

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 051**

51 Int. Cl.:
C12Q 1/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09174756 .8**
96 Fecha de presentación: **30.08.1996**
97 Número de publicación de la solicitud: **2154248**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.02.2010**

54 Título: **COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS.**

30 Prioridad:
01.09.1995 US 523435
22.09.1995 US 532136
22.03.1996 US 620280
05.06.1996 US 658800
12.07.1996 US 680573

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.04.2012

73 Titular/es:
**CORIXA CORPORATION
CSC THE UNITED STATES CORPORATION 2711
CENTERVILLE ROAD
WILMINGTON, DE 19808, US**

72 Inventor/es:
**Reed, Steven;
Skeiky, Yasir;
Dillon, Davin;
Campos-Neto, Antonio;
Houghton, Raymond;
Vedvick, Thomas y
Twardzik, Daniel**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 378 051 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos y métodos para el diagnóstico de la tuberculosis

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere de forma general a la detección de infección de *Mycobacterium tuberculosis*.

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa crónica que generalmente es causada por infección de *Mycobacterium tuberculosis*. Es una enfermedad importante en los países en desarrollo, así como un problema creciente en áreas del mundo desarrollado, con aproximadamente 8 millones de nuevos casos y 3 millones de muertes cada año. Aunque la infección puede ser asintomática durante un periodo de tiempo considerable, la forma más común en la que se manifiesta la enfermedad es una inflamación aguda de los pulmones, que produce fiebre y tos no productiva. Si no se trata, normalmente da lugar a complicaciones graves y a la muerte.

Aunque la tuberculosis generalmente puede controlarse usando una terapia extendida de antibióticos, dicho tratamiento no es suficiente para prevenir la propagación de la enfermedad. Los individuos infectados pueden ser asintomáticos, pero contagiosos, durante un determinado tiempo. Adicionalmente, aunque el cumplimiento del régimen de tratamiento es crítico, el comportamiento del paciente es difícil de monitorizar. Algunos pacientes no completan el curso del tratamiento, lo que puede conducir a un tratamiento ineficaz y al desarrollo de resistencias a fármaco.

La inhibición de la propagación de la tuberculosis requerirá una vacunación eficaz y un diagnóstico temprano y preciso de la enfermedad. Actualmente, la vacunación con bacterias vivas es el método más eficaz para inducir una inmunidad protectora. El *Mycobacterium* más habitual para este fin es el *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG), una cepa no virulenta de *Mycobacterium bovis*. Sin embargo, la seguridad y la eficacia del BCG es una fuente de controversia, y algunos países, tal como los Estados Unidos, no vacunan al público general. El diagnóstico se realiza habitualmente con un ensayo cutáneo, que implica la exposición intradérmica a PPD de tuberculina (derivado purificado con proteína). Las respuestas de células T específicas de antígeno dan como resultado una incubación mensurable en la zona de inyección a las 48-72 horas después de inyectar, lo que indica exposición a antígenos de *Mycobacterium*. Sin embargo, la sensibilidad y la especificidad han sido un problema con este ensayo, y los individuos vacunados con BCG no pueden ser distinguidos de los individuos infectados.

Aunque se ha demostrado que los macrófagos actúan como los principales agentes de la inmunidad de *M. tuberculosis*, las células T son los inductores predominantes de dicha inmunidad. El papel esencial de las células T en la protección contra la infección de *M. tuberculosis* se ilustra a través de la frecuente aparición de *M. tuberculosis* en pacientes de SIDA, debido a un agotamiento de células T CD4 asociado a la infección de virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Se ha demostrado que las células T CD4 reactivas frente a *Mycobacterium* son potentes productores de interferón gamma (IFN- γ), el cual se ha demostrado que, a su vez, activa los efectos micobacterianos de macrófagos en ratones. Aunque el papel del IFN- γ en humanos está menos claro, hay estudios que han demostrado que la 1,25-dihidroxi-vitamina D3, sola o en combinación con IFN- γ o factor alfa de necrosis tumoral, activa macrófagos humanos para inhibir la infección de *M. tuberculosis*. Además, se sabe que el IFN- γ estimula macrófagos humanos para fabricar 1,25-dihidroxi-vitamina D3. De forma similar, se ha demostrado que la IL-12 desempeña un papel en la estimulación de resistencia frente a la infección de *M. tuberculosis*. Para una revisión de la inmunología de la infección de *M. tuberculosis* véase Chan y Kaufmann, en "*Tuberculosis: Pathogenesis, Protection and Control*", Bloom (ed.), ASM Press, Washington, DC, 1994.

Por consiguiente, existe una necesidad en la técnica de métodos diagnósticos mejorados para detectar la tuberculosis. La presente invención cubre dicha necesidad y además proporciona otras ventajas relacionadas.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Brevemente, la presente invención proporciona métodos para diagnosticar tuberculosis. Se describen polipéptidos que comprenden una porción antigénica de un antígeno de *M. tuberculosis* soluble, o una variante de dicho antígeno que difiere sólo en sustituciones y/o modificaciones conservativas.

El antígeno soluble puede tener una de las siguientes secuencias N-terminales:

- (a) Asp-Pro-Val-Asp-Ala-Val-Ile-Asn-Thr-Thr-Cys-Asn-Tyr-Gly-Gln-Val-Val-Ala-Ala-Leu (SEC ID N°: 115);
- (b) Ala-Val-Glu-Ser-Gly-Met-Leu-Ala-Leu-Gly-Thr-Pro-Ala-Pro-Ser (SEC ID N°: 116);
- (c) Ala-Ala-Met-Lys-Pro-Arg-Thr-Gly-Asp-Gly-Pro-Leu-Glu-Ala-Ala-Lys-Glu-Gly-Arg (SEC ID N°: 117);
- (d) Tyr-Tyr-Trp-Cys-Pro-Gly-Gln-Pro-Phe-Asp-Pro-Ala-Trp-Gly-Pro (SEC ID N°: 118);
- (e) Asp-Ile-Gly-Ser-Glu-Ser-Thr-Glu-Asp-Gln-Gln-Xaa-Ala-Val (SEC ID N°: 119);

- (f) Ala-Glu-Glu-Ser-Ile-Ser-Thr-Xaa-Glu-Xaa-Ile-Val-Pro (SEC ID N°: 120);
- (g) Asp-Pro-Glu-Pro-Ala-Pro-Pro-Val-Pro-Thr-Thr-Ala-Ala-Ser-Pro-Pro-Ser (SEC ID N°: 121);
- (h) Ala-Pro-Lys-Thr-Tyr-Xaa-Glu-Glu-Leu-Lys-Gly-Thr-Asp-Thr-Gly (SEC ID N°: 122);
- (i) Asp-Pro-Ala-Ser-Ala-Pro-Asp-Val-Pro-Thr-Ala-Ala-Gln-Leu-Thr-Ser-Leu-Leu-Asn-Ser-Leu-Ala-Asp-Pro-Asn-Val-Ser-Phe-Ala-Asn (SEC ID N°: 123);
- (j) Xaa-Asp-Ser-Glu-Lys-Ser-Ala-Thr-Ile-Lys-Val-Thr-Asp-Ala-Ser; (SEC ID N°: 129);
- (k) Ala-Gly-Asp-Thr-Xaa-Ile-Tyr-Ile-Val-Gly-Asn-Leu-Thr-Ala-Asp; (SEC ID N°: 130) ó
- (l) Ala-Pro-Glu-Ser-Gly-Ala-Gly-Leu-Gly-Gly-Thr-Val-Gln-Ala-Gly; (SEC ID N°: 131)

en donde Xaa puede ser cualquier aminoácido.

También se describen polipéptidos que comprenden una porción inmunogénica de un antígeno de *M. tuberculosis*, o una variante de dicho antígeno que difiere sólo en sustituciones y/o modificaciones conservativas, presentando el antígeno una de las siguientes secuencias N-terminales:

- (m) Xaa-Tyr-Ile-Ala-Tyr-Xaa-Thr-Thr-Ala-Gly-Ile-Val-Pro-Gly-Lys-Ile-Asn-Val-His-Leu-Val; (SEC ID N°: 132) ó
- (n) Asp-Pro-Pro-Asp-Pro-His-Gln-Xaa-Asp-Met-Thr-Lys-Gly-Tyr-Tyr-Pro-Gly-Gly-Arg-Arg-Xaa-Phe; (SEC ID N°: 124)

en donde Xaa puede ser cualquier aminoácido.

Los antígenos descritos pueden comprender una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ADN seleccionada del grupo que consiste en las secuencias presentadas en los SEC ID N°: 1, 2, 4-10, 13-25, 52, 94 y 96, los complementos de dichas secuencias y las secuencias de ADN que se hibridan con una secuencia presentada en las SEC ID N°: 1, 2, 4-10, 13-25, 52, 94 y 96 o un complemento de la misma en condiciones moderadamente severas.

Los polipéptidos descritos pueden comprender una porción antigénica de un antígeno de *M. tuberculosis*, o una variante de dicho antígeno que difiera sólo en sustituciones y/o modificaciones conservativas, en donde el antígeno comprende una secuencia de aminoácido codificada por una secuencia de ADN seleccionada del grupo que consiste en las secuencias presentadas en las SEC ID N°: 26-51, los complementos de dichas secuencias, y secuencias de ADN que se hibridan con una secuencia presentada en las SEC ID N°: 26-51 o un complemento de la misma en condiciones moderadamente severas.

También se describen las secuencias de ADN que codifican los anteriores polipéptidos, los vectores de expresión recombinantes que comprenden dichas secuencias de ADN y las células hospedantes transformadas o transfectadas con dichos vectores de expresión.

Según la presente invención se proporciona un método para detectar la sensibilización a un antígeno micobacteriano en un sujeto que comprende: (a) poner en contacto una muestra biológica de dicho sujeto con un polipéptido que comprende una porción antigénica de SEC ID N°: 89; y (b) detectar en la muestra biológica la presencia de anticuerpos que se unan al polipéptido.

Se proporcionan métodos y kits de diagnóstico para detectar tuberculosis en un paciente. Los métodos comprenden (a) poner en contacto una muestra biológica con al menos un polipéptido que comprende una porción antigénica de SEC ID N°: 89 y (b) detectar en la muestra la presencia de anticuerpos que se unen al polipéptido o polipéptidos, detectando con ello la infección de *M. tuberculosis* en la muestra biológica. Las muestras biológicas adecuadas incluyen sangre entera, esputo, suero, plasma, saliva, fluido cerebroespinal y orina. Los kits de diagnóstico comprenden uno o más de los polipéptidos anteriores en combinación con un reactivo de detección.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS Y DE LOS IDENTIFICADORES DE SECUENCIA

Figura 1A y B: ilustran la estimulación de la proliferación y la producción de interferón en células T derivadas de un primer y un segundo donantes inmunes a *M. tuberculosis*, respectivamente, por los antígenos 14 Kd, 20 Kd y 26 Kd descritos en el Ejemplo 1.

Figura 2: ilustra la reactividad de dos polipéptidos representativos con sueros procedentes de individuos infectados y no infectados con *M. tuberculosis*, en comparación con la reactividad de lisato bacteriano.

Figura 3: muestra la reactividad de cuatro polipéptidos representativos con sueros de individuos infectados y no infectados con *M. tuberculosis*, en comparación con la reactividad del antígeno 38 kD.

Figura 4: muestra la reactividad de los antígenos 38 kD y TbRa11 con sueros procedentes de pacientes de *M.*

tuberculosis, donantes positivos en PPD y donantes normales.

Figura 5: muestra la reactividad del antígeno TbRa2A con sueros negativos 38 kD.

Figura 6: muestra la reactividad del antígeno de SEC ID Nº: 60 con sueros procedentes de pacientes de *M. tuberculosis* y de donantes normales.

- 5 SEC ID Nº: 1 es la secuencia de ADN de TbRa1.
- SEC ID Nº: 2 es la secuencia de ADN de TbRa10.
- SEC ID Nº: 3 es la secuencia de ADN de TbRa11.
- SEC ID Nº: 4 es la secuencia de ADN de TbRa12.
- SEC ID Nº: 5 es la secuencia de ADN de TbRa13.
- 10 SEC ID Nº: 6 es la secuencia de ADN de TbRa16.
- SEC ID Nº: 7 es la secuencia de ADN de TbRa17.
- SEC ID Nº: 8 es la secuencia de ADN de TbRa18.
- SEC ID Nº: 9 es la secuencia de ADN de TbRa19.
- SEC ID Nº: 10 es la secuencia de ADN de TbRa24.
- 15 SEC ID Nº: 11 es la secuencia de ADN de TbRa26.
- SEC ID Nº: 12 es la secuencia de ADN de TbRa28.
- SEC ID Nº: 13 es la secuencia de ADN de TbRa29.
- SEC ID Nº: 14 es la secuencia de ADN de TbRa2A.
- SEC ID Nº: 15 es la secuencia de ADN de TbRa3.
- 20 SEC ID Nº: 16 es la secuencia de ADN de TbRa32.
- SEC ID Nº: 17 es la secuencia de ADN de TbRa35.
- SEC ID Nº: 18 es la secuencia de ADN de TbRa36.
- SEC ID Nº: 19 es la secuencia de ADN de TbRa4.
- SEC ID Nº: 20 es la secuencia de ADN de TbRa9.
- 25 SEC ID Nº: 21 es la secuencia de ADN de TbRaB.
- SEC ID Nº: 22 es la secuencia de ADN de TbRaC.
- SEC ID Nº: 23 es la secuencia de ADN de TbRaD.
- SEC ID Nº: 24 es la secuencia de ADN de YYWCPG.
- SEC ID Nº: 25 es la secuencia de ADN de AAMK.
- 30 SEC ID Nº: 26 es la secuencia de ADN de TbL-23.
- SEC ID Nº: 27 es la secuencia de ADN de TbL-24.
- SEC ID Nº: 28 es la secuencia de ADN de TbL-25.
- SEC ID Nº: 29 es la secuencia de ADN de TbL-28.
- SEC ID Nº: 30 es la secuencia de ADN de TbL-29.
- 35 SEC ID Nº: 31 es la secuencia de ADN de TbH-5.
- SEC ID Nº: 32 es la secuencia de ADN de TbH-8.
- SEC ID Nº: 33 es la secuencia de ADN de TbH-9.

- SEC ID Nº: 34 es la secuencia de ADN de TbM-1.
SEC ID Nº: 35 es la secuencia de ADN de TbM-3.
SEC ID Nº: 36 es la secuencia de ADN de TbM-6.
SEC ID Nº: 37 es la secuencia de ADN de TbM-7.
5 SEC ID Nº: 38 es la secuencia de ADN de TbM-9.
SEC ID Nº: 39 es la secuencia de ADN de TbM-12.
SEC ID Nº: 40 es la secuencia de ADN de TbM-13.
SEC ID Nº: 41 es la secuencia de ADN de TbM-14.
SEC ID Nº: 42 es la secuencia de ADN de TbM-15.
10 SEC ID Nº: 43 es la secuencia de ADN de TbH-4.
SEC ID Nº: 44 es la secuencia de ADN de TbH-4-FWD.
SEC ID Nº: 45 es la secuencia de ADN de TbH-12.
SEC ID Nº: 46 es la secuencia de ADN de Tb38-1.
SEC ID Nº: 47 es la secuencia de ADN de Tb38-4.
15 SEC ID Nº: 48 es la secuencia de ADN de TbL-17.
SEC ID Nº: 49 es la secuencia de ADN de TbL-20.
SEC ID Nº: 50 es la secuencia de ADN de TbL-21.
SEC ID Nº: 51 es la secuencia de ADN de TbH-16.
SEC ID Nº: 52 es la secuencia de ADN de DPEP.
20 SEC ID Nº: 53 es la secuencia de aminoácidos deducida de DPEP.
SEC ID Nº: 54 es la secuencia de proteína de antígeno N-terminal de DPV.
SEC ID Nº: 55 es la secuencia de proteína de antígeno N-terminal de AVGS.
SEC ID Nº: 56 es la secuencia de proteína de antígeno N-terminal de AAMK.
SEC ID Nº: 57 es la secuencia de proteína de antígeno N-terminal de YYWC.
25 SEC ID Nº: 58 es la secuencia de proteína de antígeno N-terminal de DIGS.
SEC ID Nº: 59 es la secuencia de proteína de antígeno N-terminal de AEES.
SEC ID Nº: 60 es la secuencia de proteína de antígeno N-terminal de DPEP.
SEC ID Nº: 61 es la secuencia de proteína de antígeno N-terminal de APKT.
SEC ID Nº: 62 es la secuencia de proteína de antígeno N-terminal de DPAS.
30 SEC ID Nº: 63 es la secuencia de aminoácido deducida de péptido de TbM-1.
SEC ID Nº: 64 es la secuencia de aminoácido deducida de TbRa1.
SEC ID Nº: 65 es la secuencia de aminoácido deducida de TbRa10.
SEC ID Nº: 66 es la secuencia de aminoácido deducida de TbRa11.
SEC ID Nº: 67 es la secuencia de aminoácido deducida de TbRa12.
35 SEC ID Nº: 68 es la secuencia de aminoácido deducida de TbRa13.
SEC ID Nº: 69 es la secuencia de aminoácido deducida de TbRa16.
SEC ID Nº: 64 es la secuencia de aminoácido deducida de TbRa1.

ES 2 378 051 T3

- SEC ID Nº: 70 es la secuencia de aminoácido deducida de TbRa17.
- SEC ID Nº: 71 es la secuencia de aminoácido deducida de TbRa18.
- SEC ID Nº: 72 es la secuencia de aminoácido deducida de TbRa19.
- SEC ID Nº: 73 es la secuencia de aminoácido deducida de TbRa24.
- 5 SEC ID Nº: 74 es la secuencia de aminoácido deducida de TbRa26.
- SEC ID Nº: 75 es la secuencia de aminoácido deducida de TbRa28.
- SEC ID Nº: 76 es la secuencia de aminoácido deducida de TbRa29.
- SEC ID Nº: 77 es la secuencia de aminoácido deducida de TbRa2A.
- SEC ID Nº: 78 es la secuencia de aminoácido deducida de TbRa3.
- 10 SEC ID Nº: 79 es la secuencia de aminoácido deducida de TbRa32.
- SEC ID Nº: 80 es la secuencia de aminoácido deducida de TbRa35.
- SEC ID Nº: 81 es la secuencia de aminoácido deducida de TbRa36.
- SEC ID Nº: 82 es la secuencia de aminoácido deducida de TbRa4.
- SEC ID Nº: 83 es la secuencia de aminoácido deducida de TbRa9.
- 15 SEC ID Nº: 84 es la secuencia de aminoácido deducida de TbRaB.
- SEC ID Nº: 85 es la secuencia de aminoácido deducida de TbRaC.
- SEC ID Nº: 86 es la secuencia de aminoácido deducida de TbRaD.
- SEC ID Nº: 87 es la secuencia de aminoácido deducida de YYWCPG.
- SEC ID Nº: 88 es la secuencia de aminoácido deducida de TbAAMK.
- 20 SEC ID Nº: 89 es la secuencia de aminoácido deducida de Tb38-1.
- SEC ID Nº: 90 es la secuencia de aminoácido deducida de TbH-4.
- SEC ID Nº: 91 es la secuencia de aminoácido deducida de TbH-8.
- SEC ID Nº: 92 es la secuencia de aminoácido deducida de TbH-9.
- SEC ID Nº: 93 es la secuencia de aminoácido deducida de TbH-12.
- 25 SEC ID Nº: 94 es la secuencia de ADN de DPAS.
- SEC ID Nº: 95 es la secuencia de aminoácido deducida de DPAS.
- SEC ID Nº: 96 es la secuencia de ADN de DPV.
- SEC ID Nº: 97 es la secuencia de aminoácido deducida de DPV.
- SEC ID Nº: 98 es la secuencia de ADN de ESAT-6.
- 30 SEC ID Nº: 99 es la secuencia de aminoácido deducida de ESAT-6.
- SEC ID Nº: 100 es la secuencia de ADN de TbH-8-2.
- SEC ID Nº: 101 es la secuencia de ADN de TbH-9FL.
- SEC ID Nº: 102 es la secuencia de aminoácido deducida de TbH-9FL.
- SEC ID Nº: 103 es la secuencia de ADN de TbH-9-1.
- 35 SEC ID Nº: 104 es la secuencia de aminoácido deducida de TbH-9-1.
- SEC ID Nº: 105 es la secuencia de ADN de TbH-9-4.
- SEC ID Nº: 106 es la secuencia de aminoácido deducida de TbH-9-4.

SEC ID Nº: 107 es la secuencia de ADN de Tb38-1F2 IN.

SEC ID Nº: 108 es la secuencia de ADN de Tb38-1F2 RP.

SEC ID Nº: 109 es la secuencia de aminoácido deducida de Tb37-FL.

SEC ID Nº: 110 es la secuencia de aminoácido deducida de Tb38-IN.

5 SEC ID Nº: 111 es la secuencia de ADN de Tb38-1F3.

SEC ID Nº: 112 es la secuencia de aminoácido deducida de Tb38-1F3.

SEC ID Nº: 113 es la secuencia de ADN de Tb38-1F5.

SEC ID Nº: 114 es la secuencia de ADN de Tb38-1F6.

SEC ID Nº: 115 es la secuencia de aminoácido N-terminal deducida de DPV.

10 SEC ID Nº: 116 es la secuencia de aminoácido N-terminal deducida de AVGS.

SEC ID Nº: 117 es la secuencia de aminoácido N-terminal deducida de AAMK.

SEC ID Nº: 118 es la secuencia de aminoácido N-terminal deducida de YYWC.

SEC ID Nº: 119 es la secuencia de aminoácido N-terminal deducida de DIGS.

SEC ID Nº: 120 es la secuencia de aminoácido N-terminal deducida de AAES.

15 SEC ID Nº: 121 es la secuencia de aminoácido N-terminal deducida de DPEP.

SEC ID Nº: 122 es la secuencia de aminoácido N-terminal deducida de APKT.

SEC ID Nº: 123 es la secuencia de aminoácido N-terminal deducida de DPAS.

SEC ID Nº: 124 es la secuencia de proteína de antígeno N-terminal de DPPD.

20 SEC ID Nº: 125-128 son las secuencias de proteína de cuatro fragmentos de bromuro de cianógeno de DPPD.

SEC ID Nº: 129 es la secuencia de proteína N-terminal de antígeno de XDS.

SEC ID Nº: 130 es la secuencia de proteína N-terminal de antígeno de AGD.

