de unión a fibrinógeno de ClfA. En una realización, el fragmento de polipéptido de ClfA comprende un dominio de unión a fibrinógeno que comprende los dominios de ClfA N1, N2 y N3. En una realización, el fragmento de polipéptido de ClfA comprende un dominio de unión a fibrinógeno que comprende los dominios de ClfA N2 y N3. En una realización, las composiciones con contenido en el dominio de unión a fibrinógeno de ClfA muestran una unión reducida a fibrinógeno. En una realización, el dominio de unión a fibrinógeno de ClfA se une a fibrinógeno a un nivel reducido en comparación con la unión que se observa a fibrinógeno con el dominio de unión a fibrinógeno nativo de ClfA. En una realización, las composiciones con contenido en el dominio de unión a fibrinógeno de ClfA muestran una unión reducida a fibrinógeno y tienen una sustitución de aminoácidos en uno o más de Tyr 338, Tyr 256, Pro 336, Lys 389, Ala 254 y Ile 387 de la longitud total de la proteína con contenido en la secuencia señal. En una realización, las composiciones con contenido en el dominio de unión a fibrinógeno de ClfA muestran una sustitución de aminoácidos en uno o más de Tyr 338, Tyr 256, Pro 336, Lys 389, Ala 254 y Ile 387, en la que el aminoácido en una o más cualesquiera de éstas posiciones se cambia a una Ala o Ser. En una realización, la composición comprende un dominio de unión a fibrinógeno de ClfA en el que la Tyr en la posición 338 se cambia a una Ala.

En una realización, la composición inmunogénica comprende un fragmento de polipéptido de ClfB aislado, en la que el fragmento de polipéptido de ClfB comprende el dominio de unión a fibrinógeno de ClfB. En una realización, el fragmento de polipéptido de ClfB comprende un dominio de unión a fibrinógeno que comprende los dominios de ClfB N1, N2 y N3. En una realización, el fragmento de polipéptido de ClfB comprende un dominio de unión a fibrinógeno que comprende los dominios de ClfB N2 y N3. En una realización, las composiciones con contenido en el dominio de unión a fibrinógeno de ClfB muestran una unión reducida a fibrinógeno. En una realización, el dominio de unión a fibrinógeno de ClfB se une a fibrinógeno a un nivel reducido en comparación con la unión que se observa a fibrinógeno con el dominio de unión a fibrinógeno nativo de ClfB.

La composición inmunogénica comprende polisacárido capsular de tipo 5 (CP5) de *S. aureus* que es un polisacárido de alto peso molecular de entre 70 y 300 kDa. En una realización, el polisacárido de alto peso molecular de tipo 5 tiene un peso molecular de entre 70 y 150 kDa.

En una realización, la composición inmunogénica comprende un polisacárido capsular de tipo 5 de *S. aureus*, que está entre un 10 % y un 100 % O-acetilado. En una realización, la composición inmunogénica comprende un polisacárido capsular de tipo 5 de *S. aureus*, que está entre un 50 % y un 100 % O-acetilado. En una realización, la composición inmunogénica comprende un polisacárido capsular de tipo 5 de *S. aureus*, que está entre un 75 % y un 100 % O-acetilado.

La composición inmunogénica comprende polisacárido capsular de tipo 8 de *S. aureus* que es un polisacárido de

alto peso molecular de entre 70 y 300 kDa. En una realización, el polisacárido de alto peso molecular de tipo 8 tiene un peso molecular de entre 70 y 150 kDa.

5 En una realización, la composición inmunogénica comprende un polisacárido capsular de tipo 8 de *S. aureus*, que está entre un 10 % y un 100 % O-acetilado. En una realización, la composición inmunogénica comprende un polisacárido capsular de tipo 8 de *S. aureus*, que está entre un 50 % y un 100 % O-acetilado. En una realización, la composición inmunogénica comprende un polisacárido capsular de tipo 8 de *S. aureus*, que está entre un 75 % y un 100 % O-acetilado.

El polisacárido capsular 5 y 8 presente en la composición inmunogénica está conjugado con el toxoide CRM₁₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae* (*C. diphtheriae*).

10 En una realización, la composición inmunogénica comprende la MntC de *S. aureus*, que es una proteína lipidada. En una realización, la composición inmunogénica comprende la MntC de *S. aureus*, que no es una proteína lipidada.

En una realización, la invención proporciona una composición inmunogénica tal como se describe en el presente documento, que además comprende al menos una proteína a partir de la familia de proteínas de repetición de serina-aspartato (Sdr) que se selecciona del grupo que consiste en SdrC, SdrD y SdrE.

15 En una realización, la invención proporciona una composición inmunogénica tal como se describe en el presente documento, que además comprende la proteína de determinante de superficie de hierro B (IsdB).

20 En cada una de las realizaciones que se describen en el presente documento en las que una composición inmunogénica comprende tres o más antígenos enumerados, esa composición puede comprender además otras sustancias inmunogénicas y/o no inmunogénicas. En ciertas realizaciones, cada composición inmunogénica puede, alternativamente, "consistir esencialmente en" o "consistir en" los tres o más antígenos enumerados y comprender además una o más sustancias no inmunogénicas, tal como se describe con más detalle en el presente documento.

25 En una realización, la invención proporciona una composición inmunogénica tal como se describe en el presente documento, que además comprende uno cualquiera de los siguientes antígenos: Opp3a, DltD, HtsA, LtaS, IsdA, IsdC, SdrF, SdrG, SdrH, SrtA, SpA, Sbi FmtB, alfa-hemolisina (hla), beta-hemolisina, proteína A de unión a fibronectina (fnbA), proteína B de unión a fibronectina (fnbB), coagulasa, Fig, map, leucocidina Pantón-Valentine (pvl), alfa-toxina y sus variantes, gamma-toxina (hlg) y variantes, ica, transportador ABC inmunodominante, transportador Mg²⁺, transportador ABC de Ni, RAP, autolisina, receptores de laminina, IsaA/PisA, IsaB/PisB, SPOIIIIE, SsaA, EbpS, SasA, SasF, SasH, EFB (FIB), SBI, Npase, EBP, sialoproteína II de unión a hueso, precursor de aureolisina (AUR)/Sepp1, Cna, y fragmentos de los mismos tal como M55, TSST-1, mecA, poli-N-acetilglucosamina (PNAG/dPNAG) exopolisacárido, GehD, EhbA, EhbB, SSP-1, SSP-2, HBP, proteína de unión a vitronectina, HarA, EsxA, EsxB, Enterotoxina A, Enterotoxina B, Enterotoxina C1, y autolisina novedosa. En ciertas realizaciones de la invención, cuando la composición inmunogénica comprende ciertas formas de CP5 y/o CP8, puede no comprender además PNAG.

35 En una realización, la composición inmunogénica además comprende un adyuvante. En una realización, la composición inmunogénica además comprende un portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la composición inmunogénica se usa para formular una vacuna. En una realización, la vacuna se usa para inducir una respuesta inmunitaria en un sujeto frente a *S. aureus*. En una realización, la composición inmunogénica se usa para generar una formulación de anticuerpo para conferir inmunidad pasiva en un sujeto.

40 En una realización, la divulgación proporciona un procedimiento de inducción de una respuesta inmunitaria frente a *S. aureus* que comprende la administración a un sujeto de una cantidad inmunogénica de cualquiera de las composiciones inmunogénicas que se describen en el presente documento y un portador farmacéuticamente aceptable.

45 En una realización, la divulgación proporciona un procedimiento de prevención o de reducción de infección con *S. aureus*, o un procedimiento de prevención o de reducción de la gravedad de al menos un síntoma asociado con una infección causada por *S. aureus*, comprendiendo los procedimientos la administración a un sujeto de una cantidad inmunogénica de cualquiera de las composiciones inmunogénicas que se describen en el presente documento y un portador farmacéuticamente aceptable.

50 En una realización, los procedimientos para inducir una respuesta inmunitaria frente a *S. aureus* comprenden la administración de las composiciones inmunogénicas con un adyuvante. En una realización, los procedimientos para inducir una respuesta inmunitaria frente a *S. aureus* prevén la administración de las composiciones inmunogénicas con un portador farmacéuticamente aceptable.

55 En una realización, la respuesta inmunitaria inducida mediante las composiciones inmunogénicas que se describen en el presente documento, evita o reduce una enfermedad o afección asociada con un organismo estafilocócico en un sujeto, o evita o reduce uno o más síntomas asociados con un organismo estafilocócico en un sujeto. En una realización, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en enfermedad invasiva por *S. aureus*, septicemia y

estado de portador.

En una realización, la respuesta inmunitaria inducida comprende la generación de anticuerpos que tienen una actividad opsonofagocítica (OPA) frente a *S. aureus*. En una realización, la respuesta inmunitaria inducida comprende la generación de más altos títulos de anticuerpos opsonofagocíticos específicos para *S. aureus* en comparación con la que se observa en sujetos no inmunizados. En una realización, el título opsonofagocítico es al menos 1:20.

En una realización, la *S. aureus* frente a la que se induce la respuesta inmunitaria es MRSA. En una realización, la *S. aureus* frente a la que se induce la respuesta inmunitaria es MSSA. En una realización, la *S. aureus* frente a la que se induce la respuesta inmunitaria es VRSA. En una realización, la *S. aureus* frente a la que se induce la respuesta inmunitaria es VISA.

En una realización, la divulgación proporciona un procedimiento de prevención de una infección por estafilococos en un sujeto que se somete a un procedimiento quirúrgico, comprendiendo el procedimiento la administración de una cantidad inmunológicamente eficaz de cualquiera de las composiciones inmunogénicas tal como se describe en el presente documento al sujeto antes del procedimiento quirúrgico. El procedimiento quirúrgico puede ser un procedimiento quirúrgico opcional o un procedimiento quirúrgico no opcional. En una realización, el procedimiento quirúrgico es un procedimiento quirúrgico cardio-torácico. En una realización, el sujeto es un ser humano, un animal doméstico, o un animal de ganado.

En una realización, la divulgación proporciona un procedimiento para conferir inmunidad pasiva a un sujeto que comprende las etapas de (1) generar una preparación de anticuerpos usando unas composiciones inmunogénicas de la invención; y (2) administrar la preparación de anticuerpos al sujeto para conferir inmunidad pasiva.

Breve descripción de los dibujos

La **figura 1** muestra las varias formas de ClfA recombinante y da a conocer SEQ ID n.ºs: 125 y 127 a 129, respectivamente, en el orden de aparición.

[0001] La **figura 2** muestra las etapas de clonación que se usan para la construcción de pLP1179 para expresar el ClfA.

La **figura 3** muestra el vector de expresión de T7ClfA(N123)Y338A, pLP1179.

La **figura 4** muestra la estructura de repetición de los polisacáridos CP5 y CP8.

Las **figuras 5A y 5B** muestran unos perfiles de peso molecular de CP5 (A) y CP8 (B) que se producen a unos pH de caldo diferentes.

Las **figuras 6A y 6B** muestran unos perfiles de peso molecular de CP5 (A) y CP8 (B) que se producen a temperaturas diferentes.

La **figura 7** muestra la correlación del peso molecular de purificado CP5 y CP8 con el tiempo de tratamiento para hidrólisis ácida suave.

La **figura 8A a 8E** muestran el alineamiento de ClfA entre varias cepas de *S. aureus* (SEQ ID n.ºs: 62, 64, 68, 84, 70, 104, 66, 78, 86, 88, 90, 72, 74, 76, 80, 94, 82, 92, 96, 98, 100, 102, 106, y 108, respectivamente, en el orden de aparición).

La **figura 9** muestra el árbol filogenético de ClfA.

La **figura 10A a 10E** muestran el alineamiento de ClfB entre varias cepas de *S. aureus* (SEQ ID n.ºs: 26, 28, 32, 18, 54, 34, 36, 30, 16, 20, 22, 24, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 56, 58, y 60, respectivamente, en el orden de aparición).

La **figura 11** muestra el árbol filogenético de ClfB.

La **figura 12** muestra el alineamiento de MntC entre varias cepas de *S. aureus* (SEQ ID n.ºs: 2, 8, 10, 4, 6, 14 y 12, respectivamente, en el orden de aparición).

La **figura 13** muestra que los anticuerpos anti-ClfA de conejo policlonales reducen los recuentos de colonia 659 a 018 de *S. aureus* en un modelo murino de septicemia.

La **figura 14** muestra que inmunización activa con ClfA reduce la colonización del corazón mediante *S. aureus* PFESA0003 en el modelo de endocarditis infecciosa de conejo.

Las **figuras 15A y 15B** muestran que la inmunización con MntC reduce *S. aureus* en la sangre. A: cepa de *S. aureus* PFESA0237; B: cepa de *S. aureus* PFESA0266.

La **figura 16** muestra que la formulación inmunogénica de conjugado de CP5 de *S. aureus*-CRM₁₉₇ consistentemente exhibe protección en un modelo de pielonefritis murino.

La **figura 17** muestra que la vacunación con una formulación inmunogénica de conjugado de CP8-CRM₁₉₇ reduce muerte en un modelo de septicemia.

La **figura 18** muestra unidades de formación de colonias (UFC) recuperadas en riñones después de una exposición a PFESA0266 de *S. aureus* en ratones vacunados con CP5-CRM de alto peso molecular (HMW), CP5-CRM de bajo peso molecular (LMW) o control de PP5-CRM.

La **figura 19** muestra una comparación de títulos de OPA (media geométrica) a partir de suero que se obtiene a partir de ratones vacunados con diferentes formulaciones de polisacárido conjugado (CP5-CRM de alto peso molecular (HMW), CP5-CRM de bajo peso molecular (LMW)). Los grupos consistieron en de 5 a 9 ratones.

La **figura 20** muestra título de OPA para suero de primate no humano antes (sem0, open symbols) y 2 semanas después (sem2, closed symbols) de la vacunación con diferentes combinaciones de antígenos *S. aureus*. La

vacuna de 3 antígenos (3Ag) estaba compuesta por tres antígenos y la vacuna de 4 antígenos (4Ag) estaba compuesta por cuatro antígenos. Cada formulación tiene dos conjugados de CP y o bien 1 o bien 2 péptidos.

Descripción detallada de la invención

Antes de que se describan los presentes procedimientos y metodología de tratamiento, ha de entenderse que la presente invención no se limita a procedimientos particulares, y condiciones experimentales que se describen, debido a que tales procedimientos y condiciones pueden variar. Ha de entenderse también que la terminología que se usa en el presente documento es solo para los fines de descripción de las realizaciones particulares, y no se pretende que sean limitantes.

A pesar de que cualesquiera procedimientos y materiales similares o equivalentes a los que se describen en el presente documento pueden usarse en la práctica o realización de pruebas de la invención, los procedimientos y materiales preferidos se describen a continuación.

Las expresiones que se usan en el presente documento tienen los significados que conocen y reconocen los expertos en la técnica, no obstante, por conveniencia y compleción, se exponen a continuación una expresiones particulares y sus significados.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una”, y “el/la” incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, las referencias a “el procedimiento” incluyen uno o más procedimientos, y/o etapas del tipo que se describe en el presente documento y/o que se harán evidentes para los expertos en la técnica tras la lectura de la presente divulgación, etcétera.

La expresión “aproximadamente” o “de forma aproximada” quiere decir dentro de un intervalo estadísticamente significativo de un valor. Un intervalo de este tipo puede estar dentro de un orden de magnitud, habitualmente dentro de un 20 %, más habitualmente aún dentro de un 10 %, e incluso más habitualmente dentro de un 5 % de un valor o intervalo dado. La variación admisible abarcada por la expresión “aproximadamente” o “de forma aproximada” depende del sistema particular sometido a estudio, y puede apreciarse fácilmente por un experto en la técnica. Siempre que se menciona un intervalo dentro de la presente solicitud, cada número entero en su totalidad dentro del intervalo se contempla también como una realización de la invención.

Un “anticuerpo” es una molécula de inmunoglobulina capaz de unión específica a una diana, tal como un carbohidrato, polinucleótido, lípido, polipéptido, etc., a través de al menos un sitio de reconocimiento de antígeno, que se encuentra en la región variable de la molécula de inmunoglobulina. Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo por el contexto, se pretende que la expresión abarque no solo anticuerpos policlonales o monoclonales intactos, sino también anticuerpos diseñados por ingeniería genética (por ejemplo, quiméricos, humanizados y/o derivados para efectuar funciones de efector, estabilidad y otras actividades biológicas) y fragmentos de los mismos (tales como Fab, Fab', F(ab')₂, Fv), anticuerpos de cadena única (ScFv) y de dominio, lo que incluye anticuerpos de tiburón y de camélido), y proteínas de fusión que comprenden una parte de anticuerpo, anticuerpos multivalentes, anticuerpos multispecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos a condición de que éstos exhiban la actividad biológica deseada) y fragmentos de anticuerpo tal como se describe en el presente documento, y cualquier otra configuración modificada de la molécula de inmunoglobulina que comprende un sitio de reconocimiento de antígeno. Un anticuerpo incluye un anticuerpo de cualquier clase, tal como IgG, IgA, o IgM (o subclase de los mismos), y el anticuerpo no ha de ser de ninguna clase particular. Dependiendo de la secuencia de aminoácidos de anticuerpo del dominio constante de sus cadenas pesadas, pueden asignarse inmunoglobulinas a clases diferentes. Hay cinco clases principales de inmunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG, y IgM, y varias de éstas pueden dividirse adicionalmente en subclases (isotipos), por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 y IgA2 en los seres humanos. Los dominios constantes de cadena pesada que se corresponden con las diferentes clases de inmunoglobulinas se denominan alfa, delta, épsilon, gamma, y mu, respectivamente. Las estructuras de subunidad y configuraciones tridimensionales de diferentes clases de inmunoglobulinas son bien conocidas.

Los “fragmentos de anticuerpo” comprenden solo una parte de un anticuerpo intacto, en el que la parte preferentemente retiene al menos una, preferentemente la mayor parte o la totalidad, de las funciones que se asocian normalmente con esa parte cuando está presente en un anticuerpo intacto.

La expresión “antígeno” en general se refiere a una molécula biológica, normalmente una proteína, péptido, polisacárido, lípido o conjugado que contiene al menos un epítipo al que puede unirse selectivamente un anticuerpo conjugado; o en algunos casos a una sustancia inmunogénica que puede estimular la producción de anticuerpos o respuestas de células T, o ambos, en un animal, incluyendo composiciones que se inyectan o se absorben en un animal. La respuesta inmunitaria puede generarse frente a la totalidad de la molécula, o frente a una o más partes varias de la molécula (por ejemplo, un epítipo o hapteno). La expresión puede usarse para referirse a una molécula individual o a una población homogénea o heterogénea de moléculas antigénicas. Un antígeno se reconoce por anticuerpos, receptores de células T u otros elementos de inmunidad humoral y/o celular específica. La expresión “antígeno” incluye todos los epítipos antigénicos relacionados. Los epítipos de un antígeno dado pueden identificarse usando cualquier número de técnicas de asignación de epítipos, que se conocen bien en la técnica.

Véase, por ejemplo, *Epitope Mapping Protocols* en *Methods in Molecular Biology*, Vol. 66 (Glenn E. Morris, Ed., 1996) Human Press, Totowa, N. J. Por ejemplo, los epítomos lineales pueden determinarse mediante por ejemplo, sintetizando de forma concurrente un gran número de péptidos en soportes sólidos, correspondiéndose los péptidos con partes de la molécula de proteína, y hacer que reaccionen los péptidos con anticuerpos a la vez que los péptidos están aún unidos a los soportes. Tales técnicas se conocen en la técnica y se describen en, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos con n.º 4.708.871; Geysen y col. (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:3998 a 4002; Geysen y col. (1986) Molec. Immunol. 23:709 a 715. De forma similar, los epítomos conformacionales pueden identificarse determinando la conformación espacial de los aminoácidos tal como mediante, por ejemplo, cristalografía de rayos X y resonancia magnética nuclear en 2 dimensiones. Véase, por ejemplo, *Epitope Mapping Protocols*, citado anteriormente. Además, para los fines de la presente invención, un “antígeno” puede usarse también para referirse a una proteína que incluye modificaciones, tal como delecciones, adiciones y sustituciones (en general de naturaleza conservativa, si bien éstas pueden ser no conservativas), en la secuencia nativa, a condición de que la proteína mantenga la capacidad para provocar una respuesta inmunológica. Estas modificaciones pueden ser deliberadas, como a través de una mutagénesis dirigida al sitio, o a través de unos procedimientos de síntesis particulares, o a través de un enfoque de ingeniería genética, o pueden ser accidentales, tal como a través de mutaciones de huéspedes, que producen los antígenos. Además, el antígeno puede derivarse, obtenerse, o aislarse a partir de un microbio, por ejemplo, una bacteria, o puede ser la totalidad de un organismo. De forma similar, un oligonucleótido o polinucleótido, que expresa un antígeno, tal como en aplicaciones de inmunización de ácido nucleico, se incluye también en la definición. También se incluyen los antígenos de síntesis, por ejemplo, poliepítomos, epítomos flanqueantes, y otros antígenos derivados de forma sintética o recombinante (Bergmann y col. (1993) Eur. J. Immunol. 23:2777 2781; Bergmann y col. (1996) J. Immunol. 157:3242 3249; Suhrbier, A. (1997) Immunol. y Célula Biol. 75:402 408; Gardner y col. (1998) 12th World AIDS Conference, Ginebra, Suiza, de 28 de Junio a 3 de Julio de 1998).

La expresión “adyuvante” se refiere a un compuesto o mezcla que aumenta la respuesta inmunitaria a un antígeno tal como se describe adicionalmente y se ejemplifica en el presente documento.

La “bacteriemia” es una presencia transitoria de bacterias en la sangre. Una bacteriemia puede progresar hasta septicemia, o septicemia, que se consideraría una infección y es la presencia persistente de bacterias en la sangre con signos/síntomas clínicos asociados. No todas las bacterias son capaces de sobrevivir en la sangre. Las que pueden, tienen unos rasgos genéticos especiales que prevén esa capacidad. Asimismo, los factores de huésped juegan también un importante papel.

“Polisacárido capsular” o “polisacárido de cápsula” se refiere a la cápsula de polisacárido que es externa a la pared celular de la mayoría de aislados de estafilococos. Por ejemplo, *S. aureus* incluye un componente de pared celular que está compuesto por un complejo de peptidoglicano, que permite que el organismo sobreviva bajo unas condiciones osmóticas desfavorables y también incluye un único ácido teicoico unido al peptidoglicano. De forma externa a la pared celular, una cápsula de polisacárido delgada recubre la mayoría de aislados de *S. aureus*. Esta cápsula serológicamente diferenciada puede usarse para realizar un serotipado de varios aislados de *S. aureus*. Se ha mostrado que muchos de los aislados clínicamente significativos incluyen dos tipos capsulares: serotipo 5 (CP5) y serotipo 8 (CP8). Las estructuras de CP5 y CP8 se muestran esquemáticamente en la figura 4.

Tal como se usa en el presente documento, “conjugados” comprende un polisacárido de cápsula normalmente de un intervalo deseado de peso molecular y una proteína de portador, en el que el polisacárido de cápsula está conjugado con la proteína de portador. Los conjugados pueden o pueden no contener alguna cantidad de polisacárido de cápsula libre. Tal como se usa en el presente documento, “polisacárido de cápsula libre” se refiere a un polisacárido de cápsula que está asociado no covalentemente con (es decir, está unido no covalentemente a, adsorbido a o atrapado en o con) el polisacárido capsular-proteína de portador conjugado. Las expresiones “polisacárido de cápsula libre”, “polisacárido libre” y “sacárido libre” pueden usarse de forma intercambiable y se pretende que transmitan el mismo significado. Con independencia de la naturaleza de la molécula portadora, esta puede conjugarse con el polisacárido capsular o bien directamente o bien a través de un ligador. Tal como se usa en el presente documento, “(para) conjugar”, “conjugado/a” y “conjugando” se refiere a un proceso mediante el cual un polisacárido capsular bacteriano se une covalentemente a la molécula portadora. La conjugación aumenta la inmunogenicidad del polisacárido capsular bacteriano. La conjugación puede realizarse de acuerdo con los procedimientos que se describen a continuación o mediante procesos que se conocen en la técnica.

Tal como se describe anteriormente, la presente divulgación se refiere a conjugados que comprenden polisacáridos capsulares de serotipo 5 (CP5) de *S. aureus* conjugado con proteínas portadoras y conjugados que comprenden polisacáridos capsulares de serotipo 8 de *S. aureus* (CP8) conjugado con proteínas portadoras. Una realización de la divulgación proporciona conjugados que comprenden un polisacárido capsular de serotipo 5 de *S. aureus* conjugado con una proteína de portador y un polisacárido capsular de serotipo 8 de *S. aureus* conjugado con una proteína de portador en los que: el polisacárido capsular de tipo 5 tiene un peso molecular de entre 50 kDa y 800 kDa; el polisacárido capsular de tipo 8 tiene un peso molecular de entre 50 y 700 kDa; los conjugados inmunogénicos tienen unos pesos moleculares de entre aproximadamente 1.000 kDa y aproximadamente 5.000 kDa; y los conjugados comprenden menos de aproximadamente un 30 % de polisacárido libre en relación con el polisacárido total. En una realización, los conjugados comprenden menos de aproximadamente un 25 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 10 %, o aproximadamente un 5 % de

polisacárido libre en relación con el polisacárido total. En una realización, el tipo 5 u 8 polisacárido tiene un peso molecular entre 20 kDa y 1.000 kDa.

En una realización, el conjugado tiene un peso molecular de entre aproximadamente 50 kDa y aproximadamente 5.000 kDa. En una realización, el conjugado tiene un peso molecular de entre aproximadamente 200 kDa y aproximadamente 5.000 kDa. En una realización, el conjugado inmunogénico tiene un peso molecular de entre aproximadamente 400 kDa y aproximadamente 2.500 kDa. En una realización, el conjugado inmunogénico tiene un peso molecular de entre aproximadamente 500 kDa y aproximadamente 2.500 kDa. En una realización, el conjugado inmunogénico tiene un peso molecular de entre aproximadamente 600 kDa y aproximadamente 2.800 kDa. En una realización, el conjugado inmunogénico tiene un peso molecular de entre aproximadamente 700 kDa y aproximadamente 2.700 kDa. En una realización, el conjugado inmunogénico tiene un peso molecular de entre aproximadamente 1.000 kDa y aproximadamente 2.000 kDa; de entre aproximadamente 1.800 kDa y aproximadamente 2.500 kDa; de entre aproximadamente 1.100 kDa y aproximadamente 2.200 kDa; de entre aproximadamente 1.900 kDa y aproximadamente 2.700 kDa; de entre aproximadamente 1.200 kDa y aproximadamente 2.400 kDa; de entre aproximadamente 1.700 kDa y aproximadamente 2.600 kDa; de entre aproximadamente 1.300 kDa y aproximadamente 2.600 kDa; de entre aproximadamente 1.600 kDa y aproximadamente 3.000 kDa.

Por consiguiente, en una realización, la proteína de portador dentro del conjugado inmunogénico de la invención es la CRM₁₉₇, y la CRM₁₉₇ se une covalentemente con el polisacárido capsular a través de un enlace de carbamato, un enlace de amida, o ambos. El número de residuos de lisina en la proteína de portador que se han conjugado con un polisacárido capsular puede caracterizarse como un intervalo de lisinas conjugadas. Por ejemplo, en una composición inmunogénica dada, la CRM₁₉₇ puede comprender de 5 a 15 lisinas de entre 39 con enlace covalente con el polisacárido capsular. Otra forma de expresar este parámetro es que de un 12 % a un 40 % de lisinas de CRM₁₉₇ tienen enlace covalente con el polisacárido capsular. En algunas realizaciones, la parte de CRM₁₉₇ del polisacárido unido covalentemente a la CRM₁₉₇ comprende de 5 a 22 lisinas con enlace covalente con el polisacárido. En algunas realizaciones, la parte de CRM₁₉₇ del polisacárido unido covalentemente a la proteína de portador comprende de 8 a 15 lisinas con enlace covalente con el polisacárido. En algunas realizaciones, la parte de CRM₁₉₇ del polisacárido unido covalentemente a la proteína de portador comprende de 8 a 12 lisinas con enlace covalente con el polisacárido. Por ejemplo, en una composición inmunogénica dada, la CRM₁₉₇ puede comprender de 18 a 22 lisinas de entre 39 con enlace covalente con el polisacárido capsular. Otra forma de expresar este parámetro es que de un 40 % a un 60 % de lisinas de CRM₁₉₇ tienen enlace covalente con el polisacárido capsular. En algunas realizaciones, la CRM₁₉₇ comprende de 5 a 15 lisinas de entre 39 con enlace covalente con el CP8. Otra forma de expresar este parámetro es que de un 12 % a un 40 % de lisinas de CRM₁₉₇ tienen enlace covalente con el CP8. En algunas realizaciones, la CRM₁₉₇ comprende de 18 a 22 lisinas de entre 39 con enlace covalente con el CP5. Otra forma de expresar este parámetro es que de un 40 % a un 60 % de lisinas de CRM₁₉₇ tienen enlace covalente con el CP5.

Tal como se analiza anteriormente, el número de residuos de lisina en la proteína de portador conjugado con el polisacárido capsular puede caracterizarse como un intervalo de lisinas conjugadas, que puede expresarse como una razón molar. Por ejemplo, la razón molar de lisinas conjugadas con respecto a CRM₁₉₇ en el conjugado inmunogénico de CP8 puede ser de entre aproximadamente 18:1 a aproximadamente 22:1. En una realización, el intervalo de razón molar de lisinas conjugadas con respecto a CRM₁₉₇ en el conjugado inmunogénico de CP8 puede ser de entre aproximadamente 15:1 a aproximadamente 25:1. En algunas realizaciones, el intervalo de razón molar de lisinas conjugadas con respecto a CRM₁₉₇ en el conjugado inmunogénico de CP8 puede ser de entre aproximadamente 14:1 a aproximadamente 20:1; de aproximadamente 12:1 a aproximadamente 18:1; de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 16:1; de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 14:1; de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 12:1; de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1; de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 26:1; de aproximadamente 22:1 a aproximadamente 28:1; de aproximadamente 24:1 a aproximadamente 30:1; de aproximadamente 26:1 a aproximadamente 32:1; de aproximadamente 28:1 a aproximadamente 34:1; de aproximadamente 30:1 a aproximadamente 36:1; de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 10:1; de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 20:1; de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 20:1; o de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 30:1. Asimismo, la razón molar de lisinas conjugadas con respecto a CRM₁₉₇ en el conjugado inmunogénico de CP5 puede ser de entre aproximadamente 3:1 y 25:1. En una realización, el intervalo de razón molar de lisinas conjugadas con respecto a CRM₁₉₇ en el conjugado inmunogénico de CP5 puede ser de entre aproximadamente 5:1 a aproximadamente 20:1. En una realización, el intervalo de razón molar de lisinas conjugadas con respecto a CRM₁₉₇ en el conjugado inmunogénico de CP5 puede ser de entre aproximadamente 4:1 a aproximadamente 20:1; de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 20:1; de aproximadamente 7:1 a aproximadamente 20:1; de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 20:1; de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 20:1; de aproximadamente 11:1 a aproximadamente 20:1; de aproximadamente 12:1 a aproximadamente 20:1; de aproximadamente 13:1 a aproximadamente 20:1; de aproximadamente 14:1 a aproximadamente 20:1; de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 20:1; de aproximadamente 16:1 a aproximadamente 20:1; de aproximadamente 17:1 a aproximadamente 20:1; de aproximadamente 18:1 a aproximadamente 20:1; de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 18:1; de aproximadamente 7:1 a aproximadamente 16:1; o de

aproximadamente 9:1 a aproximadamente 14:1.

Otra forma de expresar el número de residuos de lisina en la proteína de portador conjugado con el polisacárido capsular puede ser como un intervalo de lisinas conjugadas. Por ejemplo, en un conjugado inmunogénico de CP8 dado, la CRM₁₉₇ puede comprender de 5 a 15 lisinas de entre 39 con enlace covalente con el polisacárido capsular. Alternativamente, este parámetro puede expresarse como un porcentaje. Por ejemplo, en un conjugado inmunogénico de CP8 dado, el porcentaje de lisinas conjugadas puede ser de entre un 110 % y un 50 %. En algunas realizaciones, de un 20 % a un 50 % de lisinas puede tener enlace covalente con el CP8. Aún más alternativamente, de un 30 % a un 50 % de lisinas de CRM₁₉₇ puede tener enlace covalente con the CP8; de un 10 % a un 40 % de lisinas de CRM₁₉₇; de un 10 % a un 30 % de lisinas de CRM₁₉₇; de un 20 % a un 40 % de lisinas de CRM₁₉₇; de un 25 % a un 40 % de lisinas de CRM₁₉₇; de un 30 % a un 40 % de lisinas de CRM₁₉₇; de un 10 % a un 30 % de lisinas de CRM₁₉₇; de un 15 % a un 30 % de lisinas de CRM₁₉₇; de un 20 % a un 30 % de lisinas de CRM₁₉₇; de un 25 % a un 30 % de lisinas de CRM₁₉₇; de un 10 % a un 15 % de lisinas de CRM₁₉₇; o de un 10 % a un 12 % de lisinas de CRM₁₉₇ tienen enlace covalente con el CP8. Asimismo, en un conjugado inmunogénico de CP5 dado, la CRM₁₉₇ puede comprender de 18 a 22 lisinas de entre 39 con enlace covalente con el polisacárido capsular. Alternativamente, este parámetro puede expresarse como un porcentaje. Por ejemplo, en un conjugado inmunogénico de CP5 dado, el porcentaje de lisinas conjugadas puede ser de entre un 40 % y un 60 %. En algunas realizaciones, de un 40 % a un 60 % de lisinas puede tener enlace covalente con el CP5. Aún más alternativamente, de un 30 % a un 50 % de lisinas de CRM₁₉₇ puede tener enlace covalente con el CP5; de un 20 % a un 40 % de lisinas de CRM₁₉₇; de un 10 % a un 30 % de lisinas de CRM₁₉₇; de un 50 % a un 70 % de lisinas de CRM₁₉₇; de un 35 % a un 65 % de lisinas de CRM₁₉₇; de un 30 % a un 60 % de lisinas de CRM₁₉₇; de un 25 % a un 55 % de lisinas de CRM₁₉₇; de un 20 % a un 50 % de lisinas de CRM₁₉₇; de un 15 % a un 45 % de lisinas de CRM₁₉₇; de un 10 % a un 40 % de lisinas de CRM₁₉₇; de un 40 % a un 70 % de lisinas de CRM₁₉₇; o de un 45 % a un 75 % de lisinas de CRM₁₉₇ tienen enlace covalente con el CP5.

La frecuencia de unión de la cadena de polisacárido capsular a una lisina en la molécula portadora es otro parámetro para la caracterización de conjugados de polisacáridos de cápsula. Por ejemplo, en una realización, al menos un enlace covalente entre CRM₁₉₇ y polisacárido tiene lugar para al menos cada de 5 a 10 unidades de repetición de sacárido del polisacárido capsular. En otra realización, hay al menos un enlace covalente entre CRM₁₉₇ y polisacárido capsular para cada de 5 a 10 unidades de repetición de sacárido; cada de 2 a 7 unidades de repetición de sacárido, cada de 3 a 8 unidades de repetición de sacárido; cada de 4 a 9 unidades de repetición de sacárido; cada de 6 a 11 unidades de repetición de sacárido; cada de 7 a 12 unidades de repetición de sacárido; cada de 8 a 13 unidades de repetición de sacárido; cada de 9 a 14 unidades de repetición de sacárido; cada de 10 a 15 unidades de repetición de sacárido; cada de 2 a 6 unidades de repetición de sacárido, cada de 3 a 7 unidades de repetición de sacárido; cada de 4 a 8 unidades de repetición de sacárido; cada de 6 a 10 unidades de repetición de sacárido; cada de 7 a 11 unidades de repetición de sacárido; cada de 8 a 12 unidades de repetición de sacárido; cada de 9 a 13 unidades de repetición de sacárido; cada de 10 a 14 unidades de repetición de sacárido; cada de 10 a 20 unidades de repetición de sacárido; cada de 5 a 10 unidades de repetición de sacárido del polisacárido capsular. En otra realización, al menos un enlace entre CRM₁₉₇ y polisacárido capsular tiene lugar para cada 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 unidades de repetición de sacárido del polisacárido capsular.

La activación química de los polisacáridos y la conjugación posterior con la proteína de portador pueden obtenerse por medios convencionales. Véanse, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos con n.^{os} 4.673.574 y 4.902.506. Otros procedimientos de activación y de conjugación pueden usarse alternativamente.

“Proteína de portador” o “portador de proteína” tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier molécula de proteína que puede conjugarse con un antígeno (tal como los polisacáridos capsulares) frente a la que se desea una respuesta inmunitaria. La conjugación de un antígeno tal como un polisacárido con una proteína de portador puede dar lugar a que el antígeno sea inmunogénico. Las proteínas de portador son preferentemente proteínas que son no tóxicas y no reactogénicas y que pueden obtenerse en suficiente cantidad y pureza. Ejemplos de proteínas portadoras son toxinas, toxoides o cualquier material de reacción cruzada mutante (CRM₁₉₇) de la toxina a partir de tétanos, difteria, tos ferina, especies *Pseudomonas*, *E. coli*, especies de *Staphylococcus*, y especies de *Streptococcus*. Las proteínas de portador deberían de poder someterse a procedimientos de conjugación convencionales. En una realización particular de la presente invención, se usa CRM₁₉₇ como la proteína de portador.

CRM₁₉₇ (Wyeth/Pfizer, Sanford, NC) es una variante no tóxica (es decir, un toxoide) de toxina diftérica aislada a partir de cultivos de la cepa C7 de *Corynebacterium diphtheriae* (β197) que se hace crecer en casaminoácidos y en un medio basado en extracto de levadura. CRM₁₉₇ se purifica a través de ultra-filtración, precipitación de sulfato de amonio, y cromatografía de intercambio iónico. Un cultivo de cepa C7 de *Corynebacterium diphtheriae* (197), que producen la proteína CRM₁₉₇, se ha depositado con la Colección Americana de Cultivos Tipo, Rockville, Maryland y se le ha asignado el número de registro ATCC 53281. Otros toxoides diftéricos son también adecuados para su uso como proteínas portadoras.

Otras proteínas portadoras adecuadas incluyen toxinas bacterianas inactivadas tales como toxoide tetánico, toxoide de tos ferina, toxoide del cólera (por ejemplo, tal como se describe en la solicitud de patente internacional WO2004/083251), *E. coli* LT, *E. coli* ST, y exotoxina A a partir de *Pseudomonas aeruginosa*. Pueden también usarse

proteínas de la membrana exterior bacteriana tal como el complejo de proteína de la membrana exterior c (OMPC), porinas, proteínas de unión a transferrina, neumolisina, proteína de superficie neumocócica A (PspA), proteína de adhesina neumocócica (PsaA), enterotoxina de *C. difficile* (toxina A) y citotoxina (toxina B) o proteína de *Haemophilus influenzae* D. Otras proteínas, tal como ovalbúmina, hemocianina de la lapa californiana (KLH), albúmina de suero bovino (BSA) o derivado de proteína purificado de la tuberculina (PPD) pueden usarse también como proteínas portadoras.

Después de la conjugación del polisacárido capsular con la proteína de portador, los conjugados de polisacárido-proteína se purifican (se enriquecen con respecto a la cantidad de conjugado de polisacárido-proteína) mediante una variedad de técnicas. Estas técnicas incluyen, por ejemplo, operaciones de concentración/diafiltración, precipitación/elución, cromatografía en columna, y filtración profunda. Véanse los ejemplos a continuación.

Después de los conjugados individuales se purifican, éstos pueden combinarse para formular una composición inmunogénica de la presente invención, que puede usarse, por ejemplo, en una vacuna. La formulación de la composición inmunogénica de la presente invención puede llevarse a cabo usando procedimientos reconocidos en la técnica.

Se observa que en la presente divulgación, expresiones tales como “comprende”, “comprendido/a”, “comprendiendo/ que comprende”, “contiene”, “conteniendo/ que contiene” y similares pueden tener el significado que se les atribuye en la ley de patentes de los Estados Unidos; por ejemplo, éstas pueden significar “incluye”, “incluido/a”, “incluyendo/ que incluye” y similares. Tales expresiones se refieren a la inclusión de unos componentes particulares o conjunto de componentes sin excluir cualesquiera otros componentes. Expresiones tales como “consistiendo/ que consiste esencialmente en” y “consiste esencialmente en” tienen el significado que se les atribuye en la ley de patentes de los Estados Unidos, por ejemplo, éstas permiten la inclusión de componentes o etapas adicionales que no restan valor a las características novedosas o básicas de la invención, es decir, éstas excluyen componentes o etapas no mencionados adicionales que restan valor a las características novedosas o básicas de la invención, y éstas excluyen componentes o etapas de la técnica anterior, tal como documentos en la técnica que se indican en el presente documento, especialmente debido a que es un objetivo del presente documento definir unas realizaciones que pueden patentarse, por ejemplo, novedosas, no obvias, de la invención, sobre la técnica anterior, por ejemplo, sobre los documentos que se indican en el presente documento. Y, las expresiones “consiste en” y “consistiendo/ que consiste en” tienen el significado que se atribuye a éstas en la ley de patentes de los Estados Unidos; a saber, que estas expresiones son cerradas. Por consiguiente, estas expresiones se refieren a la inclusión de un conjunto de componentes o un componente particular y a la exclusión de todos los otros componentes.

Una “sustitución de aminoácidos conservativas” se refiere a la sustitución de uno o más de los residuos de aminoácido de una proteína con otros residuos de aminoácido que tienen propiedades físicas y/o químicas similares. Sustitutos para un aminoácido dentro de la secuencia pueden seleccionarse de otros miembros de la clase a la que pertenece el aminoácido. Por ejemplo, los aminoácidos no polares (hidrófobos) incluyen alanina, leucina, isoleucina, valina, prolina, fenilalanina, triptófano y metionina. Aminoácidos con contenido en estructuras de anillo aromático son fenilalanina, triptófano, y tirosina. Los aminoácidos neutrales polares incluyen glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, y glutamina. Los aminoácidos con carga positiva (básicos) incluyen arginina, lisina e histidina. Los aminoácidos con carga negativa (ácidos) incluyen ácido aspártico y ácido glutámico. No se espera que tales alteraciones afecten al peso molecular aparente tal como se determina por electroforesis de gel de poliacrilamida, o punto isoeléctrico. Sustituciones preferidas particulares son: Lys para Arg y viceversa de tal modo que puede mantenerse una carga positiva; Glu para Asp y viceversa de tal modo que puede mantenerse una carga negativa; Ser para Thr de tal modo que puede mantenerse un -OH libre; y Gln para Asn de tal modo que puede mantenerse un NH₂ libre.

“Fragmento” se refiere a proteínas en las que solo se incluyen dominios específicos de una proteína más grande. Por ejemplo, proteínas de ClfA y ClfB contienen tantos como 8 dominios cada una si se incluyen las secuencias señal. Se considera que cada uno de un polipéptido que se corresponde con los dominios N1N2N3, N2N3, N1N2, N1, N2, o N3 son fragmentos de ClfA o ClfB. “Fragmento” también se refiere a o bien una proteína o bien un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de al menos 4 residuos de aminoácido (preferentemente, de al menos 10 residuos de aminoácido, de al menos 15 residuos de aminoácido, de al menos 20 residuos de aminoácido, de al menos 25 residuos de aminoácido, de al menos 40 residuos de aminoácido, de al menos 50 residuos de aminoácido, de al menos 60 residuos de aminoácido, de al menos 70 residuos de aminoácido, de al menos 80 residuos de aminoácido, de al menos 90 residuos de aminoácido, de al menos 100 residuos de aminoácido, de al menos 125 residuos de aminoácido, o al menos 150 residuos de aminoácido) de la secuencia de aminoácidos de un polipéptido o proteína original o un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos de al menos 10 pares de bases (preferentemente de al menos 20 pares de bases, de al menos 30 pares de bases, de al menos 40 pares de bases, de al menos 50 pares de bases, de al menos 50 pares de bases, de al menos 100 pares de bases, de al menos 200 pares de bases) de la secuencia de nucleótidos del ácido nucleico original.

“Actividad funcional” de un anticuerpo o “anticuerpo funcional”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un anticuerpo que, en un mínimo, puede unirse específicamente con un antígeno. Funciones adicionales se conocen en la técnica y pueden incluir componentes adicionales del sistema inmunitario que efectúan el aclaramiento o la destrucción del patógeno tal como a través de opsonización, ADCC o citotoxicidad mediada por

complemento. Después de la unión de antígeno, cualesquiera funciones de anticuerpo posteriores pueden medirse a través de la región Fc del anticuerpo. El ensayo de anticuerpo opsonofagocítico (OPA) es un ensayo *in vitro* diseñado para medir la destrucción de bacterias asistida por complemento Ig *in vitro* con células efectoras (glóbulos blancos), que de este modo imita un proceso biológico. La unión de anticuerpos puede también inhibir directamente la función biológica del antígeno al que se une, por ejemplo, anticuerpos que se unen a ClfA pueden neutralizar su función enzimática. En algunas realizaciones, un “anticuerpo funcional” se refiere a un anticuerpo que es funcional tal como se mide por la destrucción de bacterias en un modelo de eficacia animal o un ensayo de destrucción opsonofagocítica que muestra que los anticuerpos destruyen las bacterias.

El peso molecular de los polisacáridos de cápsula de *S. aureus* es una consideración para su uso en composiciones inmunogénicas. Por ejemplo, los polisacáridos de cápsula de alto peso molecular pueden ser capaces de inducir ciertas respuestas inmunitarias de anticuerpo debido a una valencia más alta de los epítopos presentes en la superficie antigénica. El aislamiento de los “polisacáridos capsulares de alto peso molecular” se contempla para su uso en las composiciones y procedimientos de la presente invención. Por ejemplo, en una realización de la invención, se contempla el aislamiento de polisacáridos de tipo 5 de alto peso molecular que varían en tamaño de aproximadamente 70 a 300 kDa en peso molecular. En una realización, se contempla el aislamiento y la purificación de polisacárido capsular de alto peso molecular de tipo 5 que varía de 90 kDa a 250 kDa en peso molecular. En una realización, se contempla el aislamiento y la purificación de polisacárido capsular de alto peso molecular de tipo 5 que varía de 90 kDa a 150 kDa en peso molecular. En una realización, se contempla el aislamiento y la purificación de polisacárido capsular de alto peso molecular de tipo 5 que varía de 90 kDa a 140 kDa en peso molecular. En una realización, se contempla el aislamiento y la purificación de polisacárido capsular de alto peso molecular de tipo 5 que varía de 80 kDa a 120 kDa en peso molecular. Otros intervalos de alto peso molecular polisacárido capsular de serotipo 5 que puede aislarse y purificarse mediante los procedimientos de la presente invención incluyen intervalos de tamaño de aproximadamente 70 kDa a aproximadamente 100 kDa en peso molecular; de 70 kDa a 110 kDa en peso molecular; de 70 kDa a 120 kDa en peso molecular; de 70 kDa a 130 kDa en peso molecular; de 70 kDa a 140 kDa en peso molecular; de 70 kDa a 150 kDa en peso molecular; de 70 kDa a 160 kDa en peso molecular; de 80 kDa a 110 kDa en peso molecular; de 80 kDa a 120 kDa en peso molecular; de 80 kDa a 130 kDa en peso molecular; de 80 kDa a 140 kDa en peso molecular; de 80 kDa a 150 kDa en peso molecular; de 80 kDa a 160 kDa en peso molecular; de 90 kDa a 110 kDa en peso molecular; de 90 kDa a 120 kDa en peso molecular; de 90 kDa a 130 kDa en peso molecular; de 90 kDa a 140 kDa en peso molecular; de 90 kDa a 150 kDa en peso molecular; de 90 kDa a 160 kDa en peso molecular; de 100 kDa a 120 kDa en peso molecular; de 100 kDa a 130 kDa en peso molecular; de 100 kDa a 140 kDa en peso molecular; de 100 kDa a 150 kDa en peso molecular; de 100 kDa a 160 kDa en peso molecular; e intervalos deseados similares de peso molecular.

Tal como se analiza anteriormente, el peso molecular de los polisacáridos de cápsula de *S. aureus* es una consideración para su uso en composiciones inmunogénicas. Por ejemplo, los polisacáridos de cápsula de alto peso molecular pueden ser capaces de inducir ciertas respuestas inmunitarias de anticuerpo debido a una valencia más alta de los epítopos presentes en la superficie antigénica. En una realización de la invención, se contempla el aislamiento y la purificación de polisacáridos capsulares de alto peso molecular de tipo 8 que varían de 70 kDa a 300 kDa en peso molecular. En una realización, se contempla el aislamiento y la purificación de polisacáridos capsulares de alto peso molecular de tipo 8 que varían de 90 kDa a 250 kDa en peso molecular. En una realización, se contempla el aislamiento y la purificación de polisacáridos capsulares de alto peso molecular de tipo 8 que varían de 90 kDa a 150 kDa en peso molecular. En una realización, se contempla el aislamiento y la purificación de polisacáridos capsulares de alto peso molecular de tipo 8 que varían de 90 kDa a 120 kDa en peso molecular. En una realización, se contempla el aislamiento y la purificación de polisacáridos capsulares de alto peso molecular de tipo 8 que varían de 80 kDa a 120 kDa en peso molecular. Otros intervalos de polisacáridos capsulares de serotipo 8 de alto peso molecular que pueden aislarse y purificarse mediante los procedimientos de la presente invención incluyen intervalos de tamaño de aproximadamente 70 kDa a aproximadamente 100 kDa en peso molecular; de 70 kDa a 110 kDa en peso molecular; de 70 kDa a 120 kDa en peso molecular; de 70 kDa a 130 kDa en peso molecular; de 70 kDa a 140 kDa en peso molecular; de 70 kDa a 150 kDa en peso molecular; de 70 kDa a 160 kDa en peso molecular; de 80 kDa a 110 kDa en peso molecular; de 80 kDa a 120 kDa en peso molecular; de 80 kDa a 130 kDa en peso molecular; de 80 kDa a 140 kDa en peso molecular; de 80 kDa a 150 kDa en peso molecular; de 80 kDa a 160 kDa en peso molecular; de 90 kDa a 110 kDa en peso molecular; de 90 kDa a 120 kDa en peso molecular; de 90 kDa a 130 kDa en peso molecular; de 90 kDa a 140 kDa en peso molecular; de 90 kDa a 150 kDa en peso molecular; de 90 kDa a 160 kDa en peso molecular; de 100 kDa a 120 kDa en peso molecular; de 100 kDa a 130 kDa en peso molecular; de 100 kDa a 140 kDa en peso molecular; de 100 kDa a 150 kDa en peso molecular; de 100 kDa a 160 kDa en peso molecular; e intervalos deseados similares de peso molecular.

Una “respuesta inmunitaria” frente a una composición inmunogénica es el desarrollo en un sujeto de una respuesta inmunitaria humoral y/o una respuesta inmunitaria mediada por células frente a moléculas presentes en la composición de interés (por ejemplo, un antígeno, tal como una proteína o polisacárido). Para los fines de la presente invención, una “respuesta inmunitaria humoral” es una respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos e implica la generación de anticuerpos con afinidad por los antígenos presentes en las composiciones inmunogénicas de la invención, mientras que una “respuesta inmunitaria mediada por células” es una respuesta mediada por linfocitos T y/u otros glóbulos blancos. Una “respuesta inmunitaria mediada por células” se provoca mediante la presentación de epítopos antigénicos en asociación con moléculas de clase I o de clase II del complejo mayor de

histocompatibilidad (CMH). Ésta activa células T CD4+ cooperadoras específicas de antígeno o linfocitos T citotóxicos CD8+ ("CTL"). Los CTL tienen especificidad por antígenos peptídicos o lipídicos que se presentan en asociación con proteínas codificadas por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) o CD1 y que se expresan sobre las superficies de células. Los CTL ayudan a inducir y promover la destrucción intracelular de microbios intracelulares, o la lisis de células infectadas con tales microbios. Otro aspecto de la inmunidad celular implica una respuesta específica de antígeno mediante las células T cooperadoras. Las células T cooperadoras actúan para ayudar a estimular la función, y enfocan la actividad de, células efectoras no específicas frente a células que muestran antígenos peptídicos en asociación con moléculas de CMH clásicas o no clásicas en su superficie. Una "respuesta inmunitaria mediada por células" también se refiere a la producción de citocinas, quimiocinas y otras moléculas de este tipo que se producen mediante células T activadas y/u otros glóbulos blancos, incluyendo las derivadas de células T CD4+ y CD8+. La capacidad de una composición o antígeno particular para estimular una respuesta inmunológica mediada por células puede determinarse mediante un número de ensayos, tal como mediante ensayos de linfoproliferación (activación de linfocitos), ensayos de células citotóxicas CTL, sometiendo a un ensayo linfocitos T específicos para el antígeno en un sujeto sensibilizado, o mediante la medición de la producción de citocinas por células T en respuesta a restimulación con antígeno. Tales ensayos se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, Erickson y col., J. Immunol. (1993) 151:4189 a 4199; Doe y col., Eur. J. Immunol. (1994) 24:2369 a 2376.

La expresión "inmunogénico/a" se refiere a la capacidad de un antígeno o una vacuna para provocar una respuesta inmunitaria, o bien humoral o bien mediada por célula, o ambas.

Una "cantidad inmunogénica", o una "cantidad inmunológicamente eficaz" o "dosis", cada una de las cuales se usa de forma intercambiable en el presente documento, en general se refiere a la cantidad de antígeno o composición inmunogénica suficiente para provocar una respuesta inmunitaria, o bien una respuesta celular (célula T) o bien humoral (célula B o anticuerpo), o ambas, tal como se mide por ensayos convencionales conocidos por un experto en la técnica.

La cantidad de un conjugado particular en una composición se calcula en general en base al polisacárido total, conjugado y no conjugado para ese conjugado. Por ejemplo, un conjugado de CP5 con un 20 % de polisacárido libre tendrá aproximadamente 80 mcg de polisacárido conjugado de CP5 y aproximadamente 20 mcg de polisacárido CP5 no conjugado en una dosis de polisacárido CP5 de 100 mcg. La contribución de la proteína al conjugado no se considera normalmente cuando se calcula la dosis de un conjugado. La cantidad de conjugado puede variar dependiendo del serotipo estafilocócico. En general, cada dosis comprenderá de 0,01 a 100 mcg de polisacárido, en particular de 0,1 a 10 mcg, y más particularmente de 1 a 10 mcg. La "cantidad inmunogénica" de los componentes de polisacárido diferentes en la composición inmunogénica, puede divergir y cada uno puede comprender 0,01 mcg, 0,1 mcg, 0,25 mcg, 0,5 mcg, 1 mcg, 2 mcg, 3 mcg, 4 mcg, 5 mcg, 6 mcg, 7 mcg, 8 mcg, 9 mcg, 10 mcg, 15 mcg, 20 mcg, 30 mcg, 40 mcg, 50 mcg, 60 mcg, 70 mcg, 80 mcg, 90 mcg, o aproximadamente 100 mcg de cualquier antígeno de polisacárido particular.

En otra realización, la "cantidad inmunogénica" de los componentes de proteína en la composición inmunogénica, puede variar entre aproximadamente 10 mcg a aproximadamente 300 mcg de cada antígeno proteico. En una realización particular, la "cantidad inmunogénica" de los componentes de proteína en la composición inmunogénica, puede variar entre aproximadamente 20 mcg a aproximadamente 200 mcg de cada antígeno proteico. La "cantidad inmunogénica" de los diferentes componentes de proteína en la composición inmunogénica pueden divergir, y comprenden cada uno 10 mcg, 20 mcg, 30 mcg, 40 mcg, 50 mcg, 60 mcg, 70 mcg, 80 mcg, 90 mcg, 100 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg o aproximadamente 200 mcg de cualquier antígeno proteico particular.

La eficacia de un antígeno como un inmunógeno puede medirse midiendo los niveles de actividad de célula B midiendo los niveles de anticuerpos en circulación específicos para el antígeno en el suero usando inmunoensayos, ensayos de inmunoprecipitación, ensayos de anticuerpo funcional, tales como ensayo opsonico *in vitro* y muchos otros ensayos que se conocen en la técnica o una medida de eficacia de un antígeno como un inmunógeno de célula T puede medirse mediante o bien mediante ensayos de proliferación, o bien mediante ensayos citotóxicos, tales como ensayos de liberación de cromo para medir la capacidad de una célula T para lisar su célula diana específica. Además, en la presente invención, una "cantidad inmunogénica" puede también ser definida midiendo los niveles en suero de anticuerpo específico de antígeno que se induce a continuación de la administración del antígeno, o, midiendo la capacidad de los anticuerpos que se inducen de tal forma para aumentar la capacidad opsonofagocítica de glóbulos blancos particulares, tal como se describe en el presente documento. El nivel de protección de la respuesta inmunitaria puede medirse exponiendo al huésped inmunizado al antígeno que se ha inyectado. Por ejemplo, si el antígeno con respecto al que se desea una respuesta inmunitaria es una bacteria, el nivel de protección que se induce mediante la "cantidad inmunogénica" del antígeno puede medirse detectando el porcentaje de supervivencia o el porcentaje de mortalidad después de una exposición de los animales a las células bacterianas. En una realización, la cantidad de protección puede medirse midiendo al menos un síntoma asociado con la infección bacteriana, por ejemplo, una fiebre asociada con la infección. La cantidad de cada uno de los antígenos en la vacuna o en las composiciones inmunogénicas multiantígeno o multicomponente variará con respecto a cada uno de los otros componentes y puede determinarse mediante procedimientos conocidos por el experto. Tales procedimientos incluirían, por ejemplo, procedimientos para medir la inmunogenicidad y/o la eficacia *in vivo*.

La expresión "composición inmunogénica" se refiere a cualquier composición farmacéutica con contenido en un antígeno, por ejemplo, un microorganismo, o un componente del mismo, composición que puede usarse para provocar una respuesta inmunitaria en un sujeto. Las composiciones inmunogénicas de la presente invención pueden usarse para tratar un ser humano susceptible de infección por *S. aureus*, por medio de administración de las composiciones inmunogénicas a través de la vía sistémica, transdérmica o mucosa. Estas administraciones pueden incluir una inyección a través de las vías intramuscular (IM), intraperitoneal (i.p.), intradérmica (ID) o subcutánea; la aplicación mediante un parche u otro dispositivo de administración transdérmica; o a través de administración mucosa a los tractos oral/alimentario, respiratorio o genitourinario. En una realización, se usa una administración intranasal para el tratamiento o prevención de estado nasofaríngeo de portador de *S. aureus*, atenuando de este modo la infección en su fase más temprana. En una realización, la composición inmunogénica puede usarse en la fabricación de una vacuna o en la obtención de unos anticuerpos policlonales o monoclonales que podrían usarse para proteger o para tratar de forma pasiva un animal.

Pueden determinarse unas cantidades óptimas de componentes para una composición inmunogénica particular mediante unos estudios convencionales que implican la observación de unas respuestas inmunitarias apropiadas en los sujetos. Siguiendo una vacunación inicial, los sujetos pueden recibir una o varias inmunizaciones de refuerzo separadas de forma adecuada.

En una realización de la presente invención, la composición inmunogénica de *S. aureus* comprende un fragmento de factor de aglutinación A (ClfA) de *S. aureus* recombinante (N1N2N3, o combinaciones de los mismos), un tipo 5 de polisacáridos capsulares aislado conjugado con CRM₁₉₇ y un tipo 8 de polisacáridos capsulares aislado conjugado con CRM₁₉₇. En otra realización, la composición inmunogénica de *S. aureus* es una formulación estéril (líquida, liofilizada, vacuna de ADN, preparación intradérmica) de fragmento de factor de aglutinación A (ClfA) de *S. aureus* recombinante (N1N2N3, o combinaciones de los mismos), fragmento de factor de aglutinación B (ClfB) de *S. aureus* recombinante (N1N2N3, o combinaciones de los mismos), un tipo 5 de polisacáridos capsulares aislado conjugado con CRM₁₉₇ y un tipo 8 de polisacáridos capsulares aislado conjugado con CRM₁₉₇. En una realización de la presente invención, la composición inmunogénica de *S. aureus* comprende un fragmento de factor de aglutinación A (ClfA) de *S. aureus* recombinante (N1N2N3, o combinaciones de los mismos), una proteína MntC de unión a hierro de *S. aureus*, un tipo 5 de polisacáridos capsulares aislado conjugado con CRM₁₉₇ y un tipo 8 de polisacáridos capsulares aislado conjugado con CRM₁₉₇. En una realización, la composición inmunogénica de *S. aureus* es una formulación estéril (líquida, liofilizada, vacuna de ADN, preparación intradérmica) de fragmento de factor de aglutinación A (ClfA) de *S. aureus* recombinante (N1N2N3, o combinaciones de los mismos), fragmento de factor de aglutinación B (ClfB) de *S. aureus* recombinante (N1N2N3, o combinaciones de los mismos), una proteína MntC de unión a hierro de *S. aureus*, un tipo 5 de polisacáridos capsulares aislado conjugado con CRM₁₉₇ y un tipo 8 de polisacáridos capsulares aislado conjugado con CRM₁₉₇.

Las composiciones inmunogénicas de la presente invención pueden comprender además uno o más "inmunomoduladores" adicionales, que son agentes que perturban o alteran el sistema inmunitario, de tal modo que se observa o bien una regulación por aumento o bien una regulación por disminución de inmunidad mediada de forma celular y/o humoral. En una realización particular, se prefiere la regulación por aumento de las armas mediadas de forma celular y/o humoral del sistema inmunitario. Ejemplos de ciertos inmunomoduladores incluyen, por ejemplo, un adyuvante o citocina, o ISCOMATRIX (CSL Limited, Parkville, Australia), que se describe en la patente de los Estados Unidos con n.º 5.254.339 entre otros. Unos ejemplos no limitantes de adyuvantes que pueden usarse en la vacuna de la presente invención incluyen el sistema de adyuvante RIBI (Ribi Inc., Hamilton, Mont.), alumbre, geles minerales tales como gel de hidróxido de aluminio, emulsiones de aceite en agua, emulsiones de agua en aceite tales como, por ejemplo, adyuvantes completos e incompletos de Freund, copolímero de Block (CytRx, Atlanta Ga.), QS-21 (Cambridge Biotech Inc., Cambridge Mass.), SAF-M (Chiron, Emeryville Calif.), Adyuvante Amphigen®, saponina, Quil A u otra fracción de saponina, lípido monofosforilico A, y adyuvante lípido-amina Avridine. Unos ejemplos no limitantes de emulsiones de aceite en agua útiles en la vacuna de la invención incluyen las formulaciones SEAM62 y SEAM 1/2 modificadas. La SEAM62 modificada es una emulsión de aceite en agua con contenido en un 5 % (v/v) de escualeno (Sigma), un 1 % (v/v) de detergente SPAN® 85 (ICI Surfactants), un 0,7 % (v/v) de detergente polysorbate ® 80 (ICI Surfactants), un 2,5 % (v/v) de etanol, 200 µg/ml de Quil A, 100 µg/ml de colesterol, y un 0,5 % (v/v) de lecitina. La SEAM 1/2 modificada es una emulsión de aceite en agua que comprende un 5 % (v/v) de escualeno, un 1 % (v/v) de detergente SPAN® 85, un 0,7 % (v/v) de detergente polysorbate 80, un 2,5 % (v/v) de etanol, 100 µg/ml de Quil A, y 50 µg/ml de colesterol. Otros "inmunomoduladores" que pueden incluirse en la vacuna incluyen, por ejemplo, una o más interleucinas, interferones, u otras citocinas o quimiocinas conocidas. En una realización, el adyuvante puede ser un derivado de ciclodextrina o un polímero polianiónico, tal como los que se describen en las patentes de los Estados Unidos con números 6.165.995 y 6.610.310, respectivamente. Ha de entenderse que el inmunomodulador y/o adyuvante que va a usarse dependerá del sujeto al que la vacuna o composición inmunogénica se administrará, la vía de inyección y el número de inyecciones que van a darse.

"Enfermedad invasiva" por *S. aureus* es el aislamiento de bacterias a partir de un sitio normalmente estéril, en el que están asociados signos/síntomas clínicos de enfermedad. Los sitios del organismo normalmente estériles incluyen sangre, LCR, fluido pleural, fluido pericárdico, fluido peritoneal, fluido articular/sinovial, hueso, sitio interno del organismo (ganglio linfático, cerebro, corazón, hígado, bazo, fluido vítreo, riñón, páncreas, ovario), u otros sitios normalmente estériles. Las afecciones clínicas que caracterizan a las enfermedades invasivas incluyen bacteriemia,

neumonía, celulitis, osteomielitis, endocarditis, choque septicémico y más.

La expresión “aislado” quiere decir que el material se retira de su entorno original (por ejemplo, el entorno natural si se produce de manera natural o a partir del organismo de su huésped si éste es una entidad recombinante, o se lleva de un entorno a un entorno diferente). Por ejemplo, una proteína, péptido o polisacárido de cápsula “aislado” está sustancialmente libre de material celular u otras proteínas contaminantes en la célula o fuente de tejido de la que se deriva la proteína, o sustancialmente libre de precursores químicos u otros productos químicos cuando se sintetiza químicamente, o de otro modo presente en una mezcla como parte de una reacción química. En la presente invención, las proteínas o polisacáridos pueden aislarse a partir de la célula bacteriana o a partir del residuo celular, de tal modo que se proporcionan en una forma útil en la fabricación de una composición inmunogénica. La expresión “aislado” o “aislar” puede incluir purificar, o purificación, incluyendo por ejemplo, los procedimientos de purificación de las proteínas o polisacáridos capsulares, tal como se describe en el presente documento. La expresión “sustancialmente libre de material celular” incluye preparaciones de un polipéptido/proteína en las que el polipéptido/proteína se separa de los componentes celulares de las células de las que se aísla o se produce de forma recombinante. Por lo tanto, un polisacárido de cápsula, proteína o péptido que está sustancialmente libre de material celular incluye preparaciones del polisacárido de cápsula, proteína o péptido que tiene menos de aproximadamente un 30 %, un 20 %, un 10 %, un 5 %, un 2,5 %, o un 1 %, (en peso seco) de proteína o polisacárido u otro material celular contaminante. Cuando el polipéptido/proteína se produce de forma recombinante, está también preferentemente sustancialmente libre de medio de cultivo, es decir, el medio de cultivo representa menos de aproximadamente un 20 %, un 10 %, o un 5 % del volumen de la preparación de proteína. Cuando el polipéptido/proteína o polisacárido se produce mediante síntesis química, está preferentemente sustancialmente libre de precursores químicos u otros productos químicos, es decir, se separa de precursores químicos u otros productos químicos que están implicados en la síntesis de la proteína o polisacárido. Por consiguiente, tales preparaciones del polipéptido/proteína o polisacárido tienen menos de aproximadamente un 30 %, un 20 %, un 10 %, un 5 % (en peso seco) de precursores químicos o compuestos distintos del fragmento de polipéptido/proteína o polisacárido de interés.

Una “sustitución de aminoácidos no conservativa” se refiere a la sustitución de uno o más de los residuos de aminoácido de una proteína con otros residuos de aminoácido que tienen propiedades físicas y/o químicas diferentes, usando las características que se definen anteriormente.

La expresión “portador farmacéuticamente aceptable” quiere decir un portador aprobado por una agencia de regulación de un gobierno estatal, uno Federal, u otra agencia de regulación, o que se enumera en la Farmacopea de los Estados Unidos o en otra farmacopea reconocida en general para su uso en animales, incluyendo seres humanos así como mamíferos no humanos. La expresión “portador” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente, o vehículo con el que se administra la composición farmacéutica. Tales portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tal como agua y aceites, incluyendo los de petróleo, animal, vegetal o de origen sintético. Pueden emplearse como portadores líquidos agua, soluciones salinas y dextrosa en solución acuosa y disoluciones de glicerol, en particular para disoluciones inyectables. Excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, carbón, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. La composición, si se desea, puede contener también unas cantidades minoritarias de agentes de humectación, de carga, emulsionante, o agentes de tamponamiento de pH. Estas composiciones pueden adoptar la forma de disoluciones, suspensiones, emulsión, formulaciones de liberación sostenida y similares. Ejemplos de portadores farmacéuticos adecuados se describen en “Remington's Pharmaceutical Sciences” de E. W. Martin. La formulación ha de adecuarse al modo de administración.

Las expresiones “proteína”, “polipéptido” y “péptido” se refieren a un polímero de residuos de aminoácido y no se imitan a una longitud mínima del producto. Por lo tanto, péptidos, oligopéptidos, dímeros, multímeros, y similares, se incluyen dentro de la definición. Tanto las proteínas de longitud total como los fragmentos de las mismas están englobados en la definición. Las expresiones también incluyen modificaciones, tal como delecciones, adiciones y sustituciones (en general de naturaleza conservativa, pero que pueden ser no conservativas), con respecto a una secuencia nativa, preferentemente de tal modo que la proteína mantenga la capacidad para provocar una respuesta inmunológica dentro de un animal al que se administra la proteína. También se incluyen modificaciones posteriores a la expresión, por ejemplo, glicosilación, acetilación, lipidación, fosforilación y similares.

Una respuesta inmunitaria “de protección” se refiere a la capacidad de una composición inmunogénica para provocar una respuesta inmunitaria, o bien mediada de forma celular o bien humoral, que sirve para proteger al sujeto frente a una infección. La protección que se prevé no ha de ser absoluta, es decir, la infección no ha de evitarse o erradicarse totalmente, si hay una mejora estadísticamente significativa en comparación con una población de control de sujetos, por ejemplo, animales infectados a los que no se administró la vacuna o composición inmunogénica. La protección puede limitarse a mitigar la gravedad o rapidez de aparición de los síntomas de la infección. En general, una “respuesta inmunitaria de protección” incluiría la inducción de un aumento en los niveles de anticuerpos específicos para un antígeno particular en al menos un 50 % de los sujetos, incluyendo un cierto nivel de respuestas de anticuerpos funcionales medibles para cada antígeno. En situaciones particulares, una “respuesta inmunitaria de protección” podría incluir la inducción de un aumento del doble en los niveles de anticuerpos o de un aumento de cuatro veces en los niveles de anticuerpos específicos para un antígeno particular en al menos un 50 %

de los sujetos, incluyendo un cierto nivel de respuestas de anticuerpos funcionales medibles para cada antígeno. En ciertas realizaciones, la opsonización de anticuerpos está relacionada con una respuesta inmunitaria de protección. Por lo tanto, la respuesta inmunitaria de protección puede someterse a ensayo midiendo la disminución en porcentaje en el recuento de bacterias en un ensayo de opsonofagocitosis, por ejemplo, los que se describen a continuación. Preferentemente, hay una disminución en el recuento de bacterias de al menos un 10 %, un 25 %, un 50 %, un 65 %, un 75 %, un 80 %, un 85 %, un 90 %, un 95 % o más.

La expresión “recombinante”, tal como se usa en el presente documento, se refiere simplemente a cualquier proteína, polipéptido, o célula que expresa un gen de interés que se produce mediante procedimientos de ingeniería genética. La expresión “recombinante” tal como se usa con respecto a una proteína o polipéptido, quiere decir un polipéptido que se produce mediante expresión de un polinucleótido recombinante. Las proteínas que se usa en las composiciones inmunogénicas de la invención pueden aislarse a partir de una fuente natural o producirse mediante procedimientos de ingeniería genética, tal como, por ejemplo, ClfA recombinante, ClfB recombinante o MntC recombinante. “Recombinante”, tal como se usa en el presente documento, describe adicionalmente una molécula de ácido nucleico, que, en virtud de su origen o manipulación, no está asociada con la totalidad o una parte del polinucleótido con el que ésta está asociada por naturaleza. La expresión “recombinante” tal como se usa con respecto a una célula huésped quiere decir una célula huésped en el interior de la que se ha introducido un polinucleótido recombinante.

ClfA recombinante (rClfA) y ClfB recombinante (rClfB), tal como se usa en el presente documento, se refiere a formas de ClfA o ClfB para su uso en las composiciones inmunogénicas de la invención. En una realización, rClfA es un fragmento de ClfA que comprende uno o más de los dominios N, por ejemplo, N1N2N3, N2N3, N2 o N3 y al se hace referencia a en el presente documento como “ClfA recombinante” o “rClfA”. En una realización, rClfB es un fragmento de ClfB que comprende uno o más de los dominios N de ClfB, por ejemplo, N1N2N3, N2N3, N2 o N3 y al se hace referencia a en el presente documento como “ClfB recombinante” o “rClfB”.

La expresión “sujeto” se refiere a un mamífero, pájaro, pez, reptil, o cualquier otro animal. La expresión “sujeto” también incluye seres humanos. La expresión “sujeto” también incluye mascotas domésticas. Unos ejemplos no limitantes de mascotas domésticas incluyen: perros, gatos, cerdos, conejos, ratas, ratones, gerbos, hámsteres, cobayas, hurones, pájaros, serpientes, lagartos, peces, tortugas, y ranas. La expresión “sujeto” también incluye animales de ganado. Unos ejemplos no limitantes de animales de ganado incluyen: alpaca, bisonte, camello, ganado bovino, ciervo, cerdos, caballos, llamas, mulas, burros, ovejas, cabras, conejos, reno, yak, gallinas, gansos, y pavos.

Tal como se usa en el presente documento, “tratamiento” (incluyendo variaciones del mismo, por ejemplo, “tratar” o “tratado”) se refiere a uno o más cualquiera de lo siguiente: (i) la prevención de infección o reinfección, como en una vacuna tradicional, (ii) la reducción en la gravedad de, o, en la eliminación de síntomas, y (iii) la eliminación sustancial o completa del patógeno o trastorno en cuestión. Por lo tanto, el tratamiento puede efectuarse de forma profiláctica (antes de la infección) o terapéuticamente (tras la infección). En la presente invención pueden usarse tratamientos profilácticos o terapéuticos. De acuerdo con una realización particular de la presente invención, se proporcionan composiciones y procedimientos que tratan, incluyendo inmunizar de forma profiláctica y/o terapéutica, un huésped animal frente a una infección microbiana (por ejemplo, una bacteria tal como especies de *Staphylococcus*). Los procedimientos de la presente invención son útiles para conferir inmunidad profiláctica y/o terapéutica a un sujeto. Los procedimientos de la presente invención pueden también ponerse en práctica en sujetos para aplicaciones de investigación biomédica.

Las expresiones “vacuna” o “composición de vacuna”, que se usan de forma intercambiable, se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una composición inmunogénica que induce una respuesta inmunitaria en un animal.

Descripción general

La presente invención se refiere a composiciones inmunogénicas que comprenden al menos tres antígenos como se definen en las reivindicaciones adjuntas. Los antígenos pueden aislarse a partir del organismo usando procedimientos de aislamiento bioquímicos, o éstos pueden producirse de forma sintética o por medios recombinantes. Los antígenos pueden ser polipéptidos, o polisacáridos, o una combinación de los mismos. Estas composiciones inmunogénicas pueden usarse en la fabricación de una vacuna para inmunizar sujetos frente a infecciones causadas por un organismo estafilocócico. Los componentes adecuados para su uso en estas composiciones se describen en mayor detalle a continuación.

Composiciones inmunogénicas estafilocócicas

S. aureus es el agente causante de una amplia variedad de enfermedades humanas variando de infecciones superficial de la piel a afecciones potencialmente mortales tal como neumonía, septicemia y endocarditis. Véase Lowy N. Eng. J. Med. 339:580 a 532(1998). En casos de enfermedad invasiva, *S. aureus* puede aislarse a partir de los sitios del organismo normalmente estériles incluyendo sangre, líquido cefalorraquídeo LCR, fluido pleural, fluido pericárdico, fluido peritoneal, fluido articular/sinovial, hueso, sitio interno del organismo (ganglio linfático, cerebro, corazón, hígado, bazo, fluido vítreo, riñón, páncreas, ovario), u otros sitios normalmente estériles. Esto puede

conducir a afecciones clínicas potencialmente mortales tal como bacteriemia, neumonía, celulitis, osteomielitis, endocarditis, y choque septicémico. La mayoría de adultos, ancianos y pacientes de pediatría corre riesgo de infecciones por *S. aureus*.

Las realizaciones de la presente invención describen antígenos seleccionados en composiciones inmunogénicas incluyendo un polipéptido de factor de aglutinación A (ClfA) de *S. aureus* aislado, un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 5 conjugado con una proteína de portador, un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 8 conjugado con una proteína de portador, un factor de aglutinación B (ClfB) de *S. aureus* aislado, y proteína MntC de *S. aureus* recombinante. A continuación, los antígenos se caracterizaron en composiciones inmunogénicas como una serie de combinaciones, para mostrar que unas combinaciones específicas proporcionan respuestas inmunitarias que pueden ser superiores a las que se producen usando componentes individuales para composiciones inmunogénicas. Por consiguiente, una combinación proporciona una composición inmunogénica que comprende: un polipéptido de factor de aglutinación A (ClfA) de *S. aureus* aislado, un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 5 conjugado con una proteína de portador, y un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 8 conjugado con una proteína de portador. Una segunda combinación proporciona una composición inmunogénica que comprende: un polipéptido de factor de aglutinación A (ClfA) de *S. aureus* aislado, un factor de aglutinación B (ClfB) de *S. aureus* aislado, polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 5 conjugado con una proteína de portador, y un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 8 conjugado con una proteína de portador. Una tercera combinación proporciona una composición inmunogénica que comprende: un polipéptido de factor de aglutinación A (ClfA) de *S. aureus* aislado, un polipéptido de factor de aglutinación B (ClfB) de *S. aureus* aislado, una proteína MntC de *S. aureus* aislada, un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 5 conjugado con una proteína de portador, y un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 8 conjugado con una proteína de portador. Una cuarta combinación proporciona una composición inmunogénica que comprende: un polipéptido de factor de aglutinación A (ClfA) de *S. aureus* aislado, una proteína MntC de *S. aureus* aislada, un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 5 conjugado con una proteína de portador, y un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 8 conjugado con una proteína de portador. En algunas realizaciones, las combinaciones anteriores comprenden además al menos uno de los siguientes antígenos: EkeS, DsqA, KesK, KrkN, KrkN2, RkaS, RrkN, KnkA, SdrC, SdrD, SdrE, Opp3a, DltD, HtsA, LtaS, IsdA, IsdB, IsdC, SdrF, SdrG, SdrH, SrtA, Spa, Sbi alfa-hemolisina (hla), beta-hemolisina, proteína A de unión a fibronectina (fnbA), proteína B de unión a fibronectina (fnbB), coagulasa, Fig, map, leucocidina Pantón-Valentine (pvl), alfa-toxina y sus variantes, gamma-toxina (hlg) y variantes, ica, transportador ABC inmunodominante, transportador Mg²⁺, transportador ABC de Ni, RAP, autolisina, receptores de laminina, IsaA/PisA, IsaB/PisB, SPOIIIE, SsaA, EbpS, Sas A, SasF, SasH, EFB (FIB), SBI, Npase, EBP, sialoproteína II de unión a hueso, precursor de aureolisina (AUR)/Sepp1, Cna, y fragmentos de los mismos tal como M55, TSST-1, mecA, poli-N-acetilglucosamina (PNAG/dPNAG) exopolisacárido, GehD, EbhA, EbhB, SSP-1, SSP-2, HBP, proteína de unión a vitronectina, HarA, EsxA, EsxB, Enterotoxina A, Enterotoxina B, Enterotoxina C1, y autolisina novedosa.

