ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Β' ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΝΟΣΩΝ

Διευθυντής: Καθηγητής Ν. Σταυριανέας

και

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

Διευθυντής: Καθηγητής Α. Τσακρής

ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΝΤΟΧΗΣ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΣΤΗΝ ACNE VULGARIS

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΛΑΜΠΡΟΣ Α. ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2018

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΟΡΚΟΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ· ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΙΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΩΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΙΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣ ΚΑΙ ΤΟΙΣ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΗΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ. ΕΠΙΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ· ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ'ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΙΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α ΔΕ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ, Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΙΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ· ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

ΟΡΚΟΣ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΘΕΑΣ, ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΣ ΑΥΤΟΥΣ ΩΣ ΜΑΡΤΥΡΑΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΤΗΡΗΣΩ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΑΥΤΗΝ ΕΔΩ ΤΗΝ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ. ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΜΕΝ ΕΚΕΙΝΟΝ, Ο ΟΠΟΙΟΣ ΜΕ ΕΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ, ΙΣΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΜΩ ΚΟΙΝΩΝΟΝ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΒΟΗΘΩ, ΟΤΑΝ ΕΥΡΙΣΚΕΤΑΙ ΕΙΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΝ ΑΝΑΓΚΗΝ, ΚΑΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΣΚΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ, ΕΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗΝ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΑΜΟΙΒΗΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ, ΘΑ ΠΑΡΕΧΩ ΔΕ ΣΥΜΒΟΥΛΑΣ, ΕΙΔΙΚΑ ΠΡΟΦΟΡΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΥΠΟΛΟΙΠΟΥΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΜΑΘΗΤΑΣ, ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΚΑΙ ΕΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙ ΕΙΝΑΙ ΚΑΙ ΕΧΟΥΝ ΔΟΣΕΙ ΟΡΚΟΝ ΣΥΜΦΩΝΟΣ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΙΑΤΡΙΚΟΝ ΝΟΜΟΝ, ΕΙΣ ΚΑΝΕΝΑ ΔΕ ΑΛΛΟΝ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩ ΔΕ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΝ ΑΓΩΓΗΝ ΠΡΟΣ ΩΦΕΛΕΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ. ΘΑ ΠΡΟΛΑΜΒΑΝΩ ΔΕ ΒΛΑΒΗΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑΝ. ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟΝ ΕΙΣ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΕΑΝ ΜΟΥ ΖΗΤΗΘΗ, ΚΑΙ ΟΥΤΕ ΘΑ ΔΩΣΩ ΤΟΙΑΥΤΗΝ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ. ΩΣΑΥΤΩΣ ΟΥΤΕ ΕΙΣ ΕΓΚΥΟΝ ΓΥΝΑΙΚΑ ΘΑ ΔΩΣΩ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟΝ ΦΑΡΜΑΚΟΝ. ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΩ ΔΕ ΤΟΝ ΒΙΟΝ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΡΟΠΟΝ ΑΓΝΟΝ ΚΑΙ ΣΥΜΦΩΝΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΘΕΙΟΝ ΝΟΜΟΝ. ΑΚΟΜΗ ΔΕ ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΩ ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑΣ ΑΠΟ ΛΙΘΙΑΣΙΝ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΑΡΑΠΕΜΠΩ ΕΙΣ ΑΝΔΡΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥΣ, ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΔΙΑ ΤΟ ΕΡΓΟΝ ΤΟΥΤΟ. ΕΙΣ ΟΣΑΣ ΔΕ ΟΙΚΙΑΣ ΜΕΤΑΒΑΙΝΩ, ΘΑ ΕΙΣΕΡΧΩΜΑΙ ΠΡΟΣ ΒΟΗΘΕΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ, ΑΠΕΧΩΝ ΠΑΣΗΣ ΕΚΟΥΣΙΑΣ ΑΔΙΚΙΑΣ ΚΑΙ ΑΛΛΗΣ ΔΙΑΦΘΟΡΑΣ ΚΑΙ ΣΑΡΚΙΚΩΝ ΣΧΕΣΕΩΝ ΜΕΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ Η ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΝ Η ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΝ ΜΟΥ ΜΕΤΑ ΤΩΝ ΑΛΛΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΕΙΣ ΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΝ ΤΟΥΣ ΖΩΗΝ, ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΑΝΑΚΟΙΝΩΘΟΥΝ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ, ΘΑ ΚΡΑΤΩ ΜΥΣΤΙΚΑ, ΠΙΣΤΕΥΩΝ ΟΤΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΡΡΗΤΑ. ΕΦ' ΟΣΟΝ ΜΕΝ ΛΟΙΠΟΝ ΤΗΡΩ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΑΠΟΛΑΥΩ ΚΑΙ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΣ, ΕΚΤΙΜΩΜΕΝΟΣ ΕΣΑΕΙ ΑΠΟ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ· ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΑΥΤΟΝ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΤΟΥΤΩΝ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

Μέλη αρχικής τριμελούς επιτροπής :	Ν. Σταυριανέας, Καθηγητής (επιβλέπων) Γ. Δαϊκος, Καθηγητής Ι. Παπαπαρασκευάς, Αν. Καθηγητής
Μέλη τριμελούς επιτροπής : (μετά την αφυπηρέτηση του Ομ. Καθηγητή κ. Σταυριανέα)	Ι. Παπαπαρασκευάς, Αν. Καθηγητής Γ. Δαϊκος, Καθηγητής Γ. Βρυώνη, Αν. Καθηγήτρια

Ημερομηνία αίτησης :	29/9/2008
Ημερομηνία ορισμού τριμελούς επιτροπής :	24/02/2009
Ημερομηνία κατάθεσης πρώτης προόδου :	14/01/2013
Ημερομηνία κατάθεσης δεύτερης προόδου :	5/05/2016
Ημερομηνία κατάθεσης τρίτης προόδου :	21/12/2017

Μέλη επταμελούς επιτροπής :

Γ. Δαϊκος, Καθηγητής

Π. Σταυρόπουλος, Καθηγητής

Α. Τσακρής, Καθηγητής

Ι. Παπαπαρασκευάς, Αν. Καθηγητής

Γ. Βρυώνη, Αν. Καθηγήτρια

Σ. Τσιόδρας, Αν. Καθηγητής

Β. Καψιμάλη-Βαϊοπούλου, Αν. Καθηγήτρια

Πίνακας περιεχομένων

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ 4

Πρόλογος/ Ευχαριστίες 7

Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 8

1. Ακμή 9
2. Παθοφυσιολογία 11
3. Γενετική της acnes vulgaris 13
4. Θεραπεία 15
   - 4.1. Τοπική θεραπεία 16
   - 4.2. Συστηματική θεραπεία 17
   - 4.3. Ορμονικές θεραπείες 18
   - 4.4. Εμβόλια 19
5. Propionibacterium acnes 19
   - 5.1. Κυτταρική δομή και μεταβολισμός 19
   - 5.2. Παθογένεια 20
   - 5.3. Μοριακή βάση της παθογένειας της ακμής 20
   - 5.4. Διάγνωση και έλεγχος ευαισθησίας 23
   - 5.5. Αντοχή στα αντιβιοτικά 24
   - 5.6. Τυποποίηση 26

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 29

1. Υλικό και Μέθοδοι 30
   - 1.1. Σκοπός της μελέτης 30
   - 1.2. Ενσωμάτωση ασθενών και συλλογή κλινικών δειγμάτων 30
   - 1.3. Καλλιέργεια και ταυτοποίηση σε επίπεδο γένους και είδους 31
   - 1.4. Έλεγχος ευαισθησίας και διερεύνηση μηχανισμών αντοχής 32
   - 1.5. MLST τυποποίηση 32
   - 1.6. Ορισμός MLST τύπων 34
2. Αποτελέσματα 35
   - 2.2. Ασθενείς και συλλογή δειγμάτων 35
   - 2.3. Καλλιέργεια και ταυτοποίηση στελεχών 35
   - 2.4. Έλεγχος ευαισθησίας 35

2.5. Μηχανισμοί αντοχής 36
2.6. Αποτελέσματα MLST τυποποίησης 36
3. Συζήτηση 38
4. Συμπεράσματα 43
Γ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ 44
Δ. SUMMARY 47
Ε. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 50
ΣΤ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ 62
Ζ. ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΡΟΕΡΧΟΜΕΝΕΣ ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ 135

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Λάμπρος Γιαννόπουλος, M.D.
Δ/νση : Ιλισίων 25, 14564 Κηφισιά
Τηλ. : 6945337361
l.a.giannopoulos@hotmail.com
nipenthis5@yahoo.gr
Ιθαγένεια : Ελληνική

Ιατρική Εκπαίδευση

09/1999-12/2002 Πανεπιστήμιο Βελιγραδίου, Σερβία

03/2003-06/2006 Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ελλάδα,
M.D.,05/2007

Τίτλοι

Υποψήφιος Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Υπό εκπόνηση διδακτορική διατριβή με θέμα «Μελέτη και εκτίμηση αντοχής του μικροβιακού πληθυσμού στην acne vulgaris»

Μέλος και Επίτιμος / Επιστημονικών Εταιρειών

Ελληνική Ιατρική Εταιρεία
Ελληνική Εταιρεία Εσωτερικής Παθολογίας
Επιστημονική Εταιρεία «Το Πάγκρεας»

Υποχρεωτική Στρατιωτική Θητεία

05/2007-05/2008
Εκπληρωμένες
Υπηρέτησα ως ιατρός στην Πολεμική Αεροπορία και ολοκλήρωσα τη θητεία μου ως σμηνίας

Επαγγελματική εμπειρία

05/2008- 2016
ΕΚΕΠΥ – Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης
Με καθήκοντα παρακολούθησης και συντονισμού των νοσοκομειακών σχηματισμών της Αθήνας

10/2007-05/2008
251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας – 2η Παθολογική Κλινική
Εργάσθηκα ως Ειδικευόμενος Παθολογίας έως το τέλος της στρατιωτικής μου θητείας

04/2009-12/2009
Γενικό Νοσοκομείο Σύρου – Παθολογική Κλινική
Εργάσθηκα ως Ειδικευόμενος Παθολογίας

07/2011-12/2011
Γενικό Νοσοκομείο Σύρου
Π.Ι. Όρμου Κορθίου Κ.Υ. Άνδρου ως Αγροτικός Ιατρός

10/2013 – 12/2015
Ιδιωτικό Ιατρείο – Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία ΝΕΟΤΗΣ ως Ιατρός

03/2016 – σήμερα
ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ ΑΘΗΝΩΝ ως Ιατρός Εγχύσεων στο Τμήμα Μαγνητικού Τομογράφου

Γλώσσες

Ελληνικά – Μητρική Γλώσσα
Γερμανικά – Επαρκής γνώση (Επίπεδο B2)
Αγγλικά – Άριστα – Κάτοχος Πτυχίων Lower and Proficiency του Πανεπιστημίου Cambridge
Σερβικά / Κροατικά – Πολύ καλή γνώση

Δημοσιεύσεις σε Διεθνή Περιοδικά

1.Migrant screening: Lessons learned from the migrant holding level at the Greek-Turkish borders.
Eonomopoulou A, Pavli A, Stasinopoulou P, **Giannopoulos LA**, Tsiodras S.
J Infect Public Health. 2017 Mar - Apr;10(2):177-184. doi: 10.1016/j.jiph.2016.04.012. Epub 2016 May 6.

PMID:27161593

2.MLST typing of antimicrobial-resistant Propionibacterium acnes isolates from patients with moderate to severe acne vulgaris.
Giannopoulos L, Papaparaskevas J, Refene E, Daikos G, Stavrianeas N, Tsakris A.
Anaerobe. 2015 Feb;31:50-4. doi: 10.1016/j.anaerobe.2014.10.007. Epub 2014 Nov 8.

PMID: 25451716

3.Coexistence of a colon carcinoma with two distinct renal cell carcinomas: a case report.
Papalampros AE, Petrou AS, Mantonakis EI, Evangelou KI, **Giannopoulos LA**, Marinos GG, Giannopoulos AL.
J Med Case Rep. 2011 Apr 4;5:134. doi: 10.1186/1752-1947-5-134.

PMID: 21463521

4.Fatal human anaplasmosis associated with macrophage activation syndrome in Greece and the Public Health response.
Tsiodras S, Spanakis N, Spanakos G, Pervanidou D, Georgakopoulou T, Campos E, Petra T, Kanellopoulos P, Georgiadis G, Antalis E, Kontos V, **Giannopoulos LA**, Tselentis Y, Papa A, Tsakris A, Saroglou G.
J Infect Public Health. 2017 Nov - Dec;10(6):819-823. doi: 10.1016/j.jiph.2017.01.002. Epub 2017 Feb 8.

PMID:28189511

Πρόλογος/ Ευχαριστίες

Ο σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης ήταν να διερευνηθεί η ποιότητα των ανθεκτικών στελεχών βακτηρίων που εμφανίζονται στο δέρμα σε ασθενείς με κοινή ακμή σε πληθυσμό που ανήκει στον Ελλαδικό χώρο. Καθώς επίσης να χαρακτηριστεί το κυρίαρχο είδος ή/και είδη του μικροβιακού πληθυσμού που εμφανίζονται στην κοινή ακμή.

Η μελέτη του μικροβιακού πληθυσμού οδηγεί περαιτέρω στην εκτίμηση των μηχανισμών της αντοχής των συγκεκριμένων βακτηρίων απέναντι σε ένα φάσμα αντιβιοτικών σκευασμάτων, που χρησιμοποιούνται για την τοπική ή συστηματική θεραπεία σε περιστατικά ακμής.

Πρώτα από όλα θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Ομότιμο Καθηγητή κ. Νικόλαο Σταυριανέα τ. Διευθυντή και ιδρυτή Β΄ Κλινικής Δερματικών και Αφροδίσιων Νοσημάτων του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών στο «ΑΤΤΙΚΟ» Νοσοκομείο, για την ευκαιρία που μου έδωσε για την εκπόνηση της παρούσας διατριβής και για την στήριξή του καθ' όλη την διάρκεια. Θα του είμαι για πάντα ευγνώμων.

Θερμές ευχαριστίες στον κ. Γεώργιο Λ. Δαΐκο, Καθηγητή Παθολογίας – Λοιμώξεων, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντή της Ά Παθολογικής Κλινικής στο Γ.Ν.Α. «Λαϊκό», για την συμπαράσταση, την παρότρυνση και το ενδιαφέρον του για την πρόοδο της έρευνας. Συνεισέφερε καθοριστικά στην ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης.

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να κάνω ειδική αναφορά στον Αναπληρωτή Καθηγητή, Υπεύθυνο της Μονάδας Μοριακής Διάγνωσης Βακτηριακών Λοιμώξεων του Εργαστηρίου Μικροβιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Ιωσήφ Παπαπαρασκευά.

Δίχως την βοήθεια του, την καθοδήγησή του, την υποστήριξή του, την ανεκτικότητα και την υπομονή του δεν θα ήταν ποτέ εφικτή η ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής. Είναι κάτι που δεν θα το ξεχάσω ποτέ.

Θερμές ευχαριστίες και στον Καθηγητή Μικροβιολογίας, Διευθυντή Εργαστηρίου Μικροβιολογίας της Ιατρικής Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Αθανάσιο Τσακρή, όπου στο υπό την διεύθυνση του Εργαστήριο ολοκληρώθηκε η επεξεργασία και ανάλυση των κλινικών δειγμάτων.

Ευχαριστώ επίσης για την πολύτιμη συνεργασία τους την κα. Νατάσα Μαγεροπούλου, την κα. Ειρήνη Ρεφενέ, τον κ. Αθανάσιο Πρίφτη, την κα. Παναγιώτα Παυλοπούλου, τον αδερφό μου κ. Ιωάννη Γιαννόπουλο και την κα. Δήμητρα Καρκάνη.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου Θανάση και Οδέτη που τους οφείλω τα πάντα.

Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Ακμή

Η κοινή ακμή (acne vulgaris) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή των τριχοσμηγματογόνων θυλάκων που μπορεί να εμφανιστεί σε όλες της ηλικίες, από τη νεογνική ηλικία έως την ενηλικίωση [1]. Στη συμπτωματολογία της ακμής εμφανίζονται φαγέσωρες, βλατίδες, οζίδια και φλύκταινες στο πρόσωπο, στον τράχηλο και στο ανώτερο τμήμα του κορμού. Συνήθως αφορά περισσότερο από το 85% των εφήβων, αλλά και τις νεαρότερες ηλικίες (ηλικιακή κλάση επιπολασμού 12–24ετών) [2]. Η ακμή σε περίπου 20% των νέων είναι μέτρια έως σοβαρή και η μέγιστη σοβαρότητα της απαντάται κυρίως στο πέρας της εφηβείας. Πολλοί παράγοντες, όπως ορισμένες τροφές, το άγχος, κληρονομικοί παράγοντες, ορμόνες, φάρμακα και οι μικροοργανισμοί *Corynebacterium acnes, Staphylococcus albus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus* και *Propionibacterium acnes* έχουν ενοχοποιηθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες. Υπάρχει ένα ποσοστό κληρονομικότητας της ακμής που αγγίζει το 80% σε συγγενείς πρώτου βαθμού, γεγονός που δηλώνει την έντονη **γενετική επιρροή** στην έκφραση της παθολογίας της ακμής. Στα άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό ακμής, η νόσος μπορεί να εμφανίζεται νωρίτερα ηλικιακά και να είναι πιο σοβαρή [3].

Ιστορικά, μελέτες από το 1950 έχουν προτείνει θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων και της εκδήλωσης της ακμής [4]. Σε κυτταρικό επίπεδο, οι υψηλές ποσότητες γαλακτοκομικών πιστεύεται ότι προάγουν την παθογένεση της ακμής εκλύοντας εξωγενείς ορμόνες και διεγείροντας μεταβολικά μονοπάτια που συγκλίνουν με τα αποτελέσματα της δράσης της ινσουλίνης στο PSU [5,6]. Αμινοξέα, κυρίως λευκίνη, που βρίσκονται με μεγάλη αναλογία στα γαλακτοκομικά προϊόντα και οι μεταφορείς των L-αμινοξέων (LAT), βρέθηκαν σε σμηγματογόνα κύτταρα και κερατινοκυττάρα να συμμετέχουν στην ενεργοποίηση πρωτεϊνων (π.χ. mTORC1) που πιστεύεται ότι ελέγχουν τη σύνθεση λιπιδίων των σμηγματογόνων αδένων του δέρματος [7]. Νεότερα δεδομένα εμπλέκουν την δίαιτα με χαμηλό **γλυκαιμικό δείκτη** (GI) με τη σοβαρότητα της ακμής. Προϊόντα υψηλού γλυκαιμικού δείκτη (>70), όπως το λευκό ψωμί, το λευκό ρύζι , η σοκολάτα, διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας. Έρευνες αποδεικνύουν ότι τόσο το γλυκαιμικό φορτίο της διατροφής (GLD) όσο και η συχνότητα πρόσληψης του γάλακτος συνδέονται θετικά με την ακμή [8]. Επιπλεόν ερευνες έδειξαν ότι placebo μπάρες υψηλής περιεκτικότητας σε κορεσμένο φυτικό λίπος μπορούν να συμβάλλουν στη δημιουργία φλεγμονής εξαιτίας των τρανς-λιπαρών οξέων που διαθέτουν [9].

Οι διατροφικές συνήθειες του Δυτικού κόσμου περιλαμβάνουν την καθημερινή πρόσληψη ζάχαρης (γλυκά με υψηλή περιεκτικότητα ζάχαρης, επεξεργασμένα δημητριακά, ποτά κ.α.) και γαλακτοκομικών προϊόντων υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και πρωτεΐνες. Αντίθετα, υπάρχουν κοινωνίες που απέχουν από τον δυτικό τρόπο διατροφής (γεύματα χωρίς γαλακτοκομικά προϊόντα ή δημητριακά και μικρή ή καθόλου ποσότητα κρέατος). Η κοινή ακμή δεν εκδηλώνεται σε αυτούς τους πληθυσμούς [10].

Συστηματικές έρευνες απέδειξαν ότι το **φυσικό φως** του ήλιου ή οι κακές συνθήκες υγιεινής δεν συνδέονται με την εκδήλωση της ακμής [3,11]. Παρόλα αυτά έχει ιδιαίτερα απασχολήσει τους επιστήμονες η δράση ακτινοβολιών διάφορων μηκών κύματος του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος. Μια κλινική ανασκόπηση της δράσης του φωτός στη θεραπεία της ακμής που δημοσιεύτηκε το 2008 [12]αποκάλυψε στοιχεία για την ύπαρξη θετικών αποτελεσμάτων, βραχυπρόθεσμα τουλάχιστον, της θεραπείας με φως στην κοινή ακμή. Συγκεκριμένα η θεραπεία με μπλε, μπλε/ κόκκινο φως ή ακτινοβολία μήκους κύματος 800 nm έως 1 mm (υπέρυθρη) είναι περισσότερο αποτελεσματική από την ακτινοβολία με κίτρινο, κόκκινο ή πράσινο φως.

Το άγχος θεωρείται ότι είναι ένας σημαντικός παράγοντας ενεργοποίησης και επιδείνωσης της κοινής ακμής και αυτό έχει υποστηριχθεί από πολύ νωρίς σε διάφορες μελέτες [13,14].Οι ασθενείς με ακμή εμφανίζουν βελτίωση όσον αφορά στην ένταση των συμπτωμάτων της ακμής, όταν στη θεραπεία τους συνδυάζονται τεχνικής χαλάρωσης και μείωσης του stress. Σε μελέτη σχετικά με την επίδραση του άγχους, βρέθηκε ότι όταν οι τεχνικές χαλάρωσης σταμάτησαν τότε οι φαγέσωρες (ανοικτοί ή κλειστοί) επανεμφανίστηκαν [15].

Τα τελευταία χρόνια έχει υπάρξει μια αυξανόμενη εστίαση στην συσχέτιση του οξειδωτικού στρες με την παθοφυσιολογία της ακμής. Η **υπεροξειδάση** των λιπιδίων μπορεί να επάγει την έκρηξη ενός καταρράκτη φλεγμονώδους αντίδρασης της ακμής. Συγκεκριμένα το οξειδωτικό στρες εντός της τριχοσμηγματογόνου μονάδας μεταβάλλει το μικρο-περιβάλλον από ακατάλληλο για αποικισμό των αναερόβιων βακτηρίων σε περιβάλλον που ευνοεί την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό ειδών, όπως τα βακτήρια του είδους *P. acnes* καθιστώντας τον μικροοργανισμό σημαντικό παράγοντα εκδήλωσης της φλεγμονώδους ακμής. Η οξείδωση του σμήγματος μεταβάλλει την τάση του οξυγόνου στον θύλακα, με αποτέλεσμα να δημιουργείται το μικρο-αερόφιλο περιβάλλον που απαιτείται για το *P. acnes*, και η περιοχή γίνεται το ιδανικό περιβάλλον για την επιβίωση και ανάπτυξη του. Η αρχική φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες μπορούν να αποτελέσουν το υπόβαθρο για όλους του υπόλοιπους παθογόνους παράγοντες που εμπλέκονται στην ακμή [16]

Αν και κατά κύριο λόγο δεν είναι επικίνδυνη για τη ζωή, η νόσος μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνιες ουλές και να έχει σημαντικές **ψυχολογικές** επιπτώσεις στους ασθενείς [3]. Επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής, όπως εκτιμάται, ως παράγοντας που προκαλεί χαμηλή αυτοεκτίμηση και αυξημένο κοινωνικό και συναισθηματικό άγχος [17,18]. Επιπροσθέτως η θεραπεία της ακμής επιφέρει σημαντική ετήσια οικονομική επιβάρυνση, καθώς εξαιτίας της πολυπαραγοντικότητας της νόσου απαιτείται η χρήση περισσότερων του ενός φαρμάκου και θεραπειών [19].

Κλινικά χαρακτηρίζεται από έκρηξη φαγεσώρων, ερυθηματώδεις βλατίδες, φλύκταινες, οζίδια και ακολουθείται συχνά από ουλές [20]. Παρότι πρόκειται για μια μη λοιμώδη ασθένεια, οι μικροοργανισμοί που βρίσκονται στην επιφάνεια του δέρματος και στο τριχοθυλάκιο

(*Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*, και *Staphylococcus aureus*) μπορούν να προκαλέσουν μόλυνση. Η κατάσταση είναι δυναμική και σύνθετη, μεταβάλλεται διαρκώς με οξείες και χρόνιες φάσεις εκδήλωσης συμπτωμάτων [21] και ασυνεπή κατανομή [22]. Υπάρχουν αναφορές για την ύπαρξη κνησμού [23] που συνοδεύει τις βλάβες της ακμής, και άλλες [24]στις οποίες ο κνησμός δεν αναφέρεται στη συμπτωματολογία της ακμής, επομένως μπορεί να θεωρηθεί ως υποκειμενική ένδειξη. Η πολυπλοκότητα των παραγόντων που εμπλέκονται στη παθογένεση της ακμής καθιστά εγγενώς δύσκολο το εγχείρημα για αξιολόγηση. Στην πραγματικότητα, η μέτρηση και διάγνωση της σοβαρότητας της ακμής είναι μια αναγνωρισμένη πρόκληση που συχνά εμποδίζει την έρευνα υψηλής ποιότητας [25].

2. Παθοφυσιολογία

Ανδρογόνα, λιπίδια-συνδέτες της υπεροξειδάσης σε ενεργοποιημένους υποδοχείς (PPAR), ρυθμιστικά νευροπεπτίδια με ορμονική και μη-ορμονική δραστηριότητα και ποικίλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες οδηγούν σε αυξημένη σμηγματόρροια, σε επιθηλιακή υπερπλασίατου σμηγματογόνου αγωγού και στην έκφραση προ-φλεγμονωδών χημειοκινών και κυτταροκινών, οι οποίες διεγείρουν στην ανάπτυξη των φαγέσωρων και των λοιπών αλλοιώσεων της ακμής.

Η παθογένεση της ακμής είναι μια σύνθετη αλληλεπίδραση της φλεγμονής που συνίσταται σε υπερ-κερατινοποίηση του σμηγματογόνου αγωγού, υψηλή ευαισθησία του οργανισμού στα κυκλοφορούντα ανδρογόνα, και εγκατάσταση βακτηριδίων [20]. Συγκεκριμένα παρατηρούνται: υπερδραστηριότητα σμηγματογόνων αδένων με σμηγματόρροια, ανώμαλη διαφοροποίηση των θυλάκων με αυξημένη κερατινοποίηση, αύξηση του μικροβιακού φορτίου στη θυλακοειδή στοιβάδα του δέρματος και ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος που επάγει τη φλεγμονή.

Η κοινή ακμή επηρεάζει την τριχοσμηγματογόνο μονάδα (PSU) του δέρματος και μπορεί να περιγράφεται είτε ως μη φλεγμονώδης με ανοικτούς ή/και κλειστούς φαγέσωρες ή ως φλεγμονώδης με βλατίδες και φλύκταινες [26]. Η βασική μεμβράνη του δέρματος, περιβάλλει την PSU και παρέχει δομική υποστήριξη για τις βασικές συνιστώσες της, συμπεριλαμβανομένης της τρίχας, του θύλακα της τρίχας, των ανελκτήρων μυών των τριχών, και των σμηγματογόνων αδένων. Η βασική μεμβράνη αποτελείται από βλαστικά κύτταρα, τα οποία επαγόμενα από τις ορμόνες του σώματος, διαφοροποιούνται σε σμηγματογόνα κύτταρα και κερατινοκύτταρα που παράγουν έλαια και τρίχες, αντίστοιχα. Ο κεντρικός αγωγός του τριχοθυλακίου αποτελείται από πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα γνωστά ως επενδυματικά κύτταρα του πόρου. Τα ανδρογόνα διεγείρουν τα κύτταρα αυτά (τα κύτταρα των σμηγματογόνων, τα κερατινοκύτταρα και τα κύτταρα του πόρου), τα οποία ενεργοποιούνται και αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται. Τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα σχηματίζουν πλέον ένα

βύσμα και υποβοηθούν την παραγωγή του σμηγματογόνου αδένα και των τριχών που συνεχίζουν να βρίσκονται κάτω από αυτό. Κατ' αυτόν τον τρόπο η μείωση των επιπέδων οξυγόνου στην περιοχή κάτω από τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα και η υπερπαραγωγή σμήγματος μέσω των λιπαρών οξέων παρέχουν ένα ιδανικό ανοξικό περιβάλλον για την υπερανάπτυξη βακτηρίων όπως το *Propionibacterium acnes,* που αποτελεί μέρος της φυσιολογικής μικροχλωρίδας του δέρματος [27]. Ανάμεσα στη φυσιολογική μικροχλωρίδα του δέρματος βρίσκεται και το είδος *Malassezia furfur*, ένας ζυμομύκητας που εμπλέκεται στην ακμή με ανάλογο τρόπο όπως το *P. acnes.* Τα λευκά αιμοσφαίρια του αίματος αναγνωρίζουν τις λιποπρωτεϊνεςαυτών των ευκαιριακώς παθογόνων μέσω των υποδοχέων Toll-2 και Toll-4, και διεγείρουν τα κερατινοκύτταρα να εκκρίνουν ιντερλευκίνη-6 (IL- 6) και ιντερλευκίνη-8 (IL-8) προκαλώντας ερυθηματώδη φλεγμονή [28,29].Μετά από αρκετό χρονικό διάστημα, το δέρμα μπορεί να επιδιορθωθεί στην αρχική του φυσιολογική κατάσταση.

Η ορμόνη διυδροτεστοστερόνη (DHT) σχηματίζεται από άμεσες ενζυμικές αντιδράσεις μέσα στον τριχοσμηγματογόνο χώρο, είναι ένα ενδογενές ανδρογόνο, και θεωρείται αίτιο της ακμής και στα δύο φύλα [30]. Κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης των γεννητικών οργάνων πριν από την εφηβεία, ο φλοιός των επινεφριδίων εκκρίνει δεϋδροεπιανδροστερόνη και το θειικό άλας της [31]. Η αρχή της εφηβείας σηματοδοτείται από την έκκριση γοναδοτροπίνης μεταξύ της ηλικίας των 10-11 ετών στις γυναίκες και 11-12 ετών στους άνδρες [32]. Κατά τη διάρκεια της εφηβείας τα ένζυμα των κυττάρων της τριχοσμηγματογόνου μονάδας μετατρέπουν τις πρόδρομες ουσίες της τεστοστερόνης που παράγονται στους όρχεις, στις ωοθήκες και στα επινεφρίδια και στα δυο φύλα σε DHT [33]. Η DHT έχει ενδοπυρηνικό υποδοχέα στον οποίο δεσμεύεται και τον ενεργοποιεί. Επιπλέον, παράγοντες μεταγραφής όπως ο FoxO1 συνδέονται σε ρυθμιστικές θέσεις για την καταστολή της έκφρασης των εμπλεκόμενων γονιδίων [34]. Ένας στόχος που σχετίζεται με τον ινσουλινο-εξαρτώμενο αυξητικό παράγοντα 1 (IGF-1) και με την ινσουλίνη είναι πρωτεϊνική κινάση Akt, η οποία αναστέλλει τον παράγοντα FoxO1 [5].Η σταθερή αύξηση της ινσουλίνης και του IGF-1 κατά την φυσιολογική πορεία της εφηβείας, καταστέλλει τη ρυθμιστική δράση του FoxO1, και έτσι επιτρέπει στον υποδοχέα των αδρογόνων να ενεργοποιήσει έναν μεταβολικό καταρράκτη, που καταλήγει σε υπέρ-παραγωγή των κερατινοκυττάρων και των ελαίων του σμηγματογόνου αδένα [35].Το πρωτεϊνικό σύμπλοκο –στόχος της ραπαμυκίνης (mTOR) είναι ο βασικός ρυθμιστής της πρωτεινοσύνθεσης και της λιπογένεσης. Η επακόλουθη πρόσδεση του Akt σε αναστολείς του συμπλόκου mTOR οδηγούν στην υπέρμετρη συγκέντρωση λιπαρών οξέων και των πρωτεϊνών της τριχοσμηγματογόνου μονάδας [34,35]. Η ακμή μπορεί να συνεχιστεί και μετά την εφηβεία όταν η ινσουλίνη και ο IGF-1 παραμένουν σε αυξημένα επίπεδα.

Έρευνα σε παγκόσμιο επίπεδο το 2010 απέδειξε ότι οι γυναίκες εκδηλώνουν ακμή σε μικρότερη ηλικία [27], και επιπλέον ανέδειξε διαφορετικές ηλικίες εκδήλωσης των κρουσμάτων ανάμεσα σε αναπτυσσόμενες και αναπτυγμένες χώρες. Η μέγιστη συχνότητα

εμφάνισης της ακμής και για τα δυο φύλα είναι στην ηλικία των 15 ετών, ενώ παρατηρείται μια πτώση στα τέλη της εφηβείας που συνάδει κατά μέσο όρο με την ηλικία της ολοκλήρωσης της εφηβείας(15-17 έτη για τις γυναίκες και 16-17 ετών για τους άνδρες). Επιπολασμός της ακμής εξακολουθεί να υφίσταται μέχρι την τρίτη δεκαετία της ζωής, και οφείλεται σε αργή μείωση της ινσουλίνης και των IGF-1 επιπέδων, που κορυφώνεται στα τέλη της εφηβείας και έπειτα σταδιακά μειώνεται [35-37]. Σε όλες τις ηλικιακές κατηγορίες, η εκδήλωση της κοινής ακμής είναι συχνότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Οι λόγοι που εξηγούν αυτή τη διαφορά που παρατηρήθηκε μεταξύ ανδρών και γυναικών είναι σύνθετοι και πολυπαραγοντικοί. Μεταξύ αυτών έχουν κατά καιρούς περιγραφεί η μεγαλύτερη φροντίδα του δέρματος, η χρήση ορισμένων καλλυντικών, ή εξωγενείς πηγές ορμονών, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής [27].

Σε ό,τι αφορά το θέμα της λιπογένεσης, η απενεργοποίηση της σηματοδότησης TGF-β είχε ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της AKT πρωτεΐνης, και έτσι μέσω της πρωτεΐνης FoxO1 ελέγχεται η οδός λιπογένεσης των σμηγματογόνων. Ο παράγοντας FoxO1 αλληλεπιδρά με τον αυξητικό παράγοντα TGFβ και την σηματοδότηση της β-κατενίνης. Οι McNairnetal [37] έδειξαν ότι ο παράγοντας μετασχηματισμού-β (TGFβ) είναι αναγκαίος και επαρκής για τη διατήρηση των σμηγματογόνων κυττάρων σε αδιαφοροποίητη κατάσταση, καθώς μειώνει την έκφραση των γονιδίων που απαιτούνται για την λιπογένεση στους σμηγματογόνους αδένες και τη διαφοροποίηση σμηγματοκυττάρων, μειώνοντας έτσι τη συσσώρευση σμηγματογόνων λιπιδίων.

3. Γενετική της acnes vulgaris

Σημαντικοί προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη ακμής είναι τα ανδρογόνα, προ-φλεγμονώδη λιπίδια, όπως οι συνδέτες της υπεροξειδάσης, σε ενεργοποιημένους υποδοχείς PPAR, άλλα φλεγμονώδη μονοπάτια και η γενετική προδιάθεση. Η κληρονομικότητα της ακμής μέσω της γενετικής συνιστώσας έχει περιγραφεί από μελέτες σε δίδυμα άτομα ή σε ασθενείς με όψιμη εφηβική ακμή που έχουν συγγενή πρώτου βαθμού με το ίδιο νόσημα [38,39]. Εμπλέκονται τα γονίδια του συστήματος HLA (αντιγόνα των λευκοκυττάρων του ανθρώπου), τα γονίδια του κυτοχρώματος p450, καθώς και ορισμένες γλυκοπρωτεΐνες που έχουν ενοχοποιηθεί για την γενετική προδιάθεση της κοινής ακμής[40,41,42, 43]. Λόγω της πολυπλοκότητας της παθογένεσης της ακμής είναι πιθανό να υπάρχουν και άλλοι κληρονομικοί παράγοντες για την ανάπτυξη της ακμής [27].

Η πολυπαραγοντική φύση της παθογένεσης της ακμής εμπλέκει και μεταλλάξεις γονιδίων που αυξάνουν ή μειώνουν τη δραστηριότητα οποιουδήποτε από τα ένζυμα και τους υποδοχείς που εμπλέκονται στην φυσιολογική ανάπτυξη των δομών της τριχοσμηγματογόνου μονάδας (FoxO1, mTOR, 5α-ρεδουκτάσης κ.α). Υπερενεργοποίηση του IGF-1 παράγοντα, παρατηρείται

συχνά σε παχύσαρκους και ινσουλίνο-ανθεκτικούς ασθενείς, έχει συσχετισθεί με αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων και σχετίζεται άμεσα με υψηλότερο βαθμό νοσηρότητας της ακμής [44,45]. Πράγματι, ένα από τα πιο επιτυχημένα σχήματα στην αντιμετώπιση της ακμής για τους ασθενείς στο τέλος της εφηβείας, συμπεριλαμβάνει την χορήγηση ισοτρετινοΐνης, και έχει σε μεγάλο βαθμό συσχετιστεί με καταστολή των επιπέδων της παραγωγής σμήγματος και IGF-1 στον ορό, μέσω πλειορύθμισης (upregulation) του FoxO1 [35,45,46].

Μια πρόσφατη γονιδιωματική ανάλυση σε πληθυσμό Κινέζων με σοβαρή κοινή ακμή αποκάλυψε δύο νέους γενετικούς παράγοντες που θα μπορούσαν να διαδραματίζουν ρόλο στην παθογένεια της νόσου [47]. Η μελέτη διαπίστωσε ότι δύο γενετικοί τόποι εμπλέκονται στον μεταβολισμό των ανδρογόνων, στις διεργασίες της φλεγμονής και στον σχηματισμό της ουλής:

a) Ο 11p11.2, όπου βρίσκεται το γονίδιο της επιδιορθωτικής πρωτεΐνης για το DNA DDB2
b) Ο 1q24.2, γενετικός τόπος ειδικός για τη δέσμευση L-σελεκτίνης

Πρόσφατα αποδείχθηκε η σημασία της μεσοκυττάριας ουσίας, η οποία ρυθμίζεται από πρωτεΐνες που συνδέονται με κάποιο μέταλλο και τους αντίστοιχους ιστικούς αναστολείς των μεταλλοπρωτεϊνών (TIMP), στην παθογένεση της ακμής [48]. Οι πολυμορφισμοί στους γενετικούς τόπους των γονιδίων των TIMP είναι δύο φορές πιο διαδεδομένη στην ομάδα των ασθενών με ακμή, σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες [48].

Η γενετική βάση της αντοχής των *P. acnes* στα αντιβιοτικά, παίζει σημαντικό ρόλο στη παθογένεια της κοινής ακμής [49]. Τα Gram-θετικά βακτήρια έχουν την ικανότητα να προσλαμβάνουν από το περιβάλλον τους γενετικό υλικό, το οποίο τους προσδίδει την αντοχή. Η μεταφορά μπορεί να γίνει με απευθείας οριζόντια μεταφορά γονιδίων από άλλα βακτήρια του ίδιου ή και διαφορετικού είδους, με βακτηριοφάγους που έχουν τη δυνατότητα μετακίνησης ολόκληρων γονιδίων, μέσω πλασμιδίων (δηλαδή κυκλικών τμημάτων DNA ανεξάρτητων από το βακτηριακό χρωμόσωμα) ή μέσω τρασποζονίων. Επιπλέον, οι μεταλλάξεις που εμφανίζονται στα στελέχη και τους προσφέρουν πλεονέκτημα έναντι του ανταγωνισμού (π.χ. μεταλλάξεις αντοχής σε αντιβιοτικά) εγκαθιδρύονται εύκολα στον βακτηριακό πληθυσμό και περνούν στις επόμενες γενιές. Οι γονότυποι του βακτηρίου που χαρακτηρίζονται από αντοχή, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, είναι πλέον διεσπαρμένοι σχεδόν σε ολόκληρη την Ευρώπη. Φαινοτυπικές και γονοτυπικές αναλύσεις στελεχών οδήγησαν σε ταυτοποίηση γονίδιων αντοχής erm(X). Αντικατάσταση μιας βάσης στο 16SRNA της μικρής ριβοσωμική υπομονάδας έχει βρεθεί σε πολλά ανθεκτικά στελέχη, ενώ έχουν περιγραφεί και ανθεκτικά στελέχη που φέρουν τις μεταλλάξεις εντός του23S rRNA [49]. Η ανταλλαγή DNA αλλά και οι αυτόματες μεταλλάξεις αντοχής ευθύνονται για εμφάνιση νέων, δυνητικά επικίνδυνων στελεχών βακτηρίων, με αντοχή σε περισσότερα από ένα αντιβιοτικά (ταυτόχρονη ή πολλαπλή αντοχή σε περισσότερα από δυο είδη αντιβιοτικών) λόγω της μεταφοράς γονιδίων αντοχής από είδος σε είδος. Τα μεταλλαγμένα βακτήρια ή τα βακτήρια-δέκτες αποκτούν ένα τεράστιο πλεονέκτημα επιλογής: την ικανότητα διαφυγής από αντιμικροβιακές ενώσεις και φάρμακα, που αποτελούν

την πρώτη γραμμή επίθεσης της σύγχρονης ιατρικής εναντίων των βακτηριακών λοιμώξεων. Έτσι, πολλά αντιβιοτικά δεν είναι πλέον αποτελεσματικά για την αντιμετώπιση των κοινών βακτηρίων εναντίων των οποίων αναπτύχθηκαν.

4. Θεραπεία

Τα ευεργετικά αποτελέσματα της παλαιολιθικής διατροφής για την προστασία από την κοινή ακμή αναδείχθηκαν το 2005 από την έρευνα του Cordain [50,51]. Η διατροφή αυτή χαρακτηρίζεται από μείωση των σύνθετων υδατανθράκων και την απουσία γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων. Σήμερα, οι διαιτητικές αυτές συστάσεις μπορούν να ερμηνεύσουν με βάση τις διαταραχές που προκαλούνται από τη Δυτική δίαιτα στο δέρμα. Τόσο οι θεραπείες που στηρίζονται στη διατροφή όσο και οι φαρμακολογικές θεραπείες της ακμής έχουν ένα κοινό τρόπο δράσης: την αύξηση της πυρηνικής πρωτεΐνης FoxO1 και την εξασθένηση του σηματοδοτικού μορίου mTORC1 [52].

Παρά την πρόοδο στη θεραπεία της ακμής, η καλύτερη επιλογή είναι ακόμα αμφιλεγόμενη. Υπάρχουν διάφορες συμβατικές ιατρικές θεραπείες για την ακμή, αλλά έχουν περιορισμούς όπως η περιορισμένη αποτελεσματικότητα (τοπικά αντιβιοτικά), οι συχνές υποτροπές (τοπικά αντιβιοτικά), το υψηλό κόστος (συστηματική ισοτρετινοΐνη) και οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, όπως ο ερεθισμός (τοπική θεραπεία με ρετινοειδή), η ανοχή των βακτηρίων (συστηματικά χορηγούμενα αντιβιοτικά), και η τερατογένεση (συστηματική ισοτρετινοΐνη). Υπάρχει προφανής ανάγκη για νέα, ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία της ακμής.

Το παλμικό φώς (IPL) μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε ως μονοθεραπεία είτε ως συμπληρωματική θεραπεία συνδυαστικά με τις φαρμακευτικές θεραπείες. Πρόκειται για μια καλή εναλλακτική λύση όταν οι τοπικές ή συστηματικές θεραπείες μέσω των φαρμάκων αντενδείκνυται ή δεν είναι ανεκτές [53]. Η θεραπεία μέσω έντονου παλμικού φωτός (IPL) έχει τρεις τρόπους δράσης στην κοινή ακμή, καθώς επιδρά φωτοχημικά, φωτοθερμικά (photothermal) και φωτο-ανοσολογικά (photoimmunological) [53].

Η θεραπεία της κοινής ακμής στο τέλος της εφηβείας αλλά και στις υπόλοιπες ηλικιακές κατηγορίες είναι παρόμοια. Η κοινή ακμή βαθμού I ή II σε έναν έφηβο δεν είναι δύσκολο να θεραπευτεί. Αντίθετα, η πιο σοβαρή ακμή βαθμού III και IV και η κυστική ακμή συνιστούν συχνά μια θεραπευτική πρόκληση, δεδομένου ότι συχνά σχετίζονται με καταιγισμό συμπτωμάτων της οξείας βλάβης, ουλές ή φλεγμονή, και, κατά συνέπεια, συναισθηματικές διαταραχές. Οι σοβαρές περιπτώσεις της ακμής συχνά απαιτούν συστηματική θεραπεία με τετρακυκλίνες, οι οποίες είναι ιδιαίτερα χρήσιμες λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσης τους. Πολύ σοβαρές περιπτώσεις πρέπει να αντιμετωπίζονται με ισοτρετινοΐνη. Οι γυναίκες μπορούν να επωφεληθούν από αντισυλληπτικάφάρμακα με αντι-ανδρογόνες ιδιότητες. Τα ρετινοειδή χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο σε θεραπείες συντήρησης για την καταστολή του

σχηματισμού μικρο-φαγέσωρων, πρόδρομο στάδιο της ακμής. Οι συνήθεις θεραπείες της κοινής ακμής συμπεριλαμβάνουν την τοπική θεραπεία, τη συστηματική θεραπεία και ορμονική θεραπεία.

4.1. Τοπική θεραπεία

Το υπεροξείδιο του βενζολίου είναι το κύριο συστατικό των μη συνταγογραφούμενων θεραπειών της κοινής ακμής. Είναι ασφαλές και λειτουργεί μειώνοντας τον αριθμό των στελεχών *P. acnes* να ενέχει τον κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής του βακτηρίου στα αντιβιοτικα, ενώ σε χαμηλές συγκεντρώσεις (2,5% -5%) προκαλεί ελάχιστο ερεθισμό [54,55]. Ως μονοθεραπεία από το στόμα, το υπεροξείδιο του βενζολίου έχει καλύτερα αποτελέσματα από την τοπική θεραπεία με ισοτρετινοΐνη στις φλεγμονώδεις βλάβες [56].Οι παρενέργειες τουυπεροξείδιου του βενζολίουπεριορίζονται στη δημιουργία δερματίτιδας, η οποία θα πρέπει να αναγνωρίζεται ταχέως στους ασθενείς με εκσεσημασμένο ερύθημα και να αντιμετωπίζεται με διακοπή της θεραπείας ή κάποιο άλλο μέσο.

Τα τοπικά ρετινοειδή παραμένουν μια θεμελιώδης θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της ακμής ήπιας έως μέτριας βαρύτητας [27,57]. Τοπικά ρετινοείδη φάρμακα για την κοινή ακμή είναι η ρετινοΐνη, η αδαπαλένη και η ταζαροτένη που χορηγούνται ως γέλη, κρέμα ή διάλυμα [58,59]. Τα τοπικά ρετινοειδή (Trans-ρετινοϊκό οξύ) είναι φαγεσωρολυτικοί παράγοντες που απαλλάσσουν το ακμεϊκό δέρμα από τους ώριμους φαγέσωρες, μέσω της μείωσης των ήδη υπαρχόντων φαγεσώρων, αλλά και με την πρόληψη του σχηματισμού καινούργιων μικροσκοπικών φαγεσώρων. Ο μηχανισμός δράσης συμπεριλαμβάνει την αποκατάσταση του κερατινοποιημένου τριχοθυλακίου και των γειτονικών σμηγματογόνων και την σταδιακή εξώθηση του υλικού που υπάρχει μέσα στους φαγέσωρες. Επιπλέον διαθέτουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες λόγω μοριακών αλληλεπιδράσεων με τους υποδοχείς Toll, το μονοξείδιο του αζώτου, και τις κυτοκίνες [56]. Τα ρετινοειδή μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως μονοθεραπεία ή συνδιαστικά με το υπεροξείδιο του αζώτου και άλλα αντιβιοτικά για καλύτερα αποτελέσματα. Οι παρενέργειες που σχετίζονται με τα ρετινοειδή αφορούν σε τοπικές αντιδράσεις του δέρματος, όπως τοπικός ερεθισμός, ερύθημα, ξηρότητα και απολέπιση [56]. Η χρήση τους, παρότι τοπική, αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθότι έχουν καταγραφεί περιστατικά επιπλοκών [60,61].

Ο συνδυασμός σταθερής δόσης αδαπαλένιου 0,1% / βενζοϋλοϋπεροξείδιου 2,5% (A/BPO) εισήχθη ως μια από τις θεραπείες της κοινής ακμής το 2007. Συνδυάζει αντι-φλεγμονώδεις, κερατολυτικές, φαγεσωρολυτικέςκαι αντιβακτηριδιακές ιδιότητες. Έτσι, αντιμετωπίζει σχεδόν όλους τους παθοφυσιολογικούς παράγοντες που εμπλέκονται στην γένεση της ακμής [62].

Τα αντιβιοτικά όπως οι μακρολίδες, η κλινδαμυκίνη και η ερυθρομυκίνη χρησιμοποιούνται τοπικώς στην θεραπεία της ακμής για την βακτηριοστατική δράση τους έναντι του *P. acnes*,

καθώς και για τις αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες τους, και συνήθως είναι αποτελεσματικά στην ήπια έως μέτρια ακμή [63,64]. Πολλά φαρμακευτικά σκευάσματα των ουσιών αυτών είναι διαθέσιμα σε κρέμες, γέλες, υδάτινα διαλύματα και ιζήματα και χρησιμοποιούνται ως τοπική θεραπεία μόνα ή σε συνδυασμό με υπεροξείδιο του βενζολίου. Ελέγχουν τον πληθυσμό των βακτηρίων που εμφανίζει υπέρμετρη αύξηση, και περιορίζουν την φλεγμονή της ακμής. Ο μηχανισμός της τοπικής δράσης των αντιβιοτικών έγκειται στην καταστροφή των βακτηρίων *P. acnes* και κατ' επέκταση της εμπόδισης των διαμεσολαβητών (IL-1, IL-8, συμπλήρωμα) που παράγονται και προκαλούν την έναρξη της φλεγμονώδους αντίδρασης μέσα από το τριχοθυλάκιο [65], των πρωτεασών και των ουδετερόφιλων [66,67,68]. Οι πιθανές παρενέργειες από την παρατεταμένη χρήση των τοπικών αντιβιοτικών είναι η αντοχή του στελέχους *P. acnes* [69].Τα τοπικά αντιβιοτικά όπως η ερυθρομυκίνη, η κλινδαμυκίνη και η τετρακυκλίνη χρησιμοποιούνται συνήθως στη μακροχρόνια θεραπεία της κοινής ακμής, έτσι όμως ασκείται σημαντική εξελικτική πίεση που οδηγεί στην ανάπτυξη αντοχής των βακτηρίων έναντι αυτών των αντιβιοτικών [70].

4.2. Συστηματική θεραπεία

Τα αντιβιοτικά χρησιμεύουν επίσης στην συστηματική ή από του στόματος θεραπεία. Η μινοκυκλίνη, δοξυκυκλίνη, ή τετρακυκλίνη, συνήθως ενδείκνυνται μόνο σε μέτρια έως σοβαρή φλεγμονώδη ακμή [33], εφόσον οι υπόλοιπες θεραπείες δεν έχουν το αναμενόμενο αποτέλεσμα. Η χορήγηση τετρακυκλινών πρέπει να αποφεύγεται από τις εγκύους, ενώ οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν αγωγή αντιβιοτικών για την κοινή ακμή είναι απαραίτητο να λαμβάνουν ταυτόχρονα μέτρα αντισύλληψης. Εναλλακτικά και μόνο η ερυθρομυκίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που είναι αλλεργικοί σε τετρακυκλίνες, ενώ η λήψη άλλων αντιβιοτικών από το στόμα βρίσκεται σε διερεύνηση (π.χ. κλινδαμυκίνη, κοτριμοξαζόλη, κινολόνες). Συγκριτικές μελέτες για αν οι τοπικές ή οι συστηματικές θεραπείες με αντιβιοτικά έχουν καλύτερα κλινικά αποτελέσματα, δεν έχουν δώσει ξεκάθαρο προβάδισμα σε κάποιο είδος θεραπείας [71]. Όπως και στις τοπικές θεραπείες, μπορεί να αναπτυχθεί αντοχή του βακτηρίου στο αντιβιοτικό. Η συνδυαστική χορήγηση της ερυθρομυκίνης με το υπεροξείδιο του βενζολίου ή ο περιορισμός της σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα χορήγησης εμποδίζουν την ανάπτυξη αντοχής [63,72].

Η αντοχή των στελεχών *P. acnes* έχει δημιουργήσει ένα σημαντικό πρόβλημα στην αντιμετώπιση της ακμής με συστηματική θεραπεία με τα αντιβιοτικά. Ο αριθμός των ασθενών που πάσχουν από acnes vulgaris και δεν αποκρίνονται σε αυτή τη θεραπεία αυξάνεται ολοένα την τελευταία δεκαετία [73].Οι αντιβιοτικές αγωγές, αν και μειώνουν σε μεγάλο βαθμό τον αριθμό των βακτηρίων που έχουν εγκατασταθεί στο δέρμα, δεν τα καταπολεμούν πλήρως, καθώς έχουν περιγραφεί μηχανισμοί αντοχής ακόμη και σε άτομα που δεν έχουν υποβληθεί σε

προηγούμενες θεραπείες [74]. Αυτό μπορεί να συμβεί καθώς οι ασθενείς που φέρουν ανθεκτικά στελέχη, μπορούν να τα μεταδώσουν στο 50% των ανθρώπων του περιβάλλοντος τους με ταχύτατο ρυθμό, μεταδίδοντας έτσι την αντοχή του βακτηρίου.

Συνδυασμός τοπικής και συστηματικής αντιβιοτικής θεραπείας από το στόμα συνίσταται σε περιστατικά μέτριας έως σοβαρής φλεγμονώδους ακμής. Η συνδυαστική θεραπεία θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για ήπιες περιπτώσεις φλεγμονώδους ακμής και όταν η μονοθεραπεία με τοπικά σκευάσματα είναι αναποτελεσματική.

Κύρια θεραπεία της ήπιας έως μέτριας βλατιδώδους και φλυκταινώδους ακμής και για τα δυο φύλα είναι ο συνδυασμός αδαπαλένιου + υπεροξείδιου του βενζολίου (BPO) ή BPO + κλινδαμυκίνης [75]. Οι θεραπείες για γυναίκες είναι περισσότερο ειδικές, καθώς ο συνδυασμός ορμονικών αντι-ανδρογόνων και συστημικών αντιβιοτικών είναι μια εναλλακτική λύση για τις γυναίκες με σοβαρή οζώδη και κυστική ακμή[75].

4.3. Ορμονικές θεραπείες

Οιστρογόνα και προγεστερόνη συνδυάζονται ως ορμονική θεραπεία, σε γυναίκες με μέτρια ως σοβαρή ακμή, με τη μορφή αντισύλληψης από το στόμα. Συγκεκριμένα, τα οιστρογόνα βοηθούν στην καταστολή της υπερδραστηριότητας των σμηγματογόνων αδένων, ενώ ταυτόχρονα προκαλούν καταστολή της σύνθεσης των ανδρογόνων. Αντιθέτως, η προγεστερόνη, αν χρησιμοποιείται μόνη της, μπορεί να επιδεινώσει την ακμή [76]. Ο συνδυασμός των παραπάνω ορμονών αυξάνει την παραγωγή της φυλετικής ορμόνης που συνδέεται με την σφαιρίνη του αίματος (sex hormone-binding globulin in the blood), η οποία προσδένεται στην ελεύθερη τεστοστερόνη στο αίμα και ενεργοποιεί τους υποδοχείς των ανδρογόνων στον τριχοσμηγματογόνο θύλακα [77]. Εναλλακτικά στην ορμονική θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί η δροσπιρενόνη η οποία έχει καλύτερα αποτελέσματα στον έλεγχο των επιπέδων των ανδρογόνων, όμως με το μειονέκτημα άλλων σημαντικών παρενεργειών [78].