SEC ID Nº: 131 es la secuencia de proteína N-terminal de antígeno de APE.

SEC ID Nº: 132 es la secuencia de proteína N-terminal de antígeno de XYI.

25 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Como se ha indicado anteriormente, la presente invención está dirigida de forma general a métodos para diagnosticar tuberculosis.

30 Tal como se usa en la presente memoria, el término "polipéptido" abarca cadenas de aminoácido de cualquier longitud, que incluyen proteínas de longitud completa (es decir, antígenos), en las que los residuos de aminoácido están unidos mediante enlaces peptídicos covalentes. Por tanto, un polipéptido que comprende una porción antigénica de uno de los anteriores antígenos puede consistir completamente en la porción antigénica, o puede contener secuencias adicionales. Las secuencias adicionales pueden derivar del antígeno nativo de *M. tuberculosis* o pueden ser heterólogas, y dichas secuencias pueden ser antigénicas (aunque no necesariamente).

35 Una "porción antigénica" de un antígeno (que puede ser o no soluble) es una porción que es capaz de reaccionar con sueros obtenidos de un individuo infectado con *M. tuberculosis* (es decir, genera una lectura de absorbancia con sueros procedentes de individuos infectados que está al menos tres desviaciones estándar por encima de la absorbancia obtenida con sueros de individuos no infectados, en un ensayo ELISA representativo descrito en la presente memoria). Un "individuo infectado con *M. tuberculosis*" es un humano que ha sido infectado con *M. tuberculosis* (por ejemplo, que tiene una respuesta de ensayo cutáneo intradérmico frente a PPD que tiene al menos
40 0,5 cm de diámetro). Los individuos infectados pueden presentar síntomas de tuberculosis o pueden estar libres de síntomas de enfermedad. Los polipéptidos que comprenden al menos una porción antigénica de uno o más antígenos de *M. tuberculosis*, tal como se describe en la presente memoria, pueden usarse de forma general, solos o en combinación, para detectar tuberculosis en un paciente.

Una "variante", tal como se usa en la presente memoria, es un polipéptido que difiere del antígeno nativo sólo en

sustituciones y/o modificaciones conservativas, de tal modo que se retienen las propiedades antigénicas del polipéptido. Dichas variantes pueden identificarse de forma general modificando una de las anteriores secuencias de polipéptido, y evaluando las propiedades antigénicas del polipéptido modificado usando, por ejemplo, los procedimientos representativos descritos en la presente memoria.

5 Una “sustitución conservativa” es aquella en la que un aminoácido es sustituido por otro aminoácido que tiene propiedades similares, de tal modo que el especialista en la técnica de la química de péptidos esperaría que la estructura secundaria y la naturaleza hidropática del polipéptido permanecieran sustancialmente inmutables. En general, los siguientes grupos de aminoácidos representan cambios conservativos: (1) ala, pro, gly, glu, asp, gln, asn, ser, thr; (2) cys, ser, tyr, thr; (3) val, ile, leu, met, ala, phe; (4) lys, arg, his; y (5) phe, tyr, trp, his.

10 Las variantes pueden también (o alternativamente) estar modificadas, por ejemplo, mediante la eliminación o adición de aminoácidos que tengan una influencia mínima sobre las propiedades antigénicas, la estructura secundaria y la naturaleza hidropática del polipéptido. Por ejemplo, un polipéptido puede estar conjugado a una secuencia señal (o líder) en el extremo N-terminal de la proteína que dirige co-traducción o post-traducción la transferencia de la proteína. El polipéptido también puede estar conjugado a un ligando u otra secuencia para facilitar la síntesis, la purificación o la identificación del polipéptido (por ejemplo, poli-His), o para potenciar la unión del polipéptido a un soporte sólido. Por ejemplo, un polipéptido puede conjugarse a una región Fc de inmunoglobulina.

15 Se describen polipéptidos de combinación. Un “polipéptido de combinación” es un polipéptido que comprende al menos una de las anteriores porciones antigénicas y una o más secuencias antigénicas adicionales de *M. tuberculosis*, que están unidas mediante un enlace peptídico en una única cadena de aminoácido. Las secuencias pueden estar unidas directamente (es decir, sin aminoácidos intervinientes) o pueden estar unidas mediante una secuencia ligando (por ejemplo, Gly-Cys-Gly) que no disminuye significativamente las propiedades antigénicas de los polipéptidos componentes.

20 En general, los antígenos de *M. tuberculosis*, y las secuencias de ADN que codifican dichos antígenos, pueden prepararse usando cualquiera de una variedad de procedimientos. Por ejemplo, se pueden aislar antígenos solubles a partir de filtrado de cultivo de *M. tuberculosis* mediante procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, que incluyen la cromatografía de intercambio aniónico y de fase inversa. A continuación los antígenos purificados pueden evaluarse para determinar una propiedad deseada, tal como la capacidad de reaccionar con sueros obtenidos de un individuo infectado con *M. tuberculosis*. Dichos escrutinios pueden llevarse a cabo usando los métodos representativos descritos en la presente memoria. A continuación los antígenos pueden ser secuenciados parcialmente usando, por ejemplo, química de Edman tradicional. Véase Edman y Berg, *Eur. J. Biochem.* 80: 116-132, 1967.

25 Los antígenos también pueden producirse recombinantemente usando una secuencia de ADN que codifica el antígeno, que ha sido insertado en un vector de expresión y expresado en un hospedante apropiado. Las moléculas de ADN que codifican antígenos solubles pueden aislarse mediante escrutinio de una biblioteca de expresión de *M. tuberculosis* apropiada con anti-sueros (por ejemplo, de conejo) cultivados específicamente contra antígenos de *M. tuberculosis* solubles. Las secuencias de ADN que codifican antígenos que pueden o no ser solubles pueden identificarse mediante escrutinio de una biblioteca de expresión apropiada genómica de *M. tuberculosis* de ADNc con sueros obtenidos de pacientes infectados con *M. tuberculosis*. Dichos escrutinios pueden llevarse a cabo de forma general usando técnicas bien conocidas en la técnica, tales como las descritas en Sambrook y col., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY, 1989.

30 Las secuencias de ADN que codifican antígenos solubles también pueden obtenerse mediante escrutinio de una biblioteca de ADNc o ADN genómico de *M. tuberculosis* apropiada, para secuencias de ADN que se hibridan para degenerar oligonucleótidos derivados de secuencias parciales de aminoácidos de antígenos solubles aislados. Las secuencias de oligonucleótidos degeneradas para el uso en dicho escrutinio pueden diseñarse y sintetizarse, y el escrutinio puede llevarse a cabo tal como se describe (por ejemplo) en Sambrook y col., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY (y las referencias citadas en la misma). También se puede emplear reacción en cadena de polimerasa (PCR), usando los anteriores oligonucleótidos en métodos bien conocidos en la técnica, para aislar una sonda de ácido nucleico procedente de una biblioteca de ADNc o genómica. El escrutinio de biblioteca puede llevarse a cabo entonces usando la sonda aislada.

35 Independientemente del método de preparación, los antígenos descritos en la presente memoria son “antigénicos”. Más específicamente, los antígenos tienen la capacidad de reaccionar con sueros obtenidos a partir de un individuo infectado con *M. tuberculosis*. La reactividad puede ser evaluada usando, por ejemplo, los ensayos ELISA representativos descritos en la presente memoria, en donde se considera positiva una lectura de absorbancia con sueros a partir de individuos infectados que éste al menos tres desviaciones estándar por encima de la absorbancia obtenida con sueros procedentes de individuos no infectados.

40 Las porciones antigénicas de antígenos de *M. tuberculosis* pueden prepararse e identificarse usando técnicas bien conocidas, tales como las enumeradas en Paul, *Fundamental Immunology*, 3rd ed., Raven Press, 1993, pág. 243-247 y las referencias citadas en la misma. Dichas técnicas incluyen el escrutinio de porciones de polipéptido del

- antígeno nativo para determinar propiedades antigénicas. Los ELISAs representativos descritos en la presente memoria pueden emplearse de forma general en dichos escrutinios. Una porción antigénica de un polipéptido es una porción que, dentro de dichos ensayos representativos, genera una señal en tales ensayos que es sustancialmente similar a la generada por el antígeno de longitud completa. En otras palabras, una porción antigénica de un antígeno de *M. tuberculosis* genera al menos aproximadamente un 20%, y preferiblemente aproximadamente un 100%, de la señal inducida por el antígeno de longitud completa en un ELISA modelo tal como se describe en la presente memoria.
- Se pueden generar porciones y otras variantes de antígenos de *M. tuberculosis* usando medios sintéticos o recombinantes. Se pueden generar polipéptidos sintéticos que tienen menos de aproximadamente 100 aminoácidos, y generalmente menos de aproximadamente 50 aminoácidos, usando técnicas bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, dichos polipéptidos pueden sintetizarse usando cualquiera de las técnicas de fase sólida disponibles comercialmente, tales como el método de síntesis de fase sólida de Merrifield, en donde se añaden secuencialmente aminoácidos a una cadena de aminoácidos creciente. Véase Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 85: 2149-2146, 1963. El equipamiento para la síntesis automatizada de polipéptidos se encuentra disponible comercialmente a través de suministradores tales como Applied BioSystems, Inc., Foster City, CA, y puede operarse según las instrucciones del fabricante. Las variantes de un antígeno nativo se pueden preparar de forma general usando técnicas de mutagénesis estándares, tales como la mutagénesis específica de sitio dirigida por oligonucleótido. También se pueden eliminar secciones de la secuencia de ADN usando técnicas estándares para permitir la preparación de polipéptidos truncados.
- Se pueden preparar fácilmente polipéptidos recombinantes que contengan porciones y/o variantes de un antígeno nativo a partir de una secuencia de ADN que codifica el polipéptido usando una variedad de técnicas bien conocidas por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, los sobrenadantes procedentes de sistemas hospedante/vector adecuados que secretan proteína recombinante al medio de cultivo pueden concentrarse primeramente usando un filtro disponible comercialmente. Después de la concentración, el concentrado se puede aplicar a una matriz de purificación adecuada tal como una matriz de afinidad o una resina de intercambio iónico. Finalmente, se puede emplear una o más etapas de HPLC de fase inversa para purificar adicionalmente una proteína recombinante.
- Se puede emplear cualquiera de una variedad de vectores de expresión conocidos por los especialistas en la técnica para expresar polipéptidos recombinantes como los descritos en la presente memoria. La expresión se puede lograr en cualquier célula hospedante apropiada que haya sido transformada o transfectada con un vector de expresión que contiene una molécula de ADN que codifica un polipéptido recombinante. Las células hospedantes adecuadas incluyen procariontes, levadura y células eucarióticas superiores. Preferiblemente, las células hospedantes empleadas son *E. coli*, levadura o un línea celular de mamífero, tal como COS o CHO. Las secuencias de ADN expresadas de esta manera pueden codificar antígenos naturales, porciones de antígenos naturales y otras variantes de los mismos.
- En general, independientemente del método de preparación, los polipéptidos descritos en la presente memoria se preparan en forma sustancialmente pura. Preferiblemente, los polipéptidos son al menos aproximadamente 80% puros, más preferiblemente al menos aproximadamente 90% puros y lo más preferible al menos aproximadamente 99% puros. Sin embargo, para su uso en los métodos descritos en la presente memoria dichos polipéptidos sustancialmente puros pueden combinarse.
- En la presente memoria se describen polipéptidos que comprenden al menos una porción antigénica de un antígeno de *M. tuberculosis* soluble (o de una variante de dicho antígeno), en donde el antígeno tiene una de las siguientes secuencias N-terminales:
- (a) Asp-Pro-Val-Asp-Ala-Val-Ile-Asn-Thr-Thr-Cys-Asn-Tyr-Gly-Gln-Val-Val-Ala-Ala-Leu (SEC ID N°: 115);
 - (b) Ala-Val-Glu-Ser-Gly-Met-Leu-Ala-Leu-Gly-Thr-Pro-Ala-Pro-Ser (SEC ID N°: 116);
 - (c) Ala-Ala-Met-Lys-Pro-Arg-Thr-Gly-Asp-Gly-Pro-Leu-Glu-Ala-Ala-Lys-Glu-Gly-Arg (SEC ID N°: 117);
 - (d) Tyr-Tyr-Trp-Cys-Pro-Gly-Gln-Pro-Phe-Asp-Pro-Ala-Trp-Gly-Pro (SEC ID N°: 118);
 - (e) Asp-Ile-Gly-Ser-Glu-Ser-Thr-Glu-Asp-Gln-Gln-Xaa-Ala-Val (SEC ID N°: 119);
 - (f) Ala-Glu-Glu-Ser-Ile-Ser-Thr-Xaa-Glu-Xaa-Ile-Val-Pro (SEC ID N°: 120);
 - (g) Asp-Pro-Glu-Pro-Ala-Pro-Pro-Val-Pro-Thr-Thr-Ala-Ala-Ser-Pro-Pro-Ser (SEC ID N°: 121);
 - (h) Ala-Pro-Lys-Thr-Tyr-Xaa-Glu-Glu-Leu-Lys-Gly-Thr-Asp-Thr-Gly (SEC ID N°: 122);
 - (i) Asp-Pro-Ala-Ser-Ala-Pro-Asp-Val-Pro-Thr-Ala-Ala-Gln-Gln-Thr-Ser-Leu-Leu-Asn-Ser-Leu-Ala-Asp-Pro-Asn-Val-Ser-Phe-Ala-Asn (SEC ID N°: 123);
 - (j) Xaa-Asp-Ser-Glu-Lys-Ser-Ala-Thr-Ile-Lys-Val-Thr-Asp-Ala-Ser; (SEC ID N°: 129);

(k) Ala-Gly-Asp-Thr-Xaa-Ile-Tyr-Ile-Val-Gly-Asn-Leu-Thr-Ala-Asp; (SEC ID N°: 130) ó

(l) Ala-Pro-Glu-Ser-Gly-Ala-Gly-Leu-Gly-Gly-Thr-Val-Gln-Ala-Gly; (SEC ID N°: 131)

5 en donde Xaa puede ser cualquier aminoácido, preferiblemente un residuo de cisteína. En la SEC ID N°: 52 se proporciona una secuencia de ADN que codifica el antígeno identificado arriba como (g), cuya secuencia de aminoácidos deducida se proporciona en la SEC ID N°: 53. En la SEC ID N°: 96 se proporciona una secuencia de ADN que codifica el antígeno identificado arriba como (a), su secuencia de aminoácidos deducida se proporciona en la SEC ID N°: 97. En la SEC ID N°: 24 se proporciona una secuencia de ADN correspondiente al antígeno (d) anterior, en la SEC ID N°: 25 se proporciona una secuencia de ADN correspondiente al antígeno (c) y en la SEC ID N°: 94 se proporciona una secuencia de ADN correspondiente al antígeno (i) y su secuencia de aminoácidos deducida se proporciona en la SEC ID N°: 95.

10 En la presente memoria también se describen polipéptidos que comprenden al menos una porción inmunogénica de un antígeno de *M. tuberculosis* que tiene una de las siguientes secuencias N-terminales, o una variante del mismo que difiere sólo en sustituciones y/o modificaciones conservativas:

(m) Xaa-Tyr-Ile-Ala-Tyr-Xaa-Thr-Thr-Ala-Gly-Ile-Val-Pro-Gly-Lys-Ile-Asn-Val-His-Leu-Val; (SEC ID N°: 132) ó

15 (n) Asp-Pro-Pro-Asp-Pro-His-Gln-Xaa-Asp-Met-Thr-Lys-Gly-Tyr-Tyr-Pro-Gly-Gly-Arg-Arg-Xaa-Phe; (SEC ID N°: 124)

en donde Xaa puede ser cualquier aminoácido, preferiblemente un residuo de cisteína.

20 En la presente memoria también se describen polipéptidos que comprenden al menos una porción antigénica de un antígeno de *M. tuberculosis* soluble (o una variante de dicho antígeno) que comprende una o más secuencias de aminoácido codificadas por (a) las secuencias de ADN de las SEC ID N°: 1, 2, 4-10, 13-25, 52, 94 y 96, (b) los complementos de dichas secuencias de ADN o (c) las secuencias de ADN sustancialmente homólogas a una secuencia de (a) o (b).

25 En la presente memoria también se describen polipéptidos que comprenden al menos una porción antigénica de un antígeno de *M. tuberculosis* (o una variante de dicho antígeno), que puede ser soluble o no, que comprende una o más secuencias de aminoácido codificadas por (a) las secuencias de ADN de las SEC ID N°: 26-51, (b) los complementos de dichas secuencias de ADN o (c) secuencias de ADN sustancialmente homólogas a una secuencia de (a) o (b).

30 Los antígenos de *M. tuberculosis* incluyen variantes que son secuencias de ADN codificadas que son sustancialmente homólogas a una o más de las secuencias de ADN mencionadas específicamente en la presente memoria. "Homología sustancial", tal como se usa aquí, se refiere a secuencias de ADN que son capaces de hibridarse en condiciones moderadamente severas. Las condiciones moderadamente severas adecuadas incluyen un prelavado en una disolución de 5X SSC, 0,5% de SDS, EDTA 1,0 mM (pH 8,0); hibridarse a 50°C-65°C, 5X SSC, durante una noche o, en caso de homología de especies cruzadas, a 45°C con 0,5X SSC; seguida de un doble lavado a 65°C durante 20 minutos con cada uno de 2X, 0,5X y 0,2X SSC que contienen un 0,1% de SDS).

35 En la presente memoria también se describen proteínas de fusión que comprenden un primer y un segundo polipéptidos como los descritos aquí, o alternativamente un polipéptido como los descritos aquí y un antígeno de *M. tuberculosis* conocido, tal como el antígeno de 38 kD descrito anteriormente o ESAT-6 (SEC ID N°: 98 y 99), junto con las variantes de dichas proteínas de fusión. Las proteínas de fusión también pueden incluir un péptido ligando entre el primer y el segundo polipéptidos.

40 Se construye una secuencia de ADN que codifica una proteína de fusión usando técnicas de ADN recombinante para construir secuencias de ADN que codifican el primer y el segundo polipéptidos en un vector de expresión apropiado. Se liga el extremo 3' de una secuencia de ADN que codifica el primer polipéptido, con o sin un ligando peptídico, al extremo 5' de una secuencia de ADN que codifica el segundo polipéptido de tal modo que los marcos de lectura de las secuencias estén en fase para permitir la traducción de ARNm de las dos secuencias de ADN en una única proteína de fusión que retenga la actividad biológica del primer y el segundo polipéptidos.

45 Se puede emplear una secuencia de ligando peptídico para separar el primer y el segundo polipéptidos por una distancia suficiente para asegurar que cada polipéptido se pliega en sus estructuras secundaria y terciaria. Dicha secuencia de ligando peptídico se incorpora a la proteína de fusión usando técnicas estándares bien conocidas en la técnica. Las secuencias de ligando peptídico adecuadas pueden seleccionarse en base a los siguientes factores: (1) su capacidad para adoptar una conformación extendida flexible; (2) su incapacidad para adoptar una estructura secundaria que podría interactuar con epítopos funcionales en el primer y segundo polipéptidos; y (3) la carencia de residuos hidrofóbicos o cargados que podrían reaccionar con los epítopos funcionales del polipéptido. Las secuencias de ligando peptídico preferidas contienen residuos Gly, Asn y Ser. Otros aminoácidos neutros, tales como Thr y Ala también pueden usarse en la secuencia de ligando. Las secuencias de aminoácidos que pueden emplearse de manera útil como ligandos incluyen aquellas descritas en Maratea y col., *Gene* 40: 39-46, 1985; Murphy y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83: 8258-8562, 1986; la Patente de EE.UU. nº 4.935.233 y la Patente de

EE.UU. N° 4.751.180. La secuencia de ligando puede tener una longitud de entre 1 y aproximadamente 50 aminoácidos. Las secuencias de ligando peptídico no son requeridas cuando el primer y segundo polipéptidos no tienen regiones N-terminales no esenciales que puedan usarse para separar los dominios funcionales y prevenir impedimentos estéricos.

5 En otro aspecto, se proporcionan métodos para detectar la infección de *M. tuberculosis* en una muestra biológica. En realizaciones en las que se emplean polipéptidos múltiples, se pueden incluir polipéptidos que no sean los descritos específicamente en la presente memoria, tal como el antígeno de 38 kD descrito en Andersen y Hansen, *Infect. Immun.* 57: 2481-2488, 1989. Tal como se usa en la presente memoria, una "muestra biológica" es cualquier muestra que contenga anticuerpos obtenida de un paciente. Preferiblemente, la muestra es sangre entera, esputo, suero, plasma, saliva, fluido cerebroespinal u orina. Más preferiblemente, la muestra es una muestra de sangre, suero o plasma obtenida de un paciente o de un banco de sangre. El(los) polipéptido(s) se usa(n) en un ensayo, tal como se describe más adelante, para determinar la presencia o la ausencia de anticuerpos de el(los) polipéptido(s) de la muestra, respecto a un valor de corte predeterminado. La presencia de dichos anticuerpos indica una sensibilización previa a antígenos micobacterianos que puede ser indicativa de tuberculosis.

15 En las realizaciones en las que se emplea más de un polipéptido, los polipéptidos usados preferiblemente son complementarios (es decir, un polipéptido componente tenderá a detectar la infección en muestras en las que la infección no sería detectada por otro polipéptido componente). Los polipéptidos complementarios generalmente se pueden identificar usando cada polipéptido individualmente para evaluar muestras de suero obtenidas de una serie de pacientes que se sabe han sido infectados con *M. tuberculosis*. Tras determinar qué muestras son positivas en el ensayo (como se describe más adelante) para cada polipéptido, se pueden formular combinaciones de dos o más polipéptidos que sean capaces de detectar la infección en la mayoría, o en todas, las muestras evaluadas. Dichos polipéptidos son complementarios. Por ejemplo, aproximadamente el 25-30% de los sueros procedentes de individuos infectados con tuberculosis son negativos para anticuerpos de cualquier proteína sencilla, tales como el antígeno de 38 kD mencionado anteriormente. Por tanto, los polipéptidos pueden usarse en combinación con el antígeno de 38 kD para mejorar la sensibilidad de un ensayo diagnóstico.