Estudios epidemiológicos de brotes de *S. aureus* indican que la evolución de *S. aureus* es clonal por naturaleza, en la que un único clon que ha adquirido un genotipo satisfactorio se ha propagado con rapidez y ha dado lugar a muchas de las infecciones. Por lo tanto, se considera que la evolución es clonal. El genoma bacteriano está compuesto por un más grande genoma del núcleo de la especie más estable y un conjunto más diversificado de genes auxiliares. Véase Feil y col., Nature Reviews: Microbiology 2:483 a 495 (2004). Los genes del núcleo están presentes de forma ubicua en todos los clones de las especies, y los genes auxiliares no están presentes necesariamente en cualquier clon dado. Considerando *S. aureus*, un estudio usando una micromatriz de ADN que representa más de 90 un % del genoma de *S. aureus* encontró que un 78 % de los genes en el genoma era común a todos los *S. aureus* representando de este modo el “núcleo de la especie”, y el 22 % restante son los “genes auxiliares”. Los genes auxiliares comprenden un material genético prescindible, gran parte del cual codifica para factores de virulencia, resistencia a antibióticos mediada por proteínas y genes que codifican para proteínas específicas para interactuar con un entorno de huésped particular. Véase Fitzgerald y col., PNAS 98:8821 a 8826 (2001); Feil y col., Nature Reviews: Microbiology 2:483 a 495 (2004). En general, los genes del núcleo están evolucionando más lentamente y los genes auxiliares son polimórficos. Véase Kuhn y col., J. Bact. 188:169 a 178 (2006). Por lo tanto, unos genes del núcleo seleccionados apropiadamente proporcionan unos antígenos diana mejores para su uso en composiciones inmunogénicas para evitar infecciones.

Antígenos expresados en superficie a partir de aislados causantes de enfermedades o tipos clonales de *S. aureus* ofrecen una fuente de antígenos capaz de inducir inmunidad y anticuerpos funcionales. En el nivel macromolecular (secuencia o bien de aminoácido o bien de polisacárido), formas conservadas del antígeno expresadas mediante los diferentes aislados de enfermedad pueden elegirse para permitir una amplia reactividad cruzada de anticuerpos a aquellas cepas que pueden presentar variaciones antigénicas de la vacuna diana.

Una consideración importante para incluir un antígeno en las composiciones inmunogénicas multiantígeno que se describen en el presente documento es si el antígeno ha mostrado eficacia cuando se administra como una composición inmunogénica proporcionando protección en uno o más modelos animales de infección bacteriana. Hay numerosos modelos animales para varias enfermedades por *S. aureus*. Cada uno de estos modelos tiene putos fuertes y débiles.

El aclaramiento humano de infecciones bacterianas puede proceder a través de destrucción opsónica que está

mediada después de la captación por fagocitos. Hay muchos ejemplos convincentes de esto a partir de estudios que usan antígenos de polisacárido Gram positivos, tal como polisacárido capsular *Streptococcus pneumoniae* y polisacárido capsular de *S. aureus*. Véase Lee y col., Crit. Rev. Micro. 29:333 a 349 (2003). Hay menos evidencia de actividad opsonica que se induce mediante antígenos proteicos Gram positivos. La captación por fagocitos se ha observado, pero la destrucción directa ha resultado más difícil de mostrar. Se ha mostrado que los anticuerpos monoclonales frente a proteínas confieren protección frente a exposición de *S. aureus* en modelos animales de infección; y mecanismos diferentes de destrucción opsonofagocítica puede tener en cuenta la protección observada.

La inducción de anticuerpos que tiene una actividad funcional medible, tal como actividad opsonofagocítica (OPA) es un indicador de si un antígeno particular es útil para la inclusión en las composiciones inmunogénicas de la presente invención. Otros indicadores incluyen pero sin limitarse a expresión de antígeno en la superficie celular durante la expresión *in vivo* tal como se mide usando anticuerpos específicos de antígeno o la capacidad de los anticuerpos para inhibir/neutralizar función antigénica.

Especies/ cepas

El tipo de cualquier particular hospital o cepa de enfermedad es útil para determinar el origen, el grado de relación clonal y la supervisión de la epidemiología de los brotes. Numerosos procedimientos están disponibles para el timado de cepas de *S. aureus*. La definición práctica clásica para una especie bacteriana es un grupo de cepas que se caracterizan por mas de un 70 % de hibridización genómica (hibridización genómica ADN-ADN de DDH) y más de un 97 % de identidad de secuencia de gen de ARN ribosómico 16S. Véase Vandamme y col., Microbiol. Rev. 60:407 a 438 (1996). El tipado bacteriófago (BT) es un procedimiento de tipado de cepas de *S. aureus* en base a su susceptibilidad a lisis por ciertos tipos de fago. Véase Blair y col., Bull. W.H.O. 24:771 a 784 (1961). Este procedimiento antiguo adolece de una falta de reproducibilidad entre laboratorios y un fallo de un 15 a un 20 % al tipar aislados.

Composiciones inmunogénicas de antígeno único frente a multiantígeno

Surge la pregunta de si la composición inmunogénica óptima para proteger frente a una infección de las cepas de *S. aureus* predominantes debería de estar compuesta por un único componente o múltiples componentes. Numerosos estudios han mostrado que unas composiciones inmunogénicas en base a una única proteína o componente de carbohidrato puede ofrecer alguna protección frente a exposición a una cepa de *S. aureus* que expresa ese componente en ciertos modelos animales. Es importante destacar que, se ha mostrado también que la protección frente a un único antígeno puede depender de la cepa seleccionada.

Se han investigado proteínas de superficie, tal como adhesinas, como vacunas de único componente. Por ejemplo, ratones inmunizados con ClfA de *S. aureus* desarrollaron una artritis menos severa que los ratones con una proteína de control. Véase Josefsson y col., J. Infect. Dis. 184:1572 a 1580 (2001). Fragmentos de la adhesina de unión a colágeno (cna) ofrecieron protección en un modelo de septicemia de ratón. Véase Nilsson, y col., J. Clin. Invest., 101:2640 a 2649 (1998). La inmunización de ratones con el dominio A de ClfB podría reducir la colonización nasal en un modelo de ratón. Véase Schaffer y col., Infect. Immun. 74:2145 a 2153 (2006).

Una de las catorce proteínas de secuestro de hierro de *S. aureus* conocidas como IsdB se está investigando en una formulación inmunogénica monovalente para protección frente a infección por *S. aureus*. Esta proteína ha mostrado un buen efecto de protección en ratones y una buena inmunogenicidad en primates no humanos. Véase Kuklin y col., Infect. Immun. 74:2215 a 2223 (2006).

Debido al vasto potencial de *S. aureus* para evolucionar o sustituir a diferentes proteínas para realizar las mismas o similares funciones, la formulación inmunogénica óptima para proteger la mayor cantidad de personas frente a la mayor cantidad de enfermedades por *S. aureus* es una formulación multiantígeno que comprende 2 o más (por ejemplo, 3, 4, 5, etc.) antígenos adecuadamente seleccionados y presentados en una formulación inmunogénica. En ciertas realizaciones, una composición inmunogénica de la divulgación comprende tres o más antígenos que se seleccionan de un polipéptido de factor de aglutinación A (ClfA) de *S. aureus* aislado, un polipéptido de factor de aglutinación B (ClfB) de *S. aureus* aislado, un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 5 (CP5) conjugado con una proteína de portador, un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 8 (CP8) conjugado con una proteína de portador y una proteína MntC de *S. aureus* aislada. En ciertas realizaciones, una composición inmunogénica de la divulgación comprende cuatro o más antígenos que se seleccionan de un polipéptido de factor de aglutinación A (ClfA) de *S. aureus* aislado, un polipéptido de factor de aglutinación B (ClfB) de *S. aureus* aislado, un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 5 (CP5) conjugado con una proteína de portador, un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 8 (CP8) conjugado con una proteína de portador y una proteína MntC de *S. aureus* aislada. En ciertas realizaciones, una composición inmunogénica de la invención comprende un polipéptido de factor de aglutinación A (ClfA) de *S. aureus* aislado, un polipéptido de factor de aglutinación B (ClfB) de *S. aureus* aislado, un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 5 (CP5) conjugado con una proteína de portador, un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 8 (CP8) conjugado con una proteína de portador y una proteína MntC de *S. aureus* aislada como antígenos.

Adyuvantes

Composiciones inmunogénicas tal como se describe en el presente documento también comprenden, en ciertas realizaciones, uno o más adyuvantes. Un adyuvante es una sustancia que aumenta la respuesta inmunitaria cuando se administra junto con un inmunógeno o antígeno. Se ha mostrado que un número de citocinas o linfocinas tienen una actividad de modulación inmunitaria, y por lo tanto son útiles como adyuvantes, incluyendo, pero sin limitarse a, las interleucinas 1- α , 1- β , 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 (véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos con n.º 5.723.127), 13, 14, 15, 16, 17 y 18 (y sus formas mutantes); los interferones- α , β y γ ; factor de estimulación de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-LCR) (véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos con n.º 5.078.996 y número de Registro de ATCC 39900); factor de estimulación de colonias de macrófagos (M-LCR); factor de estimulación de colonias de granulocitos (G-LCR); y los factores de necrosis tumoral α y β . Aún otros adyuvantes que son útiles con las composiciones inmunogénicas que se describen en el presente documento incluyen quimioquinas, incluyendo sin limitación, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , y RANTES; moléculas de adhesión, tal como una selectina, por ejemplo, L-selectina, P-selectina y E-selectina; moléculas de tipo mucina, por ejemplo, CD34, GlycAM-1 y MadCAM-1; un miembro de la familia de las integrinas tal como LFA-1, VLA-1, Mac-1 y p150.95; un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas tal como PECAM, ICAMs, por ejemplo, ICAM-1, ICAM-2 y ICAM-3, CD2 y LFA-3; moléculas coestimuladoras tal como B7-1, B7-2, CD40 y CD40L; factores de crecimiento incluyendo el factor de crecimiento vascular, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento epidérmico, PDGF, BL-1, y factor de crecimiento endotelial vascular; moléculas de receptor incluyendo Fas, receptor de TNF, Flt, Apo-1, p55, WSL-1, DR3, TRAMP, Apo-3, AIR, LARD, NGRF, DR4, DR5, KILLER, TRAIL-R2, TRICK2, y DR6; y caspasa (ICE).

Adyuvantes adecuados que se usan para aumentar una respuesta inmunitaria incluyen adicionalmente, sin limitación, MPL™ (lípidio monofosforílico 3-O-desacilado A, Corixa, Hamilton, MT), que se describe en la patente de los Estados Unidos con n.º 4.912.094. También son adecuados para su uso como adyuvantes, análogos de lípido A de síntesis o compuestos de fosfato de aminoalquilglucosamina (AGP), o derivados o análogos de los mismos, que están disponibles a través de Corixa (Hamilton, MT), y que se describen en la patente de los Estados Unidos con n.º 6.113.918. Un AGP de este tipo es 2-[(R)-3-tetradecanoiloxi-tetradecanoil-amino] etil 2-desoxi-4-O-fosfono-3-O-[(R)-3-tetra-decanoioxi-tetradecanoil]-2-[(R)-3-tetradecanoiloxi-tetradecanoil-amino]-b-D-glucopiranosido, que se conoce también como 529 (anteriormente conocido como RC529). Este adyuvante 529 se formula como una forma acuosa (AF) o como una emulsión estable (SE).

Aún otros adyuvantes incluyen péptidos de muramilo, tal como N-acetil-muramil-L-treonil-D-isoglutamina (thr-MDP), N-acetil-normuramil-L-alanina-2-(1'-2' dipalmitoil-sn-glicero-3-hidroxi-fosforil-oxi)-etilamina (MTP-PE); emulsiones de aceite en agua, tal como MF59 (patente de los Estados Unidos con n.º 6.299.884) (que contiene un 5 % de escualeno, un 0,5 % de polysorbate 80, y un 0,5 % de Span 85 (que opcionalmente contiene varias cantidades de MTP-PE) que se formulan para dar partículas submicrométricas usando un microfluidizador tal como el microfluidizador Modelo 110Y (Microfluidics, Newton, MA)), y SAF (que contiene un 10 % de escualeno, un 0,4 % de polysorbate 80, un 5 % de polímero L121 bloqueado con Pluronic, y thr-MDP, o bien microfluidizado para dar una emulsión submicrométrica o bien mediante agitación con vórtex para generar una emulsión de tamaño de partícula más grande); adyuvante de Freund incompleto (IFA); sales de aluminio (alumbre), tal como hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, sulfato de aluminio; Amphigen; Avridine; L121/escualeno; D-lactida-polilactida/glicósido; polioles de Pluronic; Bordetella inactivada; saponinas, tal como Stimulon™ QS-21 (Antigenics, Framingham, MA.), que se describen en la patente de los Estados Unidos con n.º 5.057.540, ISCOMATRIX (CSL Limited, Parkville, Australia), que se describe en la patente de los Estados Unidos con n.º 5.254.339, y complejos inmunoestimulantes (ISCOMATRIX); tuberculosis por Mycobacterium; lipopolisacáridos bacterianos; polinucleótidos de síntesis tales como oligonucleótidos con contenido en un motivo de CpG (por ejemplo, la patente de los Estados Unidos con n.º 6.207.646); IC-31 (Intercell AG, Viena, Austria), que se describe en European patente n.ºs 1.296.713 y 1.326.634; una toxina de tos ferina (PT) o una mutante de la misma, una toxina de cólera o una mutante de la misma (por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos con n.ºs 7.285.281, 7.332.174, 7.361.355 y 7.384.640); o an *E. coli* heat-labile toxina (LT) o una mutante de la misma, en particular LT-K63, LT-R72 (por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos con n.ºs 6.149.919, 7.115.730 y 7.291.588).

Antígenos candidatos:*ClfA: Organización de dominio*

El factor de aglutinación A (ClfA) es una proteína de superficie de *S. aureus* asociada con la unión a proteínas de matriz de huésped a través de un sitio de unión a fibrinógeno. ClfA es un miembro de una familia de proteínas con contenido en el motivo LPXTG (SEQ ID n.º: 125) de carboxilo terminal que permite que la proteína se enlace covalentemente con la superficie celular. ClfA también pertenece a otra familia de proteínas (Componentes superficiales microbianos que reconocen las moléculas adhesivas de la matriz, o MSCRAMM) que se asocian con las proteínas de huésped de unión tal como fibrinógeno (unido mediante ClfA), las proteínas de unión a fibronectina (FnB y FnB), la proteína de unión a colágeno (Cna) y otras. Todas estas proteínas comparten la secuencia señal de amino terminal que media el transporte a la superficie celular. Las MSCRAMM también incluyen un dominio A que es la región funcional con contenido en el sitio activo para unión a ligandos (por ejemplo, fibrinógeno, fibronectina, elastina, queratina). El dominio A va seguido por una región que está compuesta por repeticiones de

serina-aspartato (repetición de SD), que se piensa que abarca la capa de peptidoglicano. La repetición de SD va seguida por una región de extensión de membrana que incluye el motivo LPXTG (SEQ ID n.º: 125) para enlace covalente de la proteína a peptidoglicano. ClfA se describe en la patente de los Estados Unidos con n.º 6.008.341.

La región de unión a ligandos de ClfA que comprende N1N2N3 del dominio A (figura 1) abarca los aminoácidos 40 a 559. Los dominios N de ClfA se han asignado tal como sigue: N1 engloba los residuos 45 a 220; N2 engloba los residuos 229 a 369; y N3 engloba los residuos 370 a 559. Véase Deivanayagam y col. EMBO J. 21:6660 a 6672 (2002). Para facilidad de referencia puede hacerse referencia a los dominios de N1N2N3 como N123, de forma similar puede hacerse referencia a N2N3 como N23. En preparaciones de N1N2N3 recombinante, se ha encontrado que el dominio de N1 es sensible a proteasa y se escinde o hidroliza fácilmente para dejar el N2N3 como un fragmento recombinante de unión a ligandos estable. Véase Deivanayagam y col. EMBO J. 21:6660 a 6672 (2002). La estructura de cristal del fragmento de N2N3 de unión a fibrinógeno de dominio A de ClfA, reveló que tanto N2 como N3 están dominados mediante cadenas beta antiparalelas. Además de las cadenas beta antiparalelas, el dominio de N2 contiene una hélice alfa de vuelta única y dos hélices 310 y el dominio de N3 contiene tres hélices 310. Véase Deivanayagam y col. EMBO J. 21:6660 a 6672 (2002). El alineamiento de secuencia de N2 y N3 revela solo un 13 % de identidad de secuencia y un 36 % de similitud de secuencia a lo largo de sus longitudes. Véase Deivanayagam y col. EMBO J. 21:6660 a 6672 (2002). La topología de los dominios de N2 y de N3 es similar al clásico pliegue de IgG y se ha propuesto que sean variantes novedosas del pliegue de IgG. Véase Deivanayagam y col. EMBO J. 21:6660 a 6672 (2002).

Secuencia de ClfA

El gen para la proteína de factor de aglutinación A, designada ClfA, se ha clonado, secuenciado y analizado en detalle a nivel molecular (McDevitt y col., Mol. Microbiol. 11: 237 a 248 (1994); McDevitt y col., Mol. Microbiol. 16:895 a 907 (1995)). Los identificadores de secuencia para las secuencias de aminoácidos de ClfA a partir de 111 aislados causantes de enfermedades de *S. aureus* se muestran en la tabla 10. La secuencia de aminoácidos de la longitud total del ClfA silvestre (incluyendo la secuencia señal) a partir de la cepa de *S. aureus* PFESA0237, se muestra en el SEQ ID n.º: 130. Esta secuencia muestra una tirosina en la posición 338, que se cambia a una alanina en la forma mutada de ClfA. La longitud total del gen que codifica el ClfA silvestre a partir de la cepa de *S. aureus* PFESA0237, que comprende la región de N123, la región de repetición y la región de anclaje se muestra en el SEQ ID n.º: 131. La secuencia de aminoácidos de las formas mutadas de Y338A de ClfA se muestran en el SEQ ID n.º: 123. No obstante, ha de observarse que el cambio de una tirosina a una alanina, que tiene lugar en el ClfA silvestre en la posición 338 de SEQ ID n.º: 130, y que se designa como Y338A, se muestra en la forma mutada de ClfA, en el SEQ ID n.º: 123 en la posición 310. Además, la forma mutada de ClfA que se muestra en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.º: 123 es la forma adulta de ClfA sin la secuencia señal, teniendo en cuenta de este modo la diferencia en cuanto a la posición de esta mutación entre el SEQ ID n.º: 130 y el SEQ ID n.º: 123.

ClfB: Organización de dominio

ClfB es una proteína de *S. aureus* que tiene actividad de unión a fibrinógeno y desencadena que *S. aureus* forme grupos en presencia de plasma. ClfB es una proteína de MSCRAMM y muestra la organización de dominio de MSCRAMM característica incluyendo un dominio A que es la región funcional con contenido en el sitio activo para unión a ligandos (por ejemplo, fibrinógeno, fibronectina, elastina, queratina). El dominio A va seguido por una región que está compuesta por repeticiones de serina-aspartato (repetición de SD), que se piensa que abarca la capa de peptidoglicano. La repetición de SD va seguida por una región de extensión de membrana que incluye el motivo LPXTG (SEQ ID n.º: 125) para enlace covalente de la proteína a peptidoglicano. ClfB se describe en el documento WO 99/27109 y en la patente de los Estados Unidos 6.680.195.

The internal organización de ClfB N-terminal dominio A es very similar organización como found en ClfA. El dominio A se compone de tres subdomains N1, N2, y N3. La región de unión a ligandos de ClfB que comprende N1N2N3 del dominio A (figura 1) abarca los aminoácidos 44 a 585. Para facilidad de referencia puede hacerse referencia a los dominios de N1N2N3 como N123, de forma similar puede hacerse referencia a N2N3 como N23. Los dominios N de ClfB se han asignado tal como sigue: N1 engloba los residuos 44 a 197; N2 engloba los residuos 198 a 375; y N3 engloba los residuos 375 a 585. En ClfA, se encontró que la estructura de cristal del dominio A tiene una única versión del pliegue de inmunoglobulina y por analogía puede especularse que el caso para ClfB es el mismo. Véase Deivanayagam y col., EMBO J. 21:6660 a 6672 (2002). Incluso a pesar de que la organización de los dominios A de ClfB y ClfA es similar, la identidad de secuencia es solo de un 26 %. Véase Ni Eidhin y col., Mol. Microbiol. 30:245 a 257 (2002).

Secuencia de ClfB

El gen que codifica ClfB se clasifica como un gen de adhesión de núcleo. Las secuencias de ClfB a partir de 92 cepas de *S. aureus* asociadas con múltiples estados de enfermedad se resumen en la tabla 11. Secuencias adicionales se obtuvieron a partir de GenBank.

Otras MSCRAMM

Otras MSCRAMM pueden considerarse para su uso en una composición inmunogénica de la presente invención.

Por ejemplo, las proteínas de repetición de serina-aspartato (Sdr), SdrC, SdrD, y SdrE están relacionadas en secuencia primaria y organización estructural con las proteínas de ClfA y ClfB y se encuentran en la superficie celular. Las proteínas SdrC, SdrD y SdrE son proteínas asociadas a la pared celular, que tienen una secuencia señal en el N-terminal y un motivo LPXTG (SEQ ID n.º:125), residuos con carga positiva y dominio hidrófobo en el C-terminal. Cada una también tiene una repetición de SD con contenido en región R de suficiente longitud para permitir, junto con los motivos B, una expresión eficiente de la región A de dominio de unión a ligandos en la superficie celular. Con la región A de las proteínas SdrC, SdrD y SdrE ubicadas en la superficie celular, las proteínas pueden interactuar con proteínas en plasma, la matriz extracelular o con moléculas en la superficie de las células huésped. Las proteínas Sdr comparten cierta similitud de secuencia de aminoácidos limitada con ClfA y ClfB. Como ClfA y ClfB, SdrC, SdrD y SdrE también exhiben una unión a ligandos dependiente de catión de las proteínas de matriz extracelular.

Los genes sdr están unidos muy próximamente y organizados en tándem. Las proteínas Sdr (de SdrC, SdrD, SdrE, ClfA, y ClfB) comprenden característicamente una región A en la que hay una secuencia de aminoácidos muy conservada que puede usarse para derivar un motivo TYTFTDYVD (SEQ ID n.º: 126) de consenso. El motivo exhibe una ligera variación entre las diferentes proteínas. Esta variación, junto con la secuencia de consenso del motivo se describe en la patente de los Estados Unidos con número 6.680.195. En el proteínas Clf-Sdr, este motivo está muy conservado. El motivo puede usarse en composiciones inmunogénicas para impartir una inmunidad de amplio espectro frente a infecciones bacterianas, y también puede usarse como un antígeno en la producción de anticuerpos monoclonales o policlonales. Un anticuerpo de este tipo puede usarse para impartir una inmunidad pasiva de amplio espectro.

Las proteínas Sdr se diferencian de ClfA y ClfB en que tienen de dos a cinco secuencias repetidas de residuo (motivos B) adicionales 110 a 113 ubicadas entre la región A y la región R. Cada motivo B contiene un bucle de mano EF de unión de Ca²⁺ de consenso que se encuentra normalmente en las proteínas eucarióticas. Se mostró que la integridad estructural de una proteína recombinante que comprende las cinco repeticiones B de SdrD mediante análisis de fluorescencia bisANS dependía de Ca²⁺, lo que sugería que las manos EF son funcionales. Cuando se eliminó el Ca²⁺, la estructura se hundió a una conformación sin plegar. La estructura original se restauró mediante la adición de Ca²⁺. Los dominios de R de C-terminal de las proteínas Sdr contienen de 132 a 170 SD residuos. Éstos van seguidos de regiones de anclaje a pared conservadas características de muchas proteínas de superficie de bacterias Gram positivas.

En las proteínas Sdr y Clf, este motivo B está muy conservado mientras que una versión degenerada tiene lugar en MSCRAMM de unión a fibronectina, así como en la proteína de unión a colágeno Cna. Los motivos B, en conjunción con las regiones R, son necesarias para mostrar el dominio de unión a ligando a una cierta distancia con respecto a la superficie celular. Los motivos B repetidos son un denominador común del grupo secundario de las proteínas de repetición de SD que se describen en el presente documento. Estos motivos se encuentran en diferentes números en las tres proteínas Sdr a partir de la cepa PFESA0237. Hay unas distinciones claras entre los motivos B individuales. Las unidades más conservadas son las que se encuentra adyacentes a las regiones R (SdrC B2, SdrD B5 y SdrE B3). Éstas se diferencian del resto en varios sitios, especialmente en la mitad de C-terminal. Un detalle estructural digno de mención es que las repeticiones B adyacentes están siempre separados por un residuo de prolina presente en la región de C-terminal, pero una prolina nunca tiene lugar entre las últimas repeticiones B y la región R. En su lugar, este ligador se caracteriza por un tramo ácido corto. Estas diferencias son una evidencia de que las unidades de extremo tienen un papel estructural o funcional diferente en comparación con los otros motivos B. Los motivos B de N-terminal de SdrD y SdrE se han separado entre sí, y hay numerosas alteraciones de aminoácido, incluyendo pequeñas inserciones y deleciones mientras que el resto de motivos B internos están más altamente conservados. Obsérvese que cada una de las tres proteínas Sdr tiene al menos un motivo B de cada tipo.

Los dominios de R de C-terminal de las proteínas Sdr contienen de 132 a 170 SD residuos. Éstos van seguidos de regiones de anclaje a pared conservadas características de muchas proteínas de superficie de bacterias Gram positivas.

Otras moléculas de SdrD candidatas pueden derivarse a partir de varias especies de organismos para su uso en una composición inmunogénica de la invención, algunas de las cuales incluyen la siguiente SdrD a partir de *S. aureus*: cepa USA300 FPR3757 (número de registro de proteína SAUSA300 0547); cepa NCTC8325 (número de registro de proteína SAOUHSC 00545); cepa MW2 (número de registro de proteína MW0517); cepa MSSA476 (número de registro de proteína SAS0520; y cepa Mu50 (número de registro de proteína SAV0562).

MSCRAMM adicionales que pueden considerarse para su uso en una composición inmunogénica de la presente invención incluyen EkeS, DsqA, KesK, KrkN, KrkN2, RkaS, RrkN, y KnkA. Estas MSCRAMM se describen en el documento WO 02/102829, que se incorpora por la presente por referencia. MSCRAMM adicionales, identificados mediante el n.º de Registro de GenBank, incluyen NP_373261.1, NP_373371.1, NP_374246.1, NP_374248.1, NP_374841.1, NP_374866.1, NP_375140.1, NP_375614.1, NP_375615.1, NP_375707.1, NP_375765.1, y NP_375773.1.

Polisacáridos de cápsula de tipo 5 y tipo 8

Microorganismos estafilocócicos capaces de dar lugar a enfermedad invasiva en general también son capaces de producción de un polisacárido de cápsula (CP) que encapsula la bacteria y aumenta su resistencia a aclaramiento por el sistema inmunitario innato del huésped. El CP sirve para cubrir la célula bacteriana en una cápsula de protección que hace las bacterias resistentes a fagocitosis y a destrucción intracelular. Las bacterias carentes de una cápsula son más susceptibles de fagocitosis. Los polisacáridos capsulares son con frecuencia un importante factor de virulencia para muchos patógenos bacterianos, incluyendo *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *streptococos* del Grupo B.

El polisacárido de cápsula puede usarse para realizar un serotipado de una especie particular de bacterias. El tipado se lleva a cabo normalmente mediante reacción con un anticuerpo monoclonal o antisuero específico generado para una estructura específica o un único epítipo característico del polisacárido de cápsula. Las bacterias encapsuladas tienden a crecer en colonias lisas mientras que las colonias de bacterias que han perdido sus cápsulas aparecen rugosas. Las colonias que producen una aparición mucoide se conocen como Muy Encapsuladas. Tipos 1 y 2 de *S. aureus* son muy encapsuladas y están rara vez asociadas con enfermedad.

La mayoría de aislados clínicos de *S. aureus* son encapsuladas con los serotipos o bien 5 o bien 8. Los polisacáridos capsulares de tipo 5 (CP5) y de tipo 8 (CP8) tienen unidades de repetición de trisacárido similares compuestas por ácido N-acetil mannosaminurónico, N-acetil L-fucosamina, y N-acetil D-fucosamina. Véase Fournier, J.M. y col., *Infect. Immun.* 45:97 a 93 (1984) y Moreau, M., y col., *Carbohydrate Res.* 201:285 a 297 (1990). Los dos CP, que tienen los mismos azúcares, pero que se diferencian en los enlaces de azúcar y en los sitios de O acetilación para producir unos patrones serológicamente diferentes de inmunoreactividad.

En algunas realizaciones, los polisacáridos capsulares de serotipo 5 y/o 8 de la invención son O-acetilados. En algunas realizaciones, el grado de O-acetilación de oligosacárido o polisacárido capsular de tipo 5 es de un 10 a un 100 %, de un 20 a un 100 %, de un 30 a un 100 %, de un 40 a un 100 %, de un 50 a un 100 %, de un 60 a un 100 %, de un 70 a un 100 %, de un 80 a un 100 %, de un 90 a un 100 %, 50- 90 %, de un 60 a un 90 %, de un 70 a un 90 % o de un 80 a un 90 %. En algunas realizaciones, el grado de O-acetilación de polisacárido capsular de tipo 8 u oligosacárido es de un 10 a un 100 %, de un 20 a un 100 %, de un 30 a un 100 %, de un 40 a un 100 %, de un 50 a un 100 %, de un 60 a un 100 %, de un 70 a un 100 %, de un 80 a un 100 %, de un 90 a un 100 %, de un 50 a un 90 %, de un 60 a un 90 %, de un 70 a un 90 % o de un 80 a un 90 %. En algunas realizaciones, el grado de O-acetilación de los oligosacáridos o polisacáridos capsulares de tipo 5 y tipo 8 es de un 10 a un 100 %, de un 20 a un 100 %, de un 30 a un 100 %, de un 40 a un 100 %, de un 50 a un 100 %, de un 60 a un 100 %, de un 70 a un 100 %, de un 80 a un 100 %, de un 90 a un 100 %, de un 50 a un 90 %, de un 60 a un 90 %, de un 70 a un 90 % o de un 80 a un 90 %.

El grado de O-acetilación del polisacárido u oligosacárido puede determinarse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica, por ejemplo, mediante una RMN de protones (Lemercinier y Jones 1996, *Carbohydrate Research* 296; 83 a 96, Jones y Lemercinier 2002, *J Pharmaceutical y Biomedical Analysis* 30; 1233 a 1247, documentos WO 05/033148 o WO 00/56357). Otro procedimiento que se usa normalmente se describe por Hestrin (1949) *J. Biol. Chem.* 180; 249 a 261.

En algunas realizaciones, los polisacáridos capsulares de serotipo 5 y/o 8 de la invención se usan para generar unos anticuerpos que son funcionales tal como se mide por la destrucción de bacterias en un modelo de eficacia animal o un ensayo de destrucción opsonofagocítica que muestra que los anticuerpos destruyen las bacterias. Tal funcionalidad puede no observarse usando un ensayo que supervisa la generación de anticuerpos únicamente, lo que no es indicativo de la importancia de la O-acetilación en cuanto a la eficacia.

Epidemiología de Cápsula

La asociación de serotipos de cápsula particulares con enfermedad es posible a través de la supervisión de aislados clínicos. De los ocho serotipos de *S. aureus* diferentes identificados (Karakawa y Vann (1982) solo los serotipos 1 y 2 son muy encapsulados, y éstos rara vez están aislados. Véase *Capsular Polysaccharides of Staphylococcus aureus*, p. 285 a 293, En J. B. Robbins, J. C. Hill y J. C. Sadoff (ed.), *Seminars in infectious disease*, vol. 4, *Bacterial Vaccines*. Thieme Stratton, Inc. Nueva York). Los estudios han mostrado que aproximadamente de un 85 a un 90 % de los aislados clínicos de *S. aureus* expresan CP5 o CP8 (Arbeit RD, y col., *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* (1984) Apr;2(2):85 a 91; Karakawa WW, y col., *J. Clin. Microbiol.* (1985) Sep;22(3):445-7; Essawi T, y col., *Trop. Med. Int. Health.* (1998) Jul;3(7):576-83; Na'was T, y col., *J. Clin. Microbiol.* (1998) 36(2):414-20. La mayor parte de las cepas de CP5 y CP8 no tipables son genéticamente de tipo 5 o tipo 8 con contenido en mutaciones en locus de *cap5/8* (Cocchiari, Gomez y col., (2006), *Mol. Microbiol.* Feb. 59(3):948 a 960). La capsulación para algunas cepas se pierde con rapidez en unas pocas pasadas *in vitro* lo que se debe a un efecto represor de la alta concentración de fosfato en los medios que se usan en diagnóstico clínico sobre la producción de cápsula. Se informó también de que aislados sin cápsula recuperan la expresión de cápsula tras pasar través de vacas. Véase Opdebeck, J.P. y col., *J. Med. Microbiol.* 19:275 a 278 (1985). Algunas cepas no tipables se hacen positivo de cápsula bajo unas condiciones de crecimiento apropiadas.

Estructura de CP5 y CP8

La unidad de repetición tanto de CP5 como de CP8 está compuesta por ácido 2-acetamido-2-desoxi-D-mannurónico, 2-acetamido-2-desoxi-L-fucosa y 2-acetamido-2-desoxi-D-fucosa. Véase C. Jones y col., Carbohidr. Res. 340:1097 a 1106 (2005). A pesar de que CP5 y CP8 tienen la misma composición de azúcar, éstos han mostrado que son inmunológicamente distintos. Éstos se diferencian en los enlaces glicosídicos y en el sitio de O-acetilación del ácido urónico. Se observó una N-acetilación incompleta dependiente de cepa de uno de los residuos de FucNAc. Véase Tzianabos y col., PNAS V98: 9365(2001).

Polisacárido de cápsula de *S. aureus* en una composición inmunogénica

El peso molecular de los polisacáridos de cápsula de *S. aureus* es una consideración importante para su uso en composiciones inmunogénicas. Los polisacáridos de cápsula de alto peso molecular son capaces de inducir ciertas respuestas inmunitarias de anticuerpo debido a una valencia más alta de los epítomos presentes en la superficie antigénica. Los procedimientos que se describen en el presente documento prevén el aislamiento y la purificación de polisacárido de cápsula de tipo 5 y tipo 8 de mucho más alto peso molecular que los que estaban disponibles anteriormente.

Proteína de unión de saliva/MntC/SitC

Proteína de unión de saliva/MntC/SitC es una proteína de transportador ABC y tiene homólogos en *S. epidermidis* y *S. aureus*. Se hace referencia a ésta en la presente invención como MntC. Esta proteína es una lipoproteína de 32 kDa y se encuentra en la pared de célula bacteriana. Véase Sellman y col., y Cockayne y col., Infect. Immun. 66: 3767(1998). En *S. epidermidis*, ésta es un componente de un operón regulado por hierro. Muestra una homología considerable con ambas adhesinas incluyendo FimA de *S. parasanguis*, y con lipoproteínas de una familia de transportadores ABC con unas funciones de transporte de hierro metálico probadas o putativas. (Véase la tabla 12 para cepas de *S. aureus* y secuencias.)

Proteína MntC de *S. aureus*

El homólogo de *S. aureus* de MntC se conoce como proteína de unión de saliva y se dio a conocer en la patente de los Estados Unidos con n.º 5.801.234 y puede incluirse en una composición inmunogénica de la invención. La secuencia de proteína para el homólogo de *S. aureus* de proteína de unión de saliva/MntC/SitC se encuentra en el número de registro de GenBank NP_371155 para la cepa Mu50 (también se conoce como SAV0631). El identificador de secuencia es SEQ ID n.º: 119. El número de registro para la secuencia de nucleótidos para el genoma completo de la cepa Mu50 es NC_002758.2 (coordenadas 704988-705917).

Proteína SitC de *S. epidermidis*

El homólogo de *S. epidermidis* de proteína de unión de saliva/MntC/SitC se conoce como SitC y se dio a conocer en Sellman y col., (Sellman y col., Infect. Immun. octubre de 2005; 73(10): 6591 a 6600). La secuencia de proteína para el homólogo de *S. epidermidis* de proteína de unión de saliva/MntC/SitC se encuentra en el número de registro de GenBank YP_187886.1 (también se conoce como SERP0290). El identificador de secuencia es SEQ ID n.º: 121.

El número de registro para la secuencia de nucleótidos para el genoma completo de la cepa RP62A, es NC_002976 (coordenadas 293030-293959). Otras moléculas de SitC candidatas pueden derivarse a partir de varias especies de organismos para su uso en una composición inmunogénica de la invención, algunas de las cuales se enumeran en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Proteína	Especies	Cepa de ejemplo	Registro de proteína
SitC	<i>S. haemolyticus</i>	JCSC1435	BAE03450.1
SitC	<i>S. epidermidis</i>	ATCC 12228	AAO04002.1
SitC	<i>S. saprophyticus</i>	ATCC 15305	BAE19233.1
SitC	<i>S. xylosus</i>	DSM20267	ABR57162.1
SitC	<i>S. carnosus</i>	TM300	CAL27186.1

Proteínas de unión a hierro de *S. aureus*

Otro antígeno candidato potencial para considerarse para su uso en las composiciones inmunogénicas de la invención incluye el determinante B de superficie de hierro de proteína de superficie de *S. aureus* (IsdB). Esta MSCRAMM se describió por Mazmanian y col. (Mazmanian, SK y col. Proc. Natl. Acad. Sci., USA 99:2293 a 2298 (2002)) y se ha sometido a prueba posteriormente y se muestra eficaz como un candidato de vacuna en un modelo de infección murino y un estudio de inmunogenicidad de macaco Rhesus de Kuklin, y col. (Kuklin, NA, y col. Infection

and Immunity, Vol. 74, n.º 4, 2215 a 2223, (2006)). Esta molécula de IsdB está presente en varias cepas de *S. aureus*, incluyendo la cepa MRSA252 (número de registro de proteína CAG40104.1); cepa Newman (número de registro de proteína BAF67312.1); cepa MSSA476 (número de registro de proteína CAG42837.1); cepa Mu3 (número de registro de proteína BAF78003.1); cepa RF122 (número de registro de proteína CAI80681.1).

5 Antígenos candidatos:

Las composiciones inmunogénicas de la presente invención pueden incluir también uno o más de los siguientes antígenos: Opp3a, DltD, HtsA, LtaS, IsdA, IsdC, SdrF, SdrG, SdrH, SrtA, SpA, Sbi alfa-hemolisina (hla), beta-hemolisina, proteína A de unión a fibronectina (fnbA), proteína B de unión a fibronectina (fnbB), coagulasa, Fig, map, leucocidina Pantón-Valentine (pvl), alfa-toxina y sus variantes, gamma-toxina (hlg) y variantes, ica, transportador ABC inmunodominante, transportador Mg2+, transportador ABC de Ni, RAP, autolisina, receptores de laminina, IsaA/PisA, IsaB/PisB, SPOIIIIE, SsaA, EbpS, Sas A, SasF, SasH, EFB (FIB), SBI, Npase, EBP, sialoproteína II de unión a hueso, precursor de aureolisina (AUR)/Sepp1, Cna, y fragmentos de los mismos tal como M55, TSST-1, mecA, poli-N-acetilglucosamina (PNAG/dPNAG) exopolisacárido, GehD, EbhA, EbhB, SSP-1, SSP-2, HBP, proteína de unión a vitronectina, HarA, EsxA, EsxB, Enterotoxina A, Enterotoxina B, Enterotoxina C1, y autolisina novedosa.

15 En ciertas realizaciones de la invención, cuando la composición inmunogénica comprende ciertas formas de CP5 y/o CP8, puede no comprender además PNAG.

Formulaciones de composición inmunogénica

En una realización, las composiciones inmunogénicas de la invención comprenden además al menos uno de un adyuvante, un tampón, un crioprotector, una sal, un catión divalente, un detergente no iónico, un inhibidor de oxidación por radicales libres, un diluyente o un portador.

Las composiciones inmunogénicas de la invención pueden comprender además uno o más conservantes además de una pluralidad de antígenos proteicos estafilocócicos y conjugados de polisacárido capsular-proteína. La FDA requiere que los productos biológicos en viales de múltiples dosis (múltiples dosis) contengan un conservante, con solo unas pocas excepciones. Los productos de vacuna con contenido en conservantes incluyen vacunas con contenido en cloruro de benzetonio (ántrax), 2-fenoxietanol (DTaP, HepA, Lyme, Polio (parenteral)), fenol (Pneumo, Typhoid (parenteral), Vaccinia) y timerosal (DTaP, DT, Td, HepB, Hib, Influenza, JE, Mening, Pneumo, Rabies). Conservantes aprobados para su uso en fármacos inyectables incluyen, por ejemplo, clorobutanol, m-cresol, metilparaben, propilparaben, 2-fenoxietanol, cloruro de benzetonio, cloruro de benzalconio, ácido benzoico, alcohol bencílico, fenol, timerosal y nitrato fenilmercúrico.

Las formulaciones de la invención pueden comprender además uno o más de un tampón, una sal, un catión divalente, un detergente no iónico, un crioprotector tal como un azúcar, y un antioxidante tal como un eliminador de radicales libres o agente quelante, o cualquier combinación múltiple de los mismos. La elección de un componente cualquiera, por ejemplo, un agente de quelación, puede determinar si es deseable otro componente (por ejemplo, un eliminador) o no. La composición final que se formula para la administración ha de ser estéril y/o libre de pirógenos.

El experto puede determinar de forma empírica qué combinaciones de estos y otros componentes serán óptimas para la inclusión en las composiciones inmunogénicas con contenido en conservante de la invención, dependiendo de una variedad de factores tales como las condiciones de almacenamiento y de administración particulares que se requieren.

En ciertas realizaciones, una formulación de la invención que es compatible con la administración parenteral comprende uno o más tampones fisiológicamente aceptables que se seleccionan de, pero sin limitarse a, Tris (trimetamina), fosfato, acetato, borato, citrato, glicina, histidina y succinato. En ciertas realizaciones, la formulación está tamponada a dentro de un intervalo de pH de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 9,0, preferentemente de aproximadamente 6,4 a aproximadamente 7,4.

En ciertas realizaciones, puede ser deseable ajustar el pH de la composición inmunogénica o formulación de la invención. El pH de una formulación de la invención puede ajustarse usando técnicas convencionales en la técnica. El pH de la formulación puede ajustarse para ser de entre 3,0 y 8,0. En ciertas realizaciones, el pH de la formulación puede ser, o puede ajustarse para ser, entre 3,0 y 6,0, 4,0 y 6,0, o 5,0 y 8,0. En otras realizaciones, el pH de la formulación puede ser, o puede ajustarse para ser, aproximadamente 3,0, aproximadamente 3,5, aproximadamente 4,0, aproximadamente 4,5, aproximadamente 5,0, aproximadamente 5,5, aproximadamente 5,8, aproximadamente 6,0, aproximadamente 6,5, aproximadamente 7,0, aproximadamente 7,5, o aproximadamente 8,0. En ciertas realizaciones, el pH puede ser, o puede ajustarse para ser, en un intervalo de 4,5 a 7,5, o de 4,5 a 6,5, de 5,0 a 5,4, de 5,4 a 5,5, de 5,5 a 5,6, de 5,6 a 5,7, de 5,7 a 5,8, de 5,8 a 5,9, de 5,9 a 6,0, de 6,0 a 6,1, de 6,1 a 6,2, de 6,2 a 6,3, de 6,3 a 6,5, de 6,5 a 7,0, de 7,0 a 7,5 o de 7,5 a 8,0. En una realización específica, el pH de la formulación es de aproximadamente 5,8.

En ciertas realizaciones, una formulación de la invención que es compatible con la administración parenteral comprende uno o más cationes divalentes, incluyendo pero sin limitarse a, MgCl₂, CaCl₂ y MnCl₂, a una concentración variando de aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 10 mM, prefiriéndose con hasta aproximadamente 5 mM.

En ciertas realizaciones, una formulación de la invención que es compatible con la administración parenteral comprende una o más sales, incluyendo pero sin limitarse a, cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, y sulfato de potasio, presentes a una fuerza iónica que es fisiológicamente aceptable por el sujeto tras la administración parenteral e incluidas a una concentración final para producir una fuerza iónica u osmolaridad seleccionadas en la formulación final. La fuerza iónica u osmolaridad finales de la formulación se determinará por múltiples componentes (por ejemplo, iones de compuesto(s) de tamponamiento y otras sales de no tamponamiento. Una sal preferida, NaCl, está presente desde un intervalo de hasta aproximadamente 250 mM, seleccionándose las concentraciones de sal para complementar otros componentes (por ejemplo, azúcares) de tal modo que la osmolaridad total final de la formulación es compatible con la administración parenteral (por ejemplo, inyección intramuscular o subcutánea) y promoverá la estabilidad a largo plazo de los componentes inmunogénicos de la formulación de composición inmunogénica a lo largo de varios intervalos de temperatura. Formulaciones libres de sal tolerarán intervalos aumentados del uno o más crioprotectores seleccionados para mantener los niveles de osmolaridad finales deseados.

En ciertas realizaciones, una formulación de la invención que es compatible con la administración parenteral comprende uno o más crioprotectores que se seleccionan de, pero sin limitarse a, disacáridos (por ejemplo, lactosa, maltosa, sacarosa o trehalosa) y polihidroxi-hidrocarburos (por ejemplo, dulcitol, glicerol, manitol y sorbitol).

En ciertas realizaciones, la osmolaridad de la formulación está en un intervalo de aproximadamente 200 mOs/L a aproximadamente 800 mOs/L, con un intervalo preferido de aproximadamente 250 mOs/L a aproximadamente 500 mOs/L, o aproximadamente 300 mOs/L a aproximadamente 400 mOs/L. Una formulación libre de sal puede contener, por ejemplo, de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 25 % de sacarosa, y preferentemente de aproximadamente un 7 % a aproximadamente un 15 %, o aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 12 % de sacarosa. Alternativamente, una formulación libre de sal puede contener, por ejemplo, de aproximadamente un 3 % a aproximadamente un 12 % de sorbitol, y preferentemente de aproximadamente un 4 % a un 7 %, o aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 6 % de sorbitol. Si se añade una sal tal como cloruro de sodio, a continuación el intervalo eficaz de sacarosa o sorbitol se reduce relativamente. Estas y otras consideraciones tales como la osmolalidad y la osmolaridad se conocen bien en la técnica.

En ciertas realizaciones, una formulación de la invención que es compatible con la administración parenteral comprende uno o más inhibidores de la oxidación por radicales libres y/o agentes quelantes. Una variedad de eliminadores de radicales libres y agentes de quelación se conocen en la técnica y se aplican a las formulaciones y los procedimientos de uso que se describen en el presente documento. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a etanol, EDTA, una combinación de EDTA/etanol, trietanolamina, manitol, histidina, glicerol, citrato de sodio, hexafosfato de inositol, tripolfosfato, ácido ascórbico/ascorbato, ácido succínico/succinato, ácido málico/maleato, desferal, EDDHA y DTPA, y varias combinaciones de dos o más de los anteriores. En ciertas realizaciones, al menos puede añadirse un eliminador de radicales libres no reductor a una concentración que aumenta eficazmente la estabilidad a largo plazo de la formulación. También puede añadirse uno o más inhibidores de la oxidación por radicales libres/agentes de quelación en varias combinaciones, tal como un eliminador y un catión divalente. La elección de agente de quelación determinará si es necesaria o no la adición de un eliminador.

En ciertas realizaciones, una formulación de la invención que es compatible con la administración parenteral comprende uno o más tensioactivos iónicos, incluyendo pero sin limitarse a, ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitano, Polysorbate-80 (Tween 80), Polysorbate-60 (Tween 60), Polysorbate-40 (Tween 40) y Polysorbate-20 (Tween 20), polioxietileno-alkil éteres, incluyendo pero sin limitarse a, Brij 58, Brij 35, así como otros tales como Triton X-100; Triton X-114, NP40, Span 85 y la serie de tensioactivos no iónicos de Pluronic (por ejemplo, Pluronic 121), con componentes preferidos Polysorbate-80 a una concentración de aproximadamente un 0,001 % a aproximadamente un 2 % (prefiriéndose hasta aproximadamente un 0,25 %) o Polysorbate-40 a una concentración de aproximadamente de un 0,001 % a un 1 % (prefiriéndose hasta aproximadamente un 0,5 %).

En ciertas realizaciones, una formulación de la invención comprende uno o más agentes de estabilización adicionales adecuados para su administración parenteral, por ejemplo, un agente reductor que comprende al menos un grupo tiol (-SH) (por ejemplo, cisteína, N-acetilcisteína, glutatión reducido, tioglicolato de sodio, tiosulfato, monotioglicerol, o mezclas de los mismos). Alternativa u opcionalmente, las formulaciones de composición inmunogénica que contienen conservante de la invención pueden estabilizarse adicionalmente eliminando el oxígeno de los recipientes de almacenamiento, protegiendo a la formulación de la luz (por ejemplo, usando recipientes de vidrio de color ámbar).

Las formulaciones de composición inmunogénica que contienen conservante de la invención pueden comprender uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, lo que incluye cualquier excipiente que no induce por sí mismo una respuesta inmunitaria. Los excipientes adecuados incluyen pero no se limitan a macromoléculas tal como proteínas, sacáridos, poli(ácidos lácticos), poli(ácidos glicólicos), aminoácidos poliméricos, copolímeros de aminoácidos, sacarosa (Paoletti y col, 2001, Vaccine, 19:2118), trehalosa, lactosa y agregados de lípidos (tales como gotas de aceite o liposomas). Tales portadores son bien conocidos por el experto. Excipientes farmacéuticamente aceptables se analizan, por ejemplo, en Gennaro, 2000, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, ISBN:0683306472.

Las composiciones de la invención pueden estar liofilizadas o en forma acuosa, es decir disoluciones o suspensiones. Las formulaciones líquidas pueden administrarse de forma ventajosa directamente a partir de su forma envasada y son por lo tanto ideales para inyección sin la necesidad de reconstitución en medio acuoso tal como se requiere de otro modo para composiciones liofilizadas de la invención.

- 5 La administración directa de composiciones inmunogénicas de la presente invención a un sujeto puede llevarse a cabo mediante la administración parenteral (por vía intramuscular, por vía intraperitoneal, por vía intradérmica, por vía subcutánea, por vía intravenosa, o en el espacio intersticial de un tejido); o mediante administración rectal, oral, vaginal, tópica, transdérmica, intranasal, ocular, auditiva, pulmonar u otra administración mucosa. En una realización preferida, la administración parenteral es mediante inyección intramuscular, por ejemplo, en el muslo o el brazo del
10 sujeto. La inyección puede ser a través de una aguja (por ejemplo, una aguja hipodérmica), pero alternativamente puede usarse una inyección libre de aguja. Una dosis intramuscular típica es de 0,5 ml. Las composiciones de la invención pueden prepararse en varias formas, por ejemplo, para inyección o bien como disoluciones líquidas o bien como suspensiones. En ciertas realizaciones, la composición puede prepararse como un polvo o pulverización para su administración pulmonar, por ejemplo, en un inhalador. En otras realizaciones, la composición puede prepararse como un supositorio u óvulo vaginal, o para su administración nasal, auditiva u ocular, por ejemplo, como una pulverización, gotas, gel o polvo.

- Pueden determinarse unas cantidades óptimas de componentes para una composición inmunogénica particular mediante unos estudios convencionales que implican la observación de unas respuestas inmunitarias apropiadas en los sujetos. Siguiendo una vacunación inicial, los sujetos pueden recibir una o varias inmunizaciones de refuerzo
20 separadas de forma adecuada.

Acondicionamiento y Formas farmacéuticas

- Las composiciones inmunogénicas de la invención pueden envasarse forma de dosis unitaria o múltiples dosis (por ejemplo, 2 dosis, 4 dosis, o más). Para formas de múltiples dosis, habitualmente pero no necesariamente se prefieren los viales con respecto a las jeringuillas previamente cargadas. Los formatos de múltiples dosis adecuados
25 incluyen pero no se limitan a: de 2 a 10 dosis por recipiente a 0,1 a 2 ml por dosis. En ciertas realizaciones, la dosis es una dosis de 0,5 ml. Véase, por ejemplo, la solicitud de patente internacional WO2007/127668.

- Las composiciones pueden presentarse en viales u otros recipientes de almacenamiento adecuados, o pueden presentarse en dispositivos de administración cargados previamente, por ejemplo, jeringuillas de un solo componente o múltiples componentes, que pueden suministrarse con o sin agujas. Una jeringuilla habitualmente,
30 pero no necesariamente, contiene una dosis individual de la composición inmunogénica con contenido en conservante de la invención, a pesar de que también se prevén jeringuillas de múltiples dosis, cargadas previamente. De forma similar, un vial puede incluir una dosis individual pero alternativamente puede incluir múltiples dosis.

- Los volúmenes de dosificación eficaces pueden establecerse de forma rutinaria, pero una dosis típica de la composición para inyección tiene un volumen de 0,5 ml. En ciertas realizaciones, la dosis se formula para la administración a un sujeto humano. En ciertas realizaciones, la dosis se formula para la administración a un sujeto humano adulto, joven, adolescente, niño o lactante (es decir, no más de un año de edad) y en realizaciones preferidas puede administrarse mediante inyección.

- Las composiciones inmunogénicas líquidas de la invención son también adecuadas para reconstituir otras composiciones inmunogénicas que se presentan en forma liofilizada. Cuando una composición inmunogénica va a usarse para tal reconstitución extemporánea, la invención proporciona un kit con dos o más viales, dos o más jeringuillas cargadas preparadas, o uno o más de cada, usándose el contenido de la jeringuilla para reconstituir el contenido del vial antes de la inyección, o viceversa.

- Alternativamente, las composiciones inmunogénicas de la presente invención pueden liofilizarse y reconstituirse, por ejemplo, usando uno de una multitud de procedimientos para la liofilización que se conocen bien en la técnica para formar partículas secas, de forma regular (por ejemplo, esférica), tal como microgránulos o esferas, que tienen características de partícula tal como tamaños de diámetro medio que pueden seleccionarse y controlarse variando los procedimientos exactos que se usan para prepararlos. Las composiciones inmunogénicas pueden comprender además un adyuvante que puede prepararse opcionalmente con o estar contenido en partículas secas, de forma regular (por ejemplo, esféricas) separadas tal como microgránulos o esferas. En tales realizaciones, la presente invención proporciona además un kit de composición inmunogénica que comprende un primer componente que incluye una composición inmunogénica seca, estabilizada, que comprende además opcionalmente uno o más conservantes de la invención, y un segundo componente que comprende una disolución acuosa, estéril, para la reconstitución del primer componente. En ciertas realizaciones, la disolución acuosa comprende uno o más
45 conservantes, y puede comprender opcionalmente al menos un adyuvante (véase, por ejemplo, el documento WO2009/109550).

Aún en otra realización, un recipiente del formato de múltiples dosis se selecciona de uno o más del grupo que consiste en, pero sin limitarse a, artículos de vidrio de laboratorio generales, matraces, vasos de precipitados, cilindros graduados, fermentadores, biorreactores, tubos, tuberías, bolsas, jarras, viales, cierres para viales (por

ejemplo, un tapón de caucho, un tornillo en la tapa), ampollas, jeringuillas, jeringuillas de doble cámara o de múltiples cámaras, tapones de jeringuilla, émbolos de jeringuillas, cierres de caucho, cierres de plástico, cierres de vidrio, cartuchos y plumas desechables y similares. El recipiente de la presente invención no está limitado en cuanto al material de fabricación, e incluye materiales tal como vidrio, metales (por ejemplo, acero, acero inoxidable, aluminio, etc.) y polímeros (por ejemplo, termoplásticos, elastómeros, elastómeros termoplásticos). En una realización particular, el recipiente del formato es un vial de vidrio Schott tipo 1 de 5 ml con un tapón de butilo. El experto apreciará que el formato expuesto anteriormente no es de ningún modo una lista exhaustiva, sino que simplemente sirve como guía para el experto con respecto a la variedad de formatos disponibles para la presente invención. Formatos adicionales contemplados para su uso en la presente invención pueden encontrarse en catálogos publicados de vendedores y fabricantes de equipos de laboratorio tal como United States Plastic Corp. (Lima, OH), VWR.

Evaluación de Composiciones inmunogénicas

En una realización, la presente invención proporciona composiciones inmunogénicas que comprenden al menos tres antígenos a partir de un organismo de *S. aureus*.

Varias pruebas *in vitro* se usan para evaluar la inmunogenicidad de las composiciones inmunogénicas de la invención. Por ejemplo, un ensayo opsonico *in vitro* se realiza incubando juntos una mezcla de células estafilocócicas, suero inactivado por calor con contenido en específico anticuerpos para los antígenos en cuestión, y una fuente de complemento exógena. La opsonofagocitosis continúa durante la incubación de células polimorfonucleares (PMN) recién aisladas o células efectoras diferenciadas tal como HL60 y la mezcla anticuerpo/complemento/célula estafilocócica. Las células bacterianas que se recubren con anticuerpo y complemento se destruyen tras la opsonofagocitosis. Las unidades de formación de colonias (ufc) de las bacterias que sobrevivieron que se recuperan de la opsonofagocitosis se determinan colocando en placa la mezcla de ensayo. Se informa de los títulos como el recíproco de la más alta dilución que proporciona un 50 % de destrucción bacteriana, tal como se determina por comparación con controles de ensayo.

Un ensayo ELISA celular completo se usa también para evaluar la inmunogenicidad *in vitro* y la exposición de superficie del antígeno, en el que la cepa bacteriana de interés (*S. aureus*) se recubre sobre una placa, tal como una placa de 96 pocillos, y se hace que sueros de prueba a partir de un animal inmunizado reaccionen con las células bacterianas. Si cualquier anticuerpo, específico para el antígeno de prueba, es reactivo con un epítipo de superficie expuesta del antígeno, puede detectarse mediante procedimientos convencionales conocidos por un experto en la técnica.

Cualquier antígeno que muestre la actividad *in vitro* deseada se prueba a continuación en un modelo de exposición animal *in vivo*. En ciertas realizaciones, se usan composiciones inmunogénicas en la inmunización de un animal (por ejemplo, un ratón) mediante procedimientos y vías de inmunización conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, intranasal, parenteral, oral, rectal, vaginal, transdérmica, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, etc.). Siguiendo la inmunización del animal con una composición inmunogénica de *Staphylococcus* sp. particular, el animal se expone a una *Staphylococcus* sp. y se somete a ensayo para resistencia frente a la infección por estafilococos.

En una realización, se inmunizan ratones libres de patógeno y se exponen a *S. aureus*. Por ejemplo, se inmunizan ratones con una o más dosis del antígeno deseado en una composición inmunogénica. Posteriormente, los ratones se exponen a *S. aureus* y se supervisa la supervivencia a lo largo del tiempo después de la exposición.

Procedimientos de Inmunización

Se proporcionan también procedimientos para inmunizar un huésped para evitar infecciones por estafilococos. En una realización preferida, el huésped es un ser humano. Por lo tanto, un huésped o sujeto se administra una cantidad inmunogénica de una composición inmunogénica tal como se describe en el presente documento. Una cantidad inmunogénica de una composición inmunogénica puede determinarse realizando un estudio de respuesta a dosis en el que los sujetos se inmunizan con unas cantidades gradualmente en aumento de la composición inmunogénica y la respuesta inmunitaria se analiza para determinar la dosificación óptima. Los puntos de inicio para el estudio pueden inferirse a partir de datos de inmunización en modelos animales. La cantidad de dosificación puede variar dependiendo de las condiciones específicas del individuo. La cantidad puede determinarse en pruebas de rutina por medios conocidos por los expertos en la técnica. En algunas realizaciones, el procedimiento de inmunización de un huésped para evitar enfermedad, afección o infección por estafilococos comprende un tratamiento en seres humanos, veterinaria, en animales o en la agricultura. Otra realización proporciona un procedimiento de inmunización de un huésped para evitar enfermedad, afección o infección por estafilococos asociada con una *Staphylococcus* sp. en un sujeto, comprendiendo el procedimiento la generación de una preparación de anticuerpos policlonales o monoclonales a partir de la composición inmunogénica que se describe en el presente documento, y usando dicha preparación de anticuerpos para conferir inmunidad pasiva al sujeto.

Una cantidad inmunológicamente eficaz de la composición inmunogénica en un número apropiado de dosis se administra al sujeto para provocar una respuesta inmunitaria. El individuo tratado no debería de exhibir las manifestaciones clínicas más graves de la infección por estafilococos. La cantidad de dosificación puede variar

dependiendo de condiciones específicas del individuo, tal como edad y peso. Esta cantidad puede determinarse en pruebas de rutina por medios conocidos por los expertos en la técnica.

En una realización, pacientes a los que se administran composiciones inmunogénicas de la invención muestran una reducción en las tasas de estado de portador de *S. aureus*. Tal reducción en estado de portador o un intervalo de tiempo prolongado invertido como un no portador a continuación de la administración de una composición inmunogénica es significativa desde una perspectiva de necesidad médica. Por ejemplo, una reducción en el estado de portador de *S. aureus* global en portadores puede evaluarse a continuación de una dosis de vacuna multiantígeno de *S. aureus*. Por ejemplo, 1 día antes de la administración de una composición inmunogénica, un grupo de adultos con edades de 18 a 50 años puede examinarse en busca de estado de portador mediante aplicación de hisopo nasal y de garganta seguidos por cultivo para determinar su estado de portador. A continuación, puede administrarse al grupo una composición inmunogénica de la invención, recibiendo un grupo un control. Aplicación de hisopo nasal y de garganta se realizó semanalmente a lo largo de un periodo de 12 semanas, y se realiza mensualmente hasta 6 meses después de la administración de la composición inmunogénica y en comparación con placebo. Un punto final primario es comparar las tasas de estado de portador en pacientes después de la administración de una composición inmunogénica frente a placebo en intervalos de 3 meses después de la inmunización.

Modelos animales de Infección por estafilococos

Varios modelos animales se describen a continuación para su uso para evaluar la eficacia de una cualquiera de las composiciones inmunogénicas que se describen en el presente documento.

Modelo murino de septicemia (Pasiva o Activa)

Modelo de inmunización pasiva

Se inmunizan unos ratones de forma pasiva por vía intraperitoneal (i.p.) con IgG inmunitario o anticuerpo monoclonal. Los ratones se exponen posteriormente 24 horas más tarde a una dosis letal de *S. aureus*. La exposición bacteriana se administra por vía intravenosa (i.v.) o i.p. lo que asegura que cualquier supervivencia puede atribuirse a la interacción *in vivo* específica del anticuerpo con las bacterias. Se determina que la dosis de exposición bacteriana es la dosis que se requiere para conseguir una septicemia letal de aproximadamente un 20 % de los ratones de control no inmunizados. La evaluación estadística de los estudios de supervivencia puede llevarse a cabo mediante un análisis de Kaplan-Meier.

Modelo de inmunización activa

En este modelo, ratones (por ejemplo, ratones de Swiss Webster) se inmunizan de forma activa por vía intraperitoneal (i.p.) o por vía subcutánea (SC) con un antígeno diana a 0, 3 y 6 semanas (u otro programa de vacunación similar separado apropiadamente) y posteriormente se exponen a *S. aureus* en la semana 8 por vía intravenosa. La dosis de exposición bacteriana se calibra para obtener aproximadamente un 20 % de supervivencia en el grupo de control a lo largo de un periodo de 10 a 14 días. La evaluación estadística de los estudios de supervivencia puede llevarse a cabo mediante un análisis de Kaplan-Meier.

Modelo de endocarditis infecciosa (Pasiva o Activa)

Un modelo de inmunización pasiva para endocarditis infecciosa (IE) causada por *S. aureus* se ha usado anteriormente para mostrar que el ClfA puede inducir una inmunidad protectora. Véase Vernachio y col., Antmicro. Agents & Chemo. 50:511 a 518 (2006). En este modelo de IE, se usan conejos o ratas para simular unas infecciones clínicas que incluyen un catéter venoso central, bacteriemia, y siembra hematógena a órganos distales. A unos conejos o ratas cateterizados con vegetaciones de válvula aórtica estériles se les administra una única o múltiples inyecciones intravenosas de un anticuerpo monoclonal o policlonal específico para el antígeno diana. Posteriormente, los animales se exponen por vía i.v. con a *S. aureus* o *S. epidermidis* cepa. A continuación, después de una exposición, corazón, vegetaciones cardíacas, y tejidos adicionales, incluyendo riñones, y sangre se recolectan y se cultivan. La frecuencia de infección por estafilococos en cardíaca tejido, riñones, y sangre se mide a continuación. En un estudio, cuando los animales se expusieron a o bien MRSE ATCC 35984 o bien MRSA 67-0, se mostraron unas reducciones significativas en la velocidad de infección usando o bien la preparación de anticuerpos policlonales o bien la de anticuerpos monoclonales frente a ClfA. Véase Vernachio y col., Antmicro. Agents & Chemo. 50:511 a 518 (2006).

El modelo de endocarditis infecciosa se ha adaptado también para los estudios de inmunización activa tanto en conejos como en ratas. Se inmunizan conejos o ratas por vía intramuscular o por vía subcutánea con un antígeno diana y se exponen a *S. aureus* dos semanas más tarde por vía intravenosa.

Modelo de pielonefritis

En el modelo de pielonefritis, se inmunizan ratones en las semanas 0, 3 y 6 (u otro programa de inmunización separado apropiadamente) con los antígenos diana. Posteriormente, los animales se exponen por vía i.p. o i.v. a

PFESA0266 de *S. aureus*. Después de 48 horas, los riñones se recolectan y se recuentan las UFC bacterianas.

Anticuerpos y Composiciones de anticuerpos

La divulgación proporciona además anticuerpos y composiciones de anticuerpos que se unen específica y selectivamente a uno o más antígenos de una composición inmunogénica de la presente divulgación. En algunas realizaciones, los anticuerpos se generan después de la administración a un sujeto de una composición inmunogénica de la presente invención. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona unos anticuerpos purificados o aislados que se dirigen contra uno o más de los antígenos de una composición inmunogénica de la presente invención. En algunas realizaciones, los anticuerpos de la presente divulgación son funcionales tal como se mide por la destrucción de bacterias o bien en un modelo de eficacia animal o bien a través de un ensayo de destrucción opsonofagocítica. En algunas realizaciones, los anticuerpos de la divulgación confieren inmunidad pasiva a un sujeto. La presente divulgación proporciona además unas moléculas de polinucleótido que codifican un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la divulgación, y una célula o línea celular (tal como células de hibridoma u otras líneas celulares diseñadas por ingeniería genética para la producción recombinante de anticuerpos) y un animal transgénico que produce un anticuerpo o una composición de anticuerpo de la divulgación, usando unas técnicas bien conocidos por los expertos en la técnica.

Los anticuerpos o composiciones de anticuerpos de la divulgación pueden usarse en un procedimiento de tratamiento o prevención de una enfermedad, afección o infección por estafilococos asociada con una *Staphylococcus* sp. en un sujeto, comprendiendo el procedimiento la generación de una preparación de anticuerpos policlonales o monoclonales, y el uso de dicho anticuerpo o composición de anticuerpo para conferir inmunidad pasiva al sujeto. Los anticuerpos de la divulgación pueden ser útiles también para procedimientos de diagnóstico, por ejemplo, detectar la presencia o cuantificar los niveles de uno o más antígenos de las composiciones inmunogénicas de la presente divulgación.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos muestran algunas realizaciones de la presente invención. No obstante, ha de entenderse que estos ejemplos son para ilustración solo y no pretenden definir completamente las condiciones y el alcance de la presente invención. Debe apreciarse que cuando se han dado condiciones de reacción típicas (por ejemplo, temperatura, tiempo de reacción, etc.), también pueden usarse condiciones por encima y por debajo de los intervalos especificados, a pesar de que en general de manera menos conveniente. Todas las partes y porcentajes a las que se hace referencia en el presente documento son en peso y todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados a menos que se especifique lo contrario.

Además, los siguientes ejemplos se llevaron a cabo usando técnicas convencionales, que se conocen bien y son rutinarias para los expertos en la técnica, excepto cuando se describa lo contrario en detalle. Tal como se indicó anteriormente, los siguientes ejemplos están representados para fin ilustrativo, y no deben interpretarse de ningún modo como limitantes del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1: Producción de Antígenos ClfA y ClfB

El factor de aglutinación A (ClfA) y B (ClfB) son proteínas de superficie de *S. aureus* responsables de la unión a proteínas huésped incluyendo fibrinógeno (ClfA, ClfB) y citoqueratina 10 (ClfB). ClfA y ClfB son miembros de una familia de proteínas con contenido en el motivo LPXTG carboxilo terminal (SEQ ID n.º: 125) que permite que la proteína se una covalentemente con la superficie celular. Tanto ClfA como ClfB pertenecen a la familia de proteínas (componentes superficiales microbianos que reconocen las moléculas adhesivas de la matriz, o MSCRAMM) que reconocen y se unen a proteínas de matriz extracelular huésped tal como fibrinógeno (ClfA y ClfB), fibronectina (FnB y FnBB), colágeno (Cna), y otras. Todas estas proteínas comparten la secuencia señal de amino terminal que media el transporte a la superficie celular. Las MSCRAMM también incluyen un dominio A que es la región funcional que contiene un sitio de unión a ligando para fibrinógeno, fibronectina, elastina, y queratina. El dominio A puede ir seguido de una región que está compuesta por repeticiones de serina-aspartato (repetición de SD), que se piensa que abarca la capa de peptidoglicano. La repetición de SD va seguida por una región de extensión de membrana que incluye el motivo LPXTG (SEQ ID n.º: 125) para enlace covalente de la proteína a peptidoglicano.

Las regiones de unión a ligando de ClfA y ClfB que comprende N1N2N3 del dominio A abarcan los aminoácidos 40 a 559. Los dominios N de ClfA / ClfB se han asignado tal como sigue: N1 engloba los residuos 45 a 220; N2 engloba los residuos 229 a 369; y N3 engloba los residuos 370 a 559. Véase Deivanayagam y col. EMBO J. 21:6660 a 6672 (2002). En preparaciones de ClfA N1N2N3 recombinante, se ha encontrado que el dominio de N1 es sensible a proteasa y se escinde o hidroliza fácilmente para dejar el N23 como un fragmento recombinante de unión a ligando estable. Véase Deivanayagam y col. EMBO J. 21:6660 a 6672 (2002). De forma similar, se mostró que el dominio N1 de ClfB es también sensible a proteasa y podría escindirse fácilmente mediante metaloproteasa de *S. aureus* (McAleese, F. M. y col. J. Biol. Chem. 2001, 276, págs. 29969 a 29978). La estructura de cristal del fragmento N23 de unión a fibrinógeno N23 del dominio A de ClfA, reveló que tanto N2 como N3 están dominados por cadenas beta antiparalelas. Además de las cadenas beta antiparalelas, el dominio de N2 contiene una hélice alfa de vuelta única y dos hélices 310 y el dominio de N3 contiene tres hélices 310. Véase Deivanayagam y col. EMBO J. 21:6660 a 6672

(2002).

El alineamiento de secuencia de N2 y N3 revela solo un 13 % de identidad de secuencia y un 36 % de similitud de secuencia a lo largo de sus longitudes. Véase Deivanayagam y col. EMBO J. 21:6660 a 6672 (2002). La topología de los dominios de N2 y de N3 es similar al clásico pliegue de IgG y se ha propuesto que sean variantes novedosas del pliegue de IgG. Véase Deivanayagam y col. EMBO J. 21:6660 a 6672 (2002).

Formas recombinantes de ClfA que se usan en las composiciones inmunogénicas que se describen en el presente documento son fragmentos de ClfA que comprenden uno o más de los dominios N, por ejemplo, N1N2N3, N2N3 y se denominan en el presente documento como "ClfA recombinante" o "rClfA". Además, cualquier rClfA debe ser aquél que mantenga la estructura nativa de los dominios N individuales y epítomos críticos pero que no interfiera con procesos normales del individuo inmunizado después de la administración (es decir, que no se una al fibrinógeno). Estudios mutacionales han mostrado que la mutación de Y338A (N2) eliminaba completamente la unión del fragmento N23 fragmento a fibrinógeno. (Esta posición Y338A se refiere a un cambio de una tirosina a una alanina en la posición 338 en la forma inmadura de la secuencia de polipéptido con la secuencia líder aún unida. Este cambio puede verse en la posición 310 en la forma adulta del polipéptido de ClfA mutado de SEQ ID n.º: 123 que muestra una falta de unión a fibrinógeno). Véase Deivanayagam y col. EMBO J. 21:6660 a 6672 (2002). Por lo tanto, la mutación Y338A se ha adoptado para todos los fragmentos de ClfA en los siguientes estudios.

De forma similar, formas recombinantes de ClfB que se usan en las composiciones inmunogénicas que se describen en el presente documento son fragmentos de ClfB que comprende uno o más de los dominios N, por ejemplo, N1N2N3, N2N3 y a los que se hace referencia en el presente documento como "ClfB recombinante" o "rClfB". Además, cualquier rClfB debería de ser uno que mantenga la estructura nativa de los dominios N individuales y epítomos críticos pero que no interfiera con los procesos normales de los individuo inmunizados después de la administración (es decir, que no se una a fibrinógeno). (Véase, por ejemplo, Walsh, E.J. y col. Microbiology (2008), 154, 550 a 558).

ClfA y ClfB: Visión de conjunto de la estrategia de clonación

Las diferentes formas de proteína de rClfA que se usan para generar datos de eficacia preclínica incluyen HisClfA(N123); T7ClfA(N123); T7ClfA(N123); Y338A; ClfA(N23) y ClfA(N23)Y338A. Véase la figura 1. El gen ClfA contiene la región A que codifica la secuencia a partir de *S. aureus* PFESA0237 que se corresponde con residuos 40 a 559. El marco de lectura clonado a partir de *S. aureus* se fusionó con la etiqueta de His de N-terminal y secuencias de ligador del vector (MRGSHHHHHHGS SEQ ID n.º: 127) junto con tres secuencias de codificación adicionales (KLN) que se introducen en el C-terminal. (Véase a continuación para el procedimiento detallado). La proteína que se expresa a partir de este vector se usó para todos los experimentos a los que se hace referencia como HisClfA(N123).

Las diferentes formas de rClfA se derivaron de la región A (residuos 40 a 559 de ClfA expresados mediante *S. aureus* PFESA0237 (fila superior). La HisClfA(N123) se expresa usando el promotor T5 contenido en pQE30 y todas las otras formas se expresan usando el sistema de expresión basado en pET de T7.

Dos formas de ClfB (T7ClfB N1N2N3 y ClfB N23) se utilizaron para estudios de animales preclínicos.

Procedimiento de clonación de ClfA

La secuencia de codificación de ClfA que se corresponde con residuos de aminoácido 40 a 559 a partir de la cepa de *S. aureus* PFESA0237 se clonó y la mutación, Y338A, se introdujo para eliminar la unión a fibrinógeno. El gen ClfA mutado se introdujo en un vector de expresión de ARN polimerasa de T7, pET9a (Novagen) para proporcionar un plásmido, pLP1179. La secuencia de ADN de la región que comprende el promotor T7 y la región de codificación en pLP1179 es SEQ ID:124. El vector de expresión se transformó en BLR(DE3) de *E. coli* (Novagen) para la producción de ClfA recombinante.

La construcción de T7ClfA(N123)Y338A implicaba varias etapas. Un resumen de las etapas de clonación que se usan para la construcción del plásmido de expresión final, pLP1179 se muestra en la figura 2.

La secuencia de ADN de ClfA presente en pQECIf40 se corresponde con residuos de aminoácido 40 a 559 de ClfA que se clonaron originalmente en el sitio de clonación de BamHI/HindIII de pQE30. Esto crea una fusión de etiqueta de His en el extremo N-terminal de ClfA y la adición de tres residuos en el C-terminal. La región de codificación de ClfA presente en (AmpR) pQECIf40 se subclonó en el vector KanR pET 27b (Novagen) para crear pLP1137. Además la secuencia de ADN de ClfA que se corresponde con residuos de aminoácido 221 a 559 se clonó en el sitio de clonación NdeI-HindIII de pET27b para crear pLP1134. La etiqueta de His de N-terminal de ClfA se sustituyó con el T7 N-terminal subclonando el fragmento de ADN BamHI-BlnI a partir de pQECIf40 en pET9a (Novagen) para crear pLP1153. La secuencia de codificación de T7ClfA(N123) presente en pLP1153 contiene 11 Residuos de aminoácido N-terminal a partir de la etiqueta T7 de pET9a seguido por tres residuos de aminoácido a partir de secuencias de ligador más los tres residuos derivados de ligador C-terminal originalmente presentes en pQE30Clf40. La mutación Y338A se introdujo en lugar primer lugar en la secuencia de codificación de ClfA(N23) de pLP1134 para crear pLP1168. Más tarde un fragmento de ADN de PstI-SnaBI con contenido en la mutación Y338A a partir de ClfA(N23) de pLP1168 se sustituyó en PstI-SnaBI de secuencia de codificación de T7ClfA(N123) de pLP1153 para crear

pLP1171. Un sitio de unión a ribosoma interno presente en la secuencia de codificación de T7ClfA(N123)Y338A de pLP1171 se alteró mediante mutaciones silenciosas en posiciones de ADN 339 y 342 del ORF T7 rClfA Y338A, que cambia de G a T y G a A, respectivamente. El plásmido resultante, pLP1176, se usó a continuación para eliminar los residuos externos, originalmente derivados de pQE30Clf40, entre la etiqueta T7 y el inicio de la región de codificación de ClfA. Los tres residuos de C-terminal derivados de ligador se eliminaron también en este momento.

El rClfA expresado mediante el plásmido resultante, pLP1179 (figuras 2 y 3), contiene solo los 11 aminoácidos de N-terminal fusionados a residuo 40 a 559 de ClfA(N123)Y338A. La secuencia de ADN de la región que comprende el promotor T7 y la secuencia de codificación de T7 rClfA(N123)Y338A de pLP1179 es SEQ ID n.º 124.

Cepas bacterianas y Plásmidos

La pET9a de estructura principal de plásmido (que se obtiene a partir de Novagen) se usó para la construcción de pLP1179, que expresa T7ClfA(N123)Y338A a partir de un promotor T7. El plásmido contiene el gen de resistencia de kanamicina (KanR) para selección positiva. La cepa de *E. coli* huésped BL21(DE3) [F- ompT hsdSB (rB-mB-) gal dcm (DE3)] (Novagen) se usó originalmente para obtener la expresión de T7ClfA(N123)Y338A. La designación DE3 indica el lisogen lambda con contenido en la gen de ARN polimerasa T7 bajo el control del promotor lacUV5 (inducible por IPTG) que se usa para la expresión inducida de ARN polimerasa de T7 y la transcripción posterior a partir del promotor T7 proximal a la secuencia de codificación de ClfA(N123)Y338A presente en pLP1179. Tras recibir información de que la cepa huésped lisogénica BL21(DE3) es capaz de inducción de fago de lisis tras fermentaciones a gran escala, la cepa huésped se cambió a la cepa huésped recA BLR(DE3) [F- ompT hsdSB (rB-mB-) gal dcm Δ(sri-recA)306::Tn10(TcR) (DE3)] (Novagen).

Producción y Purificación de ClfA

Para la producción de ClfA, se hizo que BLR(DE3) de *E. coli*/pLP1179 creciera en medio definido en modo por lote alimentado por glucosa en biorreactores. Cuando el cultivo alcanzó una densidad óptica (DO 600) de entre 30 y 50, la expresión de ClfA se indujo mediante la adición de IPTG. El cultivo se recolectó entre 3 a 16 horas después de la inducción.

Las células se vieron afectadas y la fracción soluble clarificada se recogió. Después de la adición de sulfato de amonio, el material se aplicó a una columna con contenido en resina Fenil-Sepharose y se eluyó. Las fracciones con contenido en ClfA se identificaron, se dializaron y se cargaron en una columna de intercambio aniónico (Q-Sepharose). Después de la elución con un gradiente de sal, las fracciones con contenido en ClfA se identificaron, se concentraron mediante ultrafiltración y se cargaron en una columna de exclusión molecular (Superdex-75). Las fracciones con contenido en ClfA se identificaron y se agruparon. La pureza del ClfA en este punto fue de aproximadamente un 98 % tal como se mide por SDS-PAGE.

Clonificación y Purificación de ClfB N1N2N3

La secuencia de codificación de ClfB que se corresponde con residuos de aminoácido 44 a 542 se clonó en un vector de expresión de ARN polimerasa de T7, pET28a (Novagen) para proporcionar un plásmido pPX1189. El vector de expresión se transformó en BLR(DE3) de *E. coli* (Novagen) para la producción de ClfB recombinante. (Véase Walsh, y col., Microbiology 154: 550 a 558 (2008)).