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ταυτόχρονη χρήση αντισυλληπτικών κυρίως με την δροσπιρενόνη, αλλά και με άλλα αντιβιοτικά, αυξάνει την πηκτικότητα του αίματος και ενέχει τον κίνδυνο του σχηματισμού θρόμβων και ενδεχομένως πνευμονικής εμβολής. Έτσι, η παράλληλη χρήση αντισυλληπτικών χαπιών με δροσπιρενόνη θα πρέπει να γίνεται με προσοχή [79]. Στα άτομα με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης του αίματος χορηγείται η προγεστίνη νοργεστίνη, αν και είναι ελαφρώς λιγότερο αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της ακμής [80,81]. Επιπλέον, αναστολείς των ανδρογόνων θεωρητικά και για τα δυο φύλα είναι η σπειρονολακτόνη, η οξική κυπροτερόνη (Diane-35), η φιναστερίδη και το φλουταμίδιο οι οποίες, μπλοκάροντας τα ανδρογόνα του PSU, παρεμποδίζουν την γένεση της ακμής αλλά με αρκετές παρενέργειες [82-84]. Οι έρευνες έχουν δείξει ότι τα καλύτερα αποτελέσματα προκύπτουν σε άτομα των δυο φύλων που παρουσιάζουν ακμή στην όψιμη εφηβεία [85].

Οι ορμονικές θεραπείες δεν συνιστώνται ως μονοθεραπεία για την απλή ακμή. Η αιθινυλο-οιστραδιόλη σε συνδυασμό με οξική κυπροτερόνη ή οξική χλωρμαδινόνη, και η δροσπιρενόνη συνιστώνται μόνο ως θεραπεία συνδυασμού για τις γυναίκες με μέτρια βλατιδώδη ή φλυκαινώδηακμή και με κυστική ακμή [75].

4.4. Εμβόλια

Η έρευνα για τη δημιουργία εμβολίων κατά του *P. acnes* βρίσκεται σε εξέλιξη, και στηρίζεται στην παρουσία ανοσοσφαιρινών IgG επικαλυμμένων με τμήματα βακτηρίων στους φαγέσωρες και αντισωμάτων κατά του *P. acnes* [86]. Μια πρώτη γενιά εμβολίων έχει παραχθεί με αδρανοποιημένα ολόκληρα βακτήρια, και χορηγείται ενδορρινικά σε ποντικούς [87,88]. Ένα από τα κύρια προβλήματα των εμβολίων για το *P. acnes* είναι ο προσδιορισμός του βέλτιστου στόχου του εμβολίου, καθώς φυσικά αντισώματα μπορούν να δημιουργηθούν κατά των εξωκυτταρικών ενζύμων *του P. acnes*, του κυτταρικού τοιχώματος και τμημάτων της μεμβράνης, όπως διάφορα σάκχαρα ή υδατάνθρακες, αλλά και κατά των μεμβρανικών πρωτεϊνών των ασθενών με ακμή [89].

Μια δεύτερη προσέγγιση περιλαμβάνει ως στόχο κάποια εξειδικευμένη πρωτεΐνη του βακτηρίου. Συγκεκριμένα, ο πρώτος στόχος ήταν η μεμβρανική πρωτείνη σιαλιδάση και αργότερα ο παράγοντας CAMP [90]. Ο παράγοντας CAMP είναι μια εκκριτική πρωτεΐνη του *P. acnes* με κυτταροτοξικές ιδιότητες για τα κερατινοκύτταρα και τα μακροφάγα [91]. Ο εμβολιασμός σε ποντικούς είχε ως αποτέλεσμα την μείωση κυτοκινών και σμηγματογόνων κυττάρων. Παρ' όλα αυτά σε όλες τις μη-κλινικές μελέτες εμβολιασμού, η ακμή παρουσίασε υποτροπή παρά την δημιουργία αντισωμάτων κατά του βακτηρίου. Το γεγονός πιθανώς οφείλεται σε ανεπαρκή παραγωγή αντισωμάτων εναντίον βασικών παραγόντων παθογένειας των *P. acnes* ή στην παραγωγή αντισωμάτων ενάντια σε μια μη αντιγονική πρωτεΐνη του βακτηρίου [88].

5. Propionibacterium acnes

5.1. Κυτταρική δομή και μεταβολισμός

Πρόκειται για ένα είδος βακτηρίου που συγκαταλέγεται στα μη σπορογόνα , Gram-θετικά, αναερόβια βακτήρια. Το *Propioniobacterium acnes* ανήκει στο γένος *Propionibacterium,* μαζί με τα ακόλουθα τέσσερα είδη: *P. avidum, P. innocuum, P. granulosum* και *P. propionicus*. Τα περισσότερα είναι ραβδοειδή ή διακλαδιζόμενα και απαντώνται μεμονωμένα, σε ζεύγη, ή σε ομάδες. Τα στελέχη του γένους παράγουν προπιονικό οξύ, ως ένα από τα τελικά προϊόντα του μεταβολισμού τους, όπως υποδηλώνει το όνομά τους [92].

Το *P. acnes* συνήθως αναπτύσσεται ως υποχρεωτικά αναερόβιο σε συνθήκες όπου παρουσιάζει τη γρηγορότερη ανάπτυξη, ωστόσο ορισμένα στελέχη είναι μικρο-αερόφιλα. Επίσης, έχει την ικανότητα να παράγει καταλάση μαζί με ινδόλη ή/και νιτρικό. Στην μορφολογία και στη διάταξη μοιάζει με το *Corynebacterium* spp., όμως είναι μη τοξινογενές [93].

Στους ενήλικες, το *P. acnes* είναι ο κυρίαρχος μικροοργανισμός σε περιοχές του δέρματος που βρίθουν από σμηγματογόνους αδένες. Μαζί με τον *Staphylococcus epidermidis* και τον *Pityrosporum orbiculare,* θεωρούνται συνυπεύθυνοι για την ακμή [94].

5.2. Παθογένεια

Το είδος *Propionibacterium acnes*, αποτελεί μέρος της φυσιολογικής μικροχλωρίδας της εξωτερικής επιφάνειας του δέρματος (επιλεκτικά αποικίζει το εσωτερικό του σμηγματογόνου θύλακα [95]), της στοματικής κοιλότητας, του γαστρεντερικού και του ουρογεννητικού συστήματος του ανθρώπου [96]. Εκτός όμως από μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας, που συμβιώνει ομαλά με τον άνθρωπο, τα στελέχη του *P.acnes* σε ορισμένες περιπτώσεις εμφανίζονται και ως ευκαιριακώς παθογόνα μικρόβια με σαφώς τεκμηριωμένο ρόλο σε διαφορετικά είδη σοβαρών λοιμώξεων [94, 97]. Τα αποτελέσματα της μελέτης των Lomholt και Killiam [92] αποδεικνύουν ότι στελέχη που είναι σε θέση να προκαλέσουν λοιμώξεις σε αποστειρωμένους ιστούς και σε σωματικά υγρά ανήκουν στον πληθυσμό *P. acnes,* και είναι συμβιωτικά του υγιούς δέρματος. Το συγκεκριμένο είδος (*P. acnes*) υπό ορισμένες συνθήκες, εμπλέκεται ως ευκαιριακώς παθογόνο κυρίως στην κοινή ακμή (acne vulgaris) [98,99]. Επίσης το *P. acnes* συνδέεται με νόσους όπως η ενδοφθαλμίτιδα [97], η ενδοκαρδίτιδα [100], η οστεομυελίτιδα [101], η σαρκοείδωση, ο καρκίνος του προστάτη [96] [102] και το σύνδρομο SAPHO [Synovitis (υμενίτιδα), Acne (ακμή), Pustulosis (φλυκταίνωση), Hyperostosis (υπερόστωση), και Osteitis (οστεΐτιδα)]. Επιπλέον έχει ενοχοποιηθεί για μετεγχειρητικές επιπλοκές και λοιμώξεις της αρθροπλαστικής του ισχίου [103]. Τα επίπεδα του *P. acnes* δεν σχετίζονται πάντα με την σοβαρότητα της ακμής, αλλά είναι γνωστό ότι η ύπαρξη του βακτηρίου πυροδοτεί φλεγμονώδεις αντιδράσεις σε κοινές δερματικές ασθένειες [104]. Το πιο συχνά εβρισκόμενο είδος στην κλινική πράξη είναι το *Propionibacterium acne*s, που ακολουθείται από το *Propionibacterium granulosum* και *Propoionibacterium avidum* [105].

5.3. Μοριακή βάση της παθογένειας της ακμής

Το παθογόνο αποικίζει στην λιπιδική στιβάδα του δέρματος που βρίθει σε τριχοθυλάκια και σμηγματογόνους αδένες, παράγει χημειοτακτικούς παράγοντες και μόρια που επάγουν τη φλεγμονώδη φάση της κοινής ακμής, μιας ασθένειας του τριχοσμηγματογόνου θύλακα που καταλήγει σε φλεγμονώδεις και μη φλεγμονώδεις κλινικές αλλοιώσεις. Η παθογένεση της ακμής είναι πολυπαραγοντική, και συμπεριλαμβάνει την αυξημένη παραγωγή σμήγματος, την

υπερπλασία των επιδερμικών κυττάρων με δημιουργία πόρων, τον αποικισμό από *P. acnes*, και τέλος τη φλεγμονή [106, 107]. Η παραγωγή χημειοτακτικών παραγόντων έχει ως αποτέλεσμα την προσέλκυση ουδετερόφιλων μακροφάγων που προκαλούν τοπική ιστική καταστροφή [94].

Νεώτερα στοιχεία επιβεβαιώνουν ότι το *P. acnes* εκδηλώνει μια έντονη προφλεγμονώδη δραστηριότητα και στοχεύει μόρια του δέρματος που βοηθούν στην ανοσία, όπως τα κερατινοκύτταρα ή τους σμηγματογονους αδένες του τριχοσμηγματογόνου θύλακα και οδηγεί στη δημιουργία φαγεσώρων[88].

Από την αλληλουχία ολόκληρου του γονιδιώματος του DNA του συγκεκριμένου βακτηριδίου προκύπτουν 2.333 γονίδια. Η κωδικοποίηση του γονιδιώματος αποκάλυψε πολυάριθμες πρωτεΐνες που εμπλέκεται στην παθογονικότητα του *P. acnes,* καθώς οδηγούν στην αποικοδόμηση μορίων του ξενιστή [108]. Έρευνες πρωτεομικής έχουν ανακαλύψει ότι τα κρυμμένα μόρια και ανόργανα στοιχεία (secretomes) του *P. acnes* διαθέτουν αρκετές πρωτεΐνες που πιθανώς εμπλέκονται στην υποβάθμιση των μορίων του ξενιστή και στην εκδήλωση της φλεγμονώδους αντίδρασης. Γνωρίζοντας τους τέσσερις φυλότυπους που διαθέτει, ως σήμερα, παρ' όλες τις επικαλύψεις μορίων που υπάρχουν μεταξύ τους, διαθέτουν διακριτές πρωτεΐνες που επιδρούν με τους ξενιστές, προσδίδοντας διαφορετικές ιδιότητες μολυσματικότητας σε κάθε φυλότυπο που έχει προσδιοριστεί [95].

Στα προϊόντα των γονιδίων που κωδικοποιούνται από το βακτήριο συμπεριλαμβάνονται σιαλιδάσες, νευραμινιδάσες, ενδογλυκοκεραμιδασες, λιπάσες, και οι παράγοντες σχηματισμού πόρων. Έχουν ταυτοποιηθεί επιπλέον αντιγόνα επιφάνειας και άλλοι παράγοντες της κυτταρικής επιφάνειας που επάγουν ανοσολογική απόκριση και εμπλέκονται στην πυροδότηση της φλεγμονής της κοινής ακμής [108].

Τα βακτήρια απελευθερώνουν λιπάσες για να υπερκεράσουν και να διαλύσουν το σμήγμα που έχει παραχθεί από τη στιβάδα του δέρματος. Ο συνδυασμός των λιπαρών οξέων (αποτέλεσμα της ισομεράσης των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων) με τα βακτηριακά αντιγόνα διεγείρει την έντονη τοπική φλεγμονή, που σπάζει το θύλακα της τρίχας [109].

Οι αναλύσεις της αλληλουχίας βάσεων του δομικού γονιδίου *rec*A και του γονιδίου της αιμολυσίνης (*tly)*, καθώς και άλλων γονιδίων δυνητικής μολυσματικότητας, έχουν δείξει ότι το *P. acnes* περιλαμβάνει τέσσερεις γενεαλογικές γραμμές, γνωστές ως ΙΑ, ΙΒ, ΙΙ και ΙΙΙ, οι οποίες σύμφωνα με την αλληλουχία βάσεων γονιδίων του 16S rRNA εμφανίζουν 99.9% ομοιότητα βάσεων [110].

Αυτές οι φυλογενετικές ομάδες μπορεί να διαφέρουν α) στην ικανότητά τους να προκαλούν διαφορετικά είδη λοιμώξεων [111, 112], β) στους καθοριστικούς παράγοντες που τους προσδίδουν χαρακτηριστικά παθογένειας, γ) στις ανοσολογικές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις που προκαλούν , δ) γενικά στις βιοχημικές τους ιδιότητες, ε) και στα μορφολογικά τους χαρακτηριστικά [113]. Σε αντίθεση με τα παραπάνω, που θεωρούνται εξειδικευμένα σε κάθε φυλότυπο, η παραγωγή βιοφίλμ δεν καθορίζεται ειδικά ως προς κάθε φυλότυπο [95]. Στις

οφθαλμικές μολύνσεις κατά κύριο λόγο απομονώνονται στελέχη της ΙΑ γενεαλογικής γραμμής, ενώ από μαλακούς ιστούς και ιατρικά εργαλεία ανακτώνται συνήθως στελέχη της ΙΒ και ΙΙ [102]. Μελέτες έχουν αποδείξει ότι οι τύποι ΙΒ και ΙΙ πιο συχνά απομονώνονται από καρκίνο του προστάτη [114], και από ορθοπεδικά εμφυτεύματα [115], οι τύποι ΙΒ, ΙΙ και ΙΙΙ έχουν απομονωθεί και συνδέονται με τις λοιμώξεις του αίματος και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, ενώ το ΙΑ συνδέεται κυρίως με την ακμή [92]. Αντίστοιχα, έχει αποδειχθεί η παγκόσμια σχεδόν ύπαρξη στελεχών του τύπου ΙΙΙ στο ανθρώπινο δέρμα [116].

Έχει αποδειχθεί ότι τα στελέχη του *P. acnes* εμφανίζουν αιμολυτική και κυτταροτοξική δραστηριότητα, ενώ ταυτόχρονα μπορεί να προκαλέσουν εκτεταμένη διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος [65,95]. Λόγω της ανοσοδιεγερτικής του δράσης, φαίνεται εύλογο ότι το *P. acnes* διεγείρει τη φλεγμονή αποφράσσοντας στο εσωτερικό τους σμηγματογόνους θύλακες ή όταν αναπτύσσεται σε ιστό με ασυνήθιστο ή/και εχθρικό περιβάλλον ως προς τα αναερόβια βακτήρια. Εκτός από τις λιπάσες που αναφέρθηκαν παραπάνω, οι επόμενοι εκκριτικοί παράγοντες που εμπλέκονται στην αποικοδόμηση ιστών είναι οι υδρολάσες, και οι προσκολλητίνες οι οποίες ευθύνονται περαιτέρω για την μολυσματικότητά του *P. acnes* [95].

Έχουν καταγραφεί αλληλεπιδράσεις του βακτηρίου με τα εξής μόρια [88]:

- Υποδοχείς toll (TLR), αντιμικροβιακά πεπτίδια (AMP), υποδοχείς πρωτεασών (PAR), μεταλλοπρωτεάσες μήτρας (MMP), όλα μόρια που σχετίζονται με την ανοσία. Σε invitro πειράματα, οι πρωτεΐνες του *P. acnes* διεγείρουν την έκφραση των TLR-2, -4 των κερατινοκυττάρων και του TLR-2 των μακροφάγων.
- Κυτοκίνες: οι ασθενείς με ακμή έχουν υψηλότερη έκφραση γονιδίων των κυτοκινών έναντι των υγιών ατόμων και τα επίπεδα του αντισώματος IgG είναι υψηλότερα στον ορό των ασθενών.

Υπερέκφραση στο αγγειακό ενδοθήλιο δεικτών της φλεγμονής: Ε-σελεκτίνης, προσκολλητίνες VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), ενδοκυττάρια μόρια προσκόλλησης ICAM-1 (inter cellular adhesion molecule), (HLA-DR) αντιγόνο-DR. Τα μόρια αυτά υποδηλώνουν αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου IV και προκύπτουν πριν τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και την ανάπτυξη φαγεσωρων [88].

Το βακτήριο *P. acnes* παράγει IL-1 και διεγείρει την έκκριση IL-1 από τα κερατινοκύτταρα συμμετέχοντας στον σχηματισμό των φαγεσώρων. Επιπλέον, έρευνες αποδεικνύουν ότι ρυθμίζει την έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες των κερατινοκυττάρων κατά το τελικό στάδιο διαφοροποίησης των κυττάρων της επιδερμίδας [88, 117].

5.4. Διάγνωση και έλεγχος ευαισθησίας

Για να μπορέσει ο μικροοργανισμός να γίνει «ορατός» και «μετρήσιμος», υπάρχει ένα σύνολο μεθόδων που συμπεριλαμβάνουν την άμεση μικροσκόπηση του παθολογικού υλικού (πυοσφαίρια- μικροοργανισμοί), καλλιέργεια και απομόνωση μικροοργανισμού, ορολογικές μέθοδοι ανίχνευσης ειδικών αντισωμάτων για την λοίμωξη και μοριακές τεχνικές. Οι μοριακές διαγνωστικές τεχνικές προσφέρουν το πλεονέκτημα της αύξησης της διαγνωστικής ευαισθησίας και της συντόμευσης της διαγνωστικής πράξης. Η πλέον ανεπτυγμένη και περισσότερο διαδεδομένη μέθοδος της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) και επί πλέον, η PCR πραγματικού χρόνου (Real-Time PCR) επιτρέπει τον ποιοτικό και τον ποσοτικό προσδιορισμό των μικροοργανισμών. Πέραν της PCR, υπάρχει ένα σύνολο άλλων μοριακών μεθόδων, οι κυριότερες εκ των οποίων είναι: μέθοδοι μη πολλαπλασιαστικές του γενετικού μικροβιακού υλικού (φθορίζων εντοπισμένος υβριδισμός- FISH και μικροσυστοιχίες), τεχνικές ισοθερμικών αντιδράσεων (συστήματα ενίσχυσης βασισμένα στη μεταγραφή-TBA και ισοθερμική ενίσχυση μέσω βρόγχου- LAMP), τεχνικές ανάλυσης γονοτύπου και φασματοσκοπία μάζας.

Η επιτυχής μικροβιακή διάγνωση λοιμώξεων με την συμβατική μικροβιακή καλλιέργεια, είναι από τις πλέον διαδεδομένες μεθόδους διάγνωσης, και περιλαμβάνει πολλαπλές καλλιέργειες του ίδιου οργανισμού [118]. Θα πρέπει να λαμβάνονται αρκετά δείγματα ιστού (μαλακών ιστών και των οστών όταν πρόκειται για λήψη από εμφύτευμα) από διαφορετικά μέρη της πληγείσας περιοχής για μια αποτελεσματική μικροβιολογική δειγματοληψία. Συνιστάται λήψη τουλάχιστον τριών και βέλτιστα πέντε έως έξι δειγμάτων ιστού για αερόβια και αναερόβια καλλιέργεια λόγω της ετερογενούς διανομής βιοφίλμ και για τον αποκλεισμό πιθανής μόλυνσης από το δέρμα.

Συγκεκριμένα για την λήψη και την καλλιέργεια του *P. acnes*, δείγματα από προσβεβλημένες περιοχές με ακμή (πρόσωπο, πλάτη, στήθος), λαμβάνονται με αποστειρωμένο στυλεό (transport swab) και μεταφέρονται σε θρεπτικό υλικό. Τα δείγματα εμβολιάζονται σε τρυβλία με άγαρ. Μετά από επώαση σε αναερόβιες συνθήκες για εφτά ημέρες, εντοπίζονται τα τρυβλία που έχει αναπτυχθεί ο μικροοργανισμός (θετικές καλλιέργειες) και ανακαλλιεργείται το στέλεχος για ταυτοποίηση, έλεγχο ευαισθησίας και φύλαξη. Για επιπλέον εκτιμήσεις προτείνεται η φύλαξη στους -80^{o}C [105]. Τα στελέχη του *P. acnes* εμφανίζουν αργή ανάπτυξη στην καλλιέργεια, με μη σποριογόνο σχηματισμό, και χαρακτηριστικές πολυμορφικές αποικίες (λευκές και αδιαφανείς).

Μετά την απομόνωση των βακτηρίων από κλινικά υλικά όπως αίμα, ούρα, τραύματα, έλκη ή αποστήματα στοματικής κοιλότητας, προσδιορίζεται η ευαισθησία τους στα αντιβιοτικά. Οι μέθοδοι ελέγχου της ευαισθησίας στα αντιβιοτικά είναι: η μέθοδος διάχυσης δίσκων αντιβιοτικών σε άγαρ (Kirby-Bauer μέθοδος), οι μέθοδοι αραίωσης αντιβιοτικών σε υγρά και στερεά θρεπτικά υλικά και άλλες ειδικές μέθοδοι ελέγχου της ευαισθησίας. Η μέθοδος που χρησιμοποιείται στα περισσότερα εργαστήρια είναι αυτή των Kirby-Bauer, στην οποία τα προς

εξέταση εναιωρήματα μικροβίων ενοφθαλμίζονται στην επιφάνεια του θρεπτικού υλικού και εν συνεχεία τοποθετούνται τα δισκία των αντιβιοτικών. Με αυτή τη διαδικασία συμβαίνει διάχυση του αντιβιοτικού στο θρεπτικό υλικό που έχει ενοφθαλμιστεί το μικρόβιο, από περιοχή μεγαλύτερης πυκνότητας σε περιοχή μικρότερης πυκνότητας ώστε να δημιουργηθεί ζώνη αναστολής ανάπτυξης του μικροβίου. Το απομονωθέν βακτήριο κατατάσσεται ως «ευαίσθητο», «μέτρια ευαίσθητο» ή «ανθεκτικό» σε κάθε αντιβιοτικό που ελέγχεται. Τα αποτελέσματα του αντιβιογράμματος διαμορφώνουν τον φαινότυπο αντοχής του κάθε βακτηρίου στα αντιβιοτικά.

Η ταξινόμιση της σοβαρότητας κατά τη διάγνωση της ακμής στηρίζεται σε τέσσερα κριτήρια, τα οποία περιγράφονται από τους Adityan κ.α. [119]. Η ταξινόμηση (classification) βασίζεται στον αριθμό των βλαβών (lesions) που εντοπίζονται στο μισό του προσώπου.

1. Βαθμός I (μη φλεγμονώδης- noninflammatory): 0-5 φαγεσωρες (comedones), ή/και περιστασιακές βλατίδες
2. Βαθμός II (ήπια φλεγμονώδης- mild inflammatory): 6-20 φαγέσωρες, ή/και λίγες βλατίδες
3. Βαθμός III (μέτρια φλεγμονώδης- moderate inflammatory):21-50 επικρατείς φλύκταινες (pustules), οζίδια (nodules) ή/και αποστήματα (abscesses)
4. Βαθμός IV (σοβαρά φλεγμονώδης- severe inflammatory): περισσότεροι από 50 φαγέσωρες, κυρίως κύστεις, αποστήματα ή/και εκτεταμένες ουλές (widespread scarring).

5.5. Αντοχή στα αντιβιοτικά

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, ο επιπολασμός (prevalence) των λοιμώξεων που προκαλούνται από *P. acnes* έχει αυξηθεί [98]. Λοιμώξεις απειλητικές για τη ζωή εμφανίζονται γενικά σε ασθενείς σε καταστολή, σε νεογνά και, λιγότερο συχνά, σε υγιή άτομα [120]. Λοιμώξεις που επιδρούν σε ολόκληρο τον οργανισμό συνδέονται συχνότερα με χειρουργικές επεμβάσεις, όπως η διαφυγή εγκεφαλονωτιαίου υγρού ή η εμφύτευση προσθετικών συσκευών (καρδιακές βαλβίδες, ορθοπεδικά εμφυτεύματα, ενδο-οφθαλμικοί φακοί) [121,122]. Ανάμεσα στους προδιαθεσικούς παράγοντες ανάπτυξης λοίμωξης συγκαταλέγονται ο διαβήτης, η ύπαρξη κάποιου τραύματος, η ύπαρξη κακοήθειας, η ανοσοανεπάρκεια και η θεραπεία με στεροειδή [96]. Παράγοντες επιβάρυνσης που αυξάνουν την ισορροπία των αποικιστών του δέρματος και κατ' επέκταση της παθογένειας έναντι των αντιβιοτικών είναι α) η άκριτη χρήση των αντιβιοτικών, β) η υπέρμετρη χρήση καλλυντικών προϊόντων και γ) η αλλαγή του όξινου περιβάλλοντος του δέρματος. Οι παραπάνω επιβαρυντικοί παράγοντες ενισχύουν και την ανοχή των βακτηρίων στα αντιβιοτικά [123,124].

Εδώ και τριάντα χρόνια η θεραπεία της ακμής ενέχει τη χρήση αντιβιοτικών. Τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται είναι κυρίως η ερυθρομυκίνη (Ery), η κλινδαμυκίνη (CLI), η τετρακυκλίνη (TET), η μινοκυκλίνη (Min), η δοξυκυκλίνη (Dox) [106,125,126]. Το 1979 στις Η.Π.Α. απομονώθηκαν τα πρώτα ανθεκτικά στελέχη του *P. acnes* από ασθενείς με ακμή, και έκτοτε αντίστοιχα ανθεκτικά στελέχη έχουν καταγραφεί σε πολλές χώρες [127,128].

Η απομόνωση των στελεχών *P. acnes*, *S. epidermidis* και *Pityrosporum orbiculare*, που θεωρούνται συνυπεύθυνα για την ακμή συμπίπτει χρονικά με την εισαγωγή τοπικών αντιβιοτικών σκευασμάτων ερυθρομυκίνης και κλιδαμυκίνης για τη θεραπεία της ακμής. Παρόλα αυτά σαφής αιτιολογικός σύνδεσμος μεταξύ τοπικής αντιβιοτικής θεραπείας και αυξημένης μικροβιακής αντοχής δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς [129]. Μια Ευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη έδειξε ότι το 50% των ασθενών με ακμή φέρουν ανθεκτικά στελέχη στην κλιδαμυκίνη (CLI) και στην ερυθρομυκίνη (Ery), και ένα 20% των ασθενών στην τετρακυκλίνη (TET) [125]. Εμφανίζονται έντονες διαφοροποιήσεις μεταξύ των χωρών, με υψηλότερα ποσοστά αντοχής γενικότερα στα αντιβιοτικά να έχουν αναφερθεί στις χώρες του νότου (Ελλάδα, Ιταλία) σε σύγκριση με τις βόρειες και δυτικές χώρες (Γερμανία , Ολλανδία , Μεγάλη Βρετανία)[130].Επίσης έχει εντοπισθεί υψηλός επιπολασμός της αντοχής στην ερυθρομυκίνη σε χώρες της **νότιας** Ευρώπης, ενώ στη **νότια και ανατολική** Ευρώπη η αντοχή έναντι της κλινδαμυκίνης παρουσιάζεται σε υψηλότερα ποσοστά. Αντίθετα, στις χώρες της **βόρειας** Ευρώπης παρουσιάστηκαν υψηλά ποσοστά αντοχής στην τετρακυκλίνη, ενώ δεν βρέθηκαν στελέχη ανθεκτικά στην τετρακυκλίνη στη **δυτική** Ευρώπη [104]. Από μια ακόμη πρόσφατη μελέτη σχετικά με την **κεντρική** Ευρώπη προκύπτουν χαμηλότερα συνολικά ποσοστά αντοχής στα ML αντιβιοτικά (15-17%) και πολύ χαμηλά ποσοστά αντοχής στην TET (<3%) [130].

Η ανοχή στα αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένης της γεωγραφικής ποικιλομορφίας, έχει καταγραφεί σε όλες σχεδόν τις επιδημιολογικές μελέτες, ιδίως όσον αφορά στην ομάδα TET. Αντίθετα, τα ποσοστά ανοχής στα ML αντιβιοτικά είναι λιγότερο διαφοροποιημένα σε σχέση με την γεωγραφική κατανομή [49,124,125].

Η ευρεία χρήση των τοπικών σκευασμάτων ερυθρομυκίνης και κλινδαμυκίνης για την αγωγή της ακμής πιθανόν ευθύνεται σε ένα μεγάλο μέρος και για τη διάδοση των ανθεκτικών στελεχών Propionibacteria. Αντοχή έχει παρατηρηθεί κατανεμημένη σε ολόκληρη την Ευρώπη, ενώ γίνεται όλο και πιο συχνή η μόλυνση του δέρματος από ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια, σε σχέση με τα δεδομένα της προηγούμενης δεκαετίας.

Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, η παθογένεση της ακμής είναι πολυπαραγοντική, και η παρουσία του *Propionibacterium* spp. είναι μόνο ένας από τους ενοχοποιητικούς παράγοντες. Το αυξανόμενο πρόβλημα της αντοχής των βακτηρίων έναντι των αντιβιοτικών μειώνει την κλινική αποτελεσματικότητα [131], καθώς στόχος στην θεραπεία της ακμής είναι το *P. acnes*. Τα ανθεκτικά στελέχη διανέμονται ευρέως γύρω από το προσβεβλημένο δέρμα και στους μυκτήρες της ρινός. Αυτό υποδηλώνει ότι καθίσταται εξαιρετικά δύσκολο να εξαλειφθεί

χρησιμοποιώντας τα υπάρχοντα θεραπευτικά σχήματα μέσω της ρινικής κοιλότητας. Τα μέτρα που στοχεύουν στον περιορισμό της μετάδοσης της αντοχής από τους δερματολόγους θα πρέπει να γίνουν αυστηρότερα και κατά την διάρκεια της κλινικής διάγνωσης της ακμής, καθώς η αντοχή των Propioniobacteria θεωρείται μεταδοτική στους ασθενείς με ακμή [125]. Η αλόγιστη χρήση των αντιβιοτικών ευρέως φάσματος για ασήμαντους λόγους έχει αυξήσει επιπλέον τη διασπορά γονιδίων αντοχής στα αντιβιοτικά και κάνει την αντιμετώπιση του προβλήματος της αντοχής στα αντιβιοτικά ακόμη δυσχερέστερη. Ιδιαίτερα, οι μακροχρόνιες θεραπείες της ακμής με αντιβιοτικά θα πρέπει να αποφεύγονται, καθώς πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ο κίνδυνος της αντοχής του *P. acnes* [124].

Μελέτη της γενετικής βάσης της αντοχής στα αντιβιοτικά στον Βρετανικό πληθυσμό έχει αποδείξει ότι η αντοχή του στελέχους στην ερυθρομυκίνη, την κλινδαμυκίνη και τις τετρακυκλίνες είναι αποτέλεσμα μετάλλαξης ενός μόνο νουκλεοτιδίου στα γονίδια που κωδικοποιούν τα 23S και 16S rRNA [70].

Η πιο κοινή μορφή της αντοχής του Propionibacteria στην ερυθρομυκίνη περιλαμβάνει μετάλλαξη που οφείλεται σε τροποποίηση βάσης στο 23S rRNA. Μελετώντας τον πρότυπο οργανισμό *Escherichia coli,* βρέθηκε ότι η υπεύθυνη τροποποίηση είναι η μονομεθυλίωση ή διμεθυλίωση μιας αδενίνης (A-2058) από μια μεθυλοτρανσφεράση που κωδικοποιείται από το γονίδιο erm [132]. Αν και οι περισσότερες μεταλλάξεις αντοχής οφείλονται σε αλλαγές του 23S rRNA, έχουν βρεθεί επιπλέον μηχανισμοί αντοχής στην ερυθρομυκίνη που σχετίζονται με έλλειψη δραστικότητας του ενζύμου [133]. Οι μεταλλάξεις μπορούν να θεωρηθούν συγγενικές ως προς αυτές που προσδίδουν την αντοχή στα *P. acnes* [134].Το γονίδιο ermX έχει εμπλακεί και έχει βρεθεί σε όλα τα ανθεκτικά στελέχη στην ερυθρομυκίνη σε στελέχη Corynebacteria τα οποία κατοικούν στο υγιές ανθρώπινο δέρμα, ενώ ενδεχομένως να παίζει ρόλο στην παθογένεση της ακμής [135].

Επιπλέον μελέτες στην αντοχή των βακτηρίων και σε in vitro πειράματα συχνά ενοχοποιούν και την ύπαρξη του βιοφίλμ των βακτηρίων για την αντοχή τους [3]. Φαίνεται πως η εμφάνιση και η εξάπλωση της αντοχής του*P. acnes* στα αντιβιοτικά είναι μια διαδικασία στην οποία εμπλέκονται ένα σύνολο παραγόντων και χρειάζεται περαιτέρω μελέτες ώστε να διευκρινιστεί πλήρως.

5.6. Τυποποίηση

Το μέτρο της επιτυχίας κάθε συστήματος βακτηριακής τυποποίησης εξαρτάται από την διακριτική του ικανότητα και την ικανότητά να προσδιορίζει και να διακρίνει τους κλώνους ή υποπληθυσμούς με πιθανώς παθογόνο δυναμικό ή/και τα οικολογικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του είδους [136].

Στο παρελθόν η τυποποίηση των στελεχών *P. acnes* γίνονταν με την διαδικασία της ηλεκτροφόρησης σε παλλόμενο ηλεκτρικό πεδίο (Pulsed-Field Gel Electrophoresis- PFGE), σε γέλη αγαρόζης [124]. Επίσης έχει χρησιμοποιηθεί τεχνική βασισμένη στον τυχαίο πολλαπλασιασμό του πολυμορφισμού του DNA(Random Amplified Polymorphic DNA-RAPD) [137] και τη μικροσκοπία μικροανοσοφθορισμού (Micro-Immuno Fluorescence microscopy-MIF) [111]. Επιπλέον, ο ιονισμός εκρόφησης με laser παρουσία υποβοηθητικής ουσίας (matrix-assisted laser desorption ionisation) MALDI με αναλυτές χρόνου πτήσης (TOF) έχει χρησιμοποιηθεί σε τουλάχιστον μία μελέτη για την τυποποίηση και τη φυλογενετική ανάλυση [138], και είναι μια τεχνική που χρησιμοποιείται κυρίως για βακτηριδιακή αναγνώριση. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων χρόνων ωστόσο, ως ένα νέο ισχυρό εργαλείο που προσφέρει υψηλή ικανότητα διαφοροποίησης χρησιμοποιείται η τεχνική της τυποποίησης πολυτοπικής αλληλούχισης MLST (multilocus sequence typing) [92, 102, 110, 113, 136, 139].

MLST –multilocus sequencing typing

Η τυποποίηση πολυτοπικής αλληλούχισης (MLST) είναι μια τεχνική ανάλυσης αλληλουχιών DNA που χρησιμοποιείται πλέον στις περισσότερες μελέτες ανίχνευσης παραγόντων που επηρεάζουν τη συχνότητα εμφάνισης μιας νόσου στον πληθυσμό. Στην τεχνική αυτή, τα στελέχη ενός βακτηρίου τυποποιούνται σύμφωνα με τη διαφορετική νουκλεοτιδική αλληλουχία ενός συγκεκριμένου αριθμού επιλεγμένων γενετικών τόπων. Αρχικά DNA κωδικές αλληλουχίες 7−10 διαφορετικών δομικών γονιδίων βασικού μεταβολισμού (house-keeping genes) μεγέθους περίπου 450 bp, ενισχύονται με την μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR) και στη συνέχεια αλληλουχούνται. Για κάθε γενετικό δείκτη, οι διαφορετικές νουκλεοτιδικές αλληλουχίες των στελεχών αντιμετωπίζονται ως διαφορετικά αλληλόμορφα γονίδια και κάθε στέλεχος καθορίζεται από την κατανομή των αλληλόμορφων των χρησιμοποιούμενων δεικτών (allelic profile). Το αλληλομορφικό προφιλ στη συνέχεια συγκρίνεται με τις γνωστές και πρότυπες αλληλικές κατανομές, ώστε να τυποποιηθεί ο παθογόνος οργανισμός[140].

Η τεχνική χρησιμοποιείται ευρέως για την τυποποίηση βακτηρίων, με χαρακτηριστικό παράδειγμα τις μελέτες ανθεκτικών στα αντιβιοτικά στελεχών του *P. acnes*. Για την επίτευξη αυτού του στόχου έχουν χρησιμοποιηθεί επίσης η μοριακή τεχνική της ισοενζυμικής πολυεστιακής ηλεκτροφόρησης (multilocus enzyme electrophoresis, MLEE) που αφορά τις πρότυπες θέσεις ηλεκτροφόρησης ενζύμων-πρωτεϊνών. Στην τεχνική αυτή, πολλαπλά ένζυμα από το υπό εξέταση απομονωμένο στέλεχος υπόκεινται σε ηλεκτροφόρηση. Η ηλεκτροφόρηση διαχωρίζει τα ένζυμα, βάσει του μοριακού βάρους του εκάστοτε ενζύμου και του ηλεκτρικού φορτίου που φέρει, που έχουν ως αποτέλεσμα να μεταναστεύουν σε διαφορετικά σημεία μέσα στο ηλεκτρικό πεδίο που δημιουργείται. Αυτές οι τεχνικές έχουν συνδυαστεί έτσι ώστε τα αλληλόμορφα σε κάθε τόπο να καθορίζονται απ’ ευθείας, με προσδιορισμό της αλληλουχίας

των νουκλεοτιδίων, και όχι έμμεσα από την ηλεκτροφορητική κινητικότητα των γονιδιακών προϊόντων τους.

Όλα τα γονίδια ενός οργανισμού που σχετίζονται με την τεχνική MLST ανακτήθηκαν από το πλήρες γονιδίωμα. Κάθε θραύσμα γονιδίου κατανεμήθηκε ως ένας τύπος αλληλομόρφου στα δύο MLST προγράμματα, με την εισαγωγή τους στις αντίστοιχες βάσεις δεδομένων. Τα προφίλ των γενετικών τόπων συγκρίνονται με τους πρότυπους αλληλομορφους τόπους και έτσι ταυτοποιείται η αλληλουχία των στελεχών, και καθορίζονται οι τύποι (STS) του βακτηρίου[136].

Η μέθοδος θεωρείται εξαιρετική για τη μελέτη και την εκτίμηση των εξελικτικών σχέσεων των οργανισμών καθώς γονίδια του βασικού μεταβολισμού υπόκεινται σε μικρή εξελικτική πίεση, και έτσι η δημιουργία και επικράτηση μικρομεταλλάξεων στα γονίδια τους είναι αργή. Στα πλεονεκτηματα της μεθοδου MLST συγκαταλέγονται η αντικειμενικότητα και τα υψηλά ποσοστά επαναληψιμότητας και ικανότητας τυποποίησης. Η αρχή της μεθόδου στηρίζεται στις διαφορές έστω μιας βάσης στο γονιδίωμα και καταλήγει σε υψηλής αξιοπιστίας φυλογενετική ανάλυση.

Υπάρχουν πλέον βάσεις δεδομένων για μικροργανισμούς διαθέσιμες στο διαδίκτυο και ειδικότερα για το *Propionibacterium acnes (https://pubmlst.org/pacnes/).*

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Υλικό και Μέθοδοι

1.1. Σκοπός της μελέτης

Ο σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης ήταν να διερευνηθεί η ποιότητα των ανθεκτικών στελεχών βακτηρίων που εμφανίζονται στο δέρμα σε ασθενείς με κοινή ακμή σε πληθυσμό που ανήκει στον Ελλαδικό χώρο. Καθώς επίσης να χαρακτηριστεί το κυρίαρχο είδος ή/και είδη του μικροβιακού πληθυσμού που εμφανίζονται στην κοινή ακμή.

Η μελέτη του μικροβιακού πληθυσμού οδηγεί περαιτέρω στην εκτίμηση των μηχανισμών της αντοχής των συγκεκριμένων βακτηρίων απέναντι σε ένα φάσμα αντιβιοτικών σκευασμάτων, που χρησιμοποιούνται για την τοπική ή συστηματική θεραπεία σε περιστατικά ακμής.

1.2. Ενσωμάτωση ασθενών και συλλογή κλινικών δειγμάτων

Κατά το χρονικό διάστημα από Νοέμβριο 2010 έως και Μάρτιο 2011, όλοι οι ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή κοινή ακμή, που εξετάστηκαν στα εξωτερικά ιατρεία της Δερματολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, στο νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός», κλήθηκαν να συμμετάσχουν στην μελέτη. Η ενσωμάτωση των ασθενών στην έρευνα ήταν εθελοντική και αφού τους εξηγήθηκε ενδελεχώς η διαδικασία και ο σκοπός της μελέτης υπέγραψαν το αντίστοιχο έντυπο συναίνεσης οι ίδιοι ή στην περίπτωση που ήταν ανήλικοι οι συνοδοί τους.

Για να αξιολογηθεί η βαρύτητα της ακμής στην παρούσα μελέτη, από τις υπάρχουσες κλίμακες χρησιμοποιήθηκε αυτή του Lehman et al., [126] τα κριτήρια της οποίας παραθέτονται στο κάτωθι πίνακα :

Βαθμός Βαρύτητας	**Κριτήρια**
Ήπια ακμή	<20 φαγεσώρων ή <15 φλεγμονώδεις βλάβες ή συνολικός αριθμός βλαβών <30
Μέτριου Βαθμού Ακμή	20-100 φαγέσωρες ή 15-50 φλεγμονώδεις βλάβες ή συνολικός αριθμός βλαβών 30-125
Βαριά ακμή	> 5 κύστεις ή συνολικός αριθμός φαγεσώρων >100 ή συνολικός αριθμός φλεγμονωδών βλαβών >50 ή συνολικός αριθμός βλαβών >125

Η πλειοψηφία των εξετασθέντων είχε μετρίου βαθμού ακμή ή βαριά ακμή και πριν τη δειγματοληψία όλοι συμπλήρωναν ένα ερωτηματολόγιο με βασικά επιδημιολογικά και κλινικά δεδομένα και ένα δεύτερο που περιείχε το δείκτη ποιότητας ζωής (Daily Life Quality Index), την κλίμακα του Rossenberg και μια κλίμακα εκτίμησης μοναξιάς. Δείγμα των ερωτηματολογίων αυτών παρατίθεται στο παράρτημα.

Από όλους τους ασθενείς ελήφθησαν δείγματα με ένα αποστειρωμένο στιλέό μεταφοράς από σημεία προσβεβλημένα με ακμή (πρόσωπο, πλάτη, στήθος), ενώ είχε προηγηθεί καθαρισμός της αντίστοιχης περιοχής με αποστειρωμένες χειρουργικές γάζες εμποτισμένες με φυσιολογικό ορό.

1.3. Καλλιέργεια και ταυτοποίηση σε επίπεδο γένους και είδους

Πραγματοποιήθηκαν πολλαπλές δειγματοληψίες από όλες τις πληγείσες περιοχές. Τα επιχρίσματα μεταφοράς χρησιμοποιήθηκαν για τον ενοφθαλμισμό τρυβλίων TYG άγαρ (Trypton Yeast Extract Glycose) που περιείχαν 4% φουραζολιδόνη (Bioprepare, 19001, Κερατέα, Ελλάδα). Η φουραζολιδόνη προστέθηκε για την αναστολή της ανάπτυξης του σταφυλόκοκου και άλλων Gram-θετικών βακτηρίων της φυσιολογικής χλωρίδας [129]. Μετά από την επώαση υπό αναερόβιες συνθήκες στους 37° C για επτά ημέρες, τα τρυβλία εξετάστηκαν για ανάπτυξη και όλες οι ύποπτες αποικίες υποβλήθηκαν σε ανακαλλιέργεια και αποθηκεύτηκαν σε βαθιά κατάψυξη (-80 ^{o}C) για περαιτέρω αξιολόγηση.

Η αναγνώριση του γένους και του είδους όλων των απομονωμένων στελεχών *Propionibacterium spp.* πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας την μεθοδολογία 16S PCR (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης) για πολλαπλασιασμό τμήματος του γονιδίου του 16S rRNA και επακόλουθο προσδιορισμό της νουκλεοτιδικής του αλληλουχία με σκοπό την ταυτοποίηση σε επίπεδο είδους.

Στα αναπτυχθέντα βακτήρια, αφού επωάστηκαν για 24 ώρες, πραγματοποιήθηκε εκχύλιση DNA με τη μέθοδο στηλών φυγοκέντρησης, χρησιμοποιώντας το κιτ QIAamp DNA (QIAGEN, Χίλντεν, Γερμανία) και το πρωτόκολλο ιστών, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Η PCR διεξήχθη σε τελικούς όγκους των 50 μl χρησιμοποιώντας 25 μl GoTaq Hot Start Master Mix που περιείχε (Promega Corp., Μάντισον, 53711, ΗΠΑ) και 10 pg των εναρκτήριων αλληλουχιών BAc08F: 5'-AGAGTTTGATCCTGGCTCAG-3'; και Uni 1390R: 5'-GACGGGCGGTGTGTA CAA-3', που πολλαπλασιάζουν τμήμα που περιέχεται μεταξύ των νουκλεοτιδίων 8 έως 1.407 του γονιδίου του 16S rRNA του είδους *Escherichia coli*. Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε ένα θερμικό κυκλοποιητή MyCycler Thermocycler (Biorad Laboratories MEPE, 11527, Αθήνα, Ελλάδα) και οι συνθήκες ήταν ένας κύκλος στους 94°C για

5 λεπτά, 30 κύκλοι τριών σταδίων στους 94°C για 60 δευτερόλεπτα, 56°C για εξήντα δευτερόλεπτα και 72°C για 90 δευτερόλεπτα και τέλος ένας κύκλος στους 72°C για δέκα λεπτά.

Τα προϊόντα PCR διαχωρίσθηκαν σε γέλη αγαρόζης 0,5%, απεικονίστηκαν υπό υπεριώδη ακτινοβολία και καθαρίστηκαν χρησιμοποιώντας το κιτ Nucleospin Extract II (Macherey Nagel, 52355, Ντύρεν, Γερμανία). Η αλληλούχιση των αποτελεσμάτων έγινε σε γενετικό αναλυτή ABI 3130 (Applied Biosystema, Φόστερ Σιτι, ΗΠΑ), η επεξεργασία έγινε σε λογισμικό DAMBE V.5.1.5 (University of Ottawa, Οττάβα, Καναδάς) και οι αλληλουχίες συγκρίθηκαν με εκείνες που υποβλήθηκαν σε GenBank και EMBL, χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο BLAST. Η ομοιότητα άνω του 98% ήταν επαρκής για την απόδοση της ταυτοποίησης σε επίπεδο γένους και είδους.

1.4. Έλεγχος ευαισθησίας και διερεύνηση μηχανισμών αντοχής

Η ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα (ΕΑΠ-MIC) στην ερυθρομυκίνη, κλινδαμυκίνη, πενικιλίνη, βανκομυκίνη, κοτριμοξαζόλη, δοξυκυκλίνη, μινοκυκλίνη και σιπροφλοξασίνη προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ταινιών διαβαθμισμένης συγκέντρωσης με τις ταινίες διαβαθμισμένης συγκέντρωσης MIC Test Strips (Liofilchem, 64026, Ιταλία). Χρησιμοποιήθηκαν τρυβλία Brucella άγαρ εμπλουτισμένα με 5% v/v αίματος προβάτου, βιταμίνη K1 (1mg/L) και αιμίνη (5mg/L) (Bioprepare). Έγινε επώαση των τρυβλίων σε αναερόβιες συνθήκες στους 37°C για 48 ώρες. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων διενεργήθη σύμφωνα με τις οδηγίες της EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Οι μηχανισμοί αντοχής στην ερυθρομυκίνη, κλιδαμυκίνη και τετρακυκλίνη διερευνήθηκαν σε όλα τα ανθεκτικά στελέχη χρησιμοποιώντας PCR με συνοδό προσδιορισμό της αλληλουχίας των γονιδίων του κωδικοποιημένου τμήματος V του 23S rRNA για τα ανθεκτικά στελέχη στην ερυθρομυκίνη και στην κλινδαμυκίνη και του 16S rRNA για τα ανθεκτικά στελέχη στην τετρακυκλίνη, καθώς και την παρουσία του γονιδίου *erm*X, σύμφωνα με πρωτόκολλα της βιβλιογραφίας [49]. Τα όρια αντοχής στην τετρακυκλίνη, κλινδαμυκίνη και ερυθρομυκίνη καθορίστηκαν στα 2mg/L, 0,25mg/L και 0,5mg/L, αντίστοιχα, σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες [49].

1.5. MLST τυποποίηση

Ο προσδιορισμός της αλληλουχίας πολυγενετικού τύπου διενεργήθη σε όλα τα ανθεκτικά στελέχη *P. acnes* καθώς και σε όλα τα ευαίσθητα (στελέχη) που απομονώθηκαν από τον ίδιο ασθενή σύμφωνα με την μεθοδολογία και τις κατευθυντήριες οδηγίες του PubMLST web server. Το διευρυμένο σχήμα MLST για το *P. acnes* χρησιμοποιεί αλληλουχίες από έξι γονίδια

βασικού μεταβολισμού και τις αλληλουχίες από δύο γονίδια με πιθανή λοιμογόνο ιδιότητα (γονίδια παθογονικότητας). Με το σχήμα αυτό μπορεί να τυποποιηθούν στελέχη σε διαφορετικούς τύπους αλληλουχιών στις γενετικές ομάδες IA1, IA2, IB, IC, II & III.

Το σχήμα για την πολυτοπική αλληλούχιση μεταβλητών περιοχών γονιδιώματος στο *Propionibacterium acnes* χρησιμοποιεί τμήματα του γενετικού υλικού, τα οποία περιλαμβάνουν οκτώ γονίδια του βασικού μεταβολισμού, με βάση το πρωτόκολλο στη διεθνή βάση PubMLST (https://pubmlst.org/pacnes/) και είναι τα εξής:

aroE (Shikimate 5-dehydrogenase)
atpD (ATP synthase beta chain)
gmk (Guanylate kinase)
guaA (GMP synthase)
lepA (GTP-binding protein)
sodA (Superoxide dismutase)
tly (Putative haemolysin)
camp2 (Camp 2 homologue)

Για την αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω εκκινητές:

Γονίδιο	**Ευθύς (5'-3')**	**Αντίστροφος (5'-3')**
*aro*E	GTGATTGGCCATCCAGTG	CGCTGTGGACCTCAAAAC
*atp*D	AATTACCCCCGAGACGAA	CGTGTTCTGGGACAGGAA
gmk	TAGCCATCCGGAGATCGT	GCGCAACTGCGTGATCTA
*gua*A	TCGCGCCCAGTACTTAGA	CGGATTTCCACTCGATCA
*lep*A	TCGCGCCCAGTACTTAGA	CGGATTTCCACTCGATCA
*sod*A	TGGAACTGCACCATGACA	GCTAACGACGTTCCACCA
tly	CAGGACGTGATGGCAATGCGA	TCGTTCACAAGACCACAGTAGC
*camp*2	GTCGTAGCCATACACCACACG	GCACCGAGTGTTGATGTCAATTA

Το μίγμα που χρησιμοποιήθηκε για κάθε PCR, καθώς και οι συνθήκες ενίσχυσης είναι οι κάτωθι:

Κάθε μίγμα αντίδρασης (50 μl) περιλαμβάνει 25 μl GoTaq Hot Start Master Mix (Promega Corp., Μάντισον, 53711, ΗΠΑ) και 20 pmol των εναρκτήριων αλληλουχιών. Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε ένα θερμικό κυκλοποιητή MyCycler Thermocycler (Biorad Laboratories MEPE, 11527, Αθήνα, Ελλάδα) και οι συνθήκες ήταν ένας κύκλος στους 94°C για 6 λεπτά, 30 κύκλοι τριών σταδίων στους 94°C για 60 δευτερόλεπτα, 56°C για εξήντα δευτερόλεπτα και 72°C για 60 δευτερόλεπτα, ένας κύκλος στους 72°C για δέκα λεπτά.

Ηλεκτροφόρηση προϊόντων PCR

Τα προϊόντα της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης παρατηρήθηκαν μέσω ηλεκτροφόρησης, ώστε να επιβεβαιωθεί η μεγέθυνση των τμημάτων DNA και η συνέχιση της διαδικασίας στην αλληλούχιση. Συγκεκριμένα τα προϊόντα αναλύθηκαν σε γέλη αγαρόζης 1.5% και στη συνέχεια καθαρίσθηκαν με τη χρήση του PCR clean-up Gel extraction κιτ (Macherey Nagel, Γερμανία) ακολουθώντας το πρωτόκολλο του κατασκευαστή.

Αλληλούχιση των βασικών γονιδίων

Η αλληλούχιση των βασικών γονιδίων του μεταβολισμού έγινε σε κάθε τμήμα DNA με την χρήση του BigDye Terminator Ready Reaction Mix v3.1 (PE Biosystems, Φόστερ Σίτι, ΗΠΑ) σύμφωνα με το πρωτόκολλο του κατασκευαστή και υπό τυποποιημένες συνθήκες προσδιορισμού της αλληλουχίας. Η αλληλούχιση έγινε σε γενετικό αναλυτή ABI 3130 (Applied Biosystem, Φόστερ Σιτι, ΗΠΑ), ενώ η επεξεργασία έγινε με την χρήση του λογισμικού DAMBE 5.1.5 (University of Ottawa, Οττάβα, Καναδάς).

1.6. Ορισμός MLST τύπων

Οι αλληλουχίες που δημιουργήθηκαν συγκρίθηκαν με της αντίστοιχες κατατεθειμένες στην βάση δεδομένων της σελίδας MLST τύπων και με βάση αυτή την σύγκριση ορίσθηκε ο MLST τύπος.

Σε περίπτωση που υπήρξε ανίχνευση νέου αλληλόμορφου, οι νέες αλληλουχίες κατατέθηκαν στην βάση δεδομένων μαζί με τα αρχέγονα δεδομένα (raw data) της αλληλούχισης για έλεγχο από τον διαχειριστή της σελίδας, ορισμό νέου τύπου και ενσωμάτωσή του στον μηχανισμό αναζήτησης της βάσης δεδομένων.

Έλεγχος ποιότητας

Για τον έλεγχο ποιότητας της καλλιέργειας και της PCR χρησιμοποιήθηκαν τα πρότυπα στελέχη *P. acnes* NCTC747 και *P. granulosum* NCTC11865 (NCTC, Public Health England,).

Οι αναερόβιες συνθήκες ελέγχθηκαν με κυανό του μεθυλενίου και ρεσαζουρίνη και τα στελέχη *Bacteroides fragilis* ATCC 25285 και *Bacteroides thetaiotaomicron* ATCC 29741 χρησιμοποιήθηκαν για ποιοτικό έλεγχο των δοκιμών ευαισθησίας.

2. Αποτελέσματα

2.2. Ασθενείς και συλλογή δειγμάτων

Συνολικά 76 ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ακμή σύμφωνα με την προαναφερθείσα κατάταξη, συμφώνησαν να συμπεριληφθούν στη μελέτη κατά την προαναφερθείσα χρονική διάρκεια και υποβλήθηκαν σε συλλογή δειγμάτων. Επίσης, όλοι μετά τη λήψη των δειγμάτων, υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αντιμικροβιακή αγωγή.