20 Existe una variedad de formatos de ensayo conocidos por los especialistas en la técnica para usar uno o más polipéptidos para detectar anticuerpos en una muestra. Véase, por ejemplo, Harlow y Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988. En una realización preferida, el ensayo implica el uso de un polipéptido inmovilizado sobre un soporte sólido para unirse al anticuerpo y eliminarlo de la muestra. El anticuerpo ligado puede ser detectado a continuación usando un reactivo de detección que contenga un grupo indicador. Los reactivos de detección adecuados incluyen anticuerpos que se unen al complejo anticuerpo/polipéptido y polipéptido libre marcado con un grupo indicador (por ejemplo, en un ensayo semi-competitivo). Alternativamente, se puede utilizar un ensayo competitivo en el que se marca un anticuerpo que se une al polipéptido con un grupo indicador y se permite que se una al antígeno inmovilizado tras incubación del antígeno con la muestra. La extensión en la que los componentes de la muestra inhiben la unión del anticuerpo marcado con el polipéptido es indicativa de la reactividad de la muestra con el polipéptido inmovilizado.

30 El soporte sólido puede ser cualquier material sólido conocido por los especialistas en la técnica al que se pueda unir el antígeno. Por ejemplo, el soporte sólido puede ser un pocillo de ensayo en una placa de microtitulación o en una membrana de nitrocelulosa u otra membrana adecuada. Alternativamente, el soporte puede ser una esfera o disco, tal como de vidrio, de fibra de vidrio, de látex o de material plástico tal como poliestireno o policloruro de vinilo. El soporte también puede ser una partícula magnética o un sensor de fibra óptica, tal como los descritos, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. N° 5.359.681.

35 Los polipéptidos se pueden ligar al soporte sólido usando una variedad de técnicas conocidas por los especialistas en la técnica, que se describen ampliamente en la bibliografía científica y de patentes. En el contexto de la presente invención, el término "ligado" se refiere tanto a una asociación no covalente, tal como una adsorción, como a una unión covalente (que puede ser un enlace directo entre el antígeno y grupos funcionales del soporte, o puede ser un enlace a través de un agente reticulante). Se prefiere la unión mediante adsorción a un pocillo en una placa de microtitulación o a una membrana. En tales casos, la adsorción puede lograrse poniendo en contacto el polipéptido, en un tampón adecuado, con el soporte sólido durante un periodo de tiempo adecuado. El tiempo de contacto varía con la temperatura, pero habitualmente se encuentra aproximadamente entre 1 hora y 1 día. En general, poner en contacto un pocillo de una placa de microtitulación de plástico (tal como poliestireno o policloruro de vinilo) con una cantidad de polipéptido que oscila entre aproximadamente 10 ng y aproximadamente 1 µg, y preferiblemente aproximadamente 100 ng, es suficiente para fijar una cantidad adecuada de antígeno.

45 La unión covalente de polipéptido a un soporte sólido generalmente puede llevarse a cabo haciendo reaccionar primero el soporte con un reactivo bifuncional que reaccionará tanto con el soporte como con un grupo funcional, tal como un grupo hidroxilo o un grupo amino, del polipéptido. Por ejemplo, el polipéptido puede fijarse a soportes que tengan un recubrimiento polimérico apropiado usando benzoquinona o mediante condensación de un grupo aldehído del soporte con una amina y un hidrógeno activo del polipéptido (véase, por ejemplo, Pierce Immunotechnology Catalog and Handbook, 1991, en A12-A13).

60 En determinadas realizaciones, el ensayo es un ensayo inmunosorbente ligado a enzima (ELISA). Este ensayo

puede llevarse a cabo poniendo en contacto primero un antígeno polipéptido que haya sido inmovilizado sobre un soporte sólido, normalmente el pocillo de una placa de microtitulación, con la muestra, de tal modo que se permite que los anticuerpos del polipéptido que hay en la muestra se unan al polipéptido inmovilizado. La muestra no ligada es eliminada a continuación del polipéptido inmovilizado y se añade un reactivo de detección capaz de unirse al complejo de polipéptido-anticuerpo inmovilizado. La cantidad de reactivo de detección que permanece ligado al soporte sólido se determina entonces usando un método apropiado para el reactivo de detección específico.

Más específicamente, una vez que el polipéptido se ha inmovilizado sobre el soporte como se ha descrito anteriormente, los centros de unión de proteína que quedan en el soporte normalmente son bloqueados. Se puede emplear cualquier agente de bloqueo adecuado conocido por los especialistas en la técnica, tal como albúmina de suero bovino o Tween 20TM (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO). Entonces el polipéptido inmovilizado es incubado con la muestra, y se deja que el anticuerpo se una al antígeno. La muestra puede diluirse con un diluyente adecuado, tal como disolución salina tamponada con fosfato (PBS) antes de la incubación. En general, un periodo de contacto apropiado (es decir, un tiempo de incubación) es aquel periodo de tiempo que es suficiente para detectar la presencia de anticuerpo en una muestra infectada con *M. tuberculosis*. Preferiblemente, el tiempo de contacto es suficiente para alcanzar un nivel de unión que sea al menos el 95% del alcanzado en el equilibrio entre anticuerpo libre y ligado. Los especialistas en la técnica reconocerán que el tiempo necesario para alcanzar el equilibrio puede determinarse fácilmente evaluando el nivel de unión que se produce durante un periodo de tiempo. A temperatura ambiente, generalmente es suficiente un tiempo de incubación de aproximadamente 30 minutos.

A continuación, la muestra no ligada se elimina mediante lavado del soporte sólido con un tampón apropiado, tal como PBS que contiene un 0,1% de Tween 20TM. Entonces se puede añadir el reactivo de detección al soporte sólido. Un reactivo de detección apropiado es cualquier compuesto que se una al complejo polipéptido-anticuerpo inmovilizado y que pueda ser detectado por cualquiera de una serie de medios conocidos por los especialistas en la técnica. Preferiblemente, el reactivo de detección contiene un reactivo de unión (tal como, por ejemplo, Proteína A, Proteína G, inmunoglobulina, lectina o antígeno libre) conjugado con un grupo indicador. Los grupos indicadores preferidos incluyen enzimas (tales como peroxidasa de rábano), sustratos, cofactores, inhibidores, colorantes, radionucleidos, grupos luminiscentes, grupos fluorescentes y biotina. La conjugación de agente de unión con grupo indicador puede lograrse usando métodos estándares conocidos por los especialistas en la técnica. Los agentes de unión comunes también pueden adquirirse conjugados a una serie de grupos indicadores procedentes de múltiples fuentes comerciales (por ejemplo, Zymed Laboratories, San Francisco, CA, y Pierce, Rockford, IL).

A continuación se incuba el reactivo de detección con el complejo polipéptido-anticuerpo inmovilizado durante un periodo de tiempo suficiente para detectar el anticuerpo ligado. El periodo de tiempo apropiado se puede determinar de forma general a partir de las instrucciones del fabricante, o evaluando el nivel de unión que se produce a lo largo de un periodo de tiempo. El reactivo de detección no ligado se elimina a continuación y el reactivo de detección ligado se detecta usando el grupo indicador. El método empleado para detectar el grupo indicador depende de la naturaleza del grupo indicador. Para grupos radioactivos, generalmente son apropiados métodos de conteo de centelleo o métodos autorradiográficos. Se pueden usar métodos espectroscópicos para detectar colorantes, grupos luminiscentes y grupos fluorescentes. La biotina se puede detectar usando avidina, acoplada a un grupo indicador diferente (comúnmente un grupo radioactivo o fluorescente o una enzima). Los grupos indicadores enzimáticos generalmente se pueden detectar mediante la adición de sustrato (generalmente durante un periodo de tiempo específico), seguido de análisis espectroscópico o de otro tipo de los productos de reacción.

Para determinar la presencia o la ausencia de anticuerpos anti-*M. tuberculosis* en la muestra, generalmente se compara la señal detectada del grupo indicador que queda ligado al soporte sólido con una señal que corresponde a un valor de corte predeterminado. En una realización preferida, el valor de corte es la señal promedio obtenida cuando el antígeno inmovilizado se incuba con muestras procedentes de un paciente no infectado. En general, una muestra que genera una señal que está tres desviaciones estándar por encima del valor de corte predeterminado se considera positiva para tuberculosis. En una realización preferida alternativa, el valor de corte se determina usando una Curva de Operador Receptor, según el método de Sackett y col., *Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine*, Little Brown and Co., 1985, pág. 106-107. En resumen, en esta realización, el valor de corte puede determinarse a partir de una representación de pares de tasas de positivos verdaderos (es decir, sensibilidad) y tasas de positivos falsos (100% de especificidad) que corresponden a cada posible valor de corte para el resultado del ensayo diagnóstico. El valor de corte en el gráfico que está más cerca de la esquina superior izquierda (es decir, el valor que abarca el mayor área) es el valor de corte más preciso, y una muestra que genera una señal que superior al valor de corte determinado mediante este método puede considerarse positiva. Alternativamente, el valor de corte puede desplazarse a la izquierda del gráfico, para minimizar la tasa de positivos falsos, o a la derecha, para minimizar la tasa de negativos falsos. En general, una muestra que genera una señal que es superior al valor de corte determinado mediante este método se considera positiva para tuberculosis.

En una realización relacionada, el ensayo se lleva a cabo en un formato de ensayo de flujo rápido o de tira, en donde el antígeno es inmovilizado sobre una membrana, tal como nitrocelulosa. En el ensayo de flujo los anticuerpos de la muestra se unen al péptido inmovilizado según la muestra va pasando a través de la membrana. A continuación se liga un reactivo de detección (por ejemplo, proteína A-oro coloidal) al complejo anticuerpo-polipéptido según la disolución que contiene el reactivo de detección se hace pasar a través de la membrana. La detección de reactivo de detección ligado puede llevarse a cabo entonces como se ha descrito antes. En el formato

de ensayo de tira, un extremo de la membrana a la que está ligado el polipéptido se sumerge en una disolución que contiene la muestra. La muestra migra a lo largo de la membrana a través de una región que contiene reactivo de detección y hasta el área de polipéptido inmovilizado. La concentración de reactivo de detección en el polipéptido indica la presencia de anticuerpos anti-*M. tuberculosis* en la muestra. Normalmente, la concentración de reactivo de detección en dicha posición genera una estructura, tal como una línea, que puede leerse visualmente. La ausencia de dicha estructura indica un resultado negativo. En general, se selecciona la cantidad de polipéptido inmovilizado sobre la membrana para generar una estructura que sea discernible visualmente cuando la muestra biológica contienen un nivel de anticuerpos que sería suficiente para generar una señal positiva en un ELISA, tal como se ha discutido antes. Preferiblemente, la cantidad de polipéptido inmovilizado sobre la membrana oscila entre aproximadamente 25 ng y aproximadamente 1 µg, y más preferiblemente entre aproximadamente 50 ng y aproximadamente 500 ng. Dichos ensayos pueden llevarse a cabo típicamente con una cantidad muy pequeña (por ejemplo, una gota) de suero o sangre del paciente.

Por supuesto, existen otros muchos protocolos de ensayo que son adecuados para su uso con los polipéptidos de la presente invención. Las descripciones anteriores solamente pretenden proporcionar ejemplos.

Los siguientes Ejemplos se presentan a modo de ilustración, y no como limitación.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Purificación y Caracterización de Polipéptidos procedentes de Filtrado de Cultivo de *M. tuberculosis*

Este ejemplo presenta la preparación de polipéptidos solubles de *M. tuberculosis* a partir de filtrado de cultivo. A menos que se indique lo contrario, todos los porcentajes del siguiente ejemplo están en peso referido a volumen.

Se cultivó *M. tuberculosis* (bien H37Ra, N° ATCC 25177 o bien H37Rv, N° ATCC 25618) en medio GAS estéril a 37°C durante catorce días. A continuación se filtró a vacío el medio (dejando la masa celular) a través de un filtro de 0,45 µ en una botella esterilizada de 2,5 L. A continuación se filtro del medio a través de un filtro de 0,2 µ en una botella esterilizada de 4 L. Entonces se añadió NaN₃ al filtrado de cultivo hasta una concentración de 0,04%. A continuación se colocaron las botellas en una cámara fría a 4°C.

El filtrado de cultivo se concentró llevando el filtrado a un reservorio de 12 L que había sido autoclavado y alimentando el filtrado en una célula de agitación Amicon de 400 mL que había sido aclarada con etanol y que contenía una membrana MWCO de 10.000 kDa. Se mantuvo la presión a 4,4 bar (60 psi) usando gas nitrógeno. Este procedimiento redujo el volumen de 12 L a aproximadamente 50 mL.

A continuación se dializó el filtrado de cultivo en bicarbonato amónico al 0,1% usando una membrana de éster de celulosa MWCO de 8.000 kDa, con dos cambios de disolución de bicarbonato amónico. Entonces se determinó la concentración de proteína empleando un ensayo de BCA disponible comercialmente (Pierce, Rockford, IL).

A continuación el filtrado de cultivo se liofilizó, y los polipéptidos se volvieron a suspender en agua destilada. Los polipéptidos fueron dializados entonces frente a 1,3-bis[tris(hidroximetil)-metilamino]-propano 0,01 mM, pH 7,5 (tampón de Bis-Tris propano), las condiciones iniciales para cromatografía de intercambio aniónico. Se llevó a cabo un fraccionamiento usando cromatografía de perfusión de gel en una columna de intercambio aniónico POROS 146 II Q/M de 4,6 mm x 100 mm (Perseptive BioSystems, Framingham, MA) equilibrada en tampón Bis-Tris propano 0,01 mM de pH 7,5. Los polipéptidos fueron eluidos con un gradiente lineal de NaCl de 0-0,5 M en el anterior sistema tamponante. Se monitorizó el eluyente de la columna a una longitud de onda de 220 nm.

Los grupos de polipéptidos que eluyen de la columna de intercambio iónico se sometieron a diálisis frente a agua destilada y se liofilizaron. El material resultante se disolvió en ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA) pH 1,9 en agua, y los polipéptidos fueron purificados en una columna C18 Delta-Pak (Waters, Milford, MA) con tamaño de poro 300 Angstrom, tamaño de partícula 5 micras (3,9 x 150 mm). Los polipéptidos fueron eluidos de la columna con un gradiente lineal con 0-60% de tampón de dilución (TFA al 0,1% en acetonitrilo). El caudal fue de 0,75 mL/minuto y se monitorizó el eluyente de HPLC a 214 nm. Se recogieron las fracciones que contenían los polipéptidos eluidos para maximizar la pureza de las muestras individuales. Se obtuvieron aproximadamente 200 polipéptidos purificados.

A continuación los polipéptidos purificados fueron escrutados para determinar su capacidad para inducir la proliferación de células T en preparaciones de PBMC. Las PBMCs de donantes positivos en el ensayo cutáneo de PPD y cuyas células T proliferan en respuesta a PPD y a proteínas solubles crudas de MTB fueron cultivadas en un medio que comprende RPMI 1640 suplementado con un 10% de suero humano mixto y 50 µg/mL de gentamicina. Se añadieron los polipéptidos purificados por duplicado a concentraciones de 0,5 a 10 µg/mL. Tras seis días de cultivo en placas de 96 pocillos de fondo redondo en un volumen de 200 µL, se retiraron 50 µL de medio de cada pocillo para determinar los niveles de IFN-γ, tal como se describe más adelante. A continuación las placas fueron sometidas a pulsos de 1 µCi/pocillo de timidina tritiada durante otras 18 horas, se recolectaron y se determinó la captación de tritio usando un contador de centelleo de gas. Se consideraron positivas las fracciones que dieron como resultado proliferaciones en ambas réplicas tres veces más altas que la proliferación observada en células

cultivadas solamente en medio.

Se midió el IFN- γ usando un ensayo inmunosorbente ligado a enzima (ELISA). Las placas ELISA se recubrieron con un anticuerpo monoclonal de ratón dirigido a IFN- γ humano (Chemicon) en PBS durante cuatro horas a temperatura ambiente. Entonces los pocillos fueron bloqueados con PBS que contenía un 5% (p/v) de leche seca desnatada durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación las placas se lavaron seis veces en PBS/TWEEN-20 al 0,2% y las muestras diluidas 1:2 en medio de cultivo en las placas ELISA fueron incubadas durante una noche a temperatura ambiente. Se volvió a lavar las placas y se añadió a cada pocillo un suero de IFN- γ anti-humano de conejo policlonal diluido 1:3000 en PBS/suero de cabra normal al 10%. A continuación las placas fueron incubadas durante dos horas a temperatura ambiente, se lavaron y se añadió IgG anti-conejo acoplado a peroxidasa de rábano (Jackson Labs.) a una dilución 1:2000 en PBS/leche seca desnatada al 5%. Tras otras dos horas de incubación a temperatura ambiente, las placas fueron lavadas y se añadió sustrato de TMB. La reacción se detuvo después de 20 minutos con ácido sulfúrico 1 N. Se determinó la densidad óptica a 450 nm usando 570 nm como longitud de onda de referencia. Las fracciones que dieron como resultado en ambas réplicas una DO dos veces más elevada que la DO media de células cultivadas solamente en medio, más 3 desviaciones estándar, fueron consideradas positivas.

Para el secuenciamiento, los polipéptidos fueron secados individualmente sobre filtros de fibra de vidrio tratados con Biobrene™ (Perkin Elmer/Applied BioSystems Division, Foster City, CA). Los filtros con polipéptido fueron cargados en un secuenciador de proteínas Perkin Elmer/Applied BioSystems Division Procise 492. Los polipéptidos fueron secuenciados desde el extremo aminoterminal y usando química de Edman tradicional. Se determinó la secuencia de aminoácidos de cada polipéptido comparando el tiempo de retención del derivado de aminoácido PTH con los patrones de derivados PTH apropiados.

Usando el procedimiento descrito antes, se aislaron los antígenos que presentan las siguientes secuencias:

- (a) Asp-Pro-Val-Asp-Ala-Val-Ile-Asn-Thr-Thr-Xaa-Asn-Tyr-Gly-Gln-Val-Val-Ala-Ala-Leu (SEC ID N°: 54);
- (b) Ala-Val-Glu-Ser-Gly-Met-Leu-Ala-Leu-Gly-Thr-Pro-Ala-Pro-Ser (SEC ID N°: 55);
- (c) Ala-Ala-Met-Lys-Pro-Arg-Thr-Gly-Asp-Gly-Pro-Leu-Glu-Ala-Ala-Lys-Glu-Gly-Arg (SEC ID N°: 56);
- (d) Tyr-Tyr-Trp-Cys-Pro-Gly-Gln-Pro-Phe-Asp-Pro-Ala-Trp-Gly-Pro (SEC ID N°: 57);
- (e) Asp-Ile-Gly-Ser-Glu-Ser-Thr-Glu-Asp-Gln-Gln-Xaa-Ala-Val (SEC ID N°: 58);
- (f) Ala-Glu-Glu-Ser-Ile-Ser-Thr-Xaa-Glu-Xaa-Ile-Val-Pro (SEC ID N°: 59);
- (g) Asp-Pro-Glu-Pro-Ala-Pro-Pro-Val-Pro-Thr-Ala-Ala-Ala-Ala-Pro-Pro-Ala (SEC ID N°: 60); y
- (h) Ala-Pro-Lys-Thr-Tyr-Xaa-Glu-Glu-Leu-Lys-Gly-Thr-Asp-Thr-Gly (SEC ID N°: 61);

en donde Xaa puede ser cualquier aminoácido.

Se aisló un antígeno adicional empleando una etapa de purificación en HPLC de microboro además del procedimiento descrito anteriormente. Específicamente, se purificaron 20 μ L de una fracción que comprendía una mezcla de antígeno procedentes de la etapa de purificación cromatográfica descrita previamente, en una columna C18 Aquapore (Perkin Elmer/Applied BioSystems Division, Foster City, CA) con un tamaño de poro de 7 micras, y un tamaño de columna de 1 mm x 100 mm, en un HPLC Modelo 172 de Perkin Elmer/Applied Biosystems Division. Las fracciones fueron eluidas de la columna con un gradiente lineal de 1%/minuto de acetonitrilo (que contiene TFA al 0,05%) en agua (con TFA al 0,05%) a un caudal de 80 μ L/minuto. Se monitorizó el eluyente a 250 nm. La fracción original se separó en 4 picos principales más otros componentes menores y se obtuvo un polipéptido con un peso molecular de 12,054 Kd (por espectrometría de masas) y con la siguiente secuencia N-terminal:

- (i) Asp-Pro-Ala-Ser-Ala-Pro-Asp-Val-Pro-Thr-Ala-Ala-Gln-Gln-Thr-Ser-Leu-Leu-Asn-Asn-Leu-Ala-Asp-Pro-Asp-Val-Ser-Phe-Ala-Asp (SEC ID N°: 62).

Se demostró que este polipéptido induce la proliferación y la producción de IFN- γ en preparaciones de PBMC usando los ensayos descritos anteriormente.

Se aislaron antígenos solubles adicionales procedentes de filtrado de cultivo de *M. tuberculosis* como se indica a continuación. Se preparó el filtrado de cultivo de *M. tuberculosis* como se ha descrito anteriormente. Después de la diálisis contra tampón Bis-Tris propano, a pH 5,5, se llevó a cabo un fraccionamiento usando cromatografía de intercambio aniónico en una columna Poros QE de 4,6 x 100 mm (Perseptive Biosystems) equilibrada en tampón Bis-Tris propano de pH 5,5. Los polipéptidos fueron eluidos con un gradiente lineal de NaCl 0-1,5 M en el anterior sistema tamponante con un caudal de 10 mL/min. Se monitorizó el eluyente de la columna a una longitud de onda de 214 nm.

Las fracciones que eluían de la columna de intercambio iónico se reunieron y se sometieron a cromatografía de fase inversa usando una columna Poros R2 de 4,6 x 100 mm (Perseptive Biosystems). Los polipéptidos fueron eluidos de

la columna con un gradiente lineal de acetonitrilo de 0-100% (con TFA al 0,1%) con un caudal de 5 mL/min. El eluyente fue monitorizado a 214 nm.

5 Las fracciones que contenían los polipéptidos eluidos fueron liofilizadas y vueltas a suspender en 80 µL de TFA al 0,1% en agua y se sometieron adicionalmente a cromatografía de fase inversa en una columna Vydac C4 de 4,6 x 150 mm (Western Analytical, Temecula, CA) con un gradiente lineal de acetonitrilo de 0-100% (con un 0,1% de TFA) con un caudal de 2 mL/min. El eluyente fue monitorizado a 214 nm.