Para la producción de ClfB, se hizo que BLR(DE3) de *E. coli*/pLP1179 creciera en un medio definido en modo por lote alimentado por glucosa en biorreactores. Cuando el cultivo alcanzó una densidad óptica (DO 600) de entre 30 y 50, la expresión de ClfB se indujo mediante la adición de IPTG. El cultivo se recolectó entre 3 a 16 horas después de la inducción.

Las células se vieron afectadas y la fracción soluble clarificada se recogió. El pH de la fracción soluble se ajustó a un pH de aproximadamente 3,2 y las impurezas precipitadas se eliminaron. El pH de la fracción soluble con contenido en ClfB se reajustó a un pH de aproximadamente 8,0 y se dializó para eliminar sales. Después de la adición de sulfato de amonio, el material se aplicó a una columna con contenido en resina Fenil-Sepharose y se eluyó. Las fracciones con contenido en ClfB se identificaron, se dializaron y se cargaron en una columna de intercambio aniónico (Q-Sepharose). Después de la elución con un gradiente de sal, las fracciones con contenido en ClfB se identificaron, se concentraron mediante ultrafiltración y se cargaron en una columna de exclusión molecular (Superdex-75). Las fracciones con contenido en ClfB se identificaron y se agruparon. La pureza del ClfB en este punto fue de aproximadamente un 94 % tal como se mide por SDS-PAGE.

Ejemplo 2: Producciones de Antígenos: MntC de Staph Aureus

Clonificación de MntC Lipidada de *S. aureus*

MntC recombinante se clonó originalmente a partir de la cepa de *S. aureus* Mu50. La secuencia de codificación de rMntC se amplificó mediante PCR a partir de ADN genómico de Mu50 de *S. aureus*. Dos pares de cebadores anidados se usaron para la amplificación (tabla 2). El primer par de cebadores, en el sentido de 5'SA926-MntC y en el sentido de 3'SA926-MntC, se alinean con la secuencia en el sentido de 5' y en el sentido de 3' del marco de

lectura abierto de rMntC. El segundo conjunto de cebadores se alinean con la secuencia de codificación de rMntC permitiendo amplificar la secuencia que se corresponde con residuos de aminoácido 19 a 309. Sitios de enzimas de restricción se incorporaron en los extremos de 5' de estos cebadores para facilitar la clonificación direccional. Se llevó a cabo una PCR en un Termociclador de Peltier (MJ Research Inc, Waltham, MA) con una Premezcla de ADN Polimerasa TaKaRa PrimeSTAR HS (Takara Bio USA, Madison, WI). El producto de PCR se purificó mediante QIAEX II (Qiagen, Valencia, CA), se escindió con las endonucleasas de restricción apropiadas (New England BioLabs, Ipswich, MA) y se subclonó en el vector de expresión accionado por promotor araBAD pBAD18Cm. Este vector también contiene el péptido señal de la lipoproteína P4 a partir de H. influenza. El producto de PCR de MntC se subclonó en marco en el sentido de 3' a partir del péptido señal P4 para crear pLP1194. La secuencia de ADN de la región de codificación MntC de pLP1194 se muestra en el SEQ ID n.º: 120. La MntC que se expresa a partir de pLP1194 es una lipoproteína. El ADN plásmido recombinante se secuenció mediante un ABI PRISM BigDye™ Terminator V.3.1 (Applied Biosystems, Foster City, CA) y la proteína recombinante se expresó en BLR de *E. coli* (NOVAGEN) para la producción de rMntC lipídada.

Producción y Purificación de MntC Lipídada

Para la producción de MntC lipídada, se hizo que BLR de *E. coli*/pLP1194 creciera en un medio definido en modo por lote alimentado por glucosa en biorreactores. Cuando el cultivo alcanzó una densidad óptica (DO 600) de aproximadamente 60, la expresión de rMntC se indujo conmutando la alimentación a una mezcla de glucosa y arabinosa. El cultivo se recolectó aproximadamente 24 horas después de la inducción.

Las células se vieron afectadas y se recogió la fracción insoluble. MntC lipídada se encontró asociada con la membranas celulares debido a la modificación de lípido. MntC se extrajo a partir de la fracción de membrana con un detergente (Zwittergent ZW-312). Después de la eliminación del residuo insoluble, se encontró la MntC lipídada en la fracción soluble. La fracción soluble se aplicó a una columna con contenido en una resina de modo de mezclado y se eluyó con un gradiente de sal y pH lineal. Las fracciones con contenido en MntC se identificaron y se agruparon. Se añadió sulfato de amonio al conjunto y el material se aplicó a una columna con contenido en Butyl-Sepharose y se eluyó. Las fracciones con contenido en MntC se identificaron, se desalaron y se cargaron en una columna de intercambio catiónico (SP-Sepharose). Después de la elución con un gradiente de sal, las fracciones con contenido en rMntC se identificaron y se agruparon.

Clonificación de *S. aureus* MntC no lipídada

La secuencia de ADN empleada para expresar rMntC no lipídada se aisló por amplificación de PCR a partir de pLP1194 plásmido. La secuencia resultante se corresponde con residuos de aminoácido 19 a 309 y no contiene la secuencia señal que dirige la secreción y lipídación. La secuencia de ADN de la región de codificación rMntC de pLP1215 se encuentra en ADN SEQ ID n.º: 120.

Para crear pLP1215, MntC se amplificó mediante PCR a partir de pLP1194. La secuencia de ADN de MntC presente en pLP1215 se corresponde con residuos de aminoácido 19 a 309 y El primer codón para este constructo se introdujo en el cebador directo que se usa en la amplificación del gen. Los cebadores que se usan para PCR también contienen sitios de enzimas de restricción en los extremos de 5' para facilitar la clonificación direccional (tabla 2). La PCR y purificación del gen amplificado se llevó a cabo tal como se describe anteriormente. Producto de PCR purificado se escindió con las endonucleasas de restricción apropiadas (New England BioLabs, Ipswich, MA) y se subclonó en el promotor vector de expresión accionado por T7 pET28a (Novagen, Madison, WI). El ADN de plásmido recombinante pLP1215 se secuenció mediante un ABI PRISM BigDye™ Terminator V.3.1 (Applied Biosystems, Foster City, CA) y la proteína recombinante se expresó en BLR(DE3) de ADN de plásmido de *E. coli*. para pLP1215 se purificó y se usó para transformar *E. coli* HMS174(DE3) para evaluar la expresión de proteínas.

Tabla 2: Cebadores de MntC.

Constructos de Expresión	Nombre del cebador	Secuencia (5'-3')
MntC lipídada	5'SA926-MntCups	CAC AAA ATT TAC GAA TAG
(pLP1194)		AAA GAA ACG AG (SEQ ID NO: 109)
	3'SA926-MntCdown	AAA ATA TTG GAG ATA CCA ATA TTT TAG GTT G (SEQ ID NO: 110)
	5'BamHISA926_MntC	TTT CTT GGA TCC GGT ACT GGT GGT AAA CAA AGC AGT G (SEQ ID NO: 111)

(continuación)

Constructos de Expresión	Nombre del cebador	Secuencia (5'-3')
	3'SphISA926_MntC	TTT CTT <u>GCA TGC</u> TTA TTT CAT GCT TCC GTG TAC AGT TTC (SEQ ID NO: 112)
MntC no lipidada (pLP1215)	5'NcoIMntC	TTT CTT <u>CCA TGG</u> GTA CTG GTG GTA AAC AAA GCA G (SEQ ID NO: 113)
	3'BlpIMntC	TTT CTT <u>GCT CAG CAT</u> TAT TTC ATG CTT CCG TGT ACA G (SEQ ID NO: 114)

Los oligonucleótidos de síntesis que se usan para generar constructos de rMntC. Sitios de endonucleasa de restricción están subrayados. Los nucleótidos en negrita indican el primer codón para el constructo de rMntC no lipidado.

Producción y Purificación de RMntC no lipidada

Para la producción de rMntC no lipidada, se hizo que *E. coli* HMS174(DE3)/pLP1215 creciera en un medio definido en modo por lote alimentado por glucosa en biorreactores. Cuando el cultivo alcanzó una densidad óptica (DO 600) de aproximadamente 60 a 80, la expresión de rMntC se indujo mediante adición de IPTG. El cultivo se recolectó aproximadamente 24 horas después de la inducción. Las células se vieron afectadas y la fracción soluble clarificada se recogió. El lisado se aplicó a una columna con contenido en una resina de intercambio catiónico (SP-Sepharose) y se eluyó con un gradiente de sal lineal. Las fracciones con contenido en MntC se identificaron. Después de la adición de sulfato de amonio, el material se aplicó a una columna con contenido en resina Fenil-Sepharose y se eluyó. Después de la elución, las fracciones con contenido en rMntC se identificaron, se agruparon, y se desalaron. La pureza de la rMntC en este punto fue de > 95 % tal como se mide por SDS-PAGE.

Ejemplo 3: Producción de Polisacáridos de cápsula CP5 y CP8

En el presente ejemplo, se describe la producción de varios tamaños de polisacáridos de cápsula de tipo 5 y 8 de *S. aureus*. Las estructuras de los polisacáridos CP5 y CP8 se muestran en la figura 4. Los procedimientos que se describen en el presente documento son eficaces para producir CP5 y CP8 con pesos moleculares que varían de aproximadamente 50 kDa a 800 kDa. En base a las características de crecimiento y a la cantidad de cápsula que se produce, la cepa PFESA0266 se eligió para producción de CP5 mientras que se usaron unas cepas PFESA0005 o PFESA0286 para la producción de CP8. Las cápsulas aisladas a partir de las cepas PFESA0005 y PFESA0286 mostraron que eran idénticas.

Para la producción de polisacáridos capsulares, se hizo que las cepas crecieran en un medio complejo que consistía principalmente en una fuente de carbono (o bien lactosa o bien sacarosa), harina de soja hidrolizada como la fuente de nitrógeno, y trazas de metales. Se hizo que las cepas crecieran en biorreactores durante de 2 a 5 días.

La purificación de CP5 y CP8 que se usa para la preparación de conjugados se realizó mediante dos procedimientos diferentes que se basan en una temperatura elevada y en un pH bajo para efectuar la liberación de cápsula a partir de la célula y reducir el peso molecular del polisacárido. El peso molecular resultante depende del momento, la temperatura y el pH de la etapa de hidrólisis.

La caracterización de CP5 y CP8 se realizó usando las técnicas que se especifican en la tabla 3. Los polisacáridos de cápsula que se producen mediante el presente procedimiento dan como resultado polisacáridos puros con bajos niveles de proteína, NA, peptidoglicano y TA contaminantes. Véanse las tablas 4 y 5.

Tabla 3: Ensayos de caracterización para CP5 y CP8 de *S. aureus* purificado

Especificidad	Ensayo
Proteína residual	ensayo colorimétrico de Lowry
Ácidos nucleicos residuales	barrido de 260nm
Ácido teicoico residual	ensayo colorimétrico de fosfato
Peptidoglicano residual	HPAEC-PAD
Tamaño	SEC-MALLS
Composición	HPAEC-PAD

(continuación)

Especificidad	Ensayo
Identidad	1H-RMN o reacción con AcM específico
O-acetilación	1H-RMN
Concentración	MALLS-RI o HPAEC-PAD

En el primer procedimiento, a continuación de la liberación de la cápsula a partir de la célula y de la reducción de peso molecular, la preparación de cápsula se trata con un cóctel de enzimas (ribonucleasa, desoxiribonucleasa, lisozima, y proteasa) para digerir impurezas. Después de la incubación, las impurezas residuales se precipitan mediante la adición de etanol (concentración final de aproximadamente un 25 %). Después de la eliminación del etanol residual, disolución con contenido en cápsula se cargó en una columna de intercambio aniónico (Q-Sepharose) y se eluyó con un gradiente de sal lineal. Las fracciones con contenido en cápsula se agruparon y se trataron con metaperyodato de sodio. Este tratamiento dio como resultado la hidrólisis oxidativa del contaminante de ácido teicoico residual, pero no afectó al CP5 o CP8. La reacción se extinguió mediante la adición de etilenglicol. El material se concentró y se diafiltró frente a dH2O para eliminar cualesquiera productos secundarios y reactivos residuales.

El segundo procedimiento se usó para producir cápsulas did not involve el uso de enzimas para digerir las varias impurezas derivadas de célula. En el presente procedimiento, a continuación de la liberación de la cápsula a partir de la célula y de la reducción de peso molecular el caldo de fermentación hidrolizado se clarificó por microfiltración seguida por ultrafiltración y diafiltración. La disolución se trató con carbono activado para eliminar impurezas. Después del tratamiento de carbono, el material se trató con metaperyodato de sodio para oxidar el ácido teicoico residual seguido por una extinción con propilenglicol. El material se concentró y se diafiltró frente a dH2O para eliminar cualesquiera productos secundarios y reactivos residuales.

Cápsulas que se produce usando cualquiera de los procedimientos dan como resultado polisacáridos puros con bajos niveles de contaminantes de proteína, ácido nucleico y ácido teicoico. Los procedimientos que se describen pueden usarse para producir unos intervalos específicos de los polisacáridos de alto peso molecular deseados simplemente variando las condiciones de hidrólisis. Un intervalo particularmente ventajoso de polisacáridos de alto peso molecular, variando de 70 a 150 kDa, es útil para fabricar composiciones inmunogénicas conjugando polisacárido con una proteína de portador.

Ejemplos de polisacárido de cápsula de alto peso molecular que pueden obtenerse mediante los procedimientos que se describen en el presente documento se muestran en la tabla 4 a continuación. Los lotes de CP5 de más alta MW purificado también tenían una alta pureza tal como se indica por no TA, peptidoglicano y proteína residual baja. Véase la tabla 4. El intervalo de pesos moleculares en esos ejemplos abarcaba de 132,7 kDa a 800 kDa y los polisacáridos purificados estaban muy O-acetilados, variando de un 90 a un 100 %, y un 100 % para la N-Acetilación. Véase la tabla 4.

Ejemplos de polisacárido de cápsula de peso molecular más bajo que pueden obtenerse mediante los procedimientos que se describen en el presente documento se muestran en la tabla 5 a continuación. Los lotes de CP8 de más baja MW purificado tenían una alta pureza tal como se indica por la ausencia de ácido teicoico (TA), peptidoglicano y proteína residual baja. Véase la tabla 5. El intervalo de pesos moleculares más bajos abarcaba de 20,4 kDa a 65,1 kDa y los polisacáridos purificados estaban muy O-acetilados, variando de 75 a 96 %. Los niveles de contaminación de ácido nucleico eran bajos, variando de un 0,5 % a un 2,45 %. Véase la tabla 5.

Tabla 4: Caracterización de Preparaciones de CP5

<u>SA CP-5</u>	<u>MW (kDa)</u>	<u>CP (mg/ml)</u>	<u>O-Acetil (%) RMN</u>	<u>Identidad RMN</u>	<u>N-acetil (%) RMN</u>
1	800,1	3,164	100	Pass	100
2	132,7	1,172	90	Pass	100
3	335,4	0,975	90	Pass	100
4	366,8	0,865	90	Pass	ND

Tabla 5: Caracterización de preparaciones de CP8

<u>SA CP-8</u>	<u>CP Purificado Total mg</u>	<u>MW (kDa) (g/mol)</u>	<u>Proteína (Lowry) % (p/p)</u>	<u>NA (barrido de 260nm) % (p/p)</u>	<u>O-Acetil RMN %</u>
5	310	27,0	1,2	0,94	100

(continuación)

SA CP-8	CP Purificado Total mg	MW (kDa) (g/mol)	Proteína (Lowry) % (p/p)	NA (barrido de 260nm) % (p/p)	O-Acetilo RMN %
6	438	29,0	2,4	2	100
7	179	20,4	0,37	0,12	108
8	101	46,9	Bajo el umbral de detección	0,5	94
9	91	65,1	1,15	2,45	96
10	578	35,5	2,47	0,65	75

Selección de peso molecular de los polisacáridos capsulares

Este análisis cinético muestra que un amplio intervalo de pesos moleculares de polisacáridos de cápsula puede generarse mediante los procedimientos que se describen en el presente documento. Inicialmente, se produjeron unos polisacáridos más grandes mediante las células bacterianas, y posteriormente, un intervalo de peso molecular deseado puede seleccionarse y a continuación purificarse mediante la manipulación del pH y las condiciones de calor de las etapas de calentamiento y de hidrólisis.

El tratamiento térmico del caldo de fermentación de *S. aureus* era una etapa de proceso entre la fermentación y recuperación de CP. Esta etapa de proceso usa calor para tratar el caldo de pH ajustado durante un periodo especificado. Los fines del tratamiento térmico a un pH bajo eran destruir células, inactivar enterotoxinas, liberar polisacárido unido a célula, y reducir el peso molecular al tamaño deseado. Entre estos fines, la reducción de peso molecular era la menor en términos de tiempo de procesamiento requerido en esta etapa. Por lo tanto, los otros fines se lograron de forma inevitable dentro del plazo de tiempo del tratamiento considerado.

Tratamiento térmico

Se determinaron temperatura y pH condiciones para seleccionar varios intervalos de peso molecular de los polisacáridos de cápsula. El pH del caldo se ajustó con ácido sulfúrico concentrado. A continuación, la temperatura del caldo se elevó hasta el valor fijado. El tiempo de tratamiento térmico empezó en cuanto la temperatura alcanzó el punto fijado. Cuando se alcanzó el tiempo de tratamiento deseado, el caldo se enfrió hasta temperatura ambiente. Se tomaron muestras en procedimiento para determinar la concentración de polisacárido y el peso molecular mediante sistemas de HPLC y SEC-MALLS, respectivamente. Los datos de MW se usaron en el análisis cinético. Los perfiles de MW se determinaron a lo largo del tiempo de CP5 a un pH de 4,0, 4,5 y 5,0 y CP8 a un pH de 3,5, 4,0, y 5,0. Véase las figuras 5A y 5B.

La cinética de hidrólisis ácida suave de polisacáridos se realizó usando purificado CP-5 y CP-8 que se obtiene a partir del procedimiento. La disolución de polisacárido purificado se ajustó al pH deseado para el experimento con ácido sulfúrico. Las muestras se colocaron en un baño de aceite equipado con un sistema de control de la temperatura de precisión. Cada muestra se extrajo a un intervalo de tiempo predeterminado y se extinguió en un cubo de hielo. Al final del experimento, una alícuota de tampón Tris 1 M (pH 7,5) se añadió a la muestra para ajustar el pH de nuevo a aproximadamente 7. Las muestras se analizaron mediante un sistema SEC-MALLS. Los datos de MW se usaron en el análisis cinético. El efecto de la temperatura sobre MW perfiles de CP5 a un pH de 4,5 y CP8 a un pH de 3,5 se determinó a lo largo del tiempo. Véase las figuras 6A y 6B. Este procedimiento de hidrólisis ácida puede implementarse usando el fermentador cultivo o a una fase de purificación intermedia o, tal como se muestra en este caso, usando el polisacárido purificado. Otras etapas de reducción de peso molecular, tal como sonicación o shear, puede implementarse de forma similar.

Resultados

El efecto de pH tras la reducción de MW en un tratamiento térmico se muestra en las figuras 5A y 5B para CP-5 y CP-8, respectivamente. Puede observarse que un pH más bajo era más eficaz para reducir el tamaño de polisacárido. Los datos también sugieren que CP-5 era más difícil de hidrolizar que CP-8 al mismo pH. Considerando los perfiles de CP8, pueden generarse intervalos de pesos moleculares de entre 300 kDa y 600 kDa usando un pH de 5 a 95 °C durante entre 15 minutos y 120 minutos. De forma similar, elegir un pH de 4 a 95 °C durante entre 15 minutos y 120 minutos puede proporcionar unos intervalos de peso molecular de polisacárido CP8 de entre 250 kDa y 450 kDa. Además, elegir un pH de 3,5 a 95 °C durante entre 15 minutos y 120 minutos puede proporcionar unos intervalos de peso molecular de polisacárido CP8 de entre 120 kDa y 450 kDa.

El efecto de la temperatura sobre la reducción de MW se realizó usando los polisacáridos purificados recuperados a partir del procedimiento de recuperación. Los resultados se muestran en las figuras 6A y 6B. Tal como se muestra, cuanto más alta es la temperatura, más rápida es la velocidad de hidrólisis y más amplio es el intervalo de los pesos moleculares de polisacárido que se produce con el tiempo. El uso de una temperatura más baja, de 55 °C frente a 95 °C al mismo pH, produce un intervalo más estrecho de pesos moleculares de polisacárido.

Además, la figura 7 muestra la correlación entre el peso molecular de purificado CP5 y CP8 con el tiempo de

tratamiento para hidrólisis ácida suave. El polisacárido purificado es el producto final que se obtiene a partir del procedimiento de recuperación detallado anteriormente. Tal como se muestra en la figura 7, el aumento en el tiempo de tratamiento térmico de la cepa de *S. aureus* PFESA0266 a un pH de 4,5 da como resultado la generación de polisacáridos CP5 de peso molecular más pequeño, mientras que tiempos de tratamiento térmico más cortos a un pH de 4,5 dan como resultado la generación de polisacáridos CP5 de peso molecular más alto. El tamaño de los polisacáridos CP5 oscilaba de aproximadamente 90 kDa a aproximadamente 220 kDa dependiendo de la duración del tiempo de tratamiento térmico a un pH bajo (4,5). De forma similar, el aumento en el tiempo de tratamiento térmico de la cepa *S. aureus* PFESA0005 a un pH de 3,5 da como resultado la generación de polisacáridos CP8 de peso molecular más bajo, mientras que tiempos de tratamiento térmico más cortos a un pH de 3,5 dan como resultado la generación de polisacáridos CP8 de peso molecular más alto. El tamaño de los polisacáridos CP8 oscilaba de aproximadamente 80 kDa a aproximadamente 220 kDa dependiendo de la duración del tiempo de tratamiento térmico a un pH bajo (3,5). La correlación entre el momento de tratamiento térmico a un pH bajo y el tamaño de los polisacáridos CP5 y CP8 purificados, tal como se muestra en el presente estudio, permite una estimación del tiempo de tratamiento requerido para producir polisacárido purificado con un intervalo especificado de peso molecular.

Es importante indicar que, tal como se muestra anteriormente, puede producirse, liberarse y purificarse el intervalo completo de pesos moleculares de polisacáridos de cápsula para tanto CP5 como CP8 de 20 kDa a más de 800 kDa. Los procedimientos que se describen pueden usarse para producir unos intervalos específicos de polisacáridos de cápsula de alto peso molecular deseados. Un intervalo particularmente ventajoso de alto peso molecular cápsula polisacárido tipo 5 y tipo 8 puede generarse a partir de estos procedimientos que tienen pesos moleculares que varían de 70 a 150 kDa. Véase la tabla 6. Este intervalo de pesos moleculares de polisacárido de cápsula es útil para fabricar composiciones inmunogénicas conjugando el polisacárido con una proteína de portador. Alternativamente, este intervalo ventajoso de polisacárido de cápsula de alto peso molecular varía de 80 a 140 kDa de CP5 y CP8. Véase la tabla 6. Otro intervalo ventajoso de polisacárido de cápsula CP5 y CP8 de alto peso molecular va de 90 a 130 kDa, o de 90 a 120 kDa de CP5 y CP8. Véase la tabla 6. Las condiciones que se usan para generar el polisacárido de cápsula CP5 que tiene un intervalo de peso molecular de aproximadamente 100 a 140 kDa son tal como sigue: 95 °C, pH 4,5 durante 135 minutos. Las condiciones que se usan para generar el polisacárido de cápsula CP8 que tiene un intervalo de peso molecular de aproximadamente 80 a 120 kDa son tal como sigue: 95 °C, pH 3,5 durante 300 minutos.

Tabla 6: Producción de intervalo específico de CP5 y CP8 de alto peso molecular

Pase	CP8 MW (kDa)	CP5 MW (kDa)
1	98	142
2	89	108
3	108	142
4	108	108
5	89	ND
6	100	ND
7	99	63
8	113	72
9	105	74
10	100	63
11	87	ND
ND = no realizado		

Ejemplo 4: Conjugación de Polisacáridos de cápsula CP5 y CP8 con CRM₁₉₇

El presente ejemplo describe procedimientos y ensayos de caracterización que se usan en la producción de CP5-CRM₁₉₇ y CP8-CRM₁₉₇ de *S. aureus* conjugados. Varias químicas de conjugación se evaluaron para conjugar polisacáridos de cápsula CP5 y CP8 de *S. aureus* con una proteína de portador. La conjugación usando PDPH (3-2-piridilditio)-propionil-hidrazida) da como resultado enlace tioéter covalente y CDI/CDT (1,1-carboildiimidazol/1,1-carboil-di-1,2,4-triazol) da como resultado un ligador de un carbono o de cero carbonos entre CP y proteína de portador.

Conjugación de CP con CRM₁₉₇ mediante química de conjugación de PDPH

La química de conjugación de PDPH es un procedimiento de múltiples etapas que implica la activación del polisacárido, la eliminación del grupo protector de tiol, la purificación del producto intermedio de polisacárido activado, la activación y la purificación de la proteína CRM₁₉₇, y la conjugación de los componentes activados

seguido por purificación. Después de la introducción de un grupo tiol con contenido en ligador en el polisacárido y un grupo haloacetilo en el portador de proteína CRM₁₉₇, CP5 de *S. aureus* y polisacáridos CP8 se unieron al portador de proteína a través de un enlace tioéter. Se introdujeron grupos bromoacetilo en la proteína CRM₁₉₇ mediante reacción de grupos amina con el éster de N-hidroxisuccinimida de ácido bromoacético. Para generar CP tiolado, los grupos carboxilato activados de carbodiimida de ácido N-acetilmannosaminourónico en CP se acoplaron con el grupo hidrazida del ligador heterobifuncional de hidrazida reactiva-sulfhidrilo 3-(2-piridilditio)-propionil-hidrazida (PDPH). Tioles de PDPH-CP tiolado, generados mediante reducción con DTT y purificados mediante SEC en una columna Sephadex G25, reaccionaron con los grupos bromoacetilo de proteína activada dando como resultado enlace covalente de tioéter formado mediante desplazamiento de bromo entre CP y la proteína. Los grupos bromoacetilo sin reaccionar se "taparon" con clorhidrato de cisteamina (clorhidrato de 2-aminoetanotiol). La mezcla de reacción se concentró a continuación y se sometió a diafiltración. Los grupos bromoacetilo no conjugados restantes se taparon con clorhidrato de cisteamina para garantizar que no quedaba ningún grupo bromoacetilo reactivo tras la conjugación. Éste formó un enlace covalente entre el extremo de tiol de cisteamina y el grupo acetilo en el residuo de lisina tras el desplazamiento de bromo.

15 Tiolación de polisacárido capsular de *S. aureus* con PDPH

El polisacárido se activó en primer lugar mediante tiolación con PDPH. Se mezcló el polisacárido con una disolución madre de PDPH recién preparada (250 mg/ml en DMSO), una disolución madre de EDAC (90 mg/ml en diH₂O), y disolución madre de tampón MES (0,5 M, pH 4,85) para fabricar la disolución final 0,1 M de MES, y 2 y 4 mg CP/ml a la vez que se mantiene a una razón en peso CP:PDPH:EDAC de 1:5:3 para CP 5 y 1:0,6:1,25 para CP 8. Se incubó esta mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se dializó frente a un volumen 1000X de H₂O destilada cuatro veces usando un dispositivo de diálisis 3500 MWCO a entre 4 y 8 °C para eliminar PDPH sin reaccionar. El polisacárido unido a PDPH se hizo DTT 0,2 M y se incubó a temperatura ambiente durante 3 horas o durante la noche a entre 4 y 8 °C. Se separaron el DTT en exceso así como los productos secundarios de la reacción del sacárido activado mediante SEC usando resina Sephadex G25 y agua destilada como la fase móvil. Las fracciones se sometieron a ensayo mediante el ensayo de DTDP para grupos tiol y se agruparon las fracciones positivas que eluían cerca del volumen vacío de la columna. Se sometió a ensayo el conjunto de fracciones mediante los ensayos de PAHBAH y de O-acetilo para determinar el grado de activación que se expresa como un porcentaje molar de las unidades de repetición con contenido en un grupo tiol (concentración molar de tioles/concentración molar de las unidades de repetición). Se liofilizó el polisacárido activado y se almacenó a -25 °C hasta que era necesario para la conjugación.

Activación de proteína de portador

Por separado, se activó la proteína de portador mediante bromoacetilación. CRM₁₉₇ se diluyó hasta 5 mg/ml con NaCl al 0,9 % tamponado con fosfato 10 mM pH 7 (PBS) y a continuación se hizo NaHCO₃ 0,1 M pH 7,0 usando disolución madre 1 M. El éster de N-hidroxisuccinimida del ácido bromoacético (BAANS) se añadió a una razón CRM₁₉₇:BAANS 1:0,25 (p/p) usando una disolución madre de BAANS de DMSO 20 mg/ml. Esta mezcla de reacción se incubó a entre 4 y 8 °C durante 1 hora a continuación se purificó usando SEC sobre Sephadex G-25. El CRM₁₉₇ activado purificado se sometió a ensayo mediante el ensayo de Lowry para determinar la concentración de proteína y a continuación se diluyó con PBS hasta 5 mg/ml. Se añadió sacarosa a un 5 % p/vol como un crioprotector y se congeló la proteína activada y se almacenó a -25 °C hasta que era necesaria para la conjugación.

40 Reacción de acoplamiento

Una vez se prepararon el polisacárido de cápsula activado y la proteína de portador activada, se combinaron los dos en una reacción de conjugación. Se disolvió el polisacárido tiolado y liofilizado en borato 0,16 M pH 8,95, se mezcló CRM₁₉₇ bromoacetilado descongelado y agua destilada para fabricar la disolución final de borato 0,1 M, razón 1:1 en p/p de CRM₁₉₇:CP, y polisacárido 1 mg/ml para CP8 y 2 mg/ml polisacárido para CP5. Se incubó esta mezcla a temperatura ambiente durante entre 16 y 24 horas. Se taparon los grupos bromoacetilo sin reaccionar en la proteína añadiendo clorhidrato de cisteamina en una razón de CRM₁₉₇:cisteamina de 1:2 (p/p) usando una disolución 135 mg/ml de cisteamina disuelta en borato 0,1 M pH 8,95 y se incubó durante 4 horas a temperatura ambiente. El conjugado de polisacárido de cápsula-CRM₁₉₇ (conjugado) se purificó mediante diafiltración 50 veces frente a NaCl al 0,9 % usando un ultrafiltro de polietersulfona de 100K.

50 Los resultados de la reproducibilidad de estudios de tiolación de CP5 y CP8 con PDPH mostraron que el grado de activación de CP5 estaba en el intervalo 11 a 19 % lo que corresponde a aproximadamente una molécula de ligador unida por diez unidades de repetición de CP a una molécula de ligador por cinco unidades de repetición. La activación de CP8 estaba en el intervalo de 12 a 16 %, lo que era muy similar a la activación de CP5.

La bromoacetilación de residuos de lisina de CRM₁₉₇ fue muy consistente, dando como resultado la activación de 19 a 25 lisinas de las 39 lisinas disponibles. La reacción produjo altos rendimientos de proteína activada.

Conjugación de CP con CRM₁₉₇ mediante química de conjugación de CDI/CDT

CDI y CDT proporcionan un procedimiento de conjugación de una sola etapa en el que el polisacárido se activa en un entorno anhidro (DMSO) para formar imidazol o restos de carbamato de triazol con restos acilimidazol o aciltriazol

e hidroxilos disponibles con ácidos carboxílicos. La adición de un portador de proteína (en DMSO) conduce al desplazamiento nucleofílico del imidazol o triazol mediante lisinas y la formación de un enlace de carbamato (para hidroxilos activados) y el enlace de amida (para ácidos carboxílicos activados). Se diluye la disolución de reacción 10 veces en una disolución acuosa para eliminar grupos de activación sin reaccionar y a continuación purificarse mediante diafiltración.

Las dos químicas de conjugación que se produce CP con enlace covalente con la proteína de portador, que se indicaba por la presencia del sacárido y la proteína en las fracciones en cromatografía de exclusión molecular, y mediante análisis de aminoácidos de conjugado de clorhidrato de cisteamina tapado o glicolaldehído tapado.

Resumen de los resultados de la preparación de varios lotes de conjugados preparados mediante químicas tanto de PDPH como de CDI/CDT para ambos serotipos capsulares con tamaño de polisacárido en el intervalo de 20 a 40 kDa se muestran en la tabla 7 a continuación. No hubo diferencias significativas en el polisacárido de cápsula libre, razón de CP-proteína y rendimientos de conjugados generados mediante estos dos procedimientos de conjugación. La antigenicidad de CP conjugado no se vio alterada por la conjugación tal como se representa mediante la línea de precipitinas de identidad entre conjugados y CP nativo.

Tabla 7: Caracterización de Preparado de CP5-CRM₁₉₇ y CP8-CRM₁₉₇ SA mediante dos químicas de conjugación

Conjugado	Química	Rendimiento de CP (%)	Rendimiento de proteína (%)	Razón de rendimiento	Sacárido libre (%)	Proteína libre (%)	Lisinas modificadas	Tamaño (Mw o Kd (% menos de 0,3), sac./prot.))
CP5-CRM ₁₉₇ SA	CDT	19-27	35	0,5-0,8	10-40	< 1	18-22	38/61 to 76/74
	PDPH	26-52	40-99	0,4-1,0	23-50	ND	ND	7,5 x 10 ⁵ a 2,3 x 10 ⁶
CP8-CRM ₁₉₇ SA	CDI	46-62	54-55	0,8-0,9	22-25	< 1	7-8	34/57 to 60/57
	PDPH	34-70	61-83	0,6-0,9	15-41	ND	11-16	74 - 92 %

Tal como se muestra anteriormente, los procedimientos que se describen en el presente documento pueden usarse para producir unos intervalos específicos de polisacáridos de cápsula de alto peso molecular deseados. El objeto del presente estudio era preparar conjugados a partir de un intervalo preseleccionado de alto pesos moleculares de CP que pudiera ser filtrado y purificado para su uso en composiciones inmunogénicas. En el presente ejemplo, ocho lotes en los que el polisacárido de cápsula CP5 variaba en peso molecular de aproximadamente 90 kDa a aproximadamente 120 kDa se seleccionaron y se realizó la conjugación usando activación con triazol (CDT). Véase la tabla 8. Los pesos moleculares de los conjugados resultantes oscilaban de 1.533 kDa a 2.656 kDa. El número de lisinas conjugadas por CRM₁₉₇ oscilaba de un alto número de 22 a un bajo número de 15. El polisacárido de cápsula libre oscilaba de un alto número de un 18 % a un bajo número de un 11 %. Véase la tabla 8.

Tabla 8 Conjugados Con Intervalo de MW Preseleccionado de CP5

Pase	Poli, MW (kDa)	Rendimiento de Sac (%)	Sacárido libre (%)	MW mediante SEC-MALLS (kDa)	Lisinas modificadas
1	121	63	11	2.130	19
2	92	72	16	1.533	22
3	119	74	14	2.656	15
4	115	63	18	1.911	15

La tabla 9 resume el análisis de conjugados de CP8 en los que el polisacárido de cápsula CP8 variaba en peso molecular de aproximadamente 87 kDa a 113 kDa y se utilizó la química de conjugación de imidazol. Los pesos moleculares de los conjugados resultantes oscilaban de 595 kDa a 943 kDa. El número de lisinas conjugadas por CRM₁₉₇ oscilaba de un número alto de 9 a un número bajo de 3. El polisacárido de cápsula libre oscilaba de un número alto de un 6 % a un número bajo de un 2 %. Véase la tabla 9.

Tabla 9 Conjugados Con Intervalo de MW Preseleccionado de CP8

Pase	Poli, MW (kDa)	Rendimiento de Sac (%)	Sacárido libre (%)	MW mediante SEC-MALLS (kDa)	Lisinas modificadas
1	99	88	6	943	4
2	113	73	5	841	3

(continuación)

Pase	Poli, MW (kDa)	Rendimiento de Sac (%)	Sacárido libre (%)	MW mediante SEC-MALLS (kDa)	Lisinas modificadas
3	105	79	3	719	7
4	100	86	2	630	9
5	87	90	3	595	6

5 Ambas químicas de conjugación producen CP con enlace covalente con proteína de portador. No hubo diferencias significativas en polisacárido de cápsula libre, razón de CP-proteína y rendimientos de conjugados generados mediante estos dos procedimientos.

Ejemplo 5: Diversidad de Secuencia de Fragmentos de polipéptido N1, N2 y N3 de ClfA

10 En el presente ejemplo se evaluó la heterogeneidad de secuencia de proteína de fragmentos de polipéptido de ClfA N1, N2 y N3 a partir de aislados que dan lugar a enfermedad que se obtienen a partir de varias fuentes. Los genes de ClfA se secuenciaron a partir de las cepas de *S. aureus* asociadas con múltiples estados patológicos. La información de secuencia a partir de cepas adicionales se obtuvo a partir de GenBank para generar secuencias a partir de cepas relevantes. La tabla 10 enumera diferentes secuencias de ClfA.

15 El alineamiento de secuencia de proteínas de ClfA a partir de diferentes cepas que dan lugar a enfermedad de *S. aureus* se muestra en la figura 8A a 8E. Las secuencias de proteína se alinearon usando MUSCLE. Véase Edgar, R.C. Nucleic Acids Research 32 (5):1792 a 1797 (2004). Los alineamientos se mostraron usando SHOWALIGN. Véase Rice, P. y col., "EMBOSS: The European Molecular Biology Open Software Suite" Trends in Genetics, 16 (6): 276 a 277 (2000). Muchas de las secuencias se repitieron múltiples veces sin variación. Por motivos de claridad, cada secuencia única se colocó en el alineamiento solo una vez. Véase la figura 8A a 8E. Solo se incluyeron secuencias únicas en el listado de secuencia. Por ejemplo, la secuencia de proteína de ClfA_001 se obtuvo a partir de múltiples cepas diferentes sin variación alguna. Véase la figura 8A a 8E. El número de listado de secuencia para cualquier secuencia puede también obtenerse a partir de la tabla 10: Listados de secuencia y cepas de ClfA. La tabla 10 enumera una cepa a modo de ejemplo que contenía esta misma secuencia de proteína ClfA_001. Esta secuencia se muestra en la primer fila del alineamiento en la figura 8A a 8E. Este alineamiento de secuencias únicas del antígeno de ClfA indica que los polimorfismos se distribuyeron a lo largo de la totalidad de la región A (N1-N2-N3) de ClfA. En algunos casos, para cualquier secuencia de proteína de ClfA única dada, se descubrió más de una secuencia de nucleótidos, que codifica la misma proteína. Solo la secuencia de ADN de aparición más frecuente se incluyó en el listado de secuencia y en la tabla 10. Para ClfA, las siguientes secuencias se dan a conocer en el presente documento y no se encuentran en GenBank: ClfA_003, ClfA_005, ClfA_008, ClfA_009, ClfA_013, ClfA_014, ClfA_015, ClfA_016, ClfA_017, ClfA_018, ClfA_019, ClfA_020, ClfA_021, ClfA_022, ClfA_023, y ClfA_024.

Tabla 10: Listados de secuencia y cepas de ClfA

Cepa a modo de Ejemplo	ADN-ClfA	NT SEQ ID n.º:	Proteína-ClfA	AA SEQ ID n.º:	% Identidad a Antígeno
PFESA0131	clfA_001-1	61	clfA_001	62	99
PFESA0074	clfA_002-1	63	clfA_002	64	92
PFESA0072	clfA_003-1	65	clfA_003	66	99
PFESA0159	clfA_004-1	67	clfA_004	68	94
PFESA0154	clfA_005-1	69	clfA_005	70	91
PFESA0096	clfA_006-1	71	clfA_006	72	91
PFESA0269	clfA_007-1	73	clfA_007	74	91
PFESA0081	clfA_008-1	75	clfA_008	76	97
PFESA0005	clfA_009-1	77	clfA_009	78	95
PFESA0139	clfA_010-1	79	clfA_010	80	99
PFESA0237	clfA_011-1	81	clfA_011	82	100
PFESA0157	clfA_012-1	83	clfA_012	84	96
PFESA0069	clfA_013-1	85	clfA_013	86	92
PFESA0002	clfA_014-1	87	clfA_014	88	98
PFESA0147	clfA_015-1	89	clfA_015	90	91
PFESA0094	clfA_016-1	91	clfA_016	92	98

(continuación)

Cepa a modo de Ejemplo	ADN-ClfA	NT SEQ ID n.º:	Proteína-ClfA	AA SEQ ID n.º:	% Identidad a Antígeno
PFESA0143	clfA_017-1	93	clfA_017	94	97
PFESA0129	clfA_018-1	95	clfA_018	96	99
PFESA0128	clfA_019-1	97	clfA_019	98	92
PFESA0148	clfA_020-1	99	clfA_020	100	91
PFESA0140	clfA_021-1	101	clfA_021	102	98
PFESA0152	clfA_022-1	103	clfA_022	104	91
PFESA0141	clfA_023-1	105	clfA_023	106	96
PFESA0160	clfA_024-1	107	clfA_024	108	94

La filogenia de las secuencias de proteína ClfA se examinó y se construyó un árbol filogenético. Se alinearon las secuencias usando ClustalW. Véase Chenna R, Sugawara H, Koike T, y col. *Nucleic Acids Research*. 31(13):3497 a 3500 (2003). Árboles se muestrearon con reemplazamiento 1.000 veces y demostraron con MEGA 4.0. Véase Tamura K, y col., *Molecular Biology & Evolution*. 24(8):1596 a 1599 (2007). Los valores de muestreo con reemplazamiento, que se indican en las ramas, son el número de veces que la rama se reprodujo en 1.000 ensayos. Se considera que unos valores menos de 500 (un 50 % de reproducibilidad) están escasamente soportados.

El secuencias de ClfA formas un árbol con 2 ramas principales. Véase la figura 9. La separación de estos dos grupos está muy soportada en la filogenia. Una rama (parte superior) incluye 9 secuencias que están bastante relacionadas entre sí (de un 96 a un 99 % de identidad) pero que están menos relacionadas con el clfA_011 de secuencia de candidato, al que éstas son de un 91 a un 92 % idénticas. El segundo grupo, que incluye clfA_011, es más diverso y la filogenia en este grupo no está tan bien soportada. Estas secuencias de proteína varían de un 93 a un 99 % idénticas entre sí.

Ejemplo 6: Diversidad de Secuencia de Fragmentos de polipéptido N1, N2 y N3 de ClfB

En el presente ejemplo, se evaluó la heterogeneidad de secuencia de proteína de los fragmentos de polipéptido de ClfB N1, N2 y N3 a partir de 92 aislados causantes de enfermedad que se obtienen a partir de varias fuentes. Se secuenciaron genes de ClfB a partir de las cepas de *S. aureus* asociadas con múltiples estados patológicos. Véase la tabla 11. Información con respecto a cepas adicionales se obtuvo a partir de GenBank para generar secuencias adicionales.

El alineamiento de secuencia de proteínas de ClfB a partir de diferentes cepas que dan lugar a enfermedad de *S. aureus* se muestra en la figura 10A a 10E. Las secuencias de proteína se alinearon usando MUSCLE. Véase Edgar, R.C. *Nucleic Acids Research* 32 (5):1792 a 1797 (2004). Los alineamientos se mostraron usando SHOWALIGN. Véase Rice, P. y col., "EMBOSS: The European Molecular Biology Open Software Suite" *Trends in Genetics*, 16 (6): 276 a 277 (2000). Véase la figura 10A a 10E alineamiento de ClfB. Como con ClfA, muchas de las secuencias se repitieron múltiples veces sin variación. Por motivos de claridad, cada secuencia única se colocó en el alineamiento solo una vez. Véase la figura 10A a 10E. Solo se incluyeron secuencias ClfB únicas en el listado de secuencia. Por ejemplo, la secuencia de ClfB_006 se obtuvo a partir de múltiples cepas diferentes sin variación alguna. Esta secuencia se muestra en la primera fila del alineamiento en la figura 10A a 10E. El número de listado de secuencia para cualquier secuencia puede también obtenerse a partir de la tabla 11. Este alineamiento de secuencias únicas representativas del antígeno de ClfB indica que los polimorfismos estaban distribuidos a lo largo de la totalidad de la región A (N1-N2-N3) de ClfB. De forma similar a ClfA, para cualquier secuencia única dada de proteína de ClfB, se descubrió más de una secuencia de nucleótidos que codifica la misma proteína. Solo la secuencia de ADN de aparición más frecuente se incluyó en el listado de secuencia y en la tabla 11. Para ClfB, las siguientes secuencias se dan a conocer en el presente documento y no se encuentran en GenBank: ClfB_001, ClfB_004, ClfB_005, ClfB_010, ClfB_011, ClfB_013, ClfB_014, ClfB_015, ClfB_016, ClfB_017, ClfB_018, ClfB_019, ClfB_020, ClfB_021, ClfB_022, ClfB_023, y ClfB_024. El árbol filogenético se muestra en la figura 11.

Tabla 11: Listados de secuencia y Cepas de ClfB

Cepa a modo de Ejemplo	ADN-ClfB	SEQ ID n.º:	Proteína-ClfB	SEQ ID n.º:	% Identidad a Antígeno
PFESA0286	clfB_001-1	15	clfB_001	16	95
PFESA0159	clfB_002-1	17	clfB_002	18	95
RF122	clfB_003-1	19	clfB_003	20	94
PFESA0271	clfB_004-1	21	clfB_004	22	95

(continuación)

Cepa a modo de Ejemplo	ADN-ClfB	SEQ ID n.º:	Proteína-ClfB	SEQ ID n.º:	% Identidad a Antígeno
PFESA0081	clfB_005-1	23	clfB_005	24	95
PFESA0080	clfB_006-1	25	clfB_006	26	100
PFESA0270	clfB_007-1	27	clfB_007	28	99
PFESA0269	clfB_008-1	29	clfB_008	30	95
PFESA0145	clfB_009-1	31	clfB_009	32	94
PFESA0069	clfB_010-1	33	clfB_010	34	95
PFESA0002	clfB_011-1	35	clfB_011	36	96
PFESA0128	clfB_013-1	37	clfB_013	38	96
PFESA0129	clfB_014-1	39	clfB_014	40	95
PFESA0136	clfB_015-1	41	clfB_015	42	99
PFESA0139	clfB_016-1	43	clfB_016	44	99
PFESA0140	clfB_017-1	45	clfB_017	46	96
PFESA0141	clfB_018-1	47	clfB_018	48	94
PFESA0144	clfB_019-1	49	clfB_019	50	97
PFESA0150	clfB_020-1	51	clfB_020	52	96
PFESA0152	clfB_021-1	53	clfB_021	54	96
PFESA0156	clfB_022-1	55	clfB_022	56	96
PFESA0163	clfB_023-1	57	clfB_023	58	94
PFESA0211	clfB_024-1	59	clfB_024	60	99

Ejemplo 7: Diversidad de Secuencia De MntC Clones de *S. aureus* que dan lugar a enfermedad

5 En el presente ejemplo, se evaluó la heterogeneidad de secuencia de proteína de genes de MntC a partir de 104 aislados que dan lugar a enfermedad que se obtienen a partir de varias fuentes. Se secuenciaron genes de MntC a partir de las cepas de *S. aureus* asociadas con múltiples estados patológicos. Véase la tabla 12. Información con respecto a cepas adicionales se obtuvo a partir de GenBank para generar secuencias de cepas.

10 El alineamiento de secuencia de proteínas MntC a partir de diferentes cepas que dan lugar a enfermedad de *S. aureus* se muestra en la figura 12A y 12B. Las secuencias de proteína se alinearon usando MUSCLE. Véase Edgar, R.C. Nucleic Acids Research 32 (5):1792 a 1797 (2004). Los alineamientos se mostraron usando SHOWALIGN. Véase Rice, P. y col., "EMBOSS: The European Molecular Biology Open Software Suite" Trends in Genetics, 16 (6): 276 a 277 (2000). Véase la figura 12. Como con ClfA, muchos de las secuencias se repitieron múltiples veces sin variación. Por motivos de claridad, cada secuencia única se colocó en el alineamiento solo una vez. Véase la figura 12. Solo se incluyeron secuencias de MntC únicas en el listado de secuencia. Por ejemplo, la secuencia de MntC_001 se obtuvo a partir de diferentes cepas sin variación alguna. Véase la figura 12. Esta secuencia se muestra en la primera fila del alineamiento en la figura 12. El número de listado de secuencia para cualquier secuencia puede también obtenerse a partir de la tabla 12. Solo la secuencia de ADN correspondiente más frecuente se incluyó en el listado de secuencia. Para MntC, las siguientes secuencias se dan a conocer en el presente documento y no se encuentran en GenBank: MntC_002, MntC_006, MntC_007, MntC_008, y MntC_009.

20 Tabla 12: Listados de secuencia y cepas de MntC

Cepa	ADN-MntC	SEQ ID n.º:	Proteína-MntC	SEQ ID n.º:	% Identidad a Antígeno
PFESA0129	MntC_001-1	1	MntC_001	2	99
PFESA0142	MntC_002-1	3	MntC_002	4	99
PFESA0139	MntC_003-1	5	MntC_003	6	99
PFESA0286	MntC_006-1	7	MntC_006	8	99
PFESA0136	MntC_007-1	9	MntC_007	10	99

(continuación)

Cepa	ADN-MntC	SEQ ID n.º	Proteína-MntC	SEQ ID n.º	% Identidad a Antígeno
PFESA0150	MntC_008-1	11	MntC_008	12	99
PFESA0153	MntC_009-1	13	MntC_009	14	99

Ejemplo 8: Expresión de superficie de ClfA, CP5, CP8 Y MntC En vivo Durante Infección

S. aureus es responsable de dar lugar a una serie de infecciones humanas. Por consiguiente, las bacterias han de adaptarse a diferentes nichos ambientales mediante expresión diferencial de factores de virulencia que se requieren para la infección. La expresión de antígenos diana se estudió en tres ensayos en vivo de roedores para evaluar su expresión durante la infección: un modelo de herida para medir expresión del antígeno en el sitio de infección primario, un modelo de bacteriemia que supervisa la expresión de antígeno en la sangre, y un modelo de cámara permanente que supervisa la expresión de antígeno durante unas condiciones de nutriente/oxígeno limitados. Para todos estos modelos los roedores se expusieron a bacterias en el sitio de estudio. A continuación de la infección, se recolectaron bacterias en varios puntos de tiempo y expresión de antígeno (ClfA, CP5, CP8, MntC) se evaluó usando microscopía inmunofluorescente (herida y bacteriemia) o citometría de flujo (cámara).

MATERIALES Y PROCEDIMIENTOSExpresión en el modelo de herida

Los experimentos de infección de heridas consisten en 5 animales/grupo y hasta 5 grupos para un máximo de 25 animales/experimento. Ratones macho C57BL/6 de seis a ocho semanas (sem.) de edad se sometieron a cirugía para incrustar un bucle de sutura en una incisión del músculo de muslo. Esto proporciona un sustrato de cuerpo extraño para la unión bacteriana y reduce significativamente la dosis mínima infecciosa necesaria para producir una infección estafilocócica en la herida. Se introdujeron cinco µl de o bien *S. aureus* o bien solución salina estéril en la incisión bajo la sutura de tejido profunda de seda 4-0. La piel se cerró con suturas de 4-0 de Prolene o adhesivo quirúrgico (por ejemplo, cianoacrilato). Los animales se sacrificaron en puntos de tiempo entre 30 min y 10 días tras la infección y se extirpó el músculo del muslo, se homogeneizó y se recontaron las bacterias. Se analizaron las bacterias a la vista de la de infección para determinar la expresión de antígeno mediante microscopía confocal inmunofluorescente (SI).

Expresión en el modelo de bacteriemia

Se inmunizaron grupos de 10 ratones CD-1 o Balb/C de cuatro semanas de edad con 1 µg de proteína o CP conjugado mediante inyección subcutánea en las semanas 0, 3 y 6. Se extrajo la sangre a los animales en las semanas 0 y 8 seguido por una exposición intraperitoneal a *S. aureus* que se hace crecer hasta la fase log tardía en TSB. Tres horas tras la exposición los animales se sacrificaron y se extrajo la sangre para microscopía confocal SI.

Expresión en el modelo de tubo de diálisis permanentes

Se hicieron crecer aislados de *S. aureus* durante la noche sobre placas de TSA a 37 °C. Las bacterias se rasparon de las placas y volvieron a suspenderse en PBS estéril y la DO600 se ajustó a 1, aproximadamente 10⁹ unidades de formación de colonias (ufc) /ml. Las bacterias se diluyeron hasta una concentración de 10³ ufc/ml y se inocularon en tubos de diálisis. Una alícuota de la suspensión se sembró en placa para determinar el número real de ufc. Se preparó un tubo de diálisis con 3,5 kDa de MWCO para implante mediante esterilización en etanol al 70 % durante 30 minutos seguido por un enjuague extenso en agua estéril y a continuación solución salina estéril. Una alícuota de 2 ml de la suspensión bacteriana se transfirió al tubo de diálisis, se cerró la bolsa con un nudo, y a continuación se enjuagó extensamente con solución salina estéril. Se anestesiaron ratas Sprague Dawley ratas macho (6 semanas de edad) y se realizó una incisión de 2 a 3 cm a lo largo de la línea central dorsal. Se crearon espacios en el sitio de incisión separando cuidadosamente la piel del tejido subyacente. El tubo se implantó en los espacios y se cerró la piel usando grapas quirúrgicas. Después de 24 h, se sacrificaron las ratas, se retiró el tubo, y se recuperaron las bacterias para análisis citométrico de flujo.

Microscopía inmunofluorescente (SI)

La sangre de 5 ratones se agrupó en citrato de sodio helado, pH 7,0 (concentración final, 0,4 %). Las células eucarióticas se lisaron con NP-40 al 1 % (Pierce Biotechnology). Las bacterias se lavaron dos veces con PBS y se incubó durante la noche a 4 °C con suero inmunitario o preinmunitario de conejo (1:100) y se detectaron con anticuerpos de cabra anti-conejo conjugado con ALEXA488 (1:250, Invitrogen). Las bacterias marcadas se secaron sobre un portaobjetos de microscopio y se montó un cubreobjetos con medio Vectashield HardSet (Vector Laboratories, Inc.). Se obtuvieron imágenes con un microscopio confocal espectral Leica TCS SL (Leica Microsystems).

Análisis citométrico de flujo

Se hicieron crecer aislados de *S. aureus* tal como se describe en el procedimiento de modelo de tubo de diálisis de rata. Se bloquearon aproximadamente 10^7 células bacterianas en tampón de tinción (solución salina equilibrada de Hank con un 10 % de sueros de cabra) durante 1 hora en hielo. Las células bacterianas se centrifugaron durante 5 minutos a 10.000 rpm, se retiró el sobrenadante, y se incubaron las células con anticuerpo de ratón o anticuerpo de control de isotipo durante 30 minutos en hielo. Las células se lavaron a continuación y se tificaron con IgG de cabra anti-ratón conjugado con FITC (Jackson ImmunoResearch) en hielo durante 30 minutos. Se lavaron las bacterias dos veces con tampón de tinción, se fijaron con 2 % paraformaldehído y se adquirieron datos y se analizaron usando citómetro de flujo FACS Caliber y Cell quest software (Becton, Dickinson y Co.). Se recogieron un total de 30.000 acontecimientos para cada muestra.

Tabla 13a: Expresión de perfiles de antígeno en aislados de tipo 5 de CP de *S. aureus*.

Antígeno		CP						CifA						MntC					
Tiempo [h]		T0	1	4	6	24	72	T0	1	4	6	24	72	T0	1	4	6	24	72
PFESA0266	bacteriemia	+	-	±	+	/	/	+	-	±	+	/	/	NT	NT	NT	NT	NT	NT
	herida	+	-	-	-	±	+	+	-	±	+	+	+	-	±	±	±	±	±
PFESA0272	bacteriemia	+	+	+	+	/	/	+	-	+	+	/	/	-	-	-	-	/	/
	herida	+	-	-	-	+	!	+	-	±	±	±	!	-	-	-	±	!	!
PFESA0094	bacteriemia	+	-	±	+	/	/	+	-	±	!	/	/	-	-	-	-	/	/
	herida	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	±	±	±
PFESA0093	bacteriemia	+	-	±	+	/	/	+	-	±	+	/	/	NT	NT	NT	NT	NT	NT
	herida	+	-	-	±	+	+	+	-	-	-	±	±	-	-	-	±	±	±
PFESA0028	bacteriemia	+	-	-	+	/	/	+	-	±	±	/	/	-	-	±	±	/	/
	herida	+	-	-	-	-	-	+	-	-	±	±	±	-	-	-	±	±	-
PFESA0029	bacteriemia	-	-	±	+	/	/	+	-	-	+	/	/	-	-	-	+	/	/
	herida	-	-	-	-	±	±	+	-	-	-	-	±	-	-	-	±	±	-

/ = Se realizaron experimentos de bacteriemia durante 6 horas ! = el animal murió durante el experimento
NT = no sometido a prueba

Tabla 13b: Expresión de perfiles de antígeno en aislados de tipo 8 de CP de *S. aureus*.

Antígeno		CP							CIFA							MntC						
Tiempo (h)		T0	1	4	6	24	72	T0	1	4	6	24	72	T0	1	4	6	24	72			
PFESA0003	Bacteriemia	+	±	+	+	/	/	+	-	±	+	/	/	NT	NT	NT	NT	NT	NT			
	Herida	+	-	±	+	+	+	+	-	±	+	+	!	NT	NT	NT	NT	NT	NT			
PFESA0286	Bacteriemia	+	-	-	+	/	/	+	-	-	+	/	/	NT	NT	NT	NT	NT	NT			
	Herida	+	-	-	+	!	!	+	-	+	+	!	!	NT	NT	NT	NT	NT	NT			
PFESA0005	Bacteriemia	+	-	±	±	/	/	+	+	NT	NT	/	/	NT	NT	NT	NT	NT	NT			
	Herida	NT	NT	±	±	!	!	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT			
PFESA0002	Bacteriemia	+	-	-	-	/	/	+	±	-	-	/	/	-	±	±	+	/	/			
	Herida	+	-	-	+	+	!	+	-	-	-	±	NT	-	-	-	±	±	±			
PFESA0269	Bacteriemia	+	-	-	-	/	/	+	-	-	-	/	/	-	-	-	-	/	/			
	Herida	+	+	+	+	/	/	+	+	-	-	/	/	-	±	-	+	/	/			
PFESA0268	Bacteriemia	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	±	NT	-	-	-	±	±	-			
	Herida	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	±	NT	-	-	-	±	±	-			
PFESA0025	Bacteriemia	+	-	-	-	/	/	+	+	-	-	/	/	NT	NT	NT	NT	NT	NT			
	Herida	+	-	-	-	±	±	+	-	-	-	-	NT	-	-	-	-	±	+			
PFESA0283	Bacteriemia	+	-	-	-	/	/	+	+	+	-	/	/	NT	NT	NT	NT	NT	NT			
	Herida	+	-	-	+	!	!	+	-	-	+	!	NT	-	-	-	±	±	±			
PFESA0027	Bacteriemia	+	-	-	±	/	/	+	-	±	±	/	/	NT	NT	NT	NT	NT	NT			
	Herida	+	-	±	±	+	+	+	-	-	-	+	NT	-	-	-	-	±	+			
PFESA0001	Bacteriemia	+	-	-	-	/	/	+	-	-	-	/	/	NT	NT	NT	NT	NT	NT			
	Herida	+	-	-	±	±	+	+	-	-	-	±	NT	-	-	-	-	-	±			
PFESA0095	Bacteriemia	+	-	-	±	/	/	+	-	-	+	/	/	NT	NT	NT	NT	NT	NT			
	Herida	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	±	NT	-	-	-	-	±	±			
PFESA0271	Bacteriemia	+	-	-	-	/	/	+	+	-	-	/	/	NT	NT	NT	NT	NT	NT			
	Herida	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	NT	-	-	±	±	±	+			
PFESA0271	Bacteriemia	+	-	±	+	/	/	+	-	±	±	/	/	NT	NT	NT	NT	NT	NT			
	Herida	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	NT	-	-	-	-	±	±			

(= se realizaron experimentos de bacteriemia durante 6 horas. ! = el animal murió durante el experimento NT = no sometido a prueba

/ = se realizaron experimentos de bacteriemia durante 6 horas. ! = el animal murió durante el experimento NT = no sometido a prueba

Tabla 13c. Expresión de antígeno *S. aureus* en el tubo de diálisis permanente. Frecuencia de positive células (% de total)

PFESA0266 de <i>S. aureus</i>	Time (horas)	0	3	6,0	9,0	13,0	18,0	30,0
	ClfA	69,8	13,7	8,5	8,0	12,5	8,8	16,4
	CP5	28,0	1,9	1,8	6,1	7,1	5,2	9,6
	MntC	91,4	4,3	5,6	2,9	20,8	37,0	33,2
<i>S. aureus</i> PFESA0005	Time (horas)	0	3	6,0	9,0	13,0	18,0	24,0
	ClfA	98,6	63,9	69,7	24,3	36,1	98,6	99,0
	CP8	77,3	43,0	18,0	7,5	11,8	96,4	94,0
	MntC	5,9	7,7	12,5	2,6	2,9	9,3	9,9

Resultados

- 5 Se sometieron a prueba una combinación de diecinueve aislados de *S. aureus* para determinar la expresión de ClfA, CP5, CP8, o MntC sobre la superficie celular de *S. aureus* durante la infección (tabla 13a, 13b, y 13c). Estos aislados incluían cepas clínicamente relevantes recientes y eran diversos tal como se monitorizó mediante MLST. La expresión de antígeno dependía de la cepa, el punto de tiempo, y el modelo de infección. La variación en expresión de antígeno entre aislados en diferentes entornos *in vivo* (flujo sanguíneo frente a herida) apoya el uso de una
- 10 composición inmunogénica de múltiples antígenos para inducir una amplia cobertura de aislados estafilocócicos en una variedad de diferentes infecciones. Los antígenos se expresaron en superficie dentro de las primeras 24 horas de infección y son por lo tanto componentes válidos para una composición inmunogénica anti-estafilocócica. Los antígenos proteicos ClfA y MntC eran accesibles para la tinción en presencia de expresión de la cápsula indicando que la presencia de cápsula no enmascara las proteínas de los anticuerpos que se dirigen contra ellos.
- 15 La mayor parte de los aislados de tipo 8 sometidos a prueba no expresaban CP en la sangre hasta puntos de tiempo tardíos tras la exposición (> 4 horas) (véase la tabla 13a-c). Estos resultados muestran que en CP de *S. aureus* está diferencialmente regulado dependiendo del microentorno *in vivo*, es decir, el sitio de infección. Estos resultados pueden explicar los resultados de eficacia inconsistentes notificados para conjugados de CP8 en modelos animales.
- 20 Los resultados de expresión *in vivo* sugieren que ninguna formulación inmunogénica de un solo antígeno proporcionará amplia cobertura frente a la mayoría de infecciones por *S. aureus*. Hay demasiada diversidad de fenotipos de expresión por cepas individuales dentro de microentornos *in vivo*. Por lo tanto, se requiere una composición inmunogénica que consiste en más de un antígeno para evitar enfermedad por *S. aureus*.

Ejemplo 9: Inmunogenicidad de formulaciones de múltiples antígenos con contenido en conjugados de ClfA, CP5- y CP8-CRM₁₉₇

- 25 En el presente ejemplo, se evaluaron la inmunogenicidad de combinaciones de ClfA, CP5-CRM₁₉₇ y CP8-CRM₁₉₇.

A. Formulación de composición inmunogénica de dos antígenos (CP5-CRM₁₉₇/CP8-CRM₁₉₇) – efecto de la dosis sobre las respuestas de anticuerpos anti-capsulares en conejo

- 30 En el presente ejemplo, se evaluó el efecto de la dosis sobre la inmunogenicidad de la formulación inmunogénica de CP5-CRM₁₉₇ y CP8-CRM₁₉₇ combinado en conejos. Se inmunizaron los conejos en la semana 0, 3 y 6 con conjugado bivalente más 125 µg de AIPO4 administrado mediante inyección subcutánea. Las dosis evaluadas en este estudio fueron 0,1 µg, 1 µg, o 10 µg de cada uno de CP5-CRM₁₉₇ y CP8-CRM₁₉₇ (dosis final de CP-CRM₁₉₇ combinado de 0,2 µg, 2 µg, y 20 µg). La dosis del conjugado refleja el componente total de polisacárido del conjugado de polisacárido de proteína. Se extrajo la sangre de los conejos en la semana 0, 3, 6 y 8. Se realizó ELISA en sueros agrupados e individuales. Se determinaron los títulos de anticuerpo final como la inversa de la
- 35 dilución a DO405 0,1. Se realizó un análisis estadístico sobre los títulos de la semana 8 individuales. Los resultados mostraron que los títulos de anticuerpo específico más altos CP5 y CP8 de 5 X 10⁵ para CP5 y 1 X 10⁶ para CP8 se indujeron mediante vacunación de conejos con formulación inmunogénica bivalente a 1 µg de dosis de CP de cada componente (datos no mostrados).

- 40 B. Formulación de tres antígenos (CP5-CRM₁₉₇ + CP8-CRM₁₉₇ + rClfA) – estudio del intervalo de dosis de rClfA con dosis fijas (1 µg) de cada conjugado en conejos

Se sometió a prueba el efecto de una combinación de conjugados de rClfA y CP5 y CP8 sobre la respuesta inmunitaria a cada componente. Se inmunizaron tres grupos con CP5-CRM₁₉₇ + CP8-CRM₁₉₇ de *S. aureus* bivalente (1 µg dosis de cada conjugado) combinado con T7-ClfA (N1N2N3) a tres dosis diferentes 1, 10 y 100 µg. El grupo de control se inmunizó con CP5 y CP8 no conjugado (50 µg de cada uno) combinado con 100 µg de T7-ClfA (N1N2N3).

Cada composición inmunogénica se formuló con 500 µg de adyuvante AIPO4. Las composiciones inmunogénicas se administraron mediante inyección subcutánea en el cuello. Se extrajo la sangre de los conejos en la semana 0, 6 y 8. ELISA se realizó sobre sueros agrupados e individuales y se determinaron los títulos de anticuerpo de punto final como la inversa de la dilución DO405 0,1.

Los resultados mostraron que el aumento de la cantidad de rClfA cuando se combinaba con conjugado bivalente no afectaba a las respuestas de anticuerpos capsulares. Los niveles de anticuerpos frente a ambos serotipos capsulares estaban en el mismo intervalo que en conejos inmunizados con conjugado bivalente solo (datos no mostrados). Los niveles de anticuerpos frente a CP5 y CP8 fueron 2,5 veces más bajos a dosis de 10 (103 K) y 100 µg (106 K) en comparación con 1 µg de dosis de rClfA (273 K). Se produjo un efecto de refuerzo tras la segunda y tercera inyección. La formulación inmunogénica de polisacárido bivalente no conjugado (CP5 + CP8, 50 µg de cada uno) combinada con 100 µg de rClfA no indujo anticuerpos específicos de CP. La respuesta de anticuerpos específicos de rClfA no se vio muy afectada por la dosis, cuando los títulos estaban entre 1×10^5 y 1×10^6 tras tres dosis para dosis de 1, 10 y 100 µg (datos no mostrados). También los niveles de respuesta anti-ClfA logrados cuando se administra con polisacáridos CP5 y CP8 conjugados o no conjugados fueron similares.

Ejemplo 10: Formulación de tres antígenos - Inmunogenicidad en conejos con altos títulos de Ac frente a CP5, CP8 y ClfA antes de la inmunización.

La composición inmunogénica estafilocócica va dirigida a poblaciones adultas que tienen anticuerpos preexistentes frente a componentes de superficie de *S. aureus*. Para estudiar el efecto de anticuerpos preexistentes frente a componentes de formulación inmunogénica sobre la respuesta frente a la formulación inmunogénica, se seleccionaron conejos con altos títulos de anticuerpos anti-CP5, anti-CP8, y anti-ClfA que se adquieren de manera natural. Dos grupos de conejos (n = 6/7) se inmunizaron en la semana 0, 3 y 6 con formulación inmunogénica de tres anticuerpos (CP5-CRM₁₉₇ (1 µg) y CP8-CRM₁₉₇ (1 µg) y T7-ClfA (N1N2N3)Y338A (10 µg)). Un grupo se inmunizó con la composición inmunogénica que se formula con 500 µg de AIPO4 como adyuvante y el segundo grupo se inmunizó con formulación de composición inmunogénica sin contenido en adyuvante. Las composiciones inmunogénicas se administraron mediante inyección subcutánea. Se extrajo la sangre de los conejos en la sem. 0, 3, 6 y 8. Los títulos de anticuerpo frente a CP5, CP8 y rClfA se determinaron mediante ELISA como títulos de anticuerpos de punto final en sueros agrupados e individuales (determinado como la inversa de la dilución a DO405 0,1).

Los resultados mostraron que los conejos títulos de anticuerpos preexistentes que se inducen mediante infección natural respondían a una formulación inmunogénica trivalente con un aumento en los niveles de anticuerpos frente a todos los componentes de la formulación inmunogénica CP5, CP8 y rClfA. Un aumento de niveles de Ac frente a cada antígeno de entre 5 veces y 10 veces se mostró incluso en animales con títulos de anticuerpo de 1×10^6 . La presencia del adyuvante en la formulación inmunogénica dio como resultado títulos de anticuerpo más altos en comparación con el grupo inmunizado sin adyuvante (datos no mostrados).

Ejemplo 11: Efecto del adyuvante sobre las respuestas frente a componentes de polisacárido de cápsula

A. Efecto de dos dosis diferentes de AIPO4 sobre la respuesta frente a composición inmunogénica de conjugado CP5-CRM₁₉₇/CP8-CRM₁₉₇ bivalente en conejos

Se estudió el efecto de la dosis del adyuvante AIPO4 sobre las respuestas frente a CP5 y CP8 en conejos. Se inmunizaron conejos en la semana 0, 3 y 6 con CP5-CRM₁₉₇ + CP8-CRM₁₉₇ de *S. aureus* bivalente (1 µg de dosis de cada conjugado). Un grupo (n = 5/grupo) se inmunizó con composición inmunogénica formada con 125 µg y un segundo grupo con 500 µg de AIPO4 como adyuvante. Las composiciones inmunogénicas se administraron mediante inyección subcutánea en el cuello. Se extrajo la sangre de los conejos en la semana 0, 6 y 8 y los anticuerpos anti-capsulares se determinaron mediante ELISA como títulos de anticuerpo de punto final determinados como la inversa de la dilución a DO405 0,1. Los resultados indicaban que no había ninguna diferencia en respuestas de anticuerpos específicos de CP8 en conejos inmunizados con o bien 125 µg o bien 500 µg de AIPO4. La formulación con 125 µg de adyuvante dio respuestas de anticuerpos frente a CP5 más altas. Asimismo, todos los conejos en el grupo de 125 µg respondieron con respuestas de anticuerpos frente a CP5 más altas, mientras que el grupo de 500 µg de adyuvante, hubo dos conejos con baja respuesta frente a la formulación.

B. Efecto de AIPO4 sobre la inmunogenicidad de formulación de tres antígenos

Se inmunizaron conejos (NZW, n = 6/7 conejos por grupo) en la semana 0, 3 y 6 con formulación de tres antígenos compuesta por CP5-CRM₁₉₇ (1 µg) y CP8-CRM₁₉₇ (1 µg) y T7-ClfA (N1N2N3)Y338A (10 µg). Un grupo de conejos se inmunizó con formulación inmunogénica con 500 µg de AIPO4, un segundo grupo se formuló sin adyuvante, el tercer grupo se inmunizó en la semana 0 con formulación inmunogénica con 500 µg de AIPO4 y semanas 3 y 6 con formulación inmunogénica sin adyuvante. Se administraron formulaciones inmunogénicas mediante inyección subcutánea, se extrajo la sangre de los conejos en la semana 0, 3, 6 y 8 y se evaluaron los sueros mediante ELISA específico de antígeno. Los resultados mostraron que la presencia de adyuvante en la formulación inmunogénica no tenía un efecto sobre las respuestas anti-CP5 o anti-CP8 en conejos (datos no mostrados). Los títulos GMT de Ac frente a ambas cápsulas eran comparables. No obstante, se produjo un efecto del adyuvante sobre las respuestas de

anticuerpos específicos de ClfA que se muestra en grupos inmunizados con adyuvante presente en las tres vacunaciones. La segunda y tercera inmunización de refuerzo con formulación inmunogénica que no contenía AIPO4 en los conejos estimulados con la formulación inmunogénica con contenido en adyuvante dio respuestas frente a ClfA más altas en comparación con el grupo sin adyuvante.

5 Ejemplos 12 a 29: Evaluación de ClfA de *S. aureus*, MntC, CP5-CRM₁₉₇ y CP8-CRM₁₉₇:

Los resultados de la evaluación preclínica se describió anteriormente en los ejemplos 12 a 29 de los conjugados de CP5 y CP8, ClfA y MntC. Los ejemplos muestran la eficacia de estos antígenos en modelos animales preclínicos. Los ejemplos también muestran que los anticuerpos generados por los conjugados de CP, ClfA y MntC tienen actividad funcional en ensayos *in vitro*.

- 10 Se usaron dos químicas diferentes para conjugar CP con CRM₁₉₇, pero no se observó ninguna diferencia en cuanto a la eficacia para los conjugados preparados mediante los procedimientos diferentes. La O-acetilación de los polisacáridos capsulares mostró que afectaba a la generación de anticuerpos funcionales. La evaluación de una composición inmunogénica combinada que comprende CP5-CRM₁₉₇, CP8-CRM₁₉₇ y ClfA no mostró ninguna interferencia en los niveles de anticuerpos específicos (Ac) frente a cada componente de la formulación inmunogénica.

15 Materiales y Procedimientos

ELISA

- 20 Se recubrieron placas de ELISA de microtitulación Maxisorp (Nalge Nunc International, Rochester, NY) 18 horas a 4 °C o durante 90 min a 37 °C con 1 µg/ml de antígeno ClfA en PBS pH 7,5. Las placas se lavaron cinco veces en PBST (1X PBS, 0,1 % de Polysorbate 20) y se bloquearon con leche desnatada al 1 % (p/v) en PBS, con un 0,05 % de Polysorbate 20 durante 1 h a temperatura ambiente. Las placas se lavaron dos veces con PBST, y se diluyeron en serie (3 veces) y se añadieron anti-sueros de conejo de 0, 3, 6 y 8 semanas individuales a las placas y se incubó o bien durante la noche a 4 °C o bien 2 h a 37 °C. Las placas se lavaron dos veces, y se detectaron los anticuerpos primarios unidos con IgG de cabra anti-conejo conjugado con peroxidasa del rábano (1:1.000 dilución) en PBST. Las
- 25 placas se incubaron durante 1 h a 37 °C a continuación se lavaron y se revelaron con disolución de sustrato de ABTS-peroxidasa, (KPL, Inc., Gaithersburg, MD), a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de una disolución de SDS al 1 % (v/v). Se midió la absorbancia a 405 nm en un lector de placas automatizado (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA). Los títulos de anticuerpo se expresaron como el recíproco de la dilución en suero más alta con un valor de absorbancia de 0,1. Se usó la prueba de la t de Student usando software JMP (SAS Institute, Cary, NC) para determinar diferencias en títulos de anticuerpo entre los diferentes grupos. Se consideró que una probabilidad de menos de 0,05 indicaba una diferencia estadísticamente significativa.

Modelos murinos de septicemia

- 35 El modelo murino de septicemia imita una enfermedad transmitida por la sangre. Para la inmunización pasiva, se trataron grupos de 15 ratones Swiss-Webster por vía intraperitoneal (i.p.) con IgG. Veinticuatro horas más tarde se expusieron los ratones a *S. aureus* 659 a 018 a través de una única inyección intravenosa (i.v.) (0,1 ml) a través de la vena de la cola. Todos los animales se siguieron durante 14 a 15 días, punto en el cual se sacrificaron todos los ratones restantes.

- 40 Para inmunización activa, se inmunizaron ratones con un antígeno a 0, 2 y 4 semanas y se expusieron en la semana 6 por vía intravenosa a *S. aureus*.

Modelo de endocarditis de conejos de inmunización activa

Se inmunizaron conejos blancos adultos de Nueva Zelanda por vía intramuscular 4 veces con 25 µg de antígeno. Un día tras la cirugía, se exponen los animales por vía i.v. a un bolo de *S. aureus* y se determina el número de las unidades de formación de colonias (ufc) en el tejido del corazón 24 horas tras la exposición.

45 Bacteriemia murina

Se usó un modelo de bacteriemia de 3 horas para determinar el efecto de vacunación sobre los números de bacterias en la fase temprana durante una infección. Los ratones se inmunizaron en las semanas 0, 3, y 6 con un antígeno seguido por exposición i.p. a *S. aureus* en la semana 8. Se extrajo la sangre de los animales 3 horas más tarde y se sembraron en placa diluciones en serie de sangre para recontar las bacterias.

50 Modelo de pielonefritis murino

El modelo de pielonefritis murino imita la diseminación de *S. aureus* a partir de la bacteriemia. Se inmunizaron grupos de 10 ratones CD-1 hembra de cuatro semanas de edad a las 0, 3 y 6 semanas con antígeno. Los ratones se expusieron mediante inyección i.p. *S. aureus*. Cuarenta y ocho horas tras la exposición los ratones se sacrificaron y las bacterias se recontaron en el riñón y la sangre.

Modelo de endocarditis de rata

El modelo de endocarditis de rata imita a la endocarditis en el ser humano en la que la colonización tiene lugar después de que una infección transportada por la sangre conduce a una colonización de tejido de corazón dañado. Ratas Sprague-Dawley hembra de cinco semanas de edad (Charles River, Kingston, NY) se inmunizaron en las semanas 0, 2 y 4 con 1 µg de conjugado de CP5-CRM₁₉₇ formulado con 100 µg de AlPO₄. Se extrajo la sangre de los animales antes de la vacunación en la semana 0 y al final de la semana 5. Setenta y dos horas más tarde, un catéter (tubo de PE-10) se colocó quirúrgicamente a través de la arteria carótida en el ventrículo izquierdo del corazón. La colocación del catéter da como resultado la formación de una vegetación estéril a la que los estafilococos pueden unirse tras la infección. Para evitar infecciones que resultan del procedimiento quirúrgico, los animales se trataron con el antibiótico Baytril (5 mg/kg) en el momento de cirugía y 8 horas tras la cirugía. Cuarenta y ocho horas tras la cirugía, las ratas se expusieron a PFESA0266 (aproximadamente 4×10^8 ufc) o SA315 (aproximadamente 1×10^9 ufc) mediante inyección intraperitoneal. Cuarenta y ocho horas tras la exposición las ratas se sacrificaron y se extrajeron los corazones y riñones y se colocaron en 3 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS). A continuación se homogeneizaron los órganos con un homogeneizador de tejidos (Kinematica AG, Luzernerstrasse, Alemania) y se llevaron hasta 10 ml con PBS. Los homogeneizados se diluyeron a continuación en seire y se sembraron en placa para el recuento bacteriano.