2.3. Καλλιέργεια και ταυτοποίηση στελεχών

Θετικές καλλιέργειες βρέθηκαν στους 64/76 ασθενείς (84.2%) και απομονώθηκαν συνολικά 79 στελέχη *Propionobacterium* spp.

Η ταυτοποίηση των ειδών, με την χρήση της τεχνικής της PCR και αλληλούχισης του γονιδίου 16S rRNA, αποκάλυψε ότι επικρατούσε το είδος *P. acnes* (65/79, 82.3%), και ακολουθούν τα είδη *P.granulosum* (8/79, 10.1%), *P. avidum* (5/79, 6.3%) και τέλος το *P. freudenreichii* (1/79, 1.3%).

Ένα μοναδικό στέλεχος απομονώθηκε σε 49 ασθενείς (συνολικά 49 στελέχη).

Σε εννέα ασθενείς απομονώθηκαν δύο στελέχη στον καθένα (συνολικά 18 στελέχη), που ανήκαν σε διαφορετικά είδη. Ειδικότερα οι συνδυασμοί *P. acnes / P. granulosum*, *P. acnes / P. avidum*, *P. acnes / P. freudenreichii* και *P. granulosum / P. avidum* απομονώθηκαν σε πέντε, δυο, έναν και έναν ασθενή, αντίστοιχα.

Τέλος, δύο διαφορετικά στελέχη που ανήκαν στο ίδιο είδος απομονώθηκαν σε έξι ασθενείς (συνολικά 12 στελέχη) τα οποία ταυτοποιήθηκαν όλα ως *P. acnes*. Η διαφορά τους βασίστηκε σε πρότυπα που καταγράφηκαν στον έλεγχο ευαισθησίας: ανθεκτικά / ευαίσθητα ή ευαίσθητα / ευαίσθητα, αλλά με διαφορά τουλάχιστον τριών αραιώσεων, σε τουλάχιστον ένα από τα αντιβιοτικά που ελέχθησαν.

Στο Παράρτημα 1 παρατίθενται αναλυτικά τα δεδομένα αλληλούχισης και οι νουκλεοτιδικές αλληλουχίες όλων των στελεχών.

2.4. Έλεγχος ευαισθησίας

Όλα τα στελέχη ήταν ευαίσθητα στην πενικιλλίνη, βανκομυκίνη, σιπροφλοξασίνη και μινοκυκλίνη. Η αντοχή σε ερυθρομυκίνη ή/και κλινδαμυκίνη (αντοχή τύπου Macrolides/Lincosamides - ML) βρέθηκε σε 25 από τα 79 στελέχη (31,6%), από τα οποία τα 23 βρέθηκαν ανθεκτικά σε αμφότερα τα αντιβιοτικά (16, τέσσερα και τρία ήταν *P. acnes*, *P. granulosum* και *P. avidum*, αντίστοιχα) ενώ δύο (αμφότερα *P. acnes*) ήταν ανθεκτικά μόνο στην ερυθρομυκίνη και ευαίσθητα στην κλινδαμυκίνη. Ένα μοναδικό στελεχος (με αντοχή

τύπου ML το οποίο ταυτοποιηθηκε ως *P. acnes*) βρέθηκε επιπλέον με χαμηλού επιπέδου αντοχή στη δοξυκυκλίνη (ΕΑΠ 4 mg/L), αλλά ευαίσθητο στη μινοκυκλίνη.

2.5. Μηχανισμοί αντοχής

Μεταξύ των 25 ανθεκτικών απομονωμένων στελεχών, η έρευνα των μηχανισμών αντοχής τύπου ML αποκάλυψε ότι αυτή οφείλεται κυρίως στις σημειακές μεταλλάξεις A2059G (13 στελέχη, εκ των οποίων 11 *P. acnes* και δύο *P. granulosum*) και A2058G (έξι στελέχη, εκ των οποίων πέντε *P. acnes* και ένα *P. granulosum*), ενώ η μετάλλαξη G2057A ανιχνεύθηκε μόνο σε δύο στελέχη (αμφότερα *P. acnes*). Στα υπόλοιπα τέσσερα ανθεκτικά στελέχη που απομονώθηκαν (τρία *P. avidum* και ένα *P. granulosum*) δεν ανιχνεύθηκε καμία μεταλλαγή.

Το γονίδιο *erm*X δεν ανιχνεύθηκε.

Η στατιστική ανάλυση αποκάλυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στους μηχανισμούς αντοχής τύπου ML (p = 0,003) μεταξύ των ειδών και συσχετίσθηκε με το είδος *P. acnes*, αλλά σαφής συσχέτιση όσον αφορά συγκεκριμένη μετάλλαξη και το επίπεδο ΕΑΠ ή ανθεκτικό φαινότυπο δεν εντοπίστηκε. Συγκεκριμένα όλα τα ανθεκτικά στελέχη εμφανίζουν υψηλές τιμές ΕΑΠ και για τα δύο αντιβιοτικά της ομάδας ML (> 256 mg/L), εκτός από τα δύο στελέχη με μετάλλαξη G2057A τα οποία ήταν ανθεκτικά στην ερυθρομυκίνη και ευαίσθητα στην κλινδαμυκίνη. Σχετικά με το μοναδικό στέλεχος που δεν ήταν ευαίσθητο στο αντιβιοτικό δοξυκυκλίνη (ΕΑΠ 4 mg/L), αλλά στη μινοκυκλίνη, ο μηχανισμός αντοχής παραμένει άγνωστος.

2.6. Αποτελέσματα MLST τυποποίησης

Η τυποποίηση με την τεχνική της MLST διεξήχθη στα στελέχη του είδους *P. acnes* διότι προτυποποιημένο πρωτόκολλο για τα λοιπά είδη *Propionibacterium* spp. δεν υπάρχει. Συνολικά τυποποιήθηκαν 25 από τα συνολικά 65 στελέχη *P. acnes* (38,5%) που απομονώθηκαν και περιελάμβαναν το σύνολο των ανθεκτικών (18 στελέχη) και επτά αντιπροσωπευτικά ευαίσθητα στελέχη.

Μεταξύ των ανθεκτικών στελεχών (Πίνακας 1) κυριάρχησαν ο γενεαλογικός τύπος (lineage) IA1 (ST-1, 3 και 52) που αφορούσε 12 από τα 18 στελέχη (66,7%) και ο γενεαλογικός τύπος IA2 (ST-2 και 22) που αφορούσε πέντε επιπλέον στελέχη (27,8%). Τέλος, το τελευταίο στέλεχος (ST-42) ανήκε στον γενεαλογικό τύπο IB.

Μεταξύ των ευαίσθητων στελεχών, η κατανομή ήταν πιο ομοιόμορφη. Τα στελέχη ανήκαν επτά σε διαφορετικούς τύπους ST (Πίνακας 2), στους γενεαλογικούς τύπους IA1 (3 στελέχη) και IA2 (3 στελέχη), ενώ στον γενεαλογικό τύπο IB ανήκε μόνο ένα απομονωμένο στέλεχος.

Στο Παράρτημα 2 παρατίθενται αναλυτικά τα δεδομένα αλληλούχισης και οι νουκλεοτιδικές αλληλουχίες των στελεχών που τυποποιήθηκαν.

Πίνακας 1: Δεδομένα τυποποίησης και αντοχής των ανθεκτικών στελεχών *P. acnes*.

Γενεαλογικός τύπος	Κλώνος	MLST τύπος	Φαινότυπος	Μεταλλαγή	No
IA_1	CC-1	ST-1	EryCli	A2058G	3
		ST-1	EryCli	A2059G	2
		ST-1	Ery	G2057A	2
	CC-3	ST-3	EryCli	A2058G	2
		ST-3	EryCli	A2059G	2
	CC-4	ST-52	EryCli	A2059G	1
IA_2	CC-2	ST-2	EryCli	A2059G	2
	Singleton	ST-22	EryCli	A2059G	3
IB	CC-5	ST-42	EryCli	A2059G	1

Πίνακας 2: Δεδομένα τυποποίησης αντιπροσωπευτικών ευαίσθητων στελεχών *P. acnes.*

Γενεαλογικός τύπος	Κλώνος	MLST τύπος	Φαινότυπος	Μεταλλαγή	No
IA_1	CC-1	ST-1	Ευαισθησία	Καμία	1
	CC-3	ST-17	Ευαισθησία	Καμία	1
	CC-4	ST-4	Ευαισθησία	Καμία	1
IA_2	CC-2	ST-2	Ευαισθησία	Καμία	1
	CC-2	ST-57	Ευαισθησία	Καμία	1
	Singleton	ST-22	Ευαισθησία	Καμία	1
IB	CC-5	ST-53	Ευαισθησία	Καμία	1

3. Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη προσπάθεια στην Ελλάδα για την συστηματική διερεύνηση της επιδημιολογίας των στελεχών *Propionibacterium* spp. από ασθενείς με μέτρια ή βαριά ακμή, του προσδιορισμού της αντοχής τους στα συνήθη αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία της ακμής, της κατανόησης των υποκείμενων μηχανισμών αντοχής και της τυποποίησης των στελεχών με την χρήση των πλέον σύγχρονων τεχνικών μοριακής μικροβιολογίας.

Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων ασθενών είχε θετική καλλιέργεια από την οποία απομονώθηκε το βακτήριο *Propionibacterium* spp. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με προηγούμενες μελέτες στην βιβλιογραφία [125, 131], σύμφωνα με τις οποίες, στην πλειονότητα των ασθενών με μέτρια ή βαριά ακμή, απομονώνεται συνήθως στέλεχος *Propionibacterium* spp. Παρ' όλα αυτά στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί και περιπτώσεις ασθενών με ακμή που είναι αρνητικοί στην καλλιέργεια για το συγκεκριμένο προπιονοβακτηρίδιο [125, 131]. Το γεγονός αυτό μπορεί να αποδοθεί στην παθογένεια της νόσου η οποία είναι πολυπαραγοντική, όπως έχει αναφερθεί προηγουμένως, και στην οποία η ύπαρξη του *Propionibacterium* spp. αποτελεί έναν μόνο από τους διαφορετικούς ενοχοποιητικούς παράγοντες. Επιπλέον, η μη απομόνωση του βακτηρίου συχνά αποδίδεται σε προηγούμενη ή τρέχουσα αντιμικροβιακή θεραπεία που λαμβάνει ο ασθενής ή/και στην υπερ-έκφραση άλλων παθογόνων μικροβίων στις πληγείσες περιοχές που υπερκαλύπτουν το βακτήριο.

Η μελέτη μας έδειξε επίσης ότι σε σχεδόν το 19% των ασθενών απομονώθηκαν περισσότερα από ένα είδη *Propionibacterium* spp., ή και περισσότερα από ένα στελέχη του ίδιου είδους, τα οποία εμφάνιζαν διαφορετικά προφίλ ευαισθησίας. Φαίνεται ότι το δέρμα των ασθενών ενδέχεται να είναι αποικισμένο με πολλαπλούς πληθυσμούς του παθογόνου, ή/και περισσότερα του ενός είδη *Propionibacterium* spp., ή/και με διαφορετικά στελέχη του ιδίου είδους.

Μια προηγούμενη μελέτη η οποία ασχολήθηκε με αυτό το ζήτημα [125], χρησιμοποιώντας εκλεκτικά καλλιεργητικά υλικά (τρυβλία καλλιεργητικού υλικού εμπλουτισμένα με αντιβιοτικά ερυθρομυκίνη ή/και κλινδαμυκίνη ή/και τετρακυκλίνη) σε σύγκριση με μη εκλεκτικά καλλιεργητικά υλικά (τρυβλία μη εμπλουτισμένα με αντιβιοτικά), κατέληξε στο συμπέρασμα ότι σε ορισμένους ασθενείς, η καλλιέργεια σε εκλεκτικά υλικά με αντιβιοτικά ουσιαστικά δημιουργούσε επαγωγή της αντοχής και επαγωγή απομόνωσης ανθεκτικών στελεχών, τα οποία δεν ανιχνεύθηκαν στα μη εκλεκτικά καλλιεργητικά υλικά. Οι ερευνητές, για να εξηγήσουν το συγκεκριμένο εύρημα πρότειναν αφ' ενός την ύπαρξη στο κλινικό υλικό βακτηριακών πληθυσμών με διαφορετικούς φαινότυπους αντοχής (με επικράτηση των ευαίσθητων έναντι των ανθεκτικών), αλλά και αφ' ετέρου την πιθανή υπερέκφραση των ευαίσθητων στελεχών έναντι των ανθεκτικών στα μη εκλεκτικά μέσα. Η συγκεκριμένη εξήγηση θεωρείται ότι εν γένει

ισχύει, λαμβάνοντας υπ' όψιν πληθυσμιακές μελέτες βακτηριακών πληθυσμών σε διαφορετικά είδη και κλινικά δείγματα, ιδιαίτερα ανάμεσα στα Gram-θετικά βακτήρια και κόκκους.

Στην παρούσα μελέτη η καλλιέργεια των κλινικών δειγμάτων για *Propionibacterium* spp. πραγματοποιήθηκε με τον παραδοσιακό τρόπο, δηλαδή χρησιμοποιώντας μη εκλεκτικά καλλιεργητικά υλικά, τα οποία ήταν εμπλουτισμένα μόνο με φουραζολιδόνη η οποία είναι αναστολέας ανάπτυξης της φυσιολογικής χλωρίδας του δέρματος (κυρίως Coagulase Negative Staphylococci - CoNS) και η επιλογή των αποικιών έγινε σύμφωνα μόνο με τις φαινοτυπικές τους διαφορές.

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να σημειωθεί ότι τρυβλία καλλιεργητικών υλικών εμπλουτισμένα με αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται ευρέως, ως μέθοδος διαλογής (screening test) για την ανίχνευση φορείας πολύ-ανθεκτικών παθογόνων (εντερική φορεία εντεροκόκκων ανθεκτικών στην βανκομυκίνη ή εντεροβακτηριακών ανθεκτικών στις καρβαπενέμες), αλλά σπανίως ως κύρια διαδικασία καλλιέργειας για την ανεύρεση παθογόνων.

Στην παρούσα μελέτη αντοχή ανιχνεύθηκε κυρίως έναντι των αντιβιοτικών της ομάδας ML (ερυθρομυκίνη και κλινδαμυκίνη), ενώ δεν ανιχνεύθηκε αντοχή έναντι της τετρακυκλίνης. Τα πιο πρόσφατα στοιχεία από ευρωπαϊκές μελέτες [130] (τα οποία όμως είναι παλαιότερα από μια δεκαετία), συμφωνούν με την παρούσα μελέτη, με ποσοστά αντοχής στα αντιβιοτικά ML επιπέδου 15-17% και πολύ χαμηλά ποσοστά (<3%) αντοχής στην τετρακυκλίνη. Εδώ θα πρέπει να σημειωθεί ότι στην συγκεκριμένη πολυκεντρική μελέτη παρατηρήθηκαν ευρείες γεωγραφικές διαφορές, με υψηλότερες τιμές για τις νότιες χώρες της Ευρώπης (Ελλάδα, Ιταλία) σε σύγκριση με τις βόρειες και τις δυτικές χώρες (Γερμανία, Ολλανδία, Μεγάλη Βρετανία).

Σε αντίθεση, η προαναφερθείσα πιο πάνω πολυκεντρική μελέτη που χρησιμοποιήσε εκλεκτικά καλλιεργητικά υλικά [125], που αναδείκνυαν τα ανθεκτικά στελέχη, ανέφερε πολύ υψηλότερα ποσοστά, έως και 30%.

Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της περιόδου 1999-2000 διεξήχθη μια μελέτη στη Σουηδία [124], στην οποία τα ποσοστά αντοχής στην τετρακυκλίνη (21%) ήταν ισοδύναμα ή και υψηλότερα σε ορισμένες περιπτώσεις από τα ποσοστά της ομάδας αντιβιοτικών ML (20-24%).

Τέλος, σε χώρες εκτός Ευρώπης, όπως η Χιλή και η Αυστραλία [131, 141]) οι μελέτες προτείνουν επίσης μεταβλητά αλλά χαμηλά ποσοστά αντοχής στα αντιβιοτικά της ομάδας ML και ουσιαστικά ανύπαρκτη αντοχή στην τετρακυκλίνη.

Οι μελέτες της βιβλιογραφίας έχουν επίσης δείξει συσχέτιση ανάμεσα στην αντοχή και την κατανάλωση αντιβιοτικών. Ειδικότερα σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε αντιβιοτική θεραπεία κατά της ακμής ανιχνεύθηκαν στελέχη του παθογόνου με αντοχή στα αντιβιοτικά [124, 131, 141]. Αυτή η σχέση όμως φαίνεται να είναι σαφής μόνο αν ληφθεί υπ' όψιν η εν γένει χρήση των αντιβιοτικών και η αντοχή, αλλά όχι για συγκεκριμένους συνδυασμούς αντιβιοτικών και φαινοτύπου αντοχής. Τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ακμής είναι λίγα (πρωτίστως η ομάδα ML και η τετρακυκλίνη), τα οποία

έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν αντοχή των βακτηρίων κατά την διάρκεια ή/και μετά την χρήση. Οι γεωγραφικές διαφορές στην αντοχή που έχουν καταγραφεί συνήθως αποδίδονται στις διαφορετικές τοπικές πρακτικές συνταγογράφησης αντιβιοτικών, αλλά και στις διαφορετικές τοπικές συνήθειες λήψης αντιβιοτικών από τον γενικό πληθυσμό [129]. Όμως, υπάρχουν μελέτες που έχει σημειωθεί ότι και σε χώρες με αυστηρή πολιτική στη χρήση των αντιβιοτικών, όπως η Σουηδία, έχουν περιγραφεί εφάμιλλα ή και υψηλότερα ποσοστά αντοχής, σε σύγκριση με χώρες που η συνταγογράφηση και χρήση αντιβιοτικών είναι πιο συχνή, ή η πρόσβαση στο φαρμακείο είναι ελεύθερη, χωρίς συνταγή ιατρού [124]. Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών, φαίνεται ότι η εμφάνιση και η εξάπλωση της αντοχής στα στελέχη του γένους *Propionibacteria* είναι μια πολυπαραγοντική διαδικασία, η οποία δεν εξαρτάται αποκλειστικά και μόνο από την παρελθούσα χρήση αντιβιοτικών από τον κάθε συγκεκριμένο ασθενή στον οποίο απομονώθηκε αντοχή, αλλά και από άλλους παράγοντες, όπως το οικογενειακό ιστορικό, άλλες συνήθειες, κλπ. και χρειάζεται περαιτέρω μελέτες για να διασαφηνιστεί πλήρως.

Η μελέτη μας έδειξε ότι μεταξύ των ανθεκτικών στελεχών στην ομάδα αντιβιοτικών ML, οι σημειακές μεταλλάξεις που προσδίδουν την αντοχή στο βακτήριο εντοπίζονται στην V επικράτεια του βρόχου της πεπτιδυλοτρανσφεράσης του 23S rRNA και η σημειακή μετάλλαξη A2059G ανευρέθηκε να επικρατεί τόσο σε σχέση με άλλες μεταλλάξεις όσο και σε σχέση με την ύπαρξη του γονιδίου *erm*X που αποτελεί εναλλακτικό μηχανισμό αντοχής (ο οποίος μηχανισμός δεν ανευρέθηκε στα στελέχη).

Κάθε μία από τις τρεις μεταλλάξεις που έχουν περιγραφεί (G2057A, A2058G και A2059G) έχει προηγουμένως συνδεθεί με ένα συγκεκριμένο φαινότυπο [134]. Σε διαφορετικές μελέτες [49,70,131] έχει επισημανθεί διαφορετική κυρίαρχη μετάλλαξη, όμως όλες οι μελέτες συμφωνούν στο γεγονός ότι η μετάλλαξη G2057A είναι η πιο σπάνια σε σύγκριση με τις άλλες δύο, γεγονός που σημειώθηκε και στην παρούσα εργασία.

Παρόλα αυτά, η μελέτη μας δεν ήταν σε θέση να συσχετίσει τα επίπεδα ΕΑΠ, των στελεχών της μελέτης με συγκεκριμένους φαινοτύπους και μεταλλάξεις. Όλα τα ανθεκτικά στελέχη παρουσίαζαν υψηλού επιπέδου αντοχή (ΕΑΠ > 256 mg/L) και στα δύο αντιβιοτικά της ομάδας ML. Παλαιότερη μελέτη ανίχνευσε τη μετάλλαξη G2057A σε στελέχη με χαμηλά επίπεδα ευαισθησίας στην ερυθρομυκίνη, ανεξάρτητα από το προφίλ ευαισθησίας ως προς την κλινδαμικύνη [134]. Σε αντίθεση με αυτή, στη δική μας μελέτη η συγκεκριμένη μεταλλαγή εντοπίστηκε σε δύο στελέχη με υψηλού επιπέδου αντοχή στην ερυθρομυκίνη και ευαισθησία στην κλινδαμυκίνη. Αυτή η διαφορά όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να σημειωθεί ότι στην παρούσα μελέτη δεν ανιχνεύθηκε κάποιος από τους γνωστούς γενετικούς μηχανισμούς αντοχής σε τέσσερα από τα ανθεκτικά στελέχη. Η μη εύρεση μηχανισμού στα συγκεκριμένα στελέχη συμφωνεί με άλλες μελέτες [131, 134] που

και αυτές έχουν σημειώσει την απουσία κάθε γνωστού μηχανισμού αντοχής σε ανθεκτικά στελέχη, αλλά και την αδυναμία προσδιορισμού άλλων, νεώτερων μηχανισμών.

Η τεχνική MLST έχει χρησιμοποιηθεί πάνω από μία δεκαετία για την τυποποίηση και τη φυλογενετική ανάλυση σε επίπεδο είδους για διάφορα βακτήρια. Η εφαρμογή της MLST στα βακτήρια του γένους *Propionibacteria* είναι σχετικά πρόσφατη, καθώς έχουν προταθεί δύο πρωτόκολλα MLST στη βιβλιογραφία [136,110], τα οποία βρίσκονται σε συμφωνία ως προς τα αποτελέσματα και παρουσιάζουν παρόμοια διακριτική ικανότητα. Παρόλα αυτά, το σχήμα MLST, που πλέον είναι γνωστό ως το "σχήμα Belfast" [110] από την εργαστήριο της πόλης που κυρίως ηγήθηκε της προσπάθειας προτυποποίησής του, εξελίχθηκε ταχέως [2,17] και σήμερα χρησιμοποιεί τις νουκλεοτιδικές αλληλουχίες έξι δομικών γονιδίων (house-keeping genes) σε συνδυασμό με τις νουκλεοτιδικές αλληλουχίες δύο γονιδίων παθογονικότητας. Συνήθως τα τυποποιητικά σχήματα MLST βασίζονται στις αλληλουχίες δομικών γονιδίων, οι οποίες είναι περισσότερες συντηρημένες και οι αλλαγές που σημειώνονται έχουν μεγαλύτερη σημασία σε επίπεδο φυλογενετικής εξέλιξης του είδους. Η εισαγωγή της χρήσης γονιδίων παθογονικότητας σε πρωτόκολλα MLST αποτελεί πρόσφατη καινοτομία και δίδει ισχυρότερη διακριτική ικανότητα στην τεχνική, λόγω της μεγαλύτερης ποικιλίας της αλληλουχίας που προσφέρουν τα γονίδια παθογονικότητας. Χρησιμοποιείται συνήθως σε παθογόνα, όπως το γένος Propionibacterium που φυλογενετικά εξελίσσονται αργά. Επιπλέον, ένα ακόμη βασικό πλεονέκτημα του συγκεκριμένου πρωτοκόλλου που χρησιμοποιήθηκε είναι το γεγονός ότι ο ερευνητής μπορεί να πραγματοποιήσει ένα προκαταρκτικό στάδιο τυποποίησης χρησιμοποιώντας τις ακολουθίες τεσσάρων αρχικά γονιδίων, δύο βασικών και των δύο παθογένειας. Αν τα αποτελέσματα δεν είναι επαρκώς διακριτά, ακολουθεί το επόμενο βήμα, χρησιμοποιώντας τις ακολουθίες των υπολοίπων τεσσάρων βασικών γονιδίων [102,113]. Έτσι εξοικονομείται χρόνος και κόστος στην τυποποιητική διαδικασία. Έχει αποδειχθεί ότι η πλειονότητα των στελεχών μπορεί να τυποποιηθεί σωστά και να αποδοθεί ένας τύπος MLST χρησιμοποιώντας τις αλληλουχίες των τεσσάρων γονιδίων του πρώτου σταδίου. Έτσι λοιπόν, η χρήση δυο σταδίων στην τυποποιητική διαδικασία είναι μια ακόμη καινοτομία του συγκεκριμένου πρωτοκόλλου, δίνοντας το πλεονέκτημα της γρήγορης διάκρισης αλλά και της εξοικονόμησης χρόνου και κόστους.

Με βάση τα ανωτέρω περιγραφέντα πλεονεκτήματα, στην παρούσα μελέτη επιλέχθηκε για εφαρμογή το πρωτόκολλο "Belfast" [116]. Χρησιμοποιήσαμε το σχήμα μόνο για τα είδη *P. acnes*, καθώς η ικανότητα του πρωτοκόλλου να τυποποιήσει άλλα είδη του γένους Prpionibacterium είναι άγνωστη. Επιπλέον τα στελέχη άλλων ειδών που είχαμε στην διάθεσή μας (14 στελέχη που ανήκαν σε τρία διαφορετικά είδη) δεν αποτελούσαν επαρκή ποσοτικά πληθυσμό, έτσι ώστε να στηριχθεί μια συγκριτική μελέτη και αξιολόγηση της τεχνικής στα υπόλοιπα είδη του γένους.

Τα δεδομένα τη έρευνάς μας έδειξαν ότι ο γενεαλογικός τύπος IA1 κυριαρχούσε στα ανθεκτικά στελέχη, το κυρίαρχο γονιδιακό σύμπλεγμα ήταν το CC-1 και ο τύπος ST-1. Παρόμοια αποτελέσματα σχετικά με την γενεαλογία (κυρίαρχος γενεαλογικός τύπος IA1) αλλά διαφορετικά όσον αφορά τον κυρίαρχο ΜΛΣΤ τύπο CC και ST αναφέρθηκαν σε μια άλλη πρόσφατη μελέτη τυποποίησης με την τεχνική MLST στη βιβλιογραφία [113], η οποία έδειξε ότι κυριαρχούσαν οι MLST τύποι CC-3 και ST-3. Το ST-3 στην παρούσα μελέτη ανιχνεύθηκε σε χαμηλότερο ποσοστό 22,2% (4/18 στελέχη).

Σε αντίθεση με τα ανθεκτικά στελέχη, τα ευαίσθητα στελέχη της μελέτης είχαν μεγαλύτερη κατανομή σε τύπους, χωρίς την επικράτηση κάποιου συγκεκριμένου τύπου ή συμπλέγματος.

Άλλα συγκριτικά δεδομένα στην Ελλάδα δεν υπάρχουν, μιας και η παρούσα μελέτη αποτελεί την μοναδική μέχρι στιγμής παρόμοια προσπάθεια στην χώρα μας. Όμως και τα διεθνή δεδομένα είναι ελάχιστα. Το γένος Propionibacterium αποτελεί ένα απαιτητικό είδος, δύσκολο στην καλλιέργεια και απομόνωση (απαιτεί ιδιαίτερα επαρκείς αναερόβιες συνθήκες), ενώ η διαφοροποίησή του από την μεγάλη σε ποσότητα φυσιολογική χλωρίδα του δέρματος είναι δύσκολη, ιδιαίτερα όταν δεν χρησιμοποιούνται υλικά με αναστολείς της χλωρίδας. Έτσι λοιπόν οι μελέτες με μεγάλους αριθμούς στελεχών είναι λίγες στην βιβλιογραφία.

Καταληκτικά η μελέτη μας έδειξε ότι η ανθεκτικότητα των *Propionibacterium* spp. στα αντιβιοτικά ανιχνεύθηκε αποκλειστικά έναντι της ομάδας των αντιβιοτικών ML και αποδόθηκε σε σημειακές μεταλλάξεις του 23S rRNA. Τα ανθεκτικά στελέχη σε ML ήταν συγγενικά, κάτι που δεν ισχύει για τα ευαίσθητα. Παρόλα αυτά, από τους ίδιους ασθενείς απομονώθηκαν στελέχη που ανήκουν σε διαφορετικά είδη και κάποια με διαφορετικούς φαινοτύπους αντοχής (χωρίς τη χρήση αντιβιοτικών), υποδεικνύοντας έτσι την ανάγκη περαιτέρω βελτίωσης της διαδικασίας καλλιέργειας καθώς και περαιτέρω μελέτες σχετικά με την πραγματική κλινική σημασία αυτού του πληθυσμού.

4. Συμπεράσματα

1. Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ακμή, το γένος *Propionibacterium* spp. απομονώθηκε με μεγάλη συχνότητα, με κάποια στελέχη να εμφανίζουν αντοχή στα αντιβιοτικά για τα οποία εξετάστηκαν. Το *P. acnes* συγκαταλέγεται ως έναν από τους πολλούς παράγοντες που ευθύνονται για τη εκδήλωση της ακμής.
2. Η αντοχή των *Propionibacterium* spp. στα αντιβιοτικά ανιχνεύθηκε αποκλειστικά έναντι της ομάδας των αντιβιοτικών ML και αποδόθηκε σε σημειακές μεταλλάξεις του 23S rRNA.
3. Η σημειακή μετάλλαξη A2059G ανευρέθηκε να επικρατεί σε σχέση με άλλες μεταλλάξεις που μελετήθηκαν.
4. Η τυποποίηση MLST ανέδειξε ότι τα ανθεκτικά στελέχη σε ML ήταν συγγενικά μεταξύ τους και ανήκαν σε κοινές γραμμές εξέλιξης, ενώ τα ευαίσθητα ήταν λιγότερο συγγενικά μεταξύ τους.
5. Αναδείχθηκε το γεγονός ότι σε ορισμένους ασθενείς απομονώθηκαν στελέχη που ανήκουν σε δύο ή και περισσότερα διαφορετικά είδη ή και διαφορετικά στελέχη του ιδίου είδους με διαφορετικούς φαινοτύπους αντοχής.
6. Το γεγονός της δημιουργίας συνεχώς νέων μηχανισμών αντοχής υποδεικνύει την ανάγκη περαιτέρω βελτίωσης της διαδικασίας καλλιέργειας καθώς και περαιτέρω μελέτες σχετικά με την πραγματική κλινική σημασία αυτού του πληθυσμού.
7. Η επικράτηση των ανθεκτικών στελεχών *P. acnes* και συγκεκριμένων μηχανισμών αντοχής είναι σημαντική εξαιτίας της συνεχούς μεταβολής των προτύπων αντοχής που εμφανίζονται στους πληθυσμούς.

Γ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κοινή ακμή (acne vulgaris) είναι μια ιδιαίτερα κοινή δερματική νόσος που πλήττει ανθρώπους σε όλες τις ηλικιακές κλάσεις, με πιο σοβαρές εκδηλώσεις της νόσου στην εφηβεία και μετά το πέρας της. Η βλάβη εντοπίζεται στο θύλακο της τρίχας, με συνηθισμένη εντόπισή στο πρόσωπο, στην πλάτη και σε μικρότερο βαθμό στο στήθος. Θεωρείται πολυπαραγοντική νόσος. Ορισμένοι παράγοντες που συσχετίζονται με την πυροδότηση της ακμής είναι η γενετική επιρροή (μεταλλάξεις γονιδίων και πολυμορφισμοί γενετικών τόπων), η διατροφή, τα προϊόντα με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη, το άγχος, το οξειδωτικό στρες στα κύτταρα, αλλά ένας βασικός αιτιολογικός παράγοντας δεν μπορεί να θεωρηθεί σημαντικότερος από τους υπόλοιπους. Η παθοφυσιολογία της νόσου στηρίζεται στην αλληλεπίδραση των εξής παραγόντων, που αλληλεπιδρούν: υπερδραστηριότητα σμηγματογόνων αδένων (σμηγματόρροια), ανατομία του τριχοσμηγματογόνου θυλάκου, ανοξικό περιβάλλον που ευνοεί τον αποικισμό του τριχοσμηγματογόνου πόρου από μικροβιακούς παράγοντες, κατά κύριο λόγο από το *Propionibacterium acnes*, και η ανοσολογική απάντηση που επάγει τη φλεγμονή.

Το *P.acnes* είναι ένα Gram-θετικό αναερόβιο βακτηρίδιο, του γένους *Propionibacterium*, και τα είδη που συναντώνται είναι τα εξής: *P. acnes, P. avidum, P. innocuum, P. granulosum* και *P. propionicus*. Όλα τα είδη του γένους παράγουν προπιονικό οξύ, ως ένα από τα τελικά προϊόντα του μεταβολισμού τους, όπως υποδηλώνει το όνομά τους. Το είδος *P. acnes*, αποτελεί μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας της εξωτερικής επιφάνειας του δέρματος, της στοματικής κοιλότητας, του ρινοφάρυγγα, του γαστρεντερικού και του ουρογεννητικού συστήματος του ανθρώπου. Στην ακμή οδηγούν η παραγωγή των ενζύμων από το *P. acnes* που προάγουν την επέκταση της λοίμωξης (υαλουρονιδάση, νευραμινιδάση και όξινη φωσφατάση), η παραγωγή λιπάσης και βακτηριακών αντιγόνων που διεγείρουν την τοπική φλεγμονή, η έκκριση ιντερλευκινών που επάγουν τη δημιουργία φαγέσωρων, η παραγωγή χημειοτακτικών παραγόντων, η προσέλκυση μακροφάγων και οι εκκρινόμενες υδρολάσες οι οποίες προκαλούν την αποικοδόμηση των ιστών.

Για τη θεραπεία της ακμής χορηγούνται αντιβιοτικά, είτε συστηματικά είτε τοπικά παραπάνω από τριάντα χρόνια. Η ευρεία χρήση αντιβιοτικών για την αγωγή της ακμής πιθανόν ευθύνεται σε ένα μεγάλο μέρος και για την δημιουργία και τη διάδοση ανθεκτικών στελεχών Propionibacteria. Παρόλα αυτά σαφής αιτιολογικός σύνδεσμος μεταξύ τοπικής αντιβιοτικής θεραπείας και αυξημένης μικροβιακής αντοχής δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς. Δεδομένα για το συγκεκριμένο θέμα στον Ελληνικό χώρο δεν υπάρχουν.

Σκοπός της διατριβής ήταν να εξετασθεί η συχνότητα απομόνωσης του παθογόνου σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά ακμή στην Ελλάδα, η μελέτη των ειδών, της αντοχής και των μηχανισμών της και η τυποποίηση και ανάλυση ης κλωνικότητας των στελεχών.

Οι στιλεοί με υλικό από τους ασθενείς χρησιμοποιήθηκαν για να ενοφθαλμισθούν τρυβλία TYG agar που περιείχαν φουραζολιδόνη για την αναστολή ανάπτυξης σταφυλόκοκκων της

φυσιολογικής χλωρίδας του δέρματος. Το είδος των στελεχών προσδιορίσθηκε με αλληλούχιση του γονιδίου του 16S rRNA. Η ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα (MIC) προσδιορίστηκε για τα εξής αντιβιοτικά: ερυθρομυκίνη, κλινδαμυκίνη, πενικιλίνη, βανκομυκίνη, κοτριμοξαζολη, δοξυκυκλινη, μινοκυκλίνη και σιπροφλοξασίνη, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Gradient strip και τις MIC Test Strips (Liofilchem, 64026, Italy). Οι μηχανισμοί αντοχής στην ερυθρομυκίνη, κλιδαμυκίνη και τετρακυκλινη προσδιορίστηκαν σε όλα τα ανθεκτικά στελέχη χρησιμοποιώντας PCR και προσδιορισμό της αλληλουχίας των γονιδίων της περιοχής V του 23S rRNA για τα ανθεκτικά στελέχη στην ερυθρομυκίνη και στην κλινδαμυκίνη και του 16S rRNA για τα ανθεκτικά στελέχη στην τετρακυκλίνη, καθώς και την παρουσία του γονιδίου ermX. Η τυποποίηση των στελεχών έγινε χρησιμοποιώντας τη μεθοδολογία προσδιορισμού αλληλουχιών πολυγενετικού τύπου (MLST).

Συνολικά χρησιμοποιήθηκαν δείγματα από 76 ασθενείς, που εξετάστηκαν για κοινή ακμή, με ηλικιακό εύρος από 14 μέχρι 35 ετών, και από ορισμένους έγιναν πολλαπλές απομονώσεις. Όλα τα στελέχη που απομονώθηκαν ήταν ευαίσθητα στην τετρακυκλίνη πενικιλίνη, την βανκομυκίνη, την σιποφλοξασίνη και την μινοκυκλίνη. Είκοσι τρία στελέχη από τα 79 (29,1%) ήταν ανθεκτικά και στα δυο αντιμικροβιακά σκευάσματα της ομάδας ML (ερυθρομυκίνη και την κλινδαμυκίνη), ενώ δύο στελέχη (2,5%) ήταν ανθεκτικά μόνο στην ερυθρομυκίνη. Οι υποκείμενοι μοριακοί μηχανισμοί ήταν οι σημειακές μεταλλάξεις A2059G και A2058G. Ο προσδιορισμός της αλληλουχίας πολυγενετικού τύπου που διενεργήθη σε 25 στελέχη *P. acnes* (18 ανθεκτικά και 7 ευαίσθητα στελέχη) έδειξε συσχέτιση μεταξύ των σημειακών μεταλλαγών και των τύπων MLST των ανθεκτικών στελεχών, αλλά όχι συσχέτιση στα ευαίσθητα στελέχη. Ο προσδιορισμός των ανθεκτικών στελεχών μέσω MLST των P. acnes έδειξε ότι επικρατούσαν οι γενεαλογικοί τύποι IA1 (ST-1, 3 και 52) (12/18, 66,7%), ενώ οι τύποι IA2 (ST-2 και 22) αντιστοιχούσαν σε πέντε επιπλέον στελέχη 27,8%).

Καταληκτικά τα *Propionibacterium* spp. που απομονώθηκαν από μέτρια έως σοβαρή ακμή είναι συχνά ανθεκτικά στην ερυθρομυκίνη / κλινδαμυκίνη αλλά όχι στις τετρακυκλίνες, κυρίως λόγω των σημειακών μεταλλάξεων A2059G και A2058G. Τα στελέχη *P. acnes* με αντοχή ήταν περισσότερο συγγενικά από τα ευαίσθητα και ανήκουν σε έναν καθορισμένο αριθμό τύπωνMLST.

Δ. SUMMARY

Acne vulgaris is a particulary common skin disease that affects people of all age groups, with more severe disease's manifestations during adolescence and beyond its completion. The lesion is located in the hair follicle, with common allocation in the face, the back and the chest. It is considered to be multifactorial disease. Among the factors that trigger acne is genetic impact (gene mutations and polymorphisms of gene allocations), nutrition, products with high glycemic index, psychological stress, oxidative stress in molecular level, but no one of these factors can be considered of greater importance. The pathophysiology of the disease is based on the interaction between the following factors: heperactivity of sebaceous glands (seborrhea), the anatomy of pilosebaceous follicles, anoxic environment that promotes the microbial colonization of pilosebaceous unit, especially by Propionibacterium Acnes, and the immune response that promotes inflammation.

P. acnes is an anaerobic Gram- positive bacterium of the Propionibacterium family and its species are the following P.acnes, P. avidum, P.innocuum, P. granulosum and P. propionicus. All the species of the family product propionic acid as one of the final products of their metabolism as it is implied by their name. P. acnes is part of the normal microbiota of skin epidermis, of oral cavity, of nasopharynx, of gastrointestinal and urogenital human system. Acne is conducted by the P.acnes enzymes that promote the exacerbation of the inflammation (hyalouronidase, neurominidase and acid phosphatase), the production of lipase and bacterial antigen that stimulate the local inflammation, the secretion of inerleukines that promote the development of comedones, the production of chemotactic factors, the attraction of macrophages and the secreted hydrolases that cause tissue degradation.

Concerning acne treatment either systematic either topical, antibiotics are provided for over thirty years. The wide use of antibiotics in acne treatment is probably mainly responsible for the development and the spread of resistant Propionibacteria strains. However, the causative association between topical antibiotic therapy and increases microbial resistance has not been sufficiently documented. There are no data concerning this field in Greece.

The aim of this diplomatic assay is to examine the frequency of the pathogen isolation in patients with moderate or severe acne, the study of the species, of the resistance and its underlying mechanisms and the genotyping and the analysis of the clonallity of the species. Swabs collected by the patients were used to inoculateTryptone-Yeast Extract-Glucose (TYG) agar plates supplementedwith 4% furazolidone for growth inhibition of staphylococci and other Gram-positive bacteria of the normal flora. Genus and species identification of strains was performed using standard methodology with 16S rRNA. PCR and sequencing. Erythromycin, clindamycin, vancomycin, penicillin, co-trimoxazole, doxycycline, minocycline and ciprofloxacin MICs were determined using the gradient strip method and MIC Test Strips (Liofilchem, 64026, Italy). Erythromycin, clindamycin and tetracycline mechanisms of

resistance were determined using PCR and sequencing of the domain V of 23S rRNA and 16S rRNA, as well as the presence of the ermX gene. Typing was performed using the multi locus sequence typing (MLST) methodology.

Specimens were collected from 76 examined patients that were diagnosed with acne, aged between 14 and 35 years old and some of them were subjected to multiple isolations. All strains that have been isolated were sensitive to tetracyclines, penicillin, vancomycin, ciprofloxacin and minocycline. Twenty-three isolates out of 79 (29.1%) exhibited resistance to both of antimicrobiotic preparations of ML group (erythromycin and clindamycin, while two additional isolates (2.5%) were resistant only to erythromycin. The underlying molecular mechanisms were point mutations A2059G and A2058G. MLST typing of the P. acnes resistant isolates revealed that lineage type IA1 (ST-1, 3 and 52) prevailed (12/18; 66.7%), whilst lineage type IA2 (ST-2 and 22) accounted for five more isolates 27,8%).

In conclusion, Propionibacterium spp. from moderate to severe acne vulgaris in Greece are frequently resistant to erythromycin/clindamycin but not to tetracyclines, mainly due to the point mutations A2059G and A2058G. P. acnes resistant isolates were more clonally related than susceptible ones and belonged to a limited number of MLST types.

Ε. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Que SK, Whitaker-Worth DL, Chang MW (2016) 'Acne: Kids are not just little people', ClinDermatol., 34:710-716
2. Hanna S, Sharma J, Klotz J (2003) 'Acne vulgaris: More than skin deep', Dermatol., Online J., 9: 8
3. Bhate K, Williams HC, (2013) 'Epidemiology of acne vulgaris', Br J Dermatol.168:474-85
4. Robinson HM (1949) 'The acne problem', South Med J, 42: 1050–1060
5. Melnik BC, Zouboulis CC, (2013) 'Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of Western diet-induced acne', *ExpDermatol*., 22: 311–315
6. Melnik B (2012) 'Dietary intervention in acne: Attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet', *Dermatoendocrinol*.. 4: 20–32
7. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Makelainen H, Varigos GA (2007) 'The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: a randomized, investigator-masked, controlled trial', *J Am AcadDermatol*., 57: 247–256
8. Ismail NH, Manaf ZA, Azizan NZ (2012) 'High glycemic load diet, milk and ice cream consumption are related to acne vulgaris in Malaysian young adults: a case control study', BMC Dermatology, 12:13
9. Treloar V (2003) 'Diet and acne redux', Arch Dermatol, 139: 941–943
10. Zouboulis CC, Jourdan E, Picardo M. (2014) 'Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions', *J EurAcadDermatolVenereol*., 28:527–532
11. Magin P, Pond D, Smith W et al. (2005) 'A systematic review of the evidence for 'myths and misconceptions' in acne management: diet, face-washing and sunlight.', Fam Pract; 22: 62-70
12. Hamilton FL, Car J, Lyons C et al. (2009) 'Laser and other light therapies for the treatment of acne vulgaris: systematic review', Br J Dermatol., 160: 1273–85
13. Shalita A (1980) 'Treatment of refractory acne', DermatolNurs, 3: 23–4
14. Griesemer RD (1978) 'Emotional triggered disease in a dermatologic practice', Psychiatr. Ann., 8: 407–12
15. Hughes H, Brown BW, Lawlis GF, Fulton JE (1983) 'Treatment of acne vulgaris by biofeedback, relaxation, and cognitive imagery', J Psychosom Res., 27: 185–91
16. Bowe WP, Logan AC (2010) Clinical implications of lipid peroxidation in acne vulgaris: old wine in new bottles', Bowe and Logan Lipids in Health and Disease, 9:141
17. Timms RM (2013) 'Moderate acne as a potential barrier to social relationships: myth or reality?', *Psychol Health Med*., 18:310–320

18. Revol O, Milliez N, Gerard D (2015) ‘Psychological impact of acne on 21st-century adolescents: decoding for better care’, *Br J Dermatol*., 172:52–58
19. MoradiTuchayi S, Alexander TM, Nadkarni A, Feldman SR (2016) ‘Interventions to increase adherence to acne treatment’, Patient Prefer Adherence 10:2091-96
20. Leyden JJ (1995) ‘New understandings of the pathogenesis of acne’, J Am AcadDermatol., 32: 15-25
21. Robinson JK, Bahatia AC, Callen JP (2014) ‘Protection of patients’ right to privacy in clinical photographs, video and detailed case descriptions’, JAMA Dermatology, 150: 14–16
22. Gollnick HPM, Finlay AY, Shear N (2008) ‘Can we define acne as a chronic disease?: If so, how and when?’, Am J ClinDermatol., 9:279–284
23. Reich A, Trybucka K, Tracinska A, Samotij D, Jasiuk B, Srama M, Szepietowski JC (2008) ‘Acne itch: do acne patients suffer from itching?’, ActaDermVenereol., 88:38-42
24. Tasoula E, Gregoriou S, Chalikias J, Lazarou D, Danopoulou I, Katsambas A, Rigopoulos D, (2012) ‘The impact of acne vulgaris on quality of life and psychic health in young adolescents in Greece. Resultsofapopulationsurvey’, AnBrasDermatol., 87: 862-9
25. Agnew T, Furber G, Leach M, Segal L(2016) ‘A Comprehensive Critique and Review of Published Measures of Acne Severity’, J ClinAesthet. Dermatol., 9:40-52
26. Bhate K, Williams HC, (2013) ‘Epidemiology of acne vulgaris’, Br J Dermatol., 168:474-85
27. Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP (2016) ‘The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence’, Adolesc Health Med Ther., 7: 13–25
28. Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, et al. (2005) ‘Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*’, *Br J Dermatol*., 153:1105–1113
29. Kim J, (2005) ‘Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses’, *Dermatology*, 211:193–198
30. Danby FW, (2015) ‘Acne Causes and Practical Management’, Hoboken, NJ: Wiley Blackwell
31. Parker LN, (1991) ‘Adrenarche’, *Endocrinol Meta. Clin. NorthAm*, 20: 71–83
32. Martinez G, Copen CE, Abma JC, (2011) ‘Teenagers in the United States: sexual activity, contraceptive use, and childbearing, 2006–2010 national survey of family growth’, *Vital Health Stat*., 23:1–35

33. Calman KC, Muir AV, Milne JA, Young H, (1970) 'Survey of the distribution of steroid dehydrogenases in sebaceous glands of human skin', *Br J Dermatol*., 82: 567–571
34. Melnik BC, (2010) 'The role of transcription factor FoxO1 in the pathogenesis of acne vulgaris and the mode of isotretinoin action', *G Ital DermatolVenereol.*, 145:559–571
35. Caprio S, Plewe G, Diamond MP, et al. (1989) 'Increased insulin secretion in puberty: a compensatory response to reductions in insulin sensitivity', *J Pediatr*., 114:963–967
36. Smith CP, Dunger DB, Williams AJ, et al. (1989) 'Relationship between insulin, insulin-like growth factor I, and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations during childhood, puberty, and adult life', *J ClinEndocrinolMetab*., 68: 932–937
37. Plant TM, (2015) 'Neuroendocrine control of the onset of puberty', *Front Neuroendocrinol*., 38: 73–88
38. Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, Sasieni P, Spector TD, (2002) 'The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women', *J Invest Dermatol*., 11: 1317–1322
39. Friedman GD, (1984) 'Twin studies of disease heritability based on medical records: application to acne vulgaris', *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*, 33: 487–495
40. Schackert K, Scholz S, Steinbauer-Rosenthal I, Albert ED, Wank R, Plewig G, (1974) 'Letter: HL-A antigens in acne conglobata: a negative study', *Arch Dermatol*., 110: 468
41. Wong SS, Pritchard MH, Holt PJ, (1992) 'Familial acne fulminans', *ClinExpDermatol*., 17:351–353\
42. Ando I, Kukita A, Soma G, Hino H, (1998) 'A large number of tandem repeats in the polymorphic epithelial mucin gene is associated with severe acne', *J Dermatol*., 25: 150–152
43. Klinger B, Anin S, Silbergeld A, Eshet R, Laron Z, (1998) 'Development of hyperandrogenism during treatment with insulin-like growth factor-I (IGF-I) in female patients with Laron syndrome', *ClinEndocrinol (Oxf)*., 48: 81–87
44. Melnik BC, John SM, Plewig G. (2013) 'Acne: risk indicator for increased body mass index and insulin resistance', *ActaDermVenereol*., 93: 644–649
45. Zouboulis CC. (2014) 'Acne as a chronic systemic disease', *Clin.Dermatol*., 389–396
46. Smith CP, Dunger DB, Williams AJ, et al. (1989) 'Relationship between insulin, insulin-like growth factor I, and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations during childhood, puberty, and adult life', *J ClinEndocrinolMetab*., 68:932–937
47. He L, Wu WJ, Yang JK, Cheng H, Zuo XB, Lai W (2014) 'Two new susceptibility loci 1q24.2 and 11p11.2 confer risk to severe acne', Nat Commun, 5: 2870

48. Yaykasli KO, Turan H, Kaya E, Hatipoglu OF (2013) 'Polymorphisms in the promoters of MMP-2 and TIMP 2 genes in patients with acne vulgaris. IntJClinExpMed, 6: 967–72
49. Oprica C, Lofmark S, Lund B, Edlund C, Emtestam L, Nord CE. (2005) 'Genetic basis of resistance in Propionibacterium acnes strains isolated from diverse types of infection in different European countries', Anaerobe, 11:137-43
50. Cordain L (2005) 'Implications for the role of diet in acne', *SeminCutan Med Surg*., 24: 84–91
51. Cordain L, (2006) '*The Dietary Cure for Acne*', Fort Collins, CO: Paleo Diet Enterprises
52. Melnik BC, Schmitz G, (2013) 'Are therapeutic effects of antiacne agents mediated by activation of FoxO1 and inhibition of mTORC1?', *ExpDermatol*., 22: 502-50
53. Patidar MV, Deshmukh AR, Khedkar MYIndian J Dermatol. (2016) 'Efficacy of Intense Pulsed Light Therapy in the Treatment of Facial Acne Vulgaris: Comparison of Two Different Fluences', 6: 545-9
54. Oprica C, Emtestam L, Hagstromer L and Nord CE, (2007) 'Clinical and Microbiological Comparisons of Isotretinoin vs. Tetracycline in *Acne Vulgaris*', *ActaDermVenereol*, 87: 246- 254
55. Dreno B, Bettoli V, Ochsendrof F, Perez- Lopez M, Mobacken H, Degreef H and Layton A (2006) 'An expert view on the treatment of acne with systemic antibiotics and/or isotretinoin in the light of the new European recommendations', *Eur J Dermatol*, 16: 565-571
56. Simonart T (2012) 'Newer approaches to the treatment of acne vulgaris', *Am J ClinDermatol*., 13: 357–364
57. Kim J, (2005) 'Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses', *Dermatology*, 211:193–198
58. Jackson JM, Jan Fu JJ and Almekinder JL, A Randomized, (2010) 'Investigator-Blinded Trial to Assess the Antimicrobial Efficacy of a Benzoyl Peroxide 5%/ Clindamycin Phosphate 1% Gel Compared With a Clindamycin Phosphate 1,2%/ Tretinoin 0.025% Gel in the Topical Treatment of *Acne Vulgaris*', *J Drugs Dermatol*., 9: 131-136
59. Canceviciene R and Zouboulis CC, (2010) 'Isotretinoin: state of the art treatment for *acne vulagris*', *J DtschDermatolGes*, 8: 847-859
60. Shapiro L, Pastuszak A, Curto G, Koren G, (1997) 'Safety of first-trimester exposure to topical tretinoin: prospective cohort study [letter]', *Lancet*., 350: 1143-4

61. Shapiro L, Pastuszak A, Curto G, Koren G, (1998) 'Is topical tretinoin safe during the first trimester?', *Can Fam Physician.*, 44: 495-8
62. Su Youn Kim and Falk R Ochsendorf (2016) 'New developments in acne treatment: role of combination adapalene–benzoylperoxide', TherClin Risk Manag; 12: 1497–1506
63. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, et al, (2007) 'American Academy of Dermatology/American Academy of Dermatology Association. Guidelines of care for acne vulgaris management', *J Am AcadDermatol*., 56: 651–663
64. Dawson AL, Dellavalle RP (2013) 'Acne vulgaris', *BMJ*., 346: f2634
65. Hoeffler U (1977) 'Enzymatic and hemolytic properties of *Propionibacterium acnes* and related bacteria', J ClinMicrobiol., 6: 555-558
66. Webster GF, Leyden JJ, Tsai CC, et al. (1980) 'Polymorphonuclear leukocyte lysosomal release in response to *Propionibacterium acnes* in vitro and its enhancement by sera from inflammatory acne patients', *J Invest Dermatol.*, 74: 398-401
67. Webster GF, Leyden JJ, Norman ME, Nilsson JR (1978) 'Complement activation in acne vulgaris: in vitro studies with *Propionibacterium acnes* and *Propionibacterium granulosum*', *InfectImmun.*, 22: 523-9
68. Vowels BR, Yang S, Leyden JJ. (1995) 'Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*: implications for chronic inflammatory acne. *InfectImmun.*, 63:3158-65
69. Leyden JJ, McGinley KJ, Cavalieri S, et al. (1983) '*Propionibacterium acnes* resistance to antibiotics in acne patients', *J Am AcadDermatol.*, 8: 41-5
70. Ross JI, Snelling AM, Eady EA, Cove JH, Cunliffe WJ, Leyden JJ, Collignon P, Dréno B, Reynaud A, Fluhr J, Oshima S, (2001)'Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic-resistant Propionibacterium acnes isolated from acne patients attending dermatology clinics in Europe, the U.S.A., Japan and Australia', Br J Dermatol., 44:339-46
71. Simonart T, Dramaix M, De Maertelaer V, (2008) 'Efficacy of tetracyclines in the treatment of acne vulgaris: a review',*BrJDermatol*., 158: 208–216
72. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al; (2009) 'Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group', *J Am AcadDermatol*., 60: S1–S5
73. Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, et al., (2005) 'What is the pathogenesis of acne?', *ExpDermatol.*, 14: 143- 52
74. Koreck A, Pivarcsi A, Dobozy A and Kemeny L (2003) 'The Role of Innate Immunity in the Pathogenesis of Acne', *Dermatol*, 206: 96- 105