10 La fracción con actividad biológica se separó en un pico principal más otros componentes más pequeños. El análisis de transferencia Western de dicho pico sobre membrana de PVDF reveló tres bandas principales de pesos moleculares 14 Kd, 20 Kd y 26 Kd. Se determinó que estos polipéptidos tenían las siguientes secuencias N-terminales, respectivamente:

(j) Xaa-Asp-Ser-Glu-Lys-Ser-Ala-Thr-Ile-Lys-Val-Thr-Asp-Ala-Ser; (SEC ID N°: 129);

(k) Ala-Gly-Asp-Thr-Xaa-Ile-Tyr-Ile-Val-Gly-Asn-Leu-Thr-Ala-Asp; (SEC ID N°: 130) y

(l) Ala-Pro-Glu-Ser-Gly-Ala-Gly-Leu-Gly-Gly-Thr-Val-Gln-Ala-Gly; (SEC ID N°: 131

en donde Xaa puede ser cualquier aminoácido.

15 Usando los ensayos descritos anteriormente, se demostró que estos polipéptidos inducen la proliferación y la producción de IFN-γ en preparaciones de PBMC. Las Figuras 1A y B muestran los resultados de dichos ensayos que usan preparaciones de PBMC de un primer donante y de un segundo donante, respectivamente.

20 Las secuencias de ADN que codifican los antígenos designados anteriormente como (a), (c), (d) y (g) fueron obtenidas mediante escrutinio de una biblioteca genómica de *M. tuberculosis* usando oligonucleótidos degenerados marcados en el extremo con ³²P correspondientes a la secuencia N-terminal y que contienen una orientación de codón de *M. tuberculosis*. El escrutinio realizado usando una sonda correspondiente al antígeno (a) anterior identificó un clon que presenta la secuencia proporcionada en la SEC ID N°: 96. El polipéptido codificado por la SEC ID N°: 96 se proporciona en la SEC ID N°: 97. El escrutinio realizado usando una sonda correspondiente al antígeno (g) anterior identificó un clon que presenta la secuencia proporcionada en la SEC ID N°: 52. El polipéptido codificado por la SEC ID N°: 52 se proporciona en la SEC ID N°: 53. El escrutinio realizado usando una sonda correspondiente al antígeno (d) anterior identificó un clon que presenta la secuencia proporcionada en la SEC ID N°: 24, y el escrutinio realizado con un sonda correspondiente al antígeno (c) anterior identificó un clon que tiene la secuencia proporcionada en la SEC ID N°: 25.

30 Las anteriores secuencias de aminoácidos fueron comparadas con secuencias de aminoácidos conocidas del banco de genes usando el sistema DNA STAR. La base de datos escrutada contiene unas 173.000 proteínas y es una combinación de las bases de datos Swiss y PIR, junto con secuencias de proteínas traducidas (Versión 87). No se detectaron homologías significativas con las secuencias de aminoácidos correspondientes a los antígenos (a)-(h) y (l).

35 Se observó que la secuencia de aminoácidos correspondiente al antígeno (i) era homóloga a una secuencia procedente de *M. leprae*. La secuencia de longitud completa de *M. leprae* fue amplificada a partir de ADN genómico usando la secuencia obtenida del GENBANK. A continuación dicha secuencia fue usada para escrutar una biblioteca de *M. tuberculosis* y se obtuvo una copia de longitud completa del homólogo de *M. tuberculosis* (SEC ID N°: 94).

40 Se observó que la secuencia de aminoácidos del antígeno (j) era homóloga respecto a una proteína conocida de *M. tuberculosis* traducida de una secuencia de ADN. Hasta donde alcanza el conocimiento de los inventores, no se demostrado previamente que esta proteína posea actividad estimuladora de células T. Se observó que la secuencia de aminoácidos correspondiente al antígeno (k) está relacionada con una secuencia de *M. leprae*.

En los ensayos de proliferación y de IFN-γ descritos anteriormente, usando tres donantes positivos de PPD, los resultados correspondientes a los antígenos representativos proporcionados antes se presentan en la Tabla 1:

TABLA 1

45 Resultados de los ensayos de proliferación de PBMC y de IFN-γ

Secuencia	Proliferación	IFN-γ
(a)	+	-
(c)	+++	+++
(d)	++	++
(g)	+++	+++
(h)	+++	+++

En la Tabla 1, las respuestas que generaron un índice de estimulación (IE) entre 2 y 4 (en comparación con células cultivadas solamente en medio) fueron puntuadas como +, un IE de 4-8 ó de 2-4 a una concentración de 1 µg o menos fue puntuado como ++ y un IE de más de 8 fue puntuado como +++. Se observó que al antígeno de la secuencia (i) presenta un IE elevado (+++) para un donante y un IE menor (++ y +) para los otros dos donantes tanto en el ensayo de proliferación como en el de IFN-γ. Estos resultados indican que dichos antígenos son capaces de inducir la proliferación y/o la producción de interferón-γ.

EJEMPLO 2

Uso de sueros de paciente para aislar antígenos de *M. tuberculosis*

Este ejemplo ilustra el aislamiento de antígenos procedentes de lisato de *M. tuberculosis* mediante escrutinio con suero de individuos infectados con *M. tuberculosis*.

Se añadió H37Ra de *M. tuberculosis* desecado (Difco Laboratories) a una disolución de NP40 al 2%, y alternativamente se homogeneizó y se sometió a ultrasonidos tres veces. La suspensión resultante se centrifugó a 13.000 rpm en tubos de microcentrífuga y el sobrenadante se hizo pasar a través de un filtro de jeringa de 0,2 micras. El filtrado se ligó a esferas Macro Prep DEAE (BioRad, Hercules, CA). Las esferas se lavaron concienzudamente con Tris 20 mM de pH 7,5 y las proteínas ligadas se eluyeron con NaCl 1 M. El eluato de NaCl fue dializado durante la noche contra Tris 10 mM, pH 7,5. La disolución dializada fue tratada con ADNasa y ARNasa a 0,05 mg/mL durante 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación con α-D-manosidasa, 0,5 U/mg a pH 4,5 durante 3-4 horas a temperatura ambiente. Tras volver a pH 7,5, el material se fraccionó mediante HPLC en una columna Bio Scale-Q-20 (BioRad). Las fracciones fueron combinadas en nueve grupos, se concentraron en una Centriprep 10 (Amicon, Beverley, MA) y se escrutaron mediante transferencia Western para determinar la actividad serológica usando un grupo de sueros procedente de pacientes infectados con *M. tuberculosis* que no era inmunorreactivo con otros antígenos de la presente invención.

La fracción más reactiva se sometió a SDS-PAGE y se transfirió a PVDF. Se cortó una banda a aproximadamente 85 Kd dando lugar a la secuencia:

(m) Xaa-Tyr-Ile-Ala-Tyr-Xaa-Thr-Thr-Ala-Gly-Ile-Val-Pro-Gly-Lys-Ile-Asn-Val-His-Leu-Val; (SEC ID N°: 132)
 en donde Xaa puede ser cualquier aminoácido.

La comparación de esta secuencia con las del banco de genes, tal como se ha descrito antes, reveló que no había homologías significativas con secuencias conocidas.

EJEMPLO 3

Preparación de secuencias de ADN que codifican antígenos de *M. tuberculosis*

Este ejemplo ilustra la preparación de secuencias de ADN que codifican antígenos de *M. tuberculosis* mediante el escrutinio de una biblioteca de expresión de *M. tuberculosis* con sueros obtenidos de pacientes infectados con *M. tuberculosis*, o con anti-sueros producidos contra antígenos de *M. tuberculosis*.

A. Preparación de antígenos solubles de *M. tuberculosis* usando anti-sueros de conejo

Se aisló ADN genómico procedente de la cepa H37Ra de *M. tuberculosis*. El ADN se cortó aleatoriamente y se usó para construir una biblioteca de expresión usando el sistema de expresión Lambda ZAP (Stratagene, La Jolla, CA). Se generaron anti-sueros de conejo contra proteínas secretoras de las cepas H37Ra, H37Rv y Erdman de *M. tuberculosis* inmunizando un conejo con sobrenadante concentrado de los cultivos de *M. tuberculosis*. Específicamente, el conejo fue inmunizado primero subcutáneamente con 200 µg de proteína antígeno en un volumen total de 2 mL que contenían 100 µg de dipéptido de muramilo (Calbiochem, La Jolla, CA) y 1 mL de adyuvante incompleto de Freund. Cuatro semanas después se inyectó subcutáneamente al conejo con 100 µg de antígeno en adyuvante incompleto de Freund. Finalmente, el conejo se inmunizó intravenosamente cuatro semanas después con 50 µg de proteína antígeno. Se usaron los antisueros para escrutar la biblioteca de expresión tal como se describe en Sambrook y col., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY, 1989. Se purificaron placas bacteriófagas que expresan antígenos inmunorreactivos. Se rescató fagémido de las placas y se dedujeron las secuencias de nucleótidos de los clones de *M. tuberculosis*.

Se purificaron treinta y dos clones. De ellos, 25 representan secuencias que no han sido identificadas previamente en *M. tuberculosis*. Se indujeron proteínas mediante IPTG y se purificaron mediante elución de gel, tal como se describe en Skeiky y col., *J. Exp. Med.* 181: 1527-1537, 1995. Las secuencias parciales representativas de moléculas de ADN identificadas en este escrutinio se proporcionan en las SEC ID N°: 1-25. Las correspondientes secuencias de aminoácidos predichas se muestran en las SEC ID N°: 64-88.

Comparando estas secuencias con secuencias conocidas del banco de genes usando las bases de datos descritas anteriormente, se descubrió que los clones denominados a partir de aquí TbRA2A, TbRA16, TbRA18 y TbRA29 (SEC ID N°: 77, 69, 71, 76) muestran algo de homología con respecto a secuencias identificadas previamente en

Mycobacterium leprae pero no en *M. tuberculosis*. TbRA11, TbRA26, TbRA28 y TbDPEP (SEC ID N°: 66, 74, 75, 53) han sido identificadas previamente en *M. tuberculosis*. No se observaron homologías significativas en TbRA1, TbRA3, TbRA4, TbRA9, TbRA10, TbRA13, TbRA17, TbRA19, TbRA29, TbRA32, TbRA36 y los clones solapantes TbRA35 y TbRA12 (SEC ID N°: 64, 78, 82, 83, 65, 68, 76, 72, 76, 79, 81, 80, 67, respectivamente). El clon TbRA24 se solapa con el clon TbRA29.

B. Uso de sueros de paciente para identificar secuencias de ADN que codifican antígenos de *M. tuberculosis*

La biblioteca de ADN genómico descrita anteriormente, y una biblioteca adicional de H37Rv, fueron escrutadas usando conjuntos de sueros obtenidos de pacientes con tuberculosis activa. Para preparar la biblioteca de H37Rv, se aisló ADN genómico de la cepa H37Rv de *M. tuberculosis*, se sometió a una digestión parcial con Sau3A y se usó para construir una biblioteca de expresión usando el sistema de expresión Lambda Zap (Stratagene, La Jolla, CA). En el escrutinio de expresión se usaron tres conjuntos diferentes de sueros, cada uno compuesto por sueros obtenidos de tres individuos con enfermedad pulmonar o pleural activa. Los conjuntos se denominaron TbL, TbM y TbH, en referencia a la reactividad relativa con lisato de H37Ra (es decir, TbL = reactividad baja, TbM = reactividad media y TbH = reactividad alta) en formato ELISA y de inmunotinción. También se empleó un cuarto conjunto de sueros de siete pacientes con tuberculosis pulmonar activa. Todos los sueros carecían de reactividad incrementada con la proteína recombinante de unión de fosfato H37Ra de *M. tuberculosis* de 38 kD.

Todos los conjuntos fueron pre-adsorbidos con lisato de *E. coli* y se usaron para escrutar las bibliotecas de expresión de H37Ra y H37Rv, tal como se describe en Sambrook y col., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY, 1989. Se purificaron placas bacteriófagas que expresan antígenos inmunorreactivos. Se rescató el fagémido de las placas y se dedujeron las secuencias de nucleótidos de los clones de *M. tuberculosis*.

Se purificaron treinta y dos clones. De ellos, 31 representaban secuencias que no habían sido identificadas previamente en *M. tuberculosis* humano. En las SEC ID N°: 26-51 y 100 se proporcionan secuencias representativas de las moléculas de ADN identificadas. De éstas, la TbH-8 y la TbH-8-2 (SEC ID N°: 100) son secuencias de ADN no contiguas del mismo clon, y la TbH-4 (SEC ID N°: 43) y la TbH-4-FWD (SEC ID N°: 44) son secuencias no contiguas del mismo clon. Las secuencias de aminoácido correspondientes a los antígenos identificados a partir de aquí como Tb38-1, TbH-4, TbH-8, TbH-9 y TbH-12 se muestran en las SEC ID N°: 89-93. La comparación de estas secuencias con secuencias conocidas del banco de genes usando las bases de datos identificadas anteriormente no reveló una homología significativa con TbH-4, TbH-8, TbH-9 y TbM-3, aunque se observaron homologías débiles con TbH-9. Se observó que TbH-12 era homólogo a una proteína antigénica de 34 kD identificada previamente en *M. paratuberculosis* (N° acceso S28515). Se observó que Tb38-1 está localizada 34 pares base por encima en el marco de lectura abierto correspondiente al antígeno ESAT-6 identificado previamente en *M. bovis* (N° acceso U34848) y en *M. tuberculosis* (Sorensen y col., *Infect. Immun.* 63: 1710-1717, 1995).

Las sondas derivadas de Tb38-1 y TbH-9, ambas aisladas de una biblioteca de H37Ra, fueron usadas para identificar clones en una biblioteca de H37Rv. La Tb38-1 se hibridó con Tb38-1F2, Tb38-1F3, Tb38-1F5 y Tb38-1F6 (SEC ID N°: 107, 108, 111, 113 y 114). (Las SEC ID N°: 107 y 108 son secuencias no contiguas del clon Tb38-1F2). Se dedujeron dos marcos de lectura abiertos en Tb38-1F2; uno que corresponde a Tb37FL (SEC ID N°: 109), y el segundo, una secuencia parcial, puede ser el homólogo de Tb38-1 y se denomina Tb38-IN (SEC ID N°: 110). La secuencia de aminoácidos deducida de Tb38-1F3 se presenta en la SEC ID N°: 112. Una sonda TbH-9 identificó tres clones en la biblioteca de H37Rv: TbH-9-FL (SEC ID N°: 101), que puede ser homólogo de TbH-9 (R37Ra), TbH-9-1 (SEC ID N°: 103) y TbH-9-4 (SEC ID N°: 105), todos los cuales son secuencias altamente relacionadas con la TbH-9. Las secuencias de aminoácidos correspondientes a estos tres clones se presentan en las SEC ID N°: 102, 104 y 106.

EJEMPLO 4

Purificación y caracterización de un polipéptido procedente de derivado de proteína purificado con de tuberculina

Se aisló un polipéptido de *M. tuberculosis* a partir de derivado de proteína purificado de tuberculina (PPD) como se indica a continuación.

Se preparó PPD como se ha publicado, con alguna modificación (Seibert, F. y col., *Tuberculin purified protein derivative. Preparation and analyses of a large quantity for standard. The American Review of Tuberculosis* 44: 9-25, 1941). Se cultivó la cepa Rv de *M. tuberculosis* durante 6 semanas en medio sintético en botellas de rodillo a 37°C. Las botellas que contenían el crecimiento bacteriano fueron calentadas entonces a 100°C en vapor de agua durante 3 horas. Los cultivos fueron filtrados en condiciones estériles usando un filtro de 0,22 µ y la fase líquida se concentró 20 veces usando una membrana con un corte de 3 kD. Las proteínas fueron precipitadas una vez con disolución de sulfato amónico al 50% y ocho veces con disolución de sulfato amónico al 25%. Las proteínas resultantes (PPD) fueron fraccionadas mediante cromatografía de líquidos de fase inversa (RP-HPLC) usando una columna C18 (7,8 x 300 mM; Waters, Milford, MA) en un sistema de HPLC Biocad (Perseptive Biosystems, Framingham, MA). Las fracciones fueron eluidas de la columna con un gradiente lineal de tampón 0-100% (con un 0,1% de TFA en acetonitrilo). El caudal fue de 10 mL/minuto y se monitorizó el eluyente a 214 nm y 280 nm.

Se recogieron seis fracciones, se secaron, se suspendieron en PBS y se evaluaron individualmente en cobayas infectadas con *M. tuberculosis* para determinar la inducción de reacción de hipersensibilidad de tipo retardado (DTH). Se observó que una fracción inducía una fuerte reacción DTH y fue secuenciada posteriormente mediante RP-HPLC en una columna C18 de microboro Vydac (Nº de catálogo 218TP5115) en un HPLC modelo 172 de Perkin Elmer/Applied Biosystems Division. Las fracciones fueron eluidas con un gradiente lineal entre 5% y 100% de tampón (TFA al 0,05% en acetonitrilo) con un caudal de 80 µL/minuto. Se monitorizó el eluyente a 215 nm. Se recogieron ocho fracciones y se evaluaron para determinar la inducción de DTH en cobayas infectadas con *M. tuberculosis*. Se observó que una fracción inducía una fuerte DTH de aproximadamente 16 mm de induración. Las otras fracciones no indujeron una DTH detectable. La fracción positiva fue sometida a electroforesis de gel SDS-PAGE y se observó que contenía una única banda de proteína de aproximadamente 12 kD de peso molecular.

Este polipéptido, denominado a partir de aquí DPPD, fue secuenciado desde el extremo amino terminal usando un secuenciador de proteínas Perkin Elmer/Applied Biosystems Division Procise 492 tal como se ha descrito anteriormente, y se obtuvo que tenía la secuencia N-terminal mostrada en la SEC ID Nº: 124. La comparación de esta secuencia con secuencias conocidas del banco de genes, tal como se ha descrito anteriormente, no reveló ninguna homología conocida. Se aislaron cuatro fragmentos de bromuro de cianógeno de DPPD y se observó que tenían las secuencias mostradas en las SEC ID Nº: 125-128.

EJEMPLO 5

Síntesis de polipéptidos sintéticos

Los polipéptidos se pueden sintetizar en un sintetizador de péptidos Millipore 9050 usando química de Fmoc con activación de HPTU (O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato). Se puede unir una secuencia Gly-Cys-Gly al extremo amino del péptido para proporcionar un método de conjugación o para marcar el péptido. La separación de los péptidos del soporte sólido puede llevarse a cabo usando la siguiente mezcla de separación: ácido trifluoroacético:etanoditiol:tioanisol:agua:fenol (40:1:2:2:3). Tras someter a separación durante 2 horas, los péptidos pueden precipitarse en metil-*t*-butil-éter frío. Las partículas de péptido pueden disolverse a continuación en agua que contiene un 0,1% de ácido trifluoroacético y liofilizarse antes de ser purificadas mediante HPLC de fase inversa en una C18. Se puede usar un gradiente de 0-60% de acetonitrilo (que contiene un 0,1% de TFA) en agua (que contiene un 0,1% de TFA) para eluir los péptidos. Después de la liofilización de las fracciones puras, los péptidos pueden ser caracterizados usando espectrometría de masas de electropulverización y mediante análisis de aminoácidos.

Este procedimiento se usó para sintetizar un péptido TbM-1 que contiene una repetición y media de una secuencia TbM-1. El péptido TbM-1 presenta la secuencia GCGDRSGGNLDQIRLRDRSGGNL (SEC ID Nº: 63).

EJEMPLO 6

Uso de antígenos representativos para la serodiagnos de tuberculosis

Este ejemplo ilustra las propiedades diagnósticas de varios antígenos representativos. Las Figuras 1 y 2 presentan la reactividad de antígenos representativos con sueros procedentes de individuos infectados con *M. tuberculosis* y de individuos no infectados, en comparación con la reactividad de lisato bacteriano y del antígeno de 38 kD.

Los ensayos se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos que fueron cubiertas con 200 ng de antígeno diluido hasta 50 µL en tampón de recubrimiento de carbonato, pH 9,6. Los pocillos fueron recubiertos durante una noche a 4°C (o 2 horas a 37°C). El contenido de las placas se retiró a continuación y los pocillos fueron bloqueados durante 2 horas con 200 µL de PBS/BSA al 1%. Tras la etapa de bloqueo, los pocillos fueron lavados cinco veces con PBS/Tween 20TM al 0,1%. A continuación se añadieron 50 µL de sueros, diluidos 1:100 en PBS/Tween 20TM al 0,1%/BSA al 0,1%, a cada pocillo y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después las placas fueron lavadas de nuevo cinco veces con PBS/Tween 20TM al 0,1%.

El conjugado de enzima (peroxidasa de rábano – Proteína A, Zymed, San Francisco, CA) se diluyó a continuación 1:10.000 en PBS/Tween 20TM al 0,1%/BSA al 0,1%, y se añadieron 50 µL del conjugado diluido a cada pocillo y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Tras la incubación, los pocillos fueron lavados cinco veces con PBS/Tween 20TM al 0,1%. Se añadieron 100 µL de sustrato de tetrametilbencidina peroxidasa (TMB) (Kirkegaard and Perry Laboratories, Gaithersburg, MD), sin diluir, y se incubó durante aproximadamente 15 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de 100 µL de H₂SO₄ 1 N a cada pocillo, y las placas fueron leídas a 450 nm.

La Figura 2 muestra la reactividad ELISA de dos antígenos recombinantes aislados usando el método A del Ejemplo 3 (TbRa3 y TbRa9) con sueros procedentes de pacientes positivos y negativos en *M. tuberculosis*. La reactividad de estos antígenos se compara con la lisato bacteriano aislado de la cepa H37Ra de *M. tuberculosis* (Difco, Detroit, MI). En ambos casos, los antígenos recombinantes diferenciaron sueros negativos de positivos. En base a los valores de corte obtenidos de las curvas receptor-operador, el TbRa3 detectó 56 de 87 sueros positivos, y el TbRa9 detectó 111 de 165 sueros positivos.

La Figura 3 ilustra la reactividad ELISA de antígenos representativos aislados usando el método B del Ejemplo 3. La

5 reactividad de los antígenos recombinantes TbH4, TbH12, Tb38-1 y del péptido TbM-1 (tal como se describe en el Ejemplo 4) se compara con la del antígeno de 38 kD descrito por Andersen y Hansen, *Infect. Immun.* 57: 2481-2488, 1989. De nuevo, todos los polipéptidos evaluados diferenciaron entre sueros positivos y negativos. En base a los valores de corte obtenidos de las curvas receptor-operador, el TbH4 detectó 67 de 126 sueros positivos, el TbH12 detectó 50 de 125 sueros positivos, el 38-1 detectó 61 de 101 sueros positivos y el péptido TbM-1 detectó 25 de 30 sueros positivos.