Monitorización de anticuerpos funcionales usando ensayos de destrucción opsonofagocítica

Las células efectoras diferenciadas a partir de una línea celular (por ejemplo, HL60) o células polimorfonucleares (PMN) aisladas de sangre de donante humano usando una disolución LYMPHOLYTE®-poli (Cedarlane laboratories limited, Ontario, Canadá), de acuerdo con el protocolo del fabricante, pueden usarse para este ensayo. Las células efectoras volvieron a suspenderse en tampón de ensayo (medio de Eagle modificado con contenido en un 1 % de albúmina de suero bovino) a una concentración de aproximadamente 2×10^7 células/ml y se colocaron en una incubadora a 37 °C hasta que estuvieron listas para su uso. Se hizo que la cepa de *S. aureus* PFESA0266 creciera durante la noche sobre unas placas de agar de soja triptico. Las células bacterianas se rasparon, se lavaron dos veces y volvieron a suspenderse en tampón de ensayo con un contenido de un 5 % de glicerol a una DO 600 = 1, lo que es igual a una concentración de aproximadamente 5×10^8 ufc/ml. Unas alícuotas de un ml de la suspensión bacteriana se congelaron y se almacenaron a -40 °C hasta que estuvieron listas para su uso. La suspensión bacteriana congelada se descongeló y se ajustó a una concentración de 10^6 ufc/ml en tampón de ensayo y se colocó en hielo. El ensayo se realizó usando unas placas de polipropileno de 1 ml de 96 pocillos Deep-Well estériles. Unas diluciones en serie en dos veces de muestras de anticuerpo (50 µl) se prepararon, a lo que siguió la adición de 300 µl de tampón de ensayo a la mezcla de anticuerpos. Se añadieron bacterias (50 µl) a las placas y se colocaron en un agitador rotatorio a 4 °C durante 30 minutos. La etapa de opsonización fue seguida por la adición de 50 µl de complemento humano (un 1 % de la concentración final). Por último, se añadieron 50 µl de células efectoras (concentración 10^7 células/ml) a la placa y la suspensión se mezcló bien mediante pipeteo repetido. Una alícuota de 50 µl de la suspensión se diluyó 10 veces en serie en una disolución de saponina al 1 % estéril, mediante agitación con vórtex para minimizar la aglutinación bacteriana y se colocó sobre una placa de agar de soja triptico por duplicado. La placa de ensayo se incubó a 37 °C durante 1 hora con un mezclado continuo usando un agitador de tipo bandeja giratoria. Al final de la incubación, una alícuota de 50 µl de suspensión se diluyó 10 veces en serie en una disolución de saponina al 1 % estéril, se mezcló mediante agitación con vórtex para minimizar la aglutinación bacteriana y se colocó sobre una placa de agar de soja triptico por duplicado. El porcentaje de destrucción se calculó determinando la razón del número de ufc que sobrevivieron a 60 minutos en pocillos con bacterias, anticuerpos, complemento y células efectoras con respecto al número de ufc que sobrevivieron en tubos carentes de anticuerpos pero con contenido en bacterias, complemento y células efectoras. Los controles con contenido en bacterias, complemento, y sueros se incluyeron para ajustar cualquier reducción en ufc debida a la aglutinación.

Adsorción de complemento

El suero a partir de donantes humanos adsorbido frente a cepas de *S. aureus* PFESA0266, PFESA0286 y PFESA0270 puede usarse como una fuente de complemento en el ensayo. Se hizo que crecieran unas cepas de *S. aureus* durante la noche sobre placas de TSA a 37 °C. Las células se rasparon de la placa y volvieron a suspenderse en PBS estéril. Las células bacterianas se centrifugaron a 10.000 rpm durante 10 minutos a 4 °C y el sedimento celular volvió a suspenderse en suero humano para su adsorción. El suero se incubó con bacterias en un Nutator a 4 °C durante 30 minutos. Las células se centrifugaron, el suero se transfirió a otro tubo con contenido en bacterias y la etapa de adsorción se repitió de nuevo durante 30 minutos. Por último, las células se centrifugaron y el suero se pasó a través de un filtro de 0,2 micrómetros antes de que 0,5 ml de alícuotas se congelaran en nitrógeno líquido.

Procedimiento II - OPA usando células HL-60

Las células HL-60 se diferenciaron de acuerdo con S. Romero-Steiner, y col., Clin Diagn Lab Immunol 4 (4) (1997), págs. 415 a 422. Las células HL-60 recolectadas volvieron a suspenderse en tampón de ensayo (medio de Eagle modificado con contenido en un 1 % de albúmina de suero bovino) a aproximadamente 10^8 células/ml y se colocaron en una incubadora a 37 °C hasta que estuvieron listas para su uso. Se hizo que *S. aureus* creciera durante la noche sobre unas placas de agar de soja triptico. Las células bacterianas se rasparon, se lavaron dos veces y volvieron a

suspenderse en tampón de ensayo con un contenido de un 5 % de glicerol a una DO 600 = 1, lo que es igual a aproximadamente 5×10^8 ufc/ml. Unas alícuotas de un ml de la suspensión bacteriana se congelaron y se almacenaron a -40 °C hasta que estuvieron listas para su uso. La suspensión bacteriana congelada se descongeló y se ajustó a una concentración de 10^6 ufc/ml en tampón de ensayo y se colocó en hielo. El ensayo se realizó usando 5 unas placas de polipropileno de 1 ml de 96 pocillos Deep-Well estériles. Se prepararon unas diluciones en serie en dos veces de muestras de anticuerpo monoclonal (25 µl), a lo que siguió la adición de 150 µl de tampón de ensayo a la suspensión de anticuerpos. Se añadieron bacterias (25 µl) a las placas y se colocaron en un agitador rotatorio a 4 °C durante 30 minutos seguido por la adición de 25 µl de complemento humano (un 1 % de la concentración final). Por último, 25 µl de células HL-60 (107 células/ml) se añadieron a la placa y la suspensión se mezcló bien mediante 10 pipeteo repetido. Una alícuota de 25 µl de la suspensión se diluyó 10 veces en serie en una disolución de saponina al 1 % estéril, se mezcló mediante agitación con vórtex para minimizar la aglutinación bacteriana y se colocó sobre una placa de agar de soja tríptico por duplicado. La placa de ensayo se incubó a 37 °C durante 1 hora con un mezclado continuo usando un agitador de tipo bandeja giratoria. Al final de la incubación, una alícuota de 25 µl de suspensión se diluyó 10 veces en serie en una disolución de saponina al 1 % estéril, se mezcló mediante agitación con vórtex y se colocó sobre una placa de agar de soja tríptico por duplicado. El porcentaje de destrucción se calculó 15 determinando la razón del número de ufc que sobrevivieron a 60 minutos en pocillos con bacterias, anticuerpos, complemento y células HL-60 con respecto al número de ufc que sobrevivieron en tubos carentes de anticuerpos pero con contenido en bacterias, complemento y células HL-60. Los controles con contenido en bacterias, complemento y AcM se incluyeron para ajustar cualquier reducción en ufc debida a la aglutinación.

20 **Ejemplo 12: Demostración de un efecto protector mediante ClfA en modelos animales *in vivo***

Para evaluar si los anticuerpos de conejo policlonales provocados frente a ClfA podían reducir los recuentos de colonias de *S. aureus* en un modelo murino de septicemia, se usó IgG de conejo anti-ClfA policlonal purificada a dos 25 dosificaciones (0,8 mg y 1,6 mg) en un estudio de inmunización pasiva (figura 13). La exposición de cepa de *S. aureus* era un aislado clínico reciente, 659 a 018. Ambas dosificaciones de anticuerpo dieron como resultado una reducción significativa de los recuentos de colonias bacterianas en el modelo murino de septicemia ($p = 0,0134$ para dosis de 1,8 mg y $p = 0,0013$ para dosis de 0,8 mg). Este experimento se ha repetido con aislados de *S. aureus* adicionales con resultados similares (datos no mostrados).

Ejemplo 13: La inmunización activa con colonización reducida de ClfA del corazón mediante *S. aureus*

La inmunización activa de los conejos con ClfA dio como resultado la protección en el modelo de endocarditis de 30 conejo. Se encontró una reducción 3-4 log en las ufc de *S. aureus* recuperadas de vegetaciones cardíacas para animales inmunizados con ClfA en comparación con los animales inmunizados con el control negativo (PBS o AIPO4) (figura 14).

Ejemplo 14: Efecto protector de MntC en modelos animales *in vivo*

La inmunización activa con MntC ha mostrado una protección consistente de ratones frente a puntos de tiempo 35 tempranos tras la exposición de *S. aureus*. Los recuentos de bacterias en la sangre de ratones que recibieron exposición i.p. de *S. aureus* se redujeron significativamente en comparación con los controles inmunizados con PBS (figuras 15A y 15B). Cuatro de entre seis estudios individuales mostraron una reducción significativa en ufc/ml de sangre en animales inmunizados. La protección mediada por inmunización con MntC se mostró usando 2 cepas diferentes de exposición de *S. aureus*, PFESA0237 (figura 15A) y PFESA0266 (figura 15B).

40 **Ejemplo 15: Los conjugados de CP5 en modelo de pielonefritis murino**

Los conjugados de CP5 se evaluaron para determinar su capacidad para proteger a ratones en un modelo de 45 inmunización activa de pielonefritis. La figura 16 muestra los resultados de varios estudios. Los recuentos de bacterias en la sangre de ratones que recibieron exposición i.p. de *S. aureus* se redujeron significativamente en comparación con controles inmunizados con PBS (figura 16). Seis de entre seis estudios individuales mostraron una reducción significativa en ufc/ml de riñones en animales inmunizados. Los datos mostraron una reducción consistente de la colonización del riñón tras la inmunización activa con conjugado de CP5.

Ejemplo 16: Los conjugados de CP5 preparados mediante diferentes químicas de conjugación protegen a los ratones frente infecciones experimentales

Los estudios de inmunización activa en el modelo de pielonefritis murino se llevaron a cabo usando conjugado de 50 CP5 preparado mediante química o bien de PDPH o bien de CDT. Los procedimientos para conjugar CP5 o CP8 con CRM₁₉₇ se describieron anteriormente. Los resultados mostraron que ambos conjugados reducen significativamente la colonización en ratones en comparación con los animales inmunizados sham (tabla 14).

Tabla 14: Efecto de PDPH frente a la conjugación de CDT en el modelo de pielonefritis

Estudio N°	Antígenos	Cepa/Dosis	logUFC/Riñón	Significación
	1 µg de CP5-CRM ₁₉₇ (PDPH) + AIPO4	2 x 10 ⁸	3,01 ± 1,83	p < 0,001
	1 µg de CP5-CRM ₁₉₇ (CDT) + AIPO4		1,67 ± 0,23	p < 0,0001
Estudio 2	Solución salina + AIPO4	PFESA0266	6,17 ± 1,76	--
	1 µg de CP5-CRM ₁₉₇ (PDPH) + AIPO4	2,7 x 10 ⁸	3,06 ± 1,69	p < 0,0001
	1 µg de CP5-CRM ₁₉₇ (CDT) + AIPO4		1,87 ± 0,69	p < 0,0001

Ejemplo 17: El conjugado de CP5 protege en un modelo de endocarditis de rata

Se llevaron a cabo cuatro estudios con conjugado de CP5-CRM₁₉₇ PDPH y un conjugado no relacionado (PP5-CRM₁₉₇) a 1 µg de dosis. Los conjugados de CP5 reducían significativamente la colonización tanto en el corazón como los riñones en 2 de 3 experimentos en los que la cepa de exposición de tipo 5 era PFESA0266 (tabla 15). En el tercer estudio, el título anti-CP5 medio geométrico (GMT) era el más bajo de los tres experimentos, pero fue solo ligeramente más bajo que el título en el experimento previo (51.000 frente a 67.000).

Tabla 15: La inmunización de CP5-CRM₁₉₇ reduce las ufc en el modelo de endocarditis de rata

Composición inmunogénica	Exposición Cepa/Dosis	logUFC Recuperadas		Significación		GMT Título de CP
		Corazón	Riñón	Corazón	Riñón	
1 µg de CP5-CRM ₁₉₇	PFESA0266	4,34± 1,78	3,92±1,73			103.000
1 µg de PP5-CRM ₁₉₇	2,21 x 10 ⁸ ufc	7,94± 0,78	6,77± 0,79	p < 0,001	p < 0,05	
1 µg de CP5-CRM ₁₉₇	PFESA0266	4,43± 2,30	3,109± 2,33			51.000
Solución salina	6,5 x 10 ⁷ ufc	5,63± 2,48	4,19± 2,05	No	No	
1 µg de CP5-CRM ₁₉₇	PFESA0266	4,01± 2,49	3,90± 1,92			67.000
Solución salina	4,0 x 10 ⁸ ufc	7,52± 1,38	6,52± 1,17	p < 0,0002	p < 0,0002	
1 µg de CP5-CRM ₁₉₇	SA315	8,17± 1,02	6,92± 1,20			186.000
Solución salina	1 x 10 ⁹ ufc	8,25± 0,60	6,74± 0,95	No	No	

Ejemplo 18: Conjugados de CP5-CRM₁₉₇ en un modelo de pielonefritis

Se realizaron estudios iniciales que investigaban la eficacia de los conjugados con CP5 de 25 kDa de MW. Las mejoras en el procedimiento de fermentación dieron como resultado la producción del polisacárido de alto MW, que se conjugó con portador de proteína y se sometió a prueba junto con conjugado de CP5 de 25 kDa CP5. Los conjugados que comprenden CP con MW de 25 kDa (bajo MW) y 300 kDa (alto MW) se prepararon usando química de conjugación de CDT y se evaluaron en el modelo de pielonefritis murino. Tres dosis (0,01, 0,1 y 1 µg) de los conjugados de HMW se sometieron a prueba y se compararon con el CP5-CRM₁₉₇ de LMW control y un conjugado no relacionado (PP5-CRM₁₉₇) a 1 µg de dosis. Los resultados mostraron una reducción significativa en las UFC de PFESA0266 de *S. aureus* recuperadas de los riñones a un 1 µg de dosis. No hubo ninguna diferencia estadística entre la protección frente a conjugados preparados con CP5 de diferente tamaño a la dosis de 1 µg (tabla 16). La más baja (0,01 µg y 0,1 µg) del conjugado no provocó una respuesta inmunitaria suficiente para reducir significativamente la infección. El experimento se repitió usando un procedimiento de inmunización y de exposición idéntico. En el experimento repetido, solo la dosis de 1 µg de CP5-CRM₁₉₇ de LMW dio como resultado una reducción significativa en la colonización (p = 0,01). La dosis de 1 µg de CP5-CRM₁₉₇ de HMW redujo las ufc en riñones, no obstante la reducción no fue estadísticamente significativa (p = 0,056).

Tabla 16. Los conjugados de CP5 protegen en un modelo de pielonefritis de ratón.

Estudio	Antígeno	Cepa/Dosis	logUFC/Riñón	Significación (valor de p)
1	1 µg de PP5-CRM ₁₉₇	PFESA0266 1,7 x 10 ⁸	5,34	0,0048
	1 µg de CP5 de 25 kDa-CRM ₁₉₇		2,94	
	1 µg de CP5 de 300 kDa-CRM ₁₉₇		2,74	0,0056
	0,1 µg de CP5 de 300 kDa-CRM ₁₉₇		5,59	
	0,01 µg de CP5 de 300 kDa-CRM ₁₉₇		4,70	
2	1 µg de PP5-CRM ₁₉₇	PFESA0266 1,7 x 10 ⁸	5,35	
	1 µg de CP5 de 25 kDa-CRM ₁₉₇		3,25	0,01
	1 µg de CP5 de 300 kDa-CRM ₁₉₇		3,78	0,06
	0,1 µg de CP5 de 300 kDa -CRM ₁₉₇		4,45	
	0,01 µg de CP5 de 300 kDa-CRM ₁₉₇		6,08	

Ejemplo 19: La O-acetilación de polisacárido es importante para la inducción de una respuesta de anticuerpos protectores frente a formulación inmunogénica de conjugado de CP5

- 5 [0002] Para evaluar la importancia de la O-acetilación de CP5, se O-desacetiló el CP5 nativo (dOAc) y se conjugó con CRM₁₉₇ (dOAc-CRM₁₉₇) usando química de conjugación de PDPH. La eficacia del conjugado de dOAcCP-CRM₁₉₇ se comparó junto con CP5-CRM₁₉₇ en un modelo de pielonefritis murino. Los resultados mostraron que el conjugado que carece de grupos O-acetilo (dOAc CP5-CRM₁₉₇) no es eficaz en este modelo tal como se muestra mediante ningún cambio significativo en la colonización bacteriana en los riñones. Estos datos (tabla 17) indican que la O-acetilación era importante para la obtención de anticuerpos funcionales frente a CP5.

Tabla 17: La inmunización con CP5-CRM₁₉₇ O-desacetilado no protege a los ratones frente a la colonización del riñón

Estudio N°	Antígenos	Cepa/Dosis	logUFC/Riñón	Significación
Estudio 1	1 µg de PP5- CRM ₁₉₇	PFESA0266	3,89 ± 2,24	
	1 µg de dOAc CP5-CRM ₁₉₇	7 x 10 ⁸	4,20 ± 1,75	
	1 µg de de CP5-CRM ₁₉₇		1,75 ± 0,39	valor de p < 0,008
Estudio 2	Solución salina	PFESA0266	5,08 ± 1,96	
	1 µg de dOAc CP5-CRM ₁₉₇	2,4 x 10 ⁸	5,89 ± 1,29	
	1 µg de CP5-CRM ₁₉₇		2,93 ± 2,11	valor de p < 0,02

Ejemplo 20: La inmunización con conjugado de CP8 reduce la muerte en un modelo de septicemia

- 15 La eficacia de conjugado de CP8-CRM₁₉₇ se evaluó en el modelo murino de septicemia después de una exposición a *S. aureus* PFESA0268 (tipo 8). Se inmunizaron de forma activa ratones Swiss Webster (n = 30) mediante inyección subcutánea con 1 µg de CP8-CRM₁₉₇ y solución salina ambos formulados con 100 µg de AIPO4. El estudio mostró una reducción significativa de septicemia (p = 0,0308) en comparación con ratones inmunizados con AIPO4 solo. Véase la figura 17.

20 **Ejemplo 21: Evaluación del CP8 tratado con base y nativo conjugado en el modelo de bacteriemia murino**

La importancia de los grupos O-acetilo presentes en el CP8 nativo antes de la conjugación para la inducción de respuestas de anticuerpos funcionales se evaluó para el conjugado de CP8. El polisacárido de CP8 se O-desacetiló en condiciones básicas suaves y tanto RMN como cromatografía iónica (CI) confirmaron la ausencia de O-acetilación en CP8 des-O-Ac- CRM₁₉₇.

- 25 El modelo de bacteriemia murino se usó para evaluar la eficacia de CP8 nativo frente al tratado con base conjugado con CRM₁₉₇. Se inmunizaron grupos de ratones BALB/c hembra (15/grupo) en las semanas 0, 3 y 6, con 1 µg de CP8 des-O-Ac - CRM₁₉₇ o 1 µg de CP8 O-Ac - CRM₁₉₇. Se formularon formulaciones inmunogénicas con 22 µg de AIPO4. Los animales se expusieron a *S. aureus* PFESA0003. Tres horas después de la exposición los ratones se sacrificaron y las bacterias se recontaron en la sangre. Los datos mostraron que había una reducción estadísticamente significativa (p = 0,0362) en las ufc bacterianas recuperadas de la sangre de animales inmunizados

con conjugado de CP8 nativo sin tratar tal como se determina mediante la prueba de la t de Student (tabla 18). En animales que se inmunizaron con conjugado de CP8 tratado con base las ufc bacterianas recuperadas de la sangre fueron similares al grupo de control con solución salina.

Tabla 18: El conjugado de CP8-CRM₁₉₇ reduce la bacteriemia de *S. aureus* PFESA0003 en ratones.

Antígeno	Cepa/Dosis	logUFC/Sangre	Significación (valor de p)
Solución salina	PFESA0003 1,14 x 10 ⁸	4,35	
CP8 des-O-Ac - CRM ₁₉₇		4,45	
CP8 O-Ac - CRM ₁₉₇		3,93	0,03

5

Ejemplo 22: Confirmación de la importancia de la O-acetilación como epítipo funcional de CP5 mediante OPA usando AcM con especificidades conocidas

Se evaluaron anticuerpos monoclonales frente a CP5 con especificidades para CP5 OAc + (CP5-7-1), CP5 OAc + /- (CP5-5-1) y CP5 OAc- (CP5-6-1) para determinar la actividad de destrucción de OP frente a la cepa de tipo 5 PFESA0266 (tabla 19). AcM CP8-3-1 específico frente a CP8 OAc + se usó como control negativo. Los resultados mostraron que el AcM CP5-7-1 (CP5 OAc + específico) media la destrucción de ambas cepas de tipo 5 sometidas a prueba. También el AcM CP5-5-1 que reconocían epítopos compartidos tanto por CP5 OAc + como CP5 OAc- mediaban la destrucción de la cepa PFESA0266. El AcM específico para epítopos presentes en el polisacárido CP5 OAc- no mediaba la destrucción de la cepa PFESA0266. Estos resultados indican que los epítopos de O-acetilo en CP5 están implicados en la actividad funcional de anticuerpos específicos de CP5.

15

Tabla 19 AcM específicos frente a CP5 O-acetilado (+) y CP5 O- y des-O-Acetilado (+ /-) son opsónicos frente a PFESA0266 de *S. aureus* (tipo 5).

	CP5-5-1 (O-Ac + /-) (µg)				CP5-6-1 (O-Ac -) (µg)				CP5-7-1 (O-Ac +) (µg)				CP8-3-1 (control neg.) (µg)			
µg	20	10	5	2,5	20	10	5	2,5	20	10	5	2,5	20	10	5	2,5
% de destrucción	28	33	30	21	-12	-5	-12	-5	31	46	49	55	-18	-3	-13	-5

20

Los datos se notificaron como porcentaje de destrucción y se calcularon determinando la razón del número de ufc que sobrevivieron a 60 minutos en pocillos con bacterias, anticuerpos, complemento y células HL-60 con respecto al número de ufc que sobrevivieron en pocillos carentes de anticuerpos pero con contenido en bacterias, complemento y células HL-60.

Ejemplo 23: Actividad opsónica de anticuerpos ratón que se inducen frente a conjugados de CP5 de alto y bajo MW

Sueros de ratones (n = 5) con altos títulos de CP5 en ELISA de grupos de 1 µg de alto peso molecular y bajo peso molecular del ejemplo 18 se compararon para determinar la actividad opsónica usando PFESA0266 de *S. aureus*. Los resultados de OPA mostraron que ambos conjugados generaban anticuerpos opsónicos en ratones (tabla 20). Había una tendencia observada de los conjugados de alto MW a provocar anticuerpos opsónicos de títulos más altos. Datos mostrados como un % medio de destrucción ± SEM para 5 sueros de ratón individuales. Los anticuerpos necesitan ser funcionales tal como se mide por la destrucción de bacterias o bien en un modelo de eficacia animal o bien a través de un ensayo de destrucción opsonofagocítica que muestra que los anticuerpos destruyen las bacterias. Puede que la destrucción funcional no se demuestre usando un ensayo que solo supervisa la generación de anticuerpos únicamente, lo que no es indicativo de la importancia de conjugados de alto peso molecular en cuanto a la eficacia.

35

Tabla 20: Los conjugados de CP5 tanto de LMW como HMW provocan anticuerpos opsónicos

Antígeno: 1 µg de CP5-CRM ₁₉₇ (25 kDa)		Antígeno: 1 µg de CP5-CRM ₁₉₇ (300 kDa)	
título de OPA sem 0	título de OPA sem 8	título de OPA sem 0	título de OPA sem 8
< 100	400	< 100	6.400
< 100	< 100	< 100	800
< 100	400	< 100	3.200
< 100	3.200	< 100	3.200
< 100	< 100	< 100	3.200

Ejemplo 24: Actividad opsónica de sueros de ratones inmunizados con conjugados de CP8 nativos y modificados químicamente

Se compararon sueros de ratón seleccionados ($n = 5$) con altos títulos de CP8 del el estudio en el ejemplo 21 para determinar la actividad opsónica usando la cepa PFESA0005. Los resultados de OPA (tabla 21) muestran que solo los conjugados preparados mediante la conjugación de CP8 nativo generaban anticuerpos opsónicos nativos en ratones. Es digno de mención que el conjugado de CP8 des-OAc era inmunogénico en ratones pero los anticuerpos generados no eran opsónicos en este ensayo. Los títulos de OPA se notifican como la inversa de la dilución a la que se observó el 40 % de destrucción. Los anticuerpos necesitan ser funcionales tal como se mide por la destrucción de bacterias o bien en un modelo de eficacia animal o bien a través de ensayo de destrucción opsonofagocítica que muestra que los anticuerpos destruyen las bacterias. Puede que la destrucción funcional no se demuestre usando un ensayo que solo monitoriza la generación de anticuerpos únicamente, lo que no es indicativo de la importancia de la O-acetilación en cuanto a la eficacia.

Tabla 21. Actividad opsónica de CP8 nativo frente a CP8-CRM₁₉₇ des-O-Ac

CP8-CRM ₁₉₇ des-O-Ac		CP8-CRM ₁₉₇	
Título de OP Sem 0 sueros	Título de OP Sem 8 sueros	Título de OP Sem 0 sueros	Título de OP Sem 8 sueros
< 50	< 50	50	150
< 50	< 50	< 50	1.350
< 50	< 50	< 50	450
< 50	< 50	< 50	1.350
< 50	< 50	< 50	4.050

Ejemplo 25: La destrucción de cepas de tipo 8 mediante antisueros de primate no humano de conjugado de CP8 se inhibe mediante la adición de CP8 nativo

Para confirmar la especificidad de la actividad de destrucción en los sueros de primates no humanos inmunizados con conjugado de CP8, se realizó un ensayo en presencia de CP8 nativo. El procedimiento de OP II se usó con las siguientes modificaciones. Unas diluciones en serie en dos veces de muestras de anticuerpo (25 μ l) se prepararon, a lo que siguió la adición de o bien 150 μ l (competidor Pn14) o bien 125 μ l (competidor CP8) de tampón de ensayo a la suspensión de anticuerpos. El competidor era el polisacárido de CP8 purificado (CP8 poli) y polisacárido neumocócico no relacionado (Pn 14 poli) se usó como control. Los polisacáridos se añadieron (50 μ g) a la suspensión de anticuerpos y la placa se incubó a 4 °C durante 30 minutos con mezclado de extremo sobre extremo. Tras la incubación con polisacáridos, se añadieron bacterias (25 μ l) a las placas y se colocaron en un agitador rotatorio a 4 °C durante 30 minutos seguido por la adición de 25 μ l de complemento humano (un 1 % de la concentración final). Los resultados (tabla 22) mostraron que la presencia de CP8 nativo en la mezcla de reacción inhibía la destrucción opsonofagocítica de *S. aureus* tipo 8. Estos resultados confirman que destrucción opsonofagocítica mediante sueros inmunitarios estaba mediada mediante Ac específicos de cápsula.

Tabla 22. La adición de polisacárido de CP8 inhibe la destrucción opsonofagocítica se *S. aureus* mediante sueros inmunitarios.

Mono	Muestra de sueros	Título de OPA
02D133	Sem 0	< 50
	Sem. 8	4.050
	Sem 0 + 20 μ g de CP8 poli	< 50
	Sem 8 + 20 μ g de CP8 poli	< 50
	Sem 0 + 20 μ g de Pn14 poli	< 50
	Sem. 8 + 20 μ g de Pn 14 poli	4.050
A4N122	Sem. 0	< 50
	Sem. 8	4.050
	Sem 0 + 20 μ g de CP8 poli	< 50
	Sem 8 + 20 μ g de CP8 poli	< 50
	Sem 0 + 20 μ g de Pn14 poli	< 50
	Sem 8 + 20 μ g de Pn 14 poli	1.350

Ejemplo 26: Los anticuerpos adquiridos de manera natural frente a ClfA median la destrucción opsonofagocítica de *S. aureus*

Los seres humanos en la población están naturalmente expuestos *S. aureus* y por lo tanto tienen anticuerpos preexistentes frente a esa bacteria en su circulación. Se usaron anticuerpos anti-ClfA purificados de humano y se evaluó si los anticuerpos podrían mediar la destrucción opsonica. Se ha demostrado que los anticuerpos frente a ClfA son opsonicos para el polisacárido capsular de *S. aureus* (datos no mostrados). Se hizo que la cepa PFESA0266 creciera durante la noche en caldo de Columbia con NaCl al 2 %. Las bacterias se opsonizaron con IgG de ser humano purificada por afinidad frente a ClfA o IgG de ser humano purificado por afinidad frente a antígeno irrelevante (control negativo, proteína de SCP estreptocócica) y se sometió a prueba la actividad opsonica. Se usaron células HL-60 diferenciadas en el ensayo opsonofagocítico a una razón de efector/diana de 100:1. Como control adicional, se incluyó un AcM frente a CP5 en el experimento para mostrar la presencia de CP5 en la superficie. Los resultados son el promedio de dos experimentos independientes. Los anticuerpos específicos frente a ClfA y CP5 mediaron la destrucción opsonica y los anticuerpos específicos de SCP (control negativo) no tenían ninguna actividad en este ensayo.

Ejemplo 27: El conjugado de CP5-CRM₁₉₇ genera anticuerpos opsonicos en primates no humanos (NHP)

Para comparar la funcionalidad de conjugados de CP5-CRM₁₉₇ de alto frente a bajo peso molecular en NHP, se inmunizaron grupos de cinco monos con dosis de 2 y 20 µg de los conjugados con o sin AIPO₄ adyuvante. Los monos recibieron la primera y segunda vacunación en el día 0 y 28, respectivamente. Las extracciones de sangre del día 0, 14, 28 y 42 se sometieron a prueba para determinar la actividad de OP. Los resultados se resumen en la tabla 23. El conjugado de HMW de 20 µg tenía los títulos de OP más altos en comparación con otros grupos. Asimismo, la frecuencia de monos positivos para OP era más alta a ambas dosis de los grupos de alto MW que para los grupos de bajo MW correspondientes. Estos resultados muestran que existe una tendencia del conjugado de CP5-CRM₁₉₇ de HMW a provocar mejores respuestas de OP que el conjugado de CP5 de LMW en NHP.

Tabla 23. OPA de suero de NHP tras la inmunización con conjugados de CP5.

			Título de OPA (40 % de destrucción)			
Grupo	Mono ID	Día 0	Día 14	Día 28	Día 42	
20 µg de CP5 (HMW) + AlPO ₄ 0,5 mg/ml	A2N053	450	1.350	4.050	4.050	
	149N	< 100	4.050	4.050	4.050	
	A4L069	< 100	450	150	< 100	
	A1N097	< 100	4.050	1.350	1.350	
	A4L014	< 100	< 100	< 100	< 100	
2 µg de CP5 (HMW) + AlPO ₄ 0,5 mg/ml	02D125	< 100	150	150	< 100	
	A4L081	< 100	150	150	150	
	A2N055	150	450	150	150	
	A4N084	< 100	< 100	< 100	< 100	
	A1N085	< 100	150	450	4.050	
2 µg de CP5 (HMW) sin AlPO ₄	A4L084	150	150	< 100	< 100	
	97N004	150	450	450	450	
	A4L055	< 100	< 100	< 100	< 100	
	97N123	< 100	< 100	150	150	
	225N	< 100	< 100	< 100	< 100	
20 µg de CP5 (LMW) + AlPO ₄ 0,5 mg/ml	02D017	< 100	< 100	< 100	< 100	
	A4N100	< 100	150	150	4.050	
	257N	< 100	< 100	< 100	< 100	
	A4L046	< 100	< 100	< 100	< 100	
	A1N098	< 100	150	< 100	< 100	
2 µg de CP5 (LMW) + AlPO ₄ 0,5 mg/ml	96N022	150	150	450	150	
	02D005	< 100	1.350	450	1.350	
	02D113	< 100	150	150	< 100	
	A2N040	150	150	< 100	< 100	
	A4L056	150	150	< 100	< 100	

Ejemplo 28: Los conjugados de polisacárido de cápsula que comprenden polisacáridos de alto peso molecular muestran una inmunogenicidad aumentada en comparación con los conjugados que comprenden polisacáridos de bajo peso molecular.

Se llevaron a cabo estudios en primatos no humanos (NHP) para evaluar la inmunogenicidad de diferentes formulaciones de conjugado de cápsula. Se sometieron a prueba dos formulaciones a dos niveles de dosificación diferentes (2 y 20 µg). La primera formulación estaba compuesta por un polisacárido de alto peso molecular (HMW) (aproximadamente 130 kDa) conjugado con CRM₁₉₇. La segunda formulación contenía un polisacárido de bajo peso

molecular (LMW) (aproximadamente 25 kDa) conjugado con CRM₁₉₇. Se vacunaron grupos de cinco primates con una dosis individual de una u otra vacuna y se monitorizaron los títulos inmunitarios antes de la vacunación y dos semanas tras la vacunación. Los títulos de OPA se definieron como la dilución de suero requerida para destruir el 40 % de cepa de *S. aureus* PFESA0266 en un ensayo de OPA. Los títulos de anticuerpo también se monitorizaron mediante ELISA. Se observó una actividad aumentada para la vacuna de HMW en comparación con la formulación de LMW (tabla 24), que se demuestra por un aumento de diez veces en los títulos de anticuerpo para la vacuna de HMW vacuna en comparación con la vacuna de LMW. La tasa de sujetos que responden a OPA para los NHP que recibieron la vacuna de HMW también fue más alta (un 80 % en comparación con un 40 %).

Tabla 24. Se observa inmunogenicidad aumentada para vacunas de conjugado de polisacárido de HMW en comparación con vacuna de conjugado de polisacárido de LMW.

	CP5-CRM ₁₉₇ dosis nivel (mcg) por animal	Media geométrica de PD1*	Tasa de sujetos que responden a OPA (%)±
HMW (125 kDa)	20	32	80
	2	21	80
LMW (25 kDa)	20	3	40
	2	8	40

* Aumento en veces calculado a partir de título de ELISA de CP5 2 semanas tras la vacunación en comparación con títulos antes de la vacuna. ± Tasa de sujetos que responden calculada a partir de monos que generan un aumento en el título de OPA tras una dosis individual de vacuna 2 semanas tras la vacunación. Cada grupo contenía 5 macacos Rhesus y las vacunas se formularon con AIPO4 (250 mcg/dosis)

Ejemplo 29: Formulación de dos antígenos (CP5-CRM₁₉₇ y ClfA) - Respuestas en primates no humanos

[0003] Para evaluar la respuesta inmunitaria a una dosis individual de composiciones inmunogénicas de dos antígenos (CP5-CRM₁₉₇ y ClfA) en NHP, se inmunizaron grupos de cinco monos con diferentes dosis de los dos antígenos sin la adición de AIPO4. Las extracciones de sangre del día 0, 14, y 28 se sometieron a prueba para determinar la actividad opsonofagocítica (OP) y los títulos de ELISA y los resultados se resumen en la tabla 24. Los resultados mostraron que la actividad de OP se observaba constantemente en animales inmunizados con CP5 en comparación con un grupo sham CP5. En conjunto, el grupo de 100 µg tenía los títulos de ELISA y OP más altos en comparación con otros grupos. No hubo ninguna actividad de destrucción de OP observada con sueros del grupo de ClfA solo. No se observó ninguna interferencia en los grupos a los que se les administraron dosis crecientes de ClfA o CP5. Véase la tabla 25.

Tabla 25: Resultados de OPA del estudio de inmunización bivalente en NHP

		Título de OPA (40 % de destrucción)		
Grupo N°	ID Número	Semana: 0	Semana: 2	Semana: 4
180 µg de ClfA + 20 µg de 130 kDa CP5	A4R054	< 100	150	< 100
	A4R056	< 100	150	150
	A4N087	< 100	450	450
	97N152	< 100	450	1.350
	A4R027	< 100	1.350	1.350
180 µg de ClfA + 2 µg de 130 kDa CP5	A4R062	< 100	150	< 100
	97N149	< 100	150	< 100
	A4R131	< 100	450	150
	97N025	< 100	450	450
	A4N064	< 100	450	450
60 µg de ClfA + 20 µg de 130 kDa CP5	A4L005	< 100	< 100	< 100
	A4R029	< 100	1.350	1.350
	A3N015	< 100	< 100	< 100
	98N021	150	4.050	4.050
	A4R137	< 100	< 100	< 100

(continuación)

		Título de OPA (40 % de destrucción)		
Grupo N°	ID Número	Semana: 0	Semana: 2	Semana: 4
60 µg de ClfA + 2 µg 130 de kDa CP5	A1N040 A2N104 A4L033 96N048 A4R032	< 100	150	150
		< 100	1.350	< 100
		< 100	150	< 100
		< 100	< 100	< 100
		< 100	< 100	< 100
2 µg de 130 kDa CP5	A4R135 A1N118 A4R061 A4R101 97N137	< 100	450	150
		< 100	150	150
		< 100	< 100	1.350
		< 100	4.050	1.350
		< 100	1.350	1.350
20 µg de 130 kDa CP5	A4R135 A4N115 95N038 A4N120 96N004	< 100	< 100	< 100
		< 100	150	150
		< 100	< 100	< 100
		< 100	450	450
		< 100	150	150
100 µg de 130 kDa CP5	A4N116 A3N097 A4N108 98N034 99N034	< 100	450	450
		< 100	450	450
		< 100	1.350	1.350
		< 100	450	150
		< 100	1.350	4.050
60 µg de ClfA	97N057 A4R112 A4L022 97N100 99N041	< 100	< 100	< 100
		150	< 100	150
		< 100	< 100	< 100
		< 100	< 100	< 100
		150	150	150

Los modelos animales muestran potencial de antígenos de polisacárido de cápsula de CP5 y CP8 de *S. aureus*

- 5 Tanto los conjugados de CP5-CRM₁₉₇ como de CP8-CRM₁₉₇ indujeron respuestas de anticuerpo específicas de serotipo capsular en ratones, ratas, conejos y primates no humanos (NHP). Los anticuerpos inducidos conjugados eran funcionales en el ensayo de destrucción de opsonofagocitosis funcional *in vitro*. Se generaron datos para mostrar que la O-Acetilación es importante para la obtención de anticuerpos de protección para tanto CP5 como CP8, y que los grupos O-acetilo son parte de un epítipo reconocido por OPA + AcM frente a CP5. Los AcM que
- 10 reconocieron CP5 nativo que está O-acetilado son funcionales en OPA y median la destrucción de las bacterias. El conjugado de CP8 indujo anticuerpos funcionales tanto en ratones como en conejos que mediaron la destrucción de cepa de tipo 8 en OPA. La especificidad de destrucción por anticuerpos policlonales o monoclonales se confirmó por la abolición de la destrucción después de la adición del polisacárido nativo homólogo con el ensayo. Los varios modelos de inmunización activa se usaron para mostrar la eficacia preclínica tanto de conjugados de CP5- y de
- 15 CP8-CRM₁₉₇. El conjugado de CP5 mostró eficacia consistente en el modelo de pielonefritis murino y el modelo de endocarditis de rata. La importancia de la O-acetilación de CP5 se confirmó en el modelo de pielonefritis murino, en el que el CP5 des-O-acetilado conjugado con CRM₁₉₇ no protegió a animales frente a infección experimental.

La combinación de los conjugados en una formulación de dos antígenos indujo anticuerpos en ambas cápsulas de CP5 y CP8 y no hubo interferencia con los niveles de anticuerpos específicos inducidos en comparación con

20 inmunizaciones de único antígeno. La combinación de conjugados y ClfA en una formulación de tres antígenos indujo niveles de CP5, CP8 y ClfA alto, y no hubo interferencia con las respuestas de anticuerpo inducidas frente a cualquier antígeno presente en la combinación. Las composiciones inmunogénicas de tres antígenos indujeron respuestas de anticuerpo (Ac) capaces de ser reforzadas para todos los tres componentes en conejos con altos

títulos preinmunitarios.

Estos resultados sugieren que CP5 y conjugado de CP8 con CRM₁₉₇ deberían incluirse como componentes de formulación inmunogénica de una de composición inmunogénica de *S. aureus* de protección.

5 Ejemplo 30: Requisito de diferentes antígenos para proteger frente a múltiples enfermedades por *S. aureus* posibles

S. aureus da lugar a una amplia serie de infecciones variando de infecciones de la piel relativamente leves a infecciones más graves e invasivas tal como endocarditis, fascitis necrotizante, osteomielitis, artritis séptica y neumonía. Cada uno de estos sitios *in vivo* es único y las bacterias probablemente respondan a las diferencias en los estímulos ambientales alterando sus perfiles de expresión de antígeno a unos más adecuados para la cepa individual para colonizar, crecer y finalmente dar lugar a enfermedad. Tal como se ejemplifica en el ejemplo 12, cepas de *S. aureus* muestran diversidad de expresión de antígeno *in vivo*. Es más probable que una composición inmunogénica multicomponente que está compuesta por antígenos diferentes proteja frente a la diversa manifestación de enfermedad causada por *S. aureus*.

Se mostró ClfA que protegió en una endocarditis y modelos de septicemia de roedor. Se ha informado de que ClfB es importante en la colonización nasal de *S. aureus*. MntC protegió a ratones en un modelo de bacteriemia murino. El conjugado de CP5 protegió en pielonefritis y endocarditis, y el conjugado de CP8 protegió en pielonefritis y modelos de septicemia de roedor. Estos resultados muestran que una vacuna multicomponente con contenido en estos antígenos protegerá frente a múltiples tipos de enfermedad por *S. aureus*.

Los modelos animales *in vivo* aproximan el curso de una infección real y ayudar a esclarecer qué antígenos pueden ser útiles en la protección frente a una enfermedad particular. La tabla 26 resume resultados a partir de numerosos experimentos realizados en varios modelos *in vivo*. Se informa de los resultados en cada bloque como cuatro números separados por una barra, por ejemplo, ClfA en un modelo de septicemia tiene los números 27/1/3/31. El primer número representa el número de experimentos en los que la inmunización de ClfA produjo un resultado positivo estadísticamente significativa de protección. El segundo número representa el número de experimentos en los que la inmunización de ClfA produjo un resultado positivo de protección que tendió a ser significativo pero que no era estadísticamente significativo. El tercer número representa el número de experimentos en los que la inmunización de ClfA produjo un resultado negativo, pero no fue estadísticamente significativo. El cuarto número es el número total de experimentos realizados. Los primeros tres números deberían sumarse hasta ser iguales al cuarto número.

Tabla 26. Resumen de protección en modelos animales para antígenos de *S. aureus*

	ClfA	CP5	CP8	MntC ²⁰
Bacteriemia	1/4/0/5	3/0/3/6	1/1/1/3	6/2/5/13
Septicemia	27/1/3/31	1/0/0/1	NT	NT
Pielonefritis	0/4/2/6	13/1/0/14	NT	1/0/4/5 ²⁵
Endocarditis	3/6/1/10	3/2/2/7	NT	NT
NT: No sometido a prueba				

Ejemplo 31: Realización de pruebas de varias composiciones inmunogénicas multiantígeno *in vitro* e *in vivo*

Varias formulaciones inmunogénicas estafilocócicas multiantígeno con contenido en o bien tres, cuatro o bien cinco antígenos que se seleccionan de los siguientes polipéptidos y/o polisacáridos se someten a prueba para inmunogenicidad y eficacia en varios modelos *in vivo*: ClfA, ClfB, MntC, CP5- y CP8. Las composiciones inmunogénicas son tal como sigue:

(1) una composición inmunogénica que comprende: un polipéptido de factor de aglutinación A (ClfA) de *S. aureus* aislado, un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 5 conjugado con CRM₁₉₇, y un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 8 conjugado con CRM₁₉₇;

(2) Una segunda combinación proporciona factor de aglutinación A (ClfA), factor de aglutinación B (ClfB), una MntC aislada, polisacárido capsular de CP5 estafilocócico aislado conjugado con CRM₁₉₇, y polisacárido capsular de CP8 estafilocócico aislado conjugado con CRM₁₉₇;

(3) Una tercera combinación proporciona una composición inmunogénica que comprende: un polipéptido de factor de aglutinación A (ClfA) de *S. aureus* aislado, un polipéptido de factor de aglutinación B (ClfB) de *S. aureus* aislado, o una proteína MntC de *S. aureus* aislada, un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 5 conjugado con CRM₁₉₇, y un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 8 conjugado con CRM₁₉₇; aislado

(4) Una cuarta combinación proporciona una composición inmunogénica que comprende: un polipéptido de factor de aglutinación B (ClfB) de *S. aureus* aislado, un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 5 conjugado con CRM₁₉₇, y un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 8 conjugado con CRM₁₉₇;

(5) Una quinta combinación proporciona una composición inmunogénica que comprende: un polipéptido de factor de aglutinación B (ClfB) de *S. aureus* aislado, una proteína MntC de *S. aureus* aislada, un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 5 conjugado con CRM₁₉₇, y un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 8 conjugado con CRM₁₉₇; y

(6) Una sexta combinación proporciona una composición inmunogénica que comprende: un polipéptido de factor de aglutinación A (ClfA) de *S. aureus* aislado, un polipéptido de factor de aglutinación B (ClfB) de *S. aureus* aislado, y una proteína MntC de *S. aureus* aislada.

rClfA y rClfB se preparan y purifican tal como se describe en el ejemplo 1. MntC se prepara y purifica tal como se describe en el ejemplo 2. CP5 y CP8 aislados se preparan y purifican tal como se describe en el ejemplo 3 y se conjugan con CRM₁₉₇ tal como se describe en el ejemplo 4.

Más particularmente, los procedimientos que se describen en los ejemplos previos anteriormente se usan para medir la inmunogenicidad y eficacia. Se realizan estudios para determinar si cada uno de los tres, cuatro o cinco componentes, cuando administra solo, o de forma conjunta, induce una respuesta inmunitaria. Estos mismos estudios se usan para determinar si la presencia de uno cualquiera de los cuatro o cinco componentes interfiere o no con la capacidad de cualquiera de los otros tres o cuatro componentes para inducir una respuesta inmunitaria. Además, se realizan estudios para determinar si los cuatro o cinco componentes, cuando se someten a prueba solos, o cuando se someten a prueba de forma conjunta, conferirán protección en cualesquiera uno o más de los modelos animales que se describen anteriormente. Los cuatro o cinco componentes se administran como una dosis individual o como múltiples dosis a un animal, por ejemplo, ratones, ratas, conejos o primates no humanos, tal como se observa en los ejemplos previos anteriores. Se extrae la sangre de los animales y el suero se recoge y se somete a prueba para la presencia de anticuerpos para cada uno de los cuatro o cinco componentes. La presencia de anticuerpos específicos de antígeno se mide mediante cualquier inmunoensayo conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo, un ELISA (véanse los ejemplos 11 a 29) o una inmunotransferencia de tipo Western (véase el ejemplo 1) se usa para evaluar la presencia ausencia de anticuerpos específicos de antígeno. Además, un ensayo opsonofagocítico se usa para determinar si los anticuerpos específicos de antígeno son eficaces en la mediación de la destrucción de los organismos estafilocócicos por células fagocíticas (véanse los ejemplos 11 a 29).

La eficacia *in vivo* se evalúa también usando cualquier uno o más del animal estudios que se describen anteriormente, tal como, pero sin limitarse a, el modelo de tubo incrustado; el modelo de bacteriemia murino; el modelo de infección en herida; el modelo de pielonefritis murino; el modelo de endocarditis de rata y el modelo murino de septicemia (véanse los ejemplos 11 a 30).

Ejemplo 32: Las combinaciones de antígenos de *S. aureus* generan anticuerpos en primates no humanos que potencian la destrucción de la cepa de *S. aureus* Pfe5-1.

Se observó una eficacia mejorada, tal como se mide usando el ensayo de OPA, usando combinaciones de antígenos. Se realizó un estudio en primates no humanos se realizó en el que se inmunizaron grupos de 3 a 10 monos con vacunas de múltiples componentes. Los animales recibieron una dosis individual de vacuna y se monitorizaron los títulos de OPA en el día 0 y dos semanas tras la vacunación. Los títulos de OPA se definieron como la dilución de suero requerida para destruir el 50 % de la cepa de *S. aureus* Pfe5-1 en un ensayo de OPA ensayo. Se observó un aumento de actividad para una combinación de 4 antígenos en comparación con una formulación de vacuna de 3 antígenos ($p = 0,0272$; figura 18).

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> ANDERSON, ANNALIESA PAVLIAK, VILIAM JANSEN, KATHRIN UTE DODGE, INGRID LEA BAKER, STEVEN MORRIS NANRA, JASDEEP SINGH MURPHY, ELLEN GREEN, BRUCE ARTHUR RUPPEN, MARK EDWARD TIMOFEYeva, YEKATERINA

<120> COMPOSICIONES INMUNOGÉNICAS DE ANTÍGENOS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

<130> AM102183

<140>

<141>

<160> 131

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 927

<212> ADN

<213> *Staphylococcus aureus*

ES 2 642 076 T3

<400> 1

atgaaaaaat tagtaccttt attattagcc ttattacttc tagttgctgc atgtggtact	60
ggtggtaaac aaagcagtga taagtcaaat ggcaaattaa aagtagtaac gacgaattca	120
attttatatg atatggctaa aaatgttggg ggagacaacg tcgatattca tagtattgta	180
cctgttggtc aagatcctca tgaatatgaa gttaaacctta aagatattaa aaagttaact	240
gacgctgacg ttattttata caacggatta aatttagaga ctggtaacgg ttggtttgaa	300
aaagccttag aacaggctgg taaatcatta aaagataaaa aagttatcgc agtatcaaaa	360
gatgttaaac ctatctattt aaacggtgaa gaaggcaaca aagataaaca agatccacac	420
gcatgggttaa gtttagataa cggtattaaa tacgtaaaaa caattcaaca aacatttatc	480
gataacgaca aaaaacataa agcagattat gaaaagcaag gtaacaaata cattgctcaa	540
ttggaaaaat taaataatga cagtaaagac aaatttaatg acattccaaa agaacaacgt	600
gccatgatta caagtgaagg tgccttcaag tacttctcaa aacaatacgg tattacacca	660
ggttatatattt gggaaattaa cactgaaaaa caaggtaacac cagaacaaat gagacaagct	720
attgagtttg ttaaaaagca caaattaaaa cacttattag tagaaacaag tgttgataag	780
aaagcaatgg aaagtttatc tgaagaaacg aagaaagata tctttggtga agtgtacaca	840
gattcaatcg gtaaagaagg cactaaaggt gactcttact acaaaatgat gaaatcaaat	900
attgaaactg tacacggaag catgaaa	927

5 <210> 2
 <211> 309
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*

10 <400> 2

ES 2 642 076 T3

Met Lys Lys Leu Val Pro Leu Leu Leu Ala Leu Leu Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Cys Gly Thr Gly Gly Lys Gln Ser Ser Asp Lys Ser Asn Gly Lys
20 25 30

Leu Lys Val Val Thr Thr Asn Ser Ile Leu Tyr Asp Met Ala Lys Asn
35 40 45

Val Gly Gly Asp Asn Val Asp Ile His Ser Ile Val Pro Val Gly Gln
50 55 60

Asp Pro His Glu Tyr Glu Val Lys Pro Lys Asp Ile Lys Lys Leu Thr
65 70 75 80

Asp Ala Asp Val Ile Leu Tyr Asn Gly Leu Asn Leu Glu Thr Gly Asn
85 90 95

Gly Trp Phe Glu Lys Ala Leu Glu Gln Ala Gly Lys Ser Leu Lys Asp
100 105 110

Lys Lys Val Ile Ala Val Ser Lys Asp Val Lys Pro Ile Tyr Leu Asn
115 120 125

Gly Glu Glu Gly Asn Lys Asp Lys Gln Asp Pro His Ala Trp Leu Ser
130 135 140

Leu Asp Asn Gly Ile Lys Tyr Val Lys Thr Ile Gln Gln Thr Phe Ile
145 150 155 160

Asp Asn Asp Lys Lys His Lys Ala Asp Tyr Glu Lys Gln Gly Asn Lys
165 170 175

Tyr Ile Ala Gln Leu Glu Lys Leu Asn Asn Asp Ser Lys Asp Lys Phe
180 185 190

Asn Asp Ile Pro Lys Glu Gln Arg Ala Met Ile Thr Ser Glu Gly Ala
195 200 205

Phe Lys Tyr Phe Ser Lys Gln Tyr Gly Ile Thr Pro Gly Tyr Ile Trp
210 215 220

Glu Ile Asn Thr Glu Lys Gln Gly Thr Pro Glu Gln Met Arg Gln Ala
225 230 235 240

Ile Glu Phe Val Lys Lys His Lys Leu Lys His Leu Leu Val Glu Thr
245 250 255

Ser Val Asp Lys Lys Ala Met Glu Ser Leu Ser Glu Glu Thr Lys Lys
260 265 270

Asp Ile Phe Gly Glu Val Tyr Thr Asp Ser Ile Gly Lys Glu Gly Thr

ES 2 642 076 T3

275

280

285

Lys Gly Asp Ser Tyr Tyr Lys Met Met Lys Ser Asn Ile Glu Thr Val
290 295 300

His Gly Ser Met Lys
305

<210> 3
<211> 927
<212> ADN
<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 3

atgaaaaaat tagtaccttt attattagcc ttattacttc tagttgctgc atgtggtact 60
gggtggtaaac aaagcagtga taagtcaaat ggcaaattaa aagtagtaac gacgaattca 120
attttatatg atatggctaa aaatgttggg ggagacaacg tcgatattca tagtattgta 180
cctgttggtc aagatcctca tgaatatgaa gttaaaccta aagatattaa aaagttaact 240
gacgctgaca ttattttata caacggatta aatttagaga ctggtaacgg ttggtttgaa 300
aaagccttag aacaggctgg taaatcatta aaagataaaa aagttatcgc agtatcaaaa 360
gatgttaaac ctatctattt aaacggtgaa gaaggcaaca aagataaaca agatccacac 420
gcatgggttaa gtttagataa tgggtattaaa tacgtaaaaa caattcaaca aacatttatc 480
gataacgaca aaaaacataa agcagattat gaaaagcaag gtaacaaata cattgctcaa 540
ttggaaaaat taaataatga cagtaaagac aaatttaatg acattccaaa agaacaacgt 600
gccatgatta caagtgaagg tgccttcaag tacttctcaa aacaatacgg tattacacca 660
ggttatatatt gggaaattaa cactgaaaaa caagggtacac ctgaacaaat gagacaagct 720
attgagtttg ttaaaaagca caaattaaaa cacttattag tagaaacaag tgttgataag 780
aaagcaatgg aaagtttatc tgaagaaacg aagaaagata tctttggtga agtgtacaca 840
gattcaatcg gtaaagaagg cactaaaggt gactcttatt acaaaatgat gaaatcaaatt 900
attgaaactg tacacggaag catgaaa 927

<210> 4
<211> 309
<212> PRT
<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 4

ES 2 642 076 T3

Met Lys Lys Leu Val Pro Leu Leu Leu Ala Leu Leu Leu Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Cys Gly Thr Gly Gly Lys Gln Ser Ser Asp Lys Ser Asn Gly Lys
20 25 30

Leu Lys Val Val Thr Thr Asn Ser Ile Leu Tyr Asp Met Ala Lys Asn
35 40 45

Val Gly Gly Asp Asn Val Asp Ile His Ser Ile Val Pro Val Gly Gln

ES 2 642 076 T3

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

<210> 5
<211> 936

<212> ADN

<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 5

5

```

atgaaaaaat tagtaccttt attattagcc ttattacttc tagttgctgc atgtggtact      60
ggtggtaaac aaagcagtga taagtcaaat ggcaaattaa aagtagtaac gacgaattca    120
atTTtatatg atatggctaa aaatgttggg ggagacaacg tcgatattca tagtattgta    180
cctgttgggc aagatcctca tgaatatgaa gttaaaccta aagatattaa aaagttaact    240
gacgctgacg ttattttata caacggatta aatttagaga ctggtaacgg ttggtttgaa    300
aaagccttag aacaggctgg taaatcatta aaagataaaa aagttatcgc agtatcaaaa    360
gatgttaaac ctatctatTT aaacggtgaa gaaggcaaca aagataaaca agatccacac    420
gcatgggtaa gtttagataa cggattataa tacgtaaaaa caattcaaca aacattttatc    480
gataacgaca aaaaacataa agcagattat gaaaagcaag gtaacaaata cattgctcaa    540
ttggaaaaat taaataatga cagtaaagac agtaaagaca aatttaatga cattccaaaa    600
gaacaacgtg ccatgattac aagtgaaggt gccttcaagt acttctcaaa acaatacggg    660
attacaccag gttatatTTg ggaaattaac actgaaaaac aaggtagacc tgaacaaatg    720
agacaagcta ttgagtttgt taaaaagcac aaattaaaac acttattagt agaaacaagt    780
gttgataaga aagcaatgga aagtttatct gaagaaacga agaaagatat ctttggtgaa    840
gtgtacacag attcaatcgg taaagaaggc actaaagggt actcttacta caaaatgatg    900
aaatcaaata ttgaaactgt acacggaagc atgaaa                                936

```

<210> 6

<211> 312

<212> PRT

<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 6

10

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Lys Lys Val Ile Ala Val Ser Lys Asp Val Lys Pro Ile Tyr Leu Asn
 115 120 125
 Gly Glu Glu Gly Asn Lys Asp Lys Gln Asp Pro His Ala Trp Leu Ser
 130 135 140
 Leu Asp Asn Gly Ile Lys Tyr Val Lys Thr Ile Gln Gln Thr Phe Ile
 145 150 155 160
 Asp Asn Asp Lys Lys His Lys Ala Asp Tyr Glu Lys Gln Gly Asn Lys
 165 170 175
 Tyr Ile Ala Gln Leu Glu Lys Leu Asn Asn Asp Ser Lys Asp Ser Lys
 180 185 190
 Asp Lys Phe Asn Asp Ile Pro Lys Glu Gln Arg Ala Met Ile Thr Ser
 195 200 205
 Glu Gly Ala Phe Lys Tyr Phe Ser Lys Gln Tyr Gly Ile Thr Pro Gly
 210 215 220
 Tyr Ile Trp Glu Ile Asn Thr Glu Lys Gln Gly Thr Pro Glu Gln Met
 225 230 235 240
 Arg Gln Ala Ile Glu Phe Val Lys Lys His Lys Leu Lys His Leu Leu
 245 250 255
 Val Glu Thr Ser Val Asp Lys Lys Ala Met Glu Ser Leu Ser Glu Glu
 260 265 270
 Thr Lys Lys Asp Ile Phe Gly Glu Val Tyr Thr Asp Ser Ile Gly Lys
 275 280 285
 Glu Gly Thr Lys Gly Asp Ser Tyr Tyr Lys Met Met Lys Ser Asn Ile
 290 295 300
 Glu Thr Val His Gly Ser Met Lys
 305 310

<210> 7
 <211> 927
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus aureus*

<400> 7

ES 2 642 076 T3

atgaaaaaat tagtaccttt attattagcc ttattacttt tagttgctgc atgtggtact	60
ggttggtaaac aaagcagtga taagtcaaat ggcaaactaa aagtagtaac gacgaattca	120
atTTtatatg atatggctaa aaatgttggt ggagacaacg tcgatattca tagtattgta	180
cctgttggtc aagatcctca tgaatatgaa gttaaaccta aagatattaa aaagttaact	240
gacgctgacg ttatTTtata caacggatta aatttagaga ctggtaacgg ttggTTtgaa	300
.	
aaagccttag aacaggctgg taaatcatta aaagataaaa aagttatcgc agtatcaaaa	360
gatgttaaac ctatctatTT aaacggtgaa gaaggcaaca aagataaaca agatccacac	420
gcatggTTaa gTTtagataa cggTattaaa tacgtaaaaa caattcaaca aacatttTatc	480
gataacgaca aaaaacataa agcagattat gaaaagcaag gtaacaaata cattgctcaa	540
ttggaaaaat taaataatga cagtaaagac aaatttaatg acattccaaa agaacaacgt	600
gccatgatta caagtgaagg tgccttcaaa tacttctcaa aacaatacgg tattacacca	660
ggTTtatatTT gggaaattaa cactgaaaaa caaggTacac cagaacaaat gagacaagct	720
attgagTTtg ttaaaaaaca caaattaaaa cacttattag tagaaacaag tgTTgataag	780
aaagcaatgg aaagTTtatc tgaagaaacg aagaaagata tctTTggtga agTgtacaca	840
gattcaatcg gtaaagaagg cactaaaggt gactcttact acaaaatgat gaaatcaaat	900
attgatactg tacacggaag catgaaa	927

<210> 8
 <211> 309
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 8

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Asp Asn Asp Lys Lys His Lys Ala Asp Tyr Glu Lys Gln Gly Asn Lys
 165 170 175
 Tyr Ile Ala Gln Leu Glu Lys Leu Asn Asn Asp Ser Lys Asp Lys Phe
 180 185 190
 Asn Asp Ile Pro Lys Glu Gln Arg Ala Met Ile Thr Ser Glu Gly Ala
 195 200 205
 Phe Lys Tyr Phe Ser Lys Gln Tyr Gly Ile Thr Pro Gly Tyr Ile Trp
 210 215 220
 Glu Ile Asn Thr Glu Lys Gln Gly Thr Pro Glu Gln Met Arg Gln Ala
 225 230 235 240
 Ile Glu Phe Val Lys Lys His Lys Leu Lys His Leu Leu Val Glu Thr
 245 250 255
 Ser Val Asp Lys Lys Ala Met Glu Ser Leu Ser Glu Glu Thr Lys Lys
 260 265 270
 Asp Ile Phe Gly Glu Val Tyr Thr Asp Ser Ile Gly Lys Glu Gly Thr
 275 280 285
 Lys Gly Asp Ser Tyr Tyr Lys Met Met Lys Ser Asn Ile Asp Thr Val
 290 295 300
 His Gly Ser Met Lys
 305

<210> 9
 <211> 927
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 9

ES 2 642 076 T3

atgaaaaaat tagtaccttt attattagcc ttattacttc tagttgctgc atgtggtact	60
gatggtaaac aaagcagtga taagtcaaat ggcaaattaa aagtagtaac gacgaattca	120
attttatatg atatggctaa aaatgttggg ggagacaacg tcgatattca tagtattgta	180
cctgttggtc aagatcctca tgaatatgaa gttaaacctt aagatattaa aaagttaact	240
gacgctgacg ttattttata caacggatta aatttagaga ctggtaacgg ttggtttgaa	300
aaagccttag aacaggctgg taaatcatta aaagataaaa aagttatcgc agtatcaaaa	360
gatgttaaac ctatctatct aaacggtgaa gaaggcaaca aagataaaca agatccacac	420
gcatgggttaa gtttagataa cgggtattaaa tacgtaaaaa caattcaaca aacatttatc	480
gataacgaca aaaaacataa agcagattat gaaaagcaag gtaacaaata cattgctcaa	540
ttggaaaaat taaataatga cagtaaagac aaatttaatg acattccaaa agaacaacgt	600
gccatgatta caagtgaagg tgccttcaag tacttctcaa aacaatacgg tattacacca	660
-	
ggttatatattt gggaaattaa cactgaaaaa caagggtacac ctgaacaaat gagacaagct	720
attgagtttg ttaaaaagca caaattaaaa cacttattag tagaaacaag tggtgataag	780
aaagcaatgg aaagtttatc tgaagaaacg aagaaagata tctttggtga agtgtacaca	840
gattcaatcg gtaaagaagg cactaaaggt gactcttact acaaatgat gaaatcaaat	900
attgaaactg tacacggaag catgaaa	927

<210> 10

<211> 309

<212> PRT

<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 10

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

<210> 11
 <211> 927
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 11

atgaaaaaat tagtaccttt attattagcc ttattacttc tagttgctgc atgtggtact 60
 ggtggtaaac aaagcagtga taagtcaaat ggcaaattaa aagtagtaac gacgaattca 120
 attttatatg atatggctaa aaatgttggg ggagacaacg tcgatattca tagtattgta 180
 cctgttggtc aagatcctca tgaatatgaa gttaaaccta aagatattaa aaagttaact 240
 gacgctgacg ttattttata caacggatta aatttagaga ctggtaacgg ttggtttgaa 300
 aaagccttag aacaggctgg taaatcatta aaagataaaa aagttatcgc agtatcaaaa 360
 gatgttaaac ctatctatgt aaacggtgaa gaaggcaaca aagataaaca agatccacac 420
 gcatgggtta gtttagataa cggtattaaa tacgtaaaaa caattcaaca aacatttatc 480
 gataacgaca aaaaacataa agcatattat gaaaagcaag gtaacaaata cattgctcaa 540
 ttggaaaaat taaataatga cagtaaagac aaatttaatg acattccaaa agaacaacgt 600
 gccatgatta caagtgaagg tgccttcaag tactttctcaa aacaatacgg tattacacca 660
 gggttatattt gggaaattaa cactgaaaaa caaggtacac ctgaacaaat gagacaagct 720
 attgagtttg ttaaaaagca caaattaaaa cacttattag tagaaacaag tgttgataag 780
 aaagcaatgg aaagtttatc tgaagaaacg aagaaagata tctttggtga agtgtagaca 840
 gattcaatcg gtaagaagg cactaaaggt gactcttact acaaaatgat gaaatcaaat 900
 attgatactg tacacggaag catgaaa 927

5 <210> 12
 <211> 309
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 12

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

260

265

270

Asp Ile Phe Gly Glu Val Tyr Thr Asp Ser Ile Gly Lys Glu Gly Thr
275 280 285

Lys Gly Asp Ser Tyr Tyr Lys Met Met Lys Ser Asn Ile Asp Thr Val
290 295 300

His Gly Ser Met Lys
305

<210> 13
<211> 927
<212> ADN
<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 13

atgaaaaaat tagtaccttt attattagcc ttattacttc tagttgctgc atgtggtact 60
ggtggtaaac aaagcagtga taagtcaaat ggcaaattaa aagtagtaac gacgaattca 120
atatttatatg atatggctaa aaatgttggt ggagacaacg tcgatattca tagtattgta 180
cctgttggtc aagatcctca tgaatatgaa gttaaaccta aagatattaa aaagttaact 240
gacgctgacg ttattttata caacggatta aatttagaga ctggtaacgg ttggtttgaa 300
aaagccttag aacaggctgg taaatcatta aaagataaaa aagttatcgc agtatcaaaa 360
gatgttaaac ctatctatct aaacggtgaa gaaggcaaca aagataaaca agatccacac 420
gcatgggttaa gtttagataa cggtattaaa tacgtaaaaa caattcaaca aacatttatc 480
gataacgaca aaaaacataa agcagattat gaaaagcaag gtaacaaata cattgctcaa 540
ttggaaaaat taaataatga cagtaaagac aaatttaatg acrttccaaa agaacaacgt 600
gccatgatta caagtgaagg tgccttcaag tacttctcaa aacaatacgg tattacacca 660
ggttatatctt gggaaattaa cactgaaaaa caaggtacac ctgaacaaat gagacaagct 720
attgagtttg ttaaaaagca caaattaaaa cacttattag tagaaacaag tgttgataag 780
aaagcaatgg aaagtttatc tgaagaaacg aagaaagata tctttggtga agtgtacaca 840
gattcaatcg gtaaagaagg cactaaagggt gactcttact acaaatgat gaaatcaaat 900
attgatactg tacacggaag catgaaa 927

<210> 14
<211> 309
<212> PRT
<213> *Staphylococcus aureus*

<220>
<221> MOD_RES
<222> (195)..(195)
<223> Cualquier aminoácido

<400> 14

Met Lys Lys Leu Val Pro Leu Leu Leu Ala Leu Leu Leu Leu Val Ala
1 5 10 15

ES 2 642 076 T3

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

Lys Gly Asp Ser Tyr Tyr Lys Met Met Lys Ser Asn Ile Asp Thr Val
 290 295 300

His Gly Ser Met Lys
 305

5
 <210> 15
 <211> 1626
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 15

ES 2 642 076 T3

ttgaaaaaaa	gaattgatta	tttgtcgaat	aagcagaata	agtattcgat	tagacgtttt	60
acagtaggta	ccacatcagt	aatagtaggg	gcaacgatac	tatttgggat	aggcaatcat	120
caagcacaag	cttcagaaca	atcgaacgat	acaacgcaat	cttcgaaaaa	taatgcaagt	180
gcagattccg	aaaaaaacaa	tacgatagaa	acacctcaat	taaatacaac	ggctaattgat	240
acatctgata	ttagtgcaaa	cacaaacagt	gcgaatgtag	atagcacagc	aaaaccaatg	300
tctacacaaa	cgagcaatac	cactacaaca	gagccagctt	caacaaatga	aacacctcac	360
ccgacggcaa	ttaaagatca	agcaactgct	gcaaaaatgc	aagatcaaac	tgttcctcaa	420
gaagcaaatt	ctcaagtaga	taataaaaca	acgaatgatg	ctaatagcac	agcaacaaac	480
agtgagctta	aaaatcctca	aacattagat	ttaccacaat	catcaccaca	aacgatttcc	540
aatgcgcaag	gaactagtaa	accaagtgtt	agaacgagag	ctgtacgtag	tcttgagttt	600
actgaacctg	tagtaaatgc	tgctgatgct	aaagggtaca	atgtaaatgg	tcaagttacg	660
gcaagtgatt	tcaagttaga	aaagactaca	tttgacccta	accaaagtgg	taacacattt	720
atggcggaag	attttaaagt	ggcagggaaa	gtgaaatcag	gggattattt	tacagcgaag	780
ttaccagata	gtgtaactgg	taatggagat	gtggattact	ctaactcgaa	taatacgatg	840
ccaattgcag	atattaaaag	tacgaatggc	gatgtttagt	ctaaagcaac	atatgatatc	900
ttgactaaga	cgtatacatt	tgtctttaca	gattatgtaa	atgataaaga	aaatattaac	960
ggacaatttt	cattaccatt	atttacagac	agagcaaagg	cacctaaatc	aggaacatat	1020
gatgcaaata	ttaatattgc	ggatgaaatg	tttaataata	aaattactta	taactatagt	1080
tcaccaattg	caggaattga	taagccaaat	ggcgcgaaac	tttcttctca	aattattggt	1140
gtagatacag	cttcagggtca	aaacacatac	aagcaaacgg	tatttggttaa	ccctaagcaa	1200
cgagtttttag	gtaatacgtg	ggtgtatatt	aaagggtacc	aagataaaaat	cgaagaaagt	1260
agcggtaaag	taagtgtctac	agatacaaaa	ctgagaattt	ttgaagtga	tgatacatct	1320
aaattatcag	atagctacta	tgcagaccca	aatgactcta	accttaaaga	agtaactgat	1380
caatttaaag	ataaaatttc	atacaaatac	gataacgtag	caagtattaa	ttttggtgat	1440
ataaataaaa	cgtatgtcgt	tttagtcgaa	ggtcattatg	ataaactagg	taaaaacttg	1500
aaaacacagg	ttattcaaga	aaatattgac	ccagcgacag	gtaaagatta	cagtattttc	1560
ggttggaata	atgagaatgt	tgtacgttat	ggaggcgga	gtgctgatgg	tgattcagca	1620
gtaaat						1626

<210> 16

<211> 542

<212> PRT

<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 16

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

			245					250					255				
Phe	Thr	Ala	Lys 260	Leu	Pro	Asp	Ser	Val 265	Thr	Gly	Asn	Gly	Asp 270	Val	Asp		
Tyr	Ser	Asn 275	Ser	Asn	Asn	Thr	Met 280	Pro	Ile	Ala	Asp	Ile 285	Lys	Ser	Thr		
Asn	Gly 290	Asp	Val	Val	Ala	Lys 295	Ala	Thr	Tyr	Asp	Ile 300	Leu	Thr	Lys	Thr		
Tyr 305	Thr	Phe	Val	Phe	Thr 310	Asp	Tyr	Val	Asn	Asp 315	Lys	Glu	Asn	Ile	Asn 320		
Gly	Gln	Phe	Ser	Leu 325	Pro	Leu	Phe	Thr	Asp 330	Arg	Ala	Lys	Ala	Pro 335	Lys		
Ser	Gly	Thr	Tyr 340	Asp	Ala	Asn	Ile	Asn 345	Ile	Ala	Asp	Glu	Met 350	Phe	Asn		
Asn	Lys	Ile 355	Thr	Tyr	Asn	Tyr	Ser 360	Ser	Pro	Ile	Ala	Gly 365	Ile	Asp	Lys		
Pro	Asn 370	Gly	Ala	Asn	Ile	Ser 375	Ser	Gln	Ile	Ile	Gly 380	Val	Asp	Thr	Ala		
Ser 385	Gly	Gln	Asn	Thr	Tyr 390	Lys	Gln	Thr	Val	Phe 395	Val	Asn	Pro	Lys	Gln 400		
Arg	Val	Leu	Gly	Asn 405	Thr	Trp	Val	Tyr	Ile 410	Lys	Gly	Tyr	Gln	Asp 415	Lys		
Ile	Glu	Glu	Ser 420	Ser	Gly	Lys	Val	Ser 425	Ala	Thr	Asp	Thr	Lys 430	Leu	Arg		
Ile	Phe	Glu 435	Val	Asn	Asp	Thr	Ser 440	Lys	Leu	Ser	Asp	Ser 445	Tyr	Tyr	Ala		
Asp	Pro 450	Asn	Asp	Ser	Asn	Leu 455	Lys	Glu	Val	Thr	Asp 460	Gln	Phe	Lys	Asp		
Lys 465	Ile	Ser	Tyr	Lys	Tyr 470	Asp	Asn	Val	Ala	Ser 475	Ile	Asn	Phe	Gly	Asp 480		
Ile	Asn	Lys	Thr	Tyr 485	Val	Val	Leu	Val	Glu 490	Gly	His	Tyr	Asp	Asn 495	Thr		
Gly	Lys	Asn	Leu 500	Lys	Thr	Gln	Val	Ile 505	Gln	Glu	Asn	Ile	Asp 510	Pro	Ala		
Thr	Gly	Lys 515	Asp	Tyr	Ser	Ile	Phe 520	Gly	Trp	Asn	Asn	Glu 525	Asn	Val	Val		

ES 2 642 076 T3

Arg Tyr Gly Gly Gly Ser Ala Asp Gly Asp Ser Ala Val Asn
530 535 540

5

<210> 17
<211> 1626
<212> ADN
<213> *Staphylococcus aureus*
<400> 17

```

ttgaaaaaaa gaattgatta tttgtcgaat aagcagaata agtattcgat tagacgtttt    60
acagtaggta ccacatcagt aatagtaggg gcaactatac tatttgggat aggcaatcat    120
caagcacaag cttcagaaca atcgaacgat acaacgcaat cttcgaaaaa taatgcaagt    180
gcagattccg aaaaaaacia tacgatagaa acacctcaat taaatacaac ggctaattgat    240
acatctgata ttagtgcaaa cacaacacagt gcgaatgtag atagcacagc aaaaacaatg    300
tctacacaaa cgagcaatac cactacaaca gagccagctt caacaaatga aacacctcaa    360
ccgacggcaa tttaaagatca agcaactgct gcaaaaatgc aagatcaaac tgttcctcaa    420
gaagcaaatt ctcaagtaga taataaaaaca acgaatgatg ctaataacat agcaacaaac    480
agtgaactta aaaatcctca aacattagat ttaccacaat catcaccaca aacgatttcc    540
aatgcgcaag gaactagtaa accaagtgtt agaacgagag ctgtacgtag tcttgcagtt    600
gctgaacctg tagtaaatgc tgctgatgct aaaggtacaa atgtaaataa taaagttacg    660
gcaagtgatt tcaagttaga aaagactgca tttgacccta accaaagtgg taacacattt    720
atggcggcaa attttaaagt gactggacaa gtgaaatcag gggattatatt tacagcgaag    780
ttaccagata gtgtaactgg taatggagac gtggattact ctaattcaaa taatacgtatg    840
ccaattgcag acattaaaag tacgaatggc gatgttgtag ctaaagcaac atatgatatc    900
ttgactaaga cgtatacatt tgtctttaca gattatgtaa atgataaaga aaatattaac    960
ggacaatttt cattaccttt atttacagac cgagcaaagg cacctaaatc aggaacatat   1020
gatgcaaata ttaatatattg ggatgaaatg tttgataata aaattactta taactatagt   1080
tcgccaatg caggaattga taagccaaat ggcgcgaaca tttcttctca aattattggt   1140
gtagatacag cttcagggtca aaacacatac aagcaaacgg tatttggttaa ccctaagcaa   1200
cgagttttag gtaatacgtg ggtgtatatt aaaggttacc aagataaaat cgaagaaagt   1260
agcggtaaag taagtgtctac agatacaaaa ctgagaatgtt ttgaagtga tgatacatct   1320
aaattatcag atagctacta tgcagaccca aatgactcta accttaaaga agtgactgggt   1380
gagtttaaag ataaaatttc atacaaatac gataacgtag caagtattaa ttttgggtgat   1440
ataaataaaa cgtatgttgt attagtggaa ggtcactatg ataatactgg taaaaacttg   1500
aaaacacagg ttattcaaga aaatattgac ccagcgacag gtaaagacta cagtattttc   1560
ggttgaata atgagaatgt tgtacgttat ggaggcggaa gtgctgatgg tgattcagca   1620
gtaaat                                           1626

```

10

5
<210> 18
<211> 542
<212> PRT
<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 18

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Phe Thr Ala Lys₂₆₀ Leu Pro Asp Ser Val₂₆₅ Thr Gly Asn Gly₂₇₀ Asp Val Asp
 Tyr Ser Asn₂₇₅ Ser Asn Asn Thr Met₂₈₀ Pro Ile Ala Asp Ile₂₈₅ Lys Ser Thr
 Asn Gly₂₉₀ Asp Val Val Ala Lys₂₉₅ Ala Thr Tyr Asp Ile₃₀₀ Leu Thr Lys Thr
 Tyr Thr Phe Val Phe Thr₃₁₀ Asp Tyr Val Asn Asp₃₁₅ Lys Glu Asn Ile Asn₃₂₀
 Gly Gln Phe Ser Leu₃₂₅ Pro Leu Phe Thr Asp₃₃₀ Arg Ala Lys Ala Pro₃₃₅ Lys
 Ser Gly Thr Tyr₃₄₀ Asp Ala Asn Ile Asn₃₄₅ Ile Ala Asp Glu Met₃₅₀ Phe Asp
 Asn Lys Ile₃₅₅ Thr Tyr Asn Tyr Ser₃₆₀ Ser Pro Ile Ala Gly₃₆₅ Ile Asp Lys
 Pro Asn₃₇₀ Gly Ala Asn Ile Ser₃₇₅ Ser Gln Ile Ile Gly₃₈₀ Val Asp Thr Ala
 Ser₃₈₅ Gly Gln Asn Thr Tyr₃₉₀ Lys Gln Thr Val Phe₃₉₅ Val Asn Pro Lys Gln₄₀₀
 Arg Val Leu Gly Asn₄₀₅ Thr Trp Val Tyr Ile₄₁₀ Lys Gly Tyr Gln Asp₄₁₅ Lys
 Ile Glu Glu Ser₄₂₀ Ser Gly Lys Val Ser₄₂₅ Ala Thr Asp Thr Lys₄₃₀ Leu Arg
 Ile Phe Glu₄₃₅ Val Asn Asp Thr Ser₄₄₀ Lys Leu Ser Asp Ser₄₄₅ Tyr Tyr Ala
 Asp Pro₄₅₀ Asn Asp Ser Asn Leu₄₅₅ Lys Glu Val Thr Gly₄₆₀ Glu Phe Lys Asp
 Lys Ile Ser Tyr Lys Tyr₄₇₀ Asp Asn Val Ala Ser₄₇₅ Ile Asn Phe Gly Asp₄₈₀
 Ile Asn Lys Thr Tyr₄₈₅ Val Val Leu Val Glu₄₉₀ Gly His Tyr Asp Asn₄₉₅ Thr
 Gly Lys Asn Leu₅₀₀ Lys Thr Gln Val Ile₅₀₅ Gln Glu Asn Ile Asp₅₁₀ Pro Ala
 Thr Gly Lys₅₁₅ Asp Tyr Ser Ile Phe₅₂₀ Gly Trp Asn Asn Glu₅₂₅ Asn Val Val