75. Gollnick HP, Zouboulis CC, (2014) 'Not All Acne Is Acne Vulgaris',DtschArztebl Int., 111: 301−12
76. Johnson MT, Roberts J, (1978) 'Skin conditions and related need for medical care among persons 1–74 years', United States, 1971–1974. *VitalHealthStat*., 11: i–v, 1–72
77. Kohler C, Tschumi K, Bodmer C, Schneiter M, Birkhaeuser M (2007) 'Effect of finasteride 5 mg (Proscar) on acne and alopecia in female patients with normal serum levels of free testosterone', *GynecolEndocrinol*., 23: 142–145
78. Thorneycroft H, Gollnick H, Schellschmidt I (2004) 'Superiority of a combined contraceptive containing drospirenone to a triphasic preparation containing norgestimate in acne treatment', *Cutis*., 74: 123
79. Farmer RD, Lawrenson RA, Thompson CR, Kennedy JG, Hambleton IR, (1997) 'Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives', *Lancet*., 349: 83–88
80. Phillips A, Hahn DW, McGuire JL (1992) 'Preclinical evaluation of norgestimate, a progestin with minimal androgenic activity. *Am J Obstet Gynecol*., 167(4 pt 2): 1191–1196
81. Corson SL (1990) 'Efficacy and clinical profile of a new oral contraceptive containing norgestimate', US clinical trials. *ActaObstetGynecolScandSuppl*., 152: 25–31
82. Brahm J, Brahm M, Segovia R, et al. (2011) 'Acute and fulminant hepatitis induced by flutamide: case series report and review of the literature´, *Ann Hepatol*.;10: 93–98
83. Biggar RJ, Andersen EW, Wohlfahrt J, Melbye M. (2013) 'Spironolactone use and the risk of breast and gynecologic cancers', *Cancer Epidemiol*., 37: 870–875
84. Joseph MA, Jayaseelan E, Ganapathi B, Stephen J (2005) 'Hidradenitis suppurativa treated with finasteride', *J Dermatolog Treat*, 16: 75–78
85. Collier R, 2013 'Scrutiny of Diane-35 due to potential dangers of off-label prescribing', *CMAJ*., 185: E217–E218
86. Knop J, Ollefs K, Frosch PJ (1983) 'Anti-P. acnes antibody in comedonal extracts', J Invest Dermatol, 80: 9–12
87. Biswal I, Gaind R, Kumar N, MohantySr, Manchanda V, Khunger N, Ramesh V, Deb M (2016) 'In vitro antimicrobial susceptibility patterns of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne vulgaris', J Infect Dev Ctries, 10: 1140-1145
88. Beylot C, Auffret N, Poli F, Claudel JP, Leccia MT, Del Giudice P, Dreno B (2014) 'Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne', J EurAcadDermatolVenereol28: 271-8
89. Nakatsuji T, Liu YT, Huang CP, Zouboulis CC, Gallo RL, Huang CM (2008) 'Vaccination targeting a surface sialidase of P. acnes: implication for new treatment of acne vulgaris', PLoS ONE, 3: e1551

90. Kao M, Huang CM (2009) ‘Acne vaccines targeting Propionibacterium acnes. GItalDermatolVenereol, 144: 639–643
91. Nakatsuji T, Tang DC, Zhang L, Gallo RL, Huang CM (2011) ‘Propionibacterium acnes CAMP factor and host acid sphingomyelinase contribute to bacterial virulence: potential targets for inflammatory acne treatment’, PLoS ONE, 6: e14797
92. Lomholt HB, Kilian M (2010) ‘Population Genetic Analysis of *Propionibacterium acnes* Identifies a Subpopulation and Epidemic Clones Associated with Acne’, PLoS ONE, 5(8): e12277
93. Holmberg A, Lood R, Morgelin M, Soderquist B, Holst E, Collin M, Christensson B, Rasmussen M (2009) ‘Biolfilm formation by Propionibacterium acnes is a characteristic of invasive isolates’, ClinMicrobiol Infect 15, 787–795
94. Eady EA, Ingham E (1994) ‘*Propionibacterium acnes*-friend or foe?’, Rev Med Micriobiol, 5: 163-173
95. Holland C Mak TN, Zimny-Arndt U, Schmid M, Meyer TF, Jungbult PR, Bruggemann H (2010) ‘Proteomic indetification of secreted proteins of *Propionibacterium acnes*’, BMC Microbiology, 10:230
96. Brook I, Frazier EH (1991) ‘Infections caused by Propionibacterium species’ Rev Infect Dis 13:819e22
97. Jakab E, Zbinden R, Gubler J, Ruef C, von Graevenitz A, Krause M (1996) ‘Severe infections caused by Propionibacterium acnes: an underestimated pathogen in late postoperative infections’ Yale J. Biol. Med. 69: 477–482
98. Burkhart CG, Burkhart CN, Lehmann PF (1999) ‘Acne: a review of immunologic and microbiologic factors’ Postgrad. Med. 75(884):328-31
99. Deramo VA, Ting TD (2001) ‘Treatment of Propionibacterium acnes endophthalmitis’ Curr. Opin. Ophthalmol. 12(3): 225-9
100. Vandenbos F, Roger PM, Mondain-Miton V, Dunais B, Fouché R, Kreitmann P, Carles D, Migneco O, Dellamonica P (2001) ‘Ventricular patch endocarditis caused by Propionibacterium acnes: advantages of gallium scanning’ J. Infect. 43: 249-51
101. Sulkowski MS, Abolnik IZ, Morris EI, Granger DL (1994) ‘Infectious arthritis due to Propionibacterium acnes in a prosthetic joint’ Clin. Infect. Dis. 19: 224-5
102. McDowell A, Barnard E, Nagy I, Gao A, Tomida S, Li H, Eady A, Cove J, Nord CE,Patrick S (2012) ‘An expanded multilocus sequence typing scheme for Propionibacteriumacnes: Investigation of ‘pathogenic’, ‘commensal’ and antibioticresistant strains.’ PLoSOne 7(7):e41480
103. Tunney MM, Patrick S, Gorman SP, Nixon JR, Anderson N, Davis RI, Hanna D, Ramage G (1998) ‘Improved detection of infection in hip replacements. A currently underestimated problem’, J. Bone Joint Surg. Br., 80: 568-572

104. Oprica C and Nord CE (2005) 'European surveillance study on the antibiotic susceptibility of Propionibacterium acnes', ClinMicrobiol Infect., 3:204-13
105. Giannopoulos L, Papaparaskevas J, Refene E, Daikos G, Stavrianeas N, Tsakris A(2015) 'MLSTtyping of antimicrobial-resistant*Propionibacteriumacnes*isolates from patients with moderate to severeacnevulgaris', Anaerobe, 31:50-4
106. Harper JC, Thiboutot DM (2003) 'Pathogenesis of acne: recent research advances', Dermatol, 19:1-10
107. Dessinioti C, Katsambas AD (2010) 'The role of Propionibacterium acnes in acne pathogenesis: facts and controversies', ClinDermatol, 28:2e7
108. Brüggemann H, Henne A, Hoster F, Liesegang H, Wiezer A, Strittmatter A, Hujer S, Dürre P, Gottschalk G (2004) 'The complete genome sequence of Propionibacterium acnes, a commensal of human skin', Science, 305: 671–673
109. Brüggemann H (2005) 'Insights in the pathogenic potential of *Propionibacterium acnes* from its complete genome',SeminCutan Med. Surg., 24(2):67-72
110. McDowell A, Gao A, Barnard E, Fink C, Murray PI, Dowson CG, Nagy I, Lambert PA, Patrick S (2011) 'A novel multilocus sequence typing scheme for the opportunistic pathogen *Propionibacterium acnes* and characterization of type I cell surfaceassociated antigens', Microbiology, 157(Pt 7):1990-2003
111. McDowell A, Valanne S, Ramage G, Tunney MM, Glenn JV, McLorinan GC, Bhatia A, Maisonneuve JF, Lodes M & other authors (2005) '*Propionibacterium acnes* types I and II represent phylogenetically distinct groups', J. Clin. Microbiol. 43(1): 326-34
112. Lodes MJ, Secrist H, Benson DR, Jen S, Shanebeck KD, Guderian J, Maisonneuve JF, Bhatia A, Persing D & other authors (2006) 'Variable expression of immunoreactive surface proteins of Propionibacterium acnes', Microbiology, 152: 3667-81
113. McDowell A, Nagy I, Magyari M, Barnard E, Patrick S, (2013) 'The Opportunistic Pathogen *Propionibacterium acnes*: Insights into Typing, Human Disease, Clonal Diversification and CAMP Factor Evolution', PLoS One.9: 70897
114. Shannon BA, Cohen RJ, Garrett KL, (2006) 'Polymerase chain reaction-based identification of *Propionibacterium acnes* types isolated from the male urinary tract: evaluation of adolescents, normal adults and men with prostatic pathology', BJU Int 98: 388–392
115. Sampedro MF, Piper KE, McDowell A, Patrick S, Mandrekar JN, Rouse MS, Steckelberg JM, Patel R (2009) 'Species of Propionibacterium and *Propionibacterium acnes* phylotypes associated with orthopedic implants', Diagn Microbiology, 64:138–145

116. Dekio I, Rajendram D, Morita E, Gharbia S, Shah HN, (2012) 'Genetic diversity of *Propionibacterium acnes* strains isolated from human skin in Japan and comparison with their distribution in Europe', Journal of Medical Microbiology,61: 622–630
117. Jugeau S, Tenaud I, Knol AC et al. (2005) 'Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes'*, Br J Dermatol. : 1105–13
118. Achermann Y, Goldstein EJC, Coenye T,ν Shirtliff ME (2014) 'Propionibacterium acnes: from Commensal to Opportunistic Biofilm-Associated Implant Pathogen' Clin. Microbiol.Rev. Jul, 27(3): 419–440
119. Adityan B, Kumari R, Thappa DM (2009) 'Scoring systems in acne vulgaris', Indian J Dermatol Venereol Leprol 75: 323-326
120. Brook I, (1990) 'Bacteremia due to anaerobic bacteria in newborns', J Perinatol, 10: 351–356
121. Bolognia JL, Edelson RL (1997) 'Spread of antibiotic-resistant bacteria from acne patients to personal contacts—a problem beyond the skin', Lancet, 350: 972–973
122. Hedberg M, Nord CE 'Anaerobic bacteria', in: VL Yu, R Weber, D Raoult (Eds.) 'Antimicrobial therapy and vaccines', 2nd edn. Apple Tree Productions, New York, 2002:55–62
123. Severi G, Shannon BA, Hoang HN, Baglietto L, English DR, Hopper JL, Pedersen J, Southey MC, Sinclair R, Cohen RJ and Giles GG (2010) 'Plasma concentration of *Propionibacteriumacnes* antibodies and prostate cancer risk: results from an Australian population-based case-control study, Br J Cancer103:411-415
124. Oprica C, Emtestam L, Lapins J, Borglund E, Nyberg F, Stenlund K, Lundeberg L, Sillerstrorm E and Nord CE (2004) 'Antibiotic- resistant *Propionibacterium acnes* on the skin of patients with moderate to serve acne in Stockholm', Anaerobe, 10:155-164
125. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, et al. (2003) 'Clinical and laboratory investigations. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe', Br J Dermatol., 148:467e78
126. Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS, Holloway V, Goodman SN (2002) 'Acne therapy: a methodologic review', J Am AcadDermatol, 47:231e40
127. Nord CE and Oprica C (2006) 'Mini-review: Antibiotic resistance in *Propionibacterium acnes*. Microbiological and clinical aspects', Anaerobe, 12: 207-210
128. Tan HH et al (2001) 'Antibiotic sensitivity of *Propionibacterium acnes* isolates from patients with acne vulgaris in a tertiary dermatological referral centre in Singapore', Ann Acad Med Singapore, 30: 22-25
129. Coates P, Vyakrnam S, Eady EA, Jones CE, Cove JH, Cunliffe WJ (2002) 'Prevalence of antibiotic – resistant propionibacteria on the skin of acne patients:10-year

surveillance data and snapshot distribution study', British Journal of Dermatology, 146:840-8

130. Oprica C, Nord CE, on behalf of the ESCMID Study Group on Antimicrobial Resistance in Anaerobic Bacteria (2005) 'European surveillance study on the antibiotic susceptibility of Propionibacterium acnes', Clin. Microbiol. Infect 11:204-13
131. Schafer F, Fich F, Lam M, Gárate C, Wozniak A, Garcia P, (2013) 'Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne', Int J Dermatol 52: 418-25
132. Weisblum B, (1995) 'Erythromycin resistance by ribosome modification', Antimicrob., Agents Chemother,. 39:577–585
133. Arthur M, Andremont A, Courvalin P (1987) 'Distribution of erythromycin esterase and rRNAmethylase genes in members of the family *Enterobacteriaceae*highly resistant to erythromycin', Antimicrob. AgentsChemother. 31:404–409
134. Ross JI, Eady EA, Cove JH, Jones CE, Ratyal AH, Miller YW, Vyakrnam S, Cunliffe WJ. (1997) 'Clinical resistance to erythromycin and clindamycin in cutaneous propionibacteria isolated from acne patients is associated with mutations in 23S rRNA', Antimicrob Agents Chemother., 5:1162-5
135. Szemraj M, Kwaszewska A, Pawlak R, Szewczyk EM, (2014) 'Macrolide, lincosamide, and streptogramin B resistance in lipophilic Corynebacteria inhabiting healthy human skin', Microb Drug Resist., 20: 404-9
136. Kilian M, Scholz CF, Lomholt HB (2012) 'Multilocus sequence typing and phylogenetic analysis of Propionibacterium acnes', J ClinMicrobiol.,50: 1158-65
137. Perry AL, Worthington T, Hilton AC, Lambert PA, Stirling AJ, Elliott TSJ (2003) 'Analysis of clinical isolates of Propionibacterium acnes by optimized RAPD', FEMS Microbiol Lett, 228: 51-5
138. Nagy E, Urb_an E, Becker S, Kostrzewa M, Voros A, Hunyadkürti J, et al. (2013) 'MALDI TOF MS fingerprinting facilitates rapid discrimination of phylotypes I, II and III of *Propionibacterium acnes'*, Anaerobe, 20: 20-6
139. Maiden MCJ,Bygraves JA,Feil E, Morelli G , RussellJE,UrwinR, Zhang Q,Zhou J,ZurthK,CaugantDA, FeaversIM, AchtmanM,Brian GS(1998) 'Multilocus sequence typing: A portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms', Microbiology95: 3140–3145
140. Enricht MC, Day NP, Davies CE, Peacock SJ, Spratt BG (2000) 'Multilocus sequence typing for characterization of methicillinresistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*', J ClinMicrobiol, 38: 1008−101

141. Toyne H, Webber C, Collignon P, Dwan K, Kljakovic M (2012)Propionibacterium acnes resistance and antibiotic use in patients attending Australian general practice. Australas J Dermatol, 53: 106-11.

ΣΤ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Παράρτημα 1

Στο Παράρτημα 1 παρατίθενται οι νουκλεοτιδικές αλληλουχίες του γονιδίου του 16S rRNA που χρησιμοποιήθηκε για την ταυτοποίηση επίπεδο γένους και είδους των στελεχών.
Για κάθε στέλεχος αναγράφεται ο κωδικός και το είδος, χρησιμοποιώντας την μορφή "*>κωδικός_είδος*" (μορφή fasta).
Οι δύο πρώτες νουκλεοτιδικές αλληλουχίες αφορούν στα πρότυπα στελέχη NCTC737 και NCTC11865 που χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο ποιότητας

>NCTC737_acnes
GTGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACT
TTGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGG
TGGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTG
GTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGG
CCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAAT
ATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTT
CGGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAG
AAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTG
TCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAA
TCTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGG
GGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACC
AGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGG
AGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTG
TGGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGG
GAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGG
CGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATG
GATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTG
CATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGC
AACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGG
GGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAG
GGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAG
CGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATG

>NCTC11865_granulosum
GGGGTACACGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCACAACTTT
GGGATAACGCTAGGAAACTGGTGCTAATACTGGATATGTGCTCCTGCTGCATGGTG
GGGGTTGGAAAGCTCCGGCGGTTGTGGATGGACTCGCGGCCTATCAGCTTGTTGGT
GGGGTAGTGGCCTACCAAGGCGGCGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGC
CACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATA
TTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTC
GGGTTGTAAACCGCTTTCAGCAGGGACGAAGCTTTTTGTGACGGTACCTGCAGAAG
AAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTG
TCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGCGGTTGATCGCGTCGGAAGTGGAA
ACTTGATGCTTAACGTTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGG
GGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACC
AGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGACCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGG
AGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTG

TGGGGTCCATTCCACGGATTCTGTGCCGTAGCTAACGCATTAAGTACCCCGCCTGG
GGAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCG
GCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGAAGAACCTTACCTGGGTTTGACAT
GGATCGGGAGCTTCCAGAGATGGTTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGT
GCATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCG
CAACCCTCGTCCACTGTTGCCAGCAATTCGGTTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGG
GGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAG
GGCTTCACGCATGCTACAATGGCCGGTACAGTGAGTTGCGACATCGTAAGGTGGAG
CGAATCTCAAAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGA
AGTCGGAGTCGCTAGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCGTACT

>001A_granulosum
GTACACGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCACAACTTTGGG
ATAACGCTAGGAAACTGGTGCTAATACTGGATATGTGCTCCTGCTGCATGGTGGGG
GTTGGAAAGCTCCGGCGGTTGTGGATGGACTCGCGGCCTATCAGCTTGTTGGTGGG
GTAGTGGCCTACCAAGGCGGCGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCAC
ATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTG
CACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCGG
GTTGTAAACCGCTTTCAGCAGGGACGAAGCTTTTTGTGACGGTACCTGCAGAAGAA
GCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTC
CGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGCGGTTGATCGCGTCGGAAGTGGAAAC
TTGATGCTTAACGTTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGG
AGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAG
TGGCGAAGGCGGTTCTCTGGACCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAG
CGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTG
GGGTCCATTCCACGGATTCTGTGCCGTAGCTAACGCATTAAGTACCCCGCCTGGGG
AGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGC
GGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGAAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGG
ATCGGGAGCTTCCAGAGATGGTTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGC
ATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCA
ACCCTCGTCCACTGTTGCCAGCAATTCGGTTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGGG
TCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGGG
CTTCACGCATGCTACAATGGCCGGTACAGTGAGTTGCGACATCGTAAGGTGGAGCG
AATCTCAAAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCAT

>001B_avidum
GGTACTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTCGG
GATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAATCCTTGCTGCATGGTGGG
GGTTGGAAAGCTTCGGCGGTTTTGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGG
GGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGCGACCGGCCAC
ATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTG
CACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCGG
GTTGTAAACCGCTTTCAGCAGGGGCGAAGCTTTTGTGACGGTACCTGCAGAAGAAG
CACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCC
GGATTTATTGGGCGTAAAGAGATGGTAGGGGGTTGATTGCGTCGGAAGTGAAAACT
TGGGGCTTAAACCATGAGCGTGCTTTAGATAGGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGG
AGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAG
TGGCGAAGGCGGTTCTGTGGACCTTTCTTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAG

TGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTG
GGGTCCATTCCACGGATTCCGTGCCGTAGCTAACGCATTAAGTACCCCGCCTGGGG
AGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGC
GGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGAAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGG
ACTGGGAGTGCTCAGAGATGGGTATGCCTCCTTGTGGGGCTGGTTCACAGGTGGTG
CATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGC
AACCCTCGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGG
GGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAG
GGCTTCACGCATGCTACAATGGCCGGTACAAAGAGTTGCGAGCCTGTGAGGGTGAG
CGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCCTATGA

>003_acnes
GTGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACT
TTGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGG
TGGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTG
GTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGG
CCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAAT
ATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTT
CGGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAG
AAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTG
TCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAA
TCTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGG
GGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACC
AGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGG
AGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTG
TGGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGG
GAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGG
CGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATG
GATCGGGAGCGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTG
CATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGC
AACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGG
GGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAG
GGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAG
CGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCAT

>004_acnes
TTGTGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGA
CTTTGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCAT
GGTGGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGT
TGGTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACC
GGCCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGA
ATATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGC
CTTCGGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTA
AAGAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGC
GTTGTCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGT
GTAATCTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGG
TAGGGGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAA
CACCAGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGT

GGGGAGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTA
GGTGTGGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCC
TGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAA
GCGGCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGA
CATGGATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGT
GGTGCATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGA
GCGCAACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCG
CCGGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGT
CCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGG
TGAGCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTC
ATGA

>005_acnes
CTTTTGTGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCT
TGACTTTGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTG
CATGGTGGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCT
TGTTGGTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTG
ACCGGCCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGG
GGAATATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGAC
GGCCTTCGGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGG
GTAAAGAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCG
AGCGTTGTCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGA
AGTGTAATCTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGA
AGGTAGGGGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAG
GAACACCAGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAG
CGTGGGGAGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTA
CTAGGTGTGGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCC
GCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCA
CAAGCGGCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTT
TGACATGGATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACA
GGTGGTGCATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAA
CGAGCGCAACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGA
CCGCCGGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTA
TGTCCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGA
GGGTGAGCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGAC
CTCATGAAG

>006_acnes
GGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTG
GGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGG
GGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTG
GGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCA
CATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATT
GCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCG
GGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAA
GCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTC
CGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATC
TTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGG

AGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAG
TGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAG
CGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTG
GGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGG
AGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGC
GGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGG
ATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGC
ATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCA
ACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGG
GTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGG
GCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGC
GAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATG

>007_granulosum
TCGGGGGTACACGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCACAA
CTTTGGGATAACGCTAGGAAACTGGTGCTAATACTGGATATGTGCTCCTGCTGCAT
GGTGGGGGTTGGAAAGCTCCGGCGGTTGTGGATGGACTCGCGGCCTATCAGCTTGT
TGGTGGGGTAGTGGCCTACCAAGGCGGCGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGAC
CGGCCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGG
AATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGG
CCTTCGGGTTGTAAACCGCTTTCAGCAGGGACGAAGCTTTTTGTGACGGTACCTGCA
GAAGAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAG
CGTTGTCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGCGGTTGATCGCGTCGGAAG
TGGAAACTTGATGCTTAACGTTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAG
GTAGGGGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGA
ACACCAGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGACCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCG
TGGGGAGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACT
AGGTGTGGGGTCCATTCCACGGATTCTGTGCCGTAGCTAACGCATTAAGTACCCCG
CCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCAC
AAGCGGCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGAAGAACCTTACCTGGGTTT
GACATGGATCGGGAGCTTCCAGAGATGGTTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAG
GTGGTGCATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAAC
GAGCGCAACCCTCGTCCACTGTTGCCAGCAATTCGGTTGGGGACTCAGTGGAGACC
GCCGGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATG
TCCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCCGGTACAGTGAGTTGCGACATCGTAAGG
TGGAGCGAATCTCAAAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCT
CATG

>008_acnes
TTGTGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGA
CTTTGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCAT
GGTGGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGT
TGGTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACC
GGCCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGA
ATATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGC
CTTCGGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTA
AAGAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGC
GTTGTCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGT

GTAATCTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGG
TAGGGGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAA
CACCAGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGT
GGGGAGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTA
GGTGTGGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCC
TGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAA
GCGGCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGA
CATGGATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGT
GGTGCATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGA
GCGCAACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCG
CCGGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGT
CCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGG
TGAGCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTC
AT

>009_granulosum
CGGGGGTACACGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCACAAC
TTTGGGATAACGCTAGGAAACTGGTGCTAATACTGGATATGTGCTCCTGCTGCATG
GTGGGGGTTGGAAAGCTCCGGCGGTTGTGGATGGACTCGCGGCCTATCAGCTTGTT
GGTGGGGTAGTGGCCTACCAAGGCGGCGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACC
GGCCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGA
ATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGC
CTTCGGGTTGTAAACCGCTTTCAGCAGGGACGAAGCTTTTTGTGACGGTACCTGCA
GAAGAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAG
CGTTGTCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGCGGTTGATCGCGTCGGAAG
TGGAAACTTGATGCTTAACGTTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAG
GTAGGGGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGA
ACACCAGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGACCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCG
TGGGGAGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACT
AGGTGTGGGGTCCATTCCACGGATTCTGTGCCGTAGCTAACGCATTAAGTACCCCG
CCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCAC
AAGCGGCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGAAGAACCTTACCTGGGTTT
GACATGGATCGGAAGCTTCCAGAGATGGTTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAG
GTGGTGCATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAAC
GAGCGCAACCCTCGTCCACTGTTGCCAGCAATTCGGTTGGGGACTCAGTGGAGACC
GCCGGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATG
TCCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCCGGTACAGTGAGTTGCGACATCGTAAGG
TGGAGCGAATCTCAAAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCT
CATGA

>015_acnes
GGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTG
GGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGG
GGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTG
GGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCA
CATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATT
GCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCG
GGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAA

GCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTC
CGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATC
TTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGG
AGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAG
TGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAG
CGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTG
GGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGG
AGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGC
GGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGG
ATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGC
ATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCA
ACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGG
GTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGG
GCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGC
GAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGA

>016_acnes
TTGTGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGA
CTTTGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCAT
GGTGGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGT
TGGTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACC
GGCCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGA
ATATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGC
CTTCGGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTA
AAGAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGC
GTTGTCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGT
GTAATCTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGG
TAGGGGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAA
CACCAGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGT
GGGGAGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTA
GGTGTGGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCC
TGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAA
GCGGCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGA
CATGGATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGT
GGTGCATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGA
GCGCAACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCG
CCGGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGT
CCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGG
TGAGCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTC
ATG

>018_acnes
GTGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACT
TTGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGG
TGGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTG
GTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGG
CCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAAT
ATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTT

CGGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAG
AAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTG
TCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAA
TCTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGG
GGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACC
AGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGG
AGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTG
TGGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGG
GAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGG
CGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATG
GATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTG
CATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGC
AACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGG
GGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAG
GGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAG
CGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGA
AG

>020_avidum
GGGGTACTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTC
GGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAATCCTTGCTGCATGGTG
GGGGTTGGAAAGCTTCGGCGGTTTTGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGT
GGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGCGACCGGC
CACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATA
TTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTC
GGGTTGTAAACCGCTTTCAGCAGGGGCGAAGCTTGTGGTGACGGTACCTGCAGAAG
AAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTG
TCCGGATTTATTGGGCGTAAAGAGCTCGTAGGTGGTTGATTGCGTCGGAAGTGAAA
ACTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGG
GGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACC
AGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGACCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGG
AGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTG
TGGGGTCCATTCCACGGATTCCGTGCCGTAGCTAACGCATTAAGTACCCCGCCTGG
GGAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCG
GCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGAAGAACCTTACCTGGGTTTGACAT
GGACTGGGAGTGCTCAGAGATGGGTATGCCTCCTTGTGGGGCTGGTTCACAGGTGG
TGCATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGC
GCAACCCTCGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCC
GGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCC
AGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCCGGTACAAAGAGTTGCGAGCCTGTGAGGGTG
AGCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCCCAT
G

>022_acnes
GGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTT
GGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTG
GGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGT
GGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCC

ACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATAT
TGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTC
GGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGA
AGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGT
CCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAAT
CTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGG
GAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCA
GTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGA
GCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGT
GGGGTCCATTCCACGGGTTCCGCGTCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGG
GAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGG
CGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATG
GATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTG
CATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGC
AACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGG
GGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAG
GGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAG
CGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCA

>023_acnes
TGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTT
TGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGT
GGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGG
TGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGC
CACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATA
TTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTC
GGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGA
AGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGT
CCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAAT
CTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGG
GAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCA
GTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGA
GCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGT
GGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGG
GAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGG
CGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATG
GATCGGGAGCGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTG
CATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGC
AACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGG
GGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAG
GGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAG
CGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATG

>024_acnes
TTTGTGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTG
ACTTTGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCA
TGGTGGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTG
TTGGTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGAC

CGGCCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGG
AATATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGG
CCTTCGGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGT
AAAGAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAG
CGTTGTCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAG
TGTAATCTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAG
GTAGGGGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGA
ACACCAGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCG
TGGGGAGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACT
AGGTGTGGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCG
CCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCAC
AAGCGGCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTT
GACATGGATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAG
GTGGTGCATGCCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAAC
GAGCGCAACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGAC
CGCCGGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCCTCATGCCCCTTAT
GTCCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAG
GGTGAGCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACC
TCATG

>025_acnes
TGTGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGAC
TTTGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATG
GTGGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTT
GGTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCG
GCCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAA
TATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCT
TCGGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAA
GAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTT
GTCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTA
ATCTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAG
GGGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACAC
CAGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGG
GAGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGT
GTGGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGG
GGAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCG
GCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACAT
GGATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGT
GCATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCG
CAACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCG
GGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCA
GGGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGA
GCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATG
A

>026_acnes
TGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTT
TGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGT

GGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGG
TGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGC
CACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATA
TTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTC
GGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGA
AGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGT
CCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAAT
CTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGG
GAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCA
GTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGA
GCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGT
GGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGG
GAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGG
CGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATG
GATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTG
CATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGC
AACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGG
GGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAG
GGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAG
CGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGA

>027_acnes
TGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTT
TGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGT
GGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGG
TGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGC
CACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATA
TTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTC
GGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGA
AGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGT
CCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAAT
CTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGG
GAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCA
GTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGA
GCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGT
GGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGG
GAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGG
CGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATG
GATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTG
CATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGC
AACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGG
GGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAG
GGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAG
CGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCAT

>028A_acnes
TGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTT
TGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGT

GGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGG
TGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGC
CACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATA
TTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTC
GGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGA
AGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGT
CCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAAT
CTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGG
GAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCA
GTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGA
GCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGT
GGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGG
GAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGG
CGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATG
GATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTG
CATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGC
AACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGG
GGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAG
GGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAG
CGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGA

>028B_avidum
TGGGGGTACTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACT
TCGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAATCCTTGCTGCATGG
TGGGGGTTGGAAAGCTTCGGCGGTTTTGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTG
GTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGCGACCG
GCCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAA
TATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCT
TCGGGTTGTAAACCGCTTTCAGCAGGGGCGAAGCTTGTGGTGACGGTACCTGCAGA
AGAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCG
TTGTCCGGATTTATTGGGCGTAAAGAGCTCGTAGGTGGTTGATTGCGTCGGAAGTG
AAAACTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGT
AGGGGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAAC
ACCAGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGACCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTG
GGGAGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAG
GTGTGGGGTCCATTCCACGGATTCCGTGCCGTAGCTAACGCATTAAGTACCCCGCCT
GGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAG
CGGCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGAAGAACCTTACCTGGGTTTGAC
ATGGACTGGGAGTGCTCAGAGATGGGTATGCCTCCTTGTGGGGCTGGTTCACAGGT
GGTGCATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGA
GCGCAACCCTCGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCG
CCGGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGT
CCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCCGGTACAAAGAGTTGCGAGCCTGTGAGGG
TGAGCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCCC
ATGA

>029_avidum

GGGGTACTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTC
GGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAATCCTTGCTGCATGGTG
GGGGTTGGAAAGCTTCGGCGGTTTTGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGT
GGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGCGACCGGC
CACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATA
TTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTC
GGGTTGTAAACCGCTTTCAGCAGGGGCGAAGCTTGTGGTGACGGTACCTGCAGAAG
AAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTG
TCCGGATTTATTGGGCGTAAAGAGCTCGTAGGTGGTTGATTGCGTCGGAAGTGAAA
ACTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGG
GGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACC
AGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGACCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGG
AGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTG
TGGGGTCCATTCCACGGATTCCGTGCCGTAGCTAACGCATTAAGTACCCCGCCTGG
GGAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCG
GCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGAAGAACCTTACCTGGGTTTGACAT
GGACTGGGAGTGCTCAGAGATGGGTATGCCTCCTTGTGGGGCTGGTTCACAGGTGG
TGCATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGC
GCAACCCTCGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCC
GGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCC
AGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCCGGTACAAAGAGTTGCGAGCCTGTGAGGGTG
AGCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCCC

>030_acnes
GCTTTTGTGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCC
TTGACTTTGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCT
GCATGGTGGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGC
TTGTTGGTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGT
GACCGGCCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTG
GGGAATATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGA
CGGCCTTCGGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATG
GGTAAAGAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGC
GAGCGTTGTCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGG
AAGTGTAATCTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGG
AAGGTAGGGGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGA
GGAACACCAGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAA
GCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGT
ACTAGGTGTGGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCC
CGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGC
ACAAGCGGCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGT
TTGACATGGATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCAC
AGGTGGTGCATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCA
ACGAGCGCAACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAG
ACCGCCGGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTT
ATGTCCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTG
AGGGTGAGCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGA
CCTCATGAAGT

>031_acnes
GGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTT
GGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTG
GGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGT
GGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCC
ACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATAT
TGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTC
GGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGA
AGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGT
CCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAAT
CTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGG
GAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCA
GTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGA
GCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGT
GGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGG
GAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGG
CGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATG
GATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTG
CATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGC
AACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGG
GGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAG
GGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAG
CGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGA

>032_acnes
GTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGG
ATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGG
GTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGG
GTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACA
TTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGC
ACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCGGG
TTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAAGC
ACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCCG
GATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATCTT
GGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGGAG
AATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAGTG
GCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCG
AACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTTGTGG
GGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGGG
AGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGC
GGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGG
ATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGC
ATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCA
ACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGG
GTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGG
GCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGC
GAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGAA
GTCGGA

>033_acnes
CTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGC
CCTTGACTTTGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTG
CTGCATGGTGGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCA
GCTTGTTGGTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGG
GTGACCGGCCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAG
TGGGGAATATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGAT
GACGGCCTTCGGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAA
TGGGTAAAGAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGT
GCGAGCGTTGTCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTC
GGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGA
GGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAG
GAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGA
AAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTG
GGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGT
ACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCC
CCGCACAAGCGGCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCT
GGGTTTGACATGGATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGT
TCACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCC
GCAACGAGCGCAACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTG
GAGACCGCCGGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCC
CCTTATGTCCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCC
TGTGAGGGTGAGCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAAC
TCGACCTCATGAAGTCGGA

>034_acnes
TGTGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGAC
TTTGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATG
GTGGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTT
GGTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCG
GCCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAA
TATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCT
TCGGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAA
GAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTT
GTCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTA
ATCTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAG
GGGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACAC
CAGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGG
GAGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGT
GTGGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGG
GGAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCG
GCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACAT
GGATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGT
GCATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCG
CAACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCG
GGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCA

GGGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGA
GCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCAT

>035_acnes
GGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTG
GGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGG
GGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTG
GGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCA
CATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATT
GCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCG
GGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAA
GCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTC
CGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATC
TTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGG
AGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCA
GTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGA
GCGAACAGGCTTAGATACCCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGGT
GTGTGGGGTCCATTTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCC
CTGGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCAC
AAGCGGCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTT
GACATGGATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAG
GTGGTGCATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAAC
GAGCGCAACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGAC
CGCCGGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTAT
GTCCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAG
GGTGAGCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACC
TCAT

>036_acnes
TCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAA
CTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTTG
GAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAG
TGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGG
GACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAA
TGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTTGTA
AACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCG
GCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATT
TATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGG
CTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATG
GAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAGTGGCGA
AGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACA
GGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTGGGGTCC
ATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGGAGTACG
GCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGCGGAGCA
TGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGGATCGGG
AGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGCATGGCT
GTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTT
GTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGGGTCAAC

TCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGGGCTTCA
CGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGCGAATCT
CGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGA

>037_acnes
TGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTT
TGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGT
GGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGG
TGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGC
CACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATA
TTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTC
GGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGA
AGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGT
CCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAAT
CTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGG
GAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCA
GTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGA
GCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGT
GGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGG
GAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGG
CGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATG
GATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTG
CATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGC
AACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGG
GGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAG
GGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAG
CGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATG

>038_freudenreichii
GGGTGACGAGCGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAAACTGCCTGATGGAGGGG
GATAACTACTGGAAACGGTAGCTAATACCGCATAATGTCGCAAGACCAAAGTGGG
GGACCTTCGGGCCTCATGCCATCAGATGTGCCCAGATGGGATTAGCTAGTAGGTGG
GGTAACGGCTCACCTAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAGCCAC
ACTGGAACTGAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTG
CACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCCATGCCGCGTGTGTGAAGAAGGCCTTCGGG
TTGTAAAGCACTTTCAGCGGGGAGGAAGGCGGTGAGGTTAATAACCTTGTCGATTG
ACGTTACCCGCAGAAGAAGCACCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACG
GAGGGTGCAAGCGTTAATCGGAATTACTGGGCGTAAAGCGCACGCAGGCGGTCTGT
CAAGTCGGATGTGAAATCCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATTCGAAACTGGCAG
GCTAGAGTCTTGTAGAGGGGGGTAGAATTCCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGA
GATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGGCGGCCCCCTGGACAAAGACTGACGCTCA
GGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTA
AACGATGTCGATTTGGAGGTTGTGCCCTTGAGGCGTGGCTTCCGGAGCTAACGCGT
TAAATCGACCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGTTAAAACTCAAATGAATTGACG
GGGGCCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGATGCAACGCGAAGAACCT
TACCTGGTCTTGACATCCACAGAACTTTCCAGAGATGGTTTGGTGCCTTCGGGAACT
GTGAGACAGGTGCTGCATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTTGTGAAATGTTGGGTTAAG
TCCCGCAACGAGCGCAACCCTTATCCTTTGTTGCCAGCGGTTAGGCCGGGAACTCA

AAGGAGACTGCCAGTGATAAACTGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCAT
GGCCCTTACGACCAGGGCTACACACGTGCTACAATGGCATATACAAAGAGAAGCG
ACCTCGCGAGAGCAAGCGGACCTCATAAAGTATGTCGTAGTCCGGATTGGAGTCTG
CAACTCGACTCCA

>039_acnes
GTGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACT
TTGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGG
TGGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTG
GTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGG
CCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAAT
ATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTT
CGGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAG
AAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTG
TCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAA
TCTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGGTTGACTTGAGGAAGGTAG
GGGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACAC
CAGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGG
GAGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGT
GTGGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGG
GGAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCG
GCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACAT
GGATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGT
GCATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCG
CAACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCG
GGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCA
GGGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGA
GCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTC

>040_acnes
GGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTT
GGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTG
GGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGT
GGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCC
ACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATAT
TGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTC
GGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGA
AGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGT
CGGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAAT
CTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGG
GAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCA
GTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGA
GCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGT
GGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGG
GAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGG
CGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATG
GATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTG
CATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGC

AACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGG
GGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAG
GGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAG
CGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGA
A

>041_acnes
TGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTT
TGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGT
GGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGG
TGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGC
CACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATA
TTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTC
GGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGA
AGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGT
CCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAAT
CTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGG
GAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCA
GTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGA
GCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGT
GGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGG
GAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGG
CGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATG
GATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTG
CATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGC
AACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGG
GGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAG
GGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAG
CGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGA
A

>042_acnes
GGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTT
GGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTG
GGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGT
GGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCC
ACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATAT
TGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTC
GGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGA
AGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGT
CCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAAT
CTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGG
GAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCA
GTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGA
GCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGT
GGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGG
GAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGG
CGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATG

GATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTG
CATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGC
AACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGG
GGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAG
GGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAG
CGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCAT

>043_acnes
TGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTT
TGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGT
GGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGG
TGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGC
CACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATA
TTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTC
GGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGA
AGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGT
CCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAAT
CTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGG
GAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCA
GTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGA
GCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGT
GGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGG
GAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGG
CGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATG
GATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTG
CATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGC
AACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGG
GGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAG
GGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAG
CGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATG

>044_acnes
TGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTT
TGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGT
GGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGG
TGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGC
CACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATA
TTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTC
GGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGA
AGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGT
CCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAAT
CTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGG
GAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCA
GTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGA
GCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGT
GGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGG
GAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGG
CGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATG

GATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTG
CATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGC
AACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGG
GGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAG
GGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAG
CGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATG

>047_acnes
GGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTG
GGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGG
GGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTG
GGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCA
CATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATT
GCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCG
GGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAA
GCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTC
CGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATC
TTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGG
AGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAG
TGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAG
CGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTG
GGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGG
AGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGC
GGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGG
ATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGC
ATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCA
ACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGG
GTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGG
GCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGC
GAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATG

>048_acnes
GTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGG
ATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGG
GTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGG
GTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACA
TTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGC
ACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCGGG
TTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAAGC
ACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCCG
GATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATCTT
GGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGGAG
AATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAGTG
GCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCG
AACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTGGG
GTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGGAGT
ACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGCGGA
GCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGGATC

GGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGCATG
GCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACC
CTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGGGTC
AACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGGGCT
TCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGCGA
ATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATG

>049_acnes
TGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTT
TGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGT
GGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGG
TGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGC
CACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATA
TTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTC
GGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGA
AGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGT
CCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAAT
CTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGG
GAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCA
GTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGA
GCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGT
GGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGG
GAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGG
CGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATG
GATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTG
CATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGC
AACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGG
GGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAG
GGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAG
CGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCA

>050_acnes
GGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTG
GGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGG
GGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTG
GGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCA
CATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATT
GCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCG
GGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAA
GCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTC
CGGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAAT
CTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGG
GAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCA
GTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGA
GCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGT
GGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGG
GAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGG
CGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATG

GATCGGGAGCGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTG
CATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGC
AACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGG
GGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAG
GGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAG
CGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCA

>051_acnes
GGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTG
GGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGG
GGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTG
GGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCA
CATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATT
GCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCG
GGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAA
GCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTC
CGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATC
TTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGG
AGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAG
TGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAG
CGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTG
GGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGG
AGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGC
GGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGG
ATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGC
ATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCA
ACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGG
GTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGG
GCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGC
GAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATG

>053_acnes
GTGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACT
TTGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGG
TGGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTG
GTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGG
CCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAAT
ATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTT
CGGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAG
AAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTG
TCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAA
TCTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGG
GGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACC
AGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGG
AGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTG
TGGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGG
GAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGG
CGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATG

GATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTG
CATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGC
AACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGG
GGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAG
GGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAG
CGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCA

>054_acnes
GGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGG
GATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGG
GGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGG
GGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCAC
ATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTG
CACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCGG
GTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAAG
CACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCC
GGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATCT
TGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGGA
GAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAGT
GGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGC
GAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTGG
GGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGGA
GTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGCG
GAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGGA
TCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGCA
TGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAA
CCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGGG
TCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGGG
CTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGCG
AATCTCGGAAAGCTGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCA

>055_granulosum
GGGTACACGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCACAACTTTG
GGATAACGCTAGGAAACTGGTGCTAATACTGGATATGTGCTCCTGCTGCATGGTGG
GGGTTGGAAAGCTCCGGCGGTTGTGGATGGACTCGCGGCCTATCAGCTTGTTGGTG
GGGTAGTGGCCTACCAAGGCGGCGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCC
ACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATAT
TGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCG
GGTTGTAAACCGCTTTCAGCAGGGACGAAGCTTTTTGTGACGGTACCTGCAGAAGA
AGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGT
CCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGCGGTTGATCGCGTCGGAAGTGGAAA
CTTGATGCTTAACGTTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGG
GAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCA
GTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGACCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGA
GCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGT
GGGGTCCATTCCACGGATTCTGTGCCGTAGCTAACGCATTAAGTACCCCGCCTGGG
GAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGG
CGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGAAGAACCTTACCTGGGTTTGACATG

GATCGGGAGCTTCCAGAGATGGTTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTG
CATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGC
AACCCTCGTCCACTGTTGCCAGCAATTCGGTTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGG
GTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGG
GCTTCACGCATGCTACAATGGCCGGTACAGTGAGTTGCGACATCGTAAGGTGGAGC
GAATCTCAAAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATG

>056A_acnes
GGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGG
GATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGG
GGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGG
GGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCAC
ATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTG
CACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCGG
GTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAAG
CACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCC
GGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATCT
TGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGGA
GAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAGT
GGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGC
GAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTGG
GGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGGA
GTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGCG
GAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGGA
TCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGCA
TGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAA
CCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGGG
TCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGGG
CTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGCG
AATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTC

>056B_granulosum
GGTACACGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCACAACTTTGG
GATAACGCTAGGAAACTGGTGCTAATACTGGATATGTGCTCCTGCTGCATGGTGGG
GGTTGGAAAGCTCCGGCGGTTGTGGATGGACTCGCGGTCTATCAGCTTGTTGGTGG
GGTAGTGGCCTACCAAGGCGGCGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCA
CATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATT
GCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCG
GGTTGTAAACCGCTTTCAGCAGGGACGAAGCTTTTTGTGACGGTACCTGCAGAAGA
AGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGT
CCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGCGGTTGATCGCGTCGGAAGTGGAAA
CTTGATGCTTAACGTTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGG
GAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCA
GTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGACCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGA
GCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGT
GGGGTCCATTCCACGGATTCTGTGCCGTAGCTAACGCATTAAGTACCCCGCCTGGG
GAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGG
CGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGAAGAACCTTACCTGGGTTTGACATG

GATCGGGAGCTTCCAGAGATGGTTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTG
CATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGC
AACCCTCGTCCACTGTTGCCAGCAATTCGGTTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGG
GTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGG
GCTTCACGCATGCTACAATGGCCGGTACAGTGAGTTGCGACATCGTAAGGTGGAGC
GAATCTCAAAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGAA
GTC

>057_acnes
GGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGG
GATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGG
GGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGG
GGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCAC
ATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTG
CACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCGG
GTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAAG
CACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCC
GGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATCT
TGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGGA
GAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAGT
GGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGC
GAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTGG
GGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGGA
GTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGCG
GAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGGA
TCGGGAGCGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGCA
TGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAA
CCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGGG
TCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGGG
CTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGCG
AATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGAAG
TCGGAGTCGCTAGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGC

>059A_acnes
GGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTG
GGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGG
GGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTG
GGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCA
CATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATT
GCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCG
GGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAA
GCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTC
CGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATC
TTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGG
AGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAG
TGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAG
CGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTG
GGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGG

AGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGC
GGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGG
ATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGC
ATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCA
ACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGG
GTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGG
GCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGC
GAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGA

>059B_granulosum
GGTACACGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCACAACTTTGG
GATAACGCTAGGAAACTGGTGCTAATACTGGATATGTGCTCCTGCTGCATGGTGGG
GGTTGGAAAGCTCCGGCGGTTGTGGATGGACTCGCGGCCTATCAGCTTGTTGGTGG
GGTAGTGGCCTACCAAGGCGGCGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCA
CATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATT
GCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCG
GGTTGTAAACCGCTTTCAGCAGGGACGAAGCTTTTTGTGACGGTACCTGCAGAAGA
AGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGT
CCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGCGGTTGATCGCGTCGGAAGTGGAAA
CTTGATGCTTAACGTTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGG
GAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCA
GTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGACCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGA
GCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGTGGTACTAGGTG
TGGGGTCCATTCCACGGATTCTGTGCCGTAGCTAACGCATTAAGTACCCCGCCTGG
GGAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCG
GCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGAAGAACCTTACCTGGGTTTGACAT
GGATCGGAAGCTTCCAGAGATGGTTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGT
GCATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCG
CAACCCTCGTCCACTGTTGCCAGCAATTCGGTTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGG
GGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAG
GGCTTCACGCATGCTACAATGGCCGGTACAGTGAGTTGCGACATCGTAAGGTGGAG
CGAATCTCAAAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCA

>060A_acnes
GGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTG
GGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGG
GGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTG
GGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCA
CATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATT
GCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCG
GGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAA
GCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTC
CGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATC
TTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGG
AGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAG
TGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAG
CGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTG
GGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGG

AGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGC
GGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGG
ATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGC
ATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCA
ACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGG
GTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGG
GCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGC
GAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGAA
G

>060B_avidum
CGGGGGTACTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACT
TCGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAATCCTTGCTGCATGG
TGGGGGTTGGAAAGCTTCGGCGGTTTTGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTG
GTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGCGACCG
GCCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAA
TATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCT
TCGGGTTGTAAACCGCTTTCAGCAGGGGCGAAGCTTGTGGTGACGGTACCTGCAGA
AGAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCG
TTGTCCGGATTTATTGGGCGTAAAGAGCTCGTAGGTGGTTGATTGCGTCGGAAGTG
AAAACTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGT
AGGGGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAAC
ACCAGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGACCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTG
GGGAGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAG
GTGTGGGGTCCATTCCACGGATTCCGTGCCGTAGCTAACGCATTAAGTACCCCGCCT
GGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAG
CGGCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGAAGAACCTTACCTGGGTTTGAC
ATGGACTGGGAGTGCTCAGAGATGGGTATGCCTCCTTGTGGGGCTGGTTCACAGGT
GGTGCATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGA
GCGCAACCCTCGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCG
CCGGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGT
CCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCCGGTACAAAGAGTTGCGAGCCTGTGAGGG
TGAGCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCCC
AT

>062A_acnes
CGGCGTGCTTACCATGCAGTCGACGGAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAGTG
GCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTCAGG
AAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTTGGAAAGTT
TCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGCTTA
CCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGA
GATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCG
GAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTTCGGGTTGTAAACCG
CTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAAC
TACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTATTGG
GCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAAC
CCTGAGCGTGCTTTTGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTC
CTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGG

TTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTA
GATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCA
CGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCA
AGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGCGGAGCATGCGGA
TTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGGATCGGGAGTGCT
CAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTC
AGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTGTTCAC
TGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGGGTCAACTCGGAG
GAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGGGCTTCACGCATG
CTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGCGAATCTCGGAA
AGCCGGTCTCAGTTCGTATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGAAGTCGGAGTCGC
TAGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCGG

>066_acnes
ATGCTTACCATGCAGTCGACGGAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAGTGGCGA
ATGGGAGTGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTCAGGAAAC
TGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTTGGAAAGTTTCGG
CGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGCTTACCAA
GGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGATAC
GGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGGAAGC
CTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTTCGGGTTGTAAACCGCTTTC
GCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAACTACG
TGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTATTGGGCGT
AAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAACCCTG
AGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCCTGG
TGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGTTCT
CTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAGAT
ACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCACGG
GTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGG
CTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGCGGAGCATGCGGATTA
ATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGGATCGGGAGTGCTCAG
AGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTCAGCT
CGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTGTTCACTGTTG
CCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGGGTCAACTCGGAGGAAG
GTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGGGCTTCACGCATGCTAC
AATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGCGAATCTCGGAAAGCC
GGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGAACTCGGAGTCGCTAGT
AATCGCAGATCAGCAACGCTGCGG

>069_granulosum
GCATGCTTACACATGCAGTCGTACGGTAAGGCCCTTTCGGGGGTACACGAGTGGCG
AACGGGTGAGTCACACGTGAGTAACCTGCCCACAACTTTGGGATAACGCTAGGAAA
CTGGTGCTAATACTGGATATGTGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTTGGAAAGCTCCG
GCGGTTGTGGATGGACTCGCGGCCTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGCCTACCA
AGGCGGCGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGAT
ACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAA
GCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTTGTAAACCGCTTT
CAGCAGGGACGAAGCTTTTTGTGACGGTACCTGCAGAAGAAGCACCGGCTAACTAC

GTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTATTGGGCG
TAAAGGGCTCGTAGGCGGTTGATCGCGTCGGAAGTGGAAACTTGATGCTTAACGTT
GAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCCTG
GTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGTTC
TCTGGACCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAGAT
ACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCACGG
ATTCTGTGCCGTAGCTAACGCATTAAGTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGG
CTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGCGGAGCATGCGGATTA
ATTCGATGCAACGCGAAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGGATCGGGAGCTTCCAG
AGATGGTTGTGCCTCTTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTCAGC
TCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTCGTCCACTGTT
GCCAGCAATTCGGTTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGGGTCAACTCGGAGGAAG
GTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGGGCTTCACGCATGCTAC
AATGGCCGGTACAGTGAGTTGCGACATCGTAAGGTGGAGCGAATCTCAAAAAGCC
GGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGAAGTCGGAGTCGCTAGT
AATCGCAGATCAGCAACGCTGCG

>071_acnes
ATGCTTACACATGCAGTCGAACGGAAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAGTGG
CGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTCAGGA
AACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTTGGAAAGTTT
CGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGCTTAC
CAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAG
ATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGG
AAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTTGTAAACCGCT
TTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAACTA
CGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTATTGGGC
GTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAACCC
TGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCCT
GGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGTT
CTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAGA
TACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCACG
GGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAG
GCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGCGGAGCATGCGGATT
AATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGGATCGGGAGTGCTCA
GAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTCAG
CTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTGTTCACTGT
TGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGGGTCAACTCGGAGGA
AGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGGGCTTCACGCATGCT
ACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGCGAATCTCGGAAAG
CCGGTCTCAGTTCGGTTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGAAGTCGGAGTCGCTAG
TAATCGCAGATCAGCAACGCTGCGAA

>074_acnes
TGCTTACACATGCAGTCGAACGGAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAGTGGCG
AACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTCAGGAAA
CTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTTGGAAAGTTTCG
GCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGCTTACCA

AGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGAT
ACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGGAA
GCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTTGTAAACCGCTTT
CGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAACTAC
GTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTATTGGGCG
TAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAACCCT
GAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCCTG
GTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGTTC
TCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAGAT
ACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCACGG
GTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGG
CTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGCGGAGCATGCGGATTA
TTTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGGATCGGGAGTGCTCAG
AGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTCAGCT
CGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTGTTCACTGTTG
CCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGGGTCAACTCGGAGGAAG
GTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGGGCTTCACGCATGCTAC
AATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGCGAATCTCGGAAAGCC
GGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGAAGTCGGAGTCGCTAGT
AATCGCAGATCAGCAACGCTGCG

>075A_acnes
ATGCTTACACATGCAAGTCGAACGGAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAGTGG
CGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTCAGGA
AACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTTGGAAAGTTT
CGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGCTTAC
CAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAG
ATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGG
AAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTTCGGGTTGTAAACCGC
TTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAACT
ACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTATTGGG
CGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAACC
CTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCC
TGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGT
TCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAG
ATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCAC
GGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAA
GGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGCGGAGCATGCGGAT
TAATTTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGGATCGGGAGTGCT
CAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTC
AGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTGTTCAC
TGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGGGTCAACTCGGAG
GAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGGGCTTCACGCATG
CTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGCGAATCTCGGAA
AGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGAAGTCGGAGTCGC
TAGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCGGAA

>075B_granulosum

CGTGCTTACACATGCAAGTCGTACGGTAAGGCCCTTTCGGGGGTACACGAGTGGCG
AACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCACAACTTTGGGATAACGCTAGGAA
ACTGGTGCTAATACTGGATATGTGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTTGGAAAGCTCC
GGCGGTTGTGGATGGACTCGCGGCCTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGCCTACC
AAGGCGGCGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGA
TACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCA
AGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTTGTAAACCGCTT
TCAGCAGGGACGAAGCTTTTTGTGACGGTACCTGCAGAAGAAGCACCGGCTAACTA
CGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTATTGGGC
GTAAAGGGCTCGTAGGCGGTTGATCGCGTCGGAAGTGGAAACTTGATGCTTAACGT
TGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCCT
GGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGTT
CTCTGGACCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAGA
TACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCACG
GATTCTGTGCCGTAGCTAACGCATTAAGTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAG
GCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGCGGAGCATGCGGATT
AATTCGATGCAACGCGAAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGGATCGGAAGCTTCCA
GAGATGGTTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTCAGC
TCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTCGTCCACTGTT
GCCAGCAATTCGGTTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGGGTCAACTCGGAGGAAG
GTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGGGCTTCACGCATGCTAC
AATGGCCGGTACAGTGAGTTGCGACATCGTAAGGTGGAGCGAATCTCAAAAAGCC
GGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGAAGTCGGAGTCGCTAGT
AATCGCAGATCAGCAACGCTGCGG