10 También se examinó la reactividad de cuatro antígenos (TbRa3, TbRa9, TbH4 y TbH12) con sueros procedentes de un grupo de pacientes infectados con *M. tuberculosis* con diferentes reactividades en la tinción rápida ácida de esputo (Smithwick y David, *Tubercle* 52: 226, 1971), y se comparó con la reactividad de lisato de *M. tuberculosis* y el antígeno de 38 kD. Los resultados se presentan en la Tabla 2, mostrada a continuación:

TABLA 2

Reactividad de antígenos con sueros procedentes de pacientes de *M. tuberculosis*

Paciente	Esputo rápido ácido	Valores ELISA					
		Lisato	38 kD	TbRa9	TbH12	TbH4	TbRa3
Tb01B93I-2	++++	1,853	0,634	0,998	1,022	1,030	1,314
Tb01B93I-19	++++	2,657	2,322	0,608	0,837	1,857	2,335
Tb01B93I-8	+++	2,703	0,527	0,492	0,281	0,501	2,002
Tb01B93I-10	+++	1,665	1,301	0,685	0,216	0,448	0,458
Tb01B93I-11	+++	2,817	0,697	0,509	0,301	0,173	2,608
Tb01B93I-15	+++	1,28	0,283	0,808	0,218	1,537	0,811
Tb01B93I-16	+++	2,908	>3	0,899	0,441	0,593	1,080
Tb01B93I-25	+++	0,395	0,131	0,335	0,211	0,107	0,948
Tb01B93I-87	+++	2,653	2,432	2,282	0,977	1,221	0,857
Tb01B93I-89	+++	1,912	2,370	2,436	0,876	0,520	0,952
Tb01B94I-108	+++	1,639	0,341	0,797	0,368	0,654	0,798
Tb01B94I-201	+++	1,721	0,419	0,661	0,137	0,064	0,692
Tb01B93I-88	++	1,939	1,269	2,519	1,381	0,214	0,530
Tb01B93I-92	++	2,355	2,329	2,78	0,685	0,997	2,527
Tb01B94I-109	++	0,993	0,620	0,574	0,441	0,5	2,558
Tb01B94I-210	++	2,777	>3	0,393	0,367	1,004	1,315
Tb01B94I-224	++	2,913	0,476	0,251	0,140	0,181	1,586
Tb01B93I-9	+	2,649	0,278	0,210	0,140	0,181	1,586
Tb01B93I-14	+	>3	1,538	0,282	0,291	0,549	2,880
Tb01B93I-21	+	2,645	0,739	2,499	0,783	0,536	1,770
Tb01B93I-22	+	0,714	0,451	2,082	0,285	0,269	1,159
Tb01B93I-31	+	0,956	0,490	1,019	0,812	0,176	1,293
Tb01B93I-32	-	2,261	0,786	0,668	0,273	0,535	0,405
Tb01B93I-52	-	0,658	0,114	0,434	0,330	0,273	1,140
Tb01B93I-99	-	2,118	0,584	1,62	0,119	0,977	0,729
Tb01B94I-130	-	1,349	0,224	0,86	0,282	0,383	2,146
Tb01B94I-131	-	0,685	0,324	1,173	0,059	0,118	1,431
AT4-0070	Normal	0,072	0,043	0,092	0,071	0,040	0,039
AT4-0105	Normal	0,397	0,121	0,118	0,103	0,078	0,390
3/15/94-1	Normal	0,227	0,064	0,098	0,026	0,001	0,228
4/15/93-2	Normal	0,114	0,240	0,071	0,034	0,041	0,264
5/26/94-4	Normal	0,089	0,259	0,096	0,046	0,008	0,053
5/26/94-3	Normal	0,139	0,093	0,085	0,019	0,067	0,01

En base a los valores de corte obtenidos de las curvas receptor-operador, el TbRa3 detectó 23 de 27 sueros positivos, el TbRa9 detectó 22 de 27, el TbH4 detectó 18 de 27 y el TbH12 detectó 15 de 27. Si se usan en combinación, estos cuatro antígenos habrían tenido una sensibilidad teórica de 27 sobre 27, lo que indica que estos antígenos se complementarían unos a otros en la detección serológica de infección de *M. tuberculosis*. Adicionalmente, varios de los antígenos recombinantes detectaron sueros positivos que no fueron detectados usando el antígeno de 38 kD, lo que indica que dichos antígenos pueden ser complementarios al antígeno de 38 kD.

La reactividad del antígeno recombinante TbRa11 con sueros procedentes de pacientes de *M. tuberculosis* que resultaron negativos con el antígeno de 38 kD, así como con los sueros de donantes normales y positivos en PPD, se determinó mediante ELISA como se ha descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Figura 4 que indica que el TbRa11, aún resultando negativo con sueros de donantes normales y positivos en PPD, detectó sueros que eran negativos con el antígeno de 38 kD. De los trece sueros negativos con 38 kD evaluados, nueve eran positivos con TbRa11, lo que indica que dicho antígeno puede estar reaccionando con un subgrupo de sueros negativos par antígeno de 38 kD. Por el contrario, en un grupo de sueros positivos para 38 kD en los que el TbRa11 fue reactivo, la DO 450 media para TbRa11 fue inferior a la correspondiente al antígeno de 38 kD. Los datos indican una relación inversa entre la presencia de actividad de TbRa11 y la positividad de 38 kD.

El antígeno TbRa2A fue evaluado en un ELISA indirecto usando inicialmente 50 µL de suero a una dilución 1:100 durante 30 minutos a temperatura ambiente seguido de un lavado en PBS-Tween e incubación durante 30 minutos con Proteína A biotinilada (Zymed, San Francisco, CA) a una dilución 1:10.000. Después de lavado, se añadieron 50 µL de estreptavidina-peroxidasa de rábano (Zymed) a una dilución 1:10.000 y la mezcla se incubó durante 30 minutos. Tras lavar, el ensayo se desarrolló con sustrato de TMB como se ha descrito anteriormente. La reactividad de TbRa2A con sueros procedentes de pacientes de *M. tuberculosis* y de donantes normales se muestra en la Tabla 3. El valor medio de reactividad de TbRa2A con sueros procedentes de pacientes de *M. tuberculosis* fue de 0,444 con una desviación estándar de 0,309. La media de reactividad con sueros procedentes de donantes normales fue de 0,109 con una desviación estándar de 0,029. La evaluación de los sueros negativos para 38 kD (Figura 5) también indicó que el antígeno TbRa2A era capaz de detectar sueros en esta categoría.

TABLA 3

Reactividad de TbRa2A con sueros procedentes de pacientes de *M. tuberculosis* y de donantes normales

ID de suero	Estado	DO 450
Tb85	TB	0,680
Tb86	TB	0,450
Tb87	TB	0,263
Tb88	TB	0,275
Tb89	TB	0,403
Tb91	TB	0,393
Tb92	TB	0,401
Tb93	TB	0,232
Tb94	TB	0,333
Tb95	TB	0,435
Tb96	TB	0,284
Tb97	TB	0,320
Tb99	TB	0,328
Tb100	TB	0,817
Tb101	TB	0,607
Tb102	TB	0,191
Tb103	TB	0,228
Tb107	TB	0,324
Tb109	TB	1,572
Tb112	TB	0,338
DL4-0176	Normal	0,036
AT4-0043	Normal	0,126
AT4-0044	Normal	0,130

ID de suero	Estado	DO 450
AT4-0052	Normal	0,135
AT4-0053	Normal	0,133
AT4-0062	Normal	0,128
AT4-0070	Normal	0,088
AT4-0091	Normal	0,108
AT4-0100	Normal	0,106
AT4-0105	Normal	0,108
AT4-0109	Normal	0,105

La reactividad del antígeno recombinante (g) (SEC ID N°: 60) con sueros procedentes de pacientes de *M. tuberculosis* y donantes normales se determinó mediante ELISA como se ha descrito anteriormente. La Figura 6 muestra los resultados de la valoración de antígeno (g) con cuatro sueros positivos en *M. tuberculosis* que fueron todos reactivos con el antígeno de 38 kD y con cuatro sueros de donante. Los cuatro sueros positivos fueron reactivos con antígeno (g).

5

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Corixa Corporation
 <120> Compuestos y métodos para la diagnosis de tuberculosis
 <130> CRX-P417
 5 <150> 08/523.435
 <151> 1995-09-01
 <150> 08/532.136
 <151> 1995-09-22
 10 <150> 08/620.280
 <151> 1996-03-22
 <150> 08/658.800
 <151> 1996-06-05
 <150> 08/680.573
 <151> 1996-07-12
 15 <160> 132
 <170> PatentIn versión 3.5
 <210> 1
 <211> 766
 <212> ADN
 20 <213> Mycobacterium tuberculosis
 <220>
 <221> característica_miscelánea
 <222> (565) . . (565)
 <223> Desconocido
 25 <220>
 <221> característica_miscelánea
 <222> (584) . . (584)
 <223> Desconocido
 30 <220>
 <221> característica_miscelánea
 <222> (663) . . (663)
 <223> Desconocido
 35 <220>
 <221> característica_miscelánea
 <222> (673) . . (673)
 <223> Desconocido
 40 <220>
 <221> característica_miscelánea
 <222> (717) . . (717)
 <223> Desconocido
 45 <220>
 <221> característica_miscelánea
 <222> (722) . . (722)
 <223> Desconocido
 50 <220>
 <221> característica_miscelánea

<222> (732) . . (732)
 <223> Desconocido

 <220>
 <221> característica_misclánea
 5 <222> (740) . . (742)
 <223> Desconocido

 <220>
 <221> característica_misclánea
 10 <222> (746) . . (746)
 <223> Desconocido

 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (748) . . (749)
 <223> Desconocido

 15 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (756) . . (756)
 <223> Desconocido

 <220>
 20 <221> característica_misclánea
 <222> (759) . . (759)
 <223> Desconocido

 <220>
 <221> característica_misclánea
 25 <222> (762) . . (762)
 <223> Desconocido

 <400> 1

 cgaggcaccg gtagtttgaa ccaaacgcac aatcgacggg caaacgaacg gaagaacaca 60
 accatgaaga tggtgaaatc gatcgccgca ggtctgaccg ccgcggctgc aatcggcgcc 120
 gctgcggccg gtgtgacttc gatcatggct ggcggcccgg tcgtatacca gatgcagccg 180
 gtcgtcttcg gcgcgccact gccgttgac ccggcatccg cccctgacgt cccgaccgcc 240
 gcccagttga ccagcctgct caacagcctc gccgatccca acgtgtcgtt tgcgaacaag 300
 ggcagtctgg tcgagggcgg catcgggggc accgaggcgc gcatcgccga ccacaagctg 360
 aagaaggccg ccgagcacgg ggatctgccg ctgtcgttca gcgtgacgaa catccagccg 420
 gcggccgccc gttcggccac cgccgacgtt tccgtctcgg gtccgaagct ctcgtcgccc 480
 gtcacgcaga acgtcacgtt cgtgaatcaa ggcggctgga tgctgtcacg cgcacggcg 540
 atggagttgc tgcaggccgc agggnaactg attggcgggc cggnttcagc ccgctgttca 600
 gctacgccgc ccgcctggtg acgcgtccat gtcgaacact cgcgcgtgta gcacgggtgcg 660
 gntngcgcag ggncgcacgc accgcccggg gcaagccgtc ctcgagatag gtggtgnctc 720
 gncaccagng ancaccccn nntcgnctt tctcngtnt gnatga 766

 <210> 2
 30 <211> 752
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

 <220>
 <221> característica_misclánea
 35 <222> (591) . . (591)
 <223> Desconocido

 <220>

- <221> característica_misclánea
 - <222> (618) . . (618)
 - <223> Desconocido
- <220>
- 5

 - <221> característica_misclánea
 - <222> (624) . . (624)
 - <223> Desconocido
- <220>
- 10

 - <221> característica_misclánea
 - <222> (630) . . (630)
 - <223> Desconocido
- <220>
- 15

 - <221> característica_misclánea
 - <222> (642) . . (642)
 - <223> Desconocido
- <220>
- 20

 - <221> característica_misclánea
 - <222> (647) . . (647)
 - <223> Desconocido
- <220>
- 25

 - <221> característica_misclánea
 - <222> (654) . . (654)
 - <223> Desconocido
- <220>
- 30

 - <221> característica_misclánea
 - <222> (660) . . (660)
 - <223> Desconocido
- <220>
- 35

 - <221> característica_misclánea
 - <222> (665) . . (665)
 - <223> Desconocido
- <220>
- 40

 - <221> característica_misclánea
 - <222> (671) . . (671)
 - <223> Desconocido
- <220>
- 45

 - <221> característica_misclánea
 - <222> (678) . . (678)
 - <223> Desconocido
- <220>
- 50

 - <221> característica_misclánea
 - <222> (685) . . (685)
 - <223> Desconocido
- <220>
- 55

 - <221> característica_misclánea
 - <222> (686) . . (686)
 - <223> Desconocido
- <220>
- 55

 - <221> característica_misclánea
 - <222> (696) . . (696)
 - <223> Desconocido
- <220>
- 55

 - <221> característica_misclánea
 - <222> (700) . . (700)
 - <223> Desconocido

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (710) . . (710)
 <223> Desconocido

5 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (715) . . (715)
 <223> Desconocido

10 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (719) . . (719)
 <223> Desconocido

15 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (724) . . (724)
 <223> Desconocido

20 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (731) . . (731)
 <223> Desconocido

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (736) . . (736)
 <223> Desconocido

25 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (740) . . (740)
 <223> Desconocido

30 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (745) . . (745)
 <223> Desconocido

<400> 2

atgcatcacc atcaccatca cgatgaagtc acggtagaga cgacctccgt cttccgcgca	60
gacttcctca gcgagctgga cgctcctgcg caagcgggta cggagagcgc ggtctccggg	120
gtggaagggc tcccgccggg ctcggcgttg ctggtagtca aacgagggcc caacgccggg	180
tcccggttcc tactcgacca agccatcacg tcggctggtc ggcattcccga cagcgacata	240
tttctcgacg acgtgaccgt gagccgtcgc catgctgaat tccggttgga aaacaacgaa	300
ttcaatgtcg tcgatgtcgg gagtctcaac ggcacctacg tcaaccgcga gcccgaggat	360
tcggcgggtg tggcgaacgg cgacgaggtc cagatcggca agctccggtt ggtgttcttg	420
accggaccca agcaaggcga ggatgacggg agtaccgggg gcccgtagc gcacccgata	480
gccccgcgct ggccgggatg tcgatcgggg cggctcctccg acctgctacg accggatttt	540
ccctgatgtc caccatctcc aagattcgat tcttgggagg cttgagggtc ngggtgacct	600
ccccgcgggc ctattcngg ggtntcggcn ggtttcacc cttaccnact gccncccggn	660
ttgcnaattc nttcttcnct gccnnaaag ggaccnttan cttgccgctn gaaanggtna	720
35 tccngggccc ntctnngaan cccntcccc ct	752

<210> 3
 <211> 813
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (760) . . (760)
 <223> Desconocido

5 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (779) . . (779)
 <223> Desconocido

10 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (807) . . (807)
 <223> Desconocido

15 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (811) . . (811)
 <223> Desconocido

<400> 3

catatgcatc accatcacca tcacacttct aaccgcccag cgcgctcgggg gcgctcgagca	60
ccacgcgaca cggggcccga tcgatctgct agcttgagtc tggtcaggca tcgctcgtag	120
cagcgcgatg ccctatgttt gtcgctgact cagatatcgc ggcaatcaa tctcccgcct	180
gcggccggcg gtgctgcaaa ctactcccgg aggaatttcg acgtgcgcat caagatcttc	240
atgctggtca cggctgctgt ttgctctgt tgctcgggtg tggccacggc cgcgcccaag	300
acctactgcg aggagttaa aggaccgat accggccagg cgtgccagat tcaaagtcc	360
gacccggcct acaacatcaa catcagcctg cccagttact accccgacca gaagtcgctg	420
gaaaattaca tcgccagag cgcgcgacaag ttcctcagcg cggccacatc gtccactcca	480
cgcgaagccc cctacgaatt gaatatcacc tcggccacat accagtccgc gataccgccg	540
cgtggtacgc aggccgtggt gctcamggtc taccacaacg ccggcggcac gcacccaacg	600
accacgtaca aggccttcga ttgggaccag gcctatcgca agccaatcac ctatgacacg	660
ctgtggcagg ctgacaccga tccgctgcca gtcgtcttcc ccattgttgc aaggtgaact	720
gagcaacgca gaccgggaca acwggatcgc atagccgcn aatgccggct tggaaccng	780
tgaaattatc acaacttcgc agtcacnaaa naa	813

20 <210> 4
 <211> 447
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 4

cggatggaac acggccgcgt ccgataactt ccagctgtcc cagggtgggc agggattcgc	60
cattccgatc gggcaggcga tggcgatcgc gggccagatc cgatcgggtg gggggtcacc	120
caccgttcat atcgggccta ccgccttct cggcttgggt gttgtcgaca acaacggcaa	180
cggcgcacga gtccaacgcg tggctgggag cgctccggcg gcaagtctcg gcatctccac	240
cggcgacgtg atcaccgcgg tcgacggcgc tccgatcaac tcggccaccg cgatggcgga	300
cgcgcttaac gggcatcatc ccggtgacgt catctcggty aactggcaaa ccaagtctgg	360
cggcacgcgt acagggaaac tgacattggc cgagggacc cggcctgat ttcgctgygg	420
ataccaccg ccggccggcc aattgga	447

25 <210> 5

- <211> 604
- <212> ADN
- <213> Mycobacterium tuberculosis

- <220>
- 5 <221> característica_misclánea
- <222> (191) . . (191)
- <223> Desconocido

- <220>
- 10 <221> característica_misclánea
- <222> (223) . . (223)
- <223> Desconocido

- <220>
- 15 <221> característica_misclánea
- <222> (237) . . (237)
- <223> Desconocido

- <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (255) . . (255)
- <223> Desconocido

- 20 <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (262) . . (262)
- <223> Desconocido

- <220>
- 25 <221> característica_misclánea
- <222> (266) . . (266)
- <223> Desconocido

- <220>
- 30 <221> característica_misclánea
- <222> (270) . . (270)
- <223> Desconocido

- <220>
- 35 <221> característica_misclánea
- <222> (319) . . (319)
- <223> Desconocido

- <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (322) . . (322)
- <223> Desconocido

- 40 <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (331) . . (331)
- <223> Desconocido

- <220>
- 45 <221> característica_misclánea
- <222> (345) . . (345)
- <223> Desconocido

- <220>
- 50 <221> característica_misclánea
- <222> (352) . . (352)
- <223> Desconocido

- <220>
- 55 <221> característica_misclánea
- <222> (356) . . (356)
- <223> Desconocido

- <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (361) . . (361)
- <223> Desconocido

- 5 <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (364) . . (364)
- <223> Desconocido

- 10 <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (366) . . (366)
- <223> Desconocido

- 15 <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (369) . . (369)
- <223> Desconocido

- 20 <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (387) . . (387)
- <223> Desconocido

- <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (393) . . (393)
- <223> Desconocido

- 25 <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (400) . . (400)
- <223> Desconocido

- 30 <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (416) . . (416)
- <223> Desconocido

- 35 <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (421) . . (421)
- <223> Desconocido

- <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (424) . . (425)
- <223> Desconocido

- 40 <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (428) . . (428)
- <223> Desconocido

- 45 <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (430) . . (430)
- <223> Desconocido

- 50 <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (433) . . (433)
- <223> Desconocido

- <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (438) . . (438)
- 55

- <223> Desconocido
 - <220>
 - <221> característica_misclánea
 - <222> (440) . . (440)
- 5

 - <223> Desconocido
 - <220>
 - <221> característica_misclánea
 - <222> (444) . . (447)
 - <223> Desconocido
- 10

 - <220>
 - <221> característica_misclánea
 - <222> (454) . . (454)
 - <223> Desconocido
- 15

 - <220>
 - <221> característica_misclánea
 - <222> (458) . . (458)
 - <223> Desconocido
- 20

 - <220>
 - <221> característica_misclánea
 - <222> (463) . . (463)
 - <223> Desconocido
- 25

 - <220>
 - <221> característica_misclánea
 - <222> (465) . . (465)
 - <223> Desconocido
- 30

 - <220>
 - <221> característica_misclánea
 - <222> (468) . . (468)
 - <223> Desconocido
- 35

 - <220>
 - <221> característica_misclánea
 - <222> (471) . . (471)
 - <223> Desconocido
- 40

 - <220>
 - <221> característica_misclánea
 - <222> (478) . . (478)
 - <223> Desconocido
- 45

 - <220>
 - <221> característica_misclánea
 - <222> (481) . . (481)
 - <223> Desconocido
- 50

 - <220>
 - <221> característica_misclánea
 - <222> (493) . . (493)
 - <223> Desconocido
- 50

 - <220>
 - <221> característica_misclánea
 - <222> (497) . . (500)
 - <223> Desconocido
- 50

 - <220>
 - <221> característica_misclánea
 - <222> (503) . . (503)
 - <223> Desconocido
- <220>

- <221> característica_misclánea
 - <222> (505) . . (505)
 - <223> Desconocido
- <220>
- 5

 - <221> característica_misclánea
 - <222> (507) . . (507)
 - <223> Desconocido
- <220>
- 10

 - <221> característica_misclánea
 - <222> (510) . . (510)
 - <223> Desconocido
- <220>
- 15

 - <221> característica_misclánea
 - <222> (513) . . (513)
 - <223> Desconocido
- <220>
- 20

 - <221> característica_misclánea
 - <222> (516) . . (516)
 - <223> Desconocido
- <220>
- 25

 - <221> característica_misclánea
 - <222> (519) . . (519)
 - <223> Desconocido
- <220>
- 30

 - <221> característica_misclánea
 - <222> (521) . . (523)
 - <223> Desconocido
- <220>
- 35

 - <221> característica_misclánea
 - <222> (525) . . (526)
 - <223> Desconocido
- <220>
- 40

 - <221> característica_misclánea
 - <222> (528) . . (529)
 - <223> Desconocido
- <220>
- 45