ES 2 642 076 T3

Arg Tyr Gly Gly Gly Ser Ala Asp Gly Asp Ser Ala Val Asn
530 535 540

5
<210> 19
<211> 1626
<212> ADN
<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 19

```

ttgaaaaaaa gaattgatta tttgtcgaat aagcagaata agtattcgat tagacgtttt      60
acagtaggta ccacatcagt aatagtaggg gcaactatac tttttgggat aggcaatcat      120
caagcacaag cttcagaaca atcgaacgat acaacgcaat cttcgaaaaa taatgcaagt      180
gcagattccg aaaaaaaciaa tacgatagaa acacctcaat taaatacaac ggctaattgat      240
acatctgata ttagtgcaaa cacaacacagt gcgaatgtag atagcacagc aaaaccaatg      300
tctacacaaa cgagcaatac cactacaaca gagccagctt caacaaatga aacacctcaa      360
ccgacggcaa ttaaagatca agcaactgct gcaaaaatgc aagatcaaac tgttcctcaa      420
gaagcaaatt ctcaagtaga taataaaaca acgaatgatg ctaatagcat agcgacaaac      480
agcgagctta aaaatcctca atcattagat ttaccacaat catcaccaca aacgattttc      540
aatgcgcaag gaactagtaa accaagtgtt agaacgagag ctgtacgtag tcttgcagtt      600
gctgaacctg tagtaaatgc tgctgatgct aaaggtacaa atgtaaatga taaagttacg      660
gcaaaagatt ttcaattaga aaagactaca tttgacccta accaaagtgg taatactttt      720
atggcggcaa actttacagt gactggacaa gtgaaatcag gggattattht tacagcgaag      780
ttaccagata gtgtaactgg taatggagac gtggattact ctaattcaaa taatacgatg      840
ccaattgcag atatatgtaa cgataaaaaat gaagttgtag caaaagcgac atatgatatt      900
ttgactaaga catatacatt tgtctttaca gattatgtaa atgataagca aaatattaat      960
gggaaattht cattaccatt atttacagac cgagcaaagg cacctaaatc aggaatatat     1020
gatgcgaata ttaatatthc ggatgaaatg ttttaataata aaattactta taactatagt     1080
tcgccaatthc caggaattga taagccaaat ggcgcgaaaca tttcttctca aattattggt     1140
gtagatacag cttcaggtca aaatacatac aagcaaacgg tatttgthaa ccctaagcaa     1200
cgagththtag gtaatacgtg ggtgtatatt aaaggttacc aagataaaat cgaagaaagt     1260
agcggtaaag taagtgttac agatacaaaa ctgagaattht ttgaagtga tgaatactct     1320
aaattatcag atagctacta tgcggacca aatgactcta accttaaga agtgactggt     1380
gagththtaata atagaattht ttatgaacat ccaaacgtag caagtattaa tthtggtgat     1440
ataaataaaa cgtatgtcgt tttagthgaa ggtcactatg ataatactgg taaaactthg     1500
aaaacacagg ttattcaaga aaatattgac ccagcgacag gtaaagacta cagtattthc     1560
ggatggaata atgagaatgt tgtacgttat ggtggtggaa gtgctgatgg tgattcagca     1620
gtaaat                                             1626

```

5
<210> 20
<211> 542
<212> PRT
<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 20

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

260 265 270
 Tyr Ser Asn₂₇₅ Ser Asn Asn Thr Met₂₈₀ Pro Ile Ala Asp Ile₂₈₅ Val Asn Asp
 Lys Asn₂₉₀ Glu Val Val Ala Lys₂₉₅ Ala Thr Tyr Asp Ile₃₀₀ Leu Thr Lys Thr
 Tyr₃₀₅ Thr Phe Val Phe Thr₃₁₀ Asp Tyr Val Asn Asp₃₁₅ Lys Gln Asn Ile Asn₃₂₀
 Gly Lys Phe Ser₃₂₅ Leu Pro Leu Phe Thr Asp₃₃₀ Arg Ala Lys Ala Pro₃₃₅ Lys
 Ser Gly Ile Tyr₃₄₀ Asp Ala Asn Ile Asn₃₄₅ Ile Ala Asp Glu Met₃₅₀ Phe Asn
 Asn Lys Ile₃₅₅ Thr Tyr Asn Tyr Ser₃₆₀ Ser Pro Ile Ala Gly₃₆₅ Ile Asp Lys
 Pro Asn₃₇₀ Gly Ala Asn Ile Ser₃₇₅ Ser Gln Ile Ile Gly₃₈₀ Val Asp Thr Ala
 Ser₃₈₅ Gly Gln Asn Thr Tyr₃₉₀ Lys Gln Thr Val Phe₃₉₅ Val Asn Pro Lys Gln₄₀₀
 Arg Val Leu Gly₄₀₅ Asn Thr Trp Val Tyr Ile₄₁₀ Lys Gly Tyr Gln Asp₄₁₅ Lys
 Ile Glu Glu Ser₄₂₀ Ser Gly Lys Val Ser₄₂₅ Ala Thr Asp Thr Lys₄₃₀ Leu Arg
 Ile Phe Glu₄₃₅ Val Asn Asp Thr Ser₄₄₀ Lys Leu Ser Asp Ser₄₄₅ Tyr Tyr Ala
 Asp Pro₄₅₀ Asn Asp Ser Asn Leu₄₅₅ Lys Glu Val Thr Gly₄₆₀ Glu Phe Asn Asn
 Arg Ile Phe Tyr Glu His₄₇₀ Pro Asn Val Ala Ser₄₇₅ Ile Asn Phe Gly Asp₄₈₀
 Ile Asn Lys Thr Tyr₄₈₅ Val Val Leu Val Glu₄₉₀ Gly His Tyr Asp Asn₄₉₅ Thr
 Gly Lys Asn₅₀₀ Leu Lys Thr Gln Val Ile₅₀₅ Gln Glu Asn Ile Asp₅₁₀ Pro Ala
 Thr Gly Lys₅₁₅ Asp Tyr Ser Ile Phe₅₂₀ Gly Trp Asn Asn Glu₅₂₅ Asn Val Val
 Arg Tyr₅₃₀ Gly Gly Gly Ser Ala₅₃₅ Asp Gly Asp Ser Ala₅₄₀ Val Asn

<210> 21
 <211> 1626
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus aureus*

5

<400> 21

ttgaaaaaaa gaattgatta tttgtcgaat aagcagaata agtattcgat tagacgtttt	60
acagtaggta ccacatcagt aatagtaggg gcaactatac ttttgggat aggcaatcat	120
caagcacaag cttcagaaca atcgaacgat acaacgcaat cttcgaaaaa taatgcaagt	180
gcagattccg aaaaaaacia tacgatagaa acacctcaat taaatacaac ggctaattgat	240
acatctgata ttagtgcaaa cacaacacagt gcgaatgtag atagcacagc aaaaccaatg	300
tctacacaaa cgagcaatac cactacaaca gagccagctt caacaaatga aacacctcaa	360
ccgacggcaa ttaaagatca agcaactgct gcaaaaatgc aagatcgaac tgttcctcaa	420
gaagcaaatt ctcaagtaga taataaaaca acgaatgatg ctaatagcat aacaacaaac	480
agtgagctta aaaatcctca aacattagat ttaccacaat catcaccaca aacgatttcc	540
aatgcgcaag gaactagtaa accaagtgtt agaacgagag ctgtacgtag tcttgacgtt	600
gctgaacctg tagtaaatgc tgctgatgct aaaggcacia atgtaaatga taaagttacg	660
gcaaaagatt ttcaattaga aaagactaca tttgacccta accaaagtgg taatactttt	720
atggcggaac actttacagt gactggacaa gtgaaatcag gggattatit tacagcgaag	780
ttaccagaaa gtttaactgg taatggagac gtggattact ctaactcgaa taatacgatg	840
ccaattgcag atattaaaag tacgaatggc aatgttgtag cttaaagcaac atatgatatc	900
ttgactaaga cgtatacatt tgtctttaca gattatgtaa atgataaaga aaatattaac	960
ggacaatttt cattaccttt atttacagac cgagcaaagg cacctaaatc aggaacatat	1020
gatgcaaata ttaatatgtc ggatgaaatg tttaacaata aaattactta taactatagt	1080
tcaccaattg caggaattga taagccaaat ggcgcgaaaca tttcttctca aattattgggt	1140
gtagatacag cttcaggtca aaacacatac aagcaaacgg tatttggtta ccctaagcaa	1200
cgagtttttag gtaatacgtg ggtgtatatt aaagggtacc aagataaaat cgaagaaagt	1260
agcggtaaag taagtgtctac agatacaaaa ctgagaatit ttgaagtga tgatacatct	1320
aaattatcag atagctacta tgcggaccca aatgactcta atcttaaaga agtaactgat	1380
caatttaagg ataaaatcac ttataaatac caaatgtag caagtattaa ttttggtgat	1440
attactaaaa cgtatgttgt attagtggaa ggtcactatg ataatactgg taaaaacttg	1500
aaaacacagg ttattcaaga aaatattgac ccagcgacag gttaaagacta cagtattttc	1560
ggatggaata atgagaatgt tgtacgttat ggtggtggaa gtgctgatgg tgattcagca	1620
gtaaat	1626

10

<210> 22
 <211> 542
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*

<400> 22

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Tyr Ser Asn Ser Asn Asn Thr Met Pro Ile Ala Asp Ile Lys Ser Thr
 275 280 285
 Asn Gly Asn Val Val Ala Lys Ala Thr Tyr Asp Ile Leu Thr Lys Thr
 290 295 300
 Tyr Thr Phe Val Phe Thr Asp Tyr Val Asn Asp Lys Glu Asn Ile Asn
 305 310 315 320
 Gly Gln Phe Ser Leu Pro Leu Phe Thr Asp Arg Ala Lys Ala Pro Lys
 325 330 335
 Ser Gly Thr Tyr Asp Ala Asn Ile Asn Ile Ala Asp Glu Met Phe Asn
 340 345 350
 Asn Lys Ile Thr Tyr Asn Tyr Ser Ser Pro Ile Ala Gly Ile Asp Lys
 355 360 365
 Pro Asn Gly Ala Asn Ile Ser Ser Gln Ile Ile Gly Val Asp Thr Ala
 370 375 380
 Ser Gly Gln Asn Thr Tyr Lys Gln Thr Val Phe Val Asn Pro Lys Gln
 385 390 395 400
 Arg Val Leu Gly Asn Thr Trp Val Tyr Ile Lys Gly Tyr Gln Asp Lys
 405 410 415
 Ile Glu Glu Ser Ser Gly Lys Val Ser Ala Thr Asp Thr Lys Leu Arg
 420 425 430
 Ile Phe Glu Val Asn Asp Thr Ser Lys Leu Ser Asp Ser Tyr Tyr Ala
 435 440 445
 Asp Pro Asn Asp Ser Asn Leu Lys Glu Val Thr Asp Gln Phe Lys Asp
 450 455 460
 Lys Ile Thr Tyr Lys Tyr Gln Asn Val Ala Ser Ile Asn Phe Gly Asp
 465 470 475 480
 Ile Thr Lys Thr Tyr Val Val Leu Val Glu Gly His Tyr Asp Asn Thr
 485 490 495
 Gly Lys Asn Leu Lys Thr Gln Val Ile Gln Glu Asn Ile Asp Pro Ala
 500 505 510
 Thr Gly Lys Asp Tyr Ser Ile Phe Gly Trp Asn Asn Glu Asn Val Val
 515 520 525
 Arg Tyr Gly Gly Gly Ser Ala Asp Gly Asp Ser Ala Val Asn
 530 535 540

ES 2 642 076 T3

<211> 1620
<212> ADN
<213> *Staphylococcus aureus*

5 <400> 23

```

ttgaaaaaaaa gaattgatta tttgtcgaat aagcagaata agtattcgat tagacgtttt    60
acagtaggta ccacatcagt aatagtaggg gcaactatac ttttgggat aggcaatcat    120
caagcacaag cttcagaaca atcgaacgat acaacgcaat cttcgaaaaa taatgcaagt    180
gcagattccg aaaaaaaca tacgatagaa acacctcaat taaataactaa tgatacatct    240
gatattagtg caaacacaaa cagtgcgaat gtagatagca cagcaaaacc aatgtctaca    300
caaacgagca ataccactac aacagagcca gcttcaacaa atgaaacacc tcaaccgacg    360
gcaattaaag atcaagcaac tgctgcaaaa atgcaagatc gaactgttcc tcaagaagca    420
aattctcaag tagataataa aacaacgaat gatgctaata gcataacaac aaacagtgag    480
cttaaaaatc ctcaaacatt agattttacca caatcatcac caciaacgat ttccaatgcg    540
caaggaacta gtaaaccaag tgtagaacg agagctgtac gtagtcttgc agttgtctgaa    600
cctgtagtaa atgctgctga tgctaaaggc acaaatgtaa atgataaagt tacggcaaaa    660
gattttcaat tagaaaagac tacatttgac cctaaccaaa gtggtaatac ttttatggcg    720
gcaaacttta cagtgactgg acaagtgaaa tcaggggatt attttacagc gaagttacca    780
gaaagttaa ctggtaatgg agacgtggat tactctaact cgaataatac gatgccatt    840
gcagatatta aaagtacgaa tggcaatgtt gtagctaaag caacatatga tatcttgact    900
aagacgtata ctttgtctt tacagattat gtaaatgata aagaaaatat taacggacaa    960
ttttcattac ctttatttac agaccgagca aaggcaccta aatcaggaac atatgatgca   1020
aatattaata ttgcggatga aatgtttaac aataaaatta cttataacta tagttcacca   1080
attgcaggaa ttgataagcc aaatggcgcg aacatttctt ctcaaattat tgggtgtagat   1140
acagcttcag gtcaaaacac atacaagcaa acggtatttg ttaaccctaa gcaacgagtt   1200
ttaggtaata cgtgggtgta tattaaggt taccaagata aaatcgaaga aagtagcgggt   1260
aaagtaagt ctacagatac aaaactgaga atttttgaag tgaatgatac atctaaatta   1320
tcagatagct actatgcgga ccaaagtac tctaatttta aagaagtaac tgatcaattt   1380
aaggataaaa tcacttataa ataccaaaat gtagcaagta ttaattttgg tgatattact   1440
aaaacgtatg ttgtattagt ggaaggctac tatgataata ctggtaaaaa cttgaaaaca   1500
caggttattc aagaaaatat tgaccagcg acaggtaaag actacagtat tttcggatgg   1560
aataatgaga atgttgtagc ttatggtggt ggaagtgtg atggtgattc agcagtaa    1620

```

<210> 24
<211> 540
<212> PRT
<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 24

Leu Lys Lys Arg Ile Asp Tyr Leu Ser Asn Lys Gln Asn Lys Tyr Ser
1 5 10 15

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

<210> 25
 <211> 1626
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus aureus*

ES 2 642 076 T3

<400> 25

```

ttgaaaaaaa gaattgatta tttgtcgaat aagcagaata agtattcgat tagacgtttt    60
acagtaggta ccacatcagt aatagtaggg gcaactatac tttttgggat aggcaatcat    120
caagcacaag cttcagaaca atcgaacgat acaacgcaat cttcgaaaaa taatgcaagt    180
gcagattccg aaaaaaacia tatgatagaa acacctcaat taaatacaac ggctaattgat    240
acatctgata ttagtgcaaa cacaacacagt gcgaatgtag atagcacaac aaaaccaatg    300
tctacacaaa cgagcaatac cactacaaca gagccagctt caacaaatga aacacctcaa    360
ccgacggcaa ttaaaaatca agcaactgct gcaaaaatgc aagatcaaac tgttcctcaa    420
gaagcaaatt ctcaagtaga taataaaaca acgaatgatg ctaatagcat agcaacaaac    480
agtgagctta aaaatttctca aacattagat ttaccacaat catcaccaca aacgatttcc    540
aatgcgcaag gaactagtaa accaagtgtt agaacgagag ctgtacgtag tttagctgtt    600
gctgaaccgg tagtaaatgc tgctgatgct aaagggtacaa atgtaaatga taaagttacg    660
gcaagtaatt tcaagttaga aaagactaca tttgacccta atcaaagtgg taacacattt    720
atggcggcaa atttttacagt gacagataaa gtgaaatcag gggattattt tacagcgaag    780
ttaccagata gtttaactgg taatggagac gtggattatt ctaattcaaa taatacgatg    840
ccaattgcag acattaaaag tacgaatggc gatgtttagt ctaaagcaac atatgatatc    900
ttgactaaga cgtatacatt tgtctttaca gattatgtaa ataataaaga aaatattaac    960
ggacaatfff cattaccttt atttacagac cgagcaaagg cacctaaatc aggaacatat   1020
gatgcgaata ttaatatgtc ggatgaaatg ttttaataata aaattactta taactatagt   1080
tcgccaattg caggaattga taaaccaaat ggcgcgaaca tttcttctca aattattggt   1140
gtagatacag cttcagggtca aaacacatac aagcaaacag tatttggttaa ccctaagcaa   1200
cgagtttttag gtaatacgtg ggtgtatatt aaaggctacc aagataaaaat cgaagaaagt   1260
agcggtaaag taagtgtctac agatacaaaa ctgagaatfff ttgaagtgaa tgatacatct   1320
aaattatcag atagctacta tgcagatcca aatgactcta accttaaaga agtaacagac   1380
caatttaaaa atagaatcta ttatgagcat ccaaatgtag ctagtattaa atttggtgat   1440
attactaaaa catatgtagt attagtagaa gggcattacg acaatacagg taagaactta   1500
aaaactcagg ttattcaaga aaatgttgat cctgtaacaa atagagacta cagtatfff   1560
ggttggaata atgagaatgt tgtacgttat ggtggtggaa gtgctgatgg tgattcagca   1620
gtaaat                                           1626

```

5 <210> 26
 <211> 542
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*

10 <400> 26

Leu Lys Lys Arg Ile Asp Tyr Leu Ser Asn Lys Gln Asn Lys Tyr Ser
 1 5 10 15

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

<210> 27
<211> 1626
<212> ADN
<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 27

ES 2 642 076 T3

```

ttgaaaaaaa gaattgatta tttgtcgaat 'aagcagaata aġtattcgat tagacgtttt      60
acagtaggta ccacatcagt aatagtaggg gcaactatac tatttgggat aggcaatcat      120
caagcacaag cttcagaaca atcgaacgat acaacgcaat cttcgaaaaa taatgcaagt      180
gcagattccg aaaaaaacia tatgatagaa acacctcaat taaatacaac ggctaattgat      240
acatctgata ttagtgcaaa cacaaacagt gcgaatgtag atagcacaac aaaaccaatg      300
tctacacaaa cgagcaatac cactacaaca gagccagctt caacaaatga aacacctcaa      360
ccgacggcaa ttaaaaatca agcaactgct gcaaaaatgc aagatcaaac tgttcctcaa      420
gaagcaaatt ctcaagtaga taataaaaaca acgaatgatg ctaatagcat agcaacaaac      480
agtgagctta aaaatttctca aacattagat ttaccacaat catcaccaca aacgatttcc      540
aatgcgcaag gaactagtaa accaagtgtt agaacgagag ctgtacgtag tttagctgtt      600
gctgaaccgg tagtaaatgc tgctgatgct aaaggtacaa atgtaaatga taaagttacg      660
gcaagtaatt tcaagttaga aaagactaca tttgacccta atcaaagtgg taacacattt      720
atggcggcaa attttacagt gacagataaa gtgaaatcag gggattatit tacagcgaag      780
ttaccagata gtittaactgg taatggagac gtggattatt ctaattcaaa taatacgatg      840
ccaattgcag acattaaaag tacgaatggc gatgtttag ctaaagcaac atatgatatc      900
ttgactaaga cgtatacatt tgtctttaca gattatgtaa ataataaaga aaatattaac      960
ggacaatttt cattaccttt atttacagac cgagcaaagg cacctaaatc aggaacatat     1020
gatgcgaata ttaatattgc ggatgaaatg tttaataata aaattactta taactatagt     1080
tcgccaatig caggaattga taaaccaaat ggcgcgaaca tttcttctca aattattggt     1140
gtagatacag cttcagggtca aaacacatac aagcaaacag tatttgtaa ccctaagcaa     1200
cgagttttag gtaatacgtg ggtgtatatt aaaggctacc aagataaaat cgaagaaagt     1260
agcggtaaag taagtgtctac agatacaaaa ctgagaatit ttgaagtga tgatatatct     1320
aaattatcag atagctacta tgcagatcca aatgactcta acctaaaga agtaacagac     1380
caatttaaaa atagaatcta ttatgagcat ccaaatgtag ctagtattaa atttggatg     1440
attactaaaa catatgtagt attagtagaa gggcattacg acaatacagg taagaactta     1500
aaaactcagg ttattcaaga aaatgttgat cctgtaacaa atagagacta cagtattttc     1560
ggttggaata atgagaatgt tgtacgttat ggtggtggaa gtgctgatgg tgattcagca     1620
gtaaat                                                                1626

```

<210> 28
<211> 542
<212> PRT
<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 28

ES 2 642 076 T3

Leu Lys Lys Arg Ile Asp Tyr Leu Ser Asn Lys Gln Asn Lys Tyr Ser
 1 5 10 15

Ile Arg Arg Phe Thr Val Gly Thr Thr Ser Val Ile Val Gly Ala Thr
 20 25 30

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Tyr Thr Phe Val Phe Thr Asp Tyr Val Asn Asn Lys Glu Asn Ile Asn
 305 310 315 320
 Gly Gln Phe Ser Leu Pro Leu Phe Thr Asp Arg Ala Lys Ala Pro Lys
 325 330 335
 Ser Gly Thr Tyr Asp Ala Asn Ile Asn Ile Ala Asp Glu Met Phe Asn
 340 345 350
 Asn Lys Ile Thr Tyr Asn Tyr Ser Ser Pro Ile Ala Gly Ile Asp Lys
 355 360 365
 Pro Asn Gly Ala Asn Ile Ser Ser Gln Ile Ile Gly Val Asp Thr Ala
 370 375 380
 Ser Gly Gln Asn Thr Tyr Lys Gln Thr Val Phe Val Asn Pro Lys Gln
 385 390 395 400
 Arg Val Leu Gly Asn Thr Trp Val Tyr Ile Lys Gly Tyr Gln Asp Lys
 405 410 415
 Ile Glu Glu Ser Ser Gly Lys Val Ser Ala Thr Asp Thr Lys Leu Arg
 420 425 430
 Ile Phe Glu Val Asn Asp Ile Ser Lys Leu Ser Asp Ser Tyr Tyr Ala
 435 440 445
 Asp Pro Asn Asp Ser Asn Leu Lys Glu Val Thr Asp Gln Phe Lys Asn
 450 455 460
 Arg Ile Tyr Tyr Glu His Pro Asn Val Ala Ser Ile Lys Phe Gly Asp
 465 470 475 480
 Ile Thr Lys Thr Tyr Val Val Leu Val Glu Gly His Tyr Asp Asn Thr
 485 490 495
 Gly Lys Asn Leu Lys Thr Gln Val Ile Gln Glu Asn Val Asp Pro Val
 500 505 510
 Thr Asn Arg Asp Tyr Ser Ile Phe Gly Trp Asn Asn Glu Asn Val Val
 515 520 525
 Arg Tyr Gly Gly Gly Ser Ala Asp Gly Asp Ser Ala Val Asn
 530 535 540

<210> 29
 <211> 1626
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus aureus*

<400> 29

ttgaaaaaaa gaattgatta tttgtcgaat aagcagaata agtattcgat tagacgtttt	60
acagtaggta ccacatcagt aatagtaggg gcaactatac tãtttgggat aggcaatcat	120
caagcacaag cttcagaaca atcgaacgat acaacgcaat cttcgaaaaa taatgcaagt	180
gcagattccg aaaaaaacia tatgatagaa acacctcaat taaatacaac ggctaattgat	240
acatctgata ttagtgcaaa cacaaacagt gcgaatgtag atagcacagc aaaaccaatg	300
tctacacaaa cgagcaatac cactacaaca gagccagctt caacaaatga aacacctcaa	360
ccgacggcaa ttaaagatca agcaactgct gcaaaaatgc aagatcaaac tgttcctcaa	420
gaagcaaatt ctcaagtaga taataaaaca acgaatgatg ctaatagcat agcgacaaac	480
agtgagctta aaaatcctca aacattagat ttaccacaat catcaccaca aacgatttcc	540
aatgcgcaaa gaactagtaa accaagtgtt agaacgagag ctgtacgtag tttagctgtt	600
gctgaaccgg tagtaaatgc tgctgatgct aaagggtacaa atgtaaatgg tcaagttacg	660
gcaagtgatt tcaagttaga aaagactaca tttgacccta accaaagtgg taacacatth	720
atggcggtaa attttaaagt ggcagggaaa gtgaaatcag gggattatta tacagcgaag	780
ttaccagata gtttaactgg taatggagac gtggattact ctaattcaaa taatacgatg	840
ccaattgcag atattaaaag tacgaatggc gatgtttgtag ctaaagcaac atatgatatc	900
ttgactaaga cgtatacatt tgtctttaca gattatgtaa atgataaaga aaatattaac	960
ggacaattht cattaccttt atttacagac cgagcaaagg cacctaaatc aggaacatac	1020
gatgcaaata ttaatatthc ggatgaaatg ttttaataata aaattactta taactatagt	1080
tcgccaattg caggaattga taagccaaat ggcgcgaaca tttcttctca aattattggt	1140
gtagatacag cttcagggtca aaacacatac aagcaaacgg tãtttgthaa ccctaagcaa	1200
cgagthtttag gtaatacgtg ggtgtatatt aaaggthtacc aagataaaat cgaagaaagt	1260
agcggtaaaag taagtgtac agatacaaaa ctgagaatth tthgaagtga tgatacatct	1320
aaattatcag atagctacta tgcagatcca aatgactcta accttaagaa agtaacgaat	1380
gagthtaagg ataaaatcac ttataaatac caaatgtag caagtattaa thttggcgat	1440
attactaaaa cgtatgttht attagtggaa ggtcactatg ataatactgg taaaaacttg	1500
aaaacacagg ttattcaaga aaatattgac ccagcgacag gtaaagacta cagtathttc	1560
ggttggaata atgagaatgt tgtacgttat ggtggtggaa gtgctgatgg tgattcagca	1620
gtaaat	1626

<210> 30
 <211> 542
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*

<400> 30

ES 2 642 076 T3

Leu Lys Lys Arg Ile Asp Tyr Leu Ser Asn Lys Gln Asn Lys Tyr Ser
 1 5 10 15

Ile Arg Arg Phe Thr Val Gly Thr Thr Ser Val Ile Val Gly Ala Thr
 20 25 30

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

305						310						315						320
Gly	Gln	Phe	Ser	Leu 325	Pro	Leu	Phe	Thr	Asp 330	Arg	Ala	Lys	Ala	Pro 335	Lys			
Ser	Gly	Thr	Tyr 340	Asp	Ala	Asn	Ile	Asn 345	Ile	Ala	Asp	Glu	Met 350	Phe	Asn			
Asn	Lys	Ile 355	Thr	Tyr	Asn	Tyr	Ser 360	Ser	Pro	Ile	Ala	Gly 365	Ile	Asp	Lys			
Pro	Asn 370	Gly	Ala	Asn	Ile	Ser 375	Ser	Gln	Ile	Ile	Gly 380	Val	Asp	Thr	Ala			
Ser 385	Gly	Gln	Asn	Thr	Tyr 390	Lys	Gln	Thr	Val	Phe 395	Val	Asn	Pro	Lys	Gln 400			
Arg	Val	Leu	Gly	Asn 405	Thr	Trp	Val	Tyr	Ile 410	Lys	Gly	Tyr	Gln	Asp 415	Lys			
Ile	Glu	Glu	Ser 420	Ser	Gly	Lys	Val	Ser 425	Ala	Thr	Asp	Thr	Lys 430	Leu	Arg			
Ile	Phe	Glu 435	Val	Asn	Asp	Thr	Ser 440	Lys	Leu	Ser	Asp	Ser 445	Tyr	Tyr	Ala			
Asp	Pro 450	Asn	Asp	Ser	Asn	Leu 455	Lys	Glu	Val	Thr	Asn 460	Glu	Phe	Lys	Asp			
Lys 465	Ile	Thr	Tyr	Lys	Tyr 470	Gln	Asn	Val	Ala	Ser 475	Ile	Asn	Phe	Gly	Asp 480			
Ile	Thr	Lys	Thr	Tyr 485	Val	Val	Leu	Val	Glu 490	Gly	His	Tyr	Asp	Asn 495	Thr			
Gly	Lys	Asn	Leu 500	Lys	Thr	Gln	Val	Ile 505	Gln	Glu	Asn	Ile	Asp 510	Pro	Ala			
Thr	Gly	Lys 515	Asp	Tyr	Ser	Ile	Phe 520	Gly	Trp	Asn	Asn	Glu 525	Asn	Val	Val			
Arg	Tyr 530	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala 535	Asp	Gly	Asp	Ser	Ala 540	Val	Asn					

<210> 31
<211> 1626
<212> ADN
<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 31

ES 2 642 076 T3

ttgaaaaaaa	gaattgatta	tttgtcgaat	aagcagaata	agtattcgat	tagacgtttt	60
acagtaggta	ccacatcagt	aatagtaggg	gcaactatac	tatttgggat	aggcaatcat	120
--						
caagcacaag	cttcagaaca	atcgaacgat	acaacgcaat	c̃ttcgaaaaa	taatgcaagt	180
gcagattccg	aaaaaaacaa	tatgatagaa	acacctcaat	taaatacaac	ggctaattgat	240
acatctgata	ttagtgcaaa	cacaaacagt	gcgaatgtag	atagcacagc	aaaaccaatg	300
tctacacaaa	cgagcaatac	cactacaaca	gagccagctt	caacaaatga	aacacctcaa	360
ctgacggcaa	ttaaagatca	agcaactgct	gcaaaaatgc	aagatcaaac	tgttcctcaa	420
gaagcaaatt	ctcaagtaga	taataaaaca	acgaatgatg	ctaatagcac	agcgacaaac	480
agtgagctta	aaaatcctca	aacattagat	ttaccacaat	catcaccaca	aacaattttcc	540
aatgcgcaag	gaactagtaa	accaagtgtt	agaacgagag	ctgtacgtag	tcttgcagtt	600
gctgaacctg	tagtaaatgc	tgctgatgct	aaaggtacaa	atgtaaatga	taaagttacg	660
gcaaaagatt	ttcaattaga	aaagactaca	tttgacccta	accaaagtgg	taatactttt	720
atggcggcaa	actttacagt	gactggacaa	gtgaaatcag	gggattat	tacagcgaag	780
ttaccagata	gtgtaactgg	taatggagac	gtggattact	ctaattcgaa	taatacgatg	840
ccaattgcag	atatagtaaa	cgataaaaat	gaagttgtag	caaaagcgac	atatgatatt	900
ttgactaaga	catatacatt	tgtctttaca	gattatgtaa	atgataagca	aaatattaat	960
gggaaat	cattaccact	atttacagac	agagcaaagg	cacctaaatc	aggaacatat	1020
gatgcaaata	ttaatattgc	ggatgaaatg	tttaataata	aaattactta	taactatagt	1080
tcgccaattg	caggaattga	taagccaaat	ggcgcgaaca	tttcttctca	aattattggt	1140
gtagatacag	cttcaggtca	aaatacatac	aagcaaacgg	tatttggttaa	ccctaagcaa	1200
cgagttttag	gtaatacgtg	ggtgtatatt	aaaggttacc	aagataaaat	cgaagaaagt	1260
agcggtaaag	taagtgtac	agatacaaaa	ctgagaat	ttgaagtga	tgatacatct	1320
aaattatcag	atagctacta	tgagaccca	aatgactcta	atcttaaaga	agtaactgat	1380
caatttaagg	ataaaatcac	ttataaatac	caaatgtag	caagtattaa	ttttggtgat	1440
ataaataaaa	cgtatgtcgt	tttagtcgaa	ggtcattatg	ataaaacagg	taaaaacttg	1500
aaaacgcaag	tcattcaaga	aaatgttgac	ccagcgacag	gtaaagacta	cagtattttc	1560
ggttggaata	atgagaatgt	tgtacgttat	ggtggtggaa	gtgctgatgg	tgattcagca	1620
gtaaat						1626

<210> 32
 <211> 542
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 32

ES 2 642 076 T3

Leu Lys Lys Arg Ile Asp Tyr Leu Ser Asn Lys Gln Asn Lys Tyr Ser
 1 5 10 15

Ile Arg Arg Phe Thr Val Gly Thr Thr Ser Val Ile Val Gly Ala Thr
 20 25 30

Ile Leu Phe Gly Ile Gly Asn His Gln Ala Gln Ala Ser Glu Gln Ser
 35 40 45 --

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Gly Lys Phe Ser Leu Pro Leu Phe Thr Asp Arg Ala Lys Ala Pro Lys
 325 330 335
 Ser Gly Thr Tyr Asp Ala Asn Ile Asn Ile Ala Asp Glu Met Phe Asn
 340 345 350
 Asn Lys Ile Thr Tyr Asn Tyr Ser Ser Pro Ile Ala Gly Ile Asp Lys
 355 360 365
 Pro Asn Gly Ala Asn Ile Ser Ser Gln Ile Ile Gly Val Asp Thr Ala
 370 375 380
 Ser Gly Gln Asn Thr Tyr Lys Gln Thr Val Phe Val Asn Pro Lys Gln
 385 390 395 400
 Arg Val Leu Gly Asn Thr Trp Val Tyr Ile Lys Gly Tyr Gln Asp Lys
 405 410 415
 Ile Glu Glu Ser Ser Gly Lys Val Ser Ala Thr Asp Thr Lys Leu Arg
 420 425 430
 Ile Phe Glu Val Asn Asp Thr Ser Lys Leu Ser Asp Ser Tyr Tyr Ala
 435 440 445
 Asp Pro Asn Asp Ser Asn Leu Lys Glu Val Thr Asp Gln Phe Lys Asp
 450 455 460
 Lys Ile Thr Tyr Lys Tyr Gln Asn Val Ala Ser Ile Asn Phe Gly Asp
 465 470 475 480
 Ile Asn Lys Thr Tyr Val Val Leu Val Glu Gly His Tyr Asp Lys Thr
 485 490 495
 Gly Lys Asn Leu Lys Thr Gln Val Ile Gln Glu Asn Val Asp Pro Ala
 500 505 510
 Thr Gly Lys Asp Tyr Ser Ile Phe Gly Trp Asn Asn Glu Asn Val Val
 515 520 525
 Arg Tyr Gly Gly Gly Ser Ala Asp Gly Asp Ser Ala Val Asn
 530 535 540

<210> 33
 <211> 1626
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus aureus*

<400> 33

ES 2 642 076 T3

```

ttgaaaaaaa gaattgatta tttgtcgaat aagcagaata agtattcgat tagacgtttt      60
acagtaggta ccacatcagt aatagtaggg gcaactatac tatttgggat aggcaatcat      120
caagcacaag cttcagaaca atcgaacgat acaacgcaat cttcgaaaaa taatgcaagt      180

gcagattccg aaaaaaacia tatgatagaa acacctcaat taaatacaac ggctaattgat      240
acatctgata ttagtgcaaa cacaaacagt gcgaatgtag atagcacagc aaaaccaatg      300
tctacacaaa cgagcaatac cactacaaca gagccagctt caacaaatga aacacctcaa      360
ctgacggcaa ttaaagatca agcaactgct gcaaaaatgc aagatcaaac tgttcctcaa      420
gaagcaaatt ctcaagtaga taataaaaca acgaatgatg ctaatagcat agcgacaaac      480
agtgagctta aaaatcctca aacattagat ttaccacaat catcaccaca aacaatttcc      540
aatgcgcaag gaactagtaa accaagtgtt agaacgagag ctgtacgtag tcttgagtt      600
gctgaacctg tagtaaatgc tgctgatgct aaagggtacaa atgtaaatga taaagttacg      660
gcaaaagatt ttcaattaga aaagactaca tttgacccta accaaagtgg taatactttt      720
atggcgggcaa actttacagt gactggacaa gtgaaatcag gggattatit tacagcgaag      780
ttaccagata gtgtaactgg taatggagac gtggattact ctaattcgaa taatagcatg      840
ccaattgcag atattaaaag cacgaatggt gatgtttagt ctaaagcaac atatgatatc      900
ttgactaaga catatacatt tgtctttaca gattatgtaa atgaaaaaga aaatattaac      960
ggacaatttt cattaccttt atttacagac agagcaaagg cacctaaatc aggaacatac     1020
gatgcaaata ttaatatgtc ggatgaaatg tttgataata aaattactta taactatagt     1080
tcgcctattg caggaattga taaaccaaat ggcgcaaata tttcttctca aattattgggt     1140
gtagatacag cttcagggtca aaacacatac aagcaaacag tatttggttaa ccctaagcaa     1200
cgagttttag gtaatacgtg ggtgtatatt aaagggtacc aagataaaat cgaagaaagt     1260
agcggtaaaag taagtgtctac agatacaaaa ctgagaatit ttgaagtga tgaatactct     1320
aaattatcag atagctacta tgcggaccca aatgactcta accttaaaga agtaacgaat     1380
gaatttaagg ataaaatcac ttataaatac caaaatgtag caagtattaa ttttggcgat     1440
attactaaaa cgtatgttgt attagtggaa ggtcactatg ataatactgg taaaaacttg     1500
aaaacacagg ttattcaaga aaatattgac ccagcgacag gtaaagacta cagtattttc     1560
ggtttgaata atgagaatgt tgtacgttat ggtggtggaa gtgctgatgg tgattcagca     1620
gtaaat                                           1626

```

<210> 34
 <211> 542
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 34

ES 2 642 076 T3

Leu Lys Lys Arg Ile Asp Tyr Leu Ser Asn Lys Gln Asn Lys Tyr Ser
1 5 10 15

Ile Arg Arg Phe Thr Val Gly Thr Thr Ser Val Ile Val Gly Ala Thr
20 25 30

Ile Leu Phe Gly Ile Gly Asn His Gln Ala Gln Ala Ser Glu Gln Ser
35 40 45

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

325																330																335															
Ser	Gly	Thr	Tyr 340	Asp	Ala	Asn	Ile	Asn 345	Ile	Ala	Asp	Glu	Met 350	Phe	Asp																																
Asn	Lys	Ile 355	Thr	Tyr	Asn	Tyr	Ser 360	Ser	Pro	Ile	Ala	Gly 365	Ile	Asp	Lys																																
Pro	Asn 370	Gly	Ala	Asn	Ile	Ser 375	Ser	Gln	Ile	Ile	Gly 380	Val	Asp	Thr	Ala																																
Ser 385	Gly	Gln	Asn	Thr	Tyr 390	Lys	Gln	Thr	Val	Phe 395	Val	Asn	Pro	Lys	Gln 400																																
Arg	Val	Leu	Gly	Asn 405	Thr	Trp	Val	Tyr	Ile 410	Lys	Gly	Tyr	Gln	Asp 415	Lys																																
Ile	Glu	Glu	Ser 420	Ser	Gly	Lys	Val	Ser 425	Ala	Thr	Asp	Thr	Lys 430	Leu	Arg																																
Ile	Phe	Glu 435	Val	Asn	Asp	Thr	Ser 440	Lys	Leu	Ser	Asp	Ser 445	Tyr	Tyr	Ala																																
Asp	Pro 450	Asn	Asp	Ser	Asn	Leu 455	Lys	Glu	Val	Thr	Asn 460	Glu	Phe	Lys	Asp																																
Lys 465	Ile	Thr	Tyr	Lys	Tyr 470	Gln	Asn	Val	Ala	Ser 475	Ile	Asn	Phe	Gly	Asp 480																																
Ile	Thr	Lys	Thr	Tyr 485	Val	Val	Leu	Val	Glu 490	Gly	His	Tyr	Asp	Asn 495	Thr																																
Gly	Lys	Asn	Leu 500	Lys	Thr	Gln	Val	Ile 505	Gln	Glu	Asn	Ile	Asp 510	Pro	Ala																																
Thr	Gly	Lys 515	Asp	Tyr	Ser	Ile	Phe 520	Gly	Trp	Asn	Asn	Glu 525	Asn	Val	Val																																
Arg	Tyr 530	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala 535	Asp	Gly	Asp	Ser	Ala 540	Val	Asn																																		

<210> 35
<211> 1626
<212> ADN
<213> *Staphylococcus aureus*
<400> 35

ttgaaaaaaa	gaattgatta	tttgtcgaat	aagcagaata	agtattcgat	tagacgtttt	60
acagtaggta	ccacatcagt	aatagtaggg	gcaactatac	tatttgggat	aggcaatcat	120
caagcacaag	cttcagaaca	atcgaacgat	acaacgcaat	cttcgaaaaa	taatgcaagt	180
gcagattccg	aaaaaaataa	tatgatagaa	acacctcaat	taaatacaac	ggctaattgat	240

--

acatctgata	ttagtgcaaa	cacaaacagt	gcgaatgtag	añtagcacagc	aaaaccaatg	300
tctacacaaa	cgagcaatac	cactacaaca	gagccagctt	caacaaatga	aacacctcaa	360
ccgacggcaa	ttaaagatca	agcaactgct	gcaaaaaatgc	aagatcaaac	tgttcctcaa	420
gaagcaaatt	ctcaagtaga	taataaaaca	acgaatgatg	ctaatagcac	agcaacaaac	480
agtgaactta	aaaatcctca	aacattagat	ttaccacaat	catcaccaca	aacgatttcc	540
aatgcgcaag	gaactagtaa	accaagtgtt	agaacgagag	ctgtacgtag	tcttgcagtt	600
gctgaacctg	tagtaaatgc	tgctgatgct	aaagggtacaa	atgtaaatga	taaagttacg	660
gcaagtaatc	tacagttgca	aaagactaca	tttgacccta	accaaagtgg	aaatacattt	720
atggcggcaa	attttacagt	gacagataaa	gtgaaatcag	gggattattt	tacagcgaag	780
ttaccagata	gtttaactgg	taatggagac	gtggattact	ctaattcaaa	taatacgatg	840
ccaattgcag	atattaaaag	tacgaatggc	gatgtttag	ctaaagcaac	atatgatatc	900
ttgactaaga	cgtatacatt	tgtctttaca	gattatgtaa	atgataaaga	aaatattaac	960
gggcaatttt	cattaccttt	atttacagac	cgagcaaagg	cacctaaatc	aggaacatat	1020
gatgcaaata	ttaatattgc	ggatgaaatg	tttaataata	aaattactta	taactatagt	1080
tcgccaattg	caggaattga	taagccaaat	ggcgcgaaaca	tttcttctca	aattattggt	1140
gtagatacag	cttcagggtca	aaacacatac	aagcaaacgg	tatttggttaa	ccctaagcaa	1200
cgagtttttag	gtaatacgtg	ggtgtatatt	aaagggtacc	aagataaaaat	cgaagaaagt	1260
agcggtaaaag	taagtgtctac	agatacaaaa	ctgagaatgt	ttgaagtga	tgatacatct	1320
aaattatcag	atagctacta	tgcagaccca	aatgactcta	accttaaaga	agtaactgat	1380
caatttaagg	ataaaatcac	ttataaatac	caaaacgtag	caagtattaa	ttttggtgat	1440
ataaataaaa	cgtatgtcgt	tttagttgaa	ggtcactatg	ataaactgg	aaaaaacttg	1500
aaaacacagg	ttattcaaga	aaatattgac	ccagcgacag	gtaaagacta	cagtattttc	1560
ggatggaata	atgagaatgt	tgtacgttat	ggtggtggaa	gtgctgatgg	tgattcagca	1620
gtaaat						1626

<210> 36
 <211> 542
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 36

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Ser Gly Thr Tyr Asp Ala Asn Ile Asn Ile Ala Asp Glu Met Phe Asn
340 345 350

Asn Lys Ile Thr Tyr Asn Tyr Ser Ser Pro Ile Ala Gly Ile Asp Lys
355 360 365

Pro Asn Gly Ala Asn Ile Ser Ser Gln Ile Ile Gly Val Asp Thr Ala
370 375 380

Ser Gly Gln Asn Thr Tyr Lys Gln Thr Val Phe Val Asn Pro Lys Gln
385 390 395 400

Arg Val Leu Gly Asn Thr Trp Val Tyr Ile Lys Gly Tyr Gln Asp Lys
405 410 415

Ile Glu Glu Ser Ser Gly Lys Val Ser Ala Thr Asp Thr Lys Leu Arg
420 425 430

Ile Phe Glu Val Asn Asp Thr Ser Lys Leu Ser Asp Ser Tyr Tyr Ala
435 440 445

Asp Pro Asn Asp Ser Asn Leu Lys Glu Val Thr Asp Gln Phe Lys Asp
450 455 460

Lys Ile Thr Tyr Lys Tyr Gln Asn Val Ala Ser Ile Asn Phe Gly Asp
465 470 475 480

Ile Asn Lys Thr Tyr Val Val Leu Val Glu Gly His Tyr Asp Asn Thr
485 490 495

Gly Lys Asn Leu Lys Thr Gln Val Ile Gln Glu Asn Ile Asp Pro Ala
500 505 510

Thr Gly Lys Asp Tyr Ser Ile Phe Gly Trp Asn Asn Glu Asn Val Val
515 520 525

Arg Tyr Gly Gly Gly Ser Ala Asp Gly Asp Ser Ala Val Asn
530 535 540

<210> 37
<211> 1626
<212> ADN
<213> *Staphylococcus aureus*
<400> 37

ES 2 642 076 T3

ttgaaaaaaa	gaattgatta	tttgtcgaat	aagcagaata	agtattcgat	tagacgtttt	60
acagtaggta	ccacatcagt	aatagtaggg	gcaactatac	tatttgggat	aggcaatcat	120
caagcacaag	cttcagaaca	atcgaacgat	acaacgcaat	cttcgaaaaa	taatgcaagt	180
gcagattccg	aaaaaaacaa	tatgatagaa	acacctcaat	taaatacaac	ggctaattgat	240
acatctgata	ttagtgcaaa	cacaaacagt	gcgaatgtag	atagcacaac	aaaaccaatg	300
tctacacaaa	cgagcaatac	cactacaaca	gagccagctt	caacaaatga	aacacctcaa	360
ccgacggcaa	ttaaagatca	agcaactgct	gcaaaaatgc	aagatcaaac	tgttcctcaa	420
gaagcaaatt	ctcaagtaga	taataaaaca	acgaatgatg	ctaatagcac	agcgacaaac	480
agtgagctta	aaaatcctca	aacattagat	ttaccacaat	catcaccaca	aacaattttcc	540
aatgcgcaag	gaactagtaa	accaagtgtt	agaacgagag	ctgtacgtag	tcttgcagtt	600
gctgaacctg	tagtaaatgc	tgctgatgct	aaaggtacaa	atgtaaatga	taaagttacg	660
gcaaaagatt	ttcaattaga	aaagactaca	tttgacccta	accaaagtgg	taatactttt	720
atggcggcaa	actttacagt	gactggacaa	gtgaaatcag	gggattattt	tacagcgaag	780
ttaccagata	gtgtaactgg	taatggagac	gtggattact	ctaattcgaa	taatacgatg	840
ccaattgcag	atattaaaag	cacgaatggg	gatgtttag	ctaaagcaac	atatgatatc	900
ttgactaaga	catatacatt	tgtctttaca	gattatgtaa	atgaaaaaga	aaatattaac	960
ggacaatttt	cattaccttt	atttacagac	agagcaaagg	cacctaaatc	aggaacatac	1020
gatgcaaata	ttaatatggc	ggatgaaatg	tttgataata	aaattactta	taactatagt	1080
tcgcctattg	caggaattga	taaaccaa	ggcgcaaata	tttcttctca	aattattggg	1140
gtagatacag	cttcagggtc	aaacacatac	aagcaaacag	tatttgttaa	ccctaagcaa	1200
cgagtttttag	gtaatacgtg	ggtgtatatt	aaagggttacc	aagataaaat	cgaagaaagt	1260
agcggtaaag	taagtgtctac	agatacaaaa	ctgagaat	ttgaagtga	tgatacatct	1320
aaattatcag	atagctacta	tgcggaacca	aatgactcta	accttaaaga	agtaacgaat	1380
gaatttaagg	ataaaatcac	ttataaatac	caaaatgtag	caagtattaa	ttttggcgat	1440
attactaaaa	cgtatgttgt	attagtggaa	ggtcactatg	ataatactgg	taaaaacttg	1500
aaaacacagg	ttattcaaga	aaatattgac	ccagcgacag	gtaaagacta	cagtattttc	1560
ggttggaata	atgagaatgt	tgtacgttat	ggtggtggaa	gtgctgatgg	tgattcagca	1620
gtaaat						1626

<210> 38
 <211> 542
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 38

ES 2 642 076 T3

Leu Lys Lys Arg Ile Asp Tyr Leu Ser Asn Lys Gln Asn Lys Tyr Ser
1 5 10 15

Ile Arg Arg Phe Thr Val Gly Thr Thr Ser Val Ile Val Gly Ala Thr
20 25 30

Ile Leu Phe Gly Ile Gly Asn His Gln Ala Gln Ala Ser Glu Gln Ser
35 40 45

Asn Asp Thr Thr Gln Ser Ser Lys Asn Asn Ala Ser Ala Asp Ser Glu
50 55 60

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

340 345 ~ 350
 Asn Lys Ile Thr Tyr Asn Tyr Ser Ser Pro Ile Ala Gly Ile Asp Lys
 355 360 365
 Pro Asn Gly Ala Asn Ile Ser Ser Gln Ile Ile Gly Val Asp Thr Ala
 370 375 380
 Ser Gly Gln Asn Thr Tyr Lys Gln Thr Val Phe Val Asn Pro Lys Gln
 385 390 395 400
 Arg Val Leu Gly Asn Thr Trp Val Tyr Ile Lys Gly Tyr Gln Asp Lys
 405 410 415
 Ile Glu Glu Ser Ser Gly Lys Val Ser Ala Thr Asp Thr Lys Leu Arg
 420 425 430
 Ile Phe Glu Val Asn Asp Thr Ser Lys Leu Ser Asp Ser Tyr Tyr Ala
 435 440 445
 Asp Pro Asn Asp Ser Asn Leu Lys Glu Val Thr Asn Glu Phe Lys Asp
 450 455 460
 Lys Ile Thr Tyr Lys Tyr Gln Asn Val Ala Ser Ile Asn Phe Gly Asp
 465 470 475 480
 Ile Thr Lys Thr Tyr Val Val Leu Val Glu Gly His Tyr Asp Asn Thr
 485 490 495
 Gly Lys Asn Leu Lys Thr Gln Val Ile Gln Glu Asn Ile Asp Pro Ala
 500 505 510
 Thr Gly Lys Asp Tyr Ser Ile Phe Gly Trp Asn Asn Glu Asn Val Val
 515 520 525
 Arg Tyr Gly Gly Gly Ser Ala Asp Gly Asp Ser Ala Val Asn
 530 535 540

<210> 39
 <211> 1626
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 39

ES 2 642 076 T3

ttgaaaaaaa	gaattgatta	tttgtcgaat	aagcagaata	agtattcgat	tagacgtttt	60
acagtaggta	ccacatcagt	aatagtaggg	gcaactatac	tatttgggat	aggcaatcat	120
caagcacaag	cttcagaaca	atcgaacgat	acaacacaat	cttcgaaaaa	taatgcaagt	180
gcagattccg	aaaaaaacaa	tatgatagaa	acacctcaat	taaatacaac	ggctaattgat	240
acatctgata	ttagtgc aaa	cacaaacagt	gcgaatgtag	atagcacagc	aaaaccaatg	300
tctacacaaa	cgagcaatac	cactacaaca	gagccagctt	caacaaatga	aacacctcaa	360

ccgacggcaa	ttaaagatca	agcaactgct	gcaaaaatgc	aãgatcaaac	tgttcctcaa	420
gaagcaaatt	ctcaagtaga	taataaaaca	acgaatgatg	ctaatagcac	agcaacaaac	480
agtgagctta	aaaatcctca	aacattagat	ttaccacaat	catcaccaca	aacgattttcc	540
aatgcgcaag	gaactagtaa	accgagtgtt	agaacgagag	ctgtacgtag	tcttgacgtt	600
gctgaacctg	tagtaaatgc	tgctgatgct	aaagggtacaa	atgtaaatgg	tcaagttacg	660
gcaagtgatt	tcaagttaga	aaagactaca	tttgacccta	accaaagtgg	taacacattt	720
atggcggcaa	aattttacagt	gactggacaa	gtgaaagcag	gggattattt	tacagcgaag	780
ttaccagata	gtgtaaatgg	taatggagat	gtggattact	ctaattcaaa	taatacgaatg	840
ccaattgcag	atattaaaag	tacgaatggc	gatgtttgtag	ctaaagcaac	atatgatatc	900
ttgactaaga	cgtatacatt	tgtctttaca	gattatgtaa	ataataaaga	aaatattaac	960
ggacaatttt	cattaccttt	atttacagac	cgagcaaagg	cacctaaatc	aggaacatat	1020
gatgcgaata	ttaatatgtc	ggatgaaatg	tttaataata	aaattactta	taactatagt	1080
tcgccaattg	caggaattga	taaaccaa at	ggcgcgaaca	tttcttctca	aattattgggt	1140
gtagatacag	cttcaggtca	aaacacatac	aagcaaacag	tatatgttaa	ccctaagcaa	1200
cgagttttag	gtaatacgtg	ggtgtatatt	aaagggtacc	aagataaaaat	cgaagaaagt	1260
agcggtaaag	taagtgtctac	agatacaaaa	ctgagaattt	ttgaagtgaa	tgatacatct	1320
aaattatcag	atagctacta	tgcagaccca	aatgattcga	atcttaaaga	agtaacgaat	1380
gagtttaagg	ataaaatcac	ttataaatac	caaaatgtag	caagtattaa	ttttggcgat	1440
attactaaaa	cgtatgttgt	attagtggaa	ggtcactatg	ataatactgg	taaaaacttg	1500
aaaacacagg	ttattcaaga	aaatattgac	ccagcgacag	gtaaagacta	cagtattttc	1560
ggttggaata	atgagaatgt	tgtacgttat	ggtggtggaa	gtgctgatgg	tgattcagca	1620
gtaaat						1626

<210> 40
 <211> 542
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*

<400> 40

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Thr Ser Asp Ile Ser₈₅ Ala Asn Thr Asn₉₀ Ser Ala Asn Val Asp Ser₉₅ Thr
 Ala Lys Pro Met₁₀₀ Ser Thr Gln Thr Ser₁₀₅ Asn Thr Thr Thr Thr₁₁₀ Glu Pro
 Ala Ser Thr₁₁₅ Asn Glu Thr Pro Gln₁₂₀ Pro Thr Ala Ile Lys₁₂₅ Asp Gln Ala
 Thr Ala₁₃₀ Ala Lys Met Gln₁₃₅ Asp Gln Thr Val Pro Gln₁₄₀ Glu Ala Asn Ser
 Gln Val Asp Asn Lys Thr₁₅₀ Thr Asn Asp Ala Asn₁₅₅ Ser Ile Ala Thr Asn₁₆₀
 Ser Glu Leu Lys Asn₁₆₅ Pro Gln Thr Leu Asp₁₇₀ Leu Pro Gln Ser Ser₁₇₅ Pro
 Gln Thr Ile Ser₁₈₀ Asn Ala Gln Gly Thr₁₈₅ Ser Lys Pro Ser Val₁₉₀ Arg Thr
 Arg Ala Val₁₉₅ Arg Ser Leu Ala Val₂₀₀ Ala Glu Pro Val₂₀₅ Asn Ala Ala
 Asp Ala₂₁₀ Lys Gly Thr Asn Val₂₁₅ Asn Gly Gln Val Thr₂₂₀ Ala Ser Asp Phe
 Lys Leu Glu Lys Thr Thr₂₃₀ Phe Asp Pro Asn Gln₂₃₅ Ser Gly Asn Thr Phe₂₄₀
 Met Ala Ala Lys Phe₂₄₅ Thr Val Thr Gly Gln₂₅₀ Val Lys Ala Gly Asp₂₅₅ Tyr
 Phe Thr Ala Lys₂₆₀ Leu Pro Asp Ser Val₂₆₅ Asn Gly Asn Gly Asp₂₇₀ Val Asp
 Tyr Ser Asn₂₇₅ Ser Asn Asn Thr Met₂₈₀ Pro Ile Ala Asp Ile₂₈₅ Lys Ser Thr
 Asn Gly₂₉₀ Asp Val Val Ala Lys₂₉₅ Ala Thr Tyr Asp Ile₃₀₀ Leu Thr Lys Thr
 Tyr Thr Phe Val Phe Thr₃₁₀ Asp Tyr Val Asn Asn₃₁₅ Lys Glu Asn Ile Asn₃₂₀
 Gly Gln Phe Ser Leu₃₂₅ Pro Leu Phe Thr Asp₃₃₀ Arg Ala Lys Ala Pro₃₃₅ Lys
 Ser Gly Thr Tyr₃₄₀ Asp Ala Asn Ile Asn₃₄₅ Ile Ala Asp Glu Met₃₅₀ Phe Asn

ES 2 642 076 T3

Asn Lys Ile Thr Tyr Asn Tyr Ser Ser Pro Ile Ala Gly Ile Asp Lys
 355 360 365
 Pro Asn Gly Ala Asn Ile Ser Ser Gln Ile Ile Gly Val Asp Thr Ala
 370 375 380
 Ser Gly Gln Asn Thr Tyr Lys Gln Thr Val Tyr Val Asn Pro Lys Gln
 385 390 395 400
 Arg Val Leu Gly Asn Thr Trp Val Tyr Ile Lys Gly Tyr Gln Asp Lys
 405 410 415
 Ile Glu Glu Ser Ser Gly Lys Val Ser Ala Thr Asp Thr Lys Leu Arg
 420 425 430
 Ile Phe Glu Val Asn Asp Thr Ser Lys Leu Ser Asp Ser Tyr Tyr Ala
 435 440 445
 Asp Pro Asn Asp Ser Asn Leu Lys Glu Val Thr Asn Glu Phe Lys Asp
 450 455 460
 Lys Ile Thr Tyr Lys Tyr Gln Asn Val Ala Ser Ile Asn Phe Gly Asp
 465 470 475 480
 Ile Thr Lys Thr Tyr Val Val Leu Val Glu Gly His Tyr Asp Asn Thr
 485 490 495
 Gly Lys Asn Leu Lys Thr Gln Val Ile Gln Glu Asn Ile Asp Pro Ala
 500 505 510
 Thr Gly Lys Asp Tyr Ser Ile Phe Gly Trp Asn Asn Glu Asn Val Val
 515 520 525
 Arg Tyr Gly Gly Gly Ser Ala Asp Gly Asp Ser Ala Val Asn
 530 535 540

<210> 41
 <211> 1626
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 41

ES 2 642 076 T3

ttgaaaaaaa	gaattgatta	tttgtcgaat	aggcagaata	agtattcgat	tagacgtttt	60
acagtaggta	ccacatcagt	aatagtaggg	gcaactatac	tatttgggat	aggcaatcat	120
caagcacaag	cttcagaaca	atcgaacgat	acaacgcaat	cttcgaaaaa	taatgcaagt	180
gcagattccg	aaaaaaacaa	tatgatagaa	acacctcaat	taaatacaac	ggctaattgat	240
acatctgata	ttagtgcaaa	cacaaacagt	gcgaatgtag	atagcacaac	aaaaccaatg	300
tctacacaaa	cgagcaatac	cactacaaca	gagccagctt	caacaaatga	aacacctcaa	360
ccgacggcaa	ttaaaaatca	agcaactgct	gcaaaaatgc	aagatcaaac	tgttcctcaa	420

--

gaagcaaatt	ctcaagtaga	taataaaaaca	acgaatgatg	cāaatagcat	agcaacaaac	480
agtgagctta	aaaatttctca	aacattagat	ttaccacaat	catcaccaca	aacgattttcc	540
aatgcgcaag	gaactagtaa	accaagtgtt	agaacgagag	ctgtacgtag	tttagctgtt	600
gctgaaccgg	tagtaaatgc	tgctgatgct	aaaggtacaa	atgtaaatga	taaagttacg	660
gcaagtaatt	tcaagttaga	aaagactaca	tttgacccta	atcaaagtgg	taacacattt	720
atggcgggcaa	attttacagt	gacagataaa	gtgaaatcag	gggattattt	tacagcgaag	780
ttaccagata	gtttaactgg	taatggagac	gtggattatt	ctaattcaaa	taatacgatg	840
ccaattgcag	acattaaaag	tacgaatggc	gatgtttag	ctaaagcaac	atatgatatc	900
ttgactaaga	cgtatacatt	tgtctttaca	gattatgtaa	ataataaaga	aaatattaac	960
ggacaatttt	cattaccttt	atttacagac	cgagcaaagg	cacctaaatc	aggaacatat	1020
gatgcgaata	ttaatattgc	ggatgaaaatg	tttaataata	aaattactta	taactatagt	1080
tcgccaattg	caggaattga	taaaccaaat	ggcgcgaaaca	tttcttctca	aattattggt	1140
gtagatacag	cttcagggtca	aaacacatac	aagcaaacag	tatttgttaa	ccctaagcaa	1200
cgagtttttag	gtaatacgtg	ggtgtatatt	aaaggctacc	aagataaaat	cgaagaaagt	1260
agcggtaaag	taagtgtctac	agatacaaaa	ctgagaatth	ttgaagtga	tgatacatct	1320
aaattatcag	atagctacta	tgcatatcca	aatgactcta	accttaaaga	agtaacagac	1380
caatttaaaa	atagaatcta	ttatgagcat	ccaaatgtag	ctagtattaa	atttggtgat	1440
attactaaaa	catatgtagt	attagtagaa	gggcattacg	acaatacagg	taagaactta	1500
aaaactcagg	ttattcaaga	aaatgttgat	cctgtaacaa	atagagacta	cagtattttc	1560
ggttggaata	atgagaatgt	tgtacgttat	ggtggtggaa	gtgctgatgg	tgattcagca	1620
gtaaat						1626

<210> 42

<211> 542

<212> PRT

<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 42

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Thr Ser Asp Ile Ser₈₅ Ala Asn Thr Asn Ser₉₀ Ala Asn Val Asp Ser₉₅ Thr
 Thr Lys Pro Met₁₀₀ Ser Thr Gln Thr Ser₁₀₅ Asn Thr Thr Thr Thr₁₁₀ Glu Pro
 Ala Ser Thr₁₁₅ Asn Glu Thr Pro Gln₁₂₀ Pro Thr Ala Ile Lys₁₂₅ Asn Gln Ala
 Thr Ala₁₃₀ Ala Lys Met Gln Asp₁₃₅ Gln Thr Val Pro Gln₁₄₀ Glu Ala Asn Ser
 Gln Val₁₄₅ Asp Asn Lys Thr₁₅₀ Thr Asn Asp Ala Asn₁₅₅ Ser Ile Ala Thr Asn₁₆₀
 Ser Glu Leu Lys Asn₁₆₅ Ser Gln Thr Leu Asp₁₇₀ Leu Pro Gln Ser Ser₁₇₅ Pro
 Gln Thr Ile Ser₁₈₀ Asn Ala Gln Gly Thr₁₈₅ Ser Lys Pro Ser Val₁₉₀ Arg Thr
 Arg Ala Val₁₉₅ Arg Ser Leu Ala Val₂₀₀ Ala Glu Pro Val Val₂₀₅ Asn Ala Ala
 Asp Ala₂₁₀ Lys Gly Thr Asn Val₂₁₅ Asn Asp Lys Val Thr₂₂₀ Ala Ser Asn Phe
 Lys₂₂₅ Leu Glu Lys Thr Thr₂₃₀ Phe Asp Pro Asn Gln₂₃₅ Ser Gly Asn Thr Phe₂₄₀
 Met Ala Ala Asn Phe₂₄₅ Thr Val Thr Asp Lys₂₅₀ Val Lys Ser Gly Asp₂₅₅ Tyr
 Phe Thr Ala Lys₂₆₀ Leu Pro Asp Ser Leu₂₆₅ Thr Gly Asn Gly Asp₂₇₀ Val Asp
 Tyr Ser Asn₂₇₅ Ser Asn Asn Thr Met₂₈₀ Pro Ile Ala Asp Ile₂₈₅ Lys Ser Thr
 Asn Gly₂₉₀ Asp Val Val Ala Lys₂₉₅ Ala Thr Tyr Asp Ile₃₀₀ Leu Thr Lys Thr
 Tyr Thr₃₀₅ Phe Val Phe Thr₃₁₀ Asp Tyr Val Asn Asn₃₁₅ Lys Glu Asn Ile Asn₃₂₀
 Gly Gln Phe Ser Leu₃₂₅ Pro Leu Phe Thr Asp₃₃₀ Arg Ala Lys Ala Pro₃₃₅ Lys
 Ser Gly Thr Tyr₃₄₀ Asp Ala Asn Ile Asn₃₄₅ Ile Ala Asp Glu Met₃₅₀ Phe Asn
 Asn Lys Ile Thr Tyr Asn Tyr Ser Ser Pro Ile Ala Gly Ile Asp Lys

ES 2 642 076 T3

355					360					365					
Pro	Asn 370	Gly	Ala	Asn	Ile	Ser 375	Ser	Gln	Ile	Ile	Gly 380	Val	Asp	Thr	Ala
Ser 385	Gly	Gln	Asn	Thr	Tyr 390	Lys	Gln	Thr	Val	Phe 395	Val	Asn	Pro	Lys	Gln 400
Arg	Val	Leu	Gly	Asn 405	Thr	Trp	Val	Tyr	Ile 410	Lys	Gly	Tyr	Gln	Asp 415	Lys
Ile	Glu	Glu	Ser 420	Ser	Gly	Lys	Val	Ser 425	Ala	Thr	Asp	Thr	Lys 430	Leu	Arg
Ile	Phe	Glu 435	Val	Asn	Asp	Thr	Ser 440	Lys	Leu	Ser	Asp	Ser 445	Tyr	Tyr	Ala
Asp	Pro 450	Asn	Asp	Ser	Asn	Leu 455	Lys	Glu	Val	Thr	Asp 460	Gln	Phe	Lys	Asn
Arg 465	Ile	Tyr	Tyr	Glu	His 470	Pro	Asn	Val	Ala	Ser 475	Ile	Lys	Phe	Gly	Asp 480
Ile	Thr	Lys	Thr	Tyr 485	Val	Val	Leu	Val	Glu 490	Gly	His	Tyr	Asp	Asn 495	Thr
Gly	Lys	Asn	Leu 500	Lys	Thr	Gln	Val	Ile 505	Gln	Glu	Asn	Val	Asp 510	Pro	Val
Thr	Asn	Arg 515	Asp	Tyr	Ser	Ile	Phe 520	Gly	Trp	Asn	Asn	Glu 525	Asn	Val	Val
Arg	Tyr 530	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala 535	Asp	Gly	Asp	Ser	Ala 540	Val	Asn		

<210> 43
<211> 1626
<212> ADN
<213> *Staphylococcus aureus*
<400> 43

ES 2 642 076 T3

```

ttgaaaaaaa gaattgatta tttgtcgaat aagcagaata agtattcgat tagacgtttt      60
acagtaggta ccacatcagt aatagtaggg gcaactatac tttttgggat aggcaatcat      120
caagcacaag cttcagaaca atcgaacgat acaacgcaat cttcgaaaaa taatgcaagt      180
gcagattccg aaaaaaacia tatgatagaa acacctcaat taaatacaac ggctaattgat      240
acatctgata ttagtgcaaa cacaacagat gcgaatgtag atagcacaac aaaaccaatg      300
tctacacaaa cgagcaatac cactacaaca gagccagctt caacaaatga aacacctcaa      360
ccgacggcaa ttaaaaatca agcaactgct gcaaaaatgc aagatcaaac tgttcctcaa      420
gaagcaaatt ctcaagtaga taataaaaaca acgaatgatg ctaatagcat agcaacaacc      480

--

agtgagctta aaaattctca aacattagat ttaccacaat cãtcaccaca aacgattttcc      540
aatgcgcaag gaactagtaa accaagtgtt agaacgagag ctgtacgtag tttagctgtt      600
gctgaaccgg tagtaaatgc tgctgatgct aaagggtacaa atgtaaatga taaagttacg      660
gcaagtaatt tcaagttaga aaagactaca tttgacccta atcaaagtgg taacacattt      720
atggcggcaa attttacagt gacagataaa gtgaaatcag gggattattt tacagcgaag      780
ttaccagata gtttaactgg taatggagac gtggattatt ctaattcaaa taatacgatg      840
ccaattgcag acattaaaag tacgaatggc gatgttgtag ctaaagcaac atatgatatc      900
ttgactaaga cgtatacatt tgtctttaca gattatgtaa ataataaaga aaatattaac      960
ggacaatttt cattaccttt atttacagac cgagcaaagg cacctaaatc aggaacatat     1020
gatgcgaata ttaatatgtc ggatgaaatg ttttaataata aaattactta taactatagt     1080
tcgccaatg caggaattga taaaccaaat ggcgcgaaca tttcttctca aattattggt     1140
gtagatacag cttcaggtca aaacacatac aagcaaacag tttttgttaa ccctaagcaa     1200
cgagttttag gtaatacgtg ggtgtatatt aaaggctacc aagataaaat cgaagaaagt     1260
agcggtaaa taagtgtctac agatacaaaa ctgagaattt ttgaagtga tgatacatct     1320
aaattatcag atagctacta tgcagatcca aatgactcta accttaaaga agtaacagac     1380
caatttaaaa atagaatcta ttatgagcat ccaaattgtag ctagtattaa atttggtgat     1440
attactaaaa catatgtagt attagtagaa gggcattacg acaatacagg taagaactta     1500
aaaactcagg ttattcaaga aaatgttgat cctgtaacaa atagagacta cagtattttc     1560
ggttggaata atgagaatgt tgtacgttat ggtggtggaa gtgctgatgg tgattcagca     1620
gtaaat                                           1626

```

<210> 44
 <211> 542
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 44

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

<210> 45
 <211> 1626
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 45

ES 2 642 076 T3

ttgaaaaaaa	gaattgatta	tttgtcgaat	aagcagaata	agtattcgat	tagacgtttt	60
acagtaggta	ccacatcagt	aatagtaggg	gcaactatac	tatttgggat	aggcaatcat	120
caagcacaag	cttcagaaca	atcgaacgat	acaacgcaat	cttcgaaaaa	taatgcaagt	180
gcagattccg	aaaaaaacaa	tatgatagaa	acacctcaat	taaatacaac	ggctaattgat	240
acatctgata	ttagtgcaaa	cacaaacagt	gcgaatgtag	atagcacagc	aaaaccaatg	300
tctacacaaa	cgagcaatac	cactacaaca	gagccagctt	caacaaatga	aacacctcaa	360
ccgacggcaa	ttaaagatca	agcaactgct	gcaaaaatgc	aagatcaaac	tgttcctcaa	420
gaagcaaatt	ctcaagtaga	taataaaaaca	acgaatgatg	ctaatagcac	agcgacaaac	480
tgtgagctta	aaaatcctca	aacattagat	ttaccacaat	catcaccaca	aacaatttcc	540

--

aatgcgcaag	gaactagtaa	accaagtgtt	agaacgagag	cgtacgtag	tcttgcagtt	600
gctgaacctg	tagtaaatgc	tgctgatgct	aaaggtacaa	atgtaaatga	taaagttacg	660
gcaaaagatt	ttcaattaga	aaagaccaca	tttgacccta	accaaagtgg	taatactttt	720
atggcggcaa	actttacagt	gactggacaa	gtgaaatcag	gggattatct	tacagcgaag	780
ttaccagata	gtgtaactgg	taatggagac	gtggattact	ctaattcgaa	taatacgatg	840
ccaattgcag	atattaaaag	tacgaatggc	gatgtttag	ctaaagcaac	atatgatatc	900
ttgactaaga	cgtatacatt	tgtctttaca	gattatgtaa	ataataaaga	aaatattaac	960
ggacaatttt	cattaccttt	atttacagac	cgagcaaagg	cacctaaatc	aggaacatat	1020
gatgcgaata	ttaatattgc	ggatgaaatg	tttaataata	aaattactta	taactatagt	1080
tcgccaattg	caggaattga	taaaccaaat	ggcgcgaaca	tttcttctca	aattattggg	1140
gtagatacag	cttcagggtca	aaacacatac	aagcaaacag	tatttgtaa	ccctaagcaa	1200
cgagttttag	gtaatacgtg	gggtgtatatt	aaagggtacc	aagataaaat	cgaagaaagt	1260
agcggtaaag	taagtgtctac	agatacaaaa	ctgagaatct	ttgaagtga	tgatacatct	1320
aaattatcag	atagctacta	tgcggaacca	aatgactcta	accttaaaga	agtaacgaat	1380
gagtttaagg	ataaaatcac	ttataaatac	caaatgtag	caagtattaa	ttttggcgat	1440
attactaaaa	cgtatgttgt	attagtggaa	ggtcactatg	ataatactgg	taaaaacttg	1500
aaaacacagg	ttattcaaga	aaatattgac	ccagcgacag	gtaaagacta	cagtattttc	1560
ggttggaata	atgagaatgt	tgtacgttat	gggtgtggaa	gtgctgatgg	tgattcagca	1620
gtaaat						1626

<210> 46

<211> 542

<212> PRT

<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 46

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Ala Lys Pro Met₁₀₀ Ser Thr Gln Thr Ser₁₀₅ Asn Thr Thr Thr Thr₁₁₀ Glu Pro

Ala Ser Thr₁₁₅ Asn Glu Thr Pro Gln₁₂₀ Pro Thr Ala Ile Lys₁₂₅ Asp Gln Ala

Thr Ala₁₃₀ Ala Lys Met Gln Asp₁₃₅ Gln Thr Val Pro Gln₁₄₀ Glu Ala Asn Ser

Gln Val Asp Asn Lys Thr₁₅₀ Thr Asn Asp Ala Asn₁₅₅ Ser Ile Ala Thr Asn₁₆₀

Cys Glu Leu Lys Asn₁₆₅ Pro Gln Thr Leu Asp₁₇₀ Leu Pro Gln Ser Ser₁₇₅ Pro

Gln Thr Ile Ser₁₈₀ Asn Ala Gln Gly Thr₁₈₅ Ser Lys Pro Ser Val₁₉₀ Arg Thr

Arg Ala Val₁₉₅ Arg Ser Leu Ala Val₂₀₀ Ala Glu Pro Val Val₂₀₅ Asn Ala Ala

Asp Ala₂₁₀ Lys Gly Thr Asn Val₂₁₅ Asn Asp Lys Val Thr₂₂₀ Ala Lys Asp Phe

Gln Leu Glu Lys Thr Thr₂₃₀ Phe Asp Pro Asn Gln₂₃₅ Ser Gly Asn Thr Phe₂₄₀

Met Ala Ala Asn Phe₂₄₅ Thr Val Thr Gly Gln₂₅₀ Val Lys Ser Gly Asp₂₅₅ Tyr

Phe Thr Ala Lys₂₆₀ Leu Pro Asp Ser Val₂₆₅ Thr Gly Asn Gly Asp₂₇₀ Val Asp

Tyr Ser Asn₂₇₅ Ser Asn Asn Thr Met₂₈₀ Pro Ile Ala Asp Ile₂₈₅ Lys Ser Thr

Asn Gly₂₉₀ Asp Val Val Ala Lys₂₉₅ Ala Thr Tyr Asp Ile₃₀₀ Leu Thr Lys Thr

Tyr Thr Phe Val Phe Thr₃₁₀ Asp Tyr Val Asn Asn₃₁₅ Lys Glu Asn Ile Asn₃₂₀

Gly Gln Phe Ser Leu₃₂₅ Pro Leu Phe Thr Asp₃₃₀ Arg Ala Lys Ala Pro₃₃₅ Lys

Ser Gly Thr Tyr₃₄₀ Asp Ala Asn Ile Asn₃₄₅ Ile Ala Asp Glu Met₃₅₀ Phe Asn

Asn Lys Ile₃₅₅ Thr Tyr Asn Tyr Ser₃₆₀ Ser Pro Ile Ala Gly₃₆₅ Ile Asp Lys

Pro Asn Gly Ala Asn Ile Ser Ser Gln Ile Ile Gly Val Asp Thr Ala

ES 2 642 076 T3

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

<210> 47
<211> 1626
<212> ADN
<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 47

ES 2 642 076 T3

ttgaaaaaaa	gaattgatta	tttgtcgaat	aagcagaata	agtattcgat	tagacgtttt	60
acagtaggta	ccacatcagt	aatagtaggg	gcaactatac	tatttgggat	aggcaatcat	120
caagcacaag	cttcagaaca	atcgaacgat	acaacgcaat	cttcgaaaaa	taatgcaagt	180
gcagattccg	aaaaaaacaa	tacgatagaa	acacctcaat	taaatacaac	ggctaattgat	240
acatctgata	ttagtgcaaa	cacaaacagt	gcgaatgtag	atagcacagc	aaaaccaatg	300
tctacacaaa	cgagcaatac	cactacaaca	gagccagctt	caacaaatga	aacacctcaa	360
ccgacggcaa	ttaaagatca	agcaactgct	gcaaaaatgc	aagatcaaac	tgttcctcaa	420
gaagcaaatt	ctcaagtaga	taataaaaca	acgaatgatg	ctaatagcac	agcgacaaac	480
agcgagctta	aaaatcctca	gacattagat	ttaccacaat	catcaccaca	aacgattttcc	540
aatgcgcaag	gaactagtga	accaagtgtt	agaacgagag	ctgtacgtag	tcttgcagtt	600
gctgaacctg	tagtaaatgc	tgctgatgct	aaaggtacaa	aŕgtaaatga	taaagttacg	660
gcaagtgatt	tcaagttaga	aaagactaca	tttgacccta	accaaagtgg	taacacattt	720
atggcggcaa	attttaaagt	ggcagggaaa	gtgaaatcag	gggattattt	tacagcgaag	780
ttaccagata	gtgtaactgg	taatggagac	gtggattact	ctaattcaaa	taatacgatg	840
ccaattgcag	atatagtga	tgataaaaaa	gaagttgtag	ctaaagcaac	atatgatatc	900
ttgactaaga	cgtatacatt	tgtctttaca	gattatgtaa	atgataaaga	aaatattaac	960
ggacaatttt	cattaccttt	atttacagac	cgagcaaagg	cacctaaatc	aggaacatat	1020
gatgcaaata	ttaatattgc	ggatgaaatg	tttaacaatc	aaattactta	taactatagt	1080
tcaccaattg	caggaattga	taagccaaat	ggcgcgaaca	tttcttctca	aattattggg	1140
gtagatacag	cttcagggtca	aaacacatac	aagcaaacgg	tatttgttaa	ccctaagcaa	1200
cgagtttttag	gtaatacgtg	ggtgtatatt	aaagggttacc	aagataaaaat	cgaagaaagt	1260
agcggtaaag	taagtgtctac	agatacaaaa	ctgagaattt	ttgaagtga	tgatacatct	1320
aaattatcag	atagctacta	tgcagaccca	aatgactcta	accttaaaga	agtaactaat	1380
gagtttaagg	ataaaatcac	ttataaatac	caaaacgtag	caagtattaa	ttttggtgat	1440
ataaataaaa	cgtatgtcgt	tttagtcgaa	ggtcattatg	ataatactgg	taaaaacttg	1500
aaaacacagg	ttattcaaga	aaatattgac	ccagcgacag	gtaaagatta	cagtatttttc	1560
ggttggaata	atgagaatgt	tgtacgttat	ggaggcgga	gtgctgatgg	tgattcagca	1620
gtaaat						1626

<210> 48

<211> 542

<212> PRT

<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 48

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Ala Ser Thr Asn Glu Thr Pro Gln Pro Thr Ala Ile Lys Asp Gln Ala
115 120 125