>076_acnes
TGCTTACATGCAGTCGAACGGAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAGTGGCGAA
CGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTCAGGAAACT
GGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTTGGAAAGTTTCGGC
GGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGCTTACCAAG
GCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGATACG
GCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGGAAGCC
TGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTTGTAAACCGCTTTCGC
CTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAACTACGTG
CCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTATTGGGCGTAA
AGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAACCCTGAG
CGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCCTGGTG
GAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGTTCTCT
GGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAGATAC
CCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCACGGGT
TCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCT
AAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGCGGAGCATGCGGATTAAT
TCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGGATCGGGAGTGCTCAGAG
ATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTCAGCTCG
TGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTGTTCACTGTTGCC
AGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGGGTCAACTCGGAGGAAGGT
GGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGGGCTTCACGCATGCTACAA
TGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGCGAATCTCGGAAAGCCGG

TCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGAAGTCGGAGTCGCTAGTAA
TCGCAGATCAGCAACGCTGCGA

>080_acnes
GGCATGCTTACCATGCAAGTCGAACGGAAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAG
TGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTCA
GGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTTGGAAA
GTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGC
TTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACT
GAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGG
CGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTTGTAAACC
GCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAA
CTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTATTG
GGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAA
CCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATT
CCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCG
GTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTT
AGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCC
ACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGC
AAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGCGGAGCATGCGG
ATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGGATCGGGAGCGC
TCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTC
AGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTGTTCAC
TGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGGGTCAACTCGGAG
GAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGGGCTTCACGCATG
CTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGCGAATCTCGGAA
AGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGAAGTCGGAGTCGC
TAGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCGTAT

>081_acnes
ATGCTTACCATGCAGTCGAACGGAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAGTGGCG
AACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTCAGGAAA
CTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTTGGAAAGTTTCG
GCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGCTTACCA
AGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGAT
ACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGGAA
GCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTTGTAAACCGCTTT
CGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAACTAC
GTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTATTGGGCG
TAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAACCCT
GAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCCTG
GTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGTTC
TCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAGAT
ACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCACGG
GTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGG
CTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGCGGAGCATGCGGATTA
ATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGGATCGGGAGTGCTCAG
AGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTCAGCT

CGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTGTTCACTGTTG
CCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGGGTCAACTCGGAGGAAG
GTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGGGCTTCACGCATGCTAC
AATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGCGAATCTCGGAAAGCC
GGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGAAGTCGGAGTCGCTAGT
AATCGCAGATCAGCAACGCTGCGGA

>082_acnes
CGCGTGCTTACCATGCAGTCGAACGGAAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAGT
GGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTCAG
GAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTTGGAAAGT
TTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGCTT
ACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTG
AGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGC
GGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTTGTAAACCG
CTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAAC
TACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTATTGG
GCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAAC
CCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTC
CTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGG
TTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTA
GATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCA
CGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCA
AGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGCGGAGCATGCGGA
TTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGGATCGGGAGTGCT
CAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTC
AGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTGTTCAC
TGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGGGTCAACTCGGAG
GAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGGGCTTCACGCATG
CTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGCGAATCTCGGAA
AGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGAAGTCGGAGTCGC
TAGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCGT

>083_acnes
TGCTTACACATGCAGTCGAACGGAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAGTGGCG
AACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTCAGGAAA
CTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTTGGAAAGTTTCG
GCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGCTTACCA
AGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGAT
ACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGGAA
GCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTTGTAAACCGCTTT
CGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAACTAC
GTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTATTGGGCG
TAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAACCCT
GAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCCTG
GTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGTTC
TCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAGAT
ACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCACGG

GTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGG
CTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGCGGAGCATGCGGATTA
ATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGGATCGGGAGTGCTCAG
AGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTCAGCT
CGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTGTTCACTGTTG
CCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGGGTCAACTCGGAGGAAG
GTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGGGCTTCACGCATGCTAC
AATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGCGAATCTCGGAAAGCC
GGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGAAGTCGGAGTCGCTAGT
AATCGCAGATCAGCAACGCTGCGGA

>087_acnes
CATGCAGTCGAACGGAAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGT
GAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGC
TAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTG
GGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTT
GACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGATACGGCCC
AGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGGATATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGAT
GCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGT
GACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAG
CAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGG
CTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTG
CTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGC
GGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGC
CTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAGATACCCTGG
TAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCACGGGTTCCGT
GCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAAAC
TCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGCGGAGCATGCGGATTAATTCGAT
GCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGGATCGGGAGTGCTCAGAGATGGG
TGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCG
TGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCA
CGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGG
ATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCT
GGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCA
GTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGAAGTCGGAGTCGCTAGTAATCGCA
GATCAGCAACGCTGC

>90_acnes
GCGTGCTTACCATGCAGTCGAACGGAAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAGTG
GCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTCAGG
AAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTTGGAAAGTT
TCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGCTTA
CCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGA
GATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCG
GAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTTGTAAACCGC
TTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAACT
ACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTATTGGG
CGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAACC

CTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCC
TGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGT
TCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAG
ATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCAC
GGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAA
GGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGCGGAGCATGCGGAT
TAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGGATCGGAAGCGCTC
AGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTCA
GCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTGTTCACT
GTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGGGTCAACTCGGAGG
AAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGGGCTTCACGCATGC
TACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGCGAATCTCGGAAA
GCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGAAGTCGGAGTCGCT
AGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCGG

>092_acnes
GGGTGCTTACACATGCAAGTCGAACGGAAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAG
TGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTCA
GGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTTGGAAA
GTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGC
TTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACT
GAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGG
CGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTTGTAAACC
GCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAA
CTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTATTG
GGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAA
CCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATT
CCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCG
GTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTT
AGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCC
ACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGC
AAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGCGGAGCATGCGG
ATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGGATCGGGAGTGC
TCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTC
AGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTGTTCAC
TGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGGGTCAACTCGGAG
GAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGGGCTTCACGCATG
CTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGCGAATCTCGGAA
AGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGAAGTCGGAGTCGC
TAGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCGGAA

>093_acnes
TGCTTACACATGCAAGTCGAACGGAAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAGTGG
CGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTCAGGA
AACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTTGGAAAGTTT
CGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGCTTAC
CAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAG
ATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGG

AAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTTGTAAACCGCT
TTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAACTA
CGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTATTGGGC
GTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAACCC
TGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCCT
GGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGTT
CTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAGA
TACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCACG
GGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAG
GCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGCGGAGCATGCGGATT
AATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGGATCGGGAGTGCTCA
GAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTCAG
CTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTGTTCACTGT
TGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGGGTCAACTCGGAGGA
AGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGGGCTTCACGCATGCT
ACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGCGAATCTCGGAAAG
CCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGAAGTCGGAGTCGCTA
GTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCGG

>095_acnes
CGGCGTGCTTACCATGCAAGTCGAACGGAAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGA
GTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTC
AGGAAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTTGGAA
AGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGG
CTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGAC
TGAGATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGG
GCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTTCGGGTTGTAAA
CCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCT
AACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTAT
TGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTT
AACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGA
ATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAG
GCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGG
CTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCAT
TCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGGAGTACGGC
CGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGCGGAGCATG
CGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGGATCGGGAG
TGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGCATGGCTGTC
GTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTGTT
CACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGGGTCAACTCG
GAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGGGCTTCACGC
ATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGCGAATCTCG
GAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGAAGTCGGAGT
CGCTAGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCGGT

>097_acnes
ATGCTTACACATGCAAGTCGAACGGAAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAGTG
GCGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTCAGG

AAACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTTGGAAAGTT
TCGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGCTTA
CCAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGA
GATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCG
GAAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTTCGGGTTGTAAACCG
CTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAAC
TACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTATTGG
GCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAAC
CCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTC
CTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGG
TTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTA
GATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCA
CGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCA
AGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGCGGAGCATGCGGA
TTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGGATCGGGAGTGCT
CAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTC
AGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTGTTCAC
TGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGGGTCAACTCGGAG
GAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGGGCTTCACGCATG
CTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGCGAATCTCGGAA
AGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGAAGTCGGAGTCGC
TAGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCGG

>099_acnes
TGCTTACACATGCAAGTCGAACGGAAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAGTGG
CGAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTCAGGA
AACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTTGGAAAGTTT
CGGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGCTTAC
CAAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAG
ATACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGG
AAGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTTCGGGTTGTAAACCGC
TTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAACT
ACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTATTGGG
CGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAACC
CTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCC
TGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGT
TCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAG
ATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCAC
GGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAA
GGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGCGGAGCATGCGGAT
TAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGGATCGGGAGTGCTC
AGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTCA
GCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTGTTCACT
GTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGGGTCAACTCGGAGG
AAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGGGCTTCACGCATGC
TACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGCGAATCTCGGAAA
GCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGAAGTCGGAGTCGCT
AGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCGG

>101_acnes
TGCTTACCATGCAAGTCGAACGGAAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAGTGGC
GAACGGGTGAGTAACACGTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTCAGGAA
ACTGGGGCTAATACCGGATAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTTGGAAAGTTTC
GGCGGTTGGGGATGGACTCGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGCTTACC
AAGGCTTTGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGA
TACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGGA
AGCCTGATGCAGCAACGCCGCGTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTTGTAAACCGCTT
TCGCCTGTGACGAAGCGTGAGTGACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAACTA
CGTGCCAGCAGCCGCGGTGATACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTATTGGGC
GTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGATCGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAACCC
TGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGACTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCCT
GGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGTT
CTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAGA
TACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACGGTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCACG
GGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAAGTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAG
GCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAGCGGCGGAGCATGCGGATT
AATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACCTGGGTTTGACATGGATCGGGAGTGCTCA
GAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGTTCCACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTCA
GCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTGTTCACT
GTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGGAGACCGCCGGGGTCAACTCGGAGG
AAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGTCCAGGGCTTCACGCATGC
TACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGTGAGGGTGAGCGAATCTCGGAAA
GCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCGACCTCATGAAGTCGGAGTCGCT
AGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCGGA

>103_acnes
GGTGCTATAATGCAGTCGAGCGAACAGGTAAGGAGCTTGCGCCTTGGACGTTAGCG
GCGGACGGGGGAGTAACACGTGGGTAACGTACCTATAAGACTGGGACAGCTTCGG
GAAAGCGGAGCTAATACCGGATAATATGTTGAACCGCGTGGTTCAGTAGTGAAAG
ATGGTTTTGCTATCACTTATAGATGGACCCGCGCCGTATTAGCTAGTTGGTGAGGTA
ACGGCTCACCAAGGCAACGATACGTAGCCGACCTGAGAGGGTGATCGGCCACACT
GGAACTGAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTAGGGAATCTTCCGC
AATGGGCGAAAGCCTGACGGAGCAACGCCGCGTGAGTGATGAAGGTCTTAGGATC
GTAAAACTCTGTTATTAGGGAAGAACAAACGTGTAAGTAACTGTGCACGTCTTGAC
GGTACGTAATCAGAAAGCCACGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTA
GGTGGCAAGCGTTATCCGGAATTATTGGGCGTAAAGCGCGCGTAGGCGGTTTTTTA
AGTCTGATGTGAAAGCCCACGGCTCAACCGTGGAGGGTCATTGGAAACTGGAAAA
CTTGAGTGCAGAAGAGGAAAGTGGAATTCCATGTGTAGCGGTGAAATGCGCAGAG
ATATGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGACTTTCTGGTCTGTAACTGACGCTGATG
TGCGAAAGCGTGGGGATCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAAC
GATGAGTGCTAAGTGTTAGGGGGTTTCCGCCCCTTAGTGCTGCAGCTAACGCATTA
AGCACTCCGCCTGGGGAGTACGACCGCAAGGTTGAAACTCAAAGGAATTGACTGG
GACCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTACTTCGAAGCAACGCGAAAAGCCTTA
CCAATCTTGACATCCTTTGACCGCTCTAGAGATAGAGTCTTCCCCTTCGGGGGACAA
AGTGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGT
CCCGCAACGAGCGCAGCCCTTAAGCTTAGTTGCCATCATTTAGTTGGGCACTATAA

GTTGACTGCCGGTGACAAACCGGAGGAAGGTGGGGAGGACGTCAAATCATCATGC
CCCTTATGAGTTGGGGTACACACGTGGTGCAATGGACAATACAAAGGGCAGGGAA
ACCGGGAGGTCAAGCAAATGCCATAAAGTTGTTGTCAGTTCGTATTGTAGTCTGCA
ACTGGGCTGCAGAAGCTGGAATCGGTAGTAATCGTAGATCAGCATGCTGCGG

Παράρτημα 2

Στο Παράρτημα 2 παρατίθενται οι συνενωμένες νουκλεοτιδικές αλληλουχίες (concatenated sequences) των τμημάτων των γονιδίων που χρησιμοποιήθηκαν για την τυποποίηση MLST των στελεχών (συνολικά 4.253 βάσεις για κάθε στέλεχος).

Για κάθε στέλεχος αναγράφεται ο κωδικός στελέχους, ο τύπος MLST, ο τύπος κλωνικότητας και ο γενεαλογικός τύπος, χρησιμοποιώντας την μορφή

"*>κωδικός_STtype_CCtype_lineagetype*" (μορφή fasta).

Η πρώτη νουκλεοτιδική αλληλουχία αφορά στο πρότυπο στέλεχος ATCC6919 που χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο ποιότητας.

>ATCC6919_ST1_CC1_IA1
GGGCTATCAGTGACGATGCCTCACAAGGCCGATCTCGTCGAGTTGGGGGAGACCGA
CGCGACGGTTGACATGTTGGGAGCGGCGAATACCTGGGTTTGTCGTGACGGCACGA
CCATCGTCCGCAATACCGACGTCACGGGGGGCAGAGGCTGCGCTTCGTGCCAGGGGA
GTGACTGATGTCGAGAAGGTTGTCATGCTGGGGGCGGGCGCAACAGCCCGGTCTGT
TCTTGCGGCTGCCATTGGGATGGGAGCGGGCGAAGCCGTCGTGATGTCGCGCTCGC
GCGAACGGTCCACGAAGATCCTTAAACTTGCTGATGGCCTCGGCATTCGTGTTGCCT
GGTTGCCTTTCGAATCGGAGCCTCCGCGGTGCAACCTCATAGTCTCGACGGTTCCAG
CCGGTTCCTTGATAAGGCGTGCTGAAGATCTAAGGGTCACGTCTGGAATGTGACAG
GTGACGTTCTTAACGCCGATCCCTCCACAATCGAGGTGACTGAGCGTTGGCCGATC
CACCGGGATCCCCCGGCCTTCGATGACCTTGAGCCCGAGACCGAGATGCTGGAGAC
CGGTATTAAGGTCCTTGACTTGCTGACTCCTTACGTCAAGGGCGGCAAGATTGGCCT
CTTTGGCGGCGCTGGTGTGGGTAAGACGGTGCTCATTCAGGAGATGATTTACCGTA
TCGCCCACAACTTCGGCGGTACCTCGGTTTTCGCCGGTGTCGGTGAACGTACCCGTG
AGGGTAACGACCTCATCAACGAGATGGACGAGGCCGGTGTGCTCAAGGACACCGC
TCTGGTATTCGGCCAGATGGACGAGCCCCCGGGCACGCGTTTGCGCATCGCTTTGA
CCGGTTTGACGATGGCTGAGTACTTCCGCGATGTTTTCCAGGTCGGTGACTACCCGT
CCGCCGCGCCCCACTGAACGCGATGGGATCGATTACGACTTCATCACCCCTGAGCA
GTTCGACAAGCTCGTTGACGGCGAGGGTCTCCTTGAGTGGGCAACCGTCCATAACA
GCCACCGGTACGGCACACCGCGCGGTCCTGTTGAACGGGCAGTTGCTGACAATCGC
ACGGTCGTGCTGGAAATCGATCTGCAGGGAGCTCGCCAAGTTCGCGAAACCTATCC
TCAGGCGACCCAGATCTTCCTCGCGCCACCCTCATGGGAGGAGCTAGTCCACCGTC
TGATCGGTCGCGGCACGGAAACACCAGAGCAACAGAAGCAGCGTCTGGAGACTGC
AAAGGTTGAGCTGGCCAACGCGGATGAATTTGACGCCGTTGTGCGTTTGAAGACGT
TGAGCGCAGGCTCGTTGGCGTGCAGTGGCACCCCGAAGTGCACCACACGGAGTCCG
GACAGACGGTGCTCGAGCACTTCCTTTTCGACATTGCCGGATGCCGTCCTGACTGG
AATGCTAGCTCGATCGTCGGCGACCAGATCGCGCAGATTCGTGGTCAGGTTGGTGA
CCGGCGCGTCATCTGCGGACTGTCGGGCGGCGTCGATTCTGCTGTTGCTGCGGCTTT
GGTGCAGCGCGCTGTGGGCGACCAGCTCACCTGCGTTTTCGTCGATCACGGACTGC
TGCGTCAAGGGGAGGCTGAGCAAGTCAAGAATGACTTCGTCGCCGCCACGGGCGCT
GATTTGGTGGTGGCTGATGAGTCGCAGCGCTTCCTGGATGCCCTCGCCGGGGTCAC
CGATCCTGAGACCAAGCGCAAGATCATTGGACGCGAGTTCATTCGGACCTTTGAGG
ATGTTGCCAAGCGTCTCAACGCTGACCAGCGTCAAGGATGTCCGTCAATCCCGAGT
CGGCGACACTGTCACCAATGCCTCCAAGCCCTCTGAGAAAGATCTTGGCGGCTATC
AGCACCCCAAACCAATGGTGTATTCGGGACTCTTCCCGATTGATGCCAAGGATTTC
CCTGACTTGCGTGATGCTCTCGACAAGTTGCAGCTCAACGACGCTGCCCTGGTCTAC

GAGCCTGAAACCTCGACGGCCCTGGGCTTTGGCTTTCGGGTCGGGTTCCTCGGGCT
GCTGCACATGGAGATCGTGCGCGAGCGTCTAGAGCGCGAGTTCGACCTTGACCTCA
TCTCCACAGCTCCCTCAGTGGTTCACCACGTCCTCATGGAAGACGGATCGACTGTCG
CCGTGACAAACCCGTCGGAGTACCCGACTAGCGGGCGGATCGCTGAGGTGCGTGA
ACCCATCGTTGACGCCACCATTCTCAGTCCTGCACAAGCACCACAACACCTACGTTC
AGGGTGCCAACACCGCCCTGGAGAAGCTGGCCGAGGCCCGCGAGAAGGGCGACTT
CGGAACCATCAACAAACTCGAGAAGGACCTGGCCTTTAACCTCGGCGGCCACATCA
ACCACTCCGTGTTCTGGAAGAACATGTCCCCTCATGGGGGCGGTCGTCCGGAGGGC
AACGAACTCGCCGCTGCGATTGACGAGTTCTTCGGTTCCTTTGACAGCTTCAAAAA
GCAGTTTGAGGAAACCGCTAAGGGCGTTCAAGGCTCCGGTTGGGGCATGCTCGTGT
GGGACGTGATGGGTCAGCGCCTCAACACCATGCAGCTGTTTGACCACCAGGGCAAT
CTGCCGTCAACCCAGATCCCGATCGTCCAGCTCGACATGTGGGAACACGCCTATTA
CCTGCAGTACCAGAACGTCAAGGCCGACTACGTCATCACCGACCCGTACGTTCCAG
CAAGAAGAAGTGCTCAACGTTTCCATCCTGCCCGGGCAACGGGCTATCGCACTCGT
CACGCATACGCCAACCCAGATCTACCGCTGCTGCCATGACACCCGCGATGGCCTGC
AAGCGCAGGGCCGGGTCCGTGACAACGCCATGGGCTCCCAAAGCCTTGCGACCAA
CCTCAAATTGAGGCTTCACCAGCAGCAGCATGAGGCCGTCTGGGCTGACAACAGCT
GACATGGGTTCAAGGATCATCGTCAAGGAGATAAAAGAGACATCTCCGACCACGA
GGTCCACCGGCTCAACAACGCCGTCAACCGCCAGGTCTGCAGGCTGAAGATCACGC
AAGTTCAAGCCTTCATGAACAATGACACGGGGATCATTCCGCAGCACCGGAGACAT
CTGGTCATGACCAACATCGACGGCATGCACAAGTTTGGCTCCCCGTGACAGCACAA
CTTGGGTGAACCCGCCGGTGGACGCACCAGCATCAAGCACTCTTGACGGCACTTGG
ACGCCAAGGATATCCAAGGCACCTAGAAGTTTGTGTGCTCCGCGAGACACCCACAC
CTCTTCGTCGGCGACCAGCACGTCGGCGGTACTCACTTTCATCGCCGGTTTAGTAAC
GACGACTCTATTGACCGTCACTCTGCCTTCCCGCACTAGGCGTGTGGCAAGAGTGC
GGGAACGTGCCAGTCCGGCTTCAACAAGGGCCTGGTCAAGTCTCACAGGGACAGA
CTGCCACCTCCGAGACCTTGGTGCATCCATTCAGGCAGCCTTCTTGACATCGGGGG
AGTTGAATGCGGTCTGATAGGCCGCAAGGAGCTCGGTGCGTGCAGCCTGGATATTC
CCTACGGTCGTCTTTGGGTTCAGTCGAACGCCGACGGCCTTGGTGATCGCGTGATTG
AGCGTCTTGTACACTGCGGCGCTCTTGTGACCAAGGATGTACCGGTCACGGTTGGC
GCGCACCTGCCAGATCGTCTTACTGAAGTTGGTGCGTACGTACACAGTGGCAACGT
CATTCGGGGTGAGGTCGGGGTACTGCGAGACCTTTTCCAGGCGAGCCTTGAGGGCG
GCGCCCTCGGCGTCGAGTTCCTTGGCGGTGGACGCTGGGTTAGCGGTCAGCAGGAC
GGCCTTGGTGACTTCGAGACCGAGTTCGACGTGGGCGGGGCTGACCTTGTTTTGGA
GAGTGGTGGTAGCAGTGTGAATGGTGTCAATAGTGGTGGCGACCAACTTGATCCTC
GGCATGATCGTCGAAGGGTCGTAGAACGGGATCCCCCCATGGGCAAGGGTCTCGAT
GAGGCCACGCAGGTCGAAGGCAGCCTTGAGAAGATCTCGGATCTGGTCAGAGTAG
TCAGAACCGGGGACGGATTTCTGTACTGACTGAAGGGTCGCAATATGTGCGTTCAG
AAGCTGGATGCTATTGCGAGCGTCACTGGCCGAGAGCTCGTGGGTGCTGGTCGCCG
AGATGGTCGTCGTCGGCTCGACAGCATGAGCACTGGGAGCTGACAGCGCCGCTGGT
ACGAGCATTGCGCCGACAAGGAGGGGAGCTACAAGATGGGTCTTCTTCAT

>002_ST1_CC1_IA1
GGGCTATCAGTGACGATGCCTCACAAGGCCGATCTCGTCGAGTTGGGGGAGACCGA
CGCGACGGTTGACATGTTGGGAGCGGCGAATACCTGGGTTTGTCGTGACGGCACGA
CCATCGTCCGCAATACCGACGTCACGGGGGCAGAGGCTGCGCTTCGTGCCAGGGGA
GTGACTGATGTCGAGAAGGTTGTCATGCTGGGGGCGGGCGCAACAGCCCGGTCTGT
TCTTGCGGCTGCCATTGGGATGGGAGCGGGCGAAGCCGTCGTGATGTCGCGCTCGC

GCGAACGGTCCACGAAGATCCTTAAACTTGCTGATGGCCTCGGCATTCGTGTTGCCT
GGTTGCCTTTCGAATCGGAGCCTCCGCGGTGCAACCTCATAGTCTCGACGGTTCCAG
CCGGTTCCTTGATAAGGCGTGCTGAAGATCTAAGGGTCACGTCTGGAATGTGACAG
GTGACGTTCTTAACGCCGATCCCTCCACAATCGAGGTGACTGAGCGTTGGCCGATC
CACCGGGATCCCCCGGCCTTCGATGACCTTGAGCCCGAGACCGAGATGCTGGAGAC
CGGTATTAAGGTCCTTGACTTGCTGACTCCTTACGTCAAGGGCGGCAAGATTGGCCT
CTTTGGCGGCGCTGGTGTGGGTAAGACGGTGCTCATTCAGGAGATGATTTACCGTA
TCGCCCACAACTTCGGCGGTACCTCGGTTTTCGCCGGTGTCGGTGAACGTACCCGTG
AGGGTAACGACCTCATCAACGAGATGGACGAGGCCGGTGTGCTCAAGGACACCGC
TCTGGTATTCGGCCAGATGGACGAGCCCCCGGGCACGCGTTTGCGCATCGCTTTGA
CCGGTTTGACGATGGCTGAGTACTTCCGCGATGTTTTCCAGGTCGGTGACTACCCGT
CCGCCGCGCCCCACTGAACGCGATGGGATCGATTACGACTTCATCACCCCTGAGCA
GTTCGACAAGCTCGTTGACGGCGAGGGTCTCCTTGAGTGGGCAACCGTCCATAACA
GCCACCGGTACGGCACACCGCGCGGTCCTGTTGAACGGGCAGTTGCTGACAATCGC
ACGGTCGTGCTGGAAATCGATCTGCAGGGAGCTCGCCAAGTTCGCGAAACCTATCC
TCAGGCGACCCAGATCTTCCTCGCGCCACCCTCATGGGAGGAGCTAGTCCACCGTC
TGATCGGTCGCGGCACGGAAACACCAGAGCAACAGAAGCAGCGTCTGGAGACTGC
AAAGGTTGAGCTGGCCAACGCGGATGAATTTGACGCCGTTGTGCGTTTGAAGACGT
TGAGCGCAGGCTCGTTGGCGTGCAGTGGCACCCCGAAGTGCACCACACGGAGTCCG
GACAGACGGTGCTCGAGCACTTCCTTTTCGACATTGCCGGATGCCGTCCTGACTGG
AATGCTAGCTCGATCGTCGGCGACCAGATCGCGCAGATTCGTGGTCAGGTTGGTGA
CCGGCGCGTCATCTGCGGACTGTCGGGCGGCGTCGATTCTGCTGTTGCTGCGGCTTT
GGTGCAGCGCGCTGTGGGCGACCAGCTCACCTGCGTTTTCGTCGATCACGGACTGC
TGCGTCAAGGGGAGGCTGAGCAAGTCAAGAATGACTTCGTCGCCGCCACGGGCGCT
GATTTGGTGGTGGCTGATGAGTCGCAGCGCTTCCTGGATGCCCTCGCCGGGGTCAC
CGATCCTGAGACCAAGCGCAAGATCATTGGACGCGAGTTCATTCGGACCTTTGAGG
ATGTTGCCAAGCGTCTCAACGCTGACCAGCGTCAAGGATGTCCGTCAATCCCGAGT
CGGCGACACTGTCACCAATGCCTCCAAGCCCTCTGAGAAAGATCTTGGCGGCTATC
AGCACCCCAAACCAATGGTGTATTCGGGACTCTTCCCGATTGATGCCAAGGATTTC
CCTGACTTGCGTGATGCTCTCGACAAGTTGCAGCTCAACGACGCTGCCCTGGTCTAC
GAGCCTGAAACCTCGACGGCCCTGGGCTTTGGCTTTCGGGTCGGGTTCCTCGGGCT
GCTGCACATGGAGATCGTGCGCGAGCGTCTAGAGCGCGAGTTCGACCTTGACCTCA
TCTCCACAGCTCCCTCAGTGGTTCACCACGTCCTCATGGAAGACGGATCGACTGTCG
CCGTGACAAACCCGTCGGAGTACCCGACTAGCGGGCGGATCGCTGAGGTGCGTGA
ACCCATCGTTGACGCCACCATTCTCAGTCCTGCACAAGCACCACAACACCTACGTTC
AGGGTGCCAACACCGCCCTGGAGAAGCTGGCCGAGGCCCGCGAGAAGGGCGACTT
CGGAACCATCAACAAACTCGAGAAGGACCTGGCCTTTAACCTCGGCGGCCACATCA
ACCACTCCGTGTTCTGGAAGAACATGTCCCCTCATGGGGGCGGTCGTCCGGAGGGC
AACGAACTCGCCGCTGCGATTGACGAGTTCTTCGGTTCCTTTGACAGCTTCAAAAA
GCAGTTTGAGGAAACCGCTAAGGGCGTTCAAGGCTCCGGTTGGGGCATGCTCGTGT
GGGACGTGATGGGTCAGCGCCTCAACACCATGCAGCTGTTTGACCACCAGGGCAAT
CTGCCGTCAACCCAGATCCCGATCGTCCAGCTCGACATGTGGGAACACGCCTATTA
CCTGCAGTACCAGAACGTCAAGGCCGACTACGTCATCACCGACCCGTACGTTCCAG
CAAGAAGAAGTGCTCAACGTTTCCATCCTGCCCGGGCAACGGGCTATCGCACTCGT
CACGCATACGCCAACCCAGATCTACCGCTGCTGCCATGACACCCGCGATGGCCTGC
AAGCGCAGGGCCGGGTCCGTGACAACGCCATGGGCTCCCAAAGCCTTGCGACCAA
CCTCAAATTGAGGCTTCACCAGCAGCAGCATGAGGCCGTCTGGGCTGACAACAGCT
GACATGGGTTCAAGGATCATCGTCAAGGAGATAAAAGAGACATCTCCGACCACGA

GGTCCACCGGCTCAACAACGCCGTCAACCGCCAGGTCTGCAGGCTGAAGATCACGC
AAGTTCAAGCCTTCATGAACAATGACACGGGGATCATTCCGCAGCACCGGAGACAT
CTGGTCATGACCAACATCGACGGCATGCACAAGTTTGGCTCCCCGTGACAGCACAA
CTTGGGTGAACCCGCCGGTGGACGCACCAGCATCAAGCACTCTTGACGGCACTTGG
ACGCCAAGGATATCCAAGGCACCTAGAAGTTTGTGTGCTCCGCGAGACACCCACAC
CTCTTCGTCGGCGACCAGCACGTCGGCGGTACTCACTTTCATCGCCGGTTTAGTAAC
GACGACTCTATTGACCGTCACTCTGCCTTCCCGCACTAGGCGTGTGGCAAGAGTGC
GGGAACGTGCCAGTCCGGCTTCAACAAGGGCCTGGTCAAGTCTCACAGGGACAGA
CTGCCACCTCCGAGACCTTGGTGCATCCATTCAGGCAGCCTTCTTGACATCGGGGG
AGTTGAATGCGGTCTGATAGGCCGCAAGGAGCTCGGTGCGTGCAGCCTGGATATTC
CCTACGGTCGTCTTTGGGTTCAGTCGAACGCCGACGGCCTTGGTGATCGCGTGATTG
AGCGTCTTGTACACTGCGGCGCTCTTGTGACCAAGGATGTACCGGTCACGGTTGGC
GCGCACCTGCCAGATCGTCTTACTGAAGTTGGTGCGTACGTACACAGTGGCAACGT
CATTCGGGGTGAGGTCGGGGTACTGCGAGACCTTTTCCAGGCGAGCCTTGAGGGCG
GCGCCCTCGGCGTCGAGTTCCTTGGCGGTGGACGCTGGGTTAGCGGTCAGCAGGAC
GGCCTTGGTGACTTCGAGACCGAGTTCGACGTGGGCGGGGCTGACCTTGTTTTGGA
GAGTGGTGGTAGCAGTGTGAATGGTGTCAATAGTGGTGGCGACCAACTTGATCCTC
GGCATGATCGTCGAAGGGTCGTAGAACGGGATCCCCCCATGGGCAAGGGTCTCGAT
GAGGCCACGCAGGTCGAAGGCAGCCTTGAGAAGATCTCGGATCTGGTCAGAGTAG
TCAGAACCGGGGACGGATTTCTGTACTGACTGAAGGGTCGCAATATGTGCGTTCAG
AAGCTGGATGCTATTGCGAGCGTCACTGGCCGAGAGCTCGTGGGTGCTGGTCGCCG
AGATGGTCGTCGTCGGCTCGACAGCATGAGCACTGGGAGCTGACAGCGCCGCTGGT
ACGAGCATTGCGCCGACAAGGAGGGGAGCTACAAGATGGGTCTTCTTCAT

>003_ST22_Singleton_IA2
GGGCTATCAGTGACGATGCCTCACAAGGCCGATCTCGTCGAGTTGGGGGAGACCGA
CGCGACGGTTGACATGTTGGGAGCGGCGAATACCTGGGTTTGTCGTGACGGCACGA
CCATCGTCCGCAATACCGACGTCACGGGGGCAGAGGCTGCGCTTCGTGCCAGGGGA
GTGACTGATGTCGAGAAGGTTGTCATGCTGGGGGCGGGCGCAACAGCCCGGTCTGT
TCTTGCGGCTGCCATTGGGATGGGAGCGGGCGAAGCCGTCGTGATGTCGCGCTCGC
GCGAACGGTCCACGAAGATCCTTAAACTTGCTGATGGCCTCGGCATTCGTGTTGCCT
GGTTGCCTTTCGAATCGGAGCCTCCGCGGTGCAACCTCATAGTCTCGACGGTTCCAG
CCGGTTCCTTGATAAGGCGTGCTGAAGATCTAAGGGTCACGTCTGGAATGTGACAG
GTGACGTTCTTAACGCCGATCCCTCCACAATCGAGGTGACTGAGCGTTGGCCGATC
CACCGGGATCCCCCGGCCTTCGATGACCTTGAGCCCGAGACCGAGATGCTGGAGAC
CGGTATTAAGGTCCTTGACTTGCTGACTCCTTACGTCAAGGGCGGCAAGATTGGCCT
CTTTGGCGGCGCTGGTGTGGGTAAGACGGTGCTCATTCAGGAGATGATTTACCGTA
TCGCCCACAACTTCGGCGGTACCTCGGTTTTCGCCGGTGTCGGTGAACGTACCCGTG
AGGGTAACGACCTCATCAACGAGATGGACGAGGCCGGTGTGCTCAAGGACACCGC
TCTGGTATTCGGCCAGATGGACGAGCCCCCGGGCACGCGTTTGCGCATCGCTTTGA
CCGGTTTGACGATGGCTGAGTACTTCCGCGATGTTTTCCAGGTCGGTGACTACCCGT
CCGCCGCGCCCCACTGAACGCGATGGGATCGATTACGACTTCATCACCCCTGAGCA
GTTCGACAAGCTCGTTGACGGCGAGGGTCTCCTTGAGTGGGCAACCGTCCATAACA
GCCACCGGTACGGCACACCGCGCGGTCCTGTTGAACGGGCAGTTGCTGACAATCGC
ACGGTCGTGCTGGAAATCGATCTGCAGGGAGCTCGCCAAGTTCGCGAAACCTATCC
TCAGGCGACCCAGATCTTCCTCGCGCCACCCTCATGGGAGGAGCTAGTCCACCGTC
TGATCGGTCGCGGCACGGAAACACCAGAGCAACAGAAGCAGCGTCTGGAGACTGC
AAAGGTTGAGCTGGCCAACGCGGATGAATTTGACGCCGTTGTGCGTTTGAAGACGT

TGAGCGCAGGCTCGTTGGCGTGCAGTGGCACCCCGAAGTGCACCACACGGAGTCCG
GACAGACGGTGCTCGAGCACTTCCTTTTCGACATTGCCGGATGCCGTCCTGACTGG
AATGCTAGCTCGATCGTCGGCGACCAGATCGCGCAGATTCGTGGTCAGGTTGGTGA
CCGGCGCGTCATCTGCGGACTGTCGGGCGGCGTCGATTCTGCTGTTGCTGCGGCTTT
GGTGCAGCGCGCTGTGGGCGACCAGCTCACCTGCGTTTTCGTCGATCACGGACTGC
TGCGTCAAGGGGAGGCTGAGCAAGTCAAGAATGACTTCGTCGCCGCCACGGGCGCT
GATTTGGTGGTGGCTGATGAGTCGCAGCGCTTCCTGGATGCCCTCTCCGGGGTCACC
GATCCTGAGACCAAGCGCAAGATCATTGGACGCGAGTTCATTCGGACCTTTGAGGA
TGTTGCCAAGCGTCTCAACGCTGACCAGCGTCAAGGATGTCCGTCAATCCCGAGTC
GGCGACACTGTCACCAATGCCTCCAAGCCCTCTGAGAAAGATCTTGGCGGCTATCA
GCACCCCAAACCAATGGTGTATTCGGGACTCTTCCCGATTGATGCCAAGGATTTCCC
TGACTTGCGTGATGCTCTCGACAAGTTGCAGCTCAACGACGCTGCCCTGCTCTACGA
GCCTGAAACCTCGACGGCCCTGGGCTTTGGCTTTCGGGTCGGGTTCCTCGGGCTGCT
GCACATGGAGATCGTGCGCGAGCGTCTAGAGCGCGAGTTCGACCTTGACCTCATCT
CCACAGCTCCCTCAGTGGTTCACCACGTCCTCATGGAAGACGGATCGACTGTCGCC
GTGACAAACCCGTCGGAGTACCCGACTAGCGGGCGGATCGCTGAGGTGCGTGAAC
CCATCGTTGACGCCACCATTCTCAGTCCTGCACAAGCACCACAACACCTACGTTCA
GGGTGCCAACACCGCCCTGGAGAAGCTGGCCGAGGCCCGCGAGAAGGGCGACTTC
GGAACCATCAACAAACTCGAAAAGGACCTGGCCTTTAACCTCGGCGGCCACATCAA
CCACTCCGTGTTCTGGAAGAACATGTCCCCTCATGGGGGCGGTCGTCCGGAGGGCA
ACGAACTCGCTGCTGCGATTGACGAGTTCTTCGGTTCCTTTGACAGCTTCAAAAAGC
AGTTCGAGGAAACCGCTAAGGGCGTTCAGGGCTCCGGCTGGGGCATGCTCGTGTGG
GACGTGATGGGTCAGCGCCTCAACACCATGCAGCTGTTTGACCACCAGGGCAATCT
GCCGTCAACCCAGATCCCGGTCGTCCAGCTCGACATGTGGGAACACGCTTATTACC
TGCAGTACCAGAACGTCAAGGCCGACTACGTTATCACCGACCCGTACGTTCCAGCA
AGACGAAGTGCTCAACGTTTCCATCCTGCCCGGGCAACGGGCTATCGCACTCGTCA
CGCATACGCCAACCCAGATCTACCGCTGCTGCCATGACACCCGCGATGGCCTGCAA
GCGCAGGGCCGGGTCCGTGACAACGCCATGGGCTCCCAAAGCCTTGCGACCAACCT
CAAATTGAGGCTTCACCAGCAGCAGCATGAGGCCGTCTGGGCTGACAACAGCTGAC
ATGGGTTCAAGGATCATCGTCAAGGAGATAAAAGAGACATCTCCGACCACGAGGT
CCACCGGCTCAACAACGCCGTCAACCGCCAGGTCTGCAGGCTGAAGATCACGCAAG
TTCAAGCCTTCATGAACAATGACACGGGGATCATTCCGCAGCACCGGAGACATCTG
GTCGTGACCAACATCGACGGCATGCACAAGTTTGGCTCCCCGTGACAGCACAACTT
GGGTGAACCCGCCGGTGGACGCACCAGCATCAAGCACTCTTGACGGCACTTGGACG
CCAAGGATATCCAAGGCACCTAGAAGTTTGTGTGCTCCGCGAGACACCCACACCTC
TTCGTCGGCGACCAGCACGTCGGCGGTACTCACTTTCATCGCCGGTTTAGTAACGAC
GACTCTATTGACCGTCACTCTGCCTTCCCGCACTAGGCGTGTGGCAAGAGTGCGGG
AACGTGCCAGTCCGGCTTCAACAAGGGCCTGGTCAAGTCTCACAGGGACAGACTGC
CACCTCCGAGACCTTGGTGCATCCATTCAGGCAGCCTTCTTGACATCGGGGGAGTT
GAATGCGGTCTGATAGGCCGCAAGGAGCTCGGTGCGTGCAGCCTGGATATTCCCTA
CGGTCGTCTTTGGGTTCAGTCGAACGCCGACGGCCTTGGTGATCGCGTGATTGAGC
GTCTTGTACACTGCGGCGCTCTTGTGACCAAGGATGTACCGGTCACGGTTGGCGCG
CACCTGCCAGATCGTCTTACTGAAGTTGGTGCGTACGTACACAGTAGCAACGTCAT
TCGGGGTGAGGTCGGGGTACTGCGAGACCTTTTCCAGGCGAGCCTTGAGGGCGGTG
CCCTCGGCGTCGAGTTCCTTGGCGGTGGTCGCTGGGTTAGCGGTCAGCAGGACGGC
CTTGGTGACTTCGAGACCGAGTTCGACGTGGGCGGGGCGGACCTTGTTTTGGAGAG
TGGTGGTAGCAGTGTGAATGGTGTCAATAGTGGTGGCGACCAACTTGATCCTCGGC
ATGATCGTCGAAGGGTCGTAGAACGGGATCCCCCCATGGGCAAGGGTCTCGATGAG

GCCACGCAGGTCGAAGGCAGCCTTGAGAAGATCTCGGATCTGGTCAGAGTAGTCAG
AACCGGGGACGGATTTCTGTGCTGACTGAAGGGTCGCAATATGTGCGTTCAGAAGC
TGGATGCTATTGCGAGCGTCACTGGCCGAGAGCTCGTGGGTGCTGGTCGCCGAGAT
GGTCGTCGTCGGCTCGACAGCATGAGCACTGGGAGCTGACAGCGCCGCTGGTACGA
GCATTGCGCCGACAAGGAGGGGAGCTACAAGATGGGTCTTCTTCAT

>016A_ST1_CC1_IA1
GGGCTATCAGTGACGATGCCTCACAAGGCCGATCTCGTCGAGTTGGGGGAGACCGA
CGCGACGGTTGACATGTTGGGAGCGGCGAATACCTGGGTTTGTCGTGACGGCACGA
CCATCGTCCGCAATACCGACGTCACGGGGGCAGAGGCTGCGCTTCGTGCCAGGGGA
GTGACTGATGTCGAGAAGGTTGTCATGCTGGGGGCGGGCGCAACAGCCCGGTCTGT
TCTTGCGGCTGCCATTGGGATGGGAGCGGGCGAAGCCGTCGTGATGTCGCGCTCGC
GCGAACGGTCCACGAAGATCCTTAAACTTGCTGATGGCCTCGGCATTCGTGTTGCCT
GGTTGCCTTTCGAATCGGAGCCTCCGCGGTGCAACCTCATAGTCTCGACGGTTCCAG
CCGGTTCCTTGATAAGGCGTGCTGAAGATCTAAGGGTCACGTCTGGAATGTGACAG
GTGACGTTCTTAACGCCGATCCCTCCACAATCGAGGTGACTGAGCGTTGGCCGATC
CACCGGGATCCCCCGGCCTTCGATGACCTTGAGCCCGAGACCGAGATGCTGGAGAC
CGGTATTAAGGTCCTTGACTTGCTGACTCCTTACGTCAAGGGCGGCAAGATTGGCCT
CTTTGGCGGCGCTGGTGTGGGTAAGACGGTGCTCATTCAGGAGATGATTTACCGTA
TCGCCCACAACTTCGGCGGTACCTCGGTTTTCGCCGGTGTCGGTGAACGTACCCGTG
AGGGTAACGACCTCATCAACGAGATGGACGAGGCCGGTGTGCTCAAGGACACCGC
TCTGGTATTCGGCCAGATGGACGAGCCCCCGGGCACGCGTTTGCGCATCGCTTTGA
CCGGTTTGACGATGGCTGAGTACTTCCGCGATGTTTTCCAGGTCGGTGACTACCCGT
CCGCCGCGCCCCACTGAACGCGATGGGATCGATTACGACTTCATCACCCCTGAGCA
GTTCGACAAGCTCGTTGACGGCGAGGGTCTCCTTGAGTGGGCAACCGTCCATAACA
GCCACCGGTACGGCACACCGCGCGGTCCTGTTGAACGGGCAGTTGCTGACAATCGC
ACGGTCGTGCTGGAAATCGATCTGCAGGGAGCTCGCCAAGTTCGCGAAACCTATCC
TCAGGCGACCCAGATCTTCCTCGCGCCACCCTCATGGGAGGAGCTAGTCCACCGTC
TGATCGGTCGCGGCACGGAAACACCAGAGCAACAGAAGCAGCGTCTGGAGACTGC
AAAGGTTGAGCTGGCCAACGCGGATGAATTTGACGCCGTTGTGCGTTTGAAGACGT
TGAGCGCAGGCTCGTTGGCGTGCAGTGGCACCCCGAAGTGCACCACACGGAGTCCG
GACAGACGGTGCTCGAGCACTTCCTTTTCGACATTGCCGGATGCCGTCCTGACTGG
AATGCTAGCTCGATCGTCGGCGACCAGATCGCGCAGATTCGTGGTCAGGTTGGTGA
CCGGCGCGTCATCTGCGGACTGTCGGGCGGCGTCGATTCTGCTGTTGCTGCGGCTTT
GGTGCAGCGCGCTGTGGGCGACCAGCTCACCTGCGTTTTCGTCGATCACGGACTGC
TGCGTCAAGGGGAGGCTGAGCAAGTCAAGAATGACTTCGTCGCCGCCACGGGCGCT
GATTTGGTGGTGGCTGATGAGTCGCAGCGCTTCCTGGATGCCCTCGCCGGGGTCAC
CGATCCTGAGACCAAGCGCAAGATCATTGGACGCGAGTTCATTCGGACCTTTGAGG
ATGTTGCCAAGCGTCTCAACGCTGACCAGCGTCAAGGATGTCCGTCAATCCCGAGT
CGGCGACACTGTCACCAATGCCTCCAAGCCCTCTGAGAAAGATCTTGGCGGCTATC
AGCACCCCAAACCAATGGTGTATTCGGGACTCTTCCCGATTGATGCCAAGGATTTC
CCTGACTTGCGTGATGCTCTCGACAAGTTGCAGCTCAACGACGCTGCCCTGGTCTAC
GAGCCTGAAACCTCGACGGCCCTGGGCTTTGGCTTTCGGGTCGGGTTCCTCGGGCT
GCTGCACATGGAGATCGTGCGCGAGCGTCTAGAGCGCGAGTTCGACCTTGACCTCA
TCTCCACAGCTCCCTCAGTGGTTCACCACGTCCTCATGGAAGACGGATCGACTGTCG
CCGTGACAAACCCGTCGGAGTACCCGACTAGCGGGCGGATCGCTGAGGTGCGTGA
ACCCATCGTTGACGCCACCATTCTCAGTCCTGCACAAGCACCACAACACCTACGTTC
AGGGTGCCAACACCGCCCTGGAGAAGCTGGCCGAGGCCCGCGAGAAGGGCGACTT

CGGAACCATCAACAAACTCGAGAAGGACCTGGCCTTTAACCTCGGCGGCCACATCA
ACCACTCCGTGTTCTGGAAGAACATGTCCCCTCATGGGGGCGGTCGTCCGGAGGGC
AACGAACTCGCCGCTGCGATTGACGAGTTCTTCGGTTCCTTTGACAGCTTCAAAAA
GCAGTTTGAGGAAACCGCTAAGGGCGTTCAAGGCTCCGGTTGGGGCATGCTCGTGT
GGGACGTGATGGGTCAGCGCCTCAACACCATGCAGCTGTTTGACCACCAGGGCAAT
CTGCCGTCAACCCAGATCCCGATCGTCCAGCTCGACATGTGGGAACACGCCTATTA
CCTGCAGTACCAGAACGTCAAGGCCGACTACGTCATCACCGACCCGTACGTTCCAG
CAAGAAGAAGTGCTCAACGTTTCCATCCTGCCCGGGCAACGGGCTATCGCACTCGT
CACGCATACGCCAACCCAGATCTACCGCTGCTGCCATGACACCCGCGATGGCCTGC
AAGCGCAGGGCCGGGTCCGTGACAACGCCATGGGCTCCCAAAGCCTTGCGACCAA
CCTCAAATTGAGGCTTCACCAGCAGCAGCATGAGGCCGTCTGGGCTGACAACAGCT
GACATGGGTTCAAGGATCATCGTCAAGGAGATAAAAGAGACATCTCCGACCACGA
GGTCCACCGGCTCAACAACGCCGTCAACCGCCAGGTCTGCAGGCTGAAGATCACGC
AAGTTCAAGCCTTCATGAACAATGACACGGGGATCATTCCGCAGCACCGGAGACAT
CTGGTCATGACCAACATCGACGGCATGCACAAGTTTGGCTCCCCGTGACAGCACAA
CTTGGGTGAACCCGCCGGTGGACGCACCAGCATCAAGCACTCTTGACGGCACTTGG
ACGCCAAGGATATCCAAGGCACCTAGAAGTTTGTGTGCTCCGCGAGACACCCACAC
CTCTTCGTCGGCGACCAGCACGTCGGCGGTACTCACTTTCATCGCCGGTTTAGTAAC
GACGACTCTATTGACCGTCACTCTGCCTTCCCGCACTAGGCGTGTGGCAAGAGTGC
GGGAACGTGCCAGTCCGGCTTCAACAAGGGCCTGGTCAAGTCTCACAGGGACAGA
CTGCCACCTCCGAGACCTTGGTGCATCCATTCAGGCAGCCTTCTTGACATCGGGGG
AGTTGAATGCGGTCTGATAGGCCGCAAGGAGCTCGGTGCGTGCAGCCTGGATATTC
CCTACGGTCGTCTTTGGGTTCAGTCGAACGCCGACGGCCTTGGTGATCGCGTGATTG
AGCGTCTTGTACACTGCGGCGCTCTTGTGACCAAGGATGTACCGGTCACGGTTGGC
GCGCACCTGCCAGATCGTCTTACTGAAGTTGGTGCGTACGTACACAGTGGCAACGT
CATTCGGGGTGAGGTCGGGGTACTGCGAGACCTTTTCCAGGCGAGCCTTGAGGGCG
GCGCCCTCGGCGTCGAGTTCCTTGGCGGTGGACGCTGGGTTAGCGGTCAGCAGGAC
GGCCTTGGTGACTTCGAGACCGAGTTCGACGTGGGCGGGGCTGACCTTGTTTTGGA
GAGTGGTGGTAGCAGTGTGAATGGTGTCAATAGTGGTGGCGACCAACTTGATCCTC
GGCATGATCGTCGAAGGGTCGTAGAACGGGATCCCCCCATGGGCAAGGGTCTCGAT
GAGGCCACGCAGGTCGAAGGCAGCCTTGAGAAGATCTCGGATCTGGTCAGAGTAG
TCAGAACCGGGGACGGATTTCTGTACTGACTGAAGGGTCGCAATATGTGCGTTCAG
AAGCTGGATGCTATTGCGAGCGTCACTGGCCGAGAGCTCGTGGGTGCTGGTCGCCG
AGATGGTCGTCGTCGGCTCGACAGCATGAGCACTGGGAGCTGACAGCGCCGCTGGT
ACGAGCATTGCGCCGACAAGGAGGGGAGCTACAAGATGGGTCTTCTTCAT

>022B_ST42_CC5_IB
GGGCTATCAGTGACGATGCCTCACAAGGCCGATCTCGTCGAGTTGGGGGAGACCGA
CGCGACGGTTGACATGTTGGGAGCGGCGAATACCTGGGTTTGTCGTGACGGCACGA
CCATCGTCCGCAATACCGACGTCACGGGGGCAGAGGCTGCGCTTCGTGCCAGGGGA
GTGACTGATGTCGAGAAGGTTGTCATGCTGGGGGCGGGCGCAACAGCCCGGTCTGT
TCTTGCGGCTGCCATTGGGATGGGAGCGGGCGAAGCCGTCGTGATGTCGCGCTCGC
GCGAACGGTCCACGAAGATCCTTAAACTTGCTGATGGCCTCGGCATTCGTGTTGCCT
GGTTGCCTTTCGAATCGGAGCCTCCGCGGTGCAACCTCATAGTCTCGACGGTTCCAG
CCGGTTCCTTGATAAGGCGTGCTGAAGATCTAAGGGTCACGTCTGGAATGTGACAG
GTGACGTTCTTAACGCCGATCCCTCCACAATCGAGGTGACTGAGCGTTGGCCGATC
CACCGGGATCCCCCGGCCTTCGATGACCTTGAGCCCGAGACCGAGATGCTGGAGAC
CGGTATTAAGGTCCTTGACTTGCTGACTCCTTACGTCAAGGGCGGCAAGATTGGCCT

CTTTGGCGGCGCTGGTGTGGGTAAGACGGTGCTCATTCAGGAGATGATTTACCGTA
TCGCCCACAACTTCGGCGGTACCTCGGTTTTCGCCGGTGTCGGTGAACGTACCCGTG
AGGGTAACGACCTCATCAACGAGATGGACGAGGCCGGTGTGCTCAAGGACACCGC
TCTGGTATTCGGCCAGATGGACGAGCCCCCGGGCACGCGTTTGCGCATCGCTTTGA
CCGGTTTGACGATGGCTGAGTACTTCCGCGATGTTTTCCAGGTCGGTGACTACCCGT
CCGCCGCGCCCCACTGAACGCGATGGGATCGATTACGACTTCATCACCCCTGAGCA
GTTCGACAAGCTCGTTGACGGCGAGGGTCTCCTTGAGTGGGCAACCGTCCATAACA
GCCACCGGTACGGCACACCGCGCGGTCCTGTTGAACGGGCAGTTGCTGACAATCGC
ACGGTCGTGCTGGAAATCGATCTGCAGGGAGCTCGCCAAGTTCGCGAAACCTATCC
TCAGGCGACCCAGATCTTCCTCGCGCCACCCTCATGGGAGGAGCTAGTCCACCGTC
TGATCGGTCGCGGCACGGAAACACCAGAGCAACAGAAGCAGCGTCTGGAGACTGC
AAAGGTTGAGCTGGCCAACGCGGATGAATTTGACGCCGTTGTGCGTTTGAAGACGT
TGAGCGCAGACTCGTTGGCGTGCAGTGGCACCCCGAAGTGCACCACACGGAGTCCG
GACAGACGGTGCTCGAGCACTTCCTTTTCGACATTGCCGGATGCCGTCCTGACTGG
AATGCCAGCTCGATCGTCGGCGACCAGATCGCGCAGATTCGTGGCCAGGTTGGTGA
CCGGCGTGTCATCTGCGGACTGTCGGGTGGCGTCGATTCCGCTGTCGCCGCGGCTTT
GGTGCAGCGTGCTGTGGGCGACCAGCTCACCTGTGTTTTCGTCGATCACGGACTGCT
GCGTCAAGGGGAGGCCGAGCAAGTCAAGAACGACTTCGTCGCCGCCACGGGCGCA
GATTTGGTGGTGGCTGATGAGTCCCAGCGTTTCCTGGATGCCCTTGCCGGGGTCACC
GATCCTGAGACCAAGCGCAAGATCATTGGACGCGAGTTCATTCGGACCTTTGAGGA
CGTTGCCAAGCGTCTCAATGCTGACCAGCGTCAAGGATGTCCGTCAATCCCGAGTC
GGCGACACTGTCACCAATGCCTCCAAGCCCTCTGAGAAAGATCTTGGCGGCTATCA
GCACCCCAAACCAATGGTGTATTCGGGACTCTTCCCGATTGATGCCAAGGATTTCCC
TGACTTGCGTGATGCTCTCGACAAGTTGCAGCTCAACGACGCTGCCCTGGTCTACG
AGCCTGAAACCTCGACGGCCCTGGGCTTTGGCTTTCGGGTCGGGTTCCTCGGGCTGC
TGCACATGGAGATCGTGCGCGAGCGTCTAGAGCGCGAGTTCGACCTTGACCTCATC
TCCACAGCTCCCTCAGTGGTTCACCACGTCCTCATGGAAGACGGATCGACTGTCGC
CGTGACAAACCCGTCGGAGTACCCGACTAGCGGGCGGATCGCTGAGGTGCGTGAA
CCCATCGTTGACGCCACCATTCTCAGTCCTGCACAAGCACCACAACACCTACGTTCA
GGGTGCCAACACCGCCCTGGAGAAGCTGGCCGAGGCCCGCGAGAAGGGCGACTTC
GGAACCATCAACAAACTCGAAAAGGACCTGGCCTTTAACCTCGGCGGCCACATCAA
CCACTCCGTGTTCTGGAAGAACATGTCCCCTCATGGGGGCGGTCGTCCGGAGGGCA
ACGAACTCGCTGCTGCGATTGACGAGTTCTTCGGTTCCTTTGACAGCTTCAAAAAGC
AGTTTGAGGAAACCGCTAAGGGCGTTCAGGGCTCCGGCTGGGGCATGCTCGTGTGG
GACGTGATGGGTCAGCGCCTCAACACCATGCAGCTGTTTGACCACCAGGGCAATCT
GCCGTCAACCCAGATCCCGGTCGTCCAGCTCGACATGTGGGAACACGCTTATTACC
TGCAGTACCAGAACGTCAAGGCCGACTACGTTATCACCGACCCGTACGTTCCAGCA
AGACGAAGTGCTCAACGTTTCCATCCTGCCCGGGCAACGGGCTATCGCACTCGTCA
CGCATACGCCAACCCAGATCTACCGCTGCTGCCATGACACCCGCGATGGCCTGCAA
GCGCAGGGCCGGGTCCGTGACAACGCCATGGGCTCCCAAAGCCTTGCGACCAACCT
CAAATTGAGGCTTCACCAGCAGCAGCATGAGGCCGTCTGGGCTGACAACAGCTGAC
ATGGGTTCAAGGATCATCGTCAAGGAGATAAAAGAGACATCTCCGACCACGAGGT
CCACCGGCTCAACAACGCCGTCAACCGCCAGGTCTGCAGGCTGAAGATCACGCAAG
TTCAAGCCTTCATGAACAATGACACGGGGATCATTCCGCAGCACCGGAGACATCTG
GTCGTGACCAACATCGACGGCATGCACAAGTTTGGCTCCCCGTGACAGCACAACTT
GGGTGAACCCGCCGGTGGACGCACCAGCATCAAGCACTCTTGACGGCACTTGGACG
CCAAGGATATCCAAGGCACCTAGAAGTTTGTGTGCTCCGCGAGACACCCACACCTC
TTCGTCGGCGACCAGCACGTCGGCGGTACTCACTTTCATCGCCGGTTTAGTAACGAC