 - <221> característica_misclánea
 - <222> (531) . . (532)
 - <223> Desconocido
- <220>
- 50

 - <221> característica_misclánea
 - <222> (535) . . (535)
 - <223> Desconocido
- <220>
- 55

 - <221> característica_misclánea
 - <222> (537) . . (537)
 - <223> Desconocido
- <220>
- 50

 - <221> característica_misclánea
 - <222> (539) . . (539)
 - <223> Desconocido
- <220>
- 55

 - <221> característica_misclánea
 - <222> (541) . . (543)
 - <223> Desconocido

- <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (545) . . (545)
- <223> Desconocido

- 5 <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (548) . . (549)
- <223> Desconocido

- 10 <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (552) . . (558)
- <223> Desconocido

- 15 <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (561) . . (562)
- <223> Desconocido

- 20 <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (564) . . (565)
- <223> Desconocido

- <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (567) . . (568)
- <223> Desconocido

- 25 <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (570) . . (573)
- <223> Desconocido

- 30 <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (577) . . (577)
- <223> Desconocido

- 35 <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (579) . . (581)
- <223> Desconocido

- <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (583) . . (586)
- <223> Desconocido

- 40 <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (588) . . (588)
- <223> Desconocido

- 45 <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (591) . . (592)
- <223> Desconocido

- 50 <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (595) . . (595)
- <223> Desconocido

- <220>
- <221> característica_misclánea
- <222> (598) . . (598)
- 55

<223> Desconocido

<220>
 <221> característica_miscelánea
 <222> (601) . . (601)

5 <223> Desconocido

<400> 5

```

gtcccactgc ggtcgccgag tatgtcgccc agcaaatgtc tggcagccgc ccaacggaat      60
ccggtgatcc gacgtcgag gttgtcgaac ccgccgccgc ggaagtatcg gtccatgcct      120
agcccggcga cggcgagcgc cggaatggcg cgagtgagga ggcgggcaat ttggcggggc      180
ccggcgacgg ngagcgccgg aatggcgcg gtgaggaggt ggncagtcac gccagngtg      240
atccaatcaa cctgnattcg gnctgngggg ccatttgaca atcgaggtag tgagcgcaaa      300
tgaatgatgg aaaacgggng gngacgtccg ntgttctggt ggtgntaggt gnctgnctgg      360
ngtngnggnt atcaggatgt tcttcgncga aanctgatgn cgaggaacag ggtgtncccc      420
nnannccnan gngtccnan cccnnntcc tcgncganat cananagncg nttgatngna      480
naaaagggtg gancagnnnn aantngnggn ccnaanaanc nnnanngnng nnagntngnt      540
nnntnttnc annnnnntg nngnngnncn nnncaancn ntnnnngnaa nnggnttntt      600
naat                                          604
  
```

<210> 6
 <211> 633
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<220>
 <221> característica_miscelánea
 <222> (6) . . (6)

15 <223> Desconocido

<220>
 <221> característica_miscelánea
 <222> (39) . . (39)
 <223> Desconocido

20 <220>
 <221> característica_miscelánea
 <222> (507) . . (507)
 <223> Desconocido

25 <220>
 <221> característica_miscelánea
 <222> (583) . . (583)
 <223> Desconocido

<400> 6

ES 2 378 051 T3

ttgcangtcg aaccacctca ctaaagggaa caaaagctng agctccaccg cgggtggcggc 60
 cgctctagaa ctagtgkatm yyyckggctg cagsaatygc gyacgagcat taggacagtc 120
 taacggtcct gttacggtga tcgaatgacc gacgacatcc tgctgatcga caccgacgaa 180
 cgggtgcgaa ccctcacctt caaccggccg cagtcccgya acgcgctctc ggcggcgcta 240
 cgggatcggg ttttcgcggy gttggycgac gccgaggygc acgacgacat cgacgtcgtc 300
 atcctcaccg gygccgatcc ggtgttctgc gccggactgg acctcaaggt agctggccgg 360
 gcagaccgag ctgccggaca tctcaccgag gtgggcggcc atgaccaagc cggtgatcgg 420
 cgcatcaac ggcgcccggg tcaccggcgg gctcgaactg gcgctgtact gcgacatcct 480
 gatcgcctcc gagcacgccc gcttcgncga caccacgccc cgggtggggc tgctgcccac 540
 ctggggactc agtgtgtgct tgccgcaaaa ggtcggcatc ggntggggc ggtggatgag 600
 cctgaccggc gactacctgt ccgtgaccga cgc 633

<210> 7

<211> 1362

<212> ADN

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 7

cgacgacgac ggcgccggag agcggggcgc aacggcgatc gacgcggccc tggccagagt 60
 cggcaccacc caggagggag tcgaatcatg aaatttgtca accatattga gcccgtcgcg 120
 ccccgccgag ccggcggcgc ggtcgccgag gtctatgccg aggcccgccc cgagttcggc 180
 cgggtgcccg agccgctcgc catgctgtcc ccggacgagg gactgctcac cgccggctgg 240
 gcgacgttgc gcgagacact gctggtgggc caggtgccgc gtggccgcaa ggaagccgtc 300
 gccgccgccg tcgcggccag cctgcgctgc ccctggtgcg tcgacgcaca caccacatg 360
 ctgtacgagg caggccaaac cgacaccgcc gcggcgatct tggccggcac agcacctgcc 420
 gccggtgacc cgaacgcgcc gtatgtggcg tggcgggcag gaaccgggac accggcggga 480
 ccgccggcac cgttcggccc ggatgtcgcg gccgaatacc tgggcaccgc ggtgcaattc 540
 cacttcatcg cacgcctggt cctggtgctg ctggacgaaa ccttctgccg ggggggcccg 600
 cgcgcccaac agctcatgcg ccgcgcccgt ggactggtgt tcgcccgcaa ggtgcgcgcg 660
 gagcatcggc cgggcccgtc caccgccggc ctcgagccgc gaacgtgcc cgacgatctg 720
 gcatgggcaa caccgtcca gcccatagca accgcgttcg ccgcgctcag ccaccacctg 780
 gacaccgagc cgcacctgcc gccaccgact cgtcaggtgg tcaggcgggt cgtggggtcg 840
 tggcacggcg agccaatgcc gatgagcagt cgctggacga acgagcacac cgccgagctg 900
 cccgccgacc tgcacgcgcc caccgtctt gccctgctga ccggcctggc cccgcatcag 960
 gtgaccgacg acgacgtcgc cgcggcccga tcctgctcgc acaccgatgc ggcgctggtt 1020
 ggcgccctgg cctgggcccgc cttaccgcc gcgcggcgca tcggcacctg gatcggcgcc 1080
 gccgccgagg gccaggtgtc gcggcaaac ccgactgggt gactgtgctc gccctgtcgg 1140
 tagggtgtca tcgctggccc gagggatctc gcggcggcga acggaggtgg cgacacaggt 1200
 ggaagctgag cccactggct tgcgccccaa cgccgtcgtg ggcgttcggg tgcccgact 1260
 ggccgatcag gtcggcgccc gcccttgccc gaaggtccag ctcaacgtgc cgtcaccgaa 1320
 ggaccggagc gtcaccgggg gtcaccctgc gcgcccgaag aa 1362

<210> 8

<211> 1458

10

ES 2 378 051 T3

<212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 8

```

gcgacgaccc cgatatgccg ggcaccgtag cgaaagccgt cgccgacgca ctcgggcgcg      60
gtatcgctcc cgttgaggac attcaggact gcgtggaggc ccggctgggg gaagccggtc      120
tggatgacgt ggcccgtgtt tacatcatct accggcagcg gcgcccagag ctgcggacgg      180
ctaaggcctt gctcggcgtg cgggacgagt taaagctgag cttggcggcc gtgacggtac      240
tgcgcgagcg ctatctgctg cacgacgagc agggccggcc ggccgagtcg accggcgagc      300
tgatggaccg atcggcgcgc tgtgtcgcgg cggccgagga ccagtatgag ccgggctcgt      360
cgaggcggtg ggccgagcgg ttcgccacgc tattacgcaa cctggaattc ctgccgaatt      420
cgcccacgtt gatgaactct ggcaccgacc tgggactgct cgccggctgt tttgttctgc      480
cgattgagga ttcgctgcaa tcgatctttg cgacgctggg acaggccgcc gagctgcagc      540
gggctggagg cggcaccgga tatgcgttca gccacctgcy acccgccggg gatcgggtgg      600
cctccacggg cggcacggcc agcggaccgg tgtcgtttct acggctgtat gacagtgccg      660
cgggtgtggt ctccatgggc ggtcgcggcc gtggcgccctg tatggctgtg cttgatgtgt      720
cgcacccgga tatctgtgat ttcgtcaccg ccaaggccga atccccagc gagctcccgc      780
atltcaacct atcggttggt gtgaccgacg cgttcctgcy ggccgtcgaa cgcaacggcc      840
tacaccggct ggtcaatccg cgaaccggca agatcgtcgc gcggatgccc gccgccgagc      900
tgttcgacgc catctgcaaa gccgcgcacg ccggtggcga tcccgggctg gtgtttctcg      960
acacgatcaa tagggcaaac ccggtgcccg ggagaggccg catcgaggcg accaaccctg      1020
gcggggaggt cccactgctg ccttacgagt catgtaatct cggctcgatc aacctgccc      1080
ggatgctcgc cgacggctgc gtcgactggg accggctcga ggaggctgcc ggtgtggcgg      1140
tgcggttctt tgatgacgtc atcgatgtca gccgctacct cttccccgaa ctgggtgagg      1200
cggcccgcgc caccgcgaag atcgggctgg gagtcatggg tttggcgga ctgcttgccg      1260
cactgggtat tccgtacgac agtgaagaag ccgtgcggtt agccaccgg ctcatgcgtc      1320
gcatacagca ggcggcgcac acggcatcgc ggaggctggc cgaagagcgg ggcgcattcc      1380
cggcgttcac cgatagccgg ttcgcgcggt cgggcccag gcgcaacgca caggtcacct      1440
ccgtcgtccc gacgggca
  
```

5 <210> 9
 <211> 862
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 9

ES 2 378 051 T3

acggtgtaat cgtgctggat ctggaaccgc gtggcccgcct acctaccgag atctactggc 60
 ggcgcagggg gctggccctg ggcacatcgcg tcgtcgtagt cgggatcgcg gtggccatcg 120
 tcatcgccct cgtcgacagc agcgcgggtg ccaaaccggt cagcgcggac aagccggcct 180
 ccgcccagag ccatccgggc tcgccggcac cccaagcacc ccagccggcc gggcaaaccg 240
 aaggtaacgc cgccgcggcc ccgccgcagg gccaaaacc cgagacaccc acgcccaccg 300
 ccgcggtgca gccgccggcg gtgctcaagg aaggggacga ttgccccgat tcgacgctgg 360
 ccgtcaaagg tttgaccaac ggcgccgagt actacgtcgg cgaccagccg aagttcacca 420
 tgggtgtcac caacatcggc ctggtgtcct gtaaacgcga cgttggggcc gcggtgttgg 480
 ccgcctacgt ttactcgtg gacaacaagc ggttgtggtc caacctggac tgcgcgccct 540
 cgaatgagac gctggtcaag acgttttccc ccggtgagca ggtaacgacc gcggtgacct 600
 ggaccgggat gggatcggcg ccgcgctgcc cattgccgcg gccggcgatc gggccgggca 660
 cctacaatct cgtggtacaa ctgggcaatc tgcgctcgct gccggttccg ttcacctga 720
 atcagccgcc gccgccgcc gggccggtac ccgctccggg tccagcgag gcgcctccgc 780
 cggagtctcc cgcgcaaggc ggataattat tgatcgtga tggtcgattc cgccagctgt 840
 gacaaccct cgctcgtgc cg 862

<210> 10
 <211> 622
 <212> ADN
 5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (578) . . (578)
 <223> Desconocido

10 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (585) . . (585)
 <223> Desconocido

15 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (614) . . (614)
 <223> Desconocido

<400> 10
 ttgatcagca ccggcaaggc gtcacatgcc tccctgggtg tgcagggtgac caatgacaaa 60
 gacaccccgg ggcgaagat cgtcgaagta gtggccgggtg gtgctgccgc gaacgctgga 120
 gtgccgaagg gctcgtttgt caccaaggtc gacgaccgcc cgatcaacag cgcggaacgcg 180
 ttggttgccg ccgtgcggtc caaagcgccg ggcgccacgg tggcgctaac ctttcaggat 240
 ccctcgggcg gtagccgcac agtgcaagtc accctcggca aggcggagca gtgatgaagg 300
 tcgccgcgca gtgttcaaag ctccgatata cgggtggcacc catggaacag cgtgcggagt 360
 tgggtggttgg ccgggcactt gtcgctcgtc ttgacgatcg cacggcgcac ggcgatgaag 420
 accacagcgg gccgcttgtc accgagctgc tcaccgaggc cgggtttggt gtcgacggcg 480
 tgggtggcgg gtcggccgac gaggtcgaga tccgaaatgc gctgaacaca gcggtgatcg 540
 gcggggtgga cctggtgggt tcggctcggc ggaccggngt gacgnctcgc gatgtcacc 600
 cggaagccac ccngacatt ct 622

20

ES 2 378 051 T3

<210> 11
 <211> 1200
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

5 <400> 11

```

ggcgcagcgg taagcctggt ggccgccggc aacttgggtg tgacagcatg cggcgggtggc      60
accaacagct cgtcgtcagg cgagggcggg acgtctgggt cggtgactg cggcggcaag      120
aaggagctcc actccagcgg ctcgaccgca caagaaaatg ccatggagca gttcgtctat      180
gcctacgtgc gatcgtgccc gggctacacg ttggactaca acgccaacgg gtccgggtgcc      240
ggggtgacct agtttctcaa caacgaaacc gatttcgccg gctcggatgt cccgttgaat      300
ccgtcgaccg gtcaacctga cgggtcggcg gagcgggtgc gttccccggc atgggacctg      360
ccgacgggtg tcggcccgat cgcgatcacc tacaatatca agggcgtgag cacgctgaat      420
cttgacggac cactaccgac caagattttc aacggcacca tcaccgtgtg gaatgatcca      480
cagatccaag ccctcaactc cggcaccgac ctgccccaa caccgattag cgttatcttc      540
cgcagcgaca agtccggtac gtcggacaac ttccagaaat acctcgacgg tgtatccaac      600
ggggcgtggg gcaaaggcgc cagcgaaacg ttcagcgggg gcgtcggcgt cggcggccagc      660
gggaacaacg gaacgtcggc cctactgcag acgaccgacg ggtcgtatcac ctacaacgag      720
tggtcgtttg cgggtgggtaa gcagttgaac atggcccaga tcatcacgtc ggcgggtccg      780
gatccagtgg cgatcaccac cgagtcggtc ggtaagacaa tcgccggggc caagatcatg      840
ggacaaggca acgacctggt attggacacg tcgtcgttct acagaccac ccagcctggc      900
tcttaccgga tcgtgctggc gacctatgag atcgtctgct cgaataatcc ggatgagcag      960
accggtactg cggttaagggc gtttatgcaa gcccgattg gtccaggcca agaaggcctg     1020
gaccaatacg gctccattcc gttgccc aaa tcgttccaag caaaattggc ggccgcgggtg     1080
aatgctatct cttgacctag tgaagggaat tcgacgggtg gcgatgccgt tccgcaggta     1140
gggtcgcgat ttgggccgta tcagctattg cggctgctgg gccgagggcg gatgggagcag     1200
  
```

<210> 12
 <211> 1155
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

10

<400> 12

```

gcaagcagct gcaggtcgtg ctgttcgacg aactgggcat gccgaagacc aaacgcacca      60
agaccggcta caccacggat gccgacgagc tcgagtcggt gttcgacaag accgggcatc     120
cgtttctgca acatctgctc gccaccgagc acgtcaccgg gctcaaggct accgtcagc      180
  
```

ES 2 378 051 T3

ggttgctcca agcgggtggcc gccgacggcc gcatccacac cacgttcaac cagacgatcg 240
 ccgcgaccgg cgggctctcc tcgaccgaac ccaacctgca gaacatcccg atccgcaccg 300
 acgcggggccg gcggatccgg gacgcgttcg tggtcgggga cggttacgcc gaggttgatga 360
 cgcccgacta cagccagatc gagatgcgga tcatggggca cctgtccggg gacgagggcc 420
 tcatcgaggc gttcaacacc ggggaggacc tgtattcgtt cgtcgcgtcc cgggtgttcg 480
 gtgtgccccat cgacgaggtc accggcgagt tgcggcgccg ggtcaaggcg atgtcctacg 540
 ggctggttta cgggttgagc gcctacggcc tgtcgcagca gttgaaaatc tccaccgagg 600
 aagccaacga gcagatggac gcgtatttcg cccgattcgg cggggtgcgc gactacctgc 660
 gcgccgtagt cgagcgggcc cgcaaggacg gctacacctc gacggtgctg ggccgtcgcc 720
 gtacctgcc cgagctggac agcagcaacc gtcaagtgcg ggaggccgcc gagcgggagg 780
 cgctgaacgc gccgatccag ggcagcggc ccgacatcat caagggtggc atgatccagg 840
 tcgacaaggc gctcaacgag gcacagctgg cgtcgcgcat gctgctgag gtccacgacg 900
 agctgctgtt cgaatcgcc cccggtgaac gcgagcgggt cgaggccctg gtgcgcgaca 960
 agatgggagg cgcttaccg ctcgacgtcc cgctggagggt gtcggtgggc tacggccgca 1020
 gctgggagc ggcggcgac tgagtgccga gcgtgcatct ggggcgggaa ttcggcgatt 1080
 tttccgccct gagttcacgc tcggcgcaat cgggaccgag tttgtccagc gtgtaccctg 1140
 cgagtagcct cgta 1155

<210> 13

<211> 1771

<212> ADN

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 13

gagcgcctgc tgggttttga acggttttac cggtcggcat cggcacgggc gttgccgggt 60
 tcgggcctcg ggttgccgat cgtcaaacag gtgggtgctca accacggcgg atgtctgcgc 120
 atcgaagaca ccgaccagg cggccagccc cctggaacgt cgatttacgt gctgctcccc 180
 ggccgtcggg tgccgattcc gcagcttccc ggtgacgag ctggcgctcg gagcacggac 240
 atcgagaact ctcgggggtc ggcgaacggt atctcagtgg aatctcagtc cacgcgcgca 300
 acctagtgtg gcagttactg ttgaaagcca cacccatgcc agtccacgca tggccaagtt 360
 ggcccagagta gtgggcctag tacaggaaga gcaacctagc gacatgacga atcaccacg 420
 gtattcgcca ccgccgagc agccgggaac cccaggttat gctcaggggc agcagcaaac 480
 gtacagccag cagttcgact ggcgttacc accgtccccg cccccgagc caaccagta 540
 ccgtcaacc tacgaggcgt tgggtggtac cgggccgggt ctgatactg gcgtgattcc 600
 gaccatgacg cccctcctg ggatggttcg ccaacgcct cgtgcaggca tgttgccat 660
 cggcgcgggt acgatagcgg tgggtgccg cggcatcggc ggcgcggccg catccctggt 720
 cgggttcaac cgggcacccg ccggccccag cggcgccca gtggctgcca gcgcggcgcc 780
 aagcatcccc gcagcaaaca tgccgccggg gtcggtcgaa cagggtggcg ccaaggtggt 840

ES 2 378 051 T3

gcccagtgtc gtcattgttg aaaccgatct gggccgccag tcggaggagg gctccggcat 900
cattctgtct gccgaggggc tgatcttgac caacaaccac gtgatcgcgg cggccgcca 960
gcctcccctg ggcagtcgcg cgccgaaaac gacggtaacc ttctctgacg ggcggaccgc 1020
acccttcacg gtggtggggg ctgacccccac cagtgatatc gccctcgtcc gtgttcaggg 1080
cgtctccggg ctcaccccga tctccctggg ttctctctcg gacctgaggg tcggtcagcc 1140
ggtgctggcg atcgggctgc cgctcggttt ggagggcacc gtgaccacgg ggatcgtcag 1200
cgctctcaac cgtccagtgt cgacgaccgg cgaggccggc aaccagaaca ccgtgctgga 1260
cgccattcag accgacgccg cgatcaacc cggtactcc gggggcgcgc tgggtaacat 1320
gaacgctcaa ctcgtcggag tcaactcggc cattgccacg ctgggcgcgg actcagccga 1380
tgcgcagagc ggctcgtcgt gtctcggttt tgcgattcca gtcgaccagg ccaagcgc 1440
cgccgacgag ttgatcagca ccggcaaggc gtcacatgcc tccctgggtg tgcaggtgac 1500
caatgacaaa gacaccccg ggcgcaagat cgtcgaagta gtggccgggtg gtgctgccgc 1560
gaacgctgga gtgccgaagg gcgtcgttgt caccaaggtc gacgaccgcc cgatcaacag 1620
cgcgacgcg ttggttgccg ccgtgcggtc caaagcggc ggcgccacgg tggcgctaac 1680
ctttcaggat ccctcggggc gtagccgcac agtgcaagtc accctcggca aggcggagca 1740
gtgatgaagg tcgccgcgca gtgttcaaag c 1771

<210> 14

<211> 1058

<212> ADN

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<220>

<221> característica_misclánea

<222> (1025) . . (1025)

<223> Desconocido

10 <220>

<221> característica_misclánea

<222> (1056) . . (1056)

<223> Desconocido

<400> 14

ctccaccgcg gtggcggccg ctctagaact agtggatccc ccgggctgca ggaattcggc 60
acgaggatcc gacgtcgcag gttgtcgaac ccgccgccg ggaagtatcg gtccatgcct 120
agcccggcga cggcgagcgc cggaatggcg cgagtgagga ggcgggcaat ttggcggggc 180
ccggcgacgg cgagcggcgg aatggcgcg gtgaggaggc gggcagtcac gccagcgtg 240
atccaatcaa cctgcattcg gcctgcgggc ccatctgaca atcgaggtag tgagcgcaaa 300
tgaatgatgg aaaacggggc gtgacgtccc ctgttctggg ggtgctaggt gcctgcctgg 360
cgttggtggc atcaggatgt tcttcgccga aacctgatgc cgaggaacag ggtgttccc 420
tgagcccgcg ggcgtccgac cccgcgtccc tcgccgagat caggcagtcg cttgatgcga 480
caaaagggtt gaccagcgtg cacgtagcgg tccgaacaac cgggaaagtc gacagcttgc 540
15 tgggtattac cagtgccgat gtcgacgtcc gggccaatcc gctcgcggca aagggcgtat 600