Thr Ala Ala Lys Met Gln Asp Gln Thr Val Pro Gln Glu Ala Asn Ser
130 135 140

Gln Val Asp Asn Lys Thr Thr Asn Asp Ala Asn Ser Ile Ala Thr Asn
145 150 155 160

Ser Glu Leu Lys Asn Pro Gln Thr Leu Asp Leu Pro Gln Ser Ser Pro
165 170 175

Gln Thr Ile Ser Asn Ala Gln Gly Thr Ser Glu Pro Ser Val Arg Thr
180 185 190

Arg Ala Val Arg Ser Leu Ala Val Ala Glu Pro Val Val Asn Ala Ala
195 200 205

Asp Ala Lys Gly Thr Asn Val Asn Asp Lys Val Thr Ala Ser Asp Phe
210 215 220

Lys Leu Glu Lys Thr Thr Phe Asp Pro Asn Gln Ser Gly Asn Thr Phe
225 230 235 240

Met Ala Ala Asn Phe Lys Val Ala Gly Lys Val Lys Ser Gly Asp Tyr
245 250 255

Phe Thr Ala Lys Leu Pro Asp Ser Val Thr Gly Asn Gly Asp Val Asp
260 265 270

Tyr Ser Asn Ser Asn Asn Thr Met Pro Ile Ala Asp Ile Val Asn Asp
275 280 285

Lys Lys Glu Val Val Ala Lys Ala Thr Tyr Asp Ile Leu Thr Lys Thr
290 295 300

Tyr Thr Phe Val Phe Thr Asp Tyr Val Asn Asp Lys Glu Asn Ile Asn
305 310 315 320

Gly Gln Phe Ser Leu Pro Leu Phe Thr Asp Arg Ala Lys Ala Pro Lys
325 330 335

Ser Gly Thr Tyr Asp Ala Asn Ile Asn Ile Ala Asp Glu Met Phe Asn
340 345 350

Asn Gln Ile Thr Tyr Asn Tyr Ser Ser Pro Ile Ala Gly Ile Asp Lys
355 360 365

Pro Asn Gly Ala Asn Ile Ser Ser Gln Ile Ile Gly Val Asp Thr Ala
370 375 380

ES 2 642 076 T3

Ser Gly Gln Asn Thr Tyr Lys Gln Thr Val Phe Val Asn Pro Lys Gln
385 390 395 400

Arg Val Leu Gly Asn Thr Trp Val Tyr Ile Lys Gly Tyr Gln Asp Lys
405 410 415

Ile Glu Glu Ser Ser Gly Lys Val Ser Ala Thr Asp Thr Lys Leu Arg
420 425 430

Ile Phe Glu Val Asn Asp Thr Ser Lys Leu Ser Asp Ser Tyr Tyr Ala
435 440 445

Asp Pro Asn Asp Ser Asn Leu Lys Glu Val Thr Asn Glu Phe Lys Asp
450 455 460

Lys Ile Thr Tyr Lys Tyr Gln Asn Val Ala Ser Ile Asn Phe Gly Asp
465 470 475 480

Ile Asn Lys Thr Tyr Val Val Leu Val Glu Gly His Tyr Asp Asn Thr
485 490 495

Gly Lys Asn Leu Lys Thr Gln Val Ile Gln Glu Asn Ile Asp Pro Ala
500 505 510

Thr Gly Lys Asp Tyr Ser Ile Phe Gly Trp Asn Asn Glu Asn Val Val
515 520 525

Arg Tyr Gly Gly Gly Ser Ala Asp Gly Asp Ser Ala Val Asn
530 535 540

<210> 49
<211> 1626
<212> ADN
<213> *Staphylococcus aureus*
<400> 49

ES 2 642 076 T3

ttgaaaaaaa	gaattgatta	tttgtcgaat	aagcagaata	agtattcgat	tagacgtttt	60
acagtaggta	ccacatcagt	aatagtaggg	gcaactatac	tatttgggat	aggcaatcat	120
caagcacaag	cttcagaaca	atcgaacgat	acaacgcaat	cttcgaaaaa	taatgcaagt	180
gcagattccg	aaaaaaacaa	tatgatagaa	acacctcaat	taaatacaac	ggctaattgat	240
acatctgata	ttagtgcaaa	cacaaacagt	gcgaatgtag	atagcacagc	aaaaccaatg	300
tctacacaaa	cgagcaatac	cactacaaca	gagccagctt	caacaaatga	aacacctcaa	360
ccgacggcaa	ttaaagatca	agcaactgct	gcaaaaatgc	aagatcaaac	tgttcctcaa	420
gaagcaaatt	ctcaagtaga	taataaaaaca	acgaatgatg	ctaatagcac	agcgacaaac	480
agtgaagctta	aaaatcctca	aacatttagat	ttaccacaat	catcaccaca	aacgattttcc	540
aatgacgcaa	gaactagtaa	accaagtgtt	agaaccagag	ctgtacgtag	tttagctgtt	600
gctgaaccgg	tagtaaatgc	tgctgatgct	aaaggtacaa	atgtaaatga	taaagttacg	660
-						
gcaagtaatc	tacagttgca	aaagactacg	tttgacccta	aãcaaagtgg	taacacattt	720
atggcggcaa	attttacagt	gacagataaa	gtgaaatcag	gagattattt	tacagcgaag	780
ttaccagata	gtttaactgg	taatggagac	gtggattact	ctaattcaaa	taatacgatg	840
ccaattgcag	atattaaaag	tacgaatggc	gatgtttag	ctaaagcaac	atatgatatc	900
ttgactaaga	cgtatacatt	tgtctttaca	gattatgtaa	atgataaaga	aaatattaac	960
ggacaatttt	cattaccttt	atttacagac	cgagcaaagg	cacctaaatc	aggaacatac	1020
gatgcaaata	ttaattattgc	ggatgaaatg	tttaataata	aaattactta	taactatagt	1080
tcgccaattg	caggaattga	taagccaaat	ggcgcgaaca	tttcttctca	gattattggt	1140
gtagatacag	cttcagggtca	aaacacatac	aagcaaacgg	tatttggttaa	ccctaagcaa	1200
cgagtttttag	gtaatacgtg	ggtgtatatt	aaaggctacc	aagataaaat	cgaagaaagt	1260
agcggtaaaag	taagtgtctaa	agatacaaaa	ctgagaattt	ttgaagtga	tgatacatct	1320
aaattatcag	atagctacta	tgcagaccca	aatgattcga	atcttaaaga	agtaacagac	1380
caatttaaaa	atagaatcta	ttatgagcat	ccaaatgtag	ctagtattaa	ttttggcgat	1440
attactaaaa	cgatatgttg	attagtggaa	ggtcactatg	ataatactgg	taaaaacttg	1500
aaaacacagg	ttattcaaga	aaatattgac	ccagcgacag	gtaaagacta	cagtattttc	1560
ggttggaata	atgagaatgt	tgtacgttat	ggtggtggaa	gtgctgatgg	tgattcagca	1620
gtaaat						1626

<210> 50
 <211> 542
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*

 <400> 50

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Ala Ser Thr Asn Glu Thr Pro Gln Pro Thr Ala Ile Lys Asp Gln Ala
115 120 125

Thr Ala Ala Lys Met Gln Asp Gln Thr Val Pro Gln Glu Ala Asn Ser
130 135 140

Gln Val Asp Asn Lys Thr Thr Asn Asp Ala Asn Ser Ile Ala Thr Asn
145 150 155 160

Ser Glu Leu Lys Asn Pro Gln Thr Leu Asp Leu Pro Gln Ser Ser Pro
165 170 175

Gln Thr Ile Ser Asn Ala Gln Arg Thr Ser Lys Pro Ser Val Arg Thr
180 185 190

Arg Ala Val Arg Ser Leu Ala Val Ala Glu Pro Val Val Asn Ala Ala
195 200 205

Asp Ala Lys Gly Thr Asn Val Asn Asp Lys Val Thr Ala Ser Asn Leu
210 215 220

Gln Leu Gln Lys Thr Thr Phe Asp Pro Asn Gln Ser Gly Asn Thr Phe
225 230 235 240

Met Ala Ala Asn Phe Thr Val Thr Asp Lys Val Lys Ser Gly Asp Tyr
245 250 255

Phe Thr Ala Lys Leu Pro Asp Ser Leu Thr Gly Asn Gly Asp Val Asp
260 265 270

Tyr Ser Asn Ser Asn Asn Thr Met Pro Ile Ala Asp Ile Lys Ser Thr
275 280 285

Asn Gly Asp Val Val Ala Lys Ala Thr Tyr Asp Ile Leu Thr Lys Thr
290 295 300

Tyr Thr Phe Val Phe Thr Asp Tyr Val Asn Asp Lys Glu Asn Ile Asn
305 310 315 320

Gly Gln Phe Ser Leu Pro Leu Phe Thr Asp Arg Ala Lys Ala Pro Lys
325 330 335

Ser Gly Thr Tyr Asp Ala Asn Ile Asn Ile Ala Asp Glu Met Phe Asn
340 345 350

Asn Lys Ile Thr Tyr Asn Tyr Ser Ser Pro Ile Ala Gly Ile Asp Lys
355 360 365

Pro Asn Gly Ala Asn Ile Ser Ser Gln Ile Ile Gly Val Asp Thr Ala
370 375 380

Ser Gly Gln Asn Thr Tyr Lys Gln Thr Val Phe Val Asn Pro Lys Gln

ES 2 642 076 T3

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

<210> 51
<211> 1626
<212> ADN
<213> *Staphylococcus aureus*
<400> 51

ES 2 642 076 T3

ttgaaaaaaa	gaattgatta	tttgtcgaat	aagcagaata	agtattcgat	tagacgtttt	60
acagtaggta	ccacatcagt	aatagtaggg	gcaactatac	tattttgggat	aggcaatcat	120
caagcacaag	cttcagaaca	atcgaacgat	acaacgcaat	cttcgaaaaa	taatgcaagt	180
gcagattccg	aaaaaaacaa	tatgatagaa	acacctcaat	taaatacaac	ggctaattgat	240
acatctgata	ttagtgcaaa	cacaaacagt	gcgaatgtag	atagcacagc	aaaaccaatg	300
tctacacaaa	cgagcaatac	cactacaaca	gagccagctt	caacaaatga	aacacctcaa	360
ccgacggcaa	ttaaagatca	agcaactgct	gcaaaaatgc	aagatcaaac	tgttcctcaa	420
gaagcaaatt	ctcaagtaga	taataaaaca	acgaatgatg	ctaataacat	agcaacaaac	480
agtgggctta	aaaatcctca	aacattagat	ttaccacaat	catcaccaca	aacgatttcc	540
aatgcgcaag	gaactagtaa	accaagtgtt	agaacgagag	ctgtacgtag	tcttgacgtt	600
gctgaacctg	tagtaaatgc	tgctgatgct	aaagggtacaa	atgtaaatga	taaagttacg	660
gcaagtgatt	tcaagttaga	aaagactaca	ttcgacccta	accaaagtgg	taacacattt	720
--						
atggcggcaa	attttacagt	gacagataaa	gtgaaatcag	gggattattt	tacagcgaag	780
ttaccagata	gtttaactgg	taatggagac	gtggattact	ctaattcaaa	taatacgatg	840
ccaattgcag	acattaaaag	tacgaatggt	gatgtttag	cgacagcgac	ttataatatc	900
ttgactaaga	cgtatacatt	tgtctttaca	gattatgtaa	atgataaaga	aaatattaac	960
ggacaatfff	cattaccttt	atttacagac	cgagcaaagg	cacctaaatc	aggaacatat	1020
gatgcaaata	ttaatattgc	ggatgaaatg	tttaataata	aaattactta	taactatagt	1080
tcgccaattg	caggaattga	taagccaaat	ggcgcgcaaca	tttcttctca	aattattgggt	1140
gtagatacag	cttcaggcca	aaacacatac	aagcaaacgg	tatttggttaa	ccctaagcaa	1200
cgagttttag	gtaatacgtg	ggtgtatatt	aaaggctacc	aagataaaat	cgaagaaagt	1260
agcggtaaag	taagtgtctac	agatacaaaa	ctgagaatft	ttgaagtga	tgatacatct	1320
aaattatcag	atagctacta	tgcggaccca	aatgactcta	atcttaaaga	agtaacgaat	1380
gagtttaagg	ataaaatcac	ttataaatac	caaaatgtag	caagtattaa	ttttggcgat	1440
attactaaaa	cgtatgttgt	attagtggaa	ggtcactatg	ataaacttgg	taaaaacttg	1500
aaaacacagg	ttattcaaga	aaatattgac	ccagcgacag	gtaaagatta	cagtattttc	1560
ggttggaata	atgagaatgt	tgtacgttat	ggaggcggaa	gtgctgatgg	tgattcagca	1620
gtaaat						1626

<210> 52
 <211> 542
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 52

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Arg Val Leu Gly Asn Thr Trp Val Tyr Ile Lys Gly Tyr Gln Asp Lys
405 410 415

Ile Glu Glu Ser Ser Gly Lys Val Ser Ala Thr Asp Thr Lys Leu Arg
420 425 430

Ile Phe Glu Val Asn Asp Thr Ser Lys Leu Ser Asp Ser Tyr Tyr Ala
435 440 445

Asp Pro Asn Asp Ser Asn Leu Lys Glu Val Thr Asn Glu Phe Lys Asp
450 455 460

Lys Ile Thr Tyr Lys Tyr Gln Asn Val Ala Ser Ile Asn Phe Gly Asp
465 470 475 480

Ile Thr Lys Thr Tyr Val Val Leu Val Glu Gly His Tyr Asp Asn Thr
485 490 495

Gly Lys Asn Leu Lys Thr Gln Val Ile Gln Glu Asn Ile Asp Pro Ala
500 505 510

Thr Gly Lys Asp Tyr Ser Ile Phe Gly Trp Asn Asn Glu Asn Val Val
515 520 525

Arg Tyr Gly Gly Gly Ser Ala Asp Gly Asp Ser Ala Val Asn
530 535 540

<210> 53
<211> 1626
<212> ADN
<213> *Staphylococcus aureus*
<400> 53

ES 2 642 076 T3

ttgaaaaaaa	gaattgatta	tttgtcgaat	aagcagaata	agtattcgat	tagacgtttt	60
acagtaggta	ccacatcagt	aatagtaggg	gcaactatac	tatttgggat	aggcaatcat	120
caagcacaag	cttcagaaca	atcgaacgat	acaacgcaat	cttcgaaaaa	taatgcaagt	180
gcagattccg	aaaaaaacaa	tatgatagaa	acacctcaat	taaatacaac	ggctaattgat	240
acatctgata	ttagtgcaaa	cacaaacagt	gcgaatgtag	atagcacagc	aaaaccaatg	300
tctacacaaa	cgagcaatac	cactacaaca	gagccagctt	caacaaatga	aacacctcaa	360
ccgacggcaa	ttaaagatca	agcaactgct	gcaaaaatgc	aagatcaaac	tgttcctcaa	420
gaagcaaatt	ctcaagtaga	taataaaaca	acgaatgatg	ctaataacat	agcaacaaac	480
agtgagctta	aaaatcctca	aacattagat	ttaccacaat	catcaccaca	aacgatttcc	540
aatgcgcaag	gaactagtaa	accaagtgtt	agaacgagag	ctgtacgtag	tcttgcagtt	600
gctgaacctg	tagtaaatgc	tgctgatgct	aaagggtacaa	atgtaaata	ttaaagttacg	660
gcaagtgatt	tcaagttaga	aaagactaca	ttcgacccta	accaaagtgg	taacacattt	720
atggcggaag	attttacagt	gacagataaa	gtgaaatcag	gggattattt	tacagcgaag	780

--

ttaccagata	gtttaactgg	taatggagac	gtggattact	ctaattcaaa	taatacgtatg	840
ccaattgcag	acattaaaag	tacgaatggg	gatgtttag	cgacagcgac	ttataaatatc	900
ttgactaaga	cgtatacatt	tgtctttaca	gattatgtaa	atgataaaga	aaatattaac	960
ggacaatttt	cattaccttt	atttacagac	cgagcaaagg	cacctaaatc	aggaacatat	1020
gatgcaaata	ttaatatgtc	ggatgaaatg	tttaataata	aaattactta	taactatagt	1080
tcgccaattg	caggaattga	taagccaaat	ggcgcggaaca	tttcttctca	aattattgggt	1140
gtagatacag	cttcaggcca	aaacacatac	aagcaaacgg	tatttggttaa	ccctaagcaa	1200
cgagttttag	gtaatacgtg	ggtgtatatt	aaaggctacc	aagataaaat	cgaagaaagt	1260
agcggtaaag	taagtgtctac	agatacaaaa	ctgagaattt	ttgaagtga	tgatacatct	1320
aaattatcag	atagctacta	tgcggaacca	aatgactcta	atcttaaaga	agtaacgaat	1380
gagtttaagg	ataaaatcac	ttataaatac	caaaatgtag	caagtattaa	ttttggcgat	1440
attactaaaa	cgtatgttgt	attagtggaa	ggtcactatg	ataatactgg	taaaaacttg	1500
aaaacacagg	ttattcaaga	aaatattgac	ccagcgacag	gtaaagatta	cagtattttc	1560
ggttggaata	atgagaatgt	tgtacgttat	ggaggcgga	gtgctgatgg	tgattcagca	1620
gtaaat						1626

<210> 54
 <211> 542
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 54

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

<210> 55
<211> 1626
<212> ADN
<213> *Staphylococcus aureus*
<400> 55

ES 2 642 076 T3

```

ttgaaaaaaa gaattgatta tttgtcgaat aagcagaata agtattcgat tagacgtttt      60
acagtaggta ccacatcagt aatagtaggg gcaactatac tttttgggat aggcaatcat      120
caagcacaag cttcagaaca atcgaacgat acaacgcaat cttcgaaaaa taatgcaagt      180
gcagattccg aaaaaaaca tatgatagaa acacctcaat taaatacaac ggctaattgat      240
acatctgata ttagtgcaaa cacaacacagt gcgaatgtag atagcacagc aaaaccaatg      300
tctacacaaa cgagcaatac cactacaaca gagccagctt caacaaatga aacacctcaa      360
ccgacggcaa ttaaagatca agcaactgct gcaaaaatgc aagatcaaac tgttcctcaa      420
gaagcaaatt ctcaagtaga taataaaaaca acgaatgatg ctaatagcat agcgacaaac      480
agtgagctta aaaaatcctca aacattagat ttaccacaat catcaccaca aacaatttcc      540
aatgcgcaag gaactagtaa accaagtgtt agaacgagag ctgtacgtag tcttgagtt      600
gctgaacctg tagtaaatgc tgctgatgct aaaggtacaa atgtaaatga taaagttacg      660
gcaaaagatt ttcaattaga aaagaccaca tttgacccta accaaagtgg taatactttt      720
atggcggcaa actttacagt gactggacaa gtgaaatcag gggattattht tacagcgaag      780
ttaccagata gtgtaactgg taatggagac gtggattact ctaattcgaa taatacgatg      840

--

ccaattgcag atattaaaag tacgaatggc gatgttgtag ctaaagcaac atatgatatc      900
ttgactaaga cgtatacatt tgtctttaca gattatgtaa ataataaaga aaatattaac      960
ggacaattht cattaccttt atttacagac cgagcaaagg cacctaaatc aggaacatat      1020
gatgcgaata ttaatatthc ggatgaaatg tttataataa aaattactta taactatagt      1080
tcgccaattg caggaattga taaaccaaht ggcgcgaaaca tttctttctca aattattggt      1140
gtagatacag cttcaggtca aaacacatac aagcaaacag tatttgthaa ccctaagcaa      1200
cgagththtag gtaatacgtg ggtgtatatt aaaggttacc aagataaaat cgaagaaagt      1260
agcggtaaaag taagtgttac agatacaaaa ctgagaattht ttgaagtga tgaatactct      1320
aaattatcag atagctacta tgcggacca aatgactcta accttaaaaga agtaacgaat      1380
gagthtaagg ataaaatcac ttataaatac caaaatgtag caagtattaa ttttgcgat      1440
attactaaaa cgtatgttht attagtggaa ggtcactatg ataatactgg taaaaacttg      1500
aaaacacagg ttattcaaga aaatattgac ccagcgacag gtaaagacta cagtattht      1560
ggttggaata atgagaatgt tgtacgttat ggtggtggaa gtgctgatgg tgattcagca      1620
gtaaat                                         1626

```

<210> 56
 <211> 542
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*

 <400> 56

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Ile Glu Glu Ser Ser Gly Lys Val Ser Ala Thr Asp Thr Lys Leu Arg
420 425 430

Ile Phe Glu Val Asn Asp Thr Ser Lys Leu Ser Asp Ser Tyr Tyr Ala
435 440 445

Asp Pro Asn Asp Ser Asn Leu Lys Glu Val Thr Asn Glu Phe Lys Asp
450 455 460

Lys Ile Thr Tyr Lys Tyr Gln Asn Val Ala Ser Ile Asn Phe Gly Asp
465 470 475 480

Ile Thr Lys Thr Tyr Val Val Leu Val Glu Gly His Tyr Asp Asn Thr
485 490 495

Gly Lys Asn Leu Lys Thr Gln Val Ile Gln Glu Asn Ile Asp Pro Ala
500 505 510

Thr Gly Lys Asp Tyr Ser Ile Phe Gly Trp Asn Asn Glu Asn Val Val
515 520 525

Arg Tyr Gly Gly Gly Ser Ala Asp Gly Asp Ser Ala Val Asn
530 535 540

<210> 57

<211> 1626

<212> ADN

<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 57

ES 2 642 076 T3

ttgaaaaaaa	gaattgatta	tttgtcgaat	aagcagaata	agtattcgat	tagacgtttt	60
acagtaggta	ccacatcagt	aatagtaggg	gcaactatac	tattttgggat	aggcaatcat	120
caagcacaag	cttcagaaca	atcgaacgat	acaacgcaat	cttcgaaaaa	taatgcaagt	180
gcagattccg	aaaaaaacaa	tacgatagaa	acacctcaat	taaatacaac	ggctaattgat	240
acatctgata	ttagtgcaaa	cacaaacagt	gcgaatgtag	atagcacagc	aaaaacaatg	300
tctacacaaa	cgagcaatac	cactacaaca	gagccagctt	caacaaatga	aacacctcaa	360
ccgacggcaa	ttaaagatca	agcaactgct	gcaaaaatgc	aagatcaaac	tgttcctcaa	420
gaagcaaatt	ctcaagtaga	taataaaaca	acgaatgatg	ctaataacat	agcaacaaac	480
agtgagctta	aaaatcctca	aacattagat	ttaccacaat	catcaccaca	aacgattttcc	540
aatgcgcaag	gaactagtaa	accaagtgtt	agaacgagag	ctgtacgtag	tcttgagttt	600
gctgaacctg	tagtaaatgc	tgctgatgct	aaagggtacaa	atgtaaatga	taaagttacg	660
gcaagtgatc	tcaagttaga	aaagactgca	tttgacccta	accaaagtgg	taacacattt	720
atggcggcaa	attttaaaagt	gactggacaa	gtgaaatcag	gggattattt	tacagcgaag	780
ttaccagata	gtgtaactgg	taatggagac	gtggattact	ctaattcaaa	taatacgaatg	840
ccaattgcag	acattaaaag	tacgaatggc	gatgtttag	ctaaagcaac	atatgatatc	900
ttgactaaga	cgtatacatt	tgtctttaca	gattatgtaa	aŕgataaaga	aaatattaac	960
ggacaatttt	cattaccttt	atttacagac	cgagcaaagg	cacctaaatc	aggaacatat	1020
gatgcaaata	ttaatattgc	ggatgaaatg	tttgataata	aaattactta	taactatagt	1080
tcgccaatg	caggaattga	taagccaaat	ggcgcgaaca	tttcttctca	aattattgggt	1140
gtagatacag	cttcagggtca	aaacacatac	aagcaaacgg	tatttggttaa	ccctaagcaa	1200
cgagtttttag	gtaatacgtg	ggtgtatatt	aaagggttacc	aagataaaat	cgaagaaagt	1260
agcggtaaaag	taagtgtctac	agatacaaaa	ctgagaattt	ttgaagtga	tgatacatct	1320
aaattatcag	atagctacta	tgcagaccca	aatgactcta	accttaaaga	agtgactgggt	1380
gagtttaaag	ataaaatttc	atacaaatac	gataacgtag	caagtattaa	ttttgggtgat	1440
ataaataaaa	cgtatgttgt	attagtggaa	ggctactatg	ataatactgg	taaaaacttg	1500
aaaacacagg	ttattcaaga	aaatattgac	tcagcgacag	gtaaagacta	cagtattttc	1560
ggttggaata	atgagaatgt	tgtacgttat	ggaggcggaa	gtgctgatgg	tgattcagca	1620
gtaaat						1626

<210> 58

<211> 542

<212> PRT

<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 58

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

420				425				430							
Ile	Phe	Glu 435	Val	Asn	Asp	Thr	Ser 440	Lys	Leu	Ser	Asp	Ser 445	Tyr	Tyr	Ala
Asp	Pro 450	Asn	Asp	Ser	Asn	Leu 455	Lys	Glu	Val	Thr	Gly 460	Glu	Phe	Lys	Asp
Lys 465	Ile	Ser	Tyr	Lys	Tyr 470	Asp	Asn	Val	Ala	Ser 475	Ile	Asn	Phe	Gly	Asp 480
Ile	Asn	Lys	Thr	Tyr 485	Val	Val	Leu	Val	Glu 490	Gly	His	Tyr	Asp	Asn 495	Thr
Gly	Lys	Asn	Leu 500	Lys	Thr	Gln	Val	Ile 505	Gln	Glu	Asn	Ile	Asp 510	Ser	Ala
Thr	Gly	Lys 515	Asp	Tyr	Ser	Ile	Phe 520	Gly	Trp	Asn	Asn	Glu 525	Asn	Val	Val
Arg	Tyr 530	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala 535	Asp	Gly	Asp	Ser	Ala 540	Val	Asn		

<210> 59
<211> 1626
<212> ADN
<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 59

ES 2 642 076 T3

ttgaaaaaaa	gaattgatta	tttgtcgaat	aagcagaata	agtattcgat	tagacgtttt	60
acagtaggta	ccacatcagt	aatagtaggg	gcaactatac	tatttgggat	aggcaatcat	120
caagcacaag	cttcagaaca	atcgaacgat	acaacgcaat	cttcgaaaaa	taatgcaagt	180
gcagattccg	aaaaaaacaa	tatgatagaa	acacctcaat	taaatacaac	ggctaattgat	240
acatctgata	ttagtgcaaa	cacaaacagt	gcgaatgtag	atagcacaac	aaaaccaatg	300
tctacacaaa	cgagcaatac	cactacaaca	gagccagctt	caacaaatga	aacacctcaa	360
ccgacggcaa	ttaaaaaatca	agcaactgct	gcaaaaatgc	aagatcaaac	tgttcctcaa	420
gaagcaaatt	ctcaagtaga	taataaaaaca	acgaatgatg	ctaatagcac	agcaacaaac	480
agtgaagctt	aaaatttctca	aacatttagat	ttaccacaat	catcaccaca	aacgattttcc	540
aatgcgcaag	gaactagtaa	accaagtgtt	agaacgagag	ctgtacgtag	tttagctggt	600
gctgaaccgg	tagtaaatgc	tgctgatgct	aaagatacaa	atgtaaataa	ttaaagttacg	660
gcaagtaatt	tcaagttaga	aaagactaca	tttgacccta	atcaaagtgg	taacacattt	720
atggcggcaa	atttttacagt	gacagataaa	gtgaaatcag	gggattattt	tacagcgaag	780
ttaccagata	gtttaactgg	taatggagac	gtggattatt	ctaattcaaa	taatacgaatg	840
ccaattgcag	acattaaaag	tacgaatggc	gatgtttag	ctaaagcaac	atatgatatc	900
ttgactaaga	cgtatacatt	tgtctttaca	gattatgtaa	ataataaaga	aaatattaac	960
ggacaatttt	cattaccttt	atttacagac	cgagcaaagg	cācctaaatc	aggaacatat	1020
gatgcgaata	ttaatattgc	ggatgaaatg	tttaataata	aaattactta	taactatagt	1080
tcgccaaattg	caggaattga	taaaccaa	ggcggaaca	tttcttctca	aattattggt	1140
gtagatacag	cttcaggtca	aaacacatac	aagcaaacag	tatttggttaa	ccctaagcaa	1200
cgagtttttag	gtaatacgtg	ggtgtatatt	aaaggctacc	aagataaaat	cgaagaaagt	1260
agcggtaaaag	taagtgtctac	agatacaaaa	ctgagaattt	ttgaagtga	tgatacatct	1320
aaattatcag	atagctacta	tgacagatcca	aatgactcta	accttaaaga	agtaacagac	1380
caatttaaaa	atagaatcta	ttatgagcat	ccaaatgtag	ctagtattaa	atttggtgat	1440
attactaaaa	catatgtagt	attagtagaa	gggcattacg	acaatacagg	taagaactta	1500
aaaactcagg	ttattcaaga	aaatgttgat	cctgtaacaa	atagagacta	cagtattttc	1560
ggttggaata	atgagaatgt	tgtacgttat	ggtggtggaa	gtgctgatgg	tgattcagca	1620
gtaaat						1626

<210> 60
 <211> 542
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 60

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Ile Phe Glu Val Asn Asp Thr Ser Lys Leu Ser Asp Ser Tyr Tyr Ala
435 440 445

Asp Pro Asn Asp Ser Asn Leu Lys Glu Val Thr Asp Gln Phe Lys Asn
450 455 460

Arg Ile Tyr Tyr Glu His Pro Asn Val Ala Ser Ile Lys Phe Gly Asp
465 470 475 480

Ile Thr Lys Thr Tyr Val Val Leu Val Glu Gly His Tyr Asp Asn Thr
485 490 495

Gly Lys Asn Leu Lys Thr Gln Val Ile Gln Glu Asn Val Asp Pro Val
500 505 510

Thr Asn Arg Asp Tyr Ser Ile Phe Gly Trp Asn Asn Glu Asn Val Val
515 520 525

Arg Tyr Gly Gly Gly Ser Ala Asp Gly Asp Ser Ala Val Asn
530 535 540

<210> 61
<211> 1677
<212> ADN
<213> *Staphylococcus aureus*
<400> 61

ES 2 642 076 T3

atgaatatga agaaaaaaga aaaacacgca attcggaaaa aatcgattgg cgtggcttca	60
gtgcttgtag gtacgttaat cggtttttga ctactcagca gtaaagaagc agatgcaagt	120
gaaaatagtg ttacgcaatc tgatagcgca agtaacgaaa gcaaaagtaa tgattcaagt	180
agcgtttagtg ctgcacctaa aacagacgac acaaacgtga gtgatactaa aacatcgtca	240
aacactaata atggcgaaac gagtgtggcg caaaatccag cacaacagga aacgacacaa	300
tcacatcaaa caaatgcaac tacggaagaa acgccggtaa ctggtgaagc tactactacg	360
acaacgaatc aagctaatac accggcaaca actcaatcaa gcaatacaaa tgcggaggaa	420
ttagtgaatc aaacaagtaa tgaaacgact tctaatagata ctaatacagt atcatctgta	480
aattcacctc aaaattctac aaatgcggaa aatgttttaa caacgcaaga tacttcaact	540
gaagcaacac cttcaaacaa tgaatcagct ccacagagta cagatgcaag taataaagat	600
gtagttaatc aagcgggttaa tacaagtgcg cctagaatga gagcatttag ttttagcggca	660
gtagctgcag atgcaccggc agctggcaca gatattacga atcagttgac gaatgtgaca	720
gttggtattg actctggtac gactgtgtat ccgcaccaag caggttatgt caaactgaat	780
tatggttttt cagtgcctaa ttctgctgtt aaagggtgaca cattcaaaat aactgtacct	840
aaagaattaa acttaaatgg tgtaacttca actgctaaag tgccaccaat tatggctgga	900
gatcaagtat tggcaaatgg tgtaatcgat agtgatggta atgttattta tacatttaca	960
gactatgtaa atactaaaga tgatgtaaaa gcaactttga ccatgcccgc ttatattgac	1020
cctgaaaatg ttaaaaagac aggtaatgtg acattggcta ctggcatagg tagtacaaca	1080
gcaaacaaaa cagtattagt agattatgaa aaatatggta agttttataa cttatctatt	1140
aaagggtacaa ttgaccaaat cgataaaaca aataatacgt atcgtcagac aatttatgtc	1200
aatccaagtg gagataacgt tattgcgccg gttttaacag gtaatttaaa accaaatacg	1260
gatagtaatg cattaataga tcagcaaaat acaagtatta aagtatataa agtagataat	1320
gcagctgatt tatctgaaag ttactttgtg aatccagaaa actttgagga tgtcactaat	1380
agtgtgaata ttacattccc aaatccaaat caatataaag tagagtttaa tacgcctgat	1440
gatcaaatta caacaccgta tatagtagtt gttaatgggtc atattgatcc gaatagcaaa	1500
ggtgatttag ctttacgttc aactttatat gggataact cgaatataat ttggcgctct	1560
atgtcatggg acaacgaagt agcatttaat aacggatcag gttctggtga cggtatcgat	1620
aaaccagttg ttcctgaaca acctgatgag cctggtgaaa ttgaaccaat tccagag	1677

<210> 62
 <211> 559
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*

<400> 62

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

435 440 445
 Phe Val Asn Pro Glu Asn Phe Glu Asp Val Thr Asn Ser Val Asn Ile
 450 455 460
 Thr Phe Pro Asn Pro Asn Gln Tyr Lys Val Glu Phe Asn Thr Pro Asp
 465 470 475 480
 Asp Gln Ile Thr Thr Pro Tyr Ile Val Val Val Asn Gly His Ile Asp
 485 490 495
 Pro Asn Ser Lys Gly Asp Leu Ala Leu Arg Ser Thr Leu Tyr Gly Tyr
 500 505 510
 Asn Ser Asn Ile Ile Trp Arg Ser Met Ser Trp Asp Asn Glu Val Ala
 515 520 525
 Phe Asn Asn Gly Ser Gly Ser Gly Asp Gly Ile Asp Lys Pro Val Val
 530 535 540
 Pro Glu Gln Pro Asp Glu Pro Gly Glu Ile Glu Pro Ile Pro Glu
 545 550 555

<210> 63
 <211> 1677
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 63

ES 2 642 076 T3

atgaatatga agaaaaaaga aaaacacgca attcggaaaa aatcgattgg cgtggcttca	60
gtgctttagt gtacgttaat cggtttttga ctactcagca gtaaagaagc agatgcaagt	120
gaaaatagtg ttacgcaatc tgatagcgca agtaacgaaa gcaaaagtaa tgattcaagt	180
agcgtttagt ctgcacctaa aacagacgac acaaacgtga gtgatactaa aacatcgta	240
aacactaata atggcgaaac gagtgtggcg caaaatccag cacaacagga aacgacacaa	300
tcatcatcaa caaatgcaac tacggaagaa acgccggtaa ctggtgaagc tactactacg	360
acaacgaatc aagctaatac accggcaaca actcaatcaa gcaatacaaa tgcggaggaa	420
ttagtgaatc aaacaagtaa tgaaacgact tctaatagata ctaatacagt atcatctgta	480
aattcacctc aaaattctac aaatgcggaa aatgtttcaa caacgcaaga tacttcaact	540
gaagcaacac cttcaaacia tgaatcagct ccacagaata cagatgcaag taataaagat	600
gtagtttagt aagcgggttaa tccaagtacg cctagaatga gagcatttag ttttagcggca	660
gtagctgcag atgcaccggc agctggcaca gatattacga atcagttgac agatgtgaaa	720
gttactattg actctggtac gactgtgtat ccgcaccaag caggttatgt caaactgaat	780
tatgggtttt cagtgcctaa ttctgctgtt aaagggtgaca cattcaaaat aactgtacct	840
aaagaattaa acttaaatgg tgtaacttca actgctaaaag tgccaccaat tatggctgga	900
gatcaagtat tggcaaatgg tgtaatcgat agtgatggta atgttattta tacatttaca	960
gactatgttg ataataaaga aaatgtaaca gctaataatta cātggccagc ttatattgac	1020
cctgaaaatg ttacaaagac aggtaatgtg acattgacaa ctggcatagg aaccaatact	1080
gctagtaaga cagtattaat cgactatgag aaatatggac aattccataa tttatcaatt	1140
aaagggtacga ttgatcaaat cgataaaaca aataatacgt atcgccaaac aatttatgtc	1200
aatccaagcg gagataacgt tgtgttacct gccttaacag gtaatttaat tcctaataca	1260
aagagtaatg cgttaataga tgcaaaaaac actgatatta aagtttatag agtcgataat	1320
gctaattgatt tatctgaaag ttattatgtg aatcctagcg attttgaaga tgtaactaat	1380
caagttagaa tttcatttcc aaatgctaata caatacaaa tagaatttcc tacggacgat	1440
gaccaaatta caacaccgta tattgtagtt gttaatggcc atattgatcc tgctagtaca	1500
ggtgatttag cactacgttc gacattttat gggttatgatt ctaattttat atggagatct	1560
atgtcatggg acaacgaagt agcatttaata aacggatcag gttctggtga cggtatcgat	1620
aaaccagttg ttcctgaaca acctgatgag cctggtgaaa ttgaaccaat tccagag	1677

<210> 64
 <211> 559
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 64

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Ile Lys Val Tyr Arg Val Asp Asn Ala Asn Asp Leu Ser Glu Ser Tyr
435 440 445

Tyr Val Asn Pro Ser Asp Phe Glu Asp Val Thr Asn Gln Val Arg Ile
450 455 460

Ser Phe Pro Asn Ala Asn Gln Tyr Lys Val Glu Phe Pro Thr Asp Asp
465 470 475 480

Asp Gln Ile Thr Thr Pro Tyr Ile Val Val Val Asn Gly His Ile Asp
485 490 495

Pro Ala Ser Thr Gly Asp Leu Ala Leu Arg Ser Thr Phe Tyr Gly Tyr
500 505 510

Asp Ser Asn Phe Ile Trp Arg Ser Met Ser Trp Asp Asn Glu Val Ala
515 520 525

Phe Asn Asn Gly Ser Gly Ser Gly Asp Gly Ile Asp Lys Pro Val Val
530 535 540

Pro Glu Gln Pro Asp Glu Pro Gly Glu Ile Glu Pro Ile Pro Glu
545 550 555

<210> 65

<211> 1677

<212> ADN

<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 65

ES 2 642 076 T3

atgaatatga	agaaaaaaga	aaaacacgca	attcggaaaa	aatcgattgg	cgtggcttca	60
gtgctttag	gtacgttaat	cggtttttga	ctactcagca	gtaaagaagc	agatgcaagt	120
gaaaatagtg	ttacgcaatc	tgatagcgca	agtaacgaaa	gcaaaagtaa	tgattcaagt	180
agcgtttagtg	ctgcacctaa	aacagacgac	acaaacgtga	gtgatactaa	aacatcgtca	240
aacactaata	atggcgaaac	gagtgtggcg	caaaatccag	cacaacagga	aacgacacaa	300
tcatcatcaa	caaatgcaac	tacggaagaa	acgccggtaa	ctggtgaagc	tactactacg	360
acaacgaatc	aagctaatac	accggcaaca	actcaatcaa	gcaatacaaa	tgcgaggagaa	420
ttagtgaatc	aaacaagtaa	tgaaacgact	tctaatagata	ctaatacagt	atcatctgta	480
aattcacctc	aaaattctac	aaatgcggaa	aatgtttcaa	caacgcaaga	tacttcaact	540
gaagcaacac	cttcaaacia	tgaatcagct	ccacagagta	cagatgcaag	taataaagat	600
gtagttaatc	aagcggttaa	tacaagtgcg	cctagaatga	gagcatttag	tttagcggca	660
gtagctgcag	atgcaccggc	agctggcaca	gatattacga	atcagttgac	gaatgtgaca	720
gttgggtattg	actctggtac	gactgtgtat	ccgcaccaag	caggttatgt	caaactgaat	780
tatgggttttt	cagtcgctaa	ttctgctggt	aaaggtgaca	cattcaaaat	aactgtacct	840
aaagaattaa	acttaaatgg	tgtaacttca	actgctaaag	tgccaccaat	tatggctgga	900
gatcaagtat	tggcaaatgg	tgtaatcgat	agtgatggta	atgttattta	tacatttaca	960
gactatgtaa	atactaaaga	tgatgtaaaa	gcaactttga	ccatgcccg	ttatattaac	1020
cctgaaaatg	ttaaaaagac	aggtaatgtg	acattggcta	ctggcatagg	tagtacaaca	1080
gcaaacaaaa	cagtattagt	agattatgaa	aaatatggta	agttttataa	cttatctatt	1140
aaaggtacaa	ttgaccaa	cgataaaaca	aataatacgt	atcgtcagac	aatttatgtc	1200
aatccaagtg	gagataacgt	tattgcgccg	gttttaacag	gtaatttaaa	accaaatacg	1260
gatagtaatg	cattaataga	tcagcaaaat	acaagtatta	aagtatataa	agtagataat	1320
gcagctgatt	tatctgaaag	ttactttgtg	aatccagaaa	actttgagga	tgtcactaat	1380
agtgtgaata	ttacattccc	aaatccaaat	caatataaag	tagagttaa	tacgcctgat	1440
gatcaaatta	caacaccgta	tatagtagtt	gttaatggtc	atattgatcc	gaatagcaaa	1500
ggtgatttag	ctttacgttc	aactttatat	gggtataact	cgaatataat	ttggcgctct	1560
atgtcatggg	acaacgaagt	agcattta	aacggatcag	gttctgggtga	cggtatcgat	1620
aaaccagttg	ttcctgaaca	acctgatgag	cctgggtgaaa	ttgaaccaat	tccagag	1677

<210> 66

<211> 559

<212> PRT

<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 66

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

420 425 ~ 430
 Ile Lys Val Tyr Lys Val Asp Asn Ala Ala Asp Leu Ser Glu Ser Tyr
 435 440 445
 Phe Val Asn Pro Glu Asn Phe Glu Asp Val Thr Asn Ser Val Asn Ile
 450 455 460
 Thr Phe Pro Asn Pro Asn Gln Tyr Lys Val Glu Phe Asn Thr Pro Asp
 465 470 475 480
 Asp Gln Ile Thr Thr Pro Tyr Ile Val Val Val Asn Gly His Ile Asp
 485 490 495
 Pro Asn Ser Lys Gly Asp Leu Ala Leu Arg Ser Thr Leu Tyr Gly Tyr
 500 505 510
 Asn Ser Asn Ile Ile Trp Arg Ser Met Ser Trp Asp Asn Glu Val Ala
 515 520 525
 Phe Asn Asn Gly Ser Gly Ser Gly Asp Gly Ile Asp Lys Pro Val Val
 530 535 540
 Pro Glu Gln Pro Asp Glu Pro Gly Glu Ile Glu Pro Ile Pro Glu
 545 550 555

<210> 67
 <211> 1677
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 67

ES 2 642 076 T3

atgaatatga	agaacaaga	aaaacacgca	attcgtaaaa	aatcgattgg	cgtggcttca	60
gtgctttag	gtacgttaat	cggttttgga	ctactcagca	gtaaagaagc	agatgcaagt	120
gaaaatagta	tgacacaaac	ggaaaatacg	agtaatgaga	gcaaaaagtaa	tgatccaagt	180
agcgttaatg	ctgcacctaa	aacagacaac	acaaacgtga	gtgattctaa	tacaacgaca	240
aacactaata	gtgacgaaac	gaatgtagcg	caaaatccag	cacaacagga	aacgacacaa	300
tcagcatcaa	caaatgcaac	tacagaagaa	acaccggtaa	ctgggtgaagt	tactactacg	360
gcaacgaatc	aagctaatac	accggcaaca	actcaatcaa	gcaatacaaaa	tgcggaagaa	420
tcagtgaatc	aaacaagtaa	tgaaacgact	tctaatagata	ctaatacagt	atcatctgta	480
aattcacctc	aaaattctac	aaatgcggaa	aatgtttcaa	caacgcaaga	catttcaact	540
gaagcaacac	cttcaaacaa	tgaatcagct	ccacagagta	cagatgcaag	taataaagat	600
gtagttaatc	aagcgggttaa	tacaagtgcg	cctagaatga	gagcatttag	tttagcggct	660
gtagctgcag	atgcaccggc	tgctggcaaa	gatattacga	atcagttgac	gaatgtgaca	720
gttggtattg	actctggaga	tacagtttat	ccgcaccaag	caggctatgt	caaactgaat	780
tatgggttct	cagtaccaa	tgaggctggt	caagggtgaca	cattcaaaaat	aactgtgccc	840
aaagaattaa	acttaaattg	tgtaacttca	actgctaaag	tgccaccaat	tatggccgga	900
gatcaagtat	tggcaaattg	tgtaatcgat	agtgatggta	atgttattta	tacatttaca	960
gactatgtaa	atactaaaga	tgatgttaaa	gcaactttga	ccatgcccgc	ttatattgac	1020
cctgaaaatg	ttacaaagac	aggtaattgt	acattggcta	ctggcatagg	tagtacaaca	1080
gcaaacaaaa	cagtattagt	agattatgaa	aaatatggta	agttttataa	cttatctatt	1140
aaagggtaca	ttgaccaaat	cgataaaaca	aataatacgt	atcgtcagac	aatttatgtc	1200
aatccaagt	gagataacgt	tattgcgccg	gttttaacag	gtaatttaaa	accaaatacg	1260
gatagtaatg	cattaataga	tgacaaaaat	actagtatta	aagtatataa	agttgataat	1320
gcatcagact	tgtctgaaag	ttattatgtg	aatccagata	actttgaaga	tgctactgat	1380
agtggtgaata	ttacattccc	aaatccaaat	caatataaag	tagagttcaa	tacgcctgat	1440
gatcaaataa	caacaccata	tattgtagtt	gttaatgggc	atattgatcc	taatagtaaa	1500
ggtgatttag	ctttacgttc	aactttatat	ggatataatt	cgaatataat	ttggcgatca	1560
atgtcatggg	ataatgaagt	agcatttaat	aacggatcag	gttctggtga	cggtatcgat	1620
aaacctgttg	ttcctgaaca	acctgatgag	ccgggtgaaa	ttgaaccaat	tccagag	1677

<210> 68

<211> 559

<212> PRT

<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 68

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Lys Pro Asn Thr Asp Ser Asn Ala Leu Ile Asp Ala Gln Asn Thr Ser
 420 425 430
 Ile Lys Val Tyr Lys Val Asp Asn Ala Ser Asp Leu Ser Glu Ser Tyr
 435 440 445
 Tyr Val Asn Pro Asp Asn Phe Glu Asp Val Thr Asp Ser Val Asn Ile
 450 455 460
 Thr Phe Pro Asn Pro Asn Gln Tyr Lys Val Glu Phe Asn Thr Pro Asp
 465 470 475 480
 Asp Gln Ile Thr Thr Pro Tyr Ile Val Val Val Asn Gly His Ile Asp
 485 490 495
 Pro Asn Ser Lys Gly Asp Leu Ala Leu Arg Ser Thr Leu Tyr Gly Tyr
 500 505 510
 Asn Ser Asn Ile Ile Trp Arg Ser Met Ser Trp Asp Asn Glu Val Ala
 515 520 525
 Phe Asn Asn Gly Ser Gly Ser Gly Asp Gly Ile Asp Lys Pro Val Val
 530 535 540
 Pro Glu Gln Pro Asp Glu Pro Gly Glu Ile Glu Pro Ile Pro Glu
 545 550 555

<210> 69
 <211> 1677
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 69

ES 2 642 076 T3

atgaatatga agaaaaaaga aaaacacgca attcggaaaa aatcgattgg cgtggcttca	60
gtgctttag gtacgttaat cggtttttga ctactcagca gtaaagaagc agatgcaagt	120
gaaaatagtg ttacgcaatc tgatagcgca agtaacgaaa gcaaaagtaa tgattcaagt	180
agcattaatg ctgcacctaa aacagacaac acaaactgta gtgatactaa accaacgtca	240
aacactaata atggcgaaac gagtgtggcg caaaatccag cacaacagga aacgacacaa	300
tcagcatcaa caaatgcaac tacggaagaa acgccggtaa ctggtgaagc tactactacg	360
acaacgaatc aagctaatac accggcaaca actcaatcaa gcaatacaaa tgcggaggaa	420
ttagtgaatc aaacaagtaa tgaaacgact tctaatagata ctaatacagt atcatctgta	480
aattcacctc aaaattctac aaatgcggaa aatgtttcaa caacgcaaga tacttcaact	540
gaagcaacac cttcaaacaa tgaatcagct ccacagagta cagatgcaag taataaagat	600
gtagttaatc aagcgggttaa tacaagtgcg cctagaaaga gagcatttag tttagcggct	660
gtagctgcag atgcaccggc agctggcaca gatattacga atcagttgac agatgtgaaa	720
gttactattg actctggtac gactgtgtat ccgcaccaag caggttatgt caaactgaat	780
tatggttttt cagtgcctaa ttctgctgtt aaaggtgaca cattcaaaat aactgtacct	840
aaagaattaa acttaaatgg tgtaacttca actgctaaag tgccaccaat tatggctgga	900
gatcaagtat tggcaaatgg tgtaatcgat agtgatggta atgttattta tacatttaca	960
gactatgttg ataataaaga aaatgtaaca gctaataatta ctatgccagc ttatattgac	1020
cctgaaaatg ttacaaagac aggtaatgtg acattgacaa ctggcatagg aaccaatact	1080
gctagtaaga cagtattaat cgactatgag aaatatggac aattccataa tttatcaatt	1140
aaaggtacga ttgatcaaat cgataaaaca aataatacgt atcgccaaac aatttatgtc	1200
aatccaagcg gagataacgt tgtgttacct gccttaacag gtaatttaat tcctaataca	1260
aagagtaatg cgttaataga tgcaaaaaac actgatatta aagtttatag agtcgataat	1320
gctaattgatt tatctgaaag ttattatgtg aatcctagcg attttgaaga tgtaactaat	1380
caagttagaa tttcatttcc aaatgctaata caatacaaa tagaatttcc tacggacgat	1440
gaccaaatta caacaccgta tattgtagtt gttaatggcc atattgatcc tgctagtaca	1500
ggtgatttag cactacgttc gacattttat ggttatgatt ctaattttat atggagatct	1560
atgtcatggg acaacgaagt agcatttaat aacggatcag gttctggtga cggtatcgat	1620
aaaccagttg ttcctgaaca acctgatgag cctggtgaaa ttgaaccaat tccagag	1677

<210> 70

<211> 559

<212> PRT

<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 70

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Ala Thr Thr Gln Ser Ser Asn Thr Asn Ala Glu Glu Leu Val Asn Gln
130 135 140

Thr Ser Asn Glu Thr Thr Ser Asn Asp Thr Asn Thr Val Ser Ser Val
145 150 155 160

Asn Ser Pro Gln Asn Ser Thr Asn Ala Glu Asn Val Ser Thr Thr Gln
165 170 175

Asp Thr Ser Thr Glu Ala Thr Pro Ser Asn Asn Glu Ser Ala Pro Gln
180 185 190

Ser Thr Asp Ala Ser Asn Lys Asp Val Val Asn Gln Ala Val Asn Thr
195 200 205

Ser Ala Pro Arg Lys Arg Ala Phe Ser Leu Ala Ala Val Ala Ala Asp
210 215 220

Ala Pro Ala Ala Gly Thr Asp Ile Thr Asn Gln Leu Thr Asp Val Lys
225 230 235 240

Val Thr Ile Asp Ser Gly Thr Thr Val Tyr Pro His Gln Ala Gly Tyr
245 250 255

Val Lys Leu Asn Tyr Gly Phe Ser Val Pro Asn Ser Ala Val Lys Gly
260 265 270

Asp Thr Phe Lys Ile Thr Val Pro Lys Glu Leu Asn Leu Asn Gly Val
275 280 285

Thr Ser Thr Ala Lys Val Pro Pro Ile Met Ala Gly Asp Gln Val Leu
290 295 300

Ala Asn Gly Val Ile Asp Ser Asp Gly Asn Val Ile Tyr Thr Phe Thr
305 310 315 320

Asp Tyr Val Asp Asn Lys Glu Asn Val Thr Ala Asn Ile Thr Met Pro
325 330 335

Ala Tyr Ile Asp Pro Glu Asn Val Thr Lys Thr Gly Asn Val Thr Leu
340 345 350

Thr Thr Gly Ile Gly Thr Asn Thr Ala Ser Lys Thr Val Leu Ile Asp
355 360 365

Tyr Glu Lys Tyr Gly Gln Phe His Asn Leu Ser Ile Lys Gly Thr Ile
370 375 380

Asp Gln Ile Asp Lys Thr Asn Asn Thr Tyr Arg Gln Thr Ile Tyr Val
385 390 395 400

Asn Pro Ser Gly Asp Asn Val Val Leu Pro Ala Leu Thr Gly Asn Leu

ES 2 642 076 T3

				405					410						415	
Ile	Pro	Asn	Thr 420	Lys	Ser	Asn	Ala	Leu 425	Ile	Asp	Ala	Lys	Asn 430	Thr	Asp	
Ile	Lys	Val 435	Tyr	Arg	Val	Asp	Asn 440	Ala	Asn	Asp	Leu	Ser 445	Glu	Ser	Tyr	
Tyr	Val 450	Asn	Pro	Ser	Asp	Phe 455	Glu	Asp	Val	Thr	Asn 460	Gln	Val	Arg	Ile	
Ser 465	Phe	Pro	Asn	Ala	Asn 470	Gln	Tyr	Lys	Val	Glu 475	Phe	Pro	Thr	Asp	Asp 480	
Asp	Gln	Ile	Thr	Thr 485	Pro	Tyr	Ile	Val	Val 490	Val	Asn	Gly	His	Ile 495	Asp	
Pro	Ala	Ser	Thr 500	Gly	Asp	Leu	Ala	Leu 505	Arg	Ser	Thr	Phe	Tyr 510	Gly	Tyr	
Asp	Ser	Asn 515	Phe	Ile	Trp	Arg	Ser 520	Met	Ser	Trp	Asp	Asn 525	Glu	Val	Ala	
Phe	Asn 530	Asn	Gly	Ser	Gly	Ser 535	Gly	Asp	Gly	Ile	Asp 540	Lys	Pro	Val	Val	
Pro 545	Glu	Gln	Pro	Asp	Glu 550	Pro	Gly	Glu	Ile	Glu 555	Pro	Ile	Pro	Glu		

<210> 71
<211> 1677
<212> ADN
<213> *Staphylococcus aureus*
<400> 71

ES 2 642 076 T3

atgaatatga	agaaaaaaga	aaaacacgca	attcggaaaa	aatcgattgg	cgaggcttca	60
gtgctttag	gtacgttaat	cggttttggg	ctactcagca	gtaaagaagc	agatgcaagt	120
gaaaatagtg	ttacgcaatc	tgatagcgca	agtaacgaaa	gcaaaagtaa	tgattcaagt	180
agcgtttagtg	ctgcacctaa	aacagacgac	acaaacgtga	gtgatactaa	aacatcgtca	240
aacactaata	atggcgaaac	gagtgtggcg	caaaatccag	cacaacagga	aacgacacaa	300
tcatcatcaa	caaatgcaac	tacggaagaa	acgccggtaa	ctggtgaagc	tactactacg	360
acaacgaatc	aagctaatac	accggcaaca	actcaatcaa	gcaatacaaa	tgccggaggaa	420
ttagtgaatc	aaacaagtaa	tgaacgact	tctaatagata	ctaatacagt	atcatctgta	480
aattcacctc	aaaattctac	aatgcgga	aatgtttcaa	caacgcaaga	tacttcaact	540
gaagcaacac	cttcaaacaa	tgaatcagct	ccacagaata	cagatgcaag	taataaagat	600
gtagttagtc	aagcgggttaa	tccaagtacg	cctagaatga	gagcatttag	tttagcggca	660
gtagctgcag	atgcaccggc	agctggcaca	gatattacga	atcagttgac	agatgtgaaa	720
gttactattg	actctggtac	gactgtgtat	ccgcaccaag	cagggttatgt	caaactgaat	780
tatggttttt	cagtgcctaa	ttctcctgtt	aaagggtgaca	cattcaaaat	aactgtacct	840
aaagaattaa	acttaaatgg	tgtaacttca	actgctaaag	tgccaccaat	tatggctgga	900
gatcaagtat	tggcaaatgg	tgtaatcgat	agtgatggta	atgttattta	tacatttaca	960
gactatgttg	ataataaaga	aaatgtaaca	gctaataatta	ctatgccagc	ttatattgac	1020
cctgaaaatg	ttacaaagac	aggtaatgtg	acattgacaa	ctggcatagg	aaccaatact	1080
gctagtaaga	cagtattaat	cgactatgag	aaatatggac	aattccataa	tttatcaatt	1140
aaaggtagca	ttgatcaa	cgataaaaaca	aataatacgt	atcgccaaac	aatttatgtc	1200
aatccaagcg	gagataacgt	tgtgttacct	gccttaacag	gtaattta	tcctaataca	1260
aagagtaatg	cgttaataga	tgcaaaaaac	actgatatta	aagtttatag	agtcgataat	1320
gctaattgatt	tatctgaaag	ttattatgtg	aatcctagcg	attttgaaga	tgtaactaat	1380
caagttagaa	tttcatttcc	aaatgcta	caatacaaa	tagaatttcc	tacggacgat	1440
gaccaaatta	caacaccgta	tattgtagtt	gttaatggcc	atattgatcc	tgctagtaca	1500
ggtagtttag	cactacgttc	gacattttat	ggttatgatt	ctaattttat	atggagatct	1560
atgtcatggg	acaacgaagt	agcattta	aacggatcag	gttctgggtga	cggtatcgat	1620
aaaccagttg	ttcctgaaca	acctgatgag	cctgggtgaaa	ttgaaccaat	tccagag	1677

<210> 72

<211> 559

<212> PRT

<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 72

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Asn Pro Ser Gly Asp Asn Val Val Leu Pro Ala Leu Thr Gly Asn Leu
 405 410 415
 Ile Pro Asn Thr Lys Ser Asn Ala Leu Ile Asp Ala Lys Asn Thr Asp
 420 425 430
 Ile Lys Val Tyr Arg Val Asp Asn Ala Asn Asp Leu Ser Glu Ser Tyr
 435 440 445
 Tyr Val Asn Pro Ser Asp Phe Glu Asp Val Thr Asn Gln Val Arg Ile
 450 455 460
 Ser Phe Pro Asn Ala Asn Gln Tyr Lys Val Glu Phe Pro Thr Asp Asp
 465 470 475 480
 Asp Gln Ile Thr Thr Pro Tyr Ile Val Val Val Asn Gly His Ile Asp
 485 490 495
 Pro Ala Ser Thr Gly Asp Leu Ala Leu Arg Ser Thr Phe Tyr Gly Tyr
 500 505 510
 Asp Ser Asn Phe Ile Trp Arg Ser Met Ser Trp Asp Asn Glu Val Ala
 515 520 525
 Phe Asn Asn Gly Ser Gly Ser Gly Asp Gly Ile Asp Lys Pro Val Val
 530 535 540
 Pro Glu Gln Pro Asp Glu Pro Gly Glu Ile Glu Pro Ile Pro Glu
 545 550 555

<210> 73
 <211> 1677
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 73

ES 2 642 076 T3

atgaatatga	agaaaaaaga	aaaacacgca	attcggaaaa	aatcgattgg	cgtggcttca	60
gtgcttgtag	gtacgttaat	cggtttttga	ctactcagca	gtaaagaagc	agatgcaagt	120
gaaaatagtg	ttacgcaatc	tgatagcgca	agtaacgaaa	gcaaaagtaa	tgattcaagt	180
agcattaatg	ctgcacctaa	aacagacaac	acaaacgtga	gtgatactaa	aacaacgtca	240
aacactaata	atggcgaaaac	gagtgtggcg	caaaatccag	cacaacagga	aacgacacaa	300
tcagcatcaa	caaatacaac	tacggaagaa	acgccggtaa	ctggtgaaac	tactactacg	360
gcaacgaatc	aagctaatac	accggcaaca	actcaatcaa	gcaatacaaa	tgcgaggagaa	420
ttagtgaatc	aaacaagtaa	tgaaacgact	tctaatagata	ctaatacagt	atcatctgta	480
aattcacctc	aaaatttctac	aaatgcggaa	aatgtttcaa	caacgcaaga	tacttcaact	540
gaagcaacac	cttcaaacaa	tgaatcagct	ccacagagta	cagatgcaag	taataaagat	600
gtagttaatc	aagcgggtaa	tacaagtgcg	cctagaatga	gagcatttag	tttagcggca	660

gtagctgcag	atgcaccggc	agctggcaca	gatattacga	atcagttgac	agatgtgaaa	720
gttactattg	actctggtag	gactgtgtat	ccgcaccaag	cagggttatgt	caaactgaat	780
tatggttttt	cagtgcctaa	ttctgctgtt	aaaggtgaca	cattcaaaat	aactgtacct	840
aaagaattaa	acttaaatgg	tgtaacttca	actgctaaag	tgccaccaat	tatggctgga	900
gatcaagtat	tggaacaaat	tgtaatcgat	agtgatggta	atgttattta	tacatttaca	960
gactatgttg	ataataaaga	aaatgtaaca	gctaataatta	ctatgccagc	ttatattgac	1020
cctgaaaatg	ttacaaagac	aggtaatgtg	acattgacaa	ctggcatagg	aaccaatact	1080
gctagtaaga	cagtattaat	cgactatgag	aaatatggac	aattccataa	tttatcaatt	1140
aaaggtacga	ttgatcaaat	cgataaaaaca	aataatacgt	atcgccaaac	aatttatgtc	1200
aatccaagcg	gagataacgt	tgtgttacct	gccttaacag	gtaatttaat	tcctaataca	1260
aagagtaatg	cgtaaataga	tgcaaaaaaac	actgatatta	aagtttatag	agtcgataat	1320
gctaattgatt	tatctgaaaag	ttattatgtg	aatcctagcg	attttgaaga	tgtaactaat	1380
caagttagaa	tttcatattcc	aaatgctaata	caatacaaaag	tagaattttcc	tacggacgat	1440
gaccaaatta	caacaccgta	tattgtagtt	gttaatggcc	atattgatcc	tgctagtaca	1500
ggtgatttag	cactacgttc	gacattttat	ggttatgatt	ctaattttat	atggagatct	1560
atgtcatggg	acaacgaagt	agcattttaat	aacggatcag	gttctgggtga	cggtatcgat	1620
aaaccagttg	ttcctgaaca	acctgatgag	cctgggtgaaa	ttgaaccaat	tccagag	1677

<210> 74

<211> 559

<212> PRT

<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 74

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

385 390 395 400
 Asn Pro Ser Gly Asp 405 Asn Val Val Leu Pro 410 Ala Leu Thr Gly Asn 415 Leu
 Ile Pro Asn Thr 420 Lys Ser Asn Ala Leu 425 Ile Asp Ala Lys Asn 430 Thr Asp
 Ile Lys Val 435 Tyr Arg Val Asp Asn 440 Ala Asn Asp Leu Ser 445 Glu Ser Tyr
 Tyr Val 450 Asn Pro Ser Asp Phe 455 Glu Asp Val Thr Asn 460 Gln Val Arg Ile
 Ser 465 Phe Pro Asn Ala Asn 470 Gln Tyr Lys Val Glu 475 Phe Pro Thr Asp Asp 480
 Asp Gln Ile Thr Thr 485 Pro Tyr Ile Val Val 490 Val Asn Gly His Ile 495 Asp
 Pro Ala Ser Thr 500 Gly Asp Leu Ala Leu 505 Arg Ser Thr Phe Tyr 510 Gly Tyr
 Asp Ser Asn 515 Phe Ile Trp Arg Ser 520 Met Ser Trp Asp Asn 525 Glu Val Ala
 Phe Asn 530 Asn Gly Ser Gly Ser 535 Gly Asp Gly Ile Asp 540 Lys Pro Val Val
 Pro Glu Gln Pro Asp Glu 550 Pro Gly Glu Ile Glu 555 Pro Ile Pro Glu

<210> 75
 <211> 1677
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 75

ES 2 642 076 T3

atgaatatga agaaaaaaga aaaacacgca attcggaaaa aatcgattgg cgtggcttca	60
gtgctttagtag gtacgtttaat cggtttcgga ttacttagca gttaaagaagc agatgcaagt	120
gaaaatagtg ttacgcaatc tgatagcgca agtaacgaaa gcaaaagtaa tgattcaagt	180
agcgttaatg ctgcacctaa aacagacaac acaaacgtga gtgatactaa aacaacgtca	240
aacactaata atggcgaaac gagtgtggcg caaaatccag cacaacagga aacgatacaa	300
tcagcatcaa caaatgcaac tacggaagaa acaccggtaa ctggtgaagc tactactacg	360
gcaacgaagc aagctaatac accggcaaca actcaatcaa gcaatacaaa tgcggaggaa	420
ttagtgaatc aaacaagtaa tgaaacgact tctaatagata ctaatacagt atcatctgta	480
aattcacctc aaaattctac aaatgcggaa aatgtttcaa caacgcaaga tacttcaact	540
gaagcaacac cttcaaaaaa tgaatcagct ccacagagta cagatgcaag taataaagat	600
gtagttaatc aagcggttaa tacaagtgcg cctagaatga gāgcatttag tttagcggct	660
gtagctgcag atgcaccggc tgctggcaca gatattacga atcagttgac agatgtgaaa	720
gttactattg actctggtac gactgtgtat ccgcaccaag caggttatgt caaactgaat	780
tatggttttt cagtgcctaa ttctgctgtt aaagggtgaca cattcaaaat aactgtacct	840
aaagaattaa acttaaatgg tgtaacttca actgctaaag tgccaccaat tatggccgga	900
gatcaagtat tggcaaatgg tgtaatcgat agtgatggta atgttattta tacatttaca	960
gactatgtaa atactaaaga tgatgttaaa gcaactttga ccatgcccgc ttatatgtac	1020
cctgaaaatg ttacaaagac aggtaatgtg acattggcta ctggcatagg tagtacaaca	1080
gcaaacaaaa cagtattagt agattatgaa aaatatggta agttttataa cttatctatt	1140
aaagggtacaa ttgaccaa atcgataaaaca aataatacgt atcgtcagac aatttatgtc	1200
aatccaagtg gagataacgt tattgcgccg gttttaacag gtaatttaaa accaaatacg	1260
gatagtaatg cattaataga tcagcaaaat acaagtatta aagtatataa agtagataat	1320
gcagctgatt tatctgaaag ttactttgtg aatccagaaa actttgagga tgtcactaat	1380
agtgtgaata ttacattccc aaatccaaat caatataaag tagagtttaa tacgcctgat	1440
gatcaaatta caacaccgta tattgtagtt gttaatggtc atattgatcc gaatagcaaa	1500
ggtgatttag ctttacgttc aactttatat gggtagtact caaggtttgt atggagatct	1560
atgtcatggg acaacgaagt agcatttaat aacggatcag gttctgggtga cggtatcgat	1620
aaaccagttg ttcctgaaca acctgatgag cctggtgaaa ttgaaccaat tccagag	1677

<210> 76
 <211> 559
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*

 <400> 76

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Asp Gln Ile Asp Lys Thr Asn Asn Thr Tyr Arg Gln Thr Ile Tyr Val
 385 390 395 400
 Asn Pro Ser Gly Asp Asn Val Ile Ala Pro Val Leu Thr Gly Asn Leu
 405 410 415
 Lys Pro Asn Thr Asp Ser Asn Ala Leu Ile Asp Gln Gln Asn Thr Ser
 420 425 430
 Ile Lys Val Tyr Lys Val Asp Asn Ala Ala Asp Leu Ser Glu Ser Tyr
 435 440 445
 Phe Val Asn Pro Glu Asn Phe Glu Asp Val Thr Asn Ser Val Asn Ile
 450 455 460
 Thr Phe Pro Asn Pro Asn Gln Tyr Lys Val Glu Phe Asn Thr Pro Asp
 465 470 475 480
 Asp Gln Ile Thr Thr Pro Tyr Ile Val Val Val Asn Gly His Ile Asp
 485 490 495
 Pro Asn Ser Lys Gly Asp Leu Ala Leu Arg Ser Thr Leu Tyr Gly Tyr
 500 505 510
 Asp Ser Arg Phe Val Trp Arg Ser Met Ser Trp Asp Asn Glu Val Ala
 515 520 525
 Phe Asn Asn Gly Ser Gly Ser Gly Asp Gly Ile Asp Lys Pro Val Val
 530 535 540
 Pro Glu Gln Pro Asp Glu Pro Gly Glu Ile Glu Pro Ile Pro Glu
 545 550 555

<210> 77
 <211> 1677
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 77

ES 2 642 076 T3

atgaatatga	agaaacaaga	aaaacacgca	attcgtaaaa	aatcgattgg	cgtaggcttca	60
gtgctttag	gtacgttaat	cggttttgga	ctactcagca	gtaaagaagc	agatgcaagt	120
gaaaatagtg	ttacgcaaac	ggaaaatacg	agtaatgaga	gcaaaagtaa	tgattcgagt	180
agcgттаатг	ctgcacctaa	aacagacaac	acaaacgtga	gtgattctaa	tacaacgaca	240
aacactaata	gtgacgaaac	gaatgtagcg	caaaatccag	cacaacagga	aacgacacaa	300
tcagcatcaa	caaатgcaac	tacagaagaa	acaccggtaa	ctggтgaagt	tactactacg	360
gcaacgaatc	aagctaatac	accggcaaca	actcaatcaa	gcaatacaaa	tgсggaaaaa	420
tcagtgaatc	aaacaagtaa	tgaaacgact	tctaатgata	ctaatacagt	atcatctgta	480
aattcacctc	aaaattctac	aaatgcggaa	aatgtttcaa	caacgcaaga	tacttcaact	540

gaagcaaaac	cttcaaaca	tgaatcagct	ccacagagta	cāgatgcaag	taataaagat	600
gtagttaatc	aagcggttaa	tacaagtgcg	cctagaatga	gagcatttag	tttagcggct	660
gtagctgcag	atgcaccggc	tgctggcaca	gatattacga	atcagttgac	gaatgtgaca	720
gttggtattg	actctggaga	tacagtttat	ccgcaccaag	caggctatgt	caaactgaat	780
tatgggttct	cagtacccaa	ttctgcgggt	caaggtgaca	catttaaaat	aactgtacct	840
aaagaattaa	acttaaatgg	tgtaacctca	actgctaaag	tgccaccaat	tatggccgga	900
gatcaagtat	tgгcaaatgg	tgtaatcgat	agtgatggta	atgttattta	tacattttaca	960
gactatgtaa	atactaaaga	tgatgttaaa	gcaacattaa	ctgtgccggc	ttatattgac	1020
cctgaatatg	ttacacatac	tggtaatgtg	acattggcta	ctggcatagg	aaatacaaca	1080
gcaaacaaaa	cagtattagt	agattatgaa	aaatатggta	agttttataa	cttatctatt	1140
aaagggtacaa	ttgaccaaат	cgataaaaaca	aataatacgt	atcgtcagac	aatttatgtc	1200
aatccaagtг	gagataacgt	tattgcaccg	gttttaacag	gtaatttaaa	accaaatacg	1260
gaaagtaatg	cattaataga	tcagcaaaat	acaagtatta	aagtatataa	agtagataat	1320
gcagctgatt	tatctgaaag	ttactttgtg	aatccagaaa	actttgagga	tgtcactaat	1380
agtgtaaata	ttacattccc	aaatccaaat	caatataaag	tagagtttaa	tacgcctgat	1440
gatcaaataa	caacaccata	tattgtagtt	gttaatgggc	atattgatcc	taatagtaaa	1500
ggtgatttag	ctttacgttc	aactttatat	ggatataatt	cgaatataat	ttggagatct	1560
atgtcatggg	acaacgaagt	agcatttaat	aacggatcag	gttctggтga	cggtatcgat	1620
aaacctgttg	ttcctgaaca	acctgatgag	cctggтgaaa	ttgaaccaat	tccagag	1677

<210> 78
 <211> 559
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*

<400> 78

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

370 375 380

Asp Gln Ile Asp Lys Thr Asn Asn Thr Tyr Arg Gln Thr Ile Tyr Val
385 390 395 400

Asn Pro Ser Gly Asp Asn Val Ile Ala Pro Val Leu Thr Gly Asn Leu
405 410 415

Lys Pro Asn Thr Glu Ser Asn Ala Leu Ile Asp Gln Gln Asn Thr Ser
420 425 430

Ile Lys Val Tyr Lys Val Asp Asn Ala Ala Asp Leu Ser Glu Ser Tyr
435 440 445

Phe Val Asn Pro Glu Asn Phe Glu Asp Val Thr Asn Ser Val Asn Ile
450 455 460

Thr Phe Pro Asn Pro Asn Gln Tyr Lys Val Glu Phe Asn Thr Pro Asp
465 470 475 480

Asp Gln Ile Thr Thr Pro Tyr Ile Val Val Val Asn Gly His Ile Asp
485 490 495

Pro Asn Ser Lys Gly Asp Leu Ala Leu Arg Ser Thr Leu Tyr Gly Tyr
500 505 510

Asn Ser Asn Ile Ile Trp Arg Ser Met Ser Trp Asp Asn Glu Val Ala
515 520 525

Phe Asn Asn Gly Ser Gly Ser Gly Asp Gly Ile Asp Lys Pro Val Val
530 535 540

Pro Glu Gln Pro Asp Glu Pro Gly Glu Ile Glu Pro Ile Pro Glu
545 550 555

<210> 79
 <211> 1677
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 79

ES 2 642 076 T3

atgaatatga agaaaaaaga aaaacacgca attcggaaaa aatcgattgg cgtggcttca	60
gtgctttag gtacgttaat cggtttttga ctactcagca gttaaagaagc agatgcaagt	120
gaaaatagtg ttacgcaatc tgatagcgca agtaacgaaa gcaaaagtaa tgattcaagt	180
agcgttagtg ctgcacctaa aacagacgac acaaacgtga gtgatactaa aacatcgtca	240
aacactaata atggcgaaac gagtgtggcg caaaatccag cacaacagga aacgacacaa	300
tcatcatcaa caaatgcaac tacggaagaa acgccggtaa ctggtgaagc tactactacg	360
acaacgaatc aagctaatac accggcaaca actcaatcaa gcaatacaaa tgcggaggaa	420
ttagtgaatc aaacaagtaa tgaaacgact tctaatagata ctaatacagt atcatctgta	480

aattcacctc aaaatttctac aaatgcggaa aatgtttcaa caacgcaaga tacttcaact	540
gaagcaacac cttcaaacaa tgaatcagct ccacagagta cagatgcaag taataaagat	600
gtagttaatc aagcggttaa tacaagtgcg cctagaatga gagcatttag tttagcggca	660
gtagctgcag atgcaccggt agctggcaca gatattacga atcagttgac gaatgtgaca	720
gttggtattg actctggtac gactgtgtat ccgcaccaag caggttatgt caaactgaat	780
tatggttttt cagtgcctaa ttctgctgtt aaaggtgaca cattcaaaat aactgtacct	840
aaagaattaa acttaaatgg tgtaacttca actgctaaag tgccaccaat tatggctgga	900
gatcaagtat tggcaaatgg tgtaatcgat agtgatggta atgttattta tacatttaca	960
gactatgtaa atactaaaga tgatgtaaaa gcaactttga ccatgcccgc ttatattgac	1020
cctgaaaatg ttaaaaagac aggtaatgtg acattggcta ctggcatagg tagtacaaca	1080
gcaaacaaaa cagtattagt agattatgaa aaatatggta agttttataa cttatctatt	1140
aaaggtacaa ttgaccaaat cgataaaaaca aataatacgt atcgtcagac aatttatgtc	1200
aatccaagtg gagataacgt tattgcgccg gttttaacag gtaatttaaa accaaatacg	1260
gatagtaatg cattaataga tcagcaaaat acaagtatta aagtatataa agtagataat	1320
gcagctgatt tatctgaaag ttactttgtg aatccagaaa actttgagga tgtcactaat	1380
agtgtgaata ttacattccc aaatccaaat caatataaag tagagtttaa tacgcctgat	1440
gatcaaatta caacaccgta tatagtagtt gttaatggtc atattgatcc gaatagcaaa	1500
ggtgatttag ctttacgttc aactttatat gggataact cgaatataat ttggcgctct	1560
atgtcatggg acaacgaagt agcatttaat aacggatcag gttctggtga cggtatcgat	1620
aaaccagttg ttcctgaaca acctgatgag cctggtgaaa ttgaaccaat tccagag	1677

<210> 80
 <211> 559
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*

<400> 80

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Tyr Glu Lys Tyr Gly Lys Phe Tyr Asn Leu Ser Ile Lys Gly Thr Ile
 370 375 380
 Asp Gln Ile Asp Lys Thr Asn Asn Thr Tyr Arg Gln Thr Ile Tyr Val
 385 390 395 400
 Asn Pro Ser Gly Asp Asn Val Ile Ala Pro Val Leu Thr Gly Asn Leu
 405 410 415
 Lys Pro Asn Thr Asp Ser Asn Ala Leu Ile Asp Gln Gln Asn Thr Ser
 420 425 430
 Ile Lys Val Tyr Lys Val Asp Asn Ala Ala Asp Leu Ser Glu Ser Tyr
 435 440 445
 Phe Val Asn Pro Glu Asn Phe Glu Asp Val Thr Asn Ser Val Asn Ile
 450 455 460
 Thr Phe Pro Asn Pro Asn Gln Tyr Lys Val Glu Phe Asn Thr Pro Asp
 465 470 475 480
 Asp Gln Ile Thr Thr Pro Tyr Ile Val Val Val Asn Gly His Ile Asp
 485 490 495
 Pro Asn Ser Lys Gly Asp Leu Ala Leu Arg Ser Thr Leu Tyr Gly Tyr
 500 505 510
 Asn Ser Asn Ile Ile Trp Arg Ser Met Ser Trp Asp Asn Glu Val Ala
 515 520 525
 Phe Asn Asn Gly Ser Gly Ser Gly Asp Gly Ile Asp Lys Pro Val Val
 530 535 540
 Pro Glu Gln Pro Asp Glu Pro Gly Glu Ile Glu Pro Ile Pro Glu
 545 550 555

<210> 81
 <211> 1677
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 81

ES 2 642 076 T3

atgaatatga	agaaaaaaga	aaaacacgca	attcggaaaa	aatcgattgg	cgtggccttca	60
gtgctttag	gtacgttaat	cggtttttga	ctactcagca	gtaaagaagc	agatgcaagt	120
gaaaatagtg	ttacgcaatc	tgatagcgca	agtaacgaaa	gcaaaagtaa	tgattcaagt	180
agcgttagtg	ctgcacctaa	aacagacgac	acaaacgtga	gtgatactaa	aacatcgta	240
aacactaata	atggcgaaac	gagtgtggcg	caaaatccag	cacaacagga	aacgacacaa	300
tcatcatcaa	caaattgcaac	tacggaagaa	acgccggtaa	ctggtgaagc	tactactacg	360
acaacgaatc	aagctaatac	accggcaaca	actcaatcaa	gcaatacaaa	tgcgaggaggaa	420

ttagtgaatc	aaacaagtaa	tgaaacgact	tttaatgata	cāatacagt	atcatctgta	480
aattcacctc	aaaatttctac	aaatgcggaa	aatgtttcaa	caacgcaaga	tacttcaact	540
gaagcaacac	cttcaaacaa	tgaatcagct	ccacagagta	cagatgcaag	taataaagat	600
gtagttaatc	aagcggttaa	tacaagtgcg	cctagaatga	gagcatttag	tttagcggca	660
gtagctgcag	atgcaccggc	agctggcaca	gatattacga	atcagttgac	gaatgtgaca	720
gttggtattg	actctggtac	gactgtgtat	ccgcaccaag	caggttatgt	caaactgaat	780
tatggttttt	cagtgcctaa	ttctgctgtt	aaaggtgaca	cattcaaaat	aactgtacct	840
aaagaattaa	acttaaatgg	tgtaacttca	actgctaaag	tgccaccaat	tatggctgga	900
gatcaagtat	tggaacatgg	tgtaatcgat	agtgatggta	atgttatatta	tacattttaca	960
gactatgtaa	atactaaaga	tgatgtaaaa	gcaactttga	ccatgcccgc	ttatattgac	1020
cctgaaaatg	ttaaaaagac	aggtaatgtg	acattggcta	ctggcatagg	tagtacaaca	1080
gcaaacaaaa	cagtattagt	agattatgaa	aaatatggta	agttttataa	cttatctatt	1140
aaaggtacaa	ttgaccacaa	cgataaaaca	aataatacgt	atcgtcagac	aattttatgtc	1200
aatccaagtg	gagataacgt	tattgcgccg	gttttaacag	gtaattttaaa	accacaaatag	1260
gatagtaatg	cattaataga	tcagcaaaaat	acaagtatta	aagtatataa	agtagataat	1320
gcagctgatt	tatctgaaag	ttactttgtg	aatccagaaa	actttgagga	tgctactaat	1380
agtgtgaata	ttacattccc	aaatccaaat	caatataaag	tagagtttaa	tacgcctgat	1440
gatcaaatta	caacaccgta	tatagtagtt	gttaatgggtc	atattgatcc	gaatagcaaa	1500
ggtagtttag	ctttacgttc	aactttatat	gggtataact	cgaatataat	ttggcgctct	1560
atgtcatggg	acaacgaagt	agcatttaat	aacggatcag	gttctggtga	cggtatcgat	1620
aaaccagttg	ttcctgaaca	acctgatgag	cctgggtgaaa	ttgaaccaat	tccagag	1677