GACTCTATTGACCGTCACTCTGCCTTCCCGCACTAGGCGTGTGGCAAGAGTGCGGG
AACGTGCCAGTCCGGCTTCAACAAGGGCCTGGTCAAGTCTCACAGGGACAGACTGC
CACCTCCGAGACCTTGGTGCATCCATTCAGGCAGCCTTCTTGACATCGGGGGAGTT
GAATGCGGTCTGATAGGCCGCAAGGAGCTCGGTGCGTGCAGCCTGGATATTCCCTA
CGGTCGTCTTTGGGTTCAGTCGAACGCCGACGGCCTTGGTGATCGCGTGATTGAGC
GTCTTGTACACTGCGGCGCTCTTGTGACCAAGGATGTACCGGTCACGGTTGGCGCG
CACCTGCCAGATCGTCTTACTGAAGTTGGTGCGTACGTACACAGTGGCAACGTCAT
TCGGGGTGAGGTCGGGGTACTGCGAGACCTTTTCCAGGCGAGCCTTGAGGGCGGCG
CCCTCGGCGTCGAGTTCCTTGGCGGTGGACGCTGGGTTAGCGGTCAGCAGGACGGC
CTTGGTGACTTCGAGACCGAGTTCGACGTGGGCGGGGCGGACCTTGTTTTGGAGAG
TGGTGGTAGCAGTGTGAATGGTGTCAATAGTGGTGGCGACCAACTTGATCCTCGGC
ATGATCGTCGAAGGGTCGTAGAACGGGATCCCCCCATGGGCAAGGGTCTCGATGAG
GCCACGCAGGTCGAAGGCAGCCTTGAGAAGATCTCGGATCTGGTCAGAGTAGTCAG
AACCGGGGACGGATTTCTGTACTGACTGAAGGGTCGCAATATGTGGGTTCAGAAGC
TGGATGCTATTGCGAGCGTCACTGGCCGAGAGCTCGTGGGTGCTGGTCGCCGAGAT
GGTCGTCGTCGGCTCGACAGCATGAGCACTGGGAGCTGACAGCGCCGCTGGTACGA
GCATTGCGCCGACAAGGAGGGGAGCTACAAGATGGGTCTTCTTCAT

>023_ST2_CC2_IA2
GGGCTATCAGTGACGATGCCTCACAAGGCCGATCTCGTCGAGTTGGGGGAGACCGA
CGCGACGGTTGACATGTTGGGAGCGGCGAATACCTGGGTTTGTCGTGACGGCACGA
CCATCGTCCGCAATACCGACGTCACGGGGGCAGAGGCTGCGCTTCGTGCCAGGGGA
GTGACTGATGTCGAGAAGGTTGTCATGCTGGGGGCGGGCGCAACAGCCCGGTCTGT
TCTTGCGGCTGCCATTGGGATGGGAGCGGGCGAAGCCGTCGTGATGTCGCGCTCGC
GCGAACGGTCCACGAAGATCCTTAAACTTGCTGATGGCCTCGGCATTCGTGTTGCCT
GGTTGCCTTTCGAATCGGAGCCTCCGCGGTGCAACCTCATAGTCTCGACGGTTCCAG
CCGGTTCCTTGATAAGGCGTGCTGAAGATCTAAGGGTCACGTCTGGAATGTGACAG
GTGACGTTCTTAACGCCGATCCCTCCACAATCGAGGTGACTGAGCGTTGGCCGATC
CACCGGGATCCCCCGGCCTTCGATGACCTTGAGCCCGAGACCGAGATGCTGGAGAC
CGGTATTAAGGTCCTTGACTTGCTGACTCCTTACGTCAAGGGCGGCAAGATTGGCCT
CTTTGGCGGCGCTGGTGTGGGTAAGACGGTGCTCATTCAGGAGATGATTTACCGTA
TCGCCCACAACTTCGGCGGTACCTCGGTTTTCGCCGGTGTCGGTGAACGTACCCGTG
AGGGTAACGACCTCATCAACGAGATGGACGAGGCCGGTGTGCTCAAGGACACCGC
TCTGGTATTCGGCCAGATGGACGAGCCCCCGGGCACGCGTTTGCGCATCGCTTTGA
CCGGTTTGACGATGGCTGAGTACTTCCGCGATGTTTTCCAGGTCGGTGACTACCCGT
CCGCCGCGCCCCACTGAACGCGATGGGATCGATTACGACTTCATCACCCCTGAGCA
GTTCGACAAGCTCGTTGACGGCGAGGGTCTCCTTGAGTGGGCAACCGTCCATAACA
GCCACCGGTACGGCACACCGCGCGGTCCTGTTGAACGGGCAGTTGCTGACAATCGC
ACGGTCGTGCTGGAAATCGATCTGCAGGGAGCTCGCCAAGTTCGCGAAACCTATCC
TCAGGCGACCCAGATCTTCCTCGCGCCACCCTCATGGGAGGAGCTAGTCCACCGTC
TGATCGGTCGCGGCACGGAAACACCAGAGCAACAGAAGCAGCGTCTGGAGACTGC
AAAGGTTGAGCTGGCCAACGCGGATGAATTTGACGCCGTTGTGCGTTTGAAGACGT
TGAGCGCAGGCTCGTTGGCGTGCAGTGGCACCCCGAAGTGCACCACACGGAGTCCG
GACAGACGGTGCTCGAGCACTTCCTTTTCGACATTGCCGGATGCCGTCCTGACTGG
AATGCTAGCTCGATCGTCGGCGACCAGATCGCGCAGATTCGTGGTCAGGTTGGTGA
CCGGCGCGTCATCTGCGGACTGTCGGGCGGCGTCGATTCTGCTGTTGCTGCGGCTTT
GGTGCAGCGCGCTGTGGGCGACCAGCTCACCTGCGTTTTCGTCGATCACGGACTGC
TGCGTCAAGGGGAGGCTGAGCAAGTCAAGAATGACTTCGTCGCCGCCACGGGCGCT

GATTTGGTGGTGGCTGATGAGTCGCAGCGCTTCCTGGATGCCCTCTCCGGGGTCACC
GATCCTGAGACCAAGCGCAAGATCATTGGACGCGAGTTCATTCGGACCTTTGAGGA
TGTTGCCAAGCGTCTCAACGCTGACCAGCGTCAAGGATGTCCGTCAATCCCGAGTC
GGCGACACTGTCACCAATGCCTCCAAGCCCTCTGAGAAAGATCTTGGCGGCTATCA
GCACCCCAAACCAATGGTGTATTCGGGACTCTTCCCGATTGATGCCAAGGATTTCCC
TGACTTGCGTGATGCTCTCGACAAGTTGCAGCTCAACGACGCTGCCCTGGTCTACG
AGCCTGAAACCTCGACGGCCCTGGGCTTTGGCTTTCGGGTCGGGTTCCTCGGGCTGC
TGCACATGGAGATCGTGCGCGAGCGTCTAGAGCGCGAGTTCGACCTTGACCTCATC
TCCACAGCTCCCTCAGTGGTTCACCACGTCCTCATGGAAGACGGATCGACTGTCGC
CGTGACAAACCCGTCGGAGTACCCGACTAGCGGGCGGATCGCTGAGGTGCGTGAA
CCCATCGTTGACGCCACCATTCTCAGTCCTGCACAAGCACCACAACACCTACGTTCA
GGGTGCCAACACCGCCCTGGAGAAGCTGGCCGAGGCCCGCGAGAAGGGCGACTTC
GGAACCATCAACAAACTCGAAAAGGACCTGGCCTTTAACCTCGGCGGCCACATCAA
CCACTCCGTGTTCTGGAAGAACATGTCCCCTCATGGGGGCGGTCGTCCGGAGGGCA
ACGAACTCGCTGCTGCGATTGACGAGTTCTTCGGTTCCTTTGACAGCTTCAAAAAGC
AGTTTGAGGAAACCGCTAAGGGCGTTCAGGGCTCCGGCTGGGGCATGCTCGTGTGG
GACGTGATGGGTCAGCGCCTCAACACCATGCAGCTGTTTGACCACCAGGGCAATCT
GCCGTCAACCCAGATCCCGGTCGTCCAGCTCGACATGTGGGAACACGCTTATTACC
TGCAGTACCAGAACGTCAAGGCCGACTACGTTATCACCGACCCGTACGTTCCAGCA
AGACGAAGTGCTCAACGTTTCCATCCTGCCCGGGCAACGGGCTATCGCACTCGTCA
CGCATACGCCAACCCAGATCTACCGCTGCTGCCATGACACCCGCGATGGCCTGCAA
GCGCAGGGCCGGGTCCGTGACAACGCCATGGGCTCCCAAAGCCTTGCGACCAACCT
CAAATTGAGGCTTCACCAGCAGCAGCATGAGGCCGTCTGGGCTGACAACAGCTGAC
ATGGGTTCAAGGATCATCGTCAAGGAGATAAAAGAGACATCTCCGACCACGAGGT
CCACCGGCTCAACAACGCCGTCAACCGCCAGGTCTGCAGGCTGAAGATCACGCAAG
TTCAAGCCTTCATGAACAATGACACGGGGATCATTCCGCAGCACCGGAGACATCTG
GTCGTGACCAACATCGACGGCATGCACAAGTTTGGCTCCCCGTGACAGCACAACTT
GGGTGAACCCGCCGGTGGACGCACCAGCATCAAGCACTCTTGACGGCACTTGGACG
CCAAGGATATCCAAGGCACCTAGAAGTTTGTGTGCTCCGCGAGACACCCACACCTC
TTCGTCGGCGACCAGCACGTCGGCGGTACTCACTTTCATCGCCGGTTTAGTAACGAC
GACTCTATTGACCGTCACTCTGCCTTCCCGCACTAGGCGTGTGGCAAGAGTGCGGG
AACGTGCCAGTCCGGCTTCAACAAGGGCCTGGTCAAGTCTCACAGGGACAGACTGC
CACCTCCGAGACCTTGGTGCATCCATTCAGGCAGCCTTCTTGACATCGGGGGAGTT
GAATGCGGTCTGATAGGCCGCAAGGAGCTCGGTGCGTGCAGCCTGGATATTCCCTA
CGGTCGTCTTTGGGTTCAGTCGAACGCCGACGGCCTTGGTGATCGCGTGATTGAGC
GTCTTGTACACTGCGGCGCTCTTGTGACCAAGGATGTACCGGTCACGGTTGGCGCG
CACCTGCCAGATCGTCTTACTGAAGTTGGTGCGTACGTACACAGTAGCAACGTCAT
TCGGGGTGAGGTCGGGGTACTGCGAGACCTTTTCCAGGCGAGCCTTGAGGGCGGTG
CCCTCGGCGTCGAGTTCCTTGGCGGTGGTCGCTGGGTTAGCGGTCAGCAGGACGGC
CTTGGTGACTTCGAGACCGAGTTCGACGTGGGCGGGGCGGACCTTGTTTTGGAGAG
TGGTGGTAGCAGTGTGAATGGTGTCAATAGTGGTGGCGACCAACTTGATCCTCGGC
ATGATCGTCGAAGGGTCGTAGAACGGGATCCCCCCATGGGCAAGGGTCTCGATGAG
GCCACGCAGGTCGAAGGCAGCCTTGAGAAGATCTCGGATCTGGTCAGAGTAGTCAG
AACCGGGGACGGATTTCTGTACTGACTGAAGGGTCGCAATATGTGCGTTCAGAAGC
TGGATGCTATTGCGAGCGTCACTGGCCGAGAGCTCGTGGGTGCTGGTCGCCGAGAT
GGTCGTCGTCGGCTCGACAGCATGAGCACTGGGAGCTGACAGCGCCGCTGGTACGA
GCATTGCGCCGACAAGGAGGGGAGCTACAAGATGGGTCTTCTTCAT

>024_ST3_CC3_IA1
GGGCTATCAGTGACGATGCCTCACAAGGCCGATCTCGTCGAGTTGGGGGAGACCGA
CGCGACGGTTGACATGTTGGGAGCGGCGAATACCTGGGTTTGTCGTGACGGCACGA
CCATCGTCCGCAATACCGACGTCACGGGGGCAGAGGCTGCGCTTCGTGCCAGGGGA
GTGACTGATGTCGAGAAGGTTGTCATGCTGGGGGCGGGCGCAACAGCCCGGTCTGT
TCTTGCGGCTGCCATTGGGATGGGAGCGGGCGAAGCCGTCGTGATGTCGCGCTCGC
GCGAACGGTCCACGAAGATCCTTAAACTTGCTGATGGCCTCGGCATTCGTGTTGCCT
GGTTGCCTTTCGAATCGGAGCCTCCGCGGTGCAACCTCATAGTCTCGACGGTTCCAG
CCGGTTCCTTGATAAGGCGTGCTGAAGATCTAAGGGTCACGTCTGGAATGTGACAG
GTGACGTTCTTAACGCCGATCCCTCCACAATCGAGGTGACTGAGCGTTGGCCGATC
CACCGGGATCCCCCGGCCTTCGATGACCTTGAGCCCGAGACCGAGATGCTGGAGAC
CGGTATTAAGGTCCTTGACTTGCTGACTCCTTACGTCAAGGGCGGCAAGATTGGCCT
CTTTGGCGGCGCTGGTGTGGGTAAGACGGTGCTCATTCAGGAGATGATTTACCGTA
TCGCCCACAACTTCGGCGGTACCTCGGTTTTCGCCGGTGTCGGTGAACGTACCCGTG
AGGGTAACGACCTCATCAACGAGATGGACGAGGCCGGTGTGCTCAAGGACACCGC
TCTGGTATTCGGCCAGATGGACGAGCCCCCGGGCACGCGTTTGCGCATCGCTTTGA
CCGGTTTGACGATGGCTGAGTACTTCCGCGATGTTTTCCAGGTCGGTGACTACCCGT
CCGCCGCGCCCCACTGAACGCGATGGGATCGATTACGACTTCATCACCCCTGAGCA
GTTCGACAAGCTCGTTGACGGCGAGGGTCTCCTTGAGTGGGCAACCGTCCATAACA
GCCACCGGTACGGCACACCGCGCGGTCCTGTTGAACGGGCAGTTGCTGACAATCGC
ACGGTCGTGCTGGAAATCGATCTGCAGGGAGCTCGCCAAGTTCGCGAAACCTATCC
TCAGGCGACCCAGATCTTCCTCGCGCCACCCTCATGGGAGGAGCTAGTCCACCGTC
TGATCGGTCGCGGCACGGAAACACCAGAGCAACAGAAGCAGCGTCTGGAGACTGC
AAAGGTTGAGCTGGCCAACGCGGATGAATTTGACGCCGTTGTGCGTTTGAAGACGT
TGAGCGCAGGCTCGTTGGCGTGCAGTGGCACCCCGAAGTGCACCACACGGAGTCCG
GACAGACGGTGCTCGAGCACTTCCTTTTCGACATTGCCGGATGCCGTCCTGACTGG
AATGCTAGCTCGATCGTCGGCGACCAGATCGCGCAGATTCGTGGTCAGGTTGGTGA
CCGGCGCGTCATCTGCGGACTGTCGGGCGGCGTCGATTCTGCTGTTGCTGCGGCTTT
GGTGCAGCGCGCTGTGGGCGACCAGCTCACCTGCGTTTTCGTCGATCACGGACTGC
TGCGTCAAGGGGAGGCTGAGCAAGTCAAGAATGACTTCGTCGCCGCCACGGGCGCT
GATTTGGTGGTGGCTGATGAGTCGCAGCGCTTCCTGGATGCCCTCGCCGGGGTCAC
CGATCCTGAGACCAAGCGCAAGATCATTGGACGCGAGTTCATTCGGACCTTTGAGG
ATGTTGCCAAGCGTCTCAACGCTGACCAGCGTCAAGGATGTCCGTCAATCCCGAGT
CGGCGACACTGTCACCAATGCCTCCAAGCCCTCTGAGAAAGATCTTGGCGGCTATC
AGCACCCCAAACCAATGGTGTATTCGGGACTCTTCCCGATTGATGCCAAGGATTTC
CCTGACTTGCGTGATGCTCTCGACAAGTTGCAGCTCAACGACGCTGCCCTGGTCTAC
GAGCCTGAAACCTCGACGGCCCTGGGCTTTGGCTTTCGGGTCGGGTTCCTCGGGCT
GCTGCACATGGAGATCGTGCGCGAGCGTCTAGAGCGCGAGTTCGACCTTGACCTCA
TCTCCACAGCTCCCTCAGTGGTTCACCACGTCCTCATGGAAGACGGATCGACTGTCG
CCGTGACAAACCCGTCGGAGTACCCGACTAGCGGGCGGATCGCTGAGGTGCGTGA
ACCCATCGTTGACGCCACCATTCTCAGTCCTGCACAAGCACCACAACACCTACGTTC
AGGGTGCCAACACCGCCCTGGAGAAGCTGGCCGAGGCCCGCGAGAAGGGCGACTT
CGGAACCATCAACAAACTCGAGAAGGACCTGGCCTTTAACCTCGGCGGCCACATCA
ACCACTCCGTGTTCTGGAAGAACATGTCCCCTCATGGGGGCGGTCGTCCGGAGGGC
AACGAACTCGCCGCTGCGATTGACGAGTTCTTCGGTTCCTTTGACAGCTTCAAAAA
GCAGTTTGAGGAAACCGCTAAGGGCGTTCAAGGCTCCGGTTGGGGCATGCTCGTGT
GGGACGTGATGGGTCAGCGCCTCAACACCATGCAGCTGTTTGACCACCAGGGCAAT
CTGCCGTCAACCCAGATCCCGATCGTCCAGCTCGACATGTGGGAACACGCCTATTA

CCTGCAGTACCAGAACGTCAAGGCCGACTACGTCATCACCGACCCGTACGTTCCAG
CAAGACGAAGTGCTCAACGTTTCCATCCTGCCCGGGCAACGGGCTATCGCACTCGT
CACGCATACGCCAACCCAGATCTACCGCTGCTGCCATGACACCCGCGATGGCCTGC
AAGCGCAGGGCCGGGTCCGTGACAACGCCATGGGCTCCCAAAGCCTTGCGACCAA
CCTCAAATTGAGGCTTCACCAGCAGCAGCATGAGGCCGTCTGGGCTGACAACAGCT
GACATGGGTTCAAGGATCATCGTCAAGGAGATAAAAGAGACATCTCCGACCACGA
GGTCCACCGGCTCAACAACGCCGTCAACCGCCAGGTCTGCAGGCTGAAGATCACGC
AAGTTCAAGCCTTCATGAACAATGACACGGGGATCATTCCGCAGCACCGGAGACAT
CTGGTCATGACCAACATCGACGGCATGCACAAGTTTGGCTCCCCGTGACAGCACAA
CTTGGGTGAACCCGCCGGTGGACGCACCAGCATCAAGCACTCTTGACGGCACTTGG
ACGCCAAGGATATCCAAGGCACCTAGAAGTTTGTGTGCTCCGCGAGACACCCACAC
CTCTTCGTCGGCGACCAGCACGTCGGCGGTACTCACTTTCATCGCCGGTTTAGTAAC
GACGACTCTATTGACCGTCACTCTGCCTTCCCGCACTAGGCGTGTGGCAAGAGTGC
GGGAACGTGCCAGTCCGACTTCAACAAGGGCCTGGTCAAGTCTCACAGGGACAGA
CTGCCACCTCCGAGACCTTGGTGCATCCATTCAGGCAGCCTTCTTGACATCGGGGG
AGTTGAATGCGGTCTGATAGGCCGCAAGGAGCTCGGTGCGTGCAGCCTGGATATTC
CCTACGGTCGTCTTTGGGTTCAGTCGAACGCCGACGGCCTTGGTGATCGCGTGATTG
AGCGTCTTGTACACTGCGGCGCTCTTGTGACCAAGGATGTACCGGTCACGGTTGGC
GCGCACCTGCCAGATCGTCTTACTGAAGTTGGTGCGTACGTACACAGTAGCAACGT
CATTCGGGGTGAGGTCGGGGTACTGCGAGACCTTTTCCAGGCGAGCCTTGAGGGCG
GTGCCCTCGGCGTCGAGTTCCTTGGCGGTGGTCGCTGGGTTAGCGGTCAGCAGGAC
GGCCTTGGTGACTTCGAGACCGAGTTCGACGTGGGCGGGGCGGACCTTGTTTTGGA
GAGTGGTGGTAGCAGTGTGAATGGTGTCAATAGTGGTGGCGACCAACTTGATCCTC
GGCATGATCGTCGAAGGGTCGTAGAACGGGATCCCCCCATGGGCAAGGGTCTCGAT
GAGGCCACGCAGGTCGAAGGCAGCCTTGAGAAGATCTCGGATCTGGTCAGAGTAG
TCAGAACCGGGGACGGATTTCTGTACTGACTGAAGGGTCGCAATATGTGCGTTCAG
AAGCTGGATGCTATTGCGAGCGTCACTGGCCGAGAGCTCGTGGGTGCTGGTCGCCG
AGATGGTCGTCGTCGGCTCGACAGCATGAGCACTGGGAGCTGACAGCGCCGCTGGT
ACGAGCATTGCGCCGACAAGGAGGGGAGCTACAAGATGGGTCTTCTTCAT

>028A_ST1_CC1_IA1
GGGCTATCAGTGACGATGCCTCACAAGGCCGATCTCGTCGAGTTGGGGGAGACCGA
CGCGACGGTTGACATGTTGGGAGCGGCGAATACCTGGGTTTGTCGTGACGGCACGA
CCATCGTCCGCAATACCGACGTCACGGGGGCAGAGGCTGCGCTTCGTGCCAGGGGA
GTGACTGATGTCGAGAAGGTTGTCATGCTGGGGGCGGGCGCAACAGCCCGGTCTGT
TCTTGCGGCTGCCATTGGGATGGGAGCGGGCGAAGCCGTCGTGATGTCGCGCTCGC
GCGAACGGTCCACGAAGATCCTTAAACTTGCTGATGGCCTCGGCATTCGTGTTGCCT
GGTTGCCTTTCGAATCGGAGCCTCCGCGGTGCAACCTCATAGTCTCGACGGTTCCAG
CCGGTTCCTTGATAAGGCGTGCTGAAGATCTAAGGGTCACGTCTGGAATGTGACAG
GTGACGTTCTTAACGCCGATCCCTCCACAATCGAGGTGACTGAGCGTTGGCCGATC
CACCGGGATCCCCCGGCCTTCGATGACCTTGAGCCCGAGACCGAGATGCTGGAGAC
CGGTATTAAGGTCCTTGACTTGCTGACTCCTTACGTCAAGGGCGGCAAGATTGGCCT
CTTTGGCGGCGCTGGTGTGGGTAAGACGGTGCTCATTCAGGAGATGATTTACCGTA
TCGCCCACAACTTCGGCGGTACCTCGGTTTTCGCCGGTGTCGGTGAACGTACCCGTG
AGGGTAACGACCTCATCAACGAGATGGACGAGGCCGGTGTGCTCAAGGACACCGC
TCTGGTATTCGGCCAGATGGACGAGCCCCCGGGCACGCGTTTGCGCATCGCTTTGA
CCGGTTTGACGATGGCTGAGTACTTCCGCGATGTTTTCCAGGTCGGTGACTACCCGT
CCGCCGCGCCCCACTGAACGCGATGGGATCGATTACGACTTCATCACCCCTGAGCA

GTTCGACAAGCTCGTTGACGGCGAGGGTCTCCTTGAGTGGGCAACCGTCCATAACA
GCCACCGGTACGGCACACCGCGCGGTCCTGTTGAACGGGCAGTTGCTGACAATCGC
ACGGTCGTGCTGGAAATCGATCTGCAGGGAGCTCGCCAAGTTCGCGAAACCTATCC
TCAGGCGACCCAGATCTTCCTCGCGCCACCCTCATGGGAGGAGCTAGTCCACCGTC
TGATCGGTCGCGGCACGGAAACACCAGAGCAACAGAAGCAGCGTCTGGAGACTGC
AAAGGTTGAGCTGGCCAACGCGGATGAATTTGACGCCGTTGTGCGTTTGAAGACGT
TGAGCGCAGGCTCGTTGGCGTGCAGTGGCACCCCGAAGTGCACCACACGGAGTCCG
GACAGACGGTGCTCGAGCACTTCCTTTTCGACATTGCCGGATGCCGTCCTGACTGG
AATGCTAGCTCGATCGTCGGCGACCAGATCGCGCAGATTCGTGGTCAGGTTGGTGA
CCGGCGCGTCATCTGCGGACTGTCGGGCGGCGTCGATTCTGCTGTTGCTGCGGCTTT
GGTGCAGCGCGCTGTGGGCGACCAGCTCACCTGCGTTTTCGTCGATCACGGACTGC
TGCGTCAAGGGGAGGCTGAGCAAGTCAAGAATGACTTCGTCGCCGCCACGGGCGCT
GATTTGGTGGTGGCTGATGAGTCGCAGCGCTTCCTGGATGCCCTCGCCGGGGTCAC
CGATCCTGAGACCAAGCGCAAGATCATTGGACGCGAGTTCATTCGGACCTTTGAGG
ATGTTGCCAAGCGTCTCAACGCTGACCAGCGTCAAGGATGTCCGTCAATCCCGAGT
CGGCGACACTGTCACCAATGCCTCCAAGCCCTCTGAGAAAGATCTTGGCGGCTATC
AGCACCCCAAACCAATGGTGTATTCGGGACTCTTCCCGATTGATGCCAAGGATTTC
CCTGACTTGCGTGATGCTCTCGACAAGTTGCAGCTCAACGACGCTGCCCTGGTCTAC
GAGCCTGAAACCTCGACGGCCCTGGGCTTTGGCTTTCGGGTCGGGTTCCTCGGGCT
GCTGCACATGGAGATCGTGCGCGAGCGTCTAGAGCGCGAGTTCGACCTTGACCTCA
TCTCCACAGCTCCCTCAGTGGTTCACCACGTCCTCATGGAAGACGGATCGACTGTCG
CCGTGACAAACCCGTCGGAGTACCCGACTAGCGGGCGGATCGCTGAGGTGCGTGA
ACCCATCGTTGACGCCACCATTCTCAGTCCTGCACAAGCACCACAACACCTACGTTC
AGGGTGCCAACACCGCCCTGGAGAAGCTGGCCGAGGCCCGCGAGAAGGGCGACTT
CGGAACCATCAACAAACTCGAGAAGGACCTGGCCTTTAACCTCGGCGGCCACATCA
ACCACTCCGTGTTCTGGAAGAACATGTCCCCTCATGGGGGCGGTCGTCCGGAGGGC
AACGAACTCGCCGCTGCGATTGACGAGTTCTTCGGTTCCTTTGACAGCTTCAAAAA
GCAGTTTGAGGAAACCGCTAAGGGCGTTCAAGGCTCCGGTTGGGGCATGCTCGTGT
GGGACGTGATGGGTCAGCGCCTCAACACCATGCAGCTGTTTGACCACCAGGGCAAT
CTGCCGTCAACCCAGATCCCGATCGTCCAGCTCGACATGTGGGAACACGCCTATTA
CCTGCAGTACCAGAACGTCAAGGCCGACTACGTCATCACCGACCCGTACGTTCCAG
CAAGAAGAAGTGCTCAACGTTTCCATCCTGCCCGGGCAACGGGCTATCGCACTCGT
CACGCATACGCCAACCCAGATCTACCGCTGCTGCCATGACACCCGCGATGGCCTGC
AAGCGCAGGGCCGGGTCCGTGACAACGCCATGGGCTCCCAAAGCCTTGCGACCAA
CCTCAAATTGAGGCTTCACCAGCAGCAGCATGAGGCCGTCTGGGCTGACAACAGCT
GACATGGGTTCAAGGATCATCGTCAAGGAGATAAAAGAGACATCTCCGACCACGA
GGTCCACCGGCTCAACAACGCCGTCAACCGCCAGGTCTGCAGGCTGAAGATCACGC
AAGTTCAAGCCTTCATGAACAATGACACGGGGATCATTCCGCAGCACCGGAGACAT
CTGGTCATGACCAACATCGACGGCATGCACAAGTTTGGCTCCCCGTGACAGCACAA
CTTGGGTGAACCCGCCGGTGGACGCACCAGCATCAAGCACTCTTGACGGCACTTGG
ACGCCAAGGATATCCAAGGCACCTAGAAGTTTGTGTGCTCCGCGAGACACCCACAC
CTCTTCGTCGGCGACCAGCACGTCGGCGGTACTCACTTTCATCGCCGGTTTAGTAAC
GACGACTCTATTGACCGTCACTCTGCCTTCCCGCACTAGGCGTGTGGCAAGAGTGC
GGGAACGTGCCAGTCCGGCTTCAACAAGGGCCTGGTCAAGTCTCACAGGGACAGA
CTGCCACCTCCGAGACCTTGGTGCATCCATTCAGGCAGCCTTCTTGACATCGGGGG
AGTTGAATGCGGTCTGATAGGCCGCAAGGAGCTCGGTGCGTGCAGCCTGGATATTC
CCTACGGTCGTCTTTGGGTTCAGTCGAACGCCGACGGCCTTGGTGATCGCGTGATTG
AGCGTCTTGTACACTGCGGCGCTCTTGTGACCAAGGATGTACCGGTCACGGTTGGC

GCGCACCTGCCAGATCGTCTTACTGAAGTTGGTGCGTACGTACACAGTGGCAACGT
CATTCGGGGTGAGGTCGGGGTACTGCGAGACCTTTTCCAGGCGAGCCTTGAGGGCG
GCGCCCTCGGCGTCGAGTTCCTTGGCGGTGGACGCTGGGTTAGCGGTCAGCAGGAC
GGCCTTGGTGACTTCGAGACCGAGTTCGACGTGGGCGGGGCTGACCTTGTTTTGGA
GAGTGGTGGTAGCAGTGTGAATGGTGTCAATAGTGGTGGCGACCAACTTGATCCTC
GGCATGATCGTCGAAGGGTCGTAGAACGGGATCCCCCCATGGGCAAGGGTCTCGAT
GAGGCCACGCAGGTCGAAGGCAGCCTTGAGAAGATCTCGGATCTGGTCAGAGTAG
TCAGAACCGGGGACGGATTTCTGTACTGACTGAAGGGTCGCAATATGTGCGTTCAG
AAGCTGGATGCTATTGCGAGCGTCACTGGCCGAGAGCTCGTGGGTGCTGGTCGCCG
AGATGGTCGTCGTCGGCTCGACAGCATGAGCACTGGGAGCTGACAGCGCCGCTGGT
ACGAGCATTGCGCCGACAAGGAGGGGAGCTACAAGATGGGTCTTCTTCAT

>031_ST1_CC1_IA1
GGGCTATCAGTGACGATGCCTCACAAGGCCGATCTCGTCGAGTTGGGGGAGACCGA
CGCGACGGTTGACATGTTGGGAGCGGCGAATACCTGGGTTTGTCGTGACGGCACGA
CCATCGTCCGCAATACCGACGTCACGGGGGCAGAGGCTGCGCTTCGTGCCAGGGGA
GTGACTGATGTCGAGAAGGTTGTCATGCTGGGGGCGGGCGCAACAGCCCGGTCTGT
TCTTGCGGCTGCCATTGGGATGGGAGCGGGCGAAGCCGTCGTGATGTCGCGCTCGC
GCGAACGGTCCACGAAGATCCTTAAACTTGCTGATGGCCTCGGCATTCGTGTTGCCT
GGTTGCCTTTCGAATCGGAGCCTCCGCGGTGCAACCTCATAGTCTCGACGGTTCCAG
CCGGTTCCTTGATAAGGCGTGCTGAAGATCTAAGGGTCACGTCTGGAATGTGACAG
GTGACGTTCTTAACGCCGATCCCTCCACAATCGAGGTGACTGAGCGTTGGCCGATC
CACCGGGATCCCCCGGCCTTCGATGACCTTGAGCCCGAGACCGAGATGCTGGAGAC
CGGTATTAAGGTCCTTGACTTGCTGACTCCTTACGTCAAGGGCGGCAAGATTGGCCT
CTTTGGCGGCGCTGGTGTGGGTAAGACGGTGCTCATTCAGGAGATGATTTACCGTA
TCGCCCACAACTTCGGCGGTACCTCGGTTTTCGCCGGTGTCGGTGAACGTACCCGTG
AGGGTAACGACCTCATCAACGAGATGGACGAGGCCGGTGTGCTCAAGGACACCGC
TCTGGTATTCGGCCAGATGGACGAGCCCCCGGGCACGCGTTTGCGCATCGCTTTGA
CCGGTTTGACGATGGCTGAGTACTTCCGCGATGTTTTCCAGGTCGGTGACTACCCGT
CCGCCGCGCCCCACTGAACGCGATGGGATCGATTACGACTTCATCACCCCTGAGCA
GTTCGACAAGCTCGTTGACGGCGAGGGTCTCCTTGAGTGGGCAACCGTCCATAACA
GCCACCGGTACGGCACACCGCGCGGTCCTGTTGAACGGGCAGTTGCTGACAATCGC
ACGGTCGTGCTGGAAATCGATCTGCAGGGAGCTCGCCAAGTTCGCGAAACCTATCC
TCAGGCGACCCAGATCTTCCTCGCGCCACCCTCATGGGAGGAGCTAGTCCACCGTC
TGATCGGTCGCGGCACGGAAACACCAGAGCAACAGAAGCAGCGTCTGGAGACTGC
AAAGGTTGAGCTGGCCAACGCGGATGAATTTGACGCCGTTGTGCGTTTGAAGACGT
TGAGCGCAGGCTCGTTGGCGTGCAGTGGCACCCCGAAGTGCACCACACGGAGTCCG
GACAGACGGTGCTCGAGCACTTCCTTTTCGACATTGCCGGATGCCGTCCTGACTGG
AATGCTAGCTCGATCGTCGGCGACCAGATCGCGCAGATTCGTGGTCAGGTTGGTGA
CCGGCGCGTCATCTGCGGACTGTCGGGCGGCGTCGATTCTGCTGTTGCTGCGGCTTT
GGTGCAGCGCGCTGTGGGCGACCAGCTCACCTGCGTTTTCGTCGATCACGGACTGC
TGCGTCAAGGGGAGGCTGAGCAAGTCAAGAATGACTTCGTCGCCGCCACGGGCGCT
GATTTGGTGGTGGCTGATGAGTCGCAGCGCTTCCTGGATGCCCTCGCCGGGGTCAC
CGATCCTGAGACCAAGCGCAAGATCATTGGACGCGAGTTCATTCGGACCTTTGAGG
ATGTTGCCAAGCGTCTCAACGCTGACCAGCGTCAAGGATGTCCGTCAATCCCGAGT
CGGCGACACTGTCACCAATGCCTCCAAGCCCTCTGAGAAAGATCTTGGCGGCTATC
AGCACCCCAAACCAATGGTGTATTCGGGACTCTTCCCGATTGATGCCAAGGATTTC
CCTGACTTGCGTGATGCTCTCGACAAGTTGCAGCTCAACGACGCTGCCCTGGTCTAC

GAGCCTGAAACCTCGACGGCCCTGGGCTTTGGCTTTCGGGTCGGGTTCCTCGGGCT
GCTGCACATGGAGATCGTGCGCGAGCGTCTAGAGCGCGAGTTCGACCTTGACCTCA
TCTCCACAGCTCCCTCAGTGGTTCACCACGTCCTCATGGAAGACGGATCGACTGTCG
CCGTGACAAACCCGTCGGAGTACCCGACTAGCGGGCGGATCGCTGAGGTGCGTGA
ACCCATCGTTGACGCCACCATTCTCAGTCCTGCACAAGCACCACAACACCTACGTTC
AGGGTGCCAACACCGCCCTGGAGAAGCTGGCCGAGGCCCGCGAGAAGGGCGACTT
CGGAACCATCAACAAACTCGAGAAGGACCTGGCCTTTAACCTCGGCGGCCACATCA
ACCACTCCGTGTTCTGGAAGAACATGTCCCCTCATGGGGGCGGTCGTCCGGAGGGC
AACGAACTCGCCGCTGCGATTGACGAGTTCTTCGGTTCCTTTGACAGCTTCAAAAA
GCAGTTTGAGGAAACCGCTAAGGGCGTTCAAGGCTCCGGTTGGGGCATGCTCGTGT
GGGACGTGATGGGTCAGCGCCTCAACACCATGCAGCTGTTTGACCACCAGGGCAAT
CTGCCGTCAACCCAGATCCCGATCGTCCAGCTCGACATGTGGGAACACGCCTATTA
CCTGCAGTACCAGAACGTCAAGGCCGACTACGTCATCACCGACCCGTACGTTCCAG
CAAGAAGAAGTGCTCAACGTTTCCATCCTGCCCGGGCAACGGGCTATCGCACTCGT
CACGCATACGCCAACCCAGATCTACCGCTGCTGCCATGACACCCGCGATGGCCTGC
AAGCGCAGGGCCGGGTCCGTGACAACGCCATGGGCTCCCAAAGCCTTGCGACCAA
CCTCAAATTGAGGCTTCACCAGCAGCAGCATGAGGCCGTCTGGGCTGACAACAGCT
GACATGGGTTCAAGGATCATCGTCAAGGAGATAAAAGAGACATCTCCGACCACGA
GGTCCACCGGCTCAACAACGCCGTCAACCGCCAGGTCTGCAGGCTGAAGATCACGC
AAGTTCAAGCCTTCATGAACAATGACACGGGGATCATTCCGCAGCACCGGAGACAT
CTGGTCATGACCAACATCGACGGCATGCACAAGTTTGGCTCCCCGTGACAGCACAA
CTTGGGTGAACCCGCCGGTGGACGCACCAGCATCAAGCACTCTTGACGGCACTTGG
ACGCCAAGGATATCCAAGGCACCTAGAAGTTTGTGTGCTCCGCGAGACACCCACAC
CTCTTCGTCGGCGACCAGCACGTCGGCGGTACTCACTTTCATCGCCGGTTTAGTAAC
GACGACTCTATTGACCGTCACTCTGCCTTCCCGCACTAGGCGTGTGGCAAGAGTGC
GGGAACGTGCCAGTCCGGCTTCAACAAGGGCCTGGTCAAGTCTCACAGGGACAGA
CTGCCACCTCCGAGACCTTGGTGCATCCATTCAGGCAGCCTTCTTGACATCGGGGG
AGTTGAATGCGGTCTGATAGGCCGCAAGGAGCTCGGTGCGTGCAGCCTGGATATTC
CCTACGGTCGTCTTTGGGTTCAGTCGAACGCCGACGGCCTTGGTGATCGCGTGATTG
AGCGTCTTGTACACTGCGGCGCTCTTGTGACCAAGGATGTACCGGTCACGGTTGGC
GCGCACCTGCCAGATCGTCTTACTGAAGTTGGTGCGTACGTACACAGTGGCAACGT
CATTCGGGGTGAGGTCGGGGTACTGCGAGACCTTTTCCAGGCGAGCCTTGAGGGCG
GCGCCCTCGGCGTCGAGTTCCTTGGCGGTGGACGCTGGGTTAGCGGTCAGCAGGAC
GGCCTTGGTGACTTCGAGACCGAGTTCGACGTGGGCGGGGCTGACCTTGTTTTGGA
GAGTGGTGGTAGCAGTGTGAATGGTGTCAATAGTGGTGGCGACCAACTTGATCCTC
GGCATGATCGTCGAAGGGTCGTAGAACGGGATCCCCCCATGGGCAAGGGTCTCGAT
GAGGCCACGCAGGTCGAAGGCAGCCTTGAGAAGATCTCGGATCTGGTCAGAGTAG
TCAGAACCGGGGACGGATTTCTGTACTGACTGAAGGGTCGCAATATGTGCGTTCAG
AAGCTGGATGCTATTGCGAGCGTCACTGGCCGAGAGCTCGTGGGTGCTGGTCGCCG
AGATGGTCGTCGTCGGCTCGACAGCATGAGCACTGGGAGCTGACAGCGCCGCTGGT
ACGAGCATTGCGCCGACAAGGAGGGGAGCTACAAGATGGGTCTTCTTCAT

>042_ST1_CC1_IA1
GGGCTATCAGTGACGATGCCTCACAAGGCCGATCTCGTCGAGTTGGGGGAGACCGA
CGCGACGGTTGACATGTTGGGAGCGGCGAATACCTGGGTTTGTCGTGACGGCACGA
CCATCGTCCGCAATACCGACGTCACGGGGGCAGAGGCTGCGCTTCGTGCCAGGGGA
GTGACTGATGTCGAGAAGGTTGTCATGCTGGGGGCGGGCGCAACAGCCCGGTCTGT
TCTTGCGGCTGCCATTGGGATGGGAGCGGGCGAAGCCGTCGTGATGTCGCGCTCGC

GCGAACGGTCCACGAAGATCCTTAAACTTGCTGATGGCCTCGGCATTCGTGTTGCCT
GGTTGCCTTTCGAATCGGAGCCTCCGCGGTGCAACCTCATAGTCTCGACGGTTCCAG
CCGGTTCCTTGATAAGGCGTGCTGAAGATCTAAGGGTCACGTCTGGAATGTGACAG
GTGACGTTCTTAACGCCGATCCCTCCACAATCGAGGTGACTGAGCGTTGGCCGATC
CACCGGGATCCCCCGGCCTTCGATGACCTTGAGCCCGAGACCGAGATGCTGGAGAC
CGGTATTAAGGTCCTTGACTTGCTGACTCCTTACGTCAAGGGCGGCAAGATTGGCCT
CTTTGGCGGCGCTGGTGTGGGTAAGACGGTGCTCATTCAGGAGATGATTTACCGTA
TCGCCCACAACTTCGGCGGTACCTCGGTTTTCGCCGGTGTCGGTGAACGTACCCGTG
AGGGTAACGACCTCATCAACGAGATGGACGAGGCCGGTGTGCTCAAGGACACCGC
TCTGGTATTCGGCCAGATGGACGAGCCCCCGGGCACGCGTTTGCGCATCGCTTTGA
CCGGTTTGACGATGGCTGAGTACTTCCGCGATGTTTTCCAGGTCGGTGACTACCCGT
CCGCCGCGCCCCACTGAACGCGATGGGATCGATTACGACTTCATCACCCCTGAGCA
GTTCGACAAGCTCGTTGACGGCGAGGGTCTCCTTGAGTGGGCAACCGTCCATAACA
GCCACCGGTACGGCACACCGCGCGGTCCTGTTGAACGGGCAGTTGCTGACAATCGC
ACGGTCGTGCTGGAAATCGATCTGCAGGGAGCTCGCCAAGTTCGCGAAACCTATCC
TCAGGCGACCCAGATCTTCCTCGCGCCACCCTCATGGGAGGAGCTAGTCCACCGTC
TGATCGGTCGCGGCACGGAAACACCAGAGCAACAGAAGCAGCGTCTGGAGACTGC
AAAGGTTGAGCTGGCCAACGCGGATGAATTTGACGCCGTTGTGCGTTTGAAGACGT
TGAGCGCAGGCTCGTTGGCGTGCAGTGGCACCCCGAAGTGCACCACACGGAGTCCG
GACAGACGGTGCTCGAGCACTTCCTTTTCGACATTGCCGGATGCCGTCCTGACTGG
AATGCTAGCTCGATCGTCGGCGACCAGATCGCGCAGATTCGTGGTCAGGTTGGTGA
CCGGCGCGTCATCTGCGGACTGTCGGGCGGCGTCGATTCTGCTGTTGCTGCGGCTTT
GGTGCAGCGCGCTGTGGGCGACCAGCTCACCTGCGTTTTCGTCGATCACGGACTGC
TGCGTCAAGGGGAGGCTGAGCAAGTCAAGAATGACTTCGTCGCCGCCACGGGCGCT
GATTTGGTGGTGGCTGATGAGTCGCAGCGCTTCCTGGATGCCCTCGCCGGGGTCAC
CGATCCTGAGACCAAGCGCAAGATCATTGGACGCGAGTTCATTCGGACCTTTGAGG
ATGTTGCCAAGCGTCTCAACGCTGACCAGCGTCAAGGATGTCCGTCAATCCCGAGT
CGGCGACACTGTCACCAATGCCTCCAAGCCCTCTGAGAAAGATCTTGGCGGCTATC
AGCACCCCAAACCAATGGTGTATTCGGGACTCTTCCCGATTGATGCCAAGGATTTC
CCTGACTTGCGTGATGCTCTCGACAAGTTGCAGCTCAACGACGCTGCCCTGGTCTAC
GAGCCTGAAACCTCGACGGCCCTGGGCTTTGGCTTTCGGGTCGGGTTCCTCGGGCT
GCTGCACATGGAGATCGTGCGCGAGCGTCTAGAGCGCGAGTTCGACCTTGACCTCA
TCTCCACAGCTCCCTCAGTGGTTCACCACGTCCTCATGGAAGACGGATCGACTGTCG
CCGTGACAAACCCGTCGGAGTACCCGACTAGCGGGCGGATCGCTGAGGTGCGTGA
ACCCATCGTTGACGCCACCATTCTCAGTCCTGCACAAGCACCACAACACCTACGTTC
AGGGTGCCAACACCGCCCTGGAGAAGCTGGCCGAGGCCCGCGAGAAGGGCGACTT
CGGAACCATCAACAAACTCGAGAAGGACCTGGCCTTTAACCTCGGCGGCCACATCA
ACCACTCCGTGTTCTGGAAGAACATGTCCCCTCATGGGGGCGGTCGTCCGGAGGGC
AACGAACTCGCCGCTGCGATTGACGAGTTCTTCGGTTCCTTTGACAGCTTCAAAAA
GCAGTTTGAGGAAACCGCTAAGGGCGTTCAAGGCTCCGGTTGGGGCATGCTCGTGT
GGGACGTGATGGGTCAGCGCCTCAACACCATGCAGCTGTTTGACCACCAGGGCAAT
CTGCCGTCAACCCAGATCCCGATCGTCCAGCTCGACATGTGGGAACACGCCTATTA
CCTGCAGTACCAGAACGTCAAGGCCGACTACGTCATCACCGACCCGTACGTTCCAG
CAAGAAGAAGTGCTCAACGTTTCCATCCTGCCCGGGCAACGGGCTATCGCACTCGT
CACGCATACGCCAACCCAGATCTACCGCTGCTGCCATGACACCCGCGATGGCCTGC
AAGCGCAGGGCCGGGTCCGTGACAACGCCATGGGCTCCCAAAGCCTTGCGACCAA
CCTCAAATTGAGGCTTCACCAGCAGCAGCATGAGGCCGTCTGGGCTGACAACAGCT
GACATGGGTTCAAGGATCATCGTCAAGGAGATAAAAGAGACATCTCCGACCACGA

GGTCCACCGGCTCAACAACGCCGTCAACCGCCAGGTCTGCAGGCTGAAGATCACGC
AAGTTCAAGCCTTCATGAACAATGACACGGGGATCATTCCGCAGCACCGGAGACAT
CTGGTCATGACCAACATCGACGGCATGCACAAGTTTGGCTCCCCGTGACAGCACAA
CTTGGGTGAACCCGCCGGTGGACGCACCAGCATCAAGCACTCTTGACGGCACTTGG
ACGCCAAGGATATCCAAGGCACCTAGAAGTTTGTGTGCTCCGCGAGACACCCACAC
CTCTTCGTCGGCGACCAGCACGTCGGCGGTACTCACTTTCATCGCCGGTTTAGTAAC
GACGACTCTATTGACCGTCACTCTGCCTTCCCGCACTAGGCGTGTGGCAAGAGTGC
GGGAACGTGCCAGTCCGGCTTCAACAAGGGCCTGGTCAAGTCTCACAGGGACAGA
CTGCCACCTCCGAGACCTTGGTGCATCCATTCAGGCAGCCTTCTTGACATCGGGGG
AGTTGAATGCGGTCTGATAGGCCGCAAGGAGCTCGGTGCGTGCAGCCTGGATATTC
CCTACGGTCGTCTTTGGGTTCAGTCGAACGCCGACGGCCTTGGTGATCGCGTGATTG
AGCGTCTTGTACACTGCGGCGCTCTTGTGACCAAGGATGTACCGGTCACGGTTGGC
GCGCACCTGCCAGATCGTCTTACTGAAGTTGGTGCGTACGTACACAGTGGCAACGT
CATTCGGGGTGAGGTCGGGGTACTGCGAGACCTTTTCCAGGCGAGCCTTGAGGGCG
GCGCCCTCGGCGTCGAGTTCCTTGGCGGTGGACGCTGGGTTAGCGGTCAGCAGGAC
GGCCTTGGTGACTTCGAGACCGAGTTCGACGTGGGCGGGGCTGACCTTGTTTTGGA
GAGTGGTGGTAGCAGTGTGAATGGTGTCAATAGTGGTGGCGACCAACTTGATCCTC
GGCATGATCGTCGAAGGGTCGTAGAACGGGATCCCCCCATGGGCAAGGGTCTCGAT
GAGGCCACGCAGGTCGAAGGCAGCCTTGAGAAGATCTCGGATCTGGTCAGAGTAG
TCAGAACCGGGGACGGATTTCTGTACTGACTGAAGGGTCGCAATATGTGCGTTCAG
AAGCTGGATGCTATTGCGAGCGTCACTGGCCGAGAGCTCGTGGGTGCTGGTCGCCG
AGATGGTCGTCGTCGGCTCGACAGCATGAGCACTGGGAGCTGACAGCGCCGCTGGT
ACGAGCATTGCGCCGACAAGGAGGGGAGCTACAAGATGGGTCTTCTTCAT

>044B_ST22_Singleton_IA2
GGGCTATCAGTGACGATGCCTCACAAGGCCGATCTCGTCGAGTTGGGGGAGACCGA
CGCGACGGTTGACATGTTGGGAGCGGCGAATACCTGGGTTTGTCGTGACGGCACGA
CCATCGTCCGCAATACCGACGTCACGGGGGCAGAGGCTGCGCTTCGTGCCAGGGGA
GTGACTGATGTCGAGAAGGTTGTCATGCTGGGGGCGGGCGCAACAGCCCGGTCTGT
TCTTGCGGCTGCCATTGGGATGGGAGCGGGCGAAGCCGTCGTGATGTCGCGCTCGC
GCGAACGGTCCACGAAGATCCTTAAACTTGCTGATGGCCTCGGCATTCGTGTTGCCT
GGTTGCCTTTCGAATCGGAGCCTCCGCGGTGCAACCTCATAGTCTCGACGGTTCCAG
CCGGTTCCTTGATAAGGCGTGCTGAAGATCTAAGGGTCACGTCTGGAATGTGACAG
GTGACGTTCTTAACGCCGATCCCTCCACAATCGAGGTGACTGAGCGTTGGCCGATC
CACCGGGATCCCCCGGCCTTCGATGACCTTGAGCCCGAGACCGAGATGCTGGAGAC
CGGTATTAAGGTCCTTGACTTGCTGACTCCTTACGTCAAGGGCGGCAAGATTGGCCT
CTTTGGCGGCGCTGGTGTGGGTAAGACGGTGCTCATTCAGGAGATGATTTACCGTA
TCGCCCACAACTTCGGCGGTACCTCGGTTTTCGCCGGTGTCGGTGAACGTACCCGTG
AGGGTAACGACCTCATCAACGAGATGGACGAGGCCGGTGTGCTCAAGGACACCGC
TCTGGTATTCGGCCAGATGGACGAGCCCCCGGGCACGCGTTTGCGCATCGCTTTGA
CCGGTTTGACGATGGCTGAGTACTTCCGCGATGTTTTCCAGGTCGGTGACTACCCGT
CCGCCGCGCCCCACTGAACGCGATGGGATCGATTACGACTTCATCACCCCTGAGCA
GTTCGACAAGCTCGTTGACGGCGAGGGTCTCCTTGAGTGGGCAACCGTCCATAACA
GCCACCGGTACGGCACACCGCGCGGTCCTGTTGAACGGGCAGTTGCTGACAATCGC
ACGGTCGTGCTGGAAATCGATCTGCAGGGAGCTCGCCAAGTTCGCGAAACCTATCC
TCAGGCGACCCAGATCTTCCTCGCGCCACCCTCATGGGAGGAGCTAGTCCACCGTC
TGATCGGTCGCGGCACGGAAACACCAGAGCAACAGAAGCAGCGTCTGGAGACTGC
AAAGGTTGAGCTGGCCAACGCGGATGAATTTGACGCCGTTGTGCGTTTGAAGACGT