ES 2 378 051 T3

gcacctacaa cgacgagcag ggtgtcccgt ttcgggtaca aggcgacaac atctcgggtga 660
 aactgttcga cgactggagc aatctcggct cgatttctga actgtcaact tcacgcgtgc 720
 tcgatcctgc cgctggggtg acgcagctgc tgtccgggtg cacgaacctc caagcgcaag 780
 gtaccgaagt gatagacgga atttcgacca ccaaaatcac cgggaccatc cccgcgagct 840
 ctgtcaagat gcttgatcct ggcgccaaga gtgcaaggcc ggcgaccgtg tggattgccc 900
 aggacggctc gcaccacctc gtccgagcga gcatcgacct cggatccggg tcgattcagc 960
 tcacgcagtc gaaatggaac gaaccctgca acgctgacta ggccgaagtt gcgctgacgc 1020
 gttgntcgaa acgcccttgt gaacggtgtc aacggnac 1058

<210> 15
 <211> 542
 <212> ADN
 5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (406) . . (406)
 <223> Desconocido

10 <400> 15

gaattcggca cgagagggtga tcgacatcat cgggaccagc cccacatcct gggaacaggc 60
 ggcggcggag gcggtccagc gggcgcgga tagcgtcgat gacatccgcg tcgctcgggt 120
 cattgagcag gacatggccg tggacagcgc cggcaagatc acctaccgca tcaagctcga 180
 agtgtcgttc aagatgaggc cggcgcaacc gcgctagcac gggccggcga gcaagacgca 240
 aaatcgcacg gtttgcggtt gattcgtgag attttgtgtc tgctcgccga ggcctaccag 300
 gcgcgcccca ggtccgcgtg ctgccgtatc caggcgtgca tcgcgattcc ggcggccacg 360
 ccggagttaa tgcttcgcgt cgacccgaac tgggcatcc gccgngagc tgatcgatga 420
 ccgtggccag cccgtcgatg cccgagttgc ccgaggaaac gtgctgccag gccggtagga 480
 agcgtccgta ggcggcgggtg ctgaccggct ctgcctgcgc cctcagtgcg gccagcgagc 540
 gg 542

<210> 16
 <211> 913
 <212> ADN
 15 <213> Mycobacterium tuberculosis

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (614) . . (614)
 <223> Desconocido

20 <220>

<221> característica_misclánea
 <222> (773) . . (773)
 <223> Desconocido

25 <220>

<221> característica_misclánea
 <222> (886) . . (886)
 <223> Desconocido

<400> 16

ES 2 378 051 T3

cggtgccgcc cgcgcctccg ttgccccat tgccgccgtc gccgatcagc tgcgcatcgc 60
 caccatcacc gcctttgccg ccggcaccgc cggtgggcgc ggggccgccg atgccaccgc 120
 ttgacctgg ccgccggcgc cgccattgcc atacagcacc ccgccggggg caccgttacc 180
 gccgtcgcca ccgtcgccgc cgctgccgtt tcaggccggg gaggccgaat gaaccgccgc 240
 caagcccgcc gccggcaccg ttgccgcctt ttccgccgcg cccgccggcg ccgccaattg 300
 ccgaacagcc amgcaccgtt gccgccagcc ccgccgccgt taacggcgct gccgggcgcc 360
 gccgccggac ccgccattac cgccgttccc gtccgggtgc ccgccgttac cggcgccgcc 420
 gtttgccgcc aatattcggc gggcaccgcc agaccgcgc gggccaccat tgccgccggg 480
 caccgaaaca acagcccaac ggtgccgccg gccccgccgt ttgccgccat caccggccat 540
 tcaccgccag caccgccgtt aatgtttatg aaccgggtac cgccagcgcg gccctattg 600
 ccgggcgccg gagngcgtgc ccgccggcgc cgccaacgcc caaaagcccg gggttgccac 660
 cggccccgcc ggaccaccg gtcccgcga tcccccggtt gccgccggtg ccgccgccat 720
 tgggtctgct gaagccgcta gcgccggtc cgcsggttc ggcggtggcg cntggccgc 780
 cggccccgcc gttgccgtac agccaccccc cggtgggcgc gttgccgcca ttgccgccat 840
 tgccgccgtt gccgccattg ccgccgttcc cgccgccacc gccggnattg ccgccggcgc 900
 cgccggcggc cgc 913

<210> 17

<211> 1872

<212> ADN

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<220>

<221> característica_misclánea

<222> (1460) . . (1460)

<223> Desconocido

10

<220>

<221> característica_misclánea

<222> (1854) . . (1854)

<223> Desconocido

<400> 17

gactacgttg gtgtagaaa atcctgccgc ccggaccctt aaggctggga caatttctga 60
 tagctacccc gacacaggag gttacgggat gagcaattcg cgccgccgct cactcagggtg 120
 gtcattggtg ctgagcgtgc tggctgccgt cgggctgggc ctggccacgg cgccggccca 180
 ggcggccccg ccggccttgt cgcaggaccg gttcgcgcac ttccccgcgc tgccccctga 240
 cccgtccgcg atggtcgccc aagtggcgcc acaggtggtc aacatcaaca ccaaactggg 300
 ctacaacaac gccgtgggcg ccgggaccgg catcgtcatc gatcccaacg gtgtcgtgct 360
 gaccaacaac cacgtgatcg cgggcgccac cgacatcaat gcgttcagcg tcggctccgg 420
 15 ccaaacttac ggcgtcgatg tggtcgggta tgaccgcacc caggatgtcg cggtgctgca 480

ES 2 378 051 T3

gctgcgcggt gccggtggcc tgccgtcggc ggcgatcggg ggcggcgtcg cggttggtga 540
 gcccgtcgtc gcgatgggca acagcgggtg gcagggcgga acgccccgtg cggtgccctgg 600
 caggggtggtc ggcctcggcc aaaccgtgca ggcgtcggat tcgctgaccg gtgccgaaga 660
 gacattgaac gggttgatcc agttcgatgc cgcaatccag cccggtgatt cgggcggggc 720
 cgtcgtcaac ggcctaggac agtggtcggg tatgaacacg gccgcgtccg ataacttcca 780
 gctgtcccag ggtgggcagg gattcgccat tccgatcggg caggcgtatg cgatcgcggg 840
 ccaaatccga tcgggtgggg ggtcaccac cgttcatac gggcctaccg ccttcctcgg 900
 cttgggtggt gtcgacaaca acggcaacgg cgcacgagtc caacgcgtgg tcggaagcgc 960
 tccggcggca agtctcggca tctccaccgg cgacgtgatc accgcggtcg acggcgctcc 1020
 gatcaactcg gccaccgcga tggcggacgc gcttaacggg catcatcccg gtgacgtcat 1080
 ctcggtgaac tggcaaacca agtcgggagg cacgcgtaca gggaacgtga cattggccga 1140
 gggacccccg gcctgatttg tcgcggatac caccgcggc cggccaatt ggattggcgc 1200
 cagccgtgat tgccgcgtga gccccgagt tccgtctccc gtgcgcgtgg cattgtggaa 1260
 gcaatgaacg aggcagaaca cagcgttgag caccctcccg tgcagggcag ttacgtcгаа 1320
 ggcggtgtgg tcgagcatcc ggatgccaag gacttcggca gcgcgccgc cctgcccgcc 1380
 gatccgacct ggtttaagca cgccgtcttc tacgaggtgc tggcggggc gttcttcgac 1440
 gccagcgcgg acggttccgn cgatctcgtt ggactcatcg atcgcctcga ctacctgacg 1500
 tggcttgcca tcgactgcat ctgttgccgc gtttctacg actcaccgct gcgcgacggc 1560
 ggttacgaca ttcgcgactt ctacaagggt ctgcccgaat tcggcaccgt cgacgatttc 1620
 gtcgccctgg tcgacaccgc tcaccggcga ggtatccgca tcatcaccga cctgggtgatg 1680
 aatcacacct cggagtcgca cccctggttt caggagtcgc gccgcgacc agacggaccg 1740
 tacggtgact attacgtgtg gagcgacacc agcgagcgt acaccgacgc ccggatcatc 1800
 ttcgtcgaca ccgaagagtc gaactggtca ttcgatcctg tccgccgaca gttntactg 1860
 gcaccgattc tt 1872

<210> 18

<211> 1482

<212> ADN

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 18

cttcgccgaa acctgatgcc gaggaacagg gtgttcccgt gagcccgacg gcgtccgacc 60
 ccgcgctcct cgccgagatc aggcagtcgc ttgatgcgac aaaaggggtg accagcgtgc 120
 acgtagcggg ccgaacaacc gggaaagtcg acagcttctt gggattacc agtgccgatg 180
 tcgacgtccg ggccaatccg ctgcgggcaa agggcgtatg cacctacaac gacgagcagg 240
 gtgtcccgtt tcgggtacaa ggcgacaaca tctcggtgaa actgttcgac gactggagca 300
 atctcggctc gatttctgaa ctgtcaactt cagcgtgct cgatcctgcc gctgggggtga 360
 cgagctgct gtccggtgtc acgaacctcc aagcgcaagg taccgaagtg atagacggaa 420

ES 2 378 051 T3

tttcgaccac caaaatcacc gggaccatcc ccgcgagctc tgtcaagatg cttgatcctg 480
 gcgccaagag tgcaaggccg gcgaccgtgt ggattgccca ggacggctcg caccacctcg 540
 tccgagcgag catcgacctc ggatccgggt cgattcagct cacgcagtcg aaatggaacg 600
 aaccctgtaa cgtcgactag gccgaagttg cgtcgacgcg ttgctcgaaa cgcccttggtg 660
 aacgggtgtca acggcaccgg aaaactgacc ccctgacggc atctgaaaat tgaccccccta 720
 gaccgggagg ttggtgggta ttcttcgggt gttccggctg gtgggacgcg gccgaggtcg 780
 cggctcttga gccggtagct gtcgcctttg agggcgacga cttcagcatg gtggacgagg 840
 cggctgatca tggcggcagc aacgacgtcg tcgccgccga aaacctcgcc ccaccggccg 900
 aaggccttat tggacgtgac gatcaagctg gcccgctcat accgggagga caccagctgg 960
 aagaagaggt tggcggcctc gggctcaaac ggaatgtaac cgacttcgtc aaccaccagg 1020
 agcggatagc ggccaaaccg ggtgagttcg gcgtagatgc gcccggcgtg gtgagcctcg 1080
 gcgaaccgtg ctaccattc ggcggcgggt gcgaacagca cccgatgacc ggcctgacac 1140
 gcgcgtatcg ccaggccgac cgcaagatga gtcttcccgg tgccaggcgg ggcccaaaaa 1200
 cacgacgta tcgcgggagg tgatgaaatc cagggtgcc agatgtgcga tgggtctcgcg 1260
 tttgaggcca cgagcatgct caaagtcgaa ctcttccaac gacttccgaa ccgggaagcg 1320
 ggcggcgcgg atgcggccct caccaccatg ggactcccgg gctgacactt cccgctgcag 1380
 gcaggcggcc aggtattctt cgtggctcca gttctcggcg cgggcgcgat cggccagccg 1440
 ggacactgac tcacgcaggg tgggagcttt caatgctctt gt 1482

<210> 19

<211> 876

<212> ADN

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<220>

<221> característica_misclánea

<222> (204) . . (204)

<223> Desconocido

10 <220>

<221> característica_misclánea

<222> (343) . . (343)

<223> Desconocido

15 <220>

<221> característica_misclánea

<222> (378) . . (378)

<223> Desconocido

20 <220>

<221> característica_misclánea

<222> (870) . . (870)

<223> Desconocido

<400> 19

gaattcggca cgagccggcg atagcttctg ggccgcggcc gaccagatgg ctcgagggtt 60

cgtgctcggg gccaccgccg ggcgcaccac cctgaccggt gagggcctgc aacacgccga 120

ES 2 378 051 T3

cggtcactcg ttgctgctgg acgccaccaa cccggcggtg gttgcctacg acccggcctt 180
 cgcttacgaa atcggctaca tcngggaaag cggactggcc aggatgtgcg gggagaaccc 240
 ggagaacatc ttcttctaca tcaccgtcta caacgagccg tacgtgcagc cgccggagcc 300
 ggagaacttc gatcccagag gctgctggtg ggttatctac cgntatcacg cggccaccga 360
 gcaacgcacc aacaaggngc agatcctggc ctccggggta gcgatgcccg cggcgctgcg 420
 ggcagcacag atgctggccg ccgagtggga tgcgcccgcc gacgtgtggt cggtgaccag 480
 ttggggcgag ctaaaccgag acggggtggt catcgagacc gagaagctcc gccaccccga 540
 tcggccggcg ggcgtgccct acgtgacgag agcgtggag aatgctcggg gcccggtgat 600
 cgcggtgctg gactggatgc gcgcggtccc cgagcagatc cgaccgtggg tgccgggcac 660
 atacctcacg ttgggcaccg acgggttcgg tttttccgac actcggcccg ccggtcgtcg 720
 ttacttcaac accgacgccg aatcccaggt tggtcgcggt tttgggaggg gttggccggg 780
 tcgacgggtg aatatcgacc cattcggtgc cggtcgtggg ccgcccgcc agttaccggg 840
 attcgacgaa ggtggggggg tgcgcccgan taagtt 876

<210> 20
 <211> 1021
 <212> ADN

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (664) . . (664)
 <223> Desconocido

10 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (1010) . . (1010)
 <223> Desconocido

15 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (1014) . . (1015)
 <223> Desconocido

<400> 20

atccccccgg gctgcaggaa ttcggcacga gagacaaaat tccacgcgtt aatgcaggaa 60
 cagattcata acgaattcac agcggcacia caatatgtcg cgatcgcggt ttatttcgac 120
 agcgaagacc tgcccagatt ggcgaagcat ttttacagcc aagcggtcga ggaacgaaac 180
 catgcaatga tgctcgtgca acacctgctc gaccgcgacc ttcgtgctga aattcccggc 240
 gtagacacgg tgcgaaacca gttcgacaga ccccgcgagg cactggcgct ggcgctcgat 300
 caggaacgca cagtcaccga ccaggctcgtt cggctgacag cggtgcccg cgacgagggc 360
 gatttcctcg gcgagcagtt catgcagtgg ttcttgacag aacagatcga agaggtggcc 420
 ttgatggcaa ccctgggtgc ggttgccgat cgggccgggg ccaacctggt cgagctagag 480
 aacttcgtcg cacgtgaagt ggatgtggcg ccggccgcat caggcggccc gcacgctgcc 540
 gggggccgcc tctagatccc tgggggggat cagcgagtgg tcccgttcgc ccgcccgtct 600

tccagccagg ccttgggtgcg gccggggtgg tgagtaccaa tccaggccac cccgacctcc 660
 cggnaaaagt cgatgtcctc gtactcatcg acgttccagg agtacaccgc ccggccctga 720
 gctgccgagc ggtcaacgag ttgcggatat tcctttaacg caggcagtga ggggtcccagc 780
 gcggttggcc cgaccgccgt ggccgcactg ctggtcaggt atcggggggt cttggcgagc 840
 aacaacgctg gcaggagggg tggagcccgc cggatccgca gaccgggggg gcgaaaacga 900
 catcaacacc gcacgggatc gatctgcgga ggggggtgcg ggaataccga accggtgtag 960
 gagcgccagc agttgtttt ccaccagcga agcgttttcg ggatcatcggg ggcnnttaag 1020
 t 1021

<210> 21
 <211> 321
 <212> ADN

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (120) . . (120)
 <223> Desconocido

10 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (179) . . (179)
 <223> Desconocido

15 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (192) . . (192)
 <223> Desconocido

20 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (219) . . (219)
 <223> Desconocido

25 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (231) . . (231)
 <223> Desconocido

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (236) . . (236)
 <223> Desconocido

30 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (257) . . (257)
 <223> Desconocido

35 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (267) . . (267)
 <223> Desconocido

40 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (282) . . (282)
 <223> Desconocido

45 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (285) . . (285)
 <223> Desconocido

- <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (291) . . (291)
 <223> Desconocido
- 5 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (294) . . (294)
 <223> Desconocido
- 10 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (296) . . (296)
 <223> Desconocido
- 15 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (303) . . (303)
 <223> Desconocido
- 20 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (305) . . (305)
 <223> Desconocido
- <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (307) . . (307)
 <223> Desconocido
- 25 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (312) . . (312)
 <223> Desconocido
- 30 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (316) . . (316)
 <223> Desconocido
- <400> 21
- | | |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| cgtgccgacg aacggaagaa cacaaccatg aagatgggtga aatcgatcgc cgcaggtctg | 60 |
| accgccgcgg ctgcaatcgg cgccgctgcg gccgggtgta cttcgatcat ggctggcggn | 120 |
| ccggctgtat accagatgca gccggtcgtc ttcggcgcg cactgccgtt ggacccggna | 180 |
| tccgcccctg angtcccgac cgccgcccag tggaccagnc tgctcaacag nctcgnccgat | 240 |
| cccaacgtgt cgtttngaa caaggggnagt ctggtcgagg gnggnatcgg nggnancgag | 300 |
| gngngnatac gncgancaca a | 321 |
- 35 <210> 22
 <211> 373
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis
- 40 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (34) . . (34)
 <223> Desconocido
- 45 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (132) . . (132)
 <223> Desconocido

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (159) . . (159)
 <223> Desconocido

5 <400> 22

tcttatcggg	tccggttggc	gacgggtttt	ggngcgggt	ggtaaccgc	ctcggccagc	60
cgatcgacgg	gcgcgagac	gtcgactccg	atactcggcg	cgcgctggag	ctccaggcgc	120
cctcgggtgg	gnaccggcaa	ggcgtgaagg	agccgttgna	gaccgggatc	aaggcgattg	180
acgcatgac	cccgatcggc	cgcgggcagc	gccagctgat	catcggggac	cgcaagaccg	240
gcaaaaaccg	ccgtctgtgt	cggacacccat	cctcaaacca	gcggaagaa	ctgggagtcc	300
ggtgatccc	aagaagcagg	tgcgcttggt	tatacgttg	ccatcgggca	agaaggggaa	360
cttaccatcg	ccg					373

<210> 23
 <211> 352
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

10

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (272) . . (272)
 <223> Desconocido

15 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (296) . . (296)
 <223> Desconocido

20 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (298) . . (298)
 <223> Desconocido

25 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (311) . . (311)
 <223> Desconocido

30 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (321) . . (321)
 <223> Desconocido

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (329) . . (329)
 <223> Desconocido

35 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (335) . . (335)
 <223> Desconocido

40 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (347) . . (347)
 <223> Desconocido

<400> 23

ES 2 378 051 T3

gtgacgccgt gatgggattc ctgggcgggg ccggtccgct ggcggtggtg gatcagcaac 60
 tggttaccgg ggtgccgcaa ggctggctgt ttgctcaggc agccgctgtg ccggtgggtg 120
 tcttgacggc ctggtacggg ttggccgatt tagccgagat caaggcgggc gaatcgggtg 180
 tgatccatgc cggtagcggc ggtgtgggca tggcggctgt gcagctggct cgccagtggg 240
 gcgtggaggt tttcgtcacc gccagccgtg gnaagtggga cacgctgcgc gccatngngt 300
 ttgacgacga nccatatcgg ngattcccnc acatncgaag ttccgangga ga 352

<210> 24

<211> 726

<212> ADN

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 24

gaaatccgag ttcattccgt tcgaccagcg gctggcgata atcgacgaag tgatcaagcc 60
 gcggttcggg gcgctcatgg gtcacagcga gtaatcagca agttctctgg tatatcgac 120
 ctacgctcca gttgcttgcc agatcgcttt cgtaccgtca tcgcatgtac cggttcgcgt 180
 gccgcacgct catgctggcg gcgtgcatcc tggccacggg tgtggcgggt ctcggggctg 240
 gcgcgcagtc cgcagcccaa accgcgcccg tgcccgacta ctactggtgc ccggggcagc 300
 ctttcgacct cgcattgggg cccaactggg atccctacac ctgcatgac gacttccacc 360
 gcgacagcga cggccccgac cacagccgcg actaccccgg acccatcctc gaaggtcccg 420
 tgcttgacga tcccgggtgt gcgcccgcgc ccccggctgc cgggtggcggc gcatagcgct 480
 cgcttgaccgg gccgcatcag cgaatacgcg tataaaccgg ggcgtgcccc cggcaagcta 540
 cgacccccgg cggggcagat ttacgctccc gtgcccgtgg atcgcgccgt ccgatgacag 600
 aaaataggcg acggtttttg caaccgcttg gaggacgctt gaagggaaacc tgtcatgaac 660
 ggcgacagcg cctccaccat cgacatcgac aagggttgta cccgcacacc cgttcgcccg 720
 atcgtg 726

<210> 25

<211> 580

<212> ADN

10 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 25

cgcgacgacg acgaacgtcg ggcccaccac cgcctatgcg ttgatgcagg cgaccgggat 60
 ggtcgcggac catatccaag catgctgggt gccactgag cgaccttttg accagccggg 120
 ctgcccgatg gcggcccggg gaagtcattg cgcgggggct tgtgcacctg atgaaccgga 180
 atagggaaaca ataggggggt gatttggcag ttcaatgtcg ggtatggctg gaaatccaat 240
 ggcggggcat gctcggcgcc gaccaggctc gcgcaggcgg gccagcccga atctggaggg 300
 agcactcaat ggcggcgatg aagccccgga ccggcgacgg tcctttggaa gcaactaagg 360
 aggggcgcgg cattgtgatg cgagtaccac ttgaggggtg cggtcgcctg gtcgctcgagc 420
 tgacaccgga cgaagccgcc gcactgggtg acgaactcaa aggcgttact agctaagacc 480
 agcccaacgg cgaatggtcg gcgttacgcg cacaccttcc ggtagatgtc cagtgtctgc 540
 tcggcgatgt atgcccagga gaactcttgg atacagcgct 580

<210> 26

<211> 160

15

ES 2 378 051 T3

<212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 26

aacggaggcg cggggggtt tggcggggcc gggcggtcg gcggcaacgg cggggccggc 60
 ggtaccgccg ggttgttcgg tgtcggcggg gccggtgggg ccggaggcaa cggcatcgcc 120
 ggtgtcacgg gtacgtcggc cagcacaccg ggtggatccg 160