<210> 82
 <211> 559
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 82

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

355				360				365							
Tyr	Glu 370	Lys	Tyr	Gly	Lys	Phe 375	Tyr	Asn	Leu	Ser	Ile 380	Lys	Gly	Thr	Ile
Asp 385	Gln	Ile	Asp	Lys	Thr 390	Asn	Asn	Thr	Tyr	Arg 395	Gln	Thr	Ile	Tyr	Val 400
Asn	Pro	Ser	Gly	Asp 405	Asn	Val	Ile	Ala	Pro 410	Val	Leu	Thr	Gly	Asn 415	Leu
Lys	Pro	Asn	Thr 420	Asp	Ser	Asn	Ala	Leu 425	Ile	Asp	Gln	Gln	Asn 430	Thr	Ser
Ile	Lys	Val 435	Tyr	Lys	Val	Asp	Asn 440	Ala	Ala	Asp	Leu	Ser 445	Glu	Ser	Tyr
Phe	Val 450	Asn	Pro	Glu	Asn	Phe 455	Glu	Asp	Val	Thr	Asn 460	Ser	Val	Asn	Ile
Thr 465	Phe	Pro	Asn	Pro	Asn 470	Gln	Tyr	Lys	Val	Glu 475	Phe	Asn	Thr	Pro	Asp 480
Asp	Gln	Ile	Thr	Thr 485	Pro	Tyr	Ile	Val	Val 490	Val	Asn	Gly	His	Ile 495	Asp
Pro	Asn	Ser	Lys 500	Gly	Asp	Leu	Ala	Leu 505	Arg	Ser	Thr	Leu	Tyr 510	Gly	Tyr
Asn	Ser	Asn 515	Ile	Ile	Trp	Arg	Ser 520	Met	Ser	Trp	Asp	Asn 525	Glu	Val	Ala
Phe	Asn 530	Asn	Gly	Ser	Gly	Ser 535	Gly	Asp	Gly	Ile	Asp 540	Lys	Pro	Val	Val
Pro 545	Glu	Gln	Pro	Asp	Glu 550	Pro	Gly	Glu	Ile	Glu 555	Pro	Ile	Pro	Glu	

<210> 83
<211> 1674
<212> ADN
<213> *Staphylococcus aureus*
<400> 83

ES 2 642 076 T3

atgaatatga agaaaaaaga aaaacacgca attcggaaaa aatcgattgg cgtggcttca 60
 gtgctttagt gtacgttaat cggtttttga ctactcagca gtaaagaagc agatgcaagt 120
 gaaaatagtg ttacgcaatc tgatagcgca agtaacgaaa gcaaaagtaa tgattcaagt 180
 agcgtttagt ctgcacctaa aacagacgac acaaacgtga gtgatactaa aacatcgtca 240
 aacactaata atggcgaaac gagtgtggcg caaaatccag cacaacagga aacgacacaa 300
 tcagcattaa caaatgcaac tacggaagaa actccggtaa ctggtgaagc tactacggca 360

acgaatcaag ctaatacacc ggcaacaact caatcaagca aāacaaatgc ggaggaatta 420
 gtgaatcaaa caagtaatga aacgacttct aatgatactatac agatgcaagt atctgtaaat 480
 tcacctcaaa attctacaaa tgcggaaaaat gtttcaacaa cgcaagatac ttcaactgaa 540
 gcaacacctt caaacaatga atcagctcca cagagtacag atgcaagtaa taaagatgta 600
 gttaatcaag cggttaatac aagtgcgcct agaatgagag catttagttt atcggcagta 660
 gctgcagatg caccggcagc tggcaaagat attacgaatc agttgacgaa tgtgacagtt 720
 ggtattgact ctggagatac agtttatccg caccaagcag gctatgtcaa actgaattat 780
 ggtttttcag tgcctaattc tgctgttaaa ggtgacacat tcaaaataac tgtacctaaa 840
 gaattaaact taaatggtgt aacttcaact gctaaagtgc ctccaattat ggccggagat 900
 caagtattgg caaatggtgt aatcgatagt gatggtaatg ttatttatac atttacagac 960
 tatgttgata ctaaagaaaa tgtaacagct aatattacta tgccagctta tattgaccct 1020
 gaaaatgtta caaagacagg taatgtaaca ttgacaactg gcataggtag tacaacagca 1080
 aacaaaacag tattagtaga ttatgaaaaa tatggtaagt ttataactt atctattaaa 1140
 ggtacaattg accaaatcga taaaacaaat aatcgtatc gtcagacaat ttatgtcaat 1200
 ccaagtggag ataatgttat tgcgccggtt ttaacaggta atttaaaacc aaatacggat 1260
 agtaatgcat taatagatca gcaaaataca agtattaaag tatataaagt agataatgca 1320
 gctgatttat ctgaaagtta ctttgtgaat ccagaaaact ttgaggatgt cactaatagt 1380
 gtgaatatta cattcccaaa tccaaatcaa tataaagtag agtttaatac gcctgatgat 1440
 caaattacaa caccgtatat tgtagttgtt aatggtcata ttgatccgaa tagcaaaggt 1500
 gatttagctt tacgttcaac tttatatgga tatgactcaa ggtttgtatg gagatctatg 1560
 tcatgggaca acgaagtagc atttaataac ggatcagggt ctggtgacgg tatcgataaa 1620
 ccagttgttc ctgaacaacc tgatgagcct ggtgaaattg aaccaattcc agag 1674

<210> 84
 <211> 558
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 84

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Thr Gly Ile Gly Ser Thr Thr Ala Asn Lys Thr Val Leu Val Asp Tyr
 355 360 365
 Glu Lys Tyr Gly Lys Phe Tyr Asn Leu Ser Ile Lys Gly Thr Ile Asp
 370 375 380
 Gln Ile Asp Lys Thr Asn Asn Thr Tyr Arg Gln Thr Ile Tyr Val Asn
 385 390 395 400
 Pro Ser Gly Asp Asn Val Ile Ala Pro Val Leu Thr Gly Asn Leu Lys
 405 410 415
 Pro Asn Thr Asp Ser Asn Ala Leu Ile Asp Gln Gln Asn Thr Ser Ile
 420 425 430
 Lys Val Tyr Lys Val Asp Asn Ala Ala Asp Leu Ser Glu Ser Tyr Phe
 435 440 445
 Val Asn Pro Glu Asn Phe Glu Asp Val Thr Asn Ser Val Asn Ile Thr
 450 455 460
 Phe Pro Asn Pro Asn Gln Tyr Lys Val Glu Phe Asn Thr Pro Asp Asp
 465 470 475 480
 Gln Ile Thr Thr Pro Tyr Ile Val Val Val Asn Gly His Ile Asp Pro
 485 490 495
 Asn Ser Lys Gly Asp Leu Ala Leu Arg Ser Thr Leu Tyr Gly Tyr Asp
 500 505 510
 Ser Arg Phe Val Trp Arg Ser Met Ser Trp Asp Asn Glu Val Ala Phe
 515 520 525
 Asn Asn Gly Ser Gly Ser Gly Asp Gly Ile Asp Lys Pro Val Val Pro
 530 535 540
 Glu Gln Pro Asp Glu Pro Gly Glu Ile Glu Pro Ile Pro Glu
 545 550 555

<210> 85
 <211> 1674
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus aureus*

<400> 85

ES 2 642 076 T3

```

atgaatatga agaaaaaaga aaaacacgca attcggaaaa aatcgattgg cgtggcttca      60
gtgctttagt gtacgttaat cggtttttga ctactcagca gtaaagaagc agatgcaagt      120
gaaaatagtg ttacgcaatc tgatagcgca agtaacgaaa gcaaaaagtaa tgattcaagt      180
agcgtttagt ctgcacctaa aacagacgac acaaacgtga gtgatactaa aacatcgta      240
aacactaata atggcgaaac gagtggtggcg caaaatccag cacaacagga aacgacacaa      300

tcagcattaa caaatgcaac tacggaagaa 'actccgttaa cŕgggtgaagc tactacggca      360
acgaatcaag ctaatacacc ggcaacaact caatcaagca atacaaatgc ggaggaatta      420
gtgaatcaaa caagtaatga aacgacttct aatgatacta atacagtatc atctgtaaat      480
tcacctcaaa attctacaaa tgcggaaaaat gtttcaacaa cgcaagatac ttcaactgaa      540
gcaacacctt caaacaatga atcagctcca cagagtacag atgcaagtaa taaagatgta      600
gttaatcaag cggttaatac aagtgcgcct agaatgagag catttagttt agcggcagta      660
gctgcagatg caccggcagc tggcacagat attacgaatc agttgacaga tgtgaaaagt      720
actattgact ctggtacgac tgtgtatccg caccaagcag gttatgtcaa actgaattat      780
ggtttttcag tgcctaattc tgctgttaaa ggtgacacat tcaaaataac tgtacctaaa      840
gaattaaact taaatggtgt aacttcaact gctaaagtc ctccaattat ggccggagat      900
caagtattgg caaatggtgt aatcgatagt gatggtaatg ttatttatac atttacagac      960
tatgttgata ctaaaaatga tgttaaagca aactaactg tgcctgcata cattgatcca     1020
gaaaatgtta caaagacggg taatgtaaca ttgaaaactg gcataggaac caatactgat     1080
agtaagacag ttttaatcga ctatgagaaa tatggacaat tccataattt atcaattaaa     1140
ggtacgattg atcaaatcga taaaacaaat aatacgtatc gtcaaacaat ttatgtcaat     1200
ccaagcggag ataacgttgt gttacctgcc ttaacaggta atttaattcc taatacaaa     1260
agtaatgcgt taatagatgc aaaaaacact gatattaaag tttatagagt agataatgct     1320
aatgatttat ctgaaagtta ttatgtgaat cctagcgatt ttgaagatgt aactaatcaa     1380
gttagaattt catttcctaa tgctaataca taaaaagtag aatttcctac ggacgatgat     1440
caaattacaa caccgtatat tgtagttggt aatggccata ttgatcctgc tagcacaggt     1500
gatttagcac tacgttcgac attttatggt tatgattcta attttatatg gagatctatg     1560
tcatgggaca acgaagtagc atttaataac ggatcagggt caggtgacgg tatcgataaa     1620
cctgttggtc ctgaacaacc tgatgagcct ggtgaaattg aaccaattcc agag          1674

```

<210> 86
 <211> 558
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*

<400> 86

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

340 345 ~ 350
 Thr Gly Ile Gly Thr Asn Thr Asp Ser Lys Thr Val Leu Ile Asp Tyr
 355 360 365
 Glu Lys Tyr Gly Gln Phe His Asn Leu Ser Ile Lys Gly Thr Ile Asp
 370 375 380
 Gln Ile Asp Lys Thr Asn Asn Thr Tyr Arg Gln Thr Ile Tyr Val Asn
 385 390 395 400
 Pro Ser Gly Asp Asn Val Val Leu Pro Ala Leu Thr Gly Asn Leu Ile
 405 410 415
 Pro Asn Thr Lys Ser Asn Ala Leu Ile Asp Ala Lys Asn Thr Asp Ile
 420 425 430
 Lys Val Tyr Arg Val Asp Asn Ala Asn Asp Leu Ser Glu Ser Tyr Tyr
 435 440 445
 Val Asn Pro Ser Asp Phe Glu Asp Val Thr Asn Gln Val Arg Ile Ser
 450 455 460
 Phe Pro Asn Ala Asn Gln Tyr Lys Val Glu Phe Pro Thr Asp Asp Asp
 465 470 475 480
 Gln Ile Thr Thr Pro Tyr Ile Val Val Val Asn Gly His Ile Asp Pro
 485 490 495
 Ala Ser Thr Gly Asp Leu Ala Leu Arg Ser Thr Phe Tyr Gly Tyr Asp
 500 505 510
 Ser Asn Phe Ile Trp Arg Ser Met Ser Trp Asp Asn Glu Val Ala Phe
 515 520 525
 Asn Asn Gly Ser Gly Ser Gly Asp Gly Ile Asp Lys Pro Val Val Pro
 530 535 540
 Glu Gln Pro Asp Glu Pro Gly Glu Ile Glu Pro Ile Pro Glu
 545 550 555

<210> 87
 <211> 1674
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 87

ES 2 642 076 T3

atgaatatga agaaaaaaga aaaacacgca attcggaaaa aatcgattgg cgtggcttca	60
gtgctttagtag gtacgttaaat cggtttttga ctactcagca gtaaagaagc agatgcaagt	120
gaaaatagtg ttacgcaatc tgatagcgca agtaacgaaa gcaaaaagtaa tgattcaagt	180
agcgттаатг ctgcacctaa aacagacaac acaaacgtga gtgatactaa aacaacgtca	240
aacactaata atggcgaaac gagtgtggcg 'caatatctag cācaacagga aacgacacaa	300
tcagtatcaa caaatgcaac tacggaagaa acaccggtaa ctggtgaagc tactacggca	360
acgaatcaag ctaatacacc ggcaacaact caatcaagca atacaaatgc ggaggaatta	420
gtgaatcaaaa caagtaatga aacgacttct aatgatacta atacagtatc atctgtaaat	480
tcacctcaaaa attctacaaa tgcggaaaaat gtttcaacaa cgcaagatac ttcaactgaa	540
gcaacacctt caaacaatga atcagctcca cagagtacag atgcaagtaa taaagatgta	600
gttaatcaag cggttaatac aagtgcgcct agaatgagag catttagttt agcggctgta	660
gctgcagatg caccggcagc tggcacagat attacgaatc agttgacgaa tgtgacagtt	720
ggтattgact ctggtacgac tgtgtatccg caccaagcag gttatgtcaa actgaattat	780
ggttttttcag tgcctaattc tgctgttaaa ggtgacacat tcaaaataac tgtacctaaa	840
gaattaaact taaatggtgt aacttcaact gctaaagtc ctccaattat ggctggagat	900
caagtattgg caaatggtgt aatcgataat gatggtaatg ttattttatac atttacagac	960
tatgtaaata ctaaagatga tgttaaagca actttgacta tgcccgctta tattgaccct	1020
gaaaatgtta caaagacagg таатgtgaca ttggctactg gcataggtag tacaacagca	1080
aacaaaacag тatttagtaga ttatgaaaaa tatggtaagt ttтатаactt atctattaaa	1140
ggтacaattg accaaatcga taaaacaaat aatacgtatc gtcagacaat ttatgtcaat	1200
ccaagtggag атаacgttat tgcgccggtt ttaacaggta attttaaacc aaatacggat	1260
agtaatgcat таатagatca gcaaaataca agtattaaag tatataaagt agataatgca	1320
gctgatttat ctgaaagtta ctttgtgaat ccagaaaact ttgaggatgt cactaatagt	1380
gtgaatatta cattcccaaa тccaaatcaa tataaagtag agtttccaac agacgatgat	1440
caaattacaa caccgtatat tgtagttggt aatggtcata ttgatccgaa tagcaaaggt	1500
gatttagctt tacgttcaac ttтatatggg tataactcga atataatttg gcgctctatg	1560
tcatgggaca acgaagtagc atttaataac ggatcagggt ctggtgacgg tatcgataaa	1620
cctgtttgttc ctgaacaacc tgatgagcct ggtgaaattg aaccaattcc agag	1674

<210> 88

<211> 558

<212> PRT

<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 88

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Tyr Ile Asp Pro Glu Asn Val Thr Lys Thr Gly Asn Val Thr Leu Ala
 340 345 350
 Thr Gly Ile Gly Ser Thr Thr Ala Asn Lys Thr Val Leu Val Asp Tyr
 355 360 365
 Glu Lys Tyr Gly Lys Phe Tyr Asn Leu Ser Ile Lys Gly Thr Ile Asp
 370 375 380
 Gln Ile Asp Lys Thr Asn Asn Thr Tyr Arg Gln Thr Ile Tyr Val Asn
 385 390 395 400
 Pro Ser Gly Asp Asn Val Ile Ala Pro Val Leu Thr Gly Asn Leu Lys
 405 410 415
 Pro Asn Thr Asp Ser Asn Ala Leu Ile Asp Gln Gln Asn Thr Ser Ile
 420 425 430
 Lys Val Tyr Lys Val Asp Asn Ala Ala Asp Leu Ser Glu Ser Tyr Phe
 435 440 445
 Val Asn Pro Glu Asn Phe Glu Asp Val Thr Asn Ser Val Asn Ile Thr
 450 455 460
 Phe Pro Asn Pro Asn Gln Tyr Lys Val Glu Phe Pro Thr Asp Asp Asp
 465 470 475 480
 Gln Ile Thr Thr Pro Tyr Ile Val Val Val Asn Gly His Ile Asp Pro
 485 490 495
 Asn Ser Lys Gly Asp Leu Ala Leu Arg Ser Thr Leu Tyr Gly Tyr Asn
 500 505 510
 Ser Asn Ile Ile Trp Arg Ser Met Ser Trp Asp Asn Glu Val Ala Phe
 515 520 525
 Asn Asn Gly Ser Gly Ser Gly Asp Gly Ile Asp Lys Pro Val Val Pro
 530 535 540
 Glu Gln Pro Asp Glu Pro Gly Glu Ile Glu Pro Ile Pro Glu
 545 550 555

<210> 89
 <211> 1674
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 89

ES 2 642 076 T3

atgaatatga agaaaaaaga aaaacacgca attcggaaaa aatcgattgg cgtggcttca	60
gtgcttgtag gtacgttaat cggtttttga ctactcagca gtaaagaagc agatgcaagt	120
gaaaatagtg ttacgcaatc tgatagcgca agtaacgaaa gcaaaagtaa tgattcaagt	180
agcgttagtg ctgcacctaa aacagacgac 'acaaacgtga gŕgatactaa aacatcgtca	240
aacactaata atggcgaaac gagtgtggcg caaaatccag cacaacagga aacgacacaa	300
tcagcattaa caaatgcaac tacggaagaa actccggtaa ctggtgaagc tactacggca	360
acgaatcaag ctaatacacc ggcaacaact caatcaagca atacaaatgc ggaggaatta	420
gtgaatcaaa caagtaatga aacgacttct aatgatacta atacagtatc atctgtaaat	480
tcacctcaaa attctacaaa tgcggaaaat gtttcaacaa cgcaagatac ttcaactgaa	540
gcaacacctt caaacaatga atcagctcca cagaatacag atgcaagtaa taaagatgta	600
gttaatcaag cgggttaatac aagtgcgcct agaaagagag catttagttt agcggctgta	660
gctgcagatg caccggcagc tggcacagat attacgaatc agttgacaga tgtgaaagtt	720
actattgact ctggtacgac tgtgtatccg caccaagcag gttatgtcaa actgaattat	780
ggttttttcag tgcctaattc tgctgtttaa ggtgacacat tcaaaataac tgtacctaaa	840
gaattaaact taaatggtgt aacttcaact gctaaagtgc caccaattat ggctggagat	900
caagtattgg caaatggtgt aatcgatagt gatggtaatg ttattttatac atttacagac	960
tatgttgata ataaagaaaa tgtaacagct aatattacta tgccagctta tattgaccct	1020
gaaaatgtta caaagacagg taatgtgaca ttgacaactg gcataggaac caatactgct	1080
agtaagacag tattaatcga ctatgagaaa tatggacaat tccataattt atcaattaaa	1140
ggtacgattg atcaaatcga taaaacaaat aatagctatc gccaaacaat ttatgtcaat	1200
ccaagcggag ataacgttgt gttacctgcc ttaacaggta atttaattcc taatacaaa	1260
agtaatgcgt taatagatgc aaaaaacact gatatttaaag tttatagagt cgataatgct	1320
aatgatttat ctgaaagtta ttatgtgaat cctagcgatt ttgaagatgt aactaatcaa	1380
gttagaattt catttcctaaa tgctaataca taaaaagtag aatttcctac ggacgatgac	1440
caaattacaa caccgtatat tgtagttggt aatggccata ttgatcctgc tagtacaggt	1500
gatttagcac tacgttcgac attttatggt tatgattcta attttatatg gagatctatg	1560
tcatgggaca acgaagtagc atttaataac ggatcagggt ctggtgacgg tatcgataaa	1620
ccagttgttc ctgaacaacc tgatgagcct ggtgaaattg aaccaattcc agag	1674

<210> 90

<211> 558

<212> PRT

<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 90

ES 2 642 076 T3

Met Asn Met Lys Lys Lys Glu Lys His Ala Ile Arg Lys Lys Ser Ile
1 5 10 15

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

Ser Ser Lys Glu Ala Asp Ala Ser Glu Asn Ser Val Thr Gln Ser Asp
35 40 45

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

325																330																335															
Tyr	Ile	Asp	Pro	Glu	Asn	Val	Thr	Lys	Thr	Gly	Asn	Val	Thr	Leu	Thr																																
			340														345														350																
Thr	Gly	Ile	Gly	Thr	Asn	Thr	Ala	Ser	Lys	Thr	Val	Leu	Ile	Asp	Tyr																																
		355														360														365																	
Glu	Lys	Tyr	Gly	Gln	Phe	His	Asn	Leu	Ser	Ile	Lys	Gly	Thr	Ile	Asp																																
		370														375														380																	
Gln	Ile	Asp	Lys	Thr	Asn	Asn	Thr	Tyr	Arg	Gln	Thr	Ile	Tyr	Val	Asn																																
		385														390														395																	
Pro	Ser	Gly	Asp	Asn	Val	Val	Leu	Pro	Ala	Leu	Thr	Gly	Asn	Leu	Ile																																
			405														410														415																
Pro	Asn	Thr	Lys	Ser	Asn	Ala	Leu	Ile	Asp	Ala	Lys	Asn	Thr	Asp	Ile																																
			420														425														430																
Lys	Val	Tyr	Arg	Val	Asp	Asn	Ala	Asn	Asp	Leu	Ser	Glu	Ser	Tyr	Tyr																																
		435														440														445																	
Val	Asn	Pro	Ser	Asp	Phe	Glu	Asp	Val	Thr	Asn	Gln	Val	Arg	Ile	Ser																																
		450														455														460																	
Phe	Pro	Asn	Ala	Asn	Gln	Tyr	Lys	Val	Glu	Phe	Pro	Thr	Asp	Asp	Asp																																
		465														470														475																	
Gln	Ile	Thr	Thr	Pro	Tyr	Ile	Val	Val	Val	Asn	Gly	His	Ile	Asp	Pro																																
			485														490														495																
Ala	Ser	Thr	Gly	Asp	Leu	Ala	Leu	Arg	Ser	Thr	Phe	Tyr	Gly	Tyr	Asp																																
			500														505														510																
Ser	Asn	Phe	Ile	Trp	Arg	Ser	Met	Ser	Trp	Asp	Asn	Glu	Val	Ala	Phe																																
		515														520														525																	
Asn	Asn	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Asp	Gly	Ile	Asp	Lys	Pro	Val	Val	Pro																																
		530														535														540																	
Glu	Gln	Pro	Asp	Glu	Pro	Gly	Glu	Ile	Glu	Pro	Ile	Pro	Glu																																		
		545														550														555																	

<210> 91
<211> 1674
<212> ADN
<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 91

ES 2 642 076 T3

atgaatatga agaaaaaaga aaaacacgca attcggaaaa aatcgattgg cgtggcttca	60
gtgcttgtag gtacgttaat cggtttttga ctactcagca gtaaagaagc agatgcaagt	120
gaaaatagtg ttacgcaatc tgatagcgca 'agtaacgaaa g̃caaaagtaa tgattcaagt	180
agcgtttagtg ctgcacctaa aacagacgac acaaacgtga gtgatactaa aacatcgtca	240
aacactaata atggcgaaac gagtggtggcg caaaatccag cacaacagga aacgacacaa	300
tcatcattaa caaatgcaac tacggaagaa actccggtaa ctggtgaagc tactacggca	360
acgaatcaag ctaatacacc ggcaacaact caatcaagca atacaaatgc ggaggaatta	420
gtgaatcaaa caagtaatga aacgacttct aatgatacta atacagtatc atctgtaaat	480
tcacctcaaa attctacaaa tgcggaaaat gtttcaacaa cgcaagatac ttcaactgaa	540
gcaacacctt caaacaatga atcagctcca cagagtacag atgcaagtaa taaagattta	600
gttaatcaag cggttaatac aagtgcgcct agaatgagag catttagttt agcggcagta	660
gctgcagatg cacctgcagc tggcacagat attacgaatc agttgacaga tgttaaagtt	720
actattgact ctggtacgac tgtgtatccg caccaagcag gttatgtcaa actgaattat	780
ggtttttcag tgcctaattc tgctgttaaa ggtgacacat tcaaaataac tgtacctaaa	840
gaattaaact taaatggtgt aacttcaact gctaaagtgc caccaattat ggctggagat	900
caagtattgg caaatggtgt aatcgatagt gatggtaatg ttatttatac atttacagac	960
tatgttgata ataaaaacga tgttaaagca actttgacca tgcccgtta tattgatcca	1020
gaaaatgtaa cgaaaacagg taatgtaaca ttgacaactg gcataggtag tacaacagca	1080
aacaaaacag tattagtaga ttatgaaaaa tatggtaagt ttataactt atctattaaa	1140
ggtacaattg accaaatcga taaaacaaat aatacgtatc gtcagacaat ttatgtcaat	1200
ccaagtggag ataacgttat tgcgccggtt ttaacaggta atttaaaacc aaatacggat	1260
agtaatgcat taatagatca gcaaaaataca agtatttaaag tatataaagt agataatgca	1320
gctgatttat ctgaaagtta ctttgtaaact ccagaaaact ttgaggatgt cactaatagt	1380
gtgaatatta cattcccaaa tccaaatcaa tataaagtag agtttaatac gcctgatgat	1440
caaattacaa caccgtatat tgtagttggt aatggtcata ttgatccgaa tagcaaaggt	1500
gatttagctt tacgttcaac tttatatggg tataactcga atataatttg gcgctctatg	1560
tcatgggaca acgaagtagc atttaataac ggatcagggt ctggtgacgg tatcgataaa	1620
cctgttgtcc ctgaacaacc tgatgagcct ggtgaaattg aaccaattcc agag	1674

<210> 92

<211> 558

<212> PRT

<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 92

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Tyr Val Asp Asn Lys Asn Asp Val Lys Ala Thr Leu Thr Met Pro Ala
 325 330 335
 Tyr Ile Asp Pro Glu Asn Val Thr Lys Thr Gly Asn Val Thr Leu Thr
 340 345 350
 Thr Gly Ile Gly Ser Thr Thr Ala Asn Lys Thr Val Leu Val Asp Tyr
 355 360 365
 Glu Lys Tyr Gly Lys Phe Tyr Asn Leu Ser Ile Lys Gly Thr Ile Asp
 370 375 380
 Gln Ile Asp Lys Thr Asn Asn Thr Tyr Arg Gln Thr Ile Tyr Val Asn
 385 390 395 400
 Pro Ser Gly Asp Asn Val Ile Ala Pro Val Leu Thr Gly Asn Leu Lys
 405 410 415
 Pro Asn Thr Asp Ser Asn Ala Leu Ile Asp Gln Gln Asn Thr Ser Ile
 420 425 430
 Lys Val Tyr Lys Val Asp Asn Ala Ala Asp Leu Ser Glu Ser Tyr Phe
 435 440 445
 Val Asn Pro Glu Asn Phe Glu Asp Val Thr Asn Ser Val Asn Ile Thr
 450 455 460
 Phe Pro Asn Pro Asn Gln Tyr Lys Val Glu Phe Asn Thr Pro Asp Asp
 465 470 475 480
 Gln Ile Thr Thr Pro Tyr Ile Val Val Val Asn Gly His Ile Asp Pro
 485 490 495
 Asn Ser Lys Gly Asp Leu Ala Leu Arg Ser Thr Leu Tyr Gly Tyr Asn
 500 505 510
 Ser Asn Ile Ile Trp Arg Ser Met Ser Trp Asp Asn Glu Val Ala Phe
 515 520 525
 Asn Asn Gly Ser Gly Ser Gly Asp Gly Ile Asp Lys Pro Val Val Pro
 530 535 540
 Glu Gln Pro Asp Glu Pro Gly Glu Ile Glu Pro Ile Pro Glu
 545 550 555

<210> 93
 <211> 1674
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 93

```

atgaatatga agaaaaaaga aaaacacgca attcggaaaa aatcgattgg cgtggcttca      60
                                     ---
gtgctttagt gtacgttaat cggtttttggg ctactcagca gtaaagaagc agatgcaagt      120
gaaaatagtg ttacgcaatc tgatagcgca agtaacgaaa gcaaaagtaa tgatccaagt      180
agcgttaatg ctgcacctaa aacagacaac acaaacgtga gtgatactaa aacatcgtca      240
aacactaata atggcgaaac gagtgtggcg caaaatccag cacaacagga aacgacacaa      300
tcatcattaa caaatgcaac tacggaagaa actccggtaa ctggtgaagc tactacggca      360
acgaatcaag ctaatacacc ggcaacaact caatcaagca atacaaatgc ggaggaatta      420
gtgaatcaaa caagtaatga aacgacttct aatgatacta atacagtatc atctgtaaat      480
tcacctcaaa attctacaaa tgcggaaaaat gtttcaacaa cgcaagatac ttcaactgaa      540
gcaacacctt caaacaatga atcagctcca cagagtacag atgcaagtaa taaagattta      600
gttaatcaag cggttaatac aagtgcgcct agaatgagag catttagttt agcggcagta      660
gctgcagatg cacctgcagc tggcacagat attacgaatc agttgacaga tgttaaagtt      720
actattgact ctggtacgac tgtgtatccg caccaagcag gttatgtcaa actgaattat      780
ggtttttcag tgcctaattc tgctgttaaa ggtgacacat tcaaaataac tgtacctaaa      840
gaattaaact taaatgggtgt aacttcaact gctaaagtgc ctccaattat ggccggagat      900
caagtattgg caaatgggtgt aatcgatagt gatggtaatg ttattttatac atttacagac      960
tatgttgata ctaaagaaaa tgtaacagct aatattacta tgccagctta tattgaccct     1020
gaaaatgtta caaagacagg taatgtaaca ttgacaactg gcataggtag tacaacagca     1080
aacaaaacag tattagtaga ttatgaaaaa tatggtaagt ttataactt atctattaaa     1140
ggtacaattg accaaatcga taaaacaaat aatacgtatc gtcagacaat ttatgtcaat     1200
ccaagtggag ataacgttat tgcgccgggtt ttaacaggta attttaaacc caatacggat     1260
agtaatgcat taatagatca gcaaaataca agtattaaag tatataaagt agataatgca     1320
gctgatttat ctgaaagtta ctttgtaaat ccagaaaact ttgaggatgt cactaatagt     1380
gtgaatatta cattcccaa tccaaatcaa tataaagtag agtttaatac gcctgatgat     1440
caaattacaa caccgtatat tgtagttggt aatggtcata ttgatccgaa tagcaaaggt     1500
gatttagctt tacgttcaac tttatatggg tataactcga atataatttg gcgctctatg     1560
tcatgggaca acgaagtagc atttaataac ggatcagggt ctggtgacgg tatcgataaa     1620
cctgttgtcc ctgaacaacc tgatgagcct ggtgaaattg aaccaattcc agag          1674

```

<210> 94
 <211> 558
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 94

ES 2 642 076 T3

Met Asn Met Lys Lys Lys Glu Lys His Ala Ile Arg Lys Lys Ser Ile
 1 5 10 15

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

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

<210> 95
<211> 1677
<212> ADN
<213> *Staphylococcus aureus*
<400> 95

atgaatatga agaaaaaaga aaaacacgca 'attcggaaaa aātcgattgg cgtggcttca 60
gtgcttgtag gtacgttaat cggtttttga ctactcagca gtaaagaagc agatgcaagt 120
gaaaatagtg ttacgcaatc tgatagcgca agtaacgaaa gcaaaagtaa tgattcaagt 180
agcgttagtg ctgcacctaa aacagacgac acaaacgtga gtgatactaa aacatcgtca 240
aacactaata atggcgaaac gagtgtggcg caaaatctag cacaacagga aacgacacaa 300
tcatcatcaa caaatgcaac tacggaagaa acgccggtaa ctgggtgaagc tactactacg 360
acaacgaatc aagctaatac accggcaaca actcaatcaa gcaatacaaa tgcggaggaa 420
ttagtgaatc aaacaagtaa tgaaacgact tctaatagata ctaatacagt atcatctgta 480
aattcacctc aaaattctac aaatgcgga aatgtttcaa caacgcaaga tacttcaact 540
gaagcaacac cttcaaaaa tgaatcagct ccacagagta cagatgcaag taataaagat 600
gtagttaatc aagcggttaa tacaagtgcg cctagaatga gagcatttag tttagcggca 660
gtagctgcag atgcaccggc agctggcaca gatattacga atcagttgac gaatgtgaca 720
gttggtattg actctggtac gactgtgtat ccgcaccaag caggttatgt caaactgaat 780
tatggttttt cagtgcctaa ttctgctgtt aaagggtgaca cattcaaaat aactgtacct 840
aaagaattaa acttaaatgg tgtaacttca actgctaaag tgccaccaat tatggctgga 900
gatcaagtat tggcaaatgg tgtaatcgat agtgaatgga atgttattta tacatttaca 960
gactatgtaa atactaaaga tgatgttaaa gcaactttga ccatgccccg ttatattgac 1020
cctgaaaatg ttacaaagac aggtaatgtg acattggcta ctggcatagg aaatacaaca 1080
gcaaacaaaa cagtattagt agattatgaa aaatatggta agttttataa cttatctatt 1140
aaagggtaca ttgaccaa atcgataaaaca aataatacgt atcgtcagac aatttatgtc 1200
aatccaagtg gagataacgt tattgcgccg gttttaacag gtaattttaa accaaatacg 1260
gatagtaatg cattaataga tcagcaaaat acaagtatta aagtatataa agtagataat 1320
gcagctgatt tatctgaaag ttactttgtg aatccagaaa actttgagga tgtcactaat 1380
agtgtgaata ttacattccc aaatccaaat caatataaag tagagtttaa tacgcctgat 1440
gatcaaatta caacaccgta tatagtagtt gttaatgggtc atattgatcc gaatagcaaa 1500
ggtagtttag ctttacgttc aactttatat ggggtataact cgaatataat ttggcgctct 1560
atgtcatggg acaacgaagt agcattta atacggatcag gttctgggtga cggtatcgat 1620
aaacctgttg ttcctgaaca acctgatgag cctgggtgaaa ttgaaccaat tccagag 1677

<210> 96
<211> 559
<212> PRT
<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 96

ES 2 642 076 T3

Met Asn Met Lys Lys Lys Glu Lys His Ala Ile Arg Lys Lys Ser Ile
 1 5 10 15

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

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Ala Asn Gly Val Ile Asp Ser Asp Gly Asn Val Ile Tyr Thr Phe Thr
305 310 315 320

Asp Tyr Val Asn Thr Lys Asp Asp Val Lys Ala Thr Leu Thr Met Pro
325 330 335

Ala Tyr Ile Asp Pro Glu Asn Val Thr Lys Thr Gly Asn Val Thr Leu
340 345 350

Ala Thr Gly Ile Gly Asn Thr Thr Ala Asn Lys Thr Val Leu Val Asp
355 360 365

Tyr Glu Lys Tyr Gly Lys Phe Tyr Asn Leu Ser Ile Lys Gly Thr Ile
370 375 380

Asp Gln Ile Asp Lys Thr Asn Asn Thr Tyr Arg Gln Thr Ile Tyr Val
385 390 395 400

Asn Pro Ser Gly Asp Asn Val Ile Ala Pro Val Leu Thr Gly Asn Leu
405 410 415

Lys Pro Asn Thr Asp Ser Asn Ala Leu Ile Asp Gln Gln Asn Thr Ser
420 425 430

Ile Lys Val Tyr Lys Val Asp Asn Ala Ala Asp Leu Ser Glu Ser Tyr
435 440 445

Phe Val Asn Pro Glu Asn Phe Glu Asp Val Thr Asn Ser Val Asn Ile
450 455 460

Thr Phe Pro Asn Pro Asn Gln Tyr Lys Val Glu Phe Asn Thr Pro Asp
465 470 475 480

Asp Gln Ile Thr Thr Pro Tyr Ile Val Val Val Asn Gly His Ile Asp
485 490 495

Pro Asn Ser Lys Gly Asp Leu Ala Leu Arg Ser Thr Leu Tyr Gly Tyr
500 505 510

Asn Ser Asn Ile Ile Trp Arg Ser Met Ser Trp Asp Asn Glu Val Ala
515 520 525

Phe Asn Asn Gly Ser Gly Ser Gly Asp Gly Ile Asp Lys Pro Val Val
530 535 540

Pro Glu Gln Pro Asp Glu Pro Gly Glu Ile Glu Pro Ile Pro Glu
545 550 555

<210> 97

<211> 1674

<212> ADN

<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 97

ES 2 642 076 T3

```

atgaatatga agaaaaaaga aaaacacgca attcggaaaa aatcgattgg cgtggcttca    60
gtgctttagt gtacgttaat cggtttttga ctactcagca gtaaagaagc agatgcaagt    120
gaaaatagtg ttacgcaatc tgatagcgca agtaacgaaa gcaaaagtaa tgattcaagt    180
agcgttagtg ctgcacctaa aacagacgac acaaacgtga gtgatactaa aacatcgta    240
aacactaata atggcgaaac gagtgtggcg caaaatccag cacaacagga aacgacacaa    300
tcagcattaa caaatgcaac tacggaagaa actccgttaa ctggtgaagc tactacggca    360
acgaatcaag ctaatacacc ggcaacaact caatcaagca atacaaatgc ggaggaatta    420
gtgaatcaaa caagtaatga aacgacttct aatgatacta atacagtatc atctgtaaat    480
tcacctcaaa attctacaaa tgcggaaaat gtttcaacaa cgcaagatac ttcaactgaa    540
gcaacacctt caaacaatga atcagctcca cagagtacag atgcaagtaa taaagatgta    600
gttaatcaag cggttaatac aagtgcgcct agaatgagag catttagttt agcggcagta    660
gctgcagatg caccggcagc tggcacagat attacgaatc agttgacaga tgtgaaagtt    720
actattgact ctggtacgac tgtgtatccg caccaagcag gttatgtcaa actgaattat    780
ggtttttcag tgcctaattc tgctgttaaa ggtgacacat tcaaaataac tgtacctaaa    840
gaattaaact taaatggtgt aacttcaact gctaaagtgc ctccaattat ggccggagat    900
caagtattgg caaatggtgt aatcgatagt gatggtaatg ttatttatac atttacagac    960
tatgttgata ataaaaacga tgttaaagca aactaactg ttctgcata cattgatcca   1020
gaaaatgtaa cgaaaacagg taatgtaaca ttgacaactg gcataggaac caatactgct   1080
agtaagacag ttttaatcga ctatgagaaa tatggacaat tccataattt atcaattaaa   1140
ggtacaattg atcaaacga caaaacaaac aatcgtatc gtcaaacgat ttatgtcaat   1200
ccaagtggag acaatgttgt attaccagtg ttaactggta atctaattcc taagagtaat   1260
agtaatgctt taatagatgc caacaatact aatattaaag ttataaaagt ggataatgct   1320
aatgatttat ctgaaagtta ttatgtgaat cctagcgatt ttgaagatgt aactaatcaa   1380
gttagaattt catttcctaa tgctaataca tacaagtag aatttcctac ggacgatgac   1440
caaattacaa caccgtatat tgtagttgtt aatggccata ttgacatgac tagtacaggt   1500
gatttagcac tacgttcgac attttatggt tatgattcta attttatatg gagatctatg   1560
tcatgggaca acgaagtagc atttaataac ggatcagggt ctggtgacgg tatcgataaa   1620
ccagttgttc ctgaacaacc tgatgagcct ggtgaaattg aaccaattcc agag       1674

```

<210> 98
 <211> 558
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*

<400> 98

Met Asn Met Lys Lys Lys Glu Lys His Ala Ile Arg Lys Lys Ser Ile
 1 5 10 15

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

<210> 99
 <211> 1674

ES 2 642 076 T3

<212> ADN

<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 99

5

```

atgaatatga agaaaaaaga aaaacacgca attcggaaaa aatcgattgg cgtggcttca      60
gtgctttagt gtacgttaat cggtttttga ctactcagca gtaaagaagc agatgcaagt    120
gaaaatagtg ttacgcaatc tgatagcgca agtaacgaaa gcaaaagtaa tgattcaagt    180
agcgtttagtg ctgcacctaa aacagacgac acaaacgtga gtgatactaa aacatcgtca    240
aacactaata atggcgaaac gagtgtggcg caaaatccag cacaacaaga aacgacacaa    300
tcagcattaa caaatgcaac tacggaagaa actccggtaa ctggtgaagc tactacggca    360
acgaatcaag ctaatacacc ggcaacaact caatcaagca atacaaatgc ggaggaatta    420
gtgaatcaaa caagtaatga aacgacttct aatgatacta atacagtatc atctgtaaat    480
tcacctcaaa attctacaaa tgcggaaaat gtttcaacaa cgcaagatac ttcaactgaa    540
gcaacacctt caaacaatga atcagctcca cagaatacag atgcaagtaa taaagatgta    600
gttaatcaag cggttaatac aagtgcgcct agaaagagag catttagttt agcggctgta    660
gctgcagatg caccggcagc tggcacagat attacgaatc agttgacaga tgtgaaagtt    720
actattgact ctggtacgac tgtgtatccg caccaagcag gttatgtcaa actgaattat    780
ggtttttcag tgcctaattc tgctgttaaa ggtgacacat tcaaaataac tgtacctaaa    840
gaattaaact taaatgggtg aacttcaact gctaaagcgc caccaattat ggctggagat    900
caagtattgg caaatgggtg aatcgatagt gatggtaatg ttatttatac atttacagac    960
tatgttgata ataaagaaaa tgtaacagct aatattacta tgccagctta tattgaccct   1020
gaaaatgtta caaagacagg taatgtgaca ttgacaactg gcataggaac caatactgct   1080
agtaagacag tattaatcga ctatgagaaa tatggacaat tccataattt atcaattaaa   1140
ggtacgattg atcaaatcga taaaacaaat aatacgtatc gccaaacaat ttatgtcaat   1200
ccaagcggag ataacgttgt gttacctgcc ttaacaggta atttaattcc taatacaaag   1260
agtaatgcgt taatagatgc aaaaaaact gatattaaag tttatagagt cgataatgct   1320
aatgatttat ctgaaagtta ttatgtgaat cctagcgatt ttgaagatgt aactaatcaa   1380
gttagaattt catttccaaa tgctaataca taaaagtag aatttcctac ggacgatgac   1440
caaattacaa caccgtatat tgtagttgtt aatggccata ttgatcctgc tagtacaggt   1500
gatttagcac tacgttcgac attttatggg tatgattcta attttatatg gagatctatg   1560
tcatgggaca acgaagtagc atttaataac ggatcagggt ctggtgacgg tatcgataaa   1620
ccagttgttc ctgaacaacc tgatgagcct ggtgaaattg aaccaattcc agag         1674

```

<210> 100

<211> 558

<212> PRT

<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 100

10

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

<211> 1677
<212> ADN
<213> *Staphylococcus aureus*

5

<400> 101

```

atgaatatga agaaaaaaga aaaacacgca attcggaaaa aatcgattgg cgtggccttca      60
gtgctttagtag gtacgttaat cggtttttggga ctactcagca gtaaagaagc agatgcaagt      120
gaaaatagtg ttacgcaatc tgatagcgca agtaacgaaa gcaaaaagtaa tgattcaagt      180
agcgtttagtg ctgcacctaa aacagacgac acaaacgtga gtgatactaa aacatcgatca      240
aacactaata atggcgaaac gagtgtggcg caaaatccag cacaacagga aacgacacaa      300
tcatcatcaa caaatgcaac tacggaagaa acgccggtaa ctggtgaagc tactactacg      360
acaacgaatc aagctaatac accggcaaca actcaatcaa gcaatacaaa tgcggaggaa      420
ttagtgaatc aaacaagtaa tgaaacgact tctaatagata ctaatacagt atcatctgta      480
aattcacctc aaaattctac aaatgcggaa aatgtttcaa caacgcaaga tacttcaact      540
gaagcaacac cttcaaacaa tgaatcagct ccacagagta cagatgcaag taataaagat      600
gtagttaatc aagcgggttaa tacaagtgcg cctagaatga gagcatttag ttttagcggca      660
gtagctgcag atgcaccggc agctggcaca gatattacga atcagttgac gaatgtgaca      720
gttgggtattg actctggaga tacagtttat ccgcaccaag caggctatgt caaactgaat      780
tatgggttttt cagtgcctaa ttctgctgtt aaaggtgaca cattcaaaat aactgtacct      840
aaagaattaa acttaaatgg tgtaacttca actgctaaag tgccaccaat tatggctgga      900
gatcaagtat tggcaaatgg tgtaatcgat agtgatggta atgttattta tacatttaca      960
gactatgtaa atactaaaga tgatgttaaa gcaactttga ccatgcccgc ttatattgac     1020
cctgaaaatg ttacaaagac aggtaatgtg acattggcta ctggcatagg aaatacaaca     1080
gcaaacaaaa cagtattagt agattatgaa aaatatggta agttttataa cttatctatt     1140
aaaggtacaa ttgaccaaatt cgataaaaaca aataatacgt atcgtcagac aatttatgtc     1200
aatccaagtg gagataacgt tattgcgccg gttttaacag gtaatttaaa accaaatacg     1260
gatagtaatg cattaataga tcagcaaaat acaagtatta aagtatataa agtagataat     1320
gcagctgatt tatctgaaag ttactttgtg aatccagaaa actttgagga tgtcactaat     1380
agtgtgaata ttacattccc aaatccaaat caatataaag tagagtttaa tacgcctgat     1440
gatcaaatta caacaccgta tatagtagtt gttaatgggtc atattgatcc gaatagcaaa     1500
ggtgatttag ctttacgttc aactttatat gggtagtact caaggtttgt atggagatct     1560
atgtcatggg acaacgaagt agcatttaac aacggatcag gttctggtga cggtagatgat     1620
aaaccagttg ttcctgaaca acctgatgag cctgggtgaaa ttgaaccaat tccagag      1677

```

<210> 102
<211> 559
<212> PRT
<213> *Staphylococcus aureus*

10

ES 2 642 076 T3

<400> 102

```

Met Asn Met Lys Lys Lys Glu Lys His Ala Ile Arg Lys Lys Ser Ile
 1          5          10          15

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

Ser Ser Lys Glu Ala Asp Ala Ser Glu Asn Ser Val Thr Gln Ser Asp
          35          40          45

Ser Ala Ser Asn Glu Ser Lys Ser Asn Asp Ser Ser Ser Val Ser Ala
 50          55          60

Ala Pro Lys Thr Asp Asp Thr Asn Val Ser Asp Thr Lys Thr Ser Ser
 65          70          75          80

Asn Thr Asn Asn Gly Glu Thr Ser Val Ala Gln Asn Pro Ala Gln Gln
          85          90          95

Glu Thr Thr Gln Ser Ser Ser Thr Asn Ala Thr Thr Glu Glu Thr Pro
          100          105          110

Val Thr Gly Glu Ala Thr Thr Thr Thr Thr Asn Gln Ala Asn Thr Pro
          115          120          125

Ala Thr Thr Gln Ser Ser Asn Thr Asn Ala Glu Glu Leu Val Asn Gln
          130          135          140

Thr Ser Asn Glu Thr Thr Ser Asn Asp Thr Asn Thr Val Ser Ser Val
          145          150          155          160

Asn Ser Pro Gln Asn Ser Thr Asn Ala Glu Asn Val Ser Thr Thr Gln
          165          170          175

Asp Thr Ser Thr Glu Ala Thr Pro Ser Asn Asn Glu Ser Ala Pro Gln
          180          185          190

Ser Thr Asp Ala Ser Asn Lys Asp Val Val Asn Gln Ala Val Asn Thr
          195          200          205

Ser Ala Pro Arg Met Arg Ala Phe Ser Leu Ala Ala Val Ala Ala Asp
          210          215          220

Ala Pro Ala Ala Gly Thr Asp Ile Thr Asn Gln Leu Thr Asn Val Thr
          225          230          235          240

Val Gly Ile Asp Ser Gly Asp Thr Val Tyr Pro His Gln Ala Gly Tyr
          245          250          255

Val Lys Leu Asn Tyr Gly Phe Ser Val Pro Asn Ser Ala Val Lys Gly
          260          265          270

Asp Thr Phe Lys Ile Thr Val Pro Lys Glu Leu Asn Leu Asn Gly Val

```

ES 2 642 076 T3

275 280 285
 Thr Ser Thr Ala Lys Val Pro Pro Ile Met Ala Gly Asp Gln Val Leu
 290 295 300
 Ala Asn Gly Val Ile Asp Ser Asp Gly Asn Val Ile Tyr Thr Phe Thr
 305 310 315 320
 Asp Tyr Val Asn Thr Lys Asp Asp Val Lys Ala Thr Leu Thr Met Pro
 325 330 335
 Ala Tyr Ile Asp Pro Glu Asn Val Thr Lys Thr Gly Asn Val Thr Leu
 340 345 350
 Ala Thr Gly Ile Gly Asn Thr Thr Ala Asn Lys Thr Val Leu Val Asp
 355 360 365
 Tyr Glu Lys Tyr Gly Lys Phe Tyr Asn Leu Ser Ile Lys Gly Thr Ile
 370 375 380
 Asp Gln Ile Asp Lys Thr Asn Asn Thr Tyr Arg Gln Thr Ile Tyr Val
 385 390 395 400
 Asn Pro Ser Gly Asp Asn Val Ile Ala Pro Val Leu Thr Gly Asn Leu
 405 410 415
 Lys Pro Asn Thr Asp Ser Asn Ala Leu Ile Asp Gln Gln Asn Thr Ser
 420 425 430
 Ile Lys Val Tyr Lys Val Asp Asn Ala Ala Asp Leu Ser Glu Ser Tyr
 435 440 445
 Phe Val Asn Pro Glu Asn Phe Glu Asp Val Thr Asn Ser Val Asn Ile
 450 455 460
 Thr Phe Pro Asn Pro Asn Gln Tyr Lys Val Glu Phe Asn Thr Pro Asp
 465 470 475 480
 Asp Gln Ile Thr Thr Pro Tyr Ile Val Val Val Asn Gly His Ile Asp
 485 490 495
 Pro Asn Ser Lys Gly Asp Leu Ala Leu Arg Ser Thr Leu Tyr Gly Tyr
 500 505 510
 Asp Ser Arg Phe Val Trp Arg Ser Met Ser Trp Asp Asn Glu Val Ala
 515 520 525
 Phe Asn Asn Gly Ser Gly Ser Gly Asp Gly Ile Asp Lys Pro Val Val
 530 535 540
 Pro Glu Gln Pro Asp Glu Pro Gly Glu Ile Glu Pro Ile Pro Glu
 545 550 555

ES 2 642 076 T3

<211> 1677
<212> ADN
<213> *Staphylococcus aureus*

5

<400> 103

```

atgaatatga agaaaaaaga aaaacacgca attcggaaaa aatcgattgg cgtggcttca      60
gtgctttag gtacgttaat cggttttgga ctactcagca gtaaagaagc agatgcaagt     120
gaaaatagtg ttacgcaatc cgatagcgca agtaacgaaa gcaaaagtaa tgattcaagt     180
agcgtttagtg ctgcacctaa aacagtcgac acaaacgtga gtgatactaa aacaacgtca     240
aacactaata gtggcgaaac aagtgtggcg caaaatccgg cacaacagga aacgacacaa     300
tcagcatcaa caaatgcaac tacggaagaa actccggcaa ctggtgaagc tactactacg     360
gcaacgaatc aagctaatac accggcaaca actcaatcaa gcaatacaaa tgcggaggaa     420
ttagtgaatc aaacaaataa tgaaacgact tctaattgata ctaatacagt atcatctgta     480
aattcacctc aaaattctac aaatgcggaa aatgtttcaa caacgcaaga tacttcaact     540
gaagcaacac cttcaaacia tgaatcagct ccacagagta cagatgcaag taataaagat     600
gtagttaatc aagcgggttaa tacaagtgcg cctagaatga gagcatttag ttttagcggca     660
gtagctgcag atgcaccggc tgctggcaca gatattacga atcagttgac agatgtgaaa     720
gttactattg actctggtac gactgtgtat ccgcaccaag caggttatgt caaactgaat     780
tatggttttt cagtccctaa ttctgctgtt aaagggtgaca cattcaaaat aactgtacct     840
aaagaattaa acttaaatgg tgtaacttca actgctaagg tgccaccaat tatggccgga     900
gatcaagtat tggcaaatgg tgtaatcgat agtgatggta atgttattta tacatttaca     960
gactatgttg ataataaaga aaatgtaaca gctaataatta ctatgccagc ttatattgac    1020
cctgaaaatg ttacaaagac aggtaatgtg acattgacaa ctggcatagg aaccaatact    1080
gctagtaaga cagtattaat cgactatgag aaatatggac aattccataa tttatcaatt    1140
aaaggtagca ttgatcaaat cgataaaaca aataatacgt atcgccaaac aatttatgtc    1200
aatccaagcg gagataacgt tgtgttacct gccttaacag gtaatttaat tcctaataca    1260
aagagtaatg cgттаатaga tgcaaaaaac actgatatta aagtttatag agtcgataat    1320
gctaattgatt tatctgaaag ttattatgtg aatcctagcg attttgaaga tgtaactaat    1380
caagttagaa tttcatttcc aaatgctaat caatacaaag tagaatttcc tacggacgat    1440
gaccaaatta caacaccgta tattgtagtt gttaatggcc atattgatcc tgctagtaca    1500
ggtgatttag cactacgttc gacattttat ggttatgatt ctaattttat atggagatct    1560
atgtcatggg acaacgaagt agcatttaat aacggatcag gctctggtga cggtatcgat    1620
aaaccagttg ttctgaaca acctgatgag cctggtgaaa ttgaaccaat tccagag      1677

```

10

<210> 104
<211> 559
<212> PRT
<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 104

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Asp Thr Phe Lys Ile Thr Val Pro Lys Glu Leu Asn Leu Asn Gly Val
 275 280 285
 Thr Ser Thr Ala Lys Val Pro Pro Ile Met Ala Gly Asp Gln Val Leu
 290 295 300
 Ala Asn Gly Val Ile Asp Ser Asp Gly Asn Val Ile Tyr Thr Phe Thr
 305 310 315 320
 Asp Tyr Val Asp Asn Lys Glu Asn Val Thr Ala Asn Ile Thr Met Pro
 325 330 335
 Ala Tyr Ile Asp Pro Glu Asn Val Thr Lys Thr Gly Asn Val Thr Leu
 340 345 350
 Thr Thr Gly Ile Gly Thr Asn Thr Ala Ser Lys Thr Val Leu Ile Asp
 355 360 365
 Tyr Glu Lys Tyr Gly Gln Phe His Asn Leu Ser Ile Lys Gly Thr Ile
 370 375 380
 Asp Gln Ile Asp Lys Thr Asn Asn Thr Tyr Arg Gln Thr Ile Tyr Val
 385 390 395 400
 Asn Pro Ser Gly Asp Asn Val Val Leu Pro Ala Leu Thr Gly Asn Leu
 405 410 415
 Ile Pro Asn Thr Lys Ser Asn Ala Leu Ile Asp Ala Lys Asn Thr Asp
 420 425 430
 Ile Lys Val Tyr Arg Val Asp Asn Ala Asn Asp Leu Ser Glu Ser Tyr
 435 440 445
 Tyr Val Asn Pro Ser Asp Phe Glu Asp Val Thr Asn Gln Val Arg Ile
 450 455 460
 Ser Phe Pro Asn Ala Asn Gln Tyr Lys Val Glu Phe Pro Thr Asp Asp
 465 470 475 480
 Asp Gln Ile Thr Thr Pro Tyr Ile Val Val Val Asn Gly His Ile Asp
 485 490 495
 Pro Ala Ser Thr Gly Asp Leu Ala Leu Arg Ser Thr Phe Tyr Gly Tyr
 500 505 510
 Asp Ser Asn Phe Ile Trp Arg Ser Met Ser Trp Asp Asn Glu Val Ala
 515 520 525
 Phe Asn Asn Gly Ser Gly Ser Gly Asp Gly Ile Asp Lys Pro Val Val
 530 535 540

ES 2 642 076 T3

Pro Glu Gln Pro Asp Glu Pro Gly Glu Ile Glu Pro Ile Pro Glu
545 550 555

<210> 105
<211> 1677
<212> ADN
<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 105

atgaatatga	agaaaaaaga	aaaacacgca	attcggaaaa	aatcgattgg	cgtggcttca	60
gtgcttgtag	gtacgttaat	cggtttttga	ctactcagca	gtaaagaagc	agatgcaagt	120
gaaaatagtg	ttacgcaatc	cgatagcgca	agtaacgaaa	gcaaaagtaa	taatccaagt	180
agcgttaacg	ctgcaccta	aacagacaac	acaaacgtga	gtgatactaa	aacaacgtca	240
aacactaata	atagcgaaac	gagtgtggca	caaatccag	cacaacagga	aacgacacaa	300
tcagcatcaa	caaatgcaac	tacggaagaa	acaccggtaa	ctggtgaagg	tactactacg	360
gcaacgaatc	aagctaatac	accggcagca	actcaatcaa	acaatacaaa	tgcggaggaa	420
ttagtgaatc	aaacaagtaa	tgaacgact	tctaatagata	ctaatacagt	atcatctgta	480
aattcacctc	aaaattctac	aaatgcggaa	aatgtttcaa	caacgcaaga	cacttcaact	540
gaagcaacac	cttcaaacaa	tgaatcagct	ccacagagta	cagatgcaag	taataaagat	600
gtagttagtc	aagccgttaa	tccaagtgcg	cctagaatga	gagcatttag	tttagcggct	660
gtagctgcag	atgcaccggc	tgctggcaca	gatattacga	atcagttgac	agatgttact	720
gttggtattg	aatctggaga	tacagtttat	ccgcaccaag	caggttatgt	caaactgaat	780
tatggttttt	ccgtgcctaa	ttctgctgtt	aaaggtgaca	cattcaaaat	aactgtacct	840
aaagaattaa	acttaaatgg	tgtaaattca	actgctaaag	ttcctccaat	tatggctgga	900
gatcaagtat	tagctaattg	tgtaatcgat	agtgatggta	atgttattta	tacatttaca	960
gactatgtaa	atactaaaga	tgatgttaaa	gcaacactaa	ctgtgcctgc	atacattgac	1020
cctgaatatg	ttacacatac	tggtaatgtg	acattggcta	ctggcatagg	aaatacaaca	1080
gcaaacaaaa	cagtattagt	agattatgaa	aatatggta	agttttataa	cttatctatt	1140
aaaggtacaa	ttgaccaagt	cgataaaaca	aataatacgt	atcgtcagac	aatttatgtc	1200
aatccaagtg	gagataacgt	tattgcaccg	gttttaacag	gtaattttaa	accaaatacg	1260
gatagtaatg	cattaataga	tcagcaaaat	acaagtatta	aagtatataa	agtagataat	1320
gcagctgatt	tatctgaaa	ttactttgtg	aatccagaaa	actttgagga	tgtcactaat	1380
agtgtaaata	ttacattccc	aaatccaaat	caatataaag	tagagtttaa	tacgcctgat	1440
gatcaaatta	caacaccgta	tattgtagtt	gttaatggtc	atattgatcc	gaatagcaaa	1500
ggtgatttag	ctttacgttc	aactttatat	ggatataact	caaataataa	ttggcgctct	1560
atgtcatggg	acaacgaagt	agcatttaat	aacggatcag	gttctgggtga	cggtatcgat	1620
aaacctgttg	ttcctgaaca	acctgatgag	ccgggtgaaa	ttgaaccaat	tccagag	1677

5
<210> 106
<211> 559
<212> PRT
<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 106

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

260 265 270
 Asp Thr Phe Lys Ile Thr Val Pro Lys Glu Leu Asn Leu Asn Gly Val
 275 280 285
 Thr Ser Thr Ala Lys Val Pro Pro Ile Met Ala Gly Asp Gln Val Leu
 290 295 300
 Ala Asn Gly Val Ile Asp Ser Asp Gly Asn Val Ile Tyr Thr Phe Thr
 305 310 315 320
 Asp Tyr Val Asn Thr Lys Asp Asp Val Lys Ala Thr Leu Thr Val Pro
 325 330 335
 Ala Tyr Ile Asp Pro Glu Tyr Val Thr His Thr Gly Asn Val Thr Leu
 340 345 350
 Ala Thr Gly Ile Gly Asn Thr Thr Ala Asn Lys Thr Val Leu Val Asp
 355 360 365
 Tyr Glu Lys Tyr Gly Lys Phe Tyr Asn Leu Ser Ile Lys Gly Thr Ile
 370 375 380
 Asp Gln Val Asp Lys Thr Asn Asn Thr Tyr Arg Gln Thr Ile Tyr Val
 385 390 395 400
 Asn Pro Ser Gly Asp Asn Val Ile Ala Pro Val Leu Thr Gly Asn Leu
 405 410 415
 Lys Pro Asn Thr Asp Ser Asn Ala Leu Ile Asp Gln Gln Asn Thr Ser
 420 425 430
 Ile Lys Val Tyr Lys Val Asp Asn Ala Ala Asp Leu Ser Glu Ser Tyr
 435 440 445
 Phe Val Asn Pro Glu Asn Phe Glu Asp Val Thr Asn Ser Val Asn Ile
 450 455 460
 Thr Phe Pro Asn Pro Asn Gln Tyr Lys Val Glu Phe Asn Thr Pro Asp
 465 470 475 480
 Asp Gln Ile Thr Thr Pro Tyr Ile Val Val Val Asn Gly His Ile Asp
 485 490 495
 Pro Asn Ser Lys Gly Asp Leu Ala Leu Arg Ser Thr Leu Tyr Gly Tyr
 500 505 510
 Asn Ser Asn Ile Ile Trp Arg Ser Met Ser Trp Asp Asn Glu Val Ala
 515 520 525
 Phe Asn Asn Gly Ser Gly Ser Gly Asp Gly Ile Asp Lys Pro Val Val
 530 535 540

ES 2 642 076 T3

Pro Glu Gln Pro Asp Glu Pro Gly Glu Ile Glu Pro Ile Pro Glu
545 550 555

<210> 107
<211> 1677
<212> ADN
<213> *Staphylococcus aureus*
<400> 107

```

atgaatatga agaaacaaga aaaacacgca attcgtaaaa aatcgattgg cgtggcttca      60
gtgcttgtag gtacgttaat cggttttgga ctactcagca gtaaagaagc agatgcaagt      120
gaaaatagta tgacacaaac ggaaaatacg agtaatgaga gcaaaagtaa tgatccaagt      180
agcgttaatg ctgcacctaa aacagacaac acaaactgta gtgattctaa tacaacgaca      240
aacactaata gtgacgaaac gaatgtagcg caaaatccag cacaacagga aacgacacaa      300
tcagcatcaa caaatgcaac tacagaagaa acaccggtaa ctggtgaagt tactactacg      360
gcaacgaatc aagctaatac accggcaaca actcaatcaa gcaatacaaa tgcggaagaa      420
tcagtgaatc aaacaagtaa tgaaacgact tctaatagata ctaatacagt atcatctgta      480
aattcacctc aaaattctac aaatgcggaa aatgtttcaa caacgcaaga catttcaact      540
gaagcaacac cttcaaacia tgaatcagct ccacagagta cagatgcaag taataaagat      600
gtagttaatc aagcggttaa tacaagtgcg cctagaatga gagcatttag tttagcggct      660
gtagctgcag atgcaccggc tgctggcaaa gatattacga atcagttgac gaatgtgaca      720
gttgggtattg actctggaga tacagtttat cgcaccaag caggctatgt caaactgaat      780
tatgggttct cagtacaaa tgaggctgtt caaggtgaca cattcaaaat aactgtgccc      840
aaagaattaa acttaaattg tgtaacttca actgctaaag tgccaccaat tatggccgga      900
gatcaagtat tggcaaatgg tgtaatcgat agtgatggta atgttattta tacatttaca      960
gactatgtaa atactaaaga tgatgttaaa gcaactttga ccatgcccgc ttatattgac     1020
cctgaaaatg ttacaaagac aggtaatgtg acattggcta ctggcatagg tagtacaaca     1080
gcaaacaaaa cagtattagt agattatgaa aaatatggta agttttataa cttatctatt     1140
aaagggtacaa ttgaccaaat cgataaaaca aataatacgt atcgtcagac aatttatgtc     1200
aatccaagtg gagataacgt tattgcgccg gttttaacag gtaatttaaa accaaatacg     1260
gatagtaatg cattaataga tgcacaaaat actagtatta aagtatataa agttgataat     1320
gcatcagact tgtctgaaag ttattatgtg aatccagata actttgaaga tgtcactgat     1380
agtgtgaata ttacattccc aaatccaaat caatataaag tagagttcaa tacgcctgat     1440
gatcaaataa caacaccata tattgtagtt gttaatgggc atattgatcc taatagtaaa     1500
ggtgatttag ctttacgttc aactttatat ggatataatt cgaatataat ttggcgatca     1560
atgtcatggg ataataagat agcatttaat aacggatcag gttttgggtga cggtatcgat     1620
aaacctgttg ttcctgaaca acctgatgag ccgggtgaaa ttgaaccaat tccagag      1677

```

5
 <210> 108
 <211> 559
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 108

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Val Lys Leu Asn Tyr Gly Phe Ser Val Pro Asn Glu Ala Val Gln Gly
 260 265 270
 Asp Thr Phe Lys Ile Thr Val Pro Lys Glu Leu Asn Leu Asn Gly Val
 275 280 285
 Thr Ser Thr Ala Lys Val Pro Pro Ile Met Ala Gly Asp Gln Val Leu
 290 295 300
 Ala Asn Gly Val Ile Asp Ser Asp Gly Asn Val Ile Tyr Thr Phe Thr
 305 310 315 320
 Asp Tyr Val Asn Thr Lys Asp Asp Val Lys Ala Thr Leu Thr Met Pro
 325 330 335
 Ala Tyr Ile Asp Pro Glu Asn Val Thr Lys Thr Gly Asn Val Thr Leu
 340 345 350
 Ala Thr Gly Ile Gly Ser Thr Thr Ala Asn Lys Thr Val Leu Val Asp
 355 360 365
 Tyr Glu Lys Tyr Gly Lys Phe Tyr Asn Leu Ser Ile Lys Gly Thr Ile
 370 375 380
 Asp Gln Ile Asp Lys Thr Asn Asn Thr Tyr Arg Gln Thr Ile Tyr Val
 385 390 395 400
 Asn Pro Ser Gly Asp Asn Val Ile Ala Pro Val Leu Thr Gly Asn Leu
 405 410 415
 Lys Pro Asn Thr Asp Ser Asn Ala Leu Ile Asp Ala Gln Asn Thr Ser
 420 425 430
 Ile Lys Val Tyr Lys Val Asp Asn Ala Ser Asp Leu Ser Glu Ser Tyr
 435 440 445
 Tyr Val Asn Pro Asp Asn Phe Glu Asp Val Thr Asp Ser Val Asn Ile
 450 455 460
 Thr Phe Pro Asn Pro Asn Gln Tyr Lys Val Glu Phe Asn Thr Pro Asp
 465 470 475 480
 Asp Gln Ile Thr Thr Pro Tyr Ile Val Val Val Asn Gly His Ile Asp
 485 490 495
 Pro Asn Ser Lys Gly Asp Leu Ala Leu Arg Ser Thr Leu Tyr Gly Tyr
 500 505 510
 Asn Ser Asn Ile Ile Trp Arg Ser Met Ser Trp Asp Asn Glu Val Ala
 515 520 525

ES 2 642 076 T3

Phe Asn Asn Gly Ser Gly Phe Gly Asp Gly Ile Asp Lys Pro Val Val
530 535 540

Pro Glu Gln Pro Asp Glu Pro Gly Glu Ile Glu Pro Ile Pro Glu
545 550 555

- 5 <210> 109
<211> 29
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Cebador sintético
<400> 109
cacaaaattt acgaatagaa agaaacgag 29
- 15 <210> 110
<211> 31
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 20 <220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Cebador sintético
<400> 110
aaaatattgg agataccaat attttaggtt g 31
- 25 <210> 111
<211> 37
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 30 <220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Cebador sintético
- 35 <400> 111
tttcttgat ccggtactgg tggtaaacaa agcagtg 37
- 40 <210> 112
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 45 <220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Cebador sintético
<400> 112
tttcttgcatt gcttatttca tgcttcggtg tacagtttc 39
- 50 <210> 113
<211> 34
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 55 <220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Cebador sintético
<400> 113

		ttttccat gggtaggt ggtaacaaa gcag	34
5	<210> 114 <211> 37 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
10	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Cebador sintético <400> 114		
		ttttgctc agcattattt catgctccg tgtacag	37
15	<210> 115 <211> 309 <212> PRT <213> <i>Staphylococcus epidermidis</i>		
20	<400> 115		

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

<210> 116
 <211> 930
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus epidermidis*

<400> 116

gtgaaaaaaaa ttctcgcttt agcaatagca tttttaatta tccttgccgc atgtgggaat	60
cacagtaacc atgaacatca ctacatgaa ggaaaattaa aagttgtaac tacaaactct	120
attctctatg acatggttaa acgtgtcggg ggaaataagg tcgatgttca tagcatcggt	180
ccagtaggac aagatccaca tgaatatgag gttaaacctt aagatattaa agcattaaca	240
gatgctgacg ttgtatttta taatggttta aacctagaaa ctggaaatgg ttggtttgaa	300
aaagcacttg accaagcagg aaaatcaaca aaagataaaa atgtgatagc agcatcaaat	360
aatgttaaac caatatactt aaatgggtgag gaaggtaaca aaaacaaaca agatccacat	420
gcatgggttaa gtttagagaa tggaattaaa tacgtaaaaa caatacaaaa atcactagaa	480
catcatgata aaaaagataa gtctacatat gaaaaacaag ggaatgcata tatatcaaaa	540
ttagaagaac ttaataaaga tagtaaaaat aaatttgatg acatacccaa aaatcaacgt	600
gccatgatga caagtgaagg tgcattttaa tattttgctc aacaattcga tggttaaacca	660
ggttatatatt gggagataaa cacagaaaaa caagggtacac ctgggtcaaata gaaacaagcc	720
attaaatttg ttaaagataa tcattttaaaa cattttattag tcgaaacaag cgtagataaa	780
aaagctatgc aaagtttatc agaagaaact aagaaagata tttatgggtga agtattttacc	840
gactctatag gtaaggcagg tactaaagggt gactcatact ataaaatgat gaaatctaata	900
attgatacaa tacatggttag tatgaaataa	930

<210> 117

<211> 510
<212> PRT
<213> *Staphylococcus aureus*

5 <400> 117

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

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

<210> 118
 <211> 1533
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus aureus*

<400> 118

ES 2 642 076 T3

```

atggctagca tgactggtgg acagcaaatg ggtgcttcag aãcaatcgaa cgatacaacg      60
caatcttcga aaaataatgc aagtgcagat tccgaaaaaa acaatatgat agaaacacct      120
caattaaata caacggctaa tgatacatct gatattagtg caaacacaaa cagtgcgaat      180
gtagatagca caacaaaacc aatgtctaca caaacgagca ataccactac aacagagcca      240
gcttcaacaa atgaaacacc tcaaccgacg gcaattaaaa atcaagcaac tgctgcaaaa      300
atgcaagatc aaactgttcc tcaagaagca aattctcaag tagataataa aacaacgaat      360
gatgctaata gcatagcaac aaacagtgcg cttaaaaatt ctcaaacatt agattttacca      420
caatcatcac cacaacgat ttccaatgcg caaggaacta gtaaaccaag tgttagaacg      480
agagctgtac gtagtttagc tgttgctgaa ccggtagtaa atgctgctga tgctaaaggt      540
acaaatgtaa atgataaagt tacggcaagt aatttcaagt tagaaaagac tacatttgac      600
cctaatacaa gtggtaacac atttatggcg gcaaatttta cagtgacaga taaagtgaaa      660
tcaggggatt attttacagc gaagttacca gatagtttaa ctggtaatgg agacgtggat      720
tatttctaatt caaataatac gatgccatt gcagacatta aaagtacgaa tggcgatggt      780
gtagctaaag caacatatga tatcttgact aagacgtata catttgtctt tacagattat      840
gtaaataata aagaaaatat taacggacaa ttttcattac ctttatttac agaccgagca      900
aaggcaccta aatcaggaac atatgatgcg aatattaata ttgcggatga aatgtttaat      960
aataaaatta cttataacta tagttcgcca attgcaggaa ttgataaacc aaatggcgcg      1020
aacatttctt ctcaaattat tgggtgtagat acagcttcag gtcaaaacac atacaagcaa      1080
acagtatttg ttaaccctaa gcaacgagtt ttaggtaata cgtgggtgta tattaaaggc      1140
taccaagata aaatcgaaga aagtagcggg aaagtaagtgc ctacagatac aaaactgaga      1200
atTTTTgaag tgaatgatac atctaaatta tcagatagct actatgcaga tccaaatgac      1260
tctaacctta agaagtaac agaccaatTT aaaaatagaa tctattatga gcatccaaat      1320
gtagctagta ttaaatttgg tgatattact aaaacatatg tagtattagt agaagggcat      1380
tacgacaata caggtaagaa cttaaaaact caggttattc aagaaaatgt tgatcctgta      1440
acaaatagag actacagtat tttcggttgg aataatgaga atgttgtagc ttatggtggg      1500
ggaagtgctg atggtgattc agcagtaaT taa                                     1533

```

<210> 119
 <211> 292
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*

<400> 119

ES 2 642 076 T3

Met Gly Thr Gly Gly Lys Gln Ser Ser Asp Lys Ser Asn Gly Lys Leu
 1 5 10 15

Lys Val Val Thr Thr Asn Ser Ile Leu Tyr Asp Met Ala Lys Asn Val
 20 25 30

Gly Gly Asp Asn Val Asp Ile His Ser Ile Val Pro Val Gly Gln Asp
 35 40 45

ES 2 642 076 T3

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

<210> 120

<211> 879

<212> ADN

<213> *Staphylococcus aureus*

ES 2 642 076 T3

<400> 120

atgggtactg	gtggtaaaca	aagcagtgat	aagtcaaatg	gcaaattaaa	agtagtaacg	60
acgaattcaa	ttttatatga	tatggctaaa	aatgttggtg	gagacaacgt	cgatattcat	120
agtattgtac	ctgttggtca	agatcctcat	gaatatgaag	ttaaacctaa	agatattaaa	180
aagttaactg	acgctgacgt	tatttttatac	aacggattaa	atttagagac	tggtaacggt	240
tggtttgaaa	aagccttaga	acaggctggt	aaatcattaa	aagataaaaa	agttatcgca	300
gtatcaaaag	atgttaaacc	tatctattta	aacggtgaag	aaggcaacaa	agataaacia	360
gatccacacg	catgggttaag	tttagataat	ggtattaaat	acgtaaaaac	aattcaacia	420
acatttatcg	ataacgacia	aaaacataaa	gcagattatg	aaaagcaagg	taacaaatac	480
attgctcaat	tggaaaaatt	aaataatgac	agtaaagaca	aatttaatat	cattccaaaa	540
gaacaacgtg	ccatgattac	aagtgaaggt	gccttcaagt	acttctcaaa	acaatacggg	600
attacaccag	gttatatttg	ggaaattaac	actgaaaaac	aaggtaacac	tgaacaaatg	660
agacaagcta	ttgagtttgt	taaaaagcac	aaattaaaaac	acttattagt	agaaacaagt	720
gttgataaga	aagcaatgga	aagtttatct	gaagaaacga	agaaagatat	ctttgggtgaa	780
gtgtacacag	attcaatcgg	taaagaaggc	actaaagggt	actcttacta	caaaatgatg	840
aatcaaata	ttgaaactgt	acacggaagc	atgaaataa			879

5 <210> 121
 <211> 292
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus epidermidis*

10 <400> 121

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

115 120 125
 Glu Asn Gly Ile Lys Tyr Val Lys Thr Ile Gln Lys Ser Leu Glu His
 130 135 140
 His Asp Lys Lys Asp Lys Ser Thr Tyr Glu Lys Gln Gly Asn Ala Tyr
 145 150 155 160
 Ile Ser Lys Leu Glu Glu Leu Asn Lys Asp Ser Lys Asn Lys Phe Asp
 165 170 175
 Asp Ile Pro Lys Asn Gln Arg Ala Met Met Thr Ser Glu Gly Ala Phe
 180 185 190
 Lys Tyr Phe Ala Gln Gln Phe Asp Val Lys Pro Gly Tyr Ile Trp Glu
 195 200 205
 Ile Asn Thr Glu Lys Gln Gly Thr Pro Gly Gln Met Lys Gln Ala Ile
 210 215 220
 Lys Phe Val Lys Asp Asn His Leu Lys His Leu Leu Val Glu Thr Ser
 225 230 235 240
 Val Asp Lys Lys Ala Met Gln Ser Leu Ser Glu Glu Thr Lys Lys Asp
 245 250 255
 Ile Tyr Gly Glu Val Phe Thr Asp Ser Ile Gly Lys Glu Gly Thr Lys
 260 265 270
 Gly Asp Ser Tyr Tyr Lys Met Met Lys Ser Asn Ile Asp Thr Ile His
 275 280 285
 Gly Ser Met Lys
 290

<210> 122
 <211> 879
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus epidermidis*
 <400> 122

ES 2 642 076 T3

atggggaatc acagtaacca tgaacatcac tcacatgaag gaaaattaaa agttgtaact	60
acaaactcta ttctctatga catgggttaaa cgtgtcgggtg gaaataaggt cgatgttcat	120
agcatcgttc cagtaggaca agatccacat gaatatgagg ttaaacctaa agatattaaa	180
gcattaacag atgctgacgt tgtatTTTTat aatgggtttaa acctagaaac tggaaatggt	240
tgggtttgaaa aagcacttga ccaagcagga aaatcaacaa aagataaaaa tgtgatagca	300
gcatcaaata atgttaaacc aatatactta aatgggtgagg aaggtaacaa aaacaaacaa	360
gatccacatg catgggttaag tttagagaat ggaattaaat acgtaaaaac aatacaaaaa	420
tcactagaac atcatgataa aaaagataag tctacatatg aaaaacaagg gaatgcatat	480

atatcaaaat tagaagaact taataaagat agtaaaaaata aãtttgatga catacccaaa	540
aatcaacgtg ccatgatgac aagtgaaggt gcattttaa attttgctca acaattcgat	600
gttaaaccag gttatatTTtg ggagataaac acagaaaaac aagggtacacc tgggtcaaatg	660
aaacaagcca ttaaattttgt taaagataat cattttaa ac atttattagt cgaaacaagc	720
gtagataaaa aagctatgca aagtttatca gaagaaacta agaaagatat ttatggtgaa	780
gtattttaccg actctatagg taaggaaggt actaaaggtg actcatacta taaaatgatg	840
aaatctaata ttgatacaat acatggtagt atgaaataa	879

<210> 123

<211> 531

<212> PRT

<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 123

ES 2 642 076 T3

Met Ala Ser Met Thr Gly Gly Gln Gln Met Gly Ser Glu Asn Ser Val
1 5 10 15

Thr Gln Ser Asp Ser Ala Ser Asn Glu Ser Lys Ser Asn Asp Ser Ser
20 25 30

Ser Val Ser Ala Ala Pro Lys Thr Asp Asp Thr Asn Val Ser Asp Thr
35 40 45

Lys Thr Ser Ser Asn Thr Asn Asn Gly Glu Thr Ser Val Ala Gln Asn
50 55 60

Pro Ala Gln Gln Glu Thr Thr Gln Ser Ser Ser Thr Asn Ala Thr Thr
65 70 75 80

Glu Glu Thr Pro Val Thr Gly Glu Ala Thr Thr Thr Thr Thr Asn Gln
85 90 95

Ala Asn Thr Pro Ala Thr Thr Gln Ser Ser Asn Thr Asn Ala Glu Glu
100 105 110

Leu Val Asn Gln Thr Ser Asn Glu Thr Thr Phe Asn Asp Thr Asn Thr
115 120 125

Val Ser Ser Val Asn Ser Pro Gln Asn Ser Thr Asn Ala Glu Asn Val
130 135 140

Ser Thr Thr Gln Asp Thr Ser Thr Glu Ala Thr Pro Ser Asn Asn Glu
145 150 155 160

Ser Ala Pro Gln Ser Thr Asp Ala Ser Asn Lys Asp Val Val Asn Gln
165 170 175

Ala Val Asn Thr Ser Ala Pro Arg Met Arg Ala Phe Ser Leu Ala Ala
180 185 190

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

[illegible]

<210> 124
<211> 1596
<212> ADN
<213> *Staphylococcus aureus*
<400> 124

atggctagca tgactggtgg acagcaaatg ggtagtgaaa atagtgttac gcaatctgat 60
agcgcaagta acgaaagcaa aagtaatgat tcaagtagcg ttagtgctgc acctaaaaca 120
gacgacacaa acgtgagtga tactaaaaca tcgtcaaaca ctaataatgg cgaaacgagt 180
gtggcgcaaa atccagcaca acaggaaacg acacaatcat catcaacaaa tgcaactacg 240
gaagaaacgc cggtaactgg tgaagctact actacgacaa cgaatcaagc taatacaccg 300
gcaacaactc aatcaagcaa tacaaatgct gaagaattag tgaatcaaac aagtaatgaa 360
acgactttta atgatactaa tacagtatca tctgtaaaatt cacctcaaaa ttctacaaat 420
gcggaaaatg tttcaacaac gcaagatact tcaactgaag caacaccttc aaacaatgaa 480
tcagctccac agagtacaga tgcaagtaat aaagatgtag ttaatcaagc ggtaataaca 540
agtgcgccta gaatgagagc atttagttta gcggcagtag ctgcagatgc accggcagct 600
ggcacagata ttacgaatca gttgacgaat gtgacagttg gtattgactc tgggtacgact 660
gtgtatccac accaagcagg ttatgtcaaa ctgaattatg gtttttcagt gcctaattct 720
gctgttaaag gtgacacatt caaaataact gtacctaaag aattaaactt aaatggtgta 780
acttcaactg ctaaagtgcc accaattatg gctggagatc aagtattggc aaatggtgta 840
atcgatagtg atggtaatgt tatttatata tttacagact atgtaaatac taaagatgat 900
gtaaaagcaa ctttgaccat gcccgtgct attgaccctg aaaatgttaa aaagacaggt 960
aatgtgacat tggctactgg cataggtagt acaacagcaa acaaaacagt attagtagat 1020
tatgaaaaat atggtaagtt ttataactta tctattaaag gtacaattga ccaaatcgat 1080
aaaacaaata atacgtatcg tcagacaatt tatgtcaatc caagtggaga taacggtatt 1140
gcgccggttt taacaggtaa tttaaaacca aatacggata gtaatgcatt aatagatcag 1200
caaaatacaa gtattaaagt atataaagta gataatgcag ctgattttatc tgaaagttac 1260
tttgtgaatc cagaaaactt tgaggatgtc actaatagtg tgaatattac attcccaaatt 1320

ccaaatcaat ataaagtaga gtttaatacg cctgatgatc aaattacaac accgtatata 1380
gtagttgtta atggtcatat tgatccgaat agcaaagggtg atttagcttt acgttcaact 1440
ttatatgggt ataactcgaa tataatttgg cgctctatgt catgggacaa cgaagtagca 1500
tttaataacg gatcagggtt tggtgacggt atcgataaac cagttgttcc tgaacaacct 1560
gatgagcctg gtgaaattga accaattcca gagtag 1596

<210> 125

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Cualquier aminoácido

<400> 125

Leu Pro Xaa Thr Gly
1 5

5 <210> 126
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 126

15 Thr Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Val Asp
1 5

20 <210> 127
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 127

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser
1 5 10

30 <210> 128
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 128

40 Met Ala Ser Met Thr Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Gly Ser
1 5 10

45 <210> 129
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 129

Met Ala Ser Met Thr Gly Gly Gln Gln Met Gly
1 5 10

55 <210> 130
<211> 933
<212> PRT

ES 2 642 076 T3

<213> *Staphylococcus aureus*

<400> 130

```

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

```

ES 2 642 076 T3

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

ES 2 642 076 T3

Asp Gln Ile Thr Thr 485 Pro Tyr Ile Val Val 490 Val Asn Gly His Ile 495 Asp
 Pro Asn Ser Lys 500 Gly Asp Leu Ala Leu 505 Arg Ser Thr Leu Tyr 510 Gly Tyr
 Asn Ser Asn 515 Ile Ile Trp Arg Ser 520 Met Ser Trp Asp Asn 525 Glu Val Ala
 Phe Asn 530 Asn Gly Ser Gly Ser 535 Gly Asp Gly Ile Asp 540 Lys Pro Val Val
 Pro Glu Gln Pro Asp Glu 550 Pro Gly Glu Ile Glu 555 Pro Ile Pro Glu Asp 560
 Ser Asp Ser Asp Pro 565 Gly Ser Asp Ser Gly 570 Ser Asp Ser Asn Ser 575 Asp
 Ser Gly Ser Asp 580 Ser Gly Ser Asp Ser 585 Thr Ser Asp Ser Gly 590 Ser Asp
 Ser Ala Ser 595 Asp Ser Asp Ser Ala 600 Ser Asp Ser Asp Ser 605 Ala Ser Asp
 Ser Asp 610 Ser Ala Ser Asp Ser 615 Asp Ser Ala Ser Asp 620 Ser Asp Ser Asp
 Asn Asp Ser Asp Ser Asp 630 Ser Asp Ser Asp Ser 635 Asp Ser Asp Ser Asp 640
 Ser Asp Ser Asp Ser 645 Asp Ser Asp Ser Asp 650 Ser Asp Ser Asp Ser 655 Asp
 Ser Asp Ser Asp 660 Ser Asp Ser Asp Ser 665 Asp Ser Asp Ser Asp 670 Ser Asp
 Ser Asp Ser Asp 675 Ser Asp Ser Asp Ser 680 Ser Asp Ser Asp Ser 685 Asp Ser Asp
 Ser Asp 690 Ser Asp Ser Asp Ser 695 Asp Ser Asp Ser Asp 700 Ser Asp Ser Asp
 Ser Asp Ser Asp 705 Ser Asp Ser Asp Ser 710 Ser Asp Ser Asp Ser 715 Asp Ser Asp Ser 720
 Ser Asp Ser Asp 725 Asp Ser Asp Ser Asp Ser 730 Ser Asp Ser Asp Ser 735 Asp
 Ser Asp Ser Asp 740 Ser Asp Ser Asp Ser 745 Asp Ser Asp Ser Asp 750 Ser Asp

ES 2 642 076 T3

Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Ala
 755 760 765
 Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Asp
 770 775 780
 Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Asp
 785 790 795 800
 Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Glu Ser Asp Ser Asp Ser Glu Ser Asp
 805 810 815
 Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Asp
 820 825 830
 Ser Asp Ser Asp Ser Ala Ser Asp Ser Asp Ser Gly Ser Asp Ser Asp
 835 840 845
 Ser Ser Ser Asp Ser Asp Ser Glu Ser Asp Ser Asn Ser Asp Ser Glu
 850 855 860
 Ser Gly Ser Asn Asn Asn Val Val Pro Pro Asn Ser Pro Lys Asn Gly
 865 870 875 880
 Thr Asn Ala Ser Asn Lys Asn Glu Ala Lys Asp Ser Lys Glu Pro Leu
 885 890 895
 Pro Asp Thr Gly Ser Glu Asp Glu Ala Asn Thr Ser Leu Ile Trp Gly
 900 905 910
 Leu Leu Ala Ser Ile Gly Ser Leu Leu Leu Phe Arg Arg Lys Lys Glu
 915 920 925
 Asn Lys Asp Lys Lys
 930

<210> 131
 <211> 2802
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 131

ES 2 642 076 T3

atgaatatga agaaaaaaga aaaacacgca attcggaaaa aatcgattgg cgtggcttca	60
gtgctttag taggtacgttaat cggtttttggga ctactcagca gtaaagaagc agatgcaagt	120
gaaaatagtg ttacgcaatc tgatagcgca agtaacgaaa gcaaaagtaa tgattcaagt	180
agcgtttagtg ctgcaccta aacagacgac acaaacgtga gtgatactaa aacatcgta	240
aacactaata atggcgaaac gagtgtggcg caaaatccag cacaacagga aacgacacaa	300
tcatcatcaa caaatgcaac tacggaagaa acgccggtaa ctggtgaagc tactactacg	360
acaacgaatc aagctaatac accggcaaca actcaatcaa gcaatacaaa tgcggaggaa	420
ttagtgaatc aaacaagtaa tgaaacgact tttaatgata ctaatacagt atcatctgta	480

aattcacctc	aaaattctac	aaatgcggaa	aatgtttcaa	caacgcaaga	tacttcaact	540
gaagcaacac	cttcaaacaa	tgaatcagct	ccacagagta	cagatgcaag	taataaagat	600
gtagttaatc	aagcggttaa	tacaagtgcg	cctagaatga	gagcatttag	tttagcggca	660
gtagctgcag	atgcaccggc	agctggcaca	gatattacga	atcagttgac	gaatgtgaca	720
gttggatttg	actctggtac	gactgtgtat	ccgcaccaag	caggttatgt	caaactgaat	780
tatggttttt	cagtgcctaa	ttctgctggt	aaaggtgaca	cattcaaaat	aactgtacct	840
aaagaattaa	acttaaatgg	tgtaacttca	actgctaaag	tgccaccaat	tatggctgga	900
gatcaagtat	tggcaaatgg	tgtaatcgat	agtgatggta	atgttatttta	tacattttaca	960
gactatgtaa	atactaaaga	tgatgtaaaa	gcaactttga	ccatgcccgc	ttatattgac	1020
cctgaaaatg	ttaaaaagac	aggtaatgtg	acattggcta	ctggcatagg	tagtacaaca	1080
gcaaacaaaa	cagtattagt	agattatgaa	aaatatggta	agttttataa	cttatctatt	1140
aaaggtacaa	ttgaccaaat	cgataaaaca	aataatacgt	atcgtcagac	aatttatgtc	1200
aatccaagtg	gagataacgt	tattgcgccg	gttttaacag	gtaattttaa	accaaatacg	1260
gatagtaatg	cattaataga	tcagcaaaat	acaagtatta	aagtatataa	agtagataat	1320
gcagctgatt	tatctgaaag	ttactttgtg	aatccagaaa	actttgagga	tgctactaat	1380
agtgtgaata	ttacattccc	aaatccaaat	caatataaag	tagagtttaa	tacgcctgat	1440
gatcaaatta	caacaccgta	tatagtagtt	gttaatggtc	atattgatcc	gaatagcaaa	1500
ggtgatttag	ctttacgttc	aactttatat	gggtataact	cgaatataat	ttggcgctct	1560
atgtcatggg	acaacgaagt	agcatttaat	aacggatcag	gttctgggtga	cggtatcgat	1620
aaaccagttg	ttcctgaaca	acctgatgag	cctggtgaaa	ttgaaccaat	tccagaggat	1680
tcagattctg	acccagggtc	agattctggc	agcgattcta	attcagatag	cggttcagat	1740
tcgggtagtg	attctacatc	agatagtggg	tcagattcag	cgagtgattc	agattcagca	1800
agtgattcag	actcagcgag	tgattcagat	tcagcaagcg	attccgactc	agcgagcgat	1860
tccgactcag	acaatgactc	ggattcagat	agcgattctg	actcagacag	tgactcagat	1920
tccgacagtg	actcagattc	agatagcgat	tctgactcag	acagtgactc	agattcagat	1980
agcgattcag	attcagatag	cgattcagat	tccgacagtg	attccgactc	agacagcgat	2040
tctgactccg	acagtgattc	cgactcagac	agcgattcag	attccgacag	tgattccgac	2100
tcagatagcg	attccgactc	agatagcgac	tcagattcag	acagcgattc	agattcagac	2160
agcgattcag	attcagatag	cgattcagat	tccgacagtg	actcagattc	cgacagtgac	2220
tcggattcag	atagcgattc	agattccgac	agtgactcag	attccgacag	tgactcagac	2280
tcagacagtg	attcggattc	agcgagtgat	tcggattcag	atagtgattc	cgactccgac	2340
agtgactcgg	attcagatag	cgactcagac	tcggatagcg	actcggattc	agatagcgat	2400
tcggactcag	atagcgattc	agaatcagac	agcgattcag	aatcagacag	cgattcagat	2460
tcagacagcg	actcagacag	tgactcagat	tcagatagtg	actcggattc	agcgagtgat	2520

ES 2 642 076 T3

tcagactcag gtagtgactc cgattcatca agtgattccg aĉtcagaaag tgattcaa	2580
agcgattccg agtcagggtc taacaataat gtagttccgc ctaattcacc taaaaatggt	2640
actaatgctt ctaataaaaa tgaggctaaa gatagtaaag aaccattacc agatacagg	2700
tctgaagatg aagcaaatac gtcactaatt tggggattat tagcatcaat aggttcatta	2760
ctacttttca gaagaaaaaa agaaaataaa gataagaaat aa	2802

REIVINDICACIONES

1. Una composición inmunogénica que comprende un polipéptido de factor de aglutinación A (ClfA) de *S. aureus* aislado, un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 5 conjugado con CRM₁₉₇ y un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 8 conjugado con CRM₁₉₇, en la que el polisacárido capsular de tipo 5 es un polisacárido capsular de un alto peso molecular de entre 70 y 300 kDa y en el que el polisacárido capsular de tipo 8 es un polisacárido capsular de alto peso molecular de entre 70 y 300 kDa.
2. La composición inmunogénica de la reivindicación 1, en la que el polisacárido capsular de alto peso molecular de tipo 5 tiene un peso molecular de entre 70 y 150 kDa.
3. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que el polisacárido capsular de alto peso molecular de tipo 8 tiene un peso molecular de entre 70 y 150 kDa.
4. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que además comprende una proteína MntC de *S. aureus* aislada.
5. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que además comprende un polipéptido de factor de aglutinación B (ClfB) de *S. aureus* aislado.
6. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el polipéptido de ClfA es un fragmento de polipéptido que comprende el dominio de unión a fibrinógeno de ClfA.
7. La composición inmunogénica de la reivindicación 6, en la que el fragmento de polipéptido de ClfA es un dominio de unión a fibrinógeno que comprende los dominios N1, N2 y N3 de ClfA o en la que el fragmento de polipéptido de ClfA es un dominio de unión a fibrinógeno que comprende los dominios N2 y N3 de ClfA.
8. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en la que el polipéptido de ClfB es un fragmento de polipéptido que comprende el dominio de unión a fibrinógeno de ClfB.
9. La composición inmunogénica de la reivindicación 8, en la que el fragmento de polipéptido de ClfB es un dominio de unión a fibrinógeno que comprende los dominios N1, N2 y N3 de ClfB o en la que el fragmento de polipéptido de ClfB es un dominio de unión a fibrinógeno que comprende los dominios N2 y N3 de ClfB.
10. La composición inmunogénica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que el dominio de unión a fibrinógeno de ClfA se une a fibrinógeno a un nivel reducido en comparación con la unión que se observa a fibrinógeno con el dominio de unión a fibrinógeno nativo de ClfA.
11. La composición inmunogénica de la reivindicación 10, en la que el polipéptido de ClfA tiene una sustitución de aminoácidos en uno o más de Tyr 338, Tyr 256, Pro 336, Lys 389, Ala 254 o Ile 387.
12. La composición inmunogénica de la reivindicación 11, en la que la sustitución de aminoácidos es por Ala o Ser.
13. La composición inmunogénica de la reivindicación 12, en la que la Tyr 338 se sustituye por Ala.
14. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que el polisacárido capsular de tipo 5 está entre un 10 % y un 100 % O-acetilado, entre un 50 y un 100 % O-acetilado o entre un 75 % y un 100 % O-acetilado.
15. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en la que el polisacárido capsular de tipo 8 está entre un 10 % y un 100 % O-acetilado, entre un 50 y un 100 % O-acetilado o entre un 75 % y un 100 % O-acetilado.
16. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 4-15, en la que la proteína MntC de *S. aureus* es una proteína lipídica.
17. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 4-15, en la que la proteína MntC de *S. aureus* es una proteína no lipídica.
18. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, que comprende además un adyuvante.
19. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.
20. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, que además comprende un antígeno seleccionado del grupo que consiste en Opp3a, DltD, HtsA, LtaS, IsdA, IsdB, IsdC, SdrC, SdrD, SdrE, SdrF, SdrG, SdrH, SrtA, Spa, Sbi, FmtB, alfa-hemolisina (hla), beta-hemolisina, proteína A de unión a fibronectina (fnbA), proteína B de unión a fibronectina (fnbB), coagulasa, Fig, map, leucocidina Pantón-Valentine (pvl), alfa-toxina y sus variantes, gamma-toxina (hlg) y variantes, ica, transportador ABC inmunodominante, transportador Mg²⁺, transportador ABC de Ni, RAP, autolisina, receptores de laminina, IsaA/PisA, IsaB/PisB, SPOIIIE, SsaA, EbpS, Sas

A, SasF, SasH, EFB (FIB), SBI, Npase, EBP, sialoproteína II de unión a hueso, precursor de aureolisina (AUR)/Sepp1, Cna, y fragmentos de los mismos tal como M55, TSST-1, mecA, poli-N-acetilglucosamina (PNAG/dPNAG) exopolisacárido, GehD, EbhA, EbhB, SSP-1, SSP-2, HBP, proteína de unión a vitronectina, HarA, EsxA, EsxB, Enterotoxina A, Enterotoxina B, Enterotoxina C1, y autolisina novedosa.

- 5 21. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, para su uso en un procedimiento de inducción de una respuesta inmunitaria frente a *Staphylococcus aureus*.

22. La composición inmunogénica de la reivindicación 21, en la que la respuesta inmunitaria evita o reduce una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad invasiva por *S. aureus*, septicemia y estado de portador.
- 10 23. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 21-22, en el que la respuesta inmunitaria inducida comprende la generación de anticuerpos que tiene actividad opsonofagocítica (OPA) frente a *S. aureus*.

24. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, para su uso en un procedimiento para conferir inmunidad pasiva a un sujeto que comprende las etapas de (1) generar una preparación de anticuerpos usando dichas composiciones inmunogénicas; y (2) administrar dicha preparación de anticuerpos al sujeto para
- 15 conferir inmunidad pasiva.

FIGURA 1

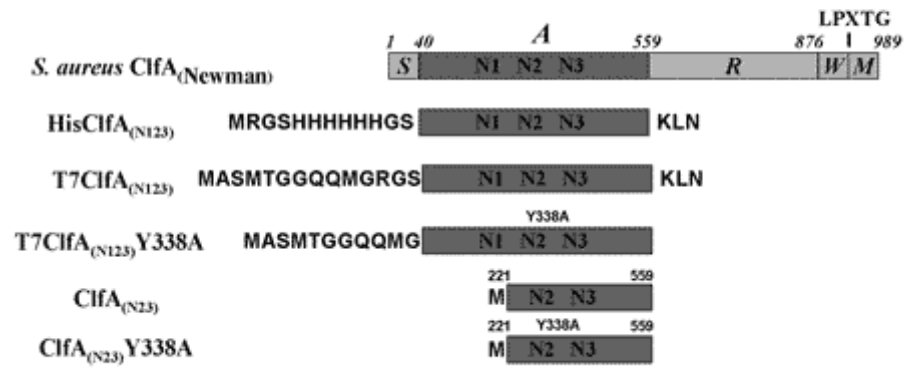


FIGURA 2

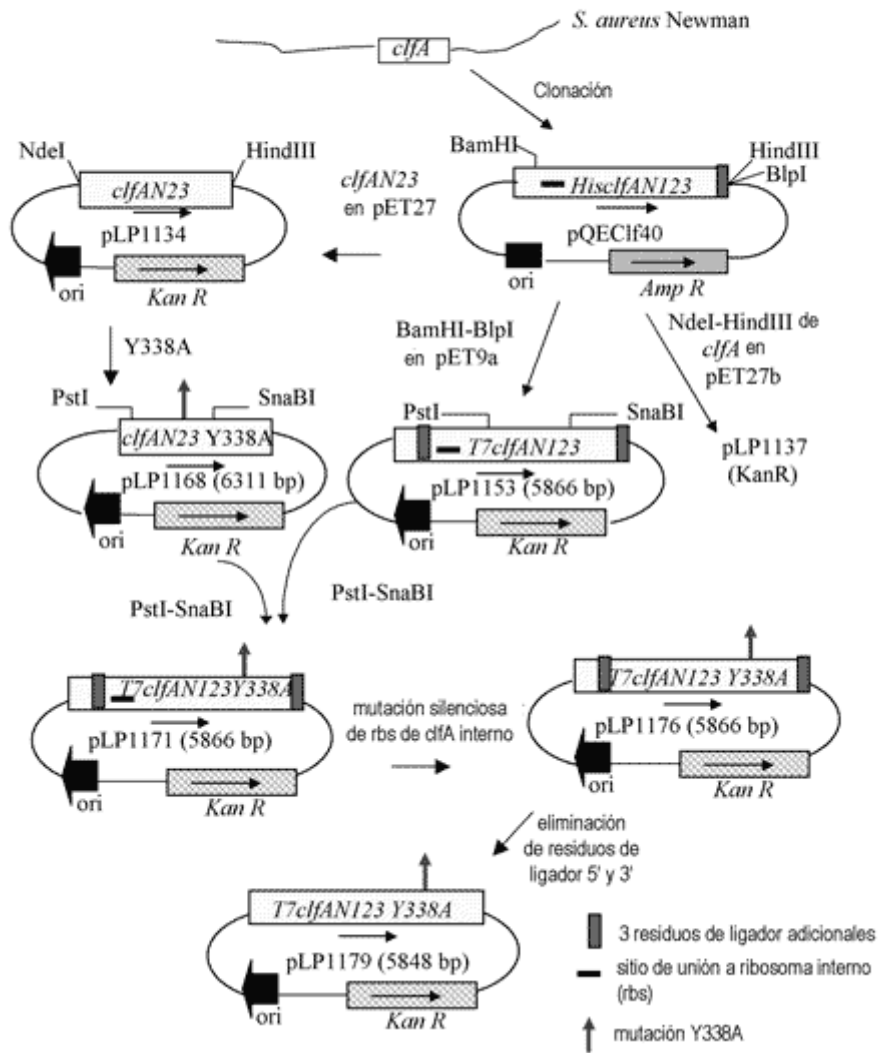


FIGURA 3

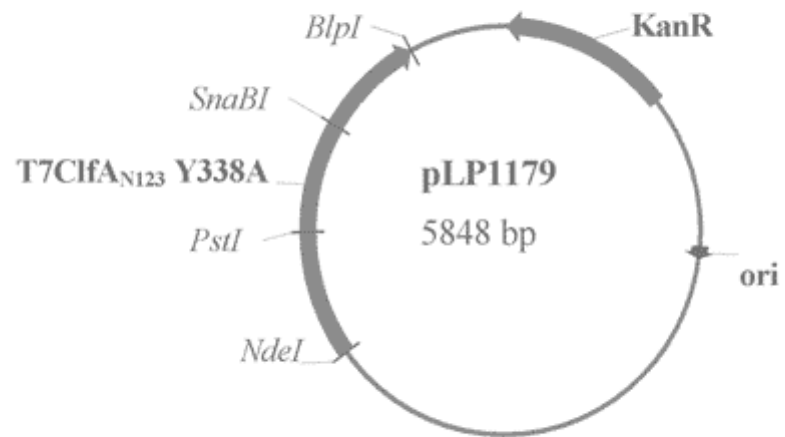


FIGURA 4

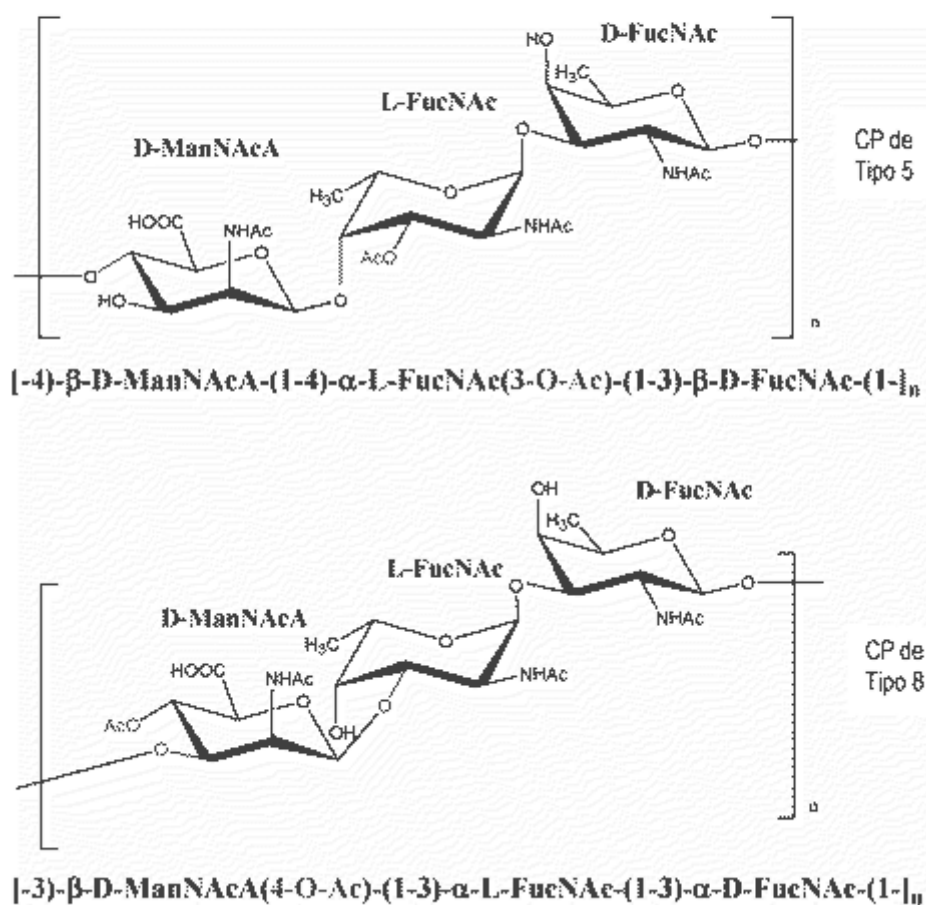
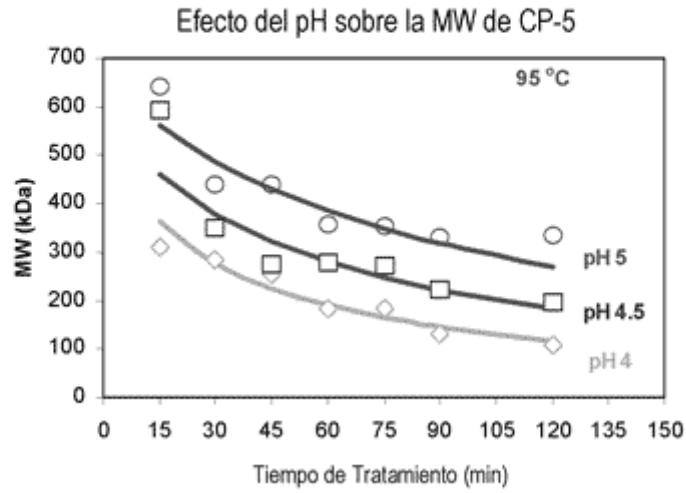


FIGURA 5

A.



B.

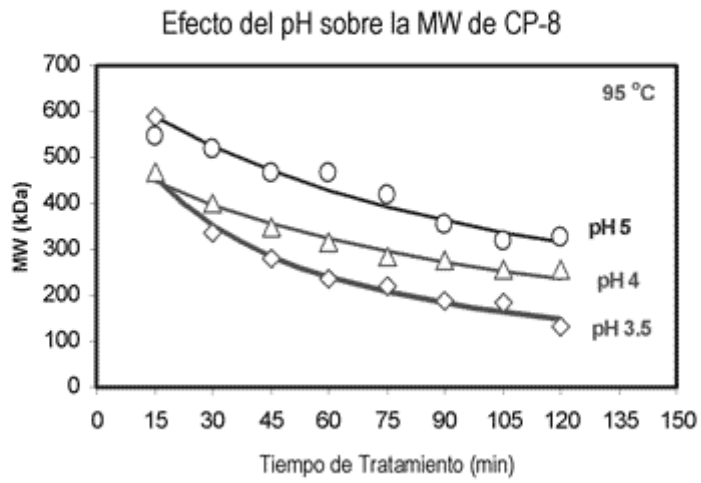
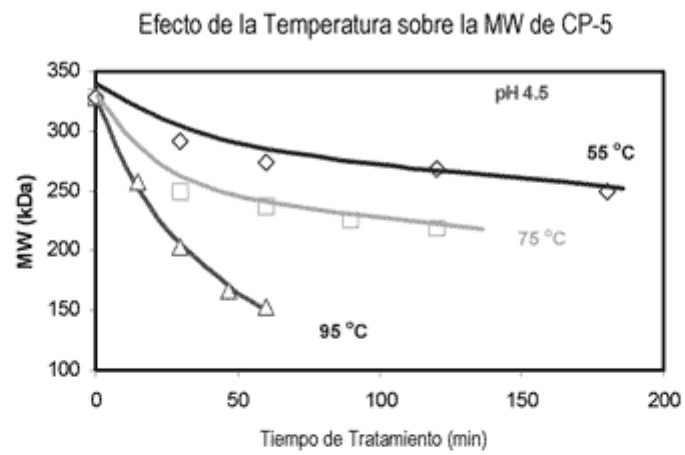


FIGURA 6

A.



B.

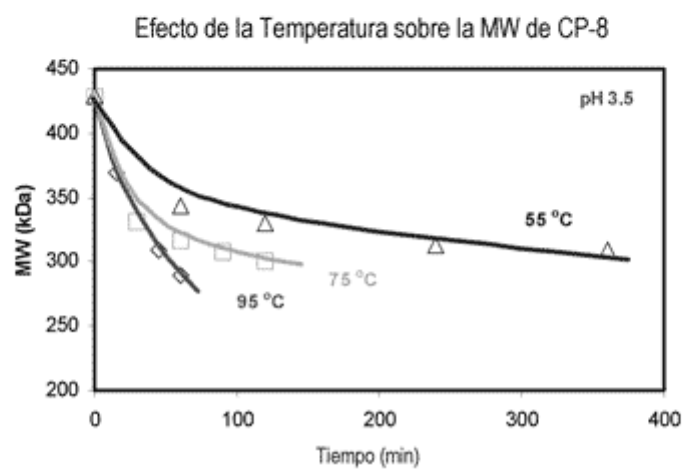


FIGURA 7

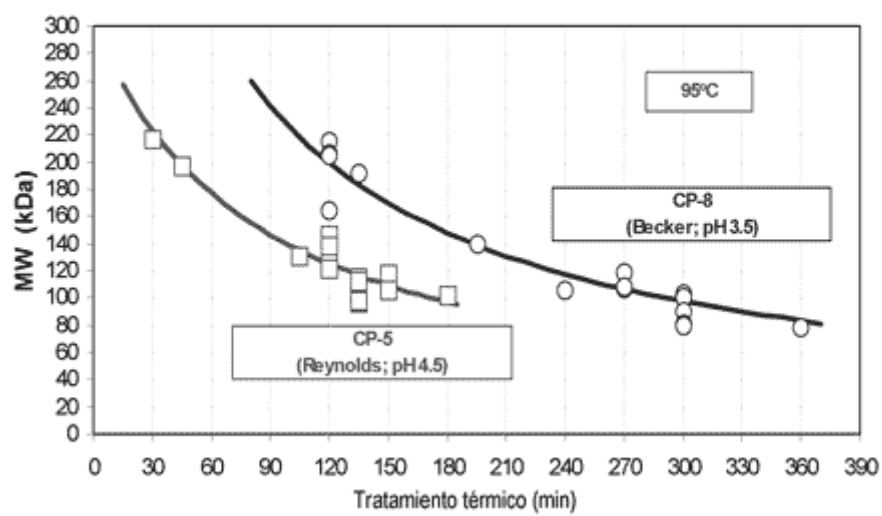


FIGURA 8A Alineación de Clfa 1/5

```

      10      20      30      40      50      60
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
clfa_001[22] MNMKKKEKHAIRKKSIGVASVLVGTLIGFGLSSKEADASENSVTQSDSASNESKSDSS
clfa_002[19] .....
clfa_004[15] .....Q.....M..TENT.....P.
clfa_012[10] .....
clfa_005[5] .....
clfa_022[5] .....
clfa_003[4] .....
clfa_009[4] .....Q.....TENT.....
clfa_013[3] .....
clfa_014[3] .....
clfa_015[3] .....
clfa_006[2] .....
clfa_007[2] .....
clfa_008[2] .....
clfa_010[2] .....
clfa_017[2] .....
clfa_011[1] .....P.
clfa_016[1] .....
clfa_018[1] .....
clfa_019[1] .....
clfa_020[1] .....
clfa_021[1] .....
clfa_023[1] .....NP.
clfa_024[1] .....Q.....M..TENT.....P.

      70      80      90      100     110     120
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
clfa_001[22] SVSAAPKTDDTNVSDTKTSSNTNNGETSV AQNPAQQETTQSSSTNATTEETPVTGEATTT
clfa_002[19] .....
clfa_004[15] ..N.....N.....SN.TT...SD..N.....A.....V...
clfa_012[10] .....AL.....-
clfa_005[5] .IN.....N.....PT.....A.....
clfa_022[5] .....V.....T...S.....A.....A.....
clfa_003[4] .....
clfa_009[4] ..N.....N.....SN.TT...SD..N.....A.....V...
clfa_013[3] .....AL.....L....A
clfa_014[3] ..N.....N.....T.....YL.....V.....-
clfa_015[3] .....AL.....A
clfa_006[2] .....
clfa_007[2] .IN.....N.....T.....A.....T...
clfa_008[2] ..N.....N.....T.....I..A.....
clfa_010[2] .....
clfa_017[2] ..N.....N.....L.....-
clfa_011[1] .....
clfa_016[1] .....L.....-
clfa_018[1] .....L.....
clfa_019[1] .....AL.....L....A
clfa_020[1] .....AL.....A
clfa_021[1] .....
clfa_023[1] ..N.....N.....T...S.....A.....G...
clfa_024[1] ..N.....N.....SN.TT...SD..N.....A.....V...

```

FIGURA 8B Alineación de ClfA 2/5

	130	140	150	160	170	180
clfa_001[22]	TTNQANTPATTQSSNTNAEELVNQTSNETTSNDTNTVSSVNSPQNSTNAENVSTQDTST					
clfa_002[19]					
clfa_004[15]	A.....S.....I..					
clfa_012[10]	A.....					
clfa_005[5]					
clfa_022[5]	A.....N.....					
clfa_003[4]					
clfa_009[4]	A.....KS.....					
clfa_013[3]	.-.....					
clfa_014[3]	A.....					
clfa_015[3]	.-.....					
clfa_006[2]					
clfa_007[2]	A.....					
clfa_008[2]	A.K.....					
clfa_010[2]					
clfa_017[2]	A.....					
clfa_011[1]F.....					
clfa_016[1]	A.....					
clfa_018[1]					
clfa_019[1]	.-.....					
clfa_020[1]	.-.....					
clfa_021[1]					
clfa_023[1]	A.....A..N.....					
clfa_024[1]	A.....S.....I..					

	190	200	210	220	230	240
clfa_001[22]	EATPSNNESAPQSTDASNKDVVNQAVNTSAPRMRAFSLAAVAADAPAAGTDITNQLTNVT					
clfa_002[19]N.....S....P.T.....D.K					
clfa_004[15]N.....S.....K.....					
clfa_012[10]S.....K.....					
clfa_005[5]K.....D.K					
clfa_022[5]D.K					
clfa_003[4]					
clfa_009[4]	..K.....					
clfa_013[3]D.K					
clfa_014[3]					
clfa_015[3]N.....K.....D.K					
clfa_006[2]N.....S....P.T.....D.K					
clfa_007[2]D.K					
clfa_008[2]D.K					
clfa_010[2]V.....					
clfa_017[2]L.....D.K					
clfa_011[1]					
clfa_016[1]L.....D.K					
clfa_018[1]					
clfa_019[1]D.K					
clfa_020[1]N.....K.....D.K					
clfa_021[1]					
clfa_023[1]S....P.....D..					
clfa_024[1]K.....					

FIGURA 8C Alineación de Clfa 3/5

	250	260	270	280	290	300
	----- ----- ----- ----- ----- -----					
clfa_001[22]	VGIDSGTTVYPHQAGYVKLNYGFSVPNSAVKGDTFKITVPKELNLNGVTSTAKVPPIMAG					
clfa_002[19]	.T.....					
clfa_004[15]D.....E..Q.....					
clfa_012[10]D.....					
clfa_005[5]	.T.....					
clfa_022[5]	.T.....					
clfa_003[4]					
clfa_009[4]D.....Q.....					
clfa_013[3]	.T.....					
clfa_014[3]					
clfa_015[3]	.T.....					
clfa_006[2]	.T.....P.....					
clfa_007[2]	.T.....					
clfa_008[2]	.T.....					
clfa_010[2]					
clfa_017[2]	.T.....					
clfa_011[1]					
clfa_016[1]	.T.....					
clfa_018[1]					
clfa_019[1]	.T.....					
clfa_020[1]	.T.....A.....					
clfa_021[1]D.....					
clfa_023[1]	...E..D.....E..Q.....					
clfa_024[1]D.....E..Q.....					

	310	320	330	340	350	360
	----- ----- ----- ----- ----- -----					
clfa_001[22]	DQVLANGVIDSDGNVIYTFDDYVNTKDDVKATLTMPAYIDPENVKKTGNVTLATGIGSTT					
clfa_002[19]DN.EN.T.NI.....T.....T...TN.					
clfa_004[15]T.....					
clfa_012[10]D..EN.T.NI.....T.....T.....					
clfa_005[5]DN.EN.T.NI.....T.....T...TN.					
clfa_022[5]DN.EN.T.NI.....T.....T...TN.					
clfa_003[4]N.....					
clfa_009[4]V.....Y.TH.....N..					
clfa_013[3]D..N.....V.....T.....K...TN.					
clfa_014[3]N.....T.....					
clfa_015[3]DN.EN.T.NI.....T.....T...TN.					
clfa_006[2]DN.EN.T.NI.....T.....T...TN.					
clfa_007[2]DN.EN.T.NI.....T.....T...TN.					
clfa_008[2]T.....					
clfa_010[2]					
clfa_017[2]D..EN.T.NI.....T.....T.....					
clfa_011[1]					
clfa_016[1]DN.N.....T.....T.....					
clfa_018[1]T.....N..					
clfa_019[1]DN.N.....V.....T.....T...TN.					
clfa_020[1]DN.EN.T.NI.....T.....T...TN.					
clfa_021[1]T.....N..					
clfa_023[1]V.....Y.TH.....N..					
clfa_024[1]T.....					

FIGURA 8D Alineación de ClfA 4/5

```

          370      380      390      400      410      420
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
clfa_001[22] ANKTVLVLDYEKYGKFYNLSIKGTIDQIDKTNNNTYRQTIYVNPSGDNVIAPVLTGNLKPNT
clfa_002[19] .S....I.....Q.H.....VL.A.....I...
clfa_004[15] .....
clfa_012[10] .....
clfa_005[5] .S....I.....Q.H.....VL.A.....I...
clfa_022[5] .S....I.....Q.H.....VL.A.....I...
clfa_003[4] .....
clfa_009[4] .....
clfa_013[3] DS...I.....Q.H.....VL.A.....I...
clfa_014[3] .....
clfa_015[3] .S....I.....Q.H.....VL.A.....I...
clfa_006[2] .S....I.....Q.H.....VL.A.....I...
clfa_007[2] .S....I.....Q.H.....VL.A.....I...
clfa_008[2] .....
clfa_010[2] .....
clfa_017[2] .....
clfa_011[1] .....
clfa_016[1] .....
clfa_018[1] .....
clfa_019[1] .S....I.....Q.H.....VL.....I.KS
clfa_020[1] .S....I.....Q.H.....VL.A.....I...
clfa_021[1] .....
clfa_023[1] .....V.....
clfa_024[1] .....

          430      440      450      460      470      480
----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
clfa_001[22] DSNALIDQQNTSIKVYKVDNAADLSESYFVNPNFEDVTNSVNITFPNPNQYKVEFNTPD
clfa_002[19] K.....AK..D...R...N.....Y...SD.....Q.R.S...A.....P.D.
clfa_004[15] .....A.....S.....Y...D.....D.....
clfa_012[10] .....
clfa_005[5] K.....AK..D...R...N.....Y...SD.....Q.R.S...A.....P.D.
clfa_022[5] K.....AK..D...R...N.....Y...SD.....Q.R.S...A.....P.D.
clfa_003[4] .....
clfa_009[4] E.....
clfa_013[3] K.....AK..D...R...N.....Y...SD.....Q.R.S...A.....P.D.
clfa_014[3] .....
clfa_015[3] K.....AK..D...R...N.....Y...SD.....Q.R.S...A.....P.D.
clfa_006[2] K.....AK..D...R...N.....Y...SD.....Q.R.S...A.....P.D.
clfa_007[2] K.....AK..D...R...N.....Y...SD.....Q.R.S...A.....P.D.
clfa_008[2] .....
clfa_010[2] .....
clfa_017[2] .....
clfa_011[1] .....
clfa_016[1] .....
clfa_018[1] .....
clfa_019[1] N.....AN..N.....N.....Y...SD.....Q.R.S...A.....P.D.
clfa_020[1] K.....AK..D...R...N.....Y...SD.....Q.R.S...A.....P.D.
clfa_021[1] .....
clfa_023[1] .....
clfa_024[1] .....A.....S.....Y...D.....D.....

```


FIGURA 8E Alineación de ClfA 5/5

	490	500	510	520	530	540
	----- ----- ----- ----- ----- -----					
clfA_001[22]	DQITTPYIVVNGHIDPNSKGD	LALRSTLYGYNSNIIWR	MSWDNEVA	FNNGSGSGDGID		
clfA_002[19]A.T.....F...D..F.....					
clfA_004[15]					
clfA_012[10]D.RFV.....					
clfA_005[5]A.T.....F...D..F.....					
clfA_022[5]A.T.....F...D..F.....					
clfA_003[4]					
clfA_009[4]					
clfA_013[3]A.T.....F...D..F.....					
clfA_014[3]					
clfA_015[3]A.T.....F...D..F.....					
clfA_006[2]A.T.....F...D..F.....					
clfA_007[2]A.T.....F...D..F.....					
clfA_008[2]D.RFV.....					
clfA_010[2]					
clfA_017[2]					
clfA_011[1]					
clfA_016[1]					
clfA_018[1]					
clfA_019[1]A.T.....F...D..F.....					
clfA_020[1]A.T.....F...D..F.....					
clfA_021[1]D.RFV.....					
clfA_023[1]					
clfA_024[1]F.....					
	550	560	570	580	590	600
	----- ----- ----- ----- -----					
clfA_001[22]	KPVVPEQPDEPGEIEPIPE					
clfA_002[19]					
clfA_004[15]					
clfA_012[10]					
clfA_005[5]					
clfA_022[5]					
clfA_003[4]					
clfA_009[4]					
clfA_013[3]					
clfA_014[3]					
clfA_015[3]					
clfA_006[2]					
clfA_007[2]					
clfA_008[2]					
clfA_010[2]					
clfA_017[2]					
clfA_011[1]					
clfA_016[1]					
clfA_018[1]					
clfA_019[1]					
clfA_020[1]					
clfA_021[1]					
clfA_023[1]					
clfA_024[1]					

FIGURA 9
Árbol filogenético de ClfA

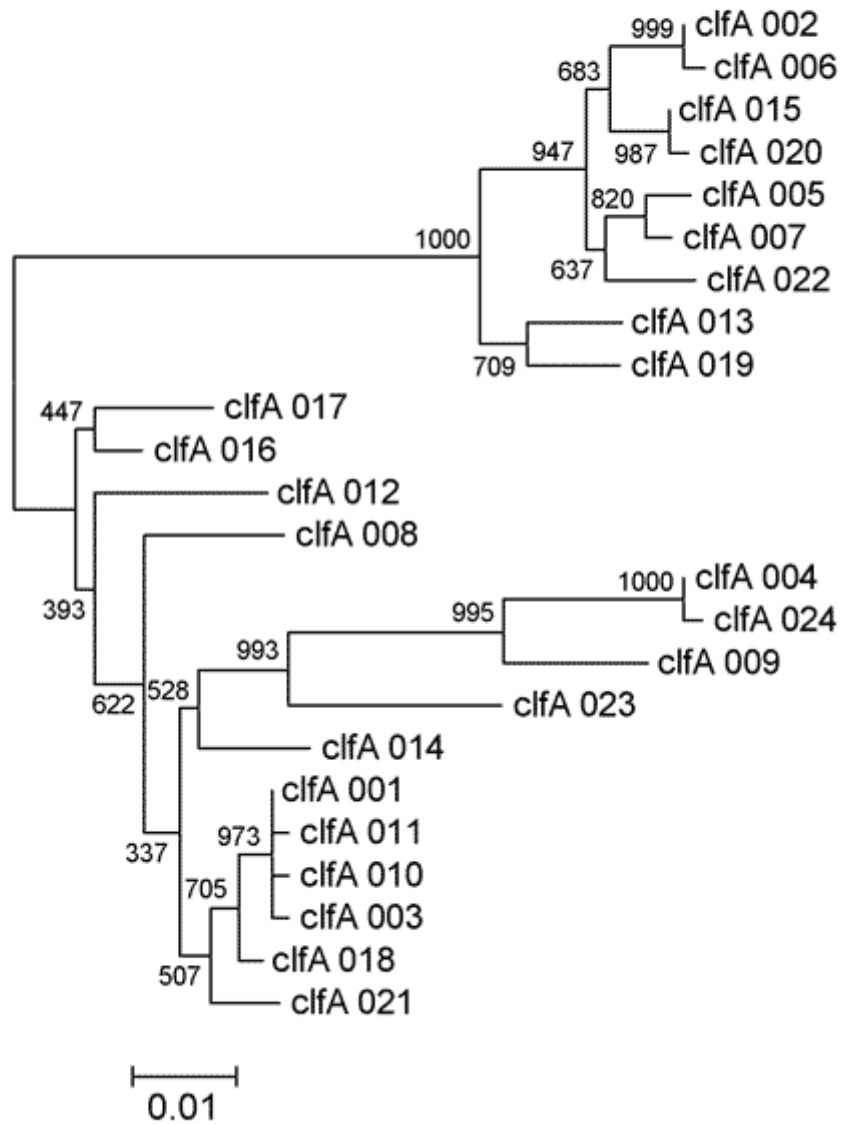


FIGURA 10A Alineación de ClfB 1/5

	10	20	30	40	50	60
clfb_006[29]	LKKRIDYLSNKKQNKYSIRRF	TVGTTSVIVGATILFGIGNHQ	QAQASEQSNDDTTQSSKNNAS			
clfb_007[12]
clfb_009[12]
clfb_002[11]
clfb_021[4]
clfb_010[3]
clfb_011[3]
clfb_008[2]
clfb_001[1]
clfb_003[1]
clfb_004[1]
clfb_005[1]
clfb_013[1]
clfb_014[1]
clfb_015[1]	R.....
clfb_016[1]
clfb_017[1]
clfb_018[1]
clfb_019[1]
clfb_020[1]
clfb_022[1]
clfb_023[1]
clfb_024[1]

	70	80	90	100	110	120
clfb_006[29]	ADSEKNNMIETPQLNTTANDT	SDISANTNSANVDSTTKPMST	QTSNTTTTEPASTNETPQ			
clfb_007[12]
clfb_009[12]	A.....
clfb_002[11]T.....	A.T.....
clfb_021[4]	A.....
clfb_010[3]	A.....
clfb_011[3]	A.....
clfb_008[2]	A.....
clfb_001[1]T.....	A.....	H.....
clfb_003[1]T.....	A.....
clfb_004[1]T.....	A.....
clfb_005[1]T.....	--.....	A.....
clfb_013[1]	A.....
clfb_014[1]	A.....
clfb_015[1]
clfb_016[1]
clfb_017[1]	A.....
clfb_018[1]T.....	A.....
clfb_019[1]	A.....
clfb_020[1]	A.....
clfb_022[1]	A.....
clfb_023[1]T.....	A.T.....
clfb_024[1]

FIGURA 10B Alineación de ClfB 2/5

	130	140	150	160	170	180
clfb_006[29]	PTAIKNQATAAKMQDQTVPQEANSQVDNKTNDANSIATNSELKNSQTLDFQSSPQTIS					
clfb_007[12]					
clfb_009[12]	L....D.....P.....					
clfb_002[11]D.....N.....P.....					
clfb_021[4]D.....N.....P.....					
clfb_010[3]	L....D.....P.....					
clfb_011[3]D.....P.....					
clfb_008[2]D.....P.....					
clfb_001[1]D.....P.....					
clfb_003[1]D.....P.S.....					
clfb_004[1]D.....R.....T.....P.....					
clfb_005[1]D.....R.....T.....P.....					
clfb_013[1]D.....P.....					
clfb_014[1]D.....P.....					
clfb_015[1]D.....P.....					
clfb_016[1]D.....T.....P.....					
clfb_017[1]D.....C.....P.....					
clfb_018[1]D.....P.....					
clfb_019[1]D.....P.....					
clfb_020[1]D.....N.....G.....P.....					
clfb_022[1]D.....P.....					
clfb_023[1]D.....N.....P.....					
clfb_024[1]D.....P.....					

	190	200	210	220	230	240
clfb_006[29]	NAQGTSKPSVRTRAVRSLAVAEPVVNAADAKGTNVNDKVTASNFKLEKTTFFDPNQSGNTF					
clfb_007[12]					
clfb_009[12]KD.Q.....					
clfb_002[11]D.....A.....					
clfb_021[4]D.....					
clfb_010[3]KD.Q.....					
clfb_011[3]LQ.Q.....					
clfb_008[2]	..R.....GQ.....D.....					
clfb_001[1]T.....GQ.....D.....					
clfb_003[1]KD.Q.....					
clfb_004[1]KD.Q.....					
clfb_005[1]KD.Q.....					
clfb_013[1]KD.Q.....					
clfb_014[1]GQ.....D.....					
clfb_015[1]D.....					
clfb_016[1]D.....					
clfb_017[1]KD.Q.....					
clfb_018[1]E.....D.....					
clfb_019[1]	..R.....LQ.Q.....					
clfb_020[1]D.....					
clfb_022[1]KD.Q.....					
clfb_023[1]DL.....A.....					
clfb_024[1]D.....					

FIGURA 10C Alineación de ClfB 3/5

	250	260	270	280	290	300
clfb_006[29]	MAANFTVTDKVKSGDYFTAKLPDSL	TGNGD	VDYSNSNNTMPIADIKSTNGDV	VAKATYDI		
clfb_007[12]						
clfb_009[12]GQ.....	V.....	VNDKNE.....			
clfb_002[11]K..GQ.....	V.....				
clfb_021[4]					T..N.	
clfb_010[3]GQ.....	V.....				
clfb_011[3]						
clfb_008[2]	..V..K..AG.....	Y.....				
clfb_001[1]K..AG.....	V.....				
clfb_003[1]GQ.....	V.....	VNDKNE.....			
clfb_004[1]GQ.....	E.....	N.....			
clfb_005[1]GQ.....	E.....	N.....			
clfb_013[1]GQ.....	V.....				
clfb_014[1]	..K...GQ..A.....	VN.....				
clfb_015[1]						
clfb_016[1]						
clfb_017[1]GQ.....	V.....				
clfb_018[1]K..AG.....	V.....	VNDKKE.....			
clfb_019[1]						
clfb_020[1]					T..N.	
clfb_022[1]GQ.....	V.....				
clfb_023[1]K..GQ.....	V.....				
clfb_024[1]						

	310	320	330	340	350	360
clfb_006[29]	LTKTYTFVFTDYVNNKENINGQFSLPLFTDRAKAPKSGTYDANINIADEMFNKITYNYS					
clfb_007[12]						
clfb_009[12]D.Q....K.....					
clfb_002[11]D.....					
clfb_021[4]D.....					
clfb_010[3]E.....					
clfb_011[3]D.....					
clfb_008[2]D.....					
clfb_001[1]D.....					
clfb_003[1]D.Q....K.....	I.....				
clfb_004[1]D.....					
clfb_005[1]D.....					
clfb_013[1]E.....					
clfb_014[1]						
clfb_015[1]						
clfb_016[1]						
clfb_017[1]						
clfb_018[1]D.....				Q.....	
clfb_019[1]D.....					
clfb_020[1]D.....					
clfb_022[1]						
clfb_023[1]D.....					
clfb_024[1]						

FIGURA 10D Alineación de ClfB 4/5

```

          370      380      390      400      410      420
    ----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
clfB_006[29] SPIAGIDKPNGANISSQIIIGVDTASGQNTYKQTVFVNPQRVLGNTWVYIKGYQDKIEES
clfB_007[12] .....
clfB_009[12] .....
clfB_002[11] .....
clfB_021[4] .....
clfB_010[3] .....
clfB_011[3] .....
clfB_008[2] .....
clfB_001[1] .....
clfB_003[1] .....
clfB_004[1] .....
clfB_005[1] .....
clfB_013[1] .....
clfB_014[1] .....
clfB_015[1] .....
clfB_016[1] .....
clfB_017[1] .....
clfB_018[1] .....
clfB_019[1] .....
clfB_020[1] .....
clfB_022[1] .....
clfB_023[1] .....
clfB_024[1] .....

          430      440      450      460      470      480
    ----:----|----:----|----:----|----:----|----:----|
clfB_006[29] SGKVSATDTKLRIFEVNDTSKLSDSYADPNDSNLKEVTDQFKNRIYYEHPNVASIKFGD
clfB_007[12] .....I.....
clfB_009[12] .....DK.T.KYQ....N...
clfB_002[11] .....GE..DK.S.KYD....N...
clfB_021[4] .....NE..DK.T.KYQ....N...
clfB_010[3] .....NE..DK.T.KYQ....N...
clfB_011[3] .....DK.T.KYQ....N...
clfB_008[2] .....NE..DK.T.KYQ....N...
clfB_001[1] .....DK.S.KYD....N...
clfB_003[1] .....GE.N...F.....N...
clfB_004[1] .....DK.T.KYQ....N...
clfB_005[1] .....DK.T.KYQ....N...
clfB_013[1] .....NE..DK.T.KYQ....N...
clfB_014[1] .....NE..DK.T.KYQ....N...
clfB_015[1] .....
clfB_016[1] .....
clfB_017[1] .....NE..DK.T.KYQ....N...
clfB_018[1] .....NE..DK.T.KYQ....N...
clfB_019[1] .....K.....N...
clfB_020[1] .....NE..DK.T.KYQ....N...
clfB_022[1] .....NE..DK.T.KYQ....N...
clfB_023[1] .....GE..DK.S.KYD....N...
clfB_024[1] .....

```

FIGURA 10E Alineación de ClfB 5/5

```

          490      500      510      520      530      540
-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
clfb_006[29] ITKTYVVLVEGHYDNTGKNLKTQVIQENVDPVTNRDYSIFGWNNENVVRYGGGSADGDSAVN
clfb_007[12] .....
clfb_009[12] .N.....K.....A.GK.....
clfb_002[11] .N.....I..A.GK.....
clfb_021[4]  .....I..A.GK.....
clfb_010[3]  .....I..A.GK.....
clfb_011[3] .N.....I..A.GK.....
clfb_008[2]  .....I..A.GK.....
clfb_001[1] .N.....I..A.GK.....
clfb_003[1] .N.....I..A.GK.....
clfb_004[1]  .....I..A.GK.....
clfb_005[1]  .....I..A.GK.....
clfb_013[1]  .....I..A.GK.....
clfb_014[1]  .....I..A.GK.....
clfb_015[1]  .....
clfb_016[1]  .....
clfb_017[1]  .....I..A.GK.....
clfb_018[1] .N.....I..A.GK.....
clfb_019[1]  .....I..A.GK.....
clfb_020[1]  .....I..A.GK.....
clfb_022[1]  .....I..A.GK.....
clfb_023[1] .N.....I..SA.GK.....
clfb_024[1]  .....

```

FIGURA 11
Árbol filogenético de CflB

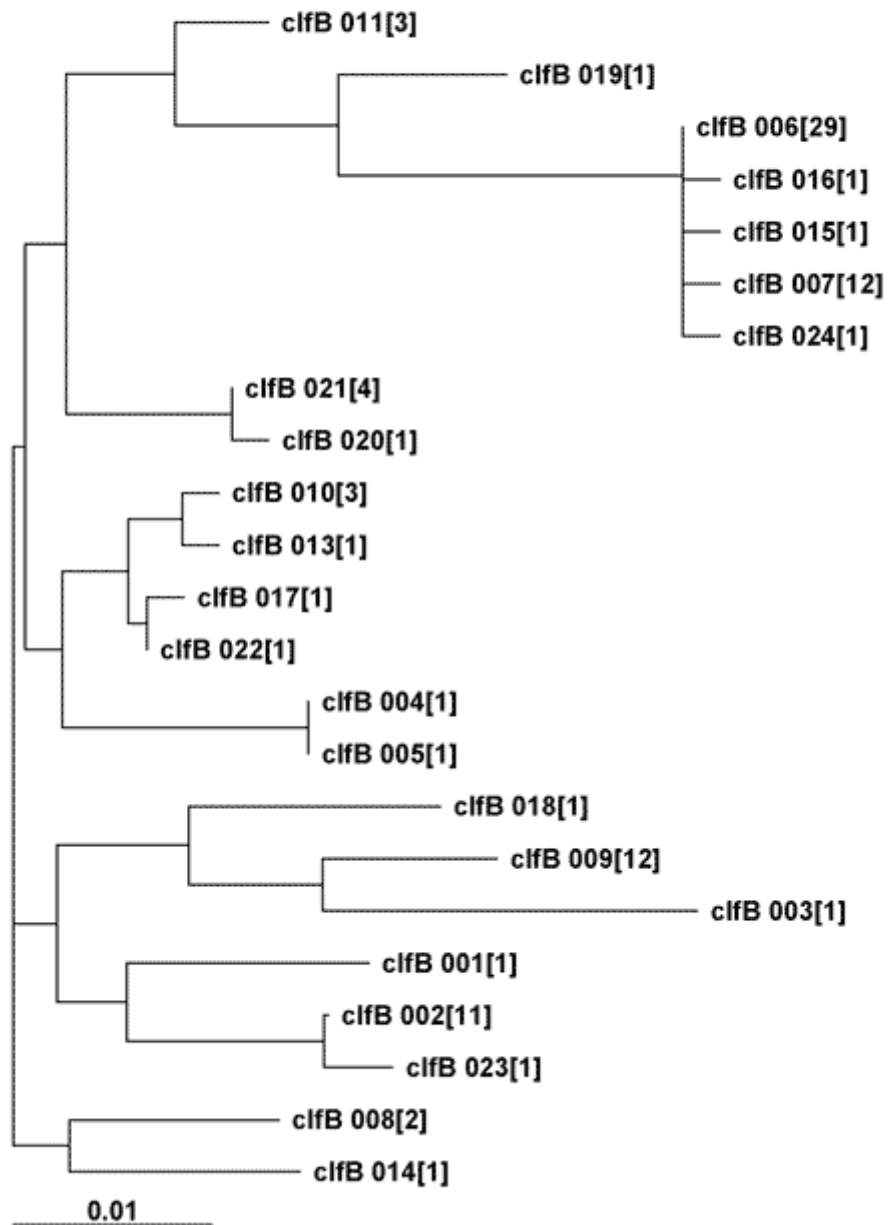


FIGURA 12 MntC Alineación

		10	20	30	40	50	60
		----- ----- ----- ----- ----- ----- -----					
305_001[94]		MKKLVPLLLALLLLVAACGTGGKQSSDKSNGKLVVTTNSILYDMAKNVGGDNVDIHSIV					
305_006[3]						
305_007[3]	D.....					
305_002[2]						
305_003[2]						
305_009[1]						
305_008[1]						
		70	80	90	100	110	120
		----- ----- ----- ----- ----- ----- -----					
305_001[94]		PVGQDPHEYEVKPKDIKKLTDADVILYNGLNLETGNGWFEKALEQAGKSLKDKKVIIVSK					
305_006[3]						
305_007[3]						
305_002[2]	I.....					
305_003[2]						
305_009[1]						
305_008[1]						
		130	140	150	160	170	180
		----- ----- ----- ----- ----- ----- -----					
305_001[94]		DVKPIYLNGEENKDKQDPHAWLSLDNGIKYVVTIQQTIDNDKKHKADYEKQGNKYIAQ					
305_006[3]						
305_007[3]						
305_002[2]						
305_003[2]						
305_009[1]						
305_008[1]	Y.....					
		190	200	210	220	230	240
		----- ----- ----- ----- ----- ----- -----					
305_001[94]		LEKLNDSKD---KFNDIPKEQRAMITSEGAFFKYFSKQYGITPGYIWEINTEKQGTPEQM					
305_006[3]						
305_007[3]						
305_002[2]						
305_003[2]	SKD.....					
305_009[1]	X.....					
305_008[1]						
		250	260	270	280	290	300
		----- ----- ----- ----- ----- ----- -----					
305_001[94]		RQAIEFVKKHKLKHLVETSVDDKAMESLSEETKKDIFGEVYTDISIGKEGTKGDSYYKMM					
305_006[3]						
305_007[3]						
305_002[2]						
305_003[2]						
305_009[1]						
305_008[1]						
		310	320	330	340	350	360
		----- ----- ----- ----- ----- ----- -----					
305_001[94]		KSNIETVHGSMK					
305_006[3]	D.....					
305_007[3]						
305_002[2]						
305_003[2]						
305_009[1]	D.....					
305_008[1]	D.....					

FIGURA 13

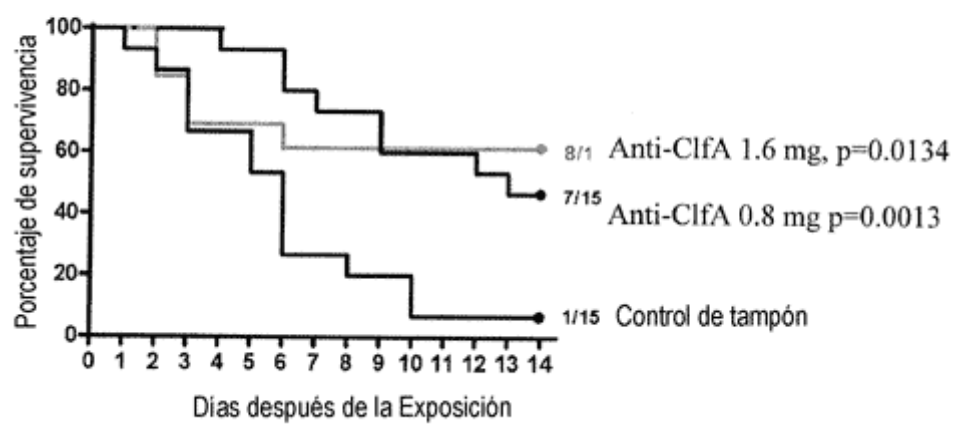


FIGURA 14

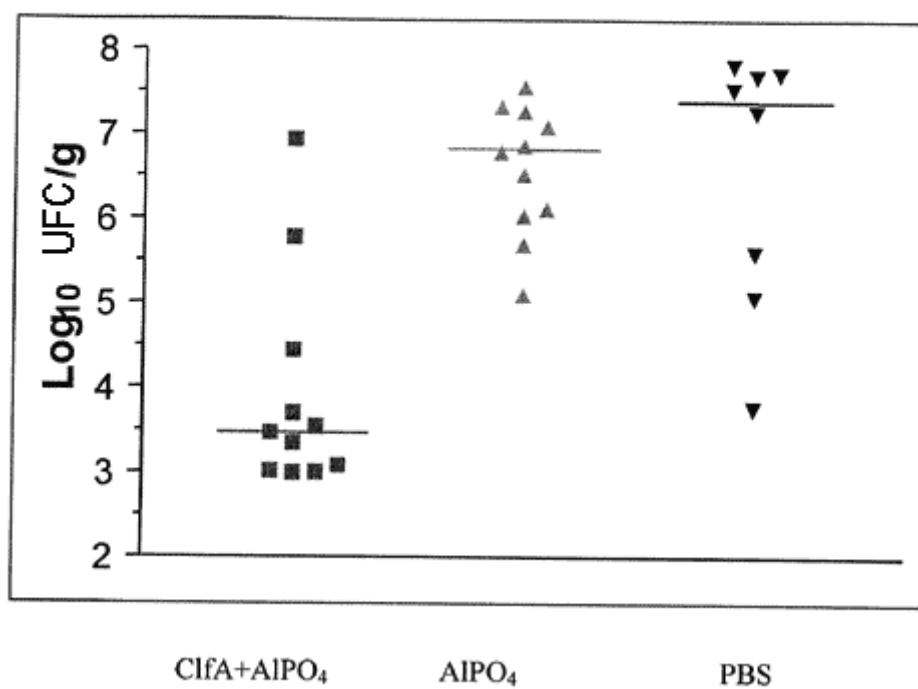


FIGURA 15A

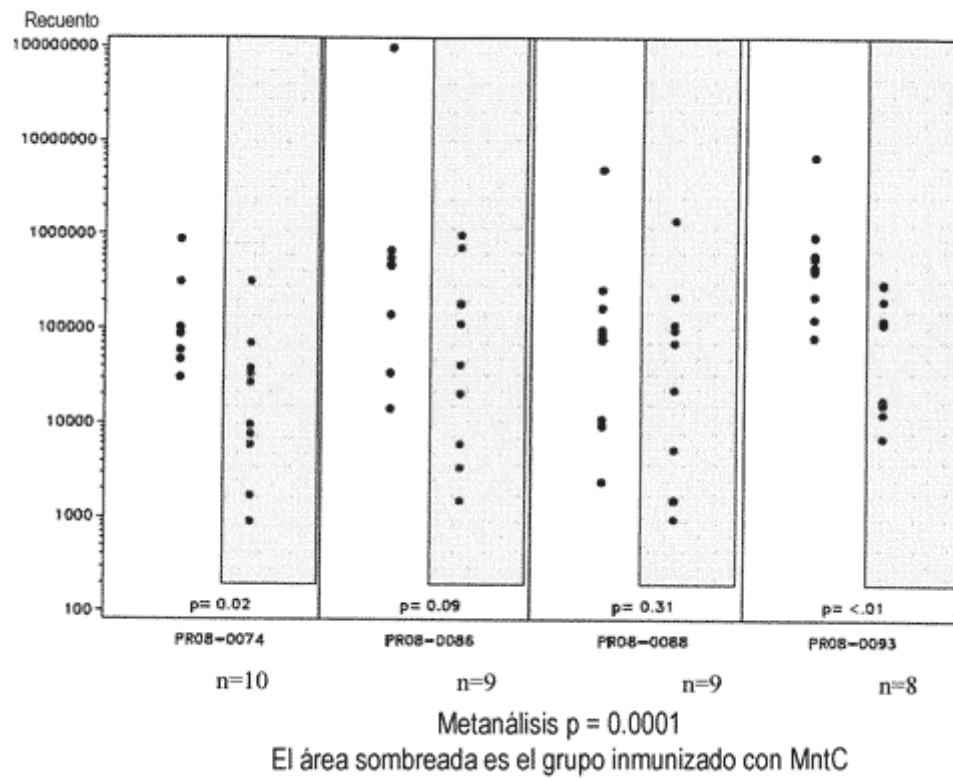


FIGURA 15B

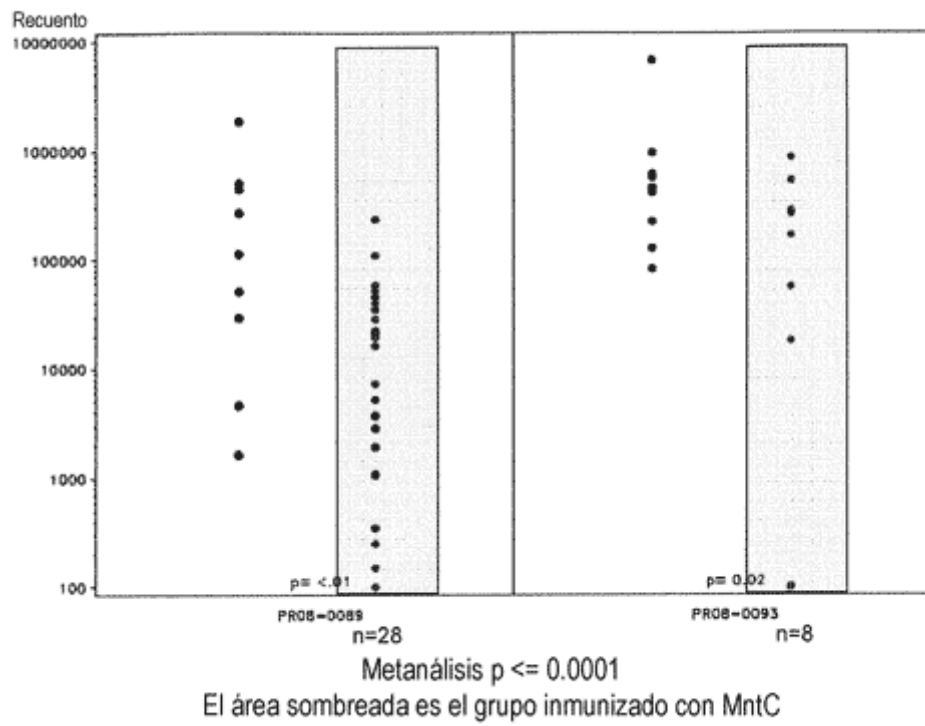
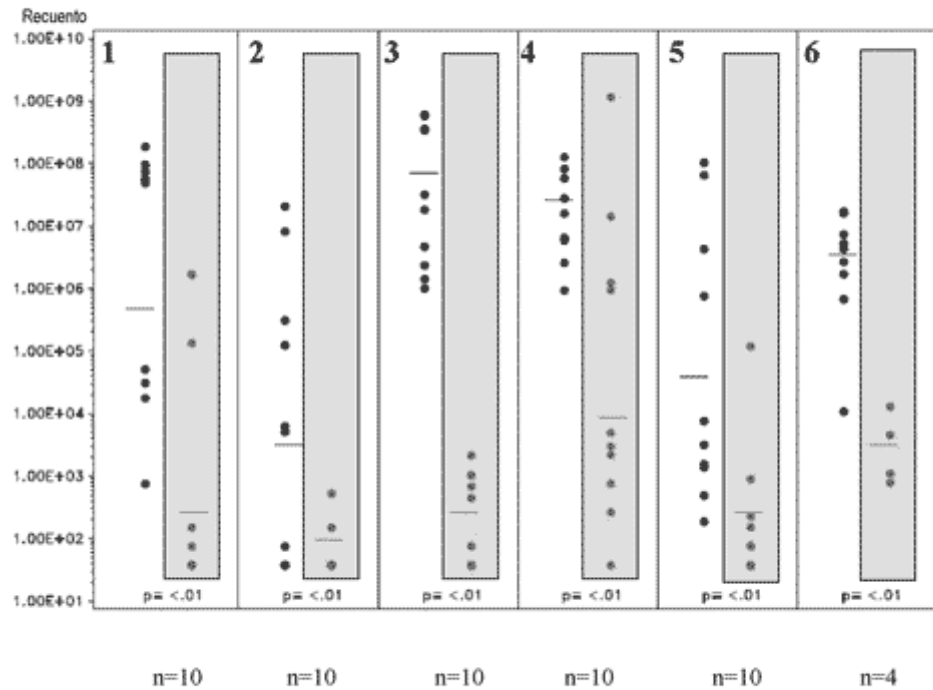


FIGURA 16



Metanálisis $p = < 0.0001$

El área sombreada es el grupo inmunizado con conjugado de polisacárido de serotipo 5

FIGURA 17

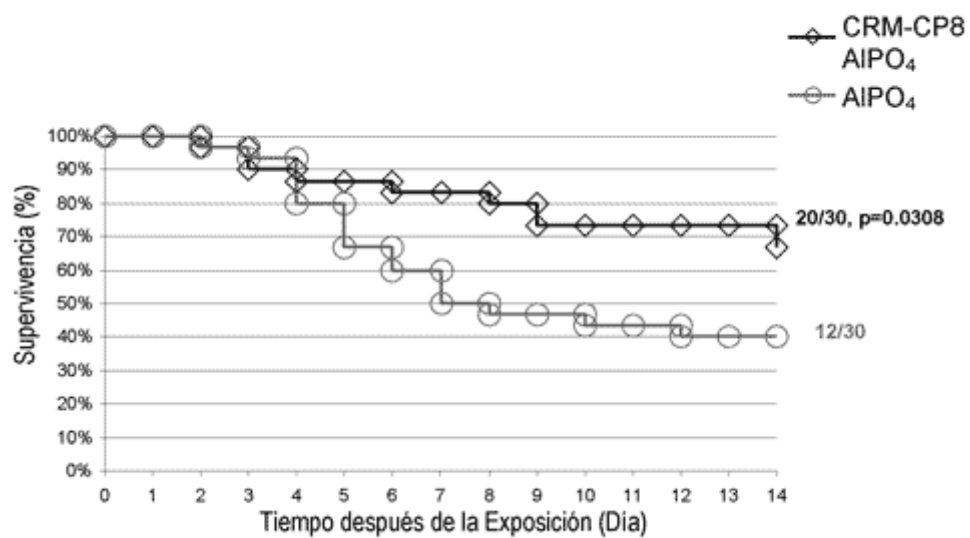


FIGURA 18

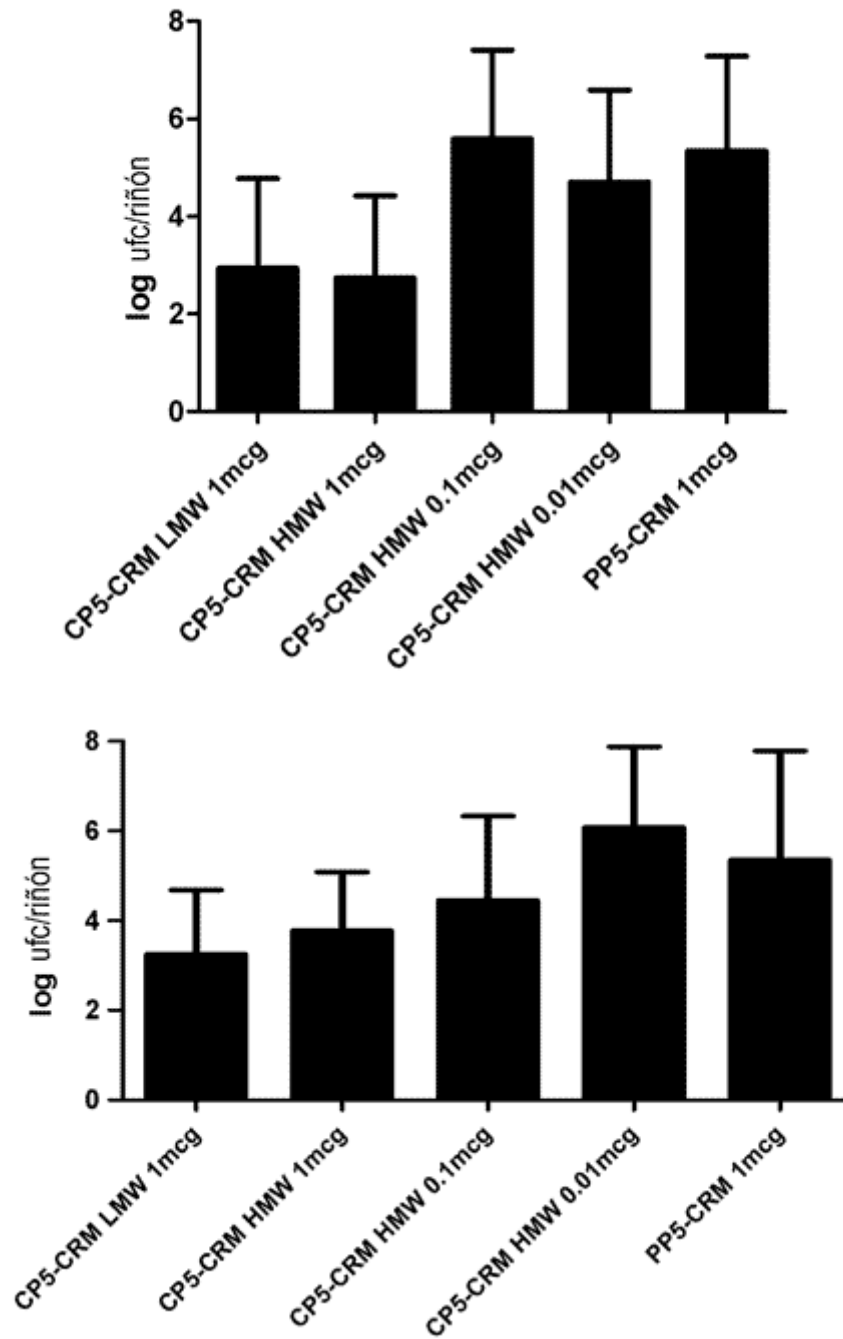


FIGURA 19

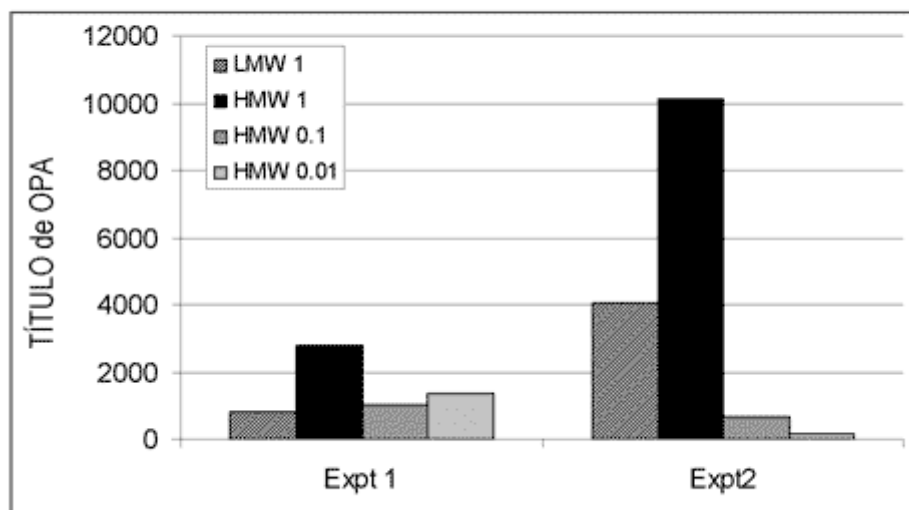


FIGURA 20