TGAGCGCAGGCTCGTTGGCGTGCAGTGGCACCCCGAAGTGCACCACACGGAGTCCG
GACAGACGGTGCTCGAGCACTTCCTTTTCGACATTGCCGGATGCCGTCCTGACTGG
AATGCTAGCTCGATCGTCGGCGACCAGATCGCGCAGATTCGTGGTCAGGTTGGTGA
CCGGCGCGTCATCTGCGGACTGTCGGGCGGCGTCGATTCTGCTGTTGCTGCGGCTTT
GGTGCAGCGCGCTGTGGGCGACCAGCTCACCTGCGTTTTCGTCGATCACGGACTGC
TGCGTCAAGGGGAGGCTGAGCAAGTCAAGAATGACTTCGTCGCCGCCACGGGCGCT
GATTTGGTGGTGGCTGATGAGTCGCAGCGCTTCCTGGATGCCCTCTCCGGGGTCACC
GATCCTGAGACCAAGCGCAAGATCATTGGACGCGAGTTCATTCGGACCTTTGAGGA
TGTTGCCAAGCGTCTCAACGCTGACCAGCGTCAAGGATGTCCGTCAATCCCGAGTC
GGCGACACTGTCACCAATGCCTCCAAGCCCTCTGAGAAAGATCTTGGCGGCTATCA
GCACCCCAAACCAATGGTGTATTCGGGACTCTTCCCGATTGATGCCAAGGATTTCCC
TGACTTGCGTGATGCTCTCGACAAGTTGCAGCTCAACGACGCTGCCCTGCTCTACGA
GCCTGAAACCTCGACGGCCCTGGGCTTTGGCTTTCGGGTCGGGTTCCTCGGGCTGCT
GCACATGGAGATCGTGCGCGAGCGTCTAGAGCGCGAGTTCGACCTTGACCTCATCT
CCACAGCTCCCTCAGTGGTTCACCACGTCCTCATGGAAGACGGATCGACTGTCGCC
GTGACAAACCCGTCGGAGTACCCGACTAGCGGGCGGATCGCTGAGGTGCGTGAAC
CCATCGTTGACGCCACCATTCTCAGTCCTGCACAAGCACCACAACACCTACGTTCA
GGGTGCCAACACCGCCCTGGAGAAGCTGGCCGAGGCCCGCGAGAAGGGCGACTTC
GGAACCATCAACAAACTCGAAAAGGACCTGGCCTTTAACCTCGGCGGCCACATCAA
CCACTCCGTGTTCTGGAAGAACATGTCCCCTCATGGGGGCGGTCGTCCGGAGGGCA
ACGAACTCGCTGCTGCGATTGACGAGTTCTTCGGTTCCTTTGACAGCTTCAAAAAGC
AGTTCGAGGAAACCGCTAAGGGCGTTCAGGGCTCCGGCTGGGGCATGCTCGTGTGG
GACGTGATGGGTCAGCGCCTCAACACCATGCAGCTGTTTGACCACCAGGGCAATCT
GCCGTCAACCCAGATCCCGGTCGTCCAGCTCGACATGTGGGAACACGCTTATTACC
TGCAGTACCAGAACGTCAAGGCCGACTACGTTATCACCGACCCGTACGTTCCAGCA
AGACGAAGTGCTCAACGTTTCCATCCTGCCCGGGCAACGGGCTATCGCACTCGTCA
CGCATACGCCAACCCAGATCTACCGCTGCTGCCATGACACCCGCGATGGCCTGCAA
GCGCAGGGCCGGGTCCGTGACAACGCCATGGGCTCCCAAAGCCTTGCGACCAACCT
CAAATTGAGGCTTCACCAGCAGCAGCATGAGGCCGTCTGGGCTGACAACAGCTGAC
ATGGGTTCAAGGATCATCGTCAAGGAGATAAAAGAGACATCTCCGACCACGAGGT
CCACCGGCTCAACAACGCCGTCAACCGCCAGGTCTGCAGGCTGAAGATCACGCAAG
TTCAAGCCTTCATGAACAATGACACGGGGATCATTCCGCAGCACCGGAGACATCTG
GTCGTGACCAACATCGACGGCATGCACAAGTTTGGCTCCCCGTGACAGCACAACTT
GGGTGAACCCGCCGGTGGACGCACCAGCATCAAGCACTCTTGACGGCACTTGGACG
CCAAGGATATCCAAGGCACCTAGAAGTTTGTGTGCTCCGCGAGACACCCACACCTC
TTCGTCGGCGACCAGCACGTCGGCGGTACTCACTTTCATCGCCGGTTTAGTAACGAC
GACTCTATTGACCGTCACTCTGCCTTCCCGCACTAGGCGTGTGGCAAGAGTGCGGG
AACGTGCCAGTCCGGCTTCAACAAGGGCCTGGTCAAGTCTCACAGGGACAGACTGC
CACCTCCGAGACCTTGGTGCATCCATTCAGGCAGCCTTCTTGACATCGGGGGAGTT
GAATGCGGTCTGATAGGCCGCAAGGAGCTCGGTGCGTGCAGCCTGGATATTCCCTA
CGGTCGTCTTTGGGTTCAGTCGAACGCCGACGGCCTTGGTGATCGCGTGATTGAGC
GTCTTGTACACTGCGGCGCTCTTGTGACCAAGGATGTACCGGTCACGGTTGGCGCG
CACCTGCCAGATCGTCTTACTGAAGTTGGTGCGTACGTACACAGTAGCAACGTCAT
TCGGGGTGAGGTCGGGGTACTGCGAGACCTTTTCCAGGCGAGCCTTGAGGGCGGTG
CCCTCGGCGTCGAGTTCCTTGGCGGTGGTCGCTGGGTTAGCGGTCAGCAGGACGGC
CTTGGTGACTTCGAGACCGAGTTCGACGTGGGCGGGGCGGACCTTGTTTTGGAGAG
TGGTGGTAGCAGTGTGAATGGTGTCAATAGTGGTGGCGACCAACTTGATCCTCGGC
ATGATCGTCGAAGGGTCGTAGAACGGGATCCCCCCATGGGCAAGGGTCTCGATGAG

GCCACGCAGGTCGAAGGCAGCCTTGAGAAGATCTCGGATCTGGTCAGAGTAGTCAG
AACCGGGGACGGATTTCTGTGCTGACTGAAGGGTCGCAATATGTGCGTTCAGAAGC
TGGATGCTATTGCGAGCGTCACTGGCCGAGAGCTCGTGGGTGCTGGTCGCCGAGAT
GGTCGTCGTCGGCTCGACAGCATGAGCACTGGGAGCTGACAGCGCCGCTGGTACGA
GCATTGCGCCGACAAGGAGGGGAGCTACAAGATGGGTCTTCTTCAT

>047A_ST22_Singleton_IA2
GGGCTATCAGTGACGATGCCTCACAAGGCCGATCTCGTCGAGTTGGGGGAGACCGA
CGCGACGGTTGACATGTTGGGAGCGGCGAATACCTGGGTTTGTCGTGACGGCACGA
CCATCGTCCGCAATACCGACGTCACGGGGGCAGAGGCTGCGCTTCGTGCCAGGGGA
GTGACTGATGTCGAGAAGGTTGTCATGCTGGGGGCGGGCGCAACAGCCCGGTCTGT
TCTTGCGGCTGCCATTGGGATGGGAGCGGGCGAAGCCGTCGTGATGTCGCGCTCGC
GCGAACGGTCCACGAAGATCCTTAAACTTGCTGATGGCCTCGGCATTCGTGTTGCCT
GGTTGCCTTTCGAATCGGAGCCTCCGCGGTGCAACCTCATAGTCTCGACGGTTCCAG
CCGGTTCCTTGATAAGGCGTGCTGAAGATCTAAGGGTCACGTCTGGAATGTGACAG
GTGACGTTCTTAACGCCGATCCCTCCACAATCGAGGTGACTGAGCGTTGGCCGATC
CACCGGGATCCCCCGGCCTTCGATGACCTTGAGCCCGAGACCGAGATGCTGGAGAC
CGGTATTAAGGTCCTTGACTTGCTGACTCCTTACGTCAAGGGCGGCAAGATTGGCCT
CTTTGGCGGCGCTGGTGTGGGTAAGACGGTGCTCATTCAGGAGATGATTTACCGTA
TCGCCCACAACTTCGGCGGTACCTCGGTTTTCGCCGGTGTCGGTGAACGTACCCGTG
AGGGTAACGACCTCATCAACGAGATGGACGAGGCCGGTGTGCTCAAGGACACCGC
TCTGGTATTCGGCCAGATGGACGAGCCCCCGGGCACGCGTTTGCGCATCGCTTTGA
CCGGTTTGACGATGGCTGAGTACTTCCGCGATGTTTTCCAGGTCGGTGACTACCCGT
CCGCCGCGCCCCACTGAACGCGATGGGATCGATTACGACTTCATCACCCCTGAGCA
GTTCGACAAGCTCGTTGACGGCGAGGGTCTCCTTGAGTGGGCAACCGTCCATAACA
GCCACCGGTACGGCACACCGCGCGGTCCTGTTGAACGGGCAGTTGCTGACAATCGC
ACGGTCGTGCTGGAAATCGATCTGCAGGGAGCTCGCCAAGTTCGCGAAACCTATCC
TCAGGCGACCCAGATCTTCCTCGCGCCACCCTCATGGGAGGAGCTAGTCCACCGTC
TGATCGGTCGCGGCACGGAAACACCAGAGCAACAGAAGCAGCGTCTGGAGACTGC
AAAGGTTGAGCTGGCCAACGCGGATGAATTTGACGCCGTTGTGCGTTTGAAGACGT
TGAGCGCAGGCTCGTTGGCGTGCAGTGGCACCCCGAAGTGCACCACACGGAGTCCG
GACAGACGGTGCTCGAGCACTTCCTTTTCGACATTGCCGGATGCCGTCCTGACTGG
AATGCTAGCTCGATCGTCGGCGACCAGATCGCGCAGATTCGTGGTCAGGTTGGTGA
CCGGCGCGTCATCTGCGGACTGTCGGGCGGCGTCGATTCTGCTGTTGCTGCGGCTTT
GGTGCAGCGCGCTGTGGGCGACCAGCTCACCTGCGTTTTCGTCGATCACGGACTGC
TGCGTCAAGGGGAGGCTGAGCAAGTCAAGAATGACTTCGTCGCCGCCACGGGCGCT
GATTTGGTGGTGGCTGATGAGTCGCAGCGCTTCCTGGATGCCCTCTCCGGGGTCACC
GATCCTGAGACCAAGCGCAAGATCATTGGACGCGAGTTCATTCGGACCTTTGAGGA
TGTTGCCAAGCGTCTCAACGCTGACCAGCGTCAAGGATGTCCGTCAATCCCGAGTC
GGCGACACTGTCACCAATGCCTCCAAGCCCTCTGAGAAAGATCTTGGCGGCTATCA
GCACCCCAAACCAATGGTGTATTCGGGACTCTTCCCGATTGATGCCAAGGATTTCCC
TGACTTGCGTGATGCTCTCGACAAGTTGCAGCTCAACGACGCTGCCCTGCTCTACGA
GCCTGAAACCTCGACGGCCCTGGGCTTTGGCTTTCGGGTCGGGTTCCTCGGGCTGCT
GCACATGGAGATCGTGCGCGAGCGTCTAGAGCGCGAGTTCGACCTTGACCTCATCT
CCACAGCTCCCTCAGTGGTTCACCACGTCCTCATGGAAGACGGATCGACTGTCGCC
GTGACAAACCCGTCGGAGTACCCGACTAGCGGGCGGATCGCTGAGGTGCGTGAAC
CCATCGTTGACGCCACCATTCTCAGTCCTGCACAAGCACCACAACACCTACGTTCA
GGGTGCCAACACCGCCCTGGAGAAGCTGGCCGAGGCCCGCGAGAAGGGCGACTTC

GGAACCATCAACAAACTCGAAAAGGACCTGGCCTTTAACCTCGGCGGCCACATCAA
CCACTCCGTGTTCTGGAAGAACATGTCCCCTCATGGGGGCGGTCGTCCGGAGGGCA
ACGAACTCGCTGCTGCGATTGACGAGTTCTTCGGTTCCTTTGACAGCTTCAAAAAGC
AGTTCGAGGAAACCGCTAAGGGCGTTCAGGGCTCCGGCTGGGGCATGCTCGTGTGG
GACGTGATGGGTCAGCGCCTCAACACCATGCAGCTGTTTGACCACCAGGGCAATCT
GCCGTCAACCCAGATCCCGGTCGTCCAGCTCGACATGTGGGAACACGCTTATTACC
TGCAGTACCAGAACGTCAAGGCCGACTACGTTATCACCGACCCGTACGTTCCAGCA
AGACGAAGTGCTCAACGTTTCCATCCTGCCCGGGCAACGGGCTATCGCACTCGTCA
CGCATACGCCAACCCAGATCTACCGCTGCTGCCATGACACCCGCGATGGCCTGCAA
GCGCAGGGCCGGGTCCGTGACAACGCCATGGGCTCCCAAAGCCTTGCGACCAACCT
CAAATTGAGGCTTCACCAGCAGCAGCATGAGGCCGTCTGGGCTGACAACAGCTGAC
ATGGGTTCAAGGATCATCGTCAAGGAGATAAAAGAGACATCTCCGACCACGAGGT
CCACCGGCTCAACAACGCCGTCAACCGCCAGGTCTGCAGGCTGAAGATCACGCAAG
TTCAAGCCTTCATGAACAATGACACGGGGATCATTCCGCAGCACCGGAGACATCTG
GTCGTGACCAACATCGACGGCATGCACAAGTTTGGCTCCCCGTGACAGCACAACTT
GGGTGAACCCGCCGGTGGACGCACCAGCATCAAGCACTCTTGACGGCACTTGGACG
CCAAGGATATCCAAGGCACCTAGAAGTTTGTGTGCTCCGCGAGACACCCACACCTC
TTCGTCGGCGACCAGCACGTCGGCGGTACTCACTTTCATCGCCGGTTTAGTAACGAC
GACTCTATTGACCGTCACTCTGCCTTCCCGCACTAGGCGTGTGGCAAGAGTGCGGG
AACGTGCCAGTCCGGCTTCAACAAGGGCCTGGTCAAGTCTCACAGGGACAGACTGC
CACCTCCGAGACCTTGGTGCATCCATTCAGGCAGCCTTCTTGACATCGGGGGAGTT
GAATGCGGTCTGATAGGCCGCAAGGAGCTCGGTGCGTGCAGCCTGGATATTCCCTA
CGGTCGTCTTTGGGTTCAGTCGAACGCCGACGGCCTTGGTGATCGCGTGATTGAGC
GTCTTGTACACTGCGGCGCTCTTGTGACCAAGGATGTACCGGTCACGGTTGGCGCG
CACCTGCCAGATCGTCTTACTGAAGTTGGTGCGTACGTACACAGTAGCAACGTCAT
TCGGGGTGAGGTCGGGGTACTGCGAGACCTTTTCCAGGCGAGCCTTGAGGGCGGTG
CCCTCGGCGTCGAGTTCCTTGGCGGTGGTCGCTGGGTTAGCGGTCAGCAGGACGGC
CTTGGTGACTTCGAGACCGAGTTCGACGTGGGCGGGGCGGACCTTGTTTTGGAGAG
TGGTGGTAGCAGTGTGAATGGTGTCAATAGTGGTGGCGACCAACTTGATCCTCGGC
ATGATCGTCGAAGGGTCGTAGAACGGGATCCCCCCATGGGCAAGGGTCTCGATGAG
GCCACGCAGGTCGAAGGCAGCCTTGAGAAGATCTCGGATCTGGTCAGAGTAGTCAG
AACCGGGGACGGATTTCTGTGCTGACTGAAGGGTCGCAATATGTGCGTTCAGAAGC
TGGATGCTATTGCGAGCGTCACTGGCCGAGAGCTCGTGGGTGCTGGTCGCCGAGAT
GGTCGTCGTCGGCTCGACAGCATGAGCACTGGGAGCTGACAGCGCCGCTGGTACGA
GCATTGCGCCGACAAGGAGGGGAGCTACAAGATGGGTCTTCTTCAT

>049_ST1_CC1_IA1
GGGCTATCAGTGACGATGCCTCACAAGGCCGATCTCGTCGAGTTGGGGGAGACCGA
CGCGACGGTTGACATGTTGGGAGCGGCGAATACCTGGGTTTGTCGTGACGGCACGA
CCATCGTCCGCAATACCGACGTCACGGGGGCAGAGGCTGCGCTTCGTGCCAGGGGA
GTGACTGATGTCGAGAAGGTTGTCATGCTGGGGGCGGGCGCAACAGCCCGGTCTGT
TCTTGCGGCTGCCATTGGGATGGGAGCGGGCGAAGCCGTCGTGATGTCGCGCTCGC
GCGAACGGTCCACGAAGATCCTTAAACTTGCTGATGGCCTCGGCATTCGTGTTGCCT
GGTTGCCTTTCGAATCGGAGCCTCCGCGGTGCAACCTCATAGTCTCGACGGTTCCAG
CCGGTTCCTTGATAAGGCGTGCTGAAGATCTAAGGGTCACGTCTGGAATGTGACAG
GTGACGTTCTTAACGCCGATCCCTCCACAATCGAGGTGACTGAGCGTTGGCCGATC
CACCGGGATCCCCCGGCCTTCGATGACCTTGAGCCCGAGACCGAGATGCTGGAGAC
CGGTATTAAGGTCCTTGACTTGCTGACTCCTTACGTCAAGGGCGGCAAGATTGGCCT

CTTTGGCGGCGCTGGTGTGGGTAAGACGGTGCTCATTCAGGAGATGATTTACCGTA
TCGCCCACAACTTCGGCGGTACCTCGGTTTTCGCCGGTGTCGGTGAACGTACCCGTG
AGGGTAACGACCTCATCAACGAGATGGACGAGGCCGGTGTGCTCAAGGACACCGC
TCTGGTATTCGGCCAGATGGACGAGCCCCCGGGCACGCGTTTGCGCATCGCTTTGA
CCGGTTTGACGATGGCTGAGTACTTCCGCGATGTTTTCCAGGTCGGTGACTACCCGT
CCGCCGCGCCCCACTGAACGCGATGGGATCGATTACGACTTCATCACCCCTGAGCA
GTTCGACAAGCTCGTTGACGGCGAGGGTCTCCTTGAGTGGGCAACCGTCCATAACA
GCCACCGGTACGGCACACCGCGCGGTCCTGTTGAACGGGCAGTTGCTGACAATCGC
ACGGTCGTGCTGGAAATCGATCTGCAGGGAGCTCGCCAAGTTCGCGAAACCTATCC
TCAGGCGACCCAGATCTTCCTCGCGCCACCCTCATGGGAGGAGCTAGTCCACCGTC
TGATCGGTCGCGGCACGGAAACACCAGAGCAACAGAAGCAGCGTCTGGAGACTGC
AAAGGTTGAGCTGGCCAACGCGGATGAATTTGACGCCGTTGTGCGTTTGAAGACGT
TGAGCGCAGGCTCGTTGGCGTGCAGTGGCACCCCGAAGTGCACCACACGGAGTCCG
GACAGACGGTGCTCGAGCACTTCCTTTTCGACATTGCCGGATGCCGTCCTGACTGG
AATGCTAGCTCGATCGTCGGCGACCAGATCGCGCAGATTCGTGGTCAGGTTGGTGA
CCGGCGCGTCATCTGCGGACTGTCGGGCGGCGTCGATTCTGCTGTTGCTGCGGCTTT
GGTGCAGCGCGCTGTGGGCGACCAGCTCACCTGCGTTTTCGTCGATCACGGACTGC
TGCGTCAAGGGGAGGCTGAGCAAGTCAAGAATGACTTCGTCGCCGCCACGGGCGCT
GATTTGGTGGTGGCTGATGAGTCGCAGCGCTTCCTGGATGCCCTCGCCGGGGTCAC
CGATCCTGAGACCAAGCGCAAGATCATTGGACGCGAGTTCATTCGGACCTTTGAGG
ATGTTGCCAAGCGTCTCAACGCTGACCAGCGTCAAGGATGTCCGTCAATCCCGAGT
CGGCGACACTGTCACCAATGCCTCCAAGCCCTCTGAGAAAGATCTTGGCGGCTATC
AGCACCCCAAACCAATGGTGTATTCGGGACTCTTCCCGATTGATGCCAAGGATTTC
CCTGACTTGCGTGATGCTCTCGACAAGTTGCAGCTCAACGACGCTGCCCTGGTCTAC
GAGCCTGAAACCTCGACGGCCCTGGGCTTTGGCTTTCGGGTCGGGTTCCTCGGGCT
GCTGCACATGGAGATCGTGCGCGAGCGTCTAGAGCGCGAGTTCGACCTTGACCTCA
TCTCCACAGCTCCCTCAGTGGTTCACCACGTCCTCATGGAAGACGGATCGACTGTCG
CCGTGACAAACCCGTCGGAGTACCCGACTAGCGGGCGGATCGCTGAGGTGCGTGA
ACCCATCGTTGACGCCACCATTCTCAGTCCTGCACAAGCACCACAACACCTACGTTC
AGGGTGCCAACACCGCCCTGGAGAAGCTGGCCGAGGCCCGCGAGAAGGGCGACTT
CGGAACCATCAACAAACTCGAGAAGGACCTGGCCTTTAACCTCGGCGGCCACATCA
ACCACTCCGTGTTCTGGAAGAACATGTCCCCTCATGGGGGCGGTCGTCCGGAGGGC
AACGAACTCGCCGCTGCGATTGACGAGTTCTTCGGTTCCTTTGACAGCTTCAAAAA
GCAGTTTGAGGAAACCGCTAAGGGCGTTCAAGGCTCCGGTTGGGGCATGCTCGTGT
GGGACGTGATGGGTCAGCGCCTCAACACCATGCAGCTGTTTGACCACCAGGGCAAT
CTGCCGTCAACCCAGATCCCGATCGTCCAGCTCGACATGTGGGAACACGCCTATTA
CCTGCAGTACCAGAACGTCAAGGCCGACTACGTCATCACCGACCCGTACGTTCCAG
CAAGAAGAAGTGCTCAACGTTTCCATCCTGCCCGGGCAACGGGCTATCGCACTCGT
CACGCATACGCCAACCCAGATCTACCGCTGCTGCCATGACACCCGCGATGGCCTGC
AAGCGCAGGGCCGGGTCCGTGACAACGCCATGGGCTCCCAAAGCCTTGCGACCAA
CCTCAAATTGAGGCTTCACCAGCAGCAGCATGAGGCCGTCTGGGCTGACAACAGCT
GACATGGGTTCAAGGATCATCGTCAAGGAGATAAAAGAGACATCTCCGACCACGA
GGTCCACCGGCTCAACAACGCCGTCAACCGCCAGGTCTGCAGGCTGAAGATCACGC
AAGTTCAAGCCTTCATGAACAATGACACGGGGATCATTCCGCAGCACCGGAGACAT
CTGGTCATGACCAACATCGACGGCATGCACAAGTTTGGCTCCCCGTGACAGCACAA
CTTGGGTGAACCCGCCGGTGGACGCACCAGCATCAAGCACTCTTGACGGCACTTGG
ACGCCAAGGATATCCAAGGCACCTAGAAGTTTGTGTGCTCCGCGAGACACCCACAC
CTCTTCGTCGGCGACCAGCACGTCGGCGGTACTCACTTTCATCGCCGGTTTAGTAAC

GACGACTCTATTGACCGTCACTCTGCCTTCCCGCACTAGGCGTGTGGCAAGAGTGC
GGGAACGTGCCAGTCCGGCTTCAACAAGGGCCTGGTCAAGTCTCACAGGGACAGA
CTGCCACCTCCGAGACCTTGGTGCATCCATTCAGGCAGCCTTCTTGACATCGGGGG
AGTTGAATGCGGTCTGATAGGCCGCAAGGAGCTCGGTGCGTGCAGCCTGGATATTC
CCTACGGTCGTCTTTGGGTTCAGTCGAACGCCGACGGCCTTGGTGATCGCGTGATTG
AGCGTCTTGTACACTGCGGCGCTCTTGTGACCAAGGATGTACCGGTCACGGTTGGC
GCGCACCTGCCAGATCGTCTTACTGAAGTTGGTGCGTACGTACACAGTGGCAACGT
CATTCGGGGTGAGGTCGGGGTACTGCGAGACCTTTTCCAGGCGAGCCTTGAGGGCG
GCGCCCTCGGCGTCGAGTTCCTTGGCGGTGGACGCTGGGTTAGCGGTCAGCAGGAC
GGCCTTGGTGACTTCGAGACCGAGTTCGACGTGGGCGGGGCTGACCTTGTTTTGGA
GAGTGGTGGTAGCAGTGTGAATGGTGTCAATAGTGGTGGCGACCAACTTGATCCTC
GGCATGATCGTCGAAGGGTCGTAGAACGGGATCCCCCCATGGGCAAGGGTCTCGAT
GAGGCCACGCAGGTCGAAGGCAGCCTTGAGAAGATCTCGGATCTGGTCAGAGTAG
TCAGAACCGGGGACGGATTTCTGTACTGACTGAAGGGTCGCAATATGTGCGTTCAG
AAGCTGGATGCTATTGCGAGCGTCACTGGCCGAGAGCTCGTGGGTGCTGGTCGCCG
AGATGGTCGTCGTCGGCTCGACAGCATGAGCACTGGGAGCTGACAGCGCCGCTGGT
ACGAGCATTGCGCCGACAAGGAGGGGAGCTACAAGATGGGTCTTCTTCAT

>059A_ST1_CC1_IA1
GGGCTATCAGTGACGATGCCTCACAAGGCCGATCTCGTCGAGTTGGGGGAGACCGA
CGCGACGGTTGACATGTTGGGAGCGGCGAATACCTGGGTTTGTCGTGACGGCACGA
CCATCGTCCGCAATACCGACGTCACGGGGGCAGAGGCTGCGCTTCGTGCCAGGGGA
GTGACTGATGTCGAGAAGGTTGTCATGCTGGGGGCGGGCGCAACAGCCCGGTCTGT
TCTTGCGGCTGCCATTGGGATGGGAGCGGGCGAAGCCGTCGTGATGTCGCGCTCGC
GCGAACGGTCCACGAAGATCCTTAAACTTGCTGATGGCCTCGGCATTCGTGTTGCCT
GGTTGCCTTTCGAATCGGAGCCTCCGCGGTGCAACCTCATAGTCTCGACGGTTCCAG
CCGGTTCCTTGATAAGGCGTGCTGAAGATCTAAGGGTCACGTCTGGAATGTGACAG
GTGACGTTCTTAACGCCGATCCCTCCACAATCGAGGTGACTGAGCGTTGGCCGATC
CACCGGGATCCCCCGGCCTTCGATGACCTTGAGCCCGAGACCGAGATGCTGGAGAC
CGGTATTAAGGTCCTTGACTTGCTGACTCCTTACGTCAAGGGCGGCAAGATTGGCCT
CTTTGGCGGCGCTGGTGTGGGTAAGACGGTGCTCATTCAGGAGATGATTTACCGTA
TCGCCCACAACTTCGGCGGTACCTCGGTTTTCGCCGGTGTCGGTGAACGTACCCGTG
AGGGTAACGACCTCATCAACGAGATGGACGAGGCCGGTGTGCTCAAGGACACCGC
TCTGGTATTCGGCCAGATGGACGAGCCCCCGGGCACGCGTTTGCGCATCGCTTTGA
CCGGTTTGACGATGGCTGAGTACTTCCGCGATGTTTTCCAGGTCGGTGACTACCCGT
CCGCCGCGCCCCACTGAACGCGATGGGATCGATTACGACTTCATCACCCCTGAGCA
GTTCGACAAGCTCGTTGACGGCGAGGGTCTCCTTGAGTGGGCAACCGTCCATAACA
GCCACCGGTACGGCACACCGCGCGGTCCTGTTGAACGGGCAGTTGCTGACAATCGC
ACGGTCGTGCTGGAAATCGATCTGCAGGGAGCTCGCCAAGTTCGCGAAACCTATCC
TCAGGCGACCCAGATCTTCCTCGCGCCACCCTCATGGGAGGAGCTAGTCCACCGTC
TGATCGGTCGCGGCACGGAAACACCAGAGCAACAGAAGCAGCGTCTGGAGACTGC
AAAGGTTGAGCTGGCCAACGCGGATGAATTTGACGCCGTTGTGCGTTTGAAGACGT
TGAGCGCAGGCTCGTTGGCGTGCAGTGGCACCCCGAAGTGCACCACACGGAGTCCG
GACAGACGGTGCTCGAGCACTTCCTTTTCGACATTGCCGGATGCCGTCCTGACTGG
AATGCTAGCTCGATCGTCGGCGACCAGATCGCGCAGATTCGTGGTCAGGTTGGTGA
CCGGCGCGTCATCTGCGGACTGTCGGGCGGCGTCGATTCTGCTGTTGCTGCGGCTTT
GGTGCAGCGCGCTGTGGGCGACCAGCTCACCTGCGTTTTCGTCGATCACGGACTGC
TGCGTCAAGGGGAGGCTGAGCAAGTCAAGAATGACTTCGTCGCCGCCACGGGCGCT

GATTTGGTGGTGGCTGATGAGTCGCAGCGCTTCCTGGATGCCCTCGCCGGGGTCAC
CGATCCTGAGACCAAGCGCAAGATCATTGGACGCGAGTTCATTCGGACCTTTGAGG
ATGTTGCCAAGCGTCTCAACGCTGACCAGCGTCAAGGATGTCCGTCAATCCCGAGT
CGGCGACACTGTCACCAATGCCTCCAAGCCCTCTGAGAAAGATCTTGGCGGCTATC
AGCACCCCAAACCAATGGTGTATTCGGGACTCTTCCCGATTGATGCCAAGGATTTC
CCTGACTTGCGTGATGCTCTCGACAAGTTGCAGCTCAACGACGCTGCCCTGGTCTAC
GAGCCTGAAACCTCGACGGCCCTGGGCTTTGGCTTTCGGGTCGGGTTCCTCGGGCT
GCTGCACATGGAGATCGTGCGCGAGCGTCTAGAGCGCGAGTTCGACCTTGACCTCA
TCTCCACAGCTCCCTCAGTGGTTCACCACGTCCTCATGGAAGACGGATCGACTGTCG
CCGTGACAAACCCGTCGGAGTACCCGACTAGCGGGCGGATCGCTGAGGTGCGTGA
ACCCATCGTTGACGCCACCATTCTCAGTCCTGCACAAGCACCACAACACCTACGTTC
AGGGTGCCAACACCGCCCTGGAGAAGCTGGCCGAGGCCCGCGAGAAGGGCGACTT
CGGAACCATCAACAAACTCGAGAAGGACCTGGCCTTTAACCTCGGCGGCCACATCA
ACCACTCCGTGTTCTGGAAGAACATGTCCCCTCATGGGGGCGGTCGTCCGGAGGGC
AACGAACTCGCCGCTGCGATTGACGAGTTCTTCGGTTCCTTTGACAGCTTCAAAAA
GCAGTTTGAGGAAACCGCTAAGGGCGTTCAAGGCTCCGGTTGGGGCATGCTCGTGT
GGGACGTGATGGGTCAGCGCCTCAACACCATGCAGCTGTTTGACCACCAGGGCAAT
CTGCCGTCAACCCAGATCCCGATCGTCCAGCTCGACATGTGGGAACACGCCTATTA
CCTGCAGTACCAGAACGTCAAGGCCGACTACGTCATCACCGACCCGTACGTTCCAG
CAAGAAGAAGTGCTCAACGTTTCCATCCTGCCCGGGCAACGGGCTATCGCACTCGT
CACGCATACGCCAACCCAGATCTACCGCTGCTGCCATGACACCCGCGATGGCCTGC
AAGCGCAGGGCCGGGTCCGTGACAACGCCATGGGCTCCCAAAGCCTTGCGACCAA
CCTCAAATTGAGGCTTCACCAGCAGCAGCATGAGGCCGTCTGGGCTGACAACAGCT
GACATGGGTTCAAGGATCATCGTCAAGGAGATAAAAGAGACATCTCCGACCACGA
GGTCCACCGGCTCAACAACGCCGTCAACCGCCAGGTCTGCAGGCTGAAGATCACGC
AAGTTCAAGCCTTCATGAACAATGACACGGGGATCATTCCGCAGCACCGGAGACAT
CTGGTCATGACCAACATCGACGGCATGCACAAGTTTGGCTCCCCGTGACAGCACAA
CTTGGGTGAACCCGCCGGTGGACGCACCAGCATCAAGCACTCTTGACGGCACTTGG
ACGCCAAGGATATCCAAGGCACCTAGAAGTTTGTGTGCTCCGCGAGACACCCACAC
CTCTTCGTCGGCGACCAGCACGTCGGCGGTACTCACTTTCATCGCCGGTTTAGTAAC
GACGACTCTATTGACCGTCACTCTGCCTTCCCGCACTAGGCGTGTGGCAAGAGTGC
GGGAACGTGCCAGTCCGGCTTCAACAAGGGCCTGGTCAAGTCTCACAGGGACAGA
CTGCCACCTCCGAGACCTTGGTGCATCCATTCAGGCAGCCTTCTTGACATCGGGGG
AGTTGAATGCGGTCTGATAGGCCGCAAGGAGCTCGGTGCGTGCAGCCTGGATATTC
CCTACGGTCGTCTTTGGGTTCAGTCGAACGCCGACGGCCTTGGTGATCGCGTGATTG
AGCGTCTTGTACACTGCGGCGCTCTTGTGACCAAGGATGTACCGGTCACGGTTGGC
GCGCACCTGCCAGATCGTCTTACTGAAGTTGGTGCGTACGTACACAGTGGCAACGT
CATTCGGGGTGAGGTCGGGGTACTGCGAGACCTTTTCCAGGCGAGCCTTGAGGGCG
GCGCCCTCGGCGTCGAGTTCCTTGGCGGTGGACGCTGGGTTAGCGGTCAGCAGGAC
GGCCTTGGTGACTTCGAGACCGAGTTCGACGTGGGCGGGGCTGACCTTGTTTTGGA
GAGTGGTGGTAGCAGTGTGAATGGTGTCAATAGTGGTGGCGACCAACTTGATCCTC
GGCATGATCGTCGAAGGGTCGTAGAACGGGATCCCCCCATGGGCAAGGGTCTCGAT
GAGGCCACGCAGGTCGAAGGCAGCCTTGAGAAGATCTCGGATCTGGTCAGAGTAG
TCAGAACCGGGGACGGATTTCTGTACTGACTGAAGGGTCGCAATATGTGCGTTCAG
AAGCTGGATGCTATTGCGAGCGTCACTGGCCGAGAGCTCGTGGGTGCTGGTCGCCG
AGATGGTCGTCGTCGGCTCGACAGCATGAGCACTGGGAGCTGACAGCGCCGCTGGT
ACGAGCATTGCGCCGACAAGGAGGGGAGCTACAAGATGGGTCTTCTTCAT

>060A_ST3_CC3_IA1
GGGCTATCAGTGACGATGCCTCACAAGGCCGATCTCGTCGAGTTGGGGGAGACCGA
CGCGACGGTTGACATGTTGGGAGCGGCGAATACCTGGGTTTGTCGTGACGGCACGA
CCATCGTCCGCAATACCGACGTCACGGGGGCAGAGGCTGCGCTTCGTGCCAGGGGA
GTGACTGATGTCGAGAAGGTTGTCATGCTGGGGGCGGGCGCAACAGCCCGGTCTGT
TCTTGCGGCTGCCATTGGGATGGGAGCGGGCGAAGCCGTCGTGATGTCGCGCTCGC
GCGAACGGTCCACGAAGATCCTTAAACTTGCTGATGGCCTCGGCATTCGTGTTGCCT
GGTTGCCTTTCGAATCGGAGCCTCCGCGGTGCAACCTCATAGTCTCGACGGTTCCAG
CCGGTTCCTTGATAAGGCGTGCTGAAGATCTAAGGGTCACGTCTGGAATGTGACAG
GTGACGTTCTTAACGCCGATCCCTCCACAATCGAGGTGACTGAGCGTTGGCCGATC
CACCGGGATCCCCCGGCCTTCGATGACCTTGAGCCCGAGACCGAGATGCTGGAGAC
CGGTATTAAGGTCCTTGACTTGCTGACTCCTTACGTCAAGGGCGGCAAGATTGGCCT
CTTTGGCGGCGCTGGTGTGGGTAAGACGGTGCTCATTCAGGAGATGATTTACCGTA
TCGCCCACAACTTCGGCGGTACCTCGGTTTTCGCCGGTGTCGGTGAACGTACCCGTG
AGGGTAACGACCTCATCAACGAGATGGACGAGGCCGGTGTGCTCAAGGACACCGC
TCTGGTATTCGGCCAGATGGACGAGCCCCCGGGCACGCGTTTGCGCATCGCTTTGA
CCGGTTTGACGATGGCTGAGTACTTCCGCGATGTTTTCCAGGTCGGTGACTACCCGT
CCGCCGCGCCCCACTGAACGCGATGGGATCGATTACGACTTCATCACCCCTGAGCA
GTTCGACAAGCTCGTTGACGGCGAGGGTCTCCTTGAGTGGGCAACCGTCCATAACA
GCCACCGGTACGGCACACCGCGCGGTCCTGTTGAACGGGCAGTTGCTGACAATCGC
ACGGTCGTGCTGGAAATCGATCTGCAGGGAGCTCGCCAAGTTCGCGAAACCTATCC
TCAGGCGACCCAGATCTTCCTCGCGCCACCCTCATGGGAGGAGCTAGTCCACCGTC
TGATCGGTCGCGGCACGGAAACACCAGAGCAACAGAAGCAGCGTCTGGAGACTGC
AAAGGTTGAGCTGGCCAACGCGGATGAATTTGACGCCGTTGTGCGTTTGAAGACGT
TGAGCGCAGGCTCGTTGGCGTGCAGTGGCACCCCGAAGTGCACCACACGGAGTCCG
GACAGACGGTGCTCGAGCACTTCCTTTTCGACATTGCCGGATGCCGTCCTGACTGG
AATGCTAGCTCGATCGTCGGCGACCAGATCGCGCAGATTCGTGGTCAGGTTGGTGA
CCGGCGCGTCATCTGCGGACTGTCGGGCGGCGTCGATTCTGCTGTTGCTGCGGCTTT
GGTGCAGCGCGCTGTGGGCGACCAGCTCACCTGCGTTTTCGTCGATCACGGACTGC
TGCGTCAAGGGGAGGCTGAGCAAGTCAAGAATGACTTCGTCGCCGCCACGGGCGCT
GATTTGGTGGTGGCTGATGAGTCGCAGCGCTTCCTGGATGCCCTCGCCGGGGTCAC
CGATCCTGAGACCAAGCGCAAGATCATTGGACGCGAGTTCATTCGGACCTTTGAGG
ATGTTGCCAAGCGTCTCAACGCTGACCAGCGTCAAGGATGTCCGTCAATCCCGAGT
CGGCGACACTGTCACCAATGCCTCCAAGCCCTCTGAGAAAGATCTTGGCGGCTATC
AGCACCCCAAACCAATGGTGTATTCGGGACTCTTCCCGATTGATGCCAAGGATTTC
CCTGACTTGCGTGATGCTCTCGACAAGTTGCAGCTCAACGACGCTGCCCTGGTCTAC
GAGCCTGAAACCTCGACGGCCCTGGGCTTTGGCTTTCGGGTCGGGTTCCTCGGGCT
GCTGCACATGGAGATCGTGCGCGAGCGTCTAGAGCGCGAGTTCGACCTTGACCTCA
TCTCCACAGCTCCCTCAGTGGTTCACCACGTCCTCATGGAAGACGGATCGACTGTCG
CCGTGACAAACCCGTCGGAGTACCCGACTAGCGGGCGGATCGCTGAGGTGCGTGA
ACCCATCGTTGACGCCACCATTCTCAGTCCTGCACAAGCACCACAACACCTACGTTC
AGGGTGCCAACACCGCCCTGGAGAAGCTGGCCGAGGCCCGCGAGAAGGGCGACTT
CGGAACCATCAACAAACTCGAGAAGGACCTGGCCTTTAACCTCGGCGGCCACATCA
ACCACTCCGTGTTCTGGAAGAACATGTCCCCTCATGGGGGCGGTCGTCCGGAGGGC
AACGAACTCGCCGCTGCGATTGACGAGTTCTTCGGTTCCTTTGACAGCTTCAAAAA
GCAGTTTGAGGAAACCGCTAAGGGCGTTCAAGGCTCCGGTTGGGGCATGCTCGTGT
GGGACGTGATGGGTCAGCGCCTCAACACCATGCAGCTGTTTGACCACCAGGGCAAT
CTGCCGTCAACCCAGATCCCGATCGTCCAGCTCGACATGTGGGAACACGCCTATTA

CCTGCAGTACCAGAACGTCAAGGCCGACTACGTCATCACCGACCCGTACGTTCCAG
CAAGACGAAGTGCTCAACGTTTCCATCCTGCCCGGGCAACGGGCTATCGCACTCGT
CACGCATACGCCAACCCAGATCTACCGCTGCTGCCATGACACCCGCGATGGCCTGC
AAGCGCAGGGCCGGGTCCGTGACAACGCCATGGGCTCCCAAAGCCTTGCGACCAA
CCTCAAATTGAGGCTTCACCAGCAGCAGCATGAGGCCGTCTGGGCTGACAACAGCT
GACATGGGTTCAAGGATCATCGTCAAGGAGATAAAAGAGACATCTCCGACCACGA
GGTCCACCGGCTCAACAACGCCGTCAACCGCCAGGTCTGCAGGCTGAAGATCACGC
AAGTTCAAGCCTTCATGAACAATGACACGGGGATCATTCCGCAGCACCGGAGACAT
CTGGTCATGACCAACATCGACGGCATGCACAAGTTTGGCTCCCCGTGACAGCACAA
CTTGGGTGAACCCGCCGGTGGACGCACCAGCATCAAGCACTCTTGACGGCACTTGG
ACGCCAAGGATATCCAAGGCACCTAGAAGTTTGTGTGCTCCGCGAGACACCCACAC
CTCTTCGTCGGCGACCAGCACGTCGGCGGTACTCACTTTCATCGCCGGTTTAGTAAC
GACGACTCTATTGACCGTCACTCTGCCTTCCCGCACTAGGCGTGTGGCAAGAGTGC
GGGAACGTGCCAGTCCGACTTCAACAAGGGCCTGGTCAAGTCTCACAGGGACAGA
CTGCCACCTCCGAGACCTTGGTGCATCCATTCAGGCAGCCTTCTTGACATCGGGGG
AGTTGAATGCGGTCTGATAGGCCGCAAGGAGCTCGGTGCGTGCAGCCTGGATATTC
CCTACGGTCGTCTTTGGGTTCAGTCGAACGCCGACGGCCTTGGTGATCGCGTGATTG
AGCGTCTTGTACACTGCGGCGCTCTTGTGACCAAGGATGTACCGGTCACGGTTGGC
GCGCACCTGCCAGATCGTCTTACTGAAGTTGGTGCGTACGTACACAGTAGCAACGT
CATTCGGGGTGAGGTCGGGGTACTGCGAGACCTTTTCCAGGCGAGCCTTGAGGGCG
GTGCCCTCGGCGTCGAGTTCCTTGGCGGTGGTCGCTGGGTTAGCGGTCAGCAGGAC
GGCCTTGGTGACTTCGAGACCGAGTTCGACGTGGGCGGGGCGGACCTTGTTTTGGA
GAGTGGTGGTAGCAGTGTGAATGGTGTCAATAGTGGTGGCGACCAACTTGATCCTC
GGCATGATCGTCGAAGGGTCGTAGAACGGGATCCCCCCATGGGCAAGGGTCTCGAT
GAGGCCACGCAGGTCGAAGGCAGCCTTGAGAAGATCTCGGATCTGGTCAGAGTAG
TCAGAACCGGGGACGGATTTCTGTACTGACTGAAGGGTCGCAATATGTGCGTTCAG
AAGCTGGATGCTATTGCGAGCGTCACTGGCCGAGAGCTCGTGGGTGCTGGTCGCCG
AGATGGTCGTCGTCGGCTCGACAGCATGAGCACTGGGAGCTGACAGCGCCGCTGGT
ACGAGCATTGCGCCGACAAGGAGGGGAGCTACAAGATGGGTCTTCTTCAT

>070_ST52_CC4_IA1
GGGCTATCAGTGACGATGCCTCACAAGGCCGATCTCGTCGAGTTGGGGGAGACCGA
CGCGACGGTTGACATGTTGGGAGCGGCGAATACCTGGGTTTGTCGTGACGGCACGA
CCATCGTCCGCAATACCGACGTCACGGGGGCAGAGGCTGCGCTTCGTGCCAGGGGA
GTGACTGATGTCGAGAAGGTTGTCATGCTGGGGGCGGGCGCAACAGCCCGGTCTGT
TCTTGCGGCTGCCATTGGGATGGGAGCGGGCGAAGCCGTCGTGATGTCGCGCTCGC
GCGAACGGTCCACGAAGATCCTTAAACTTGCTGATGGCCTCGGCATTCGTGTTGCCT
GGTTGCCTTTCGAATCGGAGCCTCCGCGGTGCAACCTCATAGTCTCGACGGTTCCAG
CCGGTTCCTTGATAAGGCGTGCTGAAGATCTAAGGGTCACGTCTGGAATGTGACAG
GTGACGTTCTTAACGCCGATCCCTCCACAATCGAGGTGACTGAGCGTTGGCCGATC
CACCGGGATCCCCCGGCCTTCGATGACCTTGAGCCCGAGACCGAGATGCTGGAGAC
CGGTATTAAGGTCCTTGACTTGCTGACTCCTTACGTCAAGGGCGGCAAGATTGGCCT
CTTTGGCGGCGCTGGTGTGGGTAAGACGGTGCTCATTCAGGAGATGATTTACCGTA
TCGCCCACAACTTCGGCGGTACCTCGGTTTTCGCCGGTGTCGGTGAACGTACCCGTG
AGGGTAACGACCTCATCAACGAGATGGACGAGGCCGGTGTGCTCAAGGACACCGC
TCTGGTATTCGGCCAGATGGACGAGCCCCCGGGCACGCGTTTGCGCATCGCTTTGA
CCGGTTTGACGATGGCTGAGTACTTCCGCGATGTTTTCCAGGTCGGTGACTACCCGT
CCGCCGCGCCCCACTGAACGCGATGGGATCGATTACGACTTCATCACCCCTGAGCA

GTTCGACAAGCTCGTTGACGGCGAGGGTCTCCTTGAGTGGGCAACCGTCCATAACA
GCCACCGGTACGGCACACCGCGCGGTCCTGTTGAACGGGCAGTTGCTGACAATCGC
ACGGTCGTGCTGGAAATCGATCTGCAGGGAGCTCGCCAAGTTCGCGAAACCTATCC
TCAGGCGACCCAGATCTTCCTCGCGCCACCCTCATGGGAGGAGCTAGTCCACCGTC
TGATCGGTCGCGGCACGGAAACACCAGAGCAACAGAAGCAGCGTCTGGAGACTGC
AAAGGTTGAGCTGGCCAACGCGGATGAATTTGACGCCGTTGTGCGTTTGAAGACGT
TGAGCGCAGGCTCGTTGGCGTGCAGTGGCACCCCGAAGTGCACCACACGGAGTCCG
GACAGACGGTGCTCGAGCACTTCCTTTTCGACATTGCCGGATGCCGTCCTGACTGG
AATGCTAGCTCGATCGTCGGCGACCAGATCGCGCAGATTCGTGGTCAGGTTGGTGA
CCGGCGCGTCATCTGCGGACTGTCGGGCGGCGTCGATTCTGCTGTTGCTGCGGCTTT
GGTGCAGCGCGCTGTGGGCGACCAGCTCACCTGCGTTTTCGTCGATCACGGACTGC
TGCGTCAAGGGGAGGCTGAGCAAGTCAAGAATGACTTCGTCGCCGCCACGGGCGCT
GATTTGGTGGTGGCTGATGAGTCGCAGCGCTTCCTGGATGCCCTCGCCGGGGTCAC
CGATCCTGAGACCAAGCGCAAGATCATTGGACGCGAGTTCATTCGGACCTTTGAGG
ATGTTGCCAAGCGTCTCAACGCTGACCAGCGTCAAGGATGTCCGTCAATCCCGAGT
CGGCGACACTGTCACCAATGCCTCCAAGCCCTCTGAGAAAGATCTTGGCGGCTATC
AGCACCCCAAACCAATGGTGTATTCGGGACTCTTCCCGATTGATGCCAAGGATTTC
CCTGACTTGCGTGATGCTCTCGACAAGTTGCAGCTCAACGACGCTGCCCTGGTCTAC
GAGCCTGAAACCTCGACGGCCCTGGGCTTTGGCTTTCGGGTCGGGTTCCTCGGGCT
GCTGCACATGGAGATCGTGCGCGAGCGTCTAGAGCGCGAGTTCGACCTTGACCTCA
TCTCCACAGCTCCCTCAGTGGTTCACCACGTCCTCATGGAAGACGGATCGACTGTCG
CCGTGACAAATCCGTCGGAGTACCCGACTAGCGGGCGGATCGCTGAGGTGCGTGAA
CCCATCGTTGACGCCACCATTCTCAGTCCTGCACAAGCACCACAACACCTACGTTCA
GGGTGCCAACACCGCCCTGGAGAAGCTGGCCGAGGCCCGCGAGAAGGGCGACTTC
GGAACCATCAACAAACTCGAGAAGGACCTGGCCTTTAACCTCGGCGGCCACATCAA
CCACTCCGTGTTCTGGAAGAACATGTCCCCTCATGGGGGCGGTCGTCCGGAGGGCA
ACGAACTCGCCGCTGCGATTGACGAGTTCTTCGGTTCCTTTGACAGCTTCAAAAAGC
AGTTTGAGGAAACCGCTAAGGGCGTTCAAGGCTCCGGTTGGGGCATGCTCGTGTGG
GACGTGATGGGTCAGCGCCTCAACACCATGCAGCTGTTTGACCACCAGGGCAATCT
GCCGTCAACCCAGATCCCGATCGTCCAGCTCGACATGTGGGAACACGCCTATTACC
TGCAGTACCAGAACGTCAAGGCCGACTACGTCATCACCGACCCGTACGTTCCAGCA
AGACGAAGTGCTCAACGTTTCCATCCTGCCCGGGCAACGGGCTATCGCACTCGTCA
CGCATACGCCAACCCAGATCTACCGCTGCTGCCATGACACCCGCGATGGCCTGCAA
GCGCAGGGCCGGGTCCGTGACAACGCCATGGGCTCCCAAAGCCTTGCGACCAACCT
CAAATTGAGGCTTCACCAGCAGCAGCATGAGGCCGTCTGGGCTGACAACAGCTGAC
ATGGGTTCAAGGATCATCGTCAAGGAGATAAAAGAGACATCTCCGACCACGAGGT
CCACCGGCTCAACAACGCCGTCAACCGCCAGGTCTGCAGGCTGAAGATCACGCAAG
TTCAAGCCTTCATGAACAATGACACGGGGATCATTCCGCAGCACCGGAGACATCTG
GTCGTGACCAACATCGACGGCATGCACAAGTTTGGCTCCCCGTGACAGCACAACTT
GGGTGAACCCGCCGGTGGACGCACCAGCATCAAGCACTCTTGACGGCACTTGGACG
CCAAGGATATCCAAGGCACCTAGAAGTTTGTGTGCTCCGCGAGACACCCACACCTC
TTCGTCGGCGACCAGCACGTCGGCGGTACTCACTTTCATCGCCGGTTTAGTAACGAC
GACTCTATTGACCGTCACTCTGCCTTCCCGCACTAGGCGTGTGGCAAGAGTGCGGG
AACGTGCCAGTCCGGCTTCAACAAGGGCCTGGTCAAGTCTCACAGGGACAGACTGC
CACCTCCGAGACCTTGGTGCATCCATTCAGGCAGCCTTCTTGACATCGGGGGAGTT
GAATGCGGTCTGATAGGCCGCAAGGAGCTCGGTGCGTGCAGCCTGGATATTCCCTA
CGGTCGTCTTTGGGTTCAGTCGAACGCCGACGGCCTTGGTGATCGCGTGATTGAGC
GTCTTGTACACTGCGGCGCTCTTGTGACCAAGGATGTACCGGTCACGGTTGGCGCG

CACCTGCCAGATCGTCTTACTGAAGTTGGTGCGTACGTACACAGTGGCAACGTCAT
TCGGGGTGAGGTCGGGGTACTGCGAGACCTTTTCCAGGCGAGCCTTGAGGGCGGCG
CCCTCGGCGTCGAGTTCCTTGGCGGTGGACGCTGGGTTAGCGGTCAGCAGGACGGC
CTTGGTGACTTCGAGACCGAGTTCGACGTGGGCGGGGCGGACCTTGTTTTGGAGAG
TGGTGGTAGCAGTGTGAATGGTGTCAATAGTGGTGGCGACCAACTTGATCCTCGGC
ATGATCGTCGAAGGGTCGTAGAACGGGATCCCCCCATGGGCAAGGGTCTCGATGAG
GCCACGCAGGTCGAAGGCAGCCTTGAGAAGATCTCGGATCTGGTCAGAGTAGTCAG
AACCGGGGACGGATTTCTGTACTGACTGAAGGGTCGCAATATGTGCGTTCAGAAGC
TGGATGCTATTGCGAGCGTCACTGGCCGAGAGCTCGTGGGTGCTGGTCGCCGAGAT
GGTCGTCGTCGGCTCGACAGCATGAGCACTGGGAGCTGACAGCGCCGCTGGTACGA
GCATTGCGCCGACAAGGAGGGGAGCTACAAGATGGGTCTTCTTCAT

>071_ST3_CC3_IA1
GGGCTATCAGTGACGATGCCTCACAAGGCCGATCTCGTCGAGTTGGGGGAGACCGA
CGCGACGGTTGACATGTTGGGAGCGGCGAATACCTGGGTTTGTCGTGACGGCACGA
CCATCGTCCGCAATACCGACGTCACGGGGGCAGAGGCTGCGCTTCGTGCCAGGGGA
GTGACTGATGTCGAGAAGGTTGTCATGCTGGGGGCGGGCGCAACAGCCCGGTCTGT
TCTTGCGGCTGCCATTGGGATGGGAGCGGGCGAAGCCGTCGTGATGTCGCGCTCGC
GCGAACGGTCCACGAAGATCCTTAAACTTGCTGATGGCCTCGGCATTCGTGTTGCCT
GGTTGCCTTTCGAATCGGAGCCTCCGCGGTGCAACCTCATAGTCTCGACGGTTCCAG
CCGGTTCCTTGATAAGGCGTGCTGAAGATCTAAGGGTCACGTCTGGAATGTGACAG
GTGACGTTCTTAACGCCGATCCCTCCACAATCGAGGTGACTGAGCGTTGGCCGATC
CACCGGGATCCCCCGGCCTTCGATGACCTTGAGCCCGAGACCGAGATGCTGGAGAC
CGGTATTAAGGTCCTTGACTTGCTGACTCCTTACGTCAAGGGCGGCAAGATTGGCCT
CTTTGGCGGCGCTGGTGTGGGTAAGACGGTGCTCATTCAGGAGATGATTTACCGTA
TCGCCCACAACTTCGGCGGTACCTCGGTTTTCGCCGGTGTCGGTGAACGTACCCGTG
AGGGTAACGACCTCATCAACGAGATGGACGAGGCCGGTGTGCTCAAGGACACCGC
TCTGGTATTCGGCCAGATGGACGAGCCCCCGGGCACGCGTTTGCGCATCGCTTTGA
CCGGTTTGACGATGGCTGAGTACTTCCGCGATGTTTTCCAGGTCGGTGACTACCCGT
CCGCCGCGCCCCACTGAACGCGATGGGATCGATTACGACTTCATCACCCCTGAGCA
GTTCGACAAGCTCGTTGACGGCGAGGGTCTCCTTGAGTGGGCAACCGTCCATAACA
GCCACCGGTACGGCACACCGCGCGGTCCTGTTGAACGGGCAGTTGCTGACAATCGC
ACGGTCGTGCTGGAAATCGATCTGCAGGGAGCTCGCCAAGTTCGCGAAACCTATCC
TCAGGCGACCCAGATCTTCCTCGCGCCACCCTCATGGGAGGAGCTAGTCCACCGTC
TGATCGGTCGCGGCACGGAAACACCAGAGCAACAGAAGCAGCGTCTGGAGACTGC
AAAGGTTGAGCTGGCCAACGCGGATGAATTTGACGCCGTTGTGCGTTTGAAGACGT
TGAGCGCAGGCTCGTTGGCGTGCAGTGGCACCCCGAAGTGCACCACACGGAGTCCG
GACAGACGGTGCTCGAGCACTTCCTTTTCGACATTGCCGGATGCCGTCCTGACTGG
AATGCTAGCTCGATCGTCGGCGACCAGATCGCGCAGATTCGTGGTCAGGTTGGTGA
CCGGCGCGTCATCTGCGGACTGTCGGGCGGCGTCGATTCTGCTGTTGCTGCGGCTTT
GGTGCAGCGCGCTGTGGGCGACCAGCTCACCTGCGTTTTCGTCGATCACGGACTGC
TGCGTCAAGGGGAGGCTGAGCAAGTCAAGAATGACTTCGTCGCCGCCACGGGCGCT
GATTTGGTGGTGGCTGATGAGTCGCAGCGCTTCCTGGATGCCCTCGCCGGGGTCAC
CGATCCTGAGACCAAGCGCAAGATCATTGGACGCGAGTTCATTCGGACCTTTGAGG
ATGTTGCCAAGCGTCTCAACGCTGACCAGCGTCAAGGATGTCCGTCAATCCCGAGT
CGGCGACACTGTCACCAATGCCTCCAAGCCCTCTGAGAAAGATCTTGGCGGCTATC
AGCACCCCAAACCAATGGTGTATTCGGGACTCTTCCCGATTGATGCCAAGGATTTC
CCTGACTTGCGTGATGCTCTCGACAAGTTGCAGCTCAACGACGCTGCCCTGGTCTAC