5 <210> 27
 <211> 272
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 27

gacaccgata cgatggtgat gtacgccaac gttgtcgaca cgctcgaggc gttcacgatc 60
 cagcgcacac ccgacggcgt gaccatcggc gatgcccggc cgttcgcgga ggcggctgcc 120
 aaggcgatgg gaatcgacaa gctgcgggta attcataaccg gaatggacc cgtcgtcgct 180
 gaacgcgaac agtgggacga cggcaacaac acgttgccgt tggcgcccgg tgtcgttctc 240
 gcctacgagc gcaacgtaca gaccaacgcc cg 272

10

<210> 28
 <211> 317
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

15 <400> 28

gcagccggtg gttctcggac tatctgcgca cggtgacgca gcgacgctg cgcgagctga 60
 agcggatcga gcagacggat gcctgcccg gttcatgctg ctacctggcc gctatcaccg 120
 cgcaggagct gaacgtggcc gaagcggcgc gggtcacgga ggctgacgcg gggacgatcc 180
 gttcggatct ggcgtggttc gagacggtct atctggtaca tcgctgccc gcctggtcgc 240
 ggaatctgac cgcgaagatc aagaagcggg caaagatcca cgtcgtcgc acgtggtctc 300
 cggcctggtt gcgaggc 317

<210> 29
 <211> 182
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

20 <400> 29

gatcgtggag ctgtcgatga acagcgttgc cggacgcgcg gcggccagca cgtcgggtga 60
 gcagcggccg accacctgc cggggggcag catggtgatg accacgtcgg cctcggccac 120
 cgcttcgggc gcgctacgaa acaccgcgac accgtgcccg gcggcggccg acgcccgcgt 180
 gg 182

<210> 30
 <211> 308
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

25 <400> 30

ES 2 378 051 T3

	gatcgcgaag tttggtgagc aggtggtcga cgcgaaagtc tgggcgcctg cgaagcgggt	60
	cggcgttcac gaggcgaaga cacgcctgtc cgagctgctg cggctcgtct acggcgggca	120
	gaggttgaga ttgccgccg cggcgagccg gtagcaaagc ttgtgccgct gcatcctcat	180
	gagactcggc ggtaggcat tgaccatggc gtgtaccgcg tgcccacga tttggacgct	240
	ccgttgtcag acgacgtgct cgaacgcttt caccgggtgaa gcgctacctc atcgacaccc	300
	acgtttgg	308
	<210> 31	
	<211> 267	
	<212> ADN	
5	<213> Mycobacterium tuberculosis	
	<400> 31	
	ccgacgacga gcaactcacg tggatgatgg tcggcagcgg cattgaggac ggagagaatc	60
	cggccgaagc tgccgcgagg caagtgtca tagtgaccgg ccgtagaggg ctccccgat	120
	ggcaccggac tattctggtg tgccgctggc cggtaaagc gggtaaaaga atgtgagggg	180
	acacgatgag caatcacacc taccgagtga tcgagatcgt cgggacctcg cccgacggcg	240
	tcgacgcggc aatccagggc ggtctgg	267
	<210> 32	
	<211> 189	
10	<212> ADN	
	<213> Mycobacterium tuberculosis	
	<400> 32	
	ctcgtgccga aagaatgtga ggggacacga tgagcaatca cacctaccga gtgatcgaga	60
	tcgtcgggac ctcgcccacg ggcgtcgacg cggcaatcca gggcggctcg gcccgagctg	120
	cgcagaccat gcgcgcgctg gactggttcg aagtacagtc aattcgaggc cacctggctg	180
	acggagcgg	189
	<210> 33	
15	<211> 851	
	<212> ADN	
	<213> Mycobacterium tuberculosis	
	<220>	
20	<221> característica_misclánea	
	<222> (767) . . (767)	
	<223> Desconocido	
	<400> 33	
	ctgcagggtg gcgtggatga gcgtcaccgc ggggcaggcc gagctgaccg ccgcccaggt	60
	ccgggttgct gcggcggcct acgagacggc gtatgggctg acggtgcccc cgccggtgat	120

cgccgagaac cgtgctgaac tgatgattct gatagcgacc aacctcttgg ggcaaaacac 180
cccggcgatc gcggtcaacg aggccgaata cggcgagatg tgggcccaag acgccgccgc 240
gatgtttggc tacgccgagg cgacggcgac ggcgacggcg acgttgctgc cgttcgagga 300
ggcggccggag atgaccagcg cgggtgggct cctcgagcag gccgccgcgg tcgaggaggc 360
ctccgacacc gccgcggcga accagttgat gaacaatgtg ccccaggcgc tgaaacagtt 420
ggcccagccc acgcagggca ccacgccttc ttccaagctg ggtggcctgt ggaagacggt 480
ctcgccgat cggtcgccga tcagcaacat ggtgtcgat gccacaacc acatgtcgat 540
gaccaactcg ggtgtgtcga tgaccaacac ctgagctcg atgttgaagg gctttgctcc 600
ggcggcggcc gccaggccg tgcaaacgc ggcgcaaac ggggtccggg cgatgagctc 660
gctgggcagc tcgctgggtt cttcgggtct ggcgggtggg gtggccgcca acttgggtcg 720
ggcggcctcg gtacggtatg gtcaccggga tggcggaaaa tatgcanagt ctggtcggcg 780
gaacggtggt ccggcgtaag gtttaccctt gttttctgga tgcggtgaac ttcgtcaacg 840
gaaacagtta c 851

<210> 34
<211> 254
<212> ADN
5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 34
gatcgatcgg gcggaattt ggaccagatt cgctccggc gataaccaa tcaatcgaac 60
ctagatttat tccgtccagg ggcccagta atggctcgca ggagaggaa cttactgctg 120
cgggcacctg tcgtaggtcc tcgatacggc ggaaggcgtc gacattttcc accgacacc 180
ccatccaaac gttcgagggc cactccagct tgtgagcgag gcgacgcagt cgcaggctgc 240
gcttgggtcaa gatc 254

<210> 35
<211> 408
10 <212> ADN
<213> Mycobacterium tuberculosis

<220>
<221> característica_misclánea
15 <222> (265) . . (265)
<223> Desconocido

<400> 35
cggcacgagg atcctgaccg aagcggccgc cgccaaggcg aagtcgctgt tggaccagga 60
gggacgggac gatctggcgc tgcggatcgc ggttcagccg ggggggtgcg ctggattgcg 120
ctataacctt ttcttcgacg accggacgct ggatggtgac caaacgcgg agttcgggtg 180
tgtcaggttg atcgtggacc ggatgagcgc gccgatgtg gaaggcgcgt cgatcgattt 240
cgtcgacact attgagaagc aaggnttcac catcgacaat cccaacgcca ccggctcctg 300
cgcgtgcggg gattcgttca actgataaaa cgctagtacg accccgcggt gcgcaacacg 360
tacgagcaca ccaagacctg accgcgctgg aaaagcaact gagcgatg 408

<210> 36
20 <211> 181
<212> ADN
<213> Mycobacterium tuberculosis

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (125) . . (125)
 <223> Desconocido

5 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (143) . . (143)
 <223> Desconocido

<400> 36

gcggtgtcgg cggatccggc ggggtggtga acggcaacgg cggggccggc ggggccggcg 60
 ggaccggcgc taacggtggt gccggcggca acgcctggtt gttcggggcc ggcgggtccg 120
 gcggngccgg caccaatggt gngtcggcg ggtccggcgg atttgtctac ggcaacggcg 180

10 g 181

<210> 37
 <211> 290
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

15 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (230) . . (230)
 <223> Desconocido

20 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (266) . . (266)
 <223> Desconocido

<400> 37

gcggtgtcgg cggatccggc ggggtggtga acggcaacgg cgggtgtcggc ggccggggcg 60
 gcgacggcgt ctttgccggt gccggcggcc agggcggcct cggtgggcag ggcggcaatg 120
 gcggcggctc caccggcggc aacggcggtc ttggcggcgc gggcggtggc ggaggcaacg 180
 ccccgacgg cggcttcggt ggcaacggcg gtaaggggtg ccagggcggg attggcggcg 240
 gcactcagag cgcgaccggc ctcggnggtg acggcgggtga cggcggtgac 290

25 <210> 38
 <211> 34
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<220>

30 <221> característica_misclánea
 <222> (16) . . (16)
 <223> Desconocido

<400> 38

gatccagtgg catgnggggt gtcagtggaa gcat 34

35 <210> 39
 <211> 155
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<220>

40 <221> característica_misclánea
 <222> (141) . . (141)
 <223> Desconocido

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (142) . . (142)
 <223> n es a, c, g ó t

5 <400> 39

gatcgctgct cgtccccccc ttgccgccga cgccaccggt cccaccgtta ccgaacaagc 60
 tggcgtggtc gccagcacc cggcaccgc cgacgccgga gtcgaacaat ggcaccgtcg 120
 tatccccacc attgccgccg gncccaccgg caccg 155

<210> 40
 <211> 53
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

10 <220>

<221> característica_misclánea
 <222> (38) . . (38)
 <223> Desconocido

15 <400> 40

atggcgttca cggggcgccg gggaccgggc agcccggngg ggccgggggg tgg 53

<210> 41
 <211> 132
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

20 <220>

<221> característica_misclánea
 <222> (98) . . (98)
 <223> Desconocido

25 <400> 41

gatccaccgc ggggtgcagac ggtgcccgcg gcgccacccc gaccagcggc ggcaacggcg 60
 gcaccggcgg caacggcgcg aacgccaccg tcgtcggngg ggccggcggg gccggcggca 120
 agggcggcaa cg 132

<210> 42
 <211> 132
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

30 <220>

<221> característica_misclánea
 <222> (14) . . (14)
 <223> Desconocido

35 <220>

<221> característica_misclánea
 <222> (19) . . (19)
 <223> Desconocido

40 <220>

<221> característica_misclánea
 <222> (41) . . (41)
 <223> Desconocido

45 <220>

<221> característica_misclánea
 <222> (55) . . (55)
 <223> Desconocido

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (63) . . (63)
 <223> Desconocido

5 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (79) . . (79)
 <223> Desconocido

10 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (84) . . (84)
 <223> Desconocido

15 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (124) . . (124)
 <223> Desconocido

<400> 42

gatcggcggc cggnacggnc ggggacggcg gcaagggcgg naacgggggc gccgnagcca	60
ccngccaaga atcctccgng tccnccaatg gcgccaatgg cggacagggc ggcaacggcg	120
gcancggcgg ca	132

20 <210> 43
 <211> 702
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

25 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (325) . . (325)
 <223> Desconocido

30 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (328) . . (328)
 <223> Desconocido

35 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (348) . . (348)
 <223> Desconocido

40 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (353) . . (353)
 <223> Desconocido

45 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (442) . . (442)
 <223> Desconocido

50 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (659) . . (659)
 <223> Desconocido

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (679) . . (679)
 <223> Desconocido

<400> 43

ES 2 378 051 T3

cggcacgagg atcggtagcc cgcggcatcg gcagctgccg attcgcggg tttccccacc 60
 cgaggaaagc cgctaccaga tggcgtgcc gaagtagggc gatccgttcg cgatgccggc 120
 atgaacgggc ggcatacaat tagtgagga acctttcagt ttagcgacga taatggctat 180
 agcactaagg aggatgatcc gatatgacgc agtcgcagac cgtgacggtg gatcagcaag 240
 agatTTTTgaa cagggccaac gaggtggagg ccccgatggc ggaccaccg actgatgtcc 300
 ccatcacacc gtgcgaactc acgngngnta aaaacgccg ccaacagntg gtnttgtccg 360
 ccgacaacat gcgggaatac ctggcggccg gtgccaaaga gcggcagcgt ctggcgacct 420
 cgctgcgcaa cgcggccaag gngtatggcg aggttgatga ggaggctgcg accgcgctgg 480
 acaacgacgg cgaaggaact gtgcaggcag aatcggccgg ggccgtcgga ggggacagtt 540
 cggccgaact aaccgatacg ccgaggggtg ccacggccgg tgaacccaac ttcattgatc 600
 tcaaagaagc ggcaaggaag ctcgaaacgg gcgaccaagg cgcactgctc gcgcactgng 660
 gggatgggtg gaacacttnc accctgacgc tgcaaggcga cg 702

<210> 44
 <211> 298
 <212> ADN
 5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 44
 gaagccgcag cgctgtcggg cgacgtggcg gtcaaagcgg catcgtctcg tggcgggtga 60
 ggcggcgggg tgccgtcggc gccgttggga tccgcgatcg ggggcgccga atcgggtcgg 120
 cccgctggcg ctggtgacat tgccggctta ggccagggaa gggccggcgg cggcgcccg 180
 ctgggcggcg gtggcatggg aatgccgatg ggtgccgcgc atcagggaca agggggcgcc 240
 aagtccaagg gttctcagca ggaagacgag gcgctctaca ccgaggatcc tcgtgccg 298

<210> 45
 <211> 1058
 10 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis
 <400> 45

ES 2 378 051 T3

cggcacgagg atcgaatcgc gtcgccggga gcacagcgtc gactgcacc agtggaggag 60
 ccatgaccta ctcgccgggt aaccccgat acccgcaagc gcagcccga ggctcctacg 120
 gaggcgtcac accctcgttc gccacgccg atgagggtgc gagcaagcta ccgatgtacc 180
 tgaacatcgc ggtggcagtg ctcggtctgg ctgctactt cgccagcttc ggcccaatgt 240
 tcaccctcag taccgaactc ggggggggtg atggcgagc gtccggtgac actgggctgc 300
 cggtcgggggt ggctctgctg gctgcgctgc ttgccgggt ggttctggtg cctaaggcca 360
 agagccatgt gacggtagtt gcggtgctcg gggactcgg cgtatttctg atggtctcgg 420
 cgacgtttaa caagcccagc gcctattcga ccggttggc attgtgggtt gtgttgctt 480
 tcacgtgtt ccaggcgggt gcggcagtc tggcgtctt ggtggagacc ggcgctatca 540
 ccgcccggc gccgcggccc aagttcgacc cgtatggaca gtacggcgg tacgggcagt 600
 acgggcagta cggggtgcag ccgggtgggt actacggtca gcagggtgt cagcaggccg 660
 cgggactgca gtcgccggc ccgcagcagc ctccgcagc tcccggatat gggtcgcagt 720
 acggcggcta ttcgtccagt ccgagccaat cgggcagtgg atactgtct cagccccgg 780
 cccagccgcc ggcgcagtc gggtcgcaac aatcgcacca gggccatcc acgccaccta 840
 ccggctttcc gagcttcagc ccaccaccac cggtcagtgc cgggacgggg tcgcaggctg 900
 gttcggctcc agtcaactat tcaaaccaca gcggggcgga gcagtcgctc tccccgggg 960
 gggcggcgg ctaaccggc gttcccgcgt ccggtcgcgc gtgtgcgca agagtgaaca 1020
 ggggtgtcagc aagcgcggac gatcctcgtg ccgaattc 1058

5 <210> 46
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 46
 cggcacgaga gaccgatgcc gctaccctcg cgcaggaggc aggtaatttc gagcggatct 60
 ccggcgacct gaaaaccag atcgaccagg tggagtcgac ggcaggttcg ttgcagggcc 120
 agtggcgcgg cgcggcgggg acggccgcc aggcgcgggt ggtgcgcttc caagaagcag 180
 ccaataagca gaagcaggaa ctcgacgaga tctcgacgaa tattcgtcag gccggcgtcc 240
 aatactcag ggcgacgag gagcagcagc aggcgctgtc ctcgcaaag ggcttctgac 300
 ccgctaatac gaaaagaac ggagcaa 327

10 <210> 47
 <211> 170
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

15 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (93) . . (93)
 <223> Desconocido

20 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (160) . . (160)
 <223> Desconocido

<400> 47

ES 2 378 051 T3

cggtcgcgat gatggcgttg tcgaacgtga ccgattctgt accgccgtcg ttgagatcaa 60
 ccaacaacgt gttggcgtcg gcaaattgtc cgnacccgtg gatctcggtg atcttgttct 120
 tcttcatcag gaagtgcaca ccggccaccc tgccctcggn tacctttcgg 170

 <210> 48
 <211> 127
 <212> ADN
 5 <213> Mycobacterium tuberculosis

 <400> 48
 gatccggcgg cacggggggg gccggcggca gcaccgctgg cgctggcggc aacggcgggg 60
 ccgggggttg cggcgggaacc ggtgggttgc tcttcggcaa cggcggtgcc ggcgggcacg 120
 gggccgt 127

 <210> 49
 <211> 81
 10 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

 <400> 49
 cggcggcaag ggcggcaccg ccggcaacgg gagcggcgcg gccggcggca acggcggcaa 60
 cggcggctcc ggcctcaacg g 81

 <210> 50
 <211> 149
 <212> ADN
 15 <213> Mycobacterium tuberculosis

 <220>
 <221> característica_misclánea
 20 <222> (77) . . (77)
 <223> Desconocido

 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (113) . . (113)
 25 <223> Desconocido

 <400> 50
 gatcagggtt ggccggctcc ggccagaagg gcggtaacgg aggagctgcc ggattgtttg 60
 gcaacggcgg ggccgnggt gccggcgcgt ccaaccaagc cggtaacggc gngccggcg 120
 gaaacggtgg tgccggtgg ctgatctgg 149

 <210> 51
 <211> 355
 <212> ADN
 30 <213> Mycobacterium tuberculosis

 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (67) . . (67)
 35 <223> Desconocido

 <400> 51

ES 2 378 051 T3

cggcacgaga tcacacctac cgagtgatcg agatcgtcgg gacctcgccc gacggtgtcg 60
 acgcggnaat ccagggcggg ctggcccggg ctgctgcagac catgctgcgcg ctggactggg 120
 tcgaagtaca gtcaattcga ggccacctgg tcgacggagc ggctcgcgcac ttccagggtga 180
 ctatgaaagt cggcttccgc ctggaggatt cctgaacctt caagcgcggc cgataactga 240
 ggtgcatcat taagcgactt ttccagaaca tcctgacgcg ctcgaaacgc ggttcagccg 300
 acggtggctc cgccgaggcg ctgcctccaa aatccctgcg acaattcgtc ggcgg 355

<210> 52
 <211> 999
 <212> ADN
 5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 52
 atgcatcacc atcaccatca catgcatcag gtggacccca acttgacacg tcgcaagggg 60
 cgattggcgg cactggctat cgcggcgatg gccagcgcca gcctggtgac cgttgcgggtg 120
 cccgcgaccg ccaacgccga tccggagcca gcgcccccg taccacaac ggccgcctcg 180
 ccgctgcga ccgctgcagc gccaccgca ccggcgacac ctggtgcccc cccaccaccg 240
 gccgcccga acacgccga tgcccagccg ggcgatccca acgcagcacc tccgcccggc 300
 gaccggaacg caccgcccgc acctgtcatt gcccacaacg caccacaacc tgtccggatc 360
 gacaaccggg ttggaggatt cagcttcgcg ctgcctgctg gctgggtgga gtctgacgcc 420
 gccacttcg actacggttc agcactcctc agcaaaaacca ccggggaccg gccatttccc 480
 ggacagccgc cgccgggtgg caatgacacc cgtatcgtgc tcggccggct agacaaaag 540
 ctttacgcca gcccgaagc caccgactcc aaggccgagg cccggttggg ctcggacatg 600
 ggtgagttct atatgcccta cccgggcacc cggatcaacc aggaaccgt ctcgctcgac 660
 gccaacgggg tgtctggaag cgcgtcgtat tacgaagtca agttcagcga tccgagtaag 720
 ccgaacggcc agatctggac gggcgtaatc ggctcgcccg cggcgaacgc accggacgcc 780
 gggccccctc agcgtggtt tgtggtatgg ctgaggaccg ccaacaaccg ggtggacaag 840
 ggctcggcca aggcctggc cgaatcgatc cggcctttgg tcgccccgcc gccggcggcg 900
 gcaccggctc ctgcagagcc cgctccggcg ccggcgccgg ccggggaagt cgctcctacc 960
 ccgacgacac cgacaccgca gcggacctta ccggcctga 999

<210> 53
 <211> 332
 10 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 53
 Met His His His His His His Met His Gln Val Asp Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15
 Arg Arg Lys Gly Arg Leu Ala Ala Leu Ala Ile Ala Ala Met Ala Ser
 20 25 30

ES 2 378 051 T3

Ala Ser Leu Val Thr Val Ala Val Pro Ala Thr Ala Asn Ala Asp Pro
 35 40 45

Glu Pro Ala Pro Pro Val Pro Thr Thr Ala Ala Ser Pro Pro Ser Thr
 50 55 60

Ala Ala Ala Pro Pro Ala Pro Ala Thr Pro Val Ala Pro Pro Pro Pro
 65 70 75 80

Ala Ala Ala Asn Thr Pro Asn Ala Gln Pro Gly Asp Pro Asn Ala Ala
 85 90 95

Pro Pro Pro Ala Asp Pro Asn Ala Pro Pro Pro Pro Val Ile Ala Pro
 100 105 110

Asn Ala Pro Gln Pro Val Arg Ile Asp Asn Pro Val Gly Gly Phe Ser
 115 120 125

Phe Ala Leu Pro Ala Gly Trp Val Glu Ser Asp Ala Ala His Phe Asp
 130 135 140

Tyr Gly Ser Ala Leu Leu Ser Lys Thr Thr Gly Asp Pro Pro Phe Pro
 145 150 155 160

Gly Gln Pro Pro Pro Val Ala Asn Asp Thr Arg Ile Val Leu Gly Arg
 165 170 175

Leu Asp Gln Lys Leu Tyr Ala Ser Ala Glu Ala Thr Asp Ser Lys Ala
 180 185 190

Ala Ala Arg Leu Gly Ser Asp Met Gly Glu Phe Tyr Met Pro Tyr Pro
 195 200 205

Gly Thr Arg Ile Asn Gln Glu Thr Val Ser Leu Asp Ala Asn Gly Val
 210 215 220

Ser Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr Glu Val Lys Phe Ser Asp Pro Ser Lys
 225 230 235 240

Pro Asn Gly Gln Ile Trp Thr Gly Val Ile Gly Ser Pro Ala Ala Asn
 245 250 255

Ala Pro Asp Ala Gly Pro Pro Gln Arg Trp Phe Val Val Trp Leu Gly
 260 265 270

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

Ser Ile Arg Pro Leu Val Ala Pro Pro Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
 290 295 300

Ala Glu Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Gly