GAGCCTGAAACCTCGACGGCCCTGGGCTTTGGCTTTCGGGTCGGGTTCCTCGGGCT
GCTGCACATGGAGATCGTGCGCGAGCGTCTAGAGCGCGAGTTCGACCTTGACCTCA
TCTCCACAGCTCCCTCAGTGGTTCACCACGTCCTCATGGAAGACGGATCGACTGTCG
CCGTGACAAACCCGTCGGAGTACCCGACTAGCGGGCGGATCGCTGAGGTGCGTGA
ACCCATCGTTGACGCCACCATTCTCAGTCCTGCACAAGCACCACAACACCTACGTTC
AGGGTGCCAACACCGCCCTGGAGAAGCTGGCCGAGGCCCGCGAGAAGGGCGACTT
CGGAACCATCAACAAACTCGAGAAGGACCTGGCCTTTAACCTCGGCGGCCACATCA
ACCACTCCGTGTTCTGGAAGAACATGTCCCCTCATGGGGGCGGTCGTCCGGAGGGC
AACGAACTCGCCGCTGCGATTGACGAGTTCTTCGGTTCCTTTGACAGCTTCAAAAA
GCAGTTTGAGGAAACCGCTAAGGGCGTTCAAGGCTCCGGTTGGGGCATGCTCGTGT
GGGACGTGATGGGTCAGCGCCTCAACACCATGCAGCTGTTTGACCACCAGGGCAAT
CTGCCGTCAACCCAGATCCCGATCGTCCAGCTCGACATGTGGGAACACGCCTATTA
CCTGCAGTACCAGAACGTCAAGGCCGACTACGTCATCACCGACCCGTACGTTCCAG
CAAGACGAAGTGCTCAACGTTTCCATCCTGCCCGGGCAACGGGCTATCGCACTCGT
CACGCATACGCCAACCCAGATCTACCGCTGCTGCCATGACACCCGCGATGGCCTGC
AAGCGCAGGGCCGGGTCCGTGACAACGCCATGGGCTCCCAAAGCCTTGCGACCAA
CCTCAAATTGAGGCTTCACCAGCAGCAGCATGAGGCCGTCTGGGCTGACAACAGCT
GACATGGGTTCAAGGATCATCGTCAAGGAGATAAAAGAGACATCTCCGACCACGA
GGTCCACCGGCTCAACAACGCCGTCAACCGCCAGGTCTGCAGGCTGAAGATCACGC
AAGTTCAAGCCTTCATGAACAATGACACGGGGATCATTCCGCAGCACCGGAGACAT
CTGGTCATGACCAACATCGACGGCATGCACAAGTTTGGCTCCCCGTGACAGCACAA
CTTGGGTGAACCCGCCGGTGGACGCACCAGCATCAAGCACTCTTGACGGCACTTGG
ACGCCAAGGATATCCAAGGCACCTAGAAGTTTGTGTGCTCCGCGAGACACCCACAC
CTCTTCGTCGGCGACCAGCACGTCGGCGGTACTCACTTTCATCGCCGGTTTAGTAAC
GACGACTCTATTGACCGTCACTCTGCCTTCCCGCACTAGGCGTGTGGCAAGAGTGC
GGGAACGTGCCAGTCCGACTTCAACAAGGGCCTGGTCAAGTCTCACAGGGACAGA
CTGCCACCTCCGAGACCTTGGTGCATCCATTCAGGCAGCCTTCTTGACATCGGGGG
AGTTGAATGCGGTCTGATAGGCCGCAAGGAGCTCGGTGCGTGCAGCCTGGATATTC
CCTACGGTCGTCTTTGGGTTCAGTCGAACGCCGACGGCCTTGGTGATCGCGTGATTG
AGCGTCTTGTACACTGCGGCGCTCTTGTGACCAAGGATGTACCGGTCACGGTTGGC
GCGCACCTGCCAGATCGTCTTACTGAAGTTGGTGCGTACGTACACAGTAGCAACGT
CATTCGGGGTGAGGTCGGGGTACTGCGAGACCTTTTCCAGGCGAGCCTTGAGGGCG
GTGCCCTCGGCGTCGAGTTCCTTGGCGGTGGTCGCTGGGTTAGCGGTCAGCAGGAC
GGCCTTGGTGACTTCGAGACCGAGTTCGACGTGGGCGGGGCGGACCTTGTTTTGGA
GAGTGGTGGTAGCAGTGTGAATGGTGTCAATAGTGGTGGCGACCAACTTGATCCTC
GGCATGATCGTCGAAGGGTCGTAGAACGGGATCCCCCCATGGGCAAGGGTCTCGAT
GAGGCCACGCAGGTCGAAGGCAGCCTTGAGAAGATCTCGGATCTGGTCAGAGTAG
TCAGAACCGGGGACGGATTTCTGTACTGACTGAAGGGTCGCAATATGTGCGTTCAG
AAGCTGGATGCTATTGCGAGCGTCACTGGCCGAGAGCTCGTGGGTGCTGGTCGCCG
AGATGGTCGTCGTCGGCTCGACAGCATGAGCACTGGGAGCTGACAGCGCCGCTGGT
ACGAGCATTGCGCCGACAAGGAGGGGAGCTACAAGATGGGTCTTCTTCAT

>080_ST2_CC2_IA2
GGGCTATCAGTGACGATGCCTCACAAGGCCGATCTCGTCGAGTTGGGGGAGACCGA
CGCGACGGTTGACATGTTGGGAGCGGCGAATACCTGGGTTTGTCGTGACGGCACGA
CCATCGTCCGCAATACCGACGTCACGGGGGCAGAGGCTGCGCTTCGTGCCAGGGGA
GTGACTGATGTCGAGAAGGTTGTCATGCTGGGGGCGGGCGCAACAGCCCGGTCTGT
TCTTGCGGCTGCCATTGGGATGGGAGCGGGCGAAGCCGTCGTGATGTCGCGCTCGC

GCGAACGGTCCACGAAGATCCTTAAACTTGCTGATGGCCTCGGCATTCGTGTTGCCT
GGTTGCCTTTCGAATCGGAGCCTCCGCGGTGCAACCTCATAGTCTCGACGGTTCCAG
CCGGTTCCTTGATAAGGCGTGCTGAAGATCTAAGGGTCACGTCTGGAATGTGACAG
GTGACGTTCTTAACGCCGATCCCTCCACAATCGAGGTGACTGAGCGTTGGCCGATC
CACCGGGATCCCCCGGCCTTCGATGACCTTGAGCCCGAGACCGAGATGCTGGAGAC
CGGTATTAAGGTCCTTGACTTGCTGACTCCTTACGTCAAGGGCGGCAAGATTGGCCT
CTTTGGCGGCGCTGGTGTGGGTAAGACGGTGCTCATTCAGGAGATGATTTACCGTA
TCGCCCACAACTTCGGCGGTACCTCGGTTTTCGCCGGTGTCGGTGAACGTACCCGTG
AGGGTAACGACCTCATCAACGAGATGGACGAGGCCGGTGTGCTCAAGGACACCGC
TCTGGTATTCGGCCAGATGGACGAGCCCCCGGGCACGCGTTTGCGCATCGCTTTGA
CCGGTTTGACGATGGCTGAGTACTTCCGCGATGTTTTCCAGGTCGGTGACTACCCGT
CCGCCGCGCCCCACTGAACGCGATGGGATCGATTACGACTTCATCACCCCTGAGCA
GTTCGACAAGCTCGTTGACGGCGAGGGTCTCCTTGAGTGGGCAACCGTCCATAACA
GCCACCGGTACGGCACACCGCGCGGTCCTGTTGAACGGGCAGTTGCTGACAATCGC
ACGGTCGTGCTGGAAATCGATCTGCAGGGAGCTCGCCAAGTTCGCGAAACCTATCC
TCAGGCGACCCAGATCTTCCTCGCGCCACCCTCATGGGAGGAGCTAGTCCACCGTC
TGATCGGTCGCGGCACGGAAACACCAGAGCAACAGAAGCAGCGTCTGGAGACTGC
AAAGGTTGAGCTGGCCAACGCGGATGAATTTGACGCCGTTGTGCGTTTGAAGACGT
TGAGCGCAGGCTCGTTGGCGTGCAGTGGCACCCCGAAGTGCACCACACGGAGTCCG
GACAGACGGTGCTCGAGCACTTCCTTTTCGACATTGCCGGATGCCGTCCTGACTGG
AATGCTAGCTCGATCGTCGGCGACCAGATCGCGCAGATTCGTGGTCAGGTTGGTGA
CCGGCGCGTCATCTGCGGACTGTCGGGCGGCGTCGATTCTGCTGTTGCTGCGGCTTT
GGTGCAGCGCGCTGTGGGCGACCAGCTCACCTGCGTTTTCGTCGATCACGGACTGC
TGCGTCAAGGGGAGGCTGAGCAAGTCAAGAATGACTTCGTCGCCGCCACGGGCGCT
GATTTGGTGGTGGCTGATGAGTCGCAGCGCTTCCTGGATGCCCTCTCCGGGGTCACC
GATCCTGAGACCAAGCGCAAGATCATTGGACGCGAGTTCATTCGGACCTTTGAGGA
TGTTGCCAAGCGTCTCAACGCTGACCAGCGTCAAGGATGTCCGTCAATCCCGAGTC
GGCGACACTGTCACCAATGCCTCCAAGCCCTCTGAGAAAGATCTTGGCGGCTATCA
GCACCCCAAACCAATGGTGTATTCGGGACTCTTCCCGATTGATGCCAAGGATTTCCC
TGACTTGCGTGATGCTCTCGACAAGTTGCAGCTCAACGACGCTGCCCTGGTCTACG
AGCCTGAAACCTCGACGGCCCTGGGCTTTGGCTTTCGGGTCGGGTTCCTCGGGCTGC
TGCACATGGAGATCGTGCGCGAGCGTCTAGAGCGCGAGTTCGACCTTGACCTCATC
TCCACAGCTCCCTCAGTGGTTCACCACGTCCTCATGGAAGACGGATCGACTGTCGC
CGTGACAAACCCGTCGGAGTACCCGACTAGCGGGCGGATCGCTGAGGTGCGTGAA
CCCATCGTTGACGCCACCATTCTCAGTCCTGCACAAGCACCACAACACCTACGTTCA
GGGTGCCAACACCGCCCTGGAGAAGCTGGCCGAGGCCCGCGAGAAGGGCGACTTC
GGAACCATCAACAAACTCGAAAAGGACCTGGCCTTTAACCTCGGCGGCCACATCAA
CCACTCCGTGTTCTGGAAGAACATGTCCCCTCATGGGGGCGGTCGTCCGGAGGGCA
ACGAACTCGCTGCTGCGATTGACGAGTTCTTCGGTTCCTTTGACAGCTTCAAAAAGC
AGTTTGAGGAAACCGCTAAGGGCGTTCAGGGCTCCGGCTGGGGCATGCTCGTGTGG
GACGTGATGGGTCAGCGCCTCAACACCATGCAGCTGTTTGACCACCAGGGCAATCT
GCCGTCAACCCAGATCCCGGTCGTCCAGCTCGACATGTGGGAACACGCTTATTACC
TGCAGTACCAGAACGTCAAGGCCGACTACGTTATCACCGACCCGTACGTTCCAGCA
AGACGAAGTGCTCAACGTTTCCATCCTGCCCGGGCAACGGGCTATCGCACTCGTCA
CGCATACGCCAACCCAGATCTACCGCTGCTGCCATGACACCCGCGATGGCCTGCAA
GCGCAGGGCCGGGTCCGTGACAACGCCATGGGCTCCCAAAGCCTTGCGACCAACCT
CAAATTGAGGCTTCACCAGCAGCAGCATGAGGCCGTCTGGGCTGACAACAGCTGAC
ATGGGTTCAAGGATCATCGTCAAGGAGATAAAAGAGACATCTCCGACCACGAGGT

CCACCGGCTCAACAACGCCGTCAACCGCCAGGTCTGCAGGCTGAAGATCACGCAAG
TTCAAGCCTTCATGAACAATGACACGGGGATCATTCCGCAGCACCGGAGACATCTG
GTCGTGACCAACATCGACGGCATGCACAAGTTTGGCTCCCCGTGACAGCACAACTT
GGGTGAACCCGCCGGTGGACGCACCAGCATCAAGCACTCTTGACGGCACTTGGACG
CCAAGGATATCCAAGGCACCTAGAAGTTTGTGTGCTCCGCGAGACACCCACACCTC
TTCGTCGGCGACCAGCACGTCGGCGGTACTCACTTTCATCGCCGGTTTAGTAACGAC
GACTCTATTGACCGTCACTCTGCCTTCCCGCACTAGGCGTGTGGCAAGAGTGCGGG
AACGTGCCAGTCCGGCTTCAACAAGGGCCTGGTCAAGTCTCACAGGGACAGACTGC
CACCTCCGAGACCTTGGTGCATCCATTCAGGCAGCCTTCTTGACATCGGGGGAGTT
GAATGCGGTCTGATAGGCCGCAAGGAGCTCGGTGCGTGCAGCCTGGATATTCCCTA
CGGTCGTCTTTGGGTTCAGTCGAACGCCGACGGCCTTGGTGATCGCGTGATTGAGC
GTCTTGTACACTGCGGCGCTCTTGTGACCAAGGATGTACCGGTCACGGTTGGCGCG
CACCTGCCAGATCGTCTTACTGAAGTTGGTGCGTACGTACACAGTAGCAACGTCAT
TCGGGGTGAGGTCGGGGTACTGCGAGACCTTTTCCAGGCGAGCCTTGAGGGCGGTG
CCCTCGGCGTCGAGTTCCTTGGCGGTGGTCGCTGGGTTAGCGGTCAGCAGGACGGC
CTTGGTGACTTCGAGACCGAGTTCGACGTGGGCGGGGCGGACCTTGTTTTGGAGAG
TGGTGGTAGCAGTGTGAATGGTGTCAATAGTGGTGGCGACCAACTTGATCCTCGGC
ATGATCGTCGAAGGGTCGTAGAACGGGATCCCCCCATGGGCAAGGGTCTCGATGAG
GCCACGCAGGTCGAAGGCAGCCTTGAGAAGATCTCGGATCTGGTCAGAGTAGTCAG
AACCGGGGACGGATTTCTGTACTGACTGAAGGGTCGCAATATGTGCGTTCAGAAGC
TGGATGCTATTGCGAGCGTCACTGGCCGAGAGCTCGTGGGTGCTGGTCGCCGAGAT
GGTCGTCGTCGGCTCGACAGCATGAGCACTGGGAGCTGACAGCGCCGCTGGTACGA
GCATTGCGCCGACAAGGAGGGGAGCTACAAGATGGGTCTTCTTCAT

>081_ST3_CC3_IA1
GGGCTATCAGTGACGATGCCTCACAAGGCCGATCTCGTCGAGTTGGGGGAGACCGA
CGCGACGGTTGACATGTTGGGAGCGGCGAATACCTGGGTTTGTCGTGACGGCACGA
CCATCGTCCGCAATACCGACGTCACGGGGGCAGAGGCTGCGCTTCGTGCCAGGGGA
GTGACTGATGTCGAGAAGGTTGTCATGCTGGGGGCGGGCGCAACAGCCCGGTCTGT
TCTTGCGGCTGCCATTGGGATGGGAGCGGGCGAAGCCGTCGTGATGTCGCGCTCGC
GCGAACGGTCCACGAAGATCCTTAAACTTGCTGATGGCCTCGGCATTCGTGTTGCCT
GGTTGCCTTTCGAATCGGAGCCTCCGCGGTGCAACCTCATAGTCTCGACGGTTCCAG
CCGGTTCCTTGATAAGGCGTGCTGAAGATCTAAGGGTCACGTCTGGAATGTGACAG
GTGACGTTCTTAACGCCGATCCCTCCACAATCGAGGTGACTGAGCGTTGGCCGATC
CACCGGGATCCCCCGGCCTTCGATGACCTTGAGCCCGAGACCGAGATGCTGGAGAC
CGGTATTAAGGTCCTTGACTTGCTGACTCCTTACGTCAAGGGCGGCAAGATTGGCCT
CTTTGGCGGCGCTGGTGTGGGTAAGACGGTGCTCATTCAGGAGATGATTTACCGTA
TCGCCCACAACTTCGGCGGTACCTCGGTTTTCGCCGGTGTCGGTGAACGTACCCGTG
AGGGTAACGACCTCATCAACGAGATGGACGAGGCCGGTGTGCTCAAGGACACCGC
TCTGGTATTCGGCCAGATGGACGAGCCCCCGGGCACGCGTTTGCGCATCGCTTTGA
CCGGTTTGACGATGGCTGAGTACTTCCGCGATGTTTTCCAGGTCGGTGACTACCCGT
CCGCCGCGCCCCACTGAACGCGATGGGATCGATTACGACTTCATCACCCCTGAGCA
GTTCGACAAGCTCGTTGACGGCGAGGGTCTCCTTGAGTGGGCAACCGTCCATAACA
GCCACCGGTACGGCACACCGCGCGGTCCTGTTGAACGGGCAGTTGCTGACAATCGC
ACGGTCGTGCTGGAAATCGATCTGCAGGGAGCTCGCCAAGTTCGCGAAACCTATCC
TCAGGCGACCCAGATCTTCCTCGCGCCACCCTCATGGGAGGAGCTAGTCCACCGTC
TGATCGGTCGCGGCACGGAAACACCAGAGCAACAGAAGCAGCGTCTGGAGACTGC
AAAGGTTGAGCTGGCCAACGCGGATGAATTTGACGCCGTTGTGCGTTTGAAGACGT

TGAGCGCAGGCTCGTTGGCGTGCAGTGGCACCCCGAAGTGCACCACACGGAGTCCG
GACAGACGGTGCTCGAGCACTTCCTTTTCGACATTGCCGGATGCCGTCCTGACTGG
AATGCTAGCTCGATCGTCGGCGACCAGATCGCGCAGATTCGTGGTCAGGTTGGTGA
CCGGCGCGTCATCTGCGGACTGTCGGGCGGCGTCGATTCTGCTGTTGCTGCGGCTTT
GGTGCAGCGCGCTGTGGGCGACCAGCTCACCTGCGTTTTCGTCGATCACGGACTGC
TGCGTCAAGGGGAGGCTGAGCAAGTCAAGAATGACTTCGTCGCCGCCACGGGCGCT
GATTTGGTGGTGGCTGATGAGTCGCAGCGCTTCCTGGATGCCCTCGCCGGGGTCAC
CGATCCTGAGACCAAGCGCAAGATCATTGGACGCGAGTTCATTCGGACCTTTGAGG
ATGTTGCCAAGCGTCTCAACGCTGACCAGCGTCAAGGATGTCCGTCAATCCCGAGT
CGGCGACACTGTCACCAATGCCTCCAAGCCCTCTGAGAAAGATCTTGGCGGCTATC
AGCACCCCAAACCAATGGTGTATTCGGGACTCTTCCCGATTGATGCCAAGGATTTC
CCTGACTTGCGTGATGCTCTCGACAAGTTGCAGCTCAACGACGCTGCCCTGGTCTAC
GAGCCTGAAACCTCGACGGCCCTGGGCTTTGGCTTTCGGGTCGGGTTCCTCGGGCT
GCTGCACATGGAGATCGTGCGCGAGCGTCTAGAGCGCGAGTTCGACCTTGACCTCA
TCTCCACAGCTCCCTCAGTGGTTCACCACGTCCTCATGGAAGACGGATCGACTGTCG
CCGTGACAAACCCGTCGGAGTACCCGACTAGCGGGCGGATCGCTGAGGTGCGTGA
ACCCATCGTTGACGCCACCATTCTCAGTCCTGCACAAGCACCACAACACCTACGTTC
AGGGTGCCAACACCGCCCTGGAGAAGCTGGCCGAGGCCCGCGAGAAGGGCGACTT
CGGAACCATCAACAAACTCGAGAAGGACCTGGCCTTTAACCTCGGCGGCCACATCA
ACCACTCCGTGTTCTGGAAGAACATGTCCCCTCATGGGGGCGGTCGTCCGGAGGGC
AACGAACTCGCCGCTGCGATTGACGAGTTCTTCGGTTCCTTTGACAGCTTCAAAAA
GCAGTTTGAGGAAACCGCTAAGGGCGTTCAAGGCTCCGGTTGGGGCATGCTCGTGT
GGGACGTGATGGGTCAGCGCCTCAACACCATGCAGCTGTTTGACCACCAGGGCAAT
CTGCCGTCAACCCAGATCCCGATCGTCCAGCTCGACATGTGGGAACACGCCTATTA
CCTGCAGTACCAGAACGTCAAGGCCGACTACGTCATCACCGACCCGTACGTTCCAG
CAAGACGAAGTGCTCAACGTTTCCATCCTGCCCGGGCAACGGGCTATCGCACTCGT
CACGCATACGCCAACCCAGATCTACCGCTGCTGCCATGACACCCGCGATGGCCTGC
AAGCGCAGGGCCGGGTCCGTGACAACGCCATGGGCTCCCAAAGCCTTGCGACCAA
CCTCAAATTGAGGCTTCACCAGCAGCAGCATGAGGCCGTCTGGGCTGACAACAGCT
GACATGGGTTCAAGGATCATCGTCAAGGAGATAAAAGAGACATCTCCGACCACGA
GGTCCACCGGCTCAACAACGCCGTCAACCGCCAGGTCTGCAGGCTGAAGATCACGC
AAGTTCAAGCCTTCATGAACAATGACACGGGGATCATTCCGCAGCACCGGAGACAT
CTGGTCATGACCAACATCGACGGCATGCACAAGTTTGGCTCCCCGTGACAGCACAA
CTTGGGTGAACCCGCCGGTGGACGCACCAGCATCAAGCACTCTTGACGGCACTTGG
ACGCCAAGGATATCCAAGGCACCTAGAAGTTTGTGTGCTCCGCGAGACACCCACAC
CTCTTCGTCGGCGACCAGCACGTCGGCGGTACTCACTTTCATCGCCGGTTTAGTAAC
GACGACTCTATTGACCGTCACTCTGCCTTCCCGCACTAGGCGTGTGGCAAGAGTGC
GGGAACGTGCCAGTCCGACTTCAACAAGGGCCTGGTCAAGTCTCACAGGGACAGA
CTGCCACCTCCGAGACCTTGGTGCATCCATTCAGGCAGCCTTCTTGACATCGGGGG
AGTTGAATGCGGTCTGATAGGCCGCAAGGAGCTCGGTGCGTGCAGCCTGGATATTC
CCTACGGTCGTCTTTGGGTTCAGTCGAACGCCGACGGCCTTGGTGATCGCGTGATTG
AGCGTCTTGTACACTGCGGCGCTCTTGTGACCAAGGATGTACCGGTCACGGTTGGC
GCGCACCTGCCAGATCGTCTTACTGAAGTTGGTGCGTACGTACACAGTAGCAACGT
CATTCGGGGTGAGGTCGGGGTACTGCGAGACCTTTTCCAGGCGAGCCTTGAGGGCG
GTGCCCTCGGCGTCGAGTTCCTTGGCGGTGGTCGCTGGGTTAGCGGTCAGCAGGAC
GGCCTTGGTGACTTCGAGACCGAGTTCGACGTGGGCGGGGCGGACCTTGTTTTGGA
GAGTGGTGGTAGCAGTGTGAATGGTGTCAATAGTGGTGGCGACCAACTTGATCCTC
GGCATGATCGTCGAAGGGTCGTAGAACGGGATCCCCCCATGGGCAAGGGTCTCGAT

GAGGCCACGCAGGTCGAAGGCAGCCTTGAGAAGATCTCGGATCTGGTCAGAGTAG
TCAGAACCGGGGACGGATTTCTGTACTGACTGAAGGGTCGCAATATGTGCGTTCAG
AAGCTGGATGCTATTGCGAGCGTCACTGGCCGAGAGCTCGTGGGTGCTGGTCGCCG
AGATGGTCGTCGTCGGCTCGACAGCATGAGCACTGGGAGCTGACAGCGCCGCTGGT
ACGAGCATTGCGCCGACAAGGAGGGGAGCTACAAGATGGGTCTTCTTCAT

Ζ. ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΡΟΕΡΧΟΜΕΝΕΣ ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Anaerobe 31 (2015) 50–54

Contents lists available at ScienceDirect

Anaerobe

journal homepage: www.elsevier.com/locate/anaerobe

MLST typing of antimicrobial-resistant *Propionibacterium acnes* isolates from patients with moderate to severe acne vulgaris

Lambros Giannopoulos [a, b, 1], Joseph Papaparaskevas [a, *, 1], Eirini Refene [a], Georgios Daikos [c], Nikolaos Stavrianeas [b], Athanassios Tsakris [a]

[a] Department of Microbiology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Mikras Asias 75, 11527 Athens, Greece
[b] Department of Dermatology, "Attikon" University Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece
[c] First Department of Propaedeutic Internal Medicine, "Laikon" University Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

ARTICLE INFO

Article history:
Available online 8 November 2014

Keywords:
Propionibacterium acnes
MLST
Erythromycin
Clindamycin
Tetracycline
Resistance

ABSTRACT

Molecular typing data on antimicrobial-resistant *Propionibacterium* strains are limited in the literature. We examined antimicrobial resistance profiles and the underlying resistance mechanisms in *Propionibacterium* spp. isolates recovered from patients with moderate to severe acne vulgaris in Greece. The clonallity of the resistant *Propionibacterium acnes* isolates was also investigated.

Propionibacterium spp. isolates were detected using Tryptone-Yeast Extract-Glucose (TYG) agar plates supplemented with 4% furazolidone. Erythromycin, clindamycin, vancomycin, penicillin, co-trimoxazole, doxycycline, minocycline and ciprofloxacin MICs were determined using the gradient strip method. Erythromycin, clindamycin and tetracycline mechanisms of resistance were determined using PCR and sequencing of the domain V of 23S rRNA and 16S rRNA, as well as the presence of the *ermX* gene. Typing was performed using the multi locus sequence typing (MLST) methodology.

Seventy nine isolates from 76 patients were collected. Twenty-three isolates (29.1%) exhibited resistance to erythromycin and clindamycin, while two additional isolates (2.5%) were resistant only to erythromycin. Resistance to tetracycline was not detected. The underlying molecular mechanisms were point mutations A2059G and A2058G. MLST typing of the *P. acnes* resistant isolates revealed that lineage type IA_1 (ST-1, 3 and 52) prevailed (12/18; 66.7%), whilst lineage type IA_2 (ST-2 and 22) accounted for five more isolates (27.8%). Susceptible isolates were more evenly distributed between ST types.

Propionibacterium spp. from moderate to severe acne vulgaris in Greece are frequently resistant to erythromycin/clindamycin but not to tetracyclines, mainly due to the point mutations A2059G and A2058G. *P. acnes* resistant isolates were more clonally related than susceptible ones and belonged to a limited number of MLST types.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Propionibacterium spp. is a genus of Gram-positive aerotolerant anaerobes, part of the normal resident microbiota of the skin, oral cavity and the gastrointestinal and genito-urinary tracts [1]. It is an opportunistic pathogen causing acne vulgaris, but also a wide range of other infections, including medical device and ophthalmic infections, bacteraemia and osteomyelitis. In addition it has implicated in sarcoidosis and prostate cancer [1,2]. The most frequent species in clinical practise is *Propionibacterium acnes*, followed by *Propionibacterium granulosum* and *Propoionibacterium avidum*.

The pathogen colonizes the lipid-rich environment of the pilosebaceous unit of the skin, produces chemotactic factors and proinflammatory molecules responsible for the inflammatory phase of acne vulgaris, a disease of the pilosebaceous follicle that results in inflammatory and non-inflammatory clinical lesions. The pathogenesis of acne is multifactorial, including increased sebum, ductal epidermal hyperproliferation, *P. acnes* colonization, and inflammation [3,4].

Treatment of acne consists of antibiotic and non-antibiotic agents. Antibiotics used are mainly erythromycin (Ery) and clindamycin (Cli) of the macrolide-lincosamide group (ML), as well as

* Corresponding author. Tel.: +30 210 7462142; fax: +30 210 7462143.
E-mail address: ipapapar@med.uoa.gr (J. Papaparaskevas).
[1] The first two authors contributed equally to this work.

http://dx.doi.org/10.1016/j.anaerobe.2014.10.007
1075-9964/© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

the tetracycline group (TET), comprising tetracycline (Tet), minocycline (Min), or doxycycline (Dox) [3,5,6]. Resistance has been described in almost all epidemiological studies, and geographical diversity seems to exist, especially regarding the TET group, where rates from 0 to 60% have been reported. In contrast, ML resistance rates are less geographically diverse with reported rates ranging from 10 to 30% [5,7–10].

In the past, typing of *P. acnes* isolates has been performed using pulsed field gel electrophoresis (PFGE) [10], random amplification of polymorphic DNA (RAPD) [11], or micro-immunofluorescence microscopy [12]. In addition, Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight (MALDI-TOF) has also been used in at least one study for typing and phylogenetic analysis [13], although it is a technique used mainly for bacterial identification. During the last years however, multi locus sequence typing (MLST) has appeared as a novel powerful tool offering high discrimination [2,14–17]. Nevertheless, MLST typing data on resistant strains are lacking, as the respective studies are extremely limited [2].

The aim of the present study was to investigate the resistance of clinically important antimicrobials and the underlying resistance mechanisms of *Propionibacterium* spp. isolates from patients with moderate or severe acne vulgaris in Greece. The clonallity of the antimicrobial-resistant *P. acnes* isolates using the MLST methodology was also studied.

2. Materials and methods

2.1. Patients and isolates

During the period November 2010 to March 2011, all patients with moderate to severe acne vulgaris, examined in the Dermatology Outpatient Clinic of “Andreas Syggros” Hospital, were asked to consent for enrolment in the study, after signing a written consent form.

Assessment of acne severity was performed using the grading system and classification proposed previously [6], as mild acne (<20 comedones, or <15 inflammatory lesions, or total lesion count <30), moderate acne (20–100 comedones, or 15–50 inflammatory lesions, or total lesion count 30–125), or severe acne (>5 cysts, or total comedones count >100, or total inflammatory count >50, or total lesion count >125).

Clinical specimens from acne affected areas (face, chest, back) were collected using a sterile transport swab moistened with 0.9% sodium chloride solution. Multiple sampling was performed from all affected areas. The transport swabs were used to inoculate Tryptone-Yeast Extract-Glucose (TYG) agar plates supplemented with 4% furazolidone (Bioprepare, 19001, Keratea, Greece). Furazolidone was added for growth inhibition of staphylococci and other Gram-positive bacteria of the normal flora [8]. After incubation under anaerobic conditions at 37 °C for seven days, the plates were examined for growth and all suspected colonies were subcultured and stored in deep freezing (−80 °C) for further evaluation.

Genus and species identification of all isolated *Propionibacterium* spp. strains was performed using standard methodology [18] supplemented with 16S PCR and sequencing, as previously described [19,20]. DNA extraction was performed on bacterial colonies harvested from TYG agar plates incubated for 72 h, using the QIAamp DNA mini kit (QIAGEN, Hilden, Germany) and the tissue protocol, according to the manufacturer's instructions. PCR was performed in 50 μl final volumes, using the GoTaq Hot Start Colorless Master Mix (Promega Corp., Madison, WI, 53711, USA) and a MyCycler Thermocycler (Biorad Laboratories MEPE, 11527, Athens, Greece). PCR products were visualized under UV illumination and purified using the Nucleospin Extract II kit (Macherey Nagel, 52355, Düren, Germany). Sequencing was performed in an ABI 3130 genetic analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), the results were edited and aligned using the DAMBE V.5.1.5 software (University of Ottawa, Ottawa, Canada) [21] and the consensus sequences were compared with those submitted to GenBank and EMBL, using the BLAST algorithm.

2.2. Susceptibility testing and mechanisms of resistance

Minimum inhibitory concentrations (MICs) to erythromycin, clindamycin, vancomycin, penicillin, co-trimoxazole, doxycycline, minocycline and ciprofloxacin were determined using the gradient strip method and the MIC Test Strips (Liofilchem, 64026, Italy), according to the manufacturer's instructions, on Brucella agar plates supplemented with 5% v/v sheep blood, vitamin K1 (1 mg/L), and haemin (5 mg/L) (Bioprepare). Incubation of the plates was performed under anaerobic conditions at 37 °C for 48 h. Interpretation of the results was performed according to the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) guidelines document v4.0 [available online from http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Breakpoint_table_v_4.0.pdf, last accessed 15 October 2014].

Anaerobic conditions were tested with methylene blue strips and resazurin. The strains *Bacteroides fragilis* ATCC 25285 and *Bacteroides thetaiotaomicron* ATCC 29741 were used for quality control of susceptibility testing.

Erythromycin (Ery), clindamycin (Cli) and tetracycline (Tet) mechanisms of resistance were investigated in all resistant isolates using PCR and sequencing of the genes encoding domain V of 23S rRNA for Ery and Cli and 16S rRNA for Tet resistant strains, as well as the presence of the *erm*X gene, according to previously published protocols [7].

2.3. MLST typing

MLST typing [2,17] was performed on all resistant *P. acnes* isolates, and on all duplicate susceptible ones recovered from the same patient from which a resistant isolate was also recovered, according to the methodology and guidelines in the PubMLST web server (http://pubmlst.org/pacnes/,http://pubmlst.org/pacnes/, last accessed 15 October 2014). PCR was performed in 50 μl final volume using the GoTaq Hot Start Colorless Master Mix (Promega Corp., Madison, WI, 53711, USA) and a MyCycler Thermocycler (Biorad Laboratories MEPE, 11527, Athens, Greece). PCR products were visualized under UV illumination and purified using the Nucleospin Extract II kit (Macherey Nagel, 52355, Düren, Germany). Sequencing was performed in an ABI 3130 genetic analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), the results were edited and aligned using the DAMBE V.5.1.5 software (University of Ottawa, Ottawa, Canada) [21]. Allele, profile and ST assignments were performed with the PubMLST web tool (http://pubmlst.org/pacnes/,http://pubmlst.org/pacnes/, last accessed 15 October 2014). All identified profiles were submitted to the PubMLST data base.

The strains *P. acnes* ATCC 6919 and *P. granulosum* ATCC 25564 were used for quality control of molecular techniques.

2.4. Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the chi-square method. Statistical significance was set at <0.05.

2.5. Ethical approval

The study was approved by the Ethical Committee of the Medical School of the National and Kapodistrian University of Athens (approval no 7/30-07-09).

3. Results

3.1. Patients and isolates

During the study period a total of 76 patients, with either moderate or severe acnes vulgaris, according to the classification mentioned above [6], consented for inclusion in the study and were subjected to specimen collection. All 76 patients, after specimen collection, received treatment which included an antimicrobial regimen.

Positive culture was obtained from 64 patients (84.2%) and a total of 79 *Propionibacterium* spp. isolates were recovered. Species identification revealed that *P. acnes* prevailed (65/79, 82.3%), followed by *P. granulosum* (8/79, 10.1%), *P. avidum* (5/79, 6.3%), and *Propionibacterium freudenreichii* (1/79, 1.3%). A single strain was isolated in 49 patients, while two strains belonging to different species were isolated in nine patients (a *P. acnes*/*P. granulosum*, *P. acnes*/*P. avidum*, *P. acnes*/*P. freudenreichii* and *P. granulosum*/*P. avidum* combination, in five, two, one and one patients respectively). In addition, two different strains belonging to the same species were isolated in six patients (all identified as *P. acnes*, the difference was based on susceptibility patterns; resistant/susceptible or susceptible/susceptible but with at least a three dilutions difference in at least one of the antibiotics tested).

3.2. Susceptibility testing

All isolates were susceptible to penicillin, vancomycin, ciprofloxacin and minocycline. Resistance to either erythromycin and/or clindamycin (ML) was found in 25 of the 79 isolates (31.6%), of which 23 (16, 4 and 3 identified as *P. acnes*, *P. granulosum* and *P. avidum*, respectively) were resistant to both antimicrobials and 2 (both *P. acnes*) were resistant only to erythromycin and susceptible to clindamycin.

A single isolate only (an ML-resistant *P. acnes*) was found additionally non-susceptible to doxycycline (MIC 4 mg/L), but susceptible to minocycline. Distributions of the MIC data are shown in Fig. 1. MIC_{50} and MIC_{90} were as follows: for erythromycin, 0.016 and 256 mg/L, respectively; for clindamycin, 0.032 and 256 mg/L, respectively; for doxycycline, 0.064 and 0.125 mg/L, respectively; and for minocycline, 0.016 and 0.064 mg/L, respectively.

Regarding species specific differences, erythromycin resistance seemed to prevail among the five *P. avidum* (3/5, 60%) and the eight *P. granulosum* (4/8, 50%), whereas among the 65 *P. acnes* isolates there were 18 resistant ones (27.7%). Nevertheless these differences were not statistically significant ($p = 0.17$).

3.3. Mechanisms of resistance

Investigation of the ML mechanisms of resistance among the 25 resistant isolates revealed that resistance was attributed mainly to point mutations A2059G (13 isolates, 11 *P. acnes* and two *P. granulosum*) and A2058G (six isolates, five *P. acnes* and one *P. granulosum*), whilst the G2057A mutation was detected in only two isolates (both identified as *P. acnes*). In the remaining four resistant isolates (three *P. avidum* and one *P. granulosum*) no mutation was detected. The *erm*X gene was not detected. Statistical analysis revealed a statistically significant difference of the ML resistance mechanism results ($p = 0.003$) between the species, but no clear association was detected regarding a specific mutation and the MIC level or the resistant phenotype; all resistant isolates presented with very high MICs to both ML antibiotics (>256 mg/L), except the two strains with the G2057A mutation which were highly resistant to erythromycin and susceptible to clindamycin.

Regarding the single strain that was non-susceptible to doxycycline (MIC 4 mg/L), but susceptible to minocycline, no resistance mechanism was detected.

3.4. MLST typing

MLST was performed on a total of 25 *P. acnes* isolates (18 resistant and seven susceptible duplicate ones). Among the resistant isolates (Table 1) lineage type IA_1 (ST-1, 3 and 52) prevailed and accounted for 12 out of the 18 isolates (66.7%), whilst lineage type IA_2 (ST-2 and 22) accounted for five more isolates (27.8%). Finally the last remaining isolate (ST-42) belonged to lineage type IB.

Regarding the seven susceptible isolates, they were more evenly distributed between lineages IA_1 (three isolates), IA_2 (three isolates) and IB (one isolate), and belonged to seven different ST-types, as shown in Table 2.

4. Discussion

There is a paucity of data regarding susceptibility profiles and molecular typing of *Propionibacterium* spp. recovered from acne vulgaris. In the present study the majority of the enrolled patients yielded a positive culture for *Propionibacterium* spp., which is consistent with previous studies [5,22,23]. Nevertheless, it should

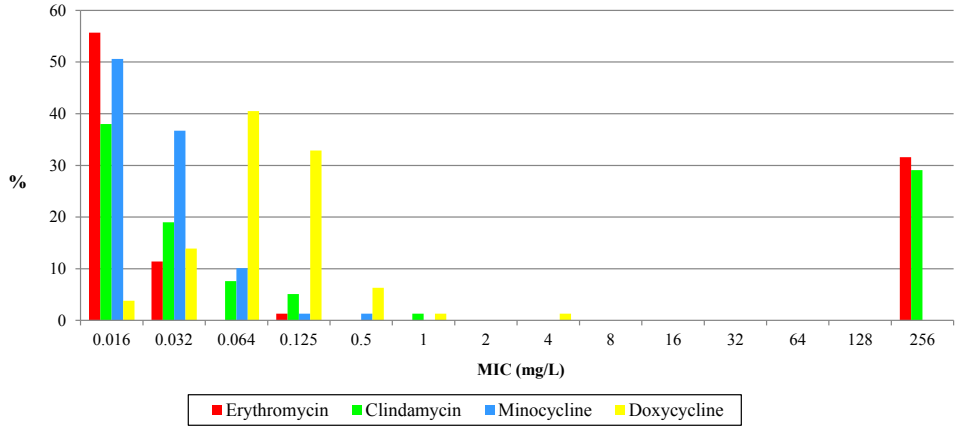

Fig. 1. MIC distributions of erythromycin, clindamycin, doxycycline and minocycline.

Table 1
Typing data and mechanisms of ML resistance among the resistant *P. acnes* isolates.

Lineage type	Clonal complex	MLST type	Resistance phenotype	Point mutation	No of isolates
IA_1	CC-1	ST-1	EryCli	A2058G	3
				A2059G	2
			Ery	G2057A	2
	CC-3	ST-3	EryCli	A2058G	2
				A2059G	2
	CC-4	ST-52	EryCli	A2059G	1
IA_2	CC-2	ST-2	EryCli	A2059G	2
	Singleton	ST-22	EryCli	A2059G	3
IB	CC-5	ST-42	EryCli	A2059G	1

be noted that in almost all these studies there are patients with acne that are culture negative for Propionibacteria [5,22,23], which may be attributed to previous or current antimicrobial therapy, or ever-expression of other pathogens in the lesions. In addition, pathogenesis of acne is multi-factorial and the presence of *Propionibacterium* spp. is only one of the many factors been implicated.

Our study showed also that almost 19% of the patients, yielded more than one species, or even more than one strain of the same species exhibiting different susceptibility profiles. Only a single study has addressed this issue in the past [5], by using selective antibiotic-impregnated (Ery, Cli, Tet) and non-selective media and reported that in some patients, the antibiotic-selective media yielded resistant isolates, which were not detected in the non-selective media. The explanation offered by the authors was most likely the existence of double (or even multiple) populations with different phenotypes and the possible over-expression of the susceptible over the resistant ones on the non-selective media. Nevertheless this procedure has not been duplicated in any subsequent study, and all reports (as was the case with the present one) were based on traditional culture, using non-selective media supplemented only with normal flora growth inhibitor and selection of colonies according to their phenotypic differences only. It should be noted that antibiotic-supplemented agar plates have been used widely in many clinical specimens, but only as a screening method for identification of carrier status, and not as a primary culture-selection procedure [24].

Resistance was detected mainly against the ML group of antibiotics, whereas resistance against the TET group was nonexistent. The most recent comparable multicentre European data [9], are more than a decade old, and indicated lower overall resistance rates for ML antibiotics (15–17%) and very low TET resistance rates (<3%). Nevertheless, country specific differences were detected, and higher rates were reported for southern countries (Greece, Italy) in comparison to northern and western ones (Germany, The Netherlands, Great Britain). In contrast, the multicentre study mentioned above [5], which used selective media, thus selecting for resistant isolates, reported much higher rates. In a single-centre Swedish study during 1999–2000 [10], lower results regarding the ML antibiotic group (20–24%), but far higher regarding tetracyclines (21%) were also reported. Finally, reports from outside Europe, such as Chile [22] or Australia [25], also indicated variable but low ML resistance rates, and almost nonexistent TET resistance.

Most of these studies concluded that resistance was mainly detected among patients previously treated with antibiotics [10,22,25], although this association was evident only when taking into account the total antibiotic usage and not specific antimicrobial agent/resistance phenotype combinations. In that respect, it has been suggested that the geographical differences may be attributed to differences in antimicrobial prescribing practice of the local physicians [8]. Nevertheless, one should also be aware that the antibiotics used against acnes are few (primarily the ML and the TET groups), both of which have been shown to rapidly induce resistance [8]. In addition, high resistance rates have been described in countries with very restrictive antibiotic policy, like Sweden, when compared to other northern or western European countries with less restrictive policy [9]. Taking all these into account, one may suggest that emergence and spread of resistance among Propionibacteria is probably a multi-factorial procedure, which needs further studies in order to be fully elucidated.

Our study showed that among ML-resistant isolates, point mutations in domain V of the peptidyltransferase loop of the 23S rRNA were responsible, and the mutation G2059A dominated. This point mutation mechanism seems to be more prevalent than the presence of the *erm*X gene, as the genetic base of resistance against ML in Propionibacteria, and each of the three mutations has been associated previously with a specific phenotype [26]. Nevertheless, different studies [7,22,23,27] have reported a different dominant mutation, although they tend to agree that the G2057A one is detected less frequently compared to the other two, as was the case in the present report as well. Our study however, was not able to associate specific MIC levels, phenotypes and mutations, as all resistant isolates presented with high level MICs (>256 mg/L) to both ML antibiotics; only the G2057A mutation was detected in the two isolates with high level resistance to erythromycin and susceptibility to clindamycin, contrary to other studies where it was detected in isolates with low level resistance to erythromycin, irrespective of the clindamycin susceptibility status [26]. This difference was not statistically significant.

We were not able to detect any one of the already known genetic mechanisms of resistance in four resistant isolates. This is a limitation in our study, but one should take into account that this situation has also been reported in other studies as well, where a limited number of isolates, especially those with inducible erythromycin resistance, do not poses these mutations under investigation [22,26].

MLST has been used for more than a decade now for typing and phylogenetic analysis of various bacterial species. Nevertheless, its implementation on Propionibacteria is relatively new. Currently two MLST schemes have been proposed in the literature [15,16], both of which, when first described, possessed comparable discriminative power and produced similar results. The scheme however which later came to be known as the “Belfast” scheme [16] rapidly evolved [2,17], and currently uses the sequences of six house-keeping genes and two putative virulence genes. It has been suggested that the introduction of virulence genes into MLST schemes may provide greater discrimination as a result of positive or diversifying selection, due to the greater diversity of these loci. In addition, this scheme now provides the opportunity of using a two step approach, which is something relatively new with the MLST technique. In brief, the investigator may perform a preliminary typing step, using the sequences of four genes, two house-keeping and two virulence ones and, if the results are not discriminatory enough, to follow with a subsequent step, using the sequences of the four additional house-keeping genes [2,17]. It has been shown

Table 2
Typing data of representative susceptible *P. acnes* isolates.

Lineage type	Clonal complex	MLST type	Resistance phenotype	Point mutation	No of isolates
IA_1	CC-1	ST-1	Susceptible	None	1
	CC-3	ST-17	Susceptible	None	1
	CC-4	ST-4	Susceptible	None	1
IA_2	CC-2	ST-2	Susceptible	None	1
		ST-57	Susceptible	None	1
	Singleton	ST-22	Susceptible	None	1
IB	CC-5	ST-53	Susceptible	None	1

that the majority of isolates can be typed correctly and assigned an MLST type using the sequences of the four genes of the first step.

In the present study, the "Belfast" scheme was chosen, as it seems to be the procedure more often used in the few available literature references [28]. In addition, it has been used for typing resistant *Propionibacterium* isolates [2,17], thus providing comparable results to our own. We used the scheme on *P. acnes* only, as there are no data in the literature regarding its ability to type other non-acnes *Propionibacterium* spp., given the fact also that some of the genes used (like the *camp*2) may not be present in all *Propionibacterium* species [István Nagy, personal communication].

Our data indicated that lineage type IA_1 prevailed among the resistant isolates and the predominant clonal complex was CC-1 and the ST type was ST-1. Similar results regarding the lineage, but different regarding the predominant CC and ST-type were reported from the only other MLST typing study of resistant isolates available in the literature [17], which showed that CC-3 and ST-3 dominated. ST-3 in the present study was detected at a lower rate of 22.2% (4/18 isolates). Contrary to the resistant distribution, the susceptible isolates seemed to be more evenly distributed between the lineages and the ST-types detected.

In conclusion, our study showed that antibiotic resistance among *Propionibacterium* spp. was detected almost exclusively against the ML group of antibiotics and was attributed to point mutations of the 23S rRNA. Moreover, the ML-resistant isolates were more clonally related than the susceptible ones. Nevertheless, duplicate strains belonging to different species or with different resistance phenotypes were isolated from the same patients, without using antibiotic supplemented media, thus indicating the need for further improvement of the culture procedure, as well as further studies on the true clinical significance of these double populations.

Conflict of interest

All authors declare no conflict of interest.

Ethical approval

The study was approved by the Bio-Ethical Committee of the Medical School of the National and Kapodistrian University of Athens (approval No 7/30-07-09).

Funding

The authors received no specific funding for this study.

References

[1] Brook I, Frazier EH. Infections caused by *Propionibacterium* species. Rev Infect Dis 1991;13:819–22.
[2] McDowell A, Barnard E, Nagy I, Gao A, Tomida S, Li H, Eady A, Cove J, Nord CE, Patrick S. An expanded multilocus sequence typing scheme for *Propionibacterium acnes*: Investigation of 'pathogenic','commensal' and antibiotic resistant strains. PLoS One 2012;7(7):e41480. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0041480.
[3] Harper JC, Thiboutot DM. Pathogenesis of acne: recent research advances. Adv Dermatol 2003;19:1–10.
[4] Dessinioti C, Katsambas AD. The role of *Propionibacterium acnes* in acne pathogenesis: facts and controversies. Clin Dermatol 2010;28:2–7.
[5] Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, et al. Clinical and laboratory investigations. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. Br J Dermatol 2003;148:467–78.
[6] Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS, Holloway V, Goodman SN. Acne therapy: a methodologic review. J Am Acad Dermatol 2002;47:231–40.
[7] Oprica C, Löfmark S, Lund B, Edlund C, Emtestam L, Nord CE. Genetic basis of resistance in *Propionibacterium acnes* strains isolated from diverse types of infection in different European countries. Anaerobe 2005;11:137–43.
[8] Coates P, Vyakrnam S, Eady EA, Jones CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Prevalence of antibiotic resistant propionibacteria on the skin of acne patients:10-year surveillance data and snapshot distribution study. Br J Dermatol 2002;146:840–8.
[9] Oprica C, Nord CE, on behalf of the ESCMID Study Group on Antimicrobial Resistance in Anaerobic Bacteria. European surveillance study on the antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes*. Clin Microbiol Infect 2005;11:204–13.
[10] Oprica C, Emtestam L, Lapins J, Borglund E, Nyberg F, Stenlund K, et al. Antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* on the skin of patients with moderate to severe acne in Stockholm. Anaerobe 2004;10:155–64.
[11] Perry AL, Worthington T, Hilton AC, Lambert PA, Stirling AJ, Elliott TSJ. Analysis of clinical isolates of *Propionibacterium acnes* by optimized RAPD. FEMS Microbiol Lett 2003;228:51–5.
[12] McDowell A, Valanne S, Ramage G, Tunney MM, Glenn JV, McLorinan GC, et al. *Propionibacterium acnes* types I and II represent phylogenetically distinct groups. J Clin Microbiol 2005;43:326–34.
[13] Nagy E, Urbán E, Becker S, Kostrzewa M, Vörös A, Hunyadkürti J, et al. MALDI-TOF MS fingerprinting facilitates rapid discrimination of phylotypes I, II and III of *Propionibacterium acnes*. Anaerobe 2013;20:20–6.
[14] Lomholt HB, Kilian M. Population genetic analysis of *Propionibacterium acnes* identifies a subpopulation and epidemic clones associated with acne. PLoS One 2010;5(8):e12277. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0012277.
[15] Kilian M, Scholz CFP, Lomholt HB. Multilocus sequence typing and phylogenetic analysis of *Propionibacterium acnes*. J Clin Microbiol 2012;50:1158–65.
[16] McDowell A, Gao A, Barnard E, Fink C, Murray PI, Dowson CG, et al. A novel multilocus sequence typing scheme for the opportunistic pathogen *Propionibacterium acnes* and characterization of type I cell surface-associated antigens. Microbiology 2011;157:1990–2003.
[17] McDowell A, Nagy I, Magyari M, Barnard E, Patrick S. The opportunistic pathogen *Propionibacterium acnes*: insights into typing, human disease, clonal diversification and CAMP factor evolution. PLoS One 2013;8(9):e70897. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0070897.
[18] Jousimies-Somer HR, Summanen P, Citron DM, Baron EJ, Wexler HM, Finegold SM. Advanced identification methods. In: Wadsworth-KTL anaerobic bacteriology manual. 6th ed. Star Publishing Company; 2002.
[19] Siala M, Jaulhac B, Gdoura R, Sibilia J, Fourati H, Younes M, et al. Analysis of bacterial DNA in synovial tissue of Tunisian patients with reactive and undifferentiated arthritis by broad-range PCR, cloning and sequencing. Arthritis Res Ther 2008;10:R40.
[20] Sipsas NV, Papaparaskevas J, Stefanou I, Kalatzis K, Vlachoyiannopoulos P, Avlamis A. Septic arthritis due to *Roseomonas mucosa* in a rheumatoid arthritis patient receiving infliximab therapy. Diagn Microbiol Infect Dis 2006;55:343–5.
[21] Xia X, Xie Z. DAMBE: software package for data analysis in molecular biology and evolution. J Hered 2001;92:371–3.
[22] Schafer F, Fich F, Lam M, Gárate C, Wozniak A, Garcia P. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne. Int J Dermatol 2013;52:418–25.
[23] Ishida N, Nakaminami H, Noguchi N, Kurokawa I, Nishijima S, Sasatsu M. Antimicrobial susceptibilities of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne vulgaris. Microbiol Immunol 2008;52:621–4.
[24] Garcia LS, Isenberg HD. Clinical microbiology procedures handbook. 3rd ed. Washington, DC: ASM Press; 2010.
[25] Toyne H, Webber C, Collignon P, Dwan K, Kljakovic M. *Propionibacterium acnes* resistance and antibiotic use in patients attending Australian general practice. Australas J Dermatol 2012;53:106–11.
[26] Ross JI, Eady EA, Cove JH, Jones CE, Ratyal AH, Miller YW, et al. Clinical resistance to erythromycin and clindamycin in cutaneous propionibacteria isolated from acne patients is associated with mutations in 23S rRNA. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:1162–5.
[27] Ross JI, Snelling AM, Eady EA, Cove JH, Cunliffe WJ, Leyden JJ, et al. Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients attending dermatology clinics in Europe, the U.S.A., Japan and Australia. Br J Dermatol 2001;144:339–46.
[28] Dekio I, Rajendram D, Morita E, Gharbia S, Shah HN. Genetic diversity of *Propionibacterium acnes* strains isolated from human skin in Japan and comparison with their distribution in Europe. J Med Microbiol 2012;61:622–30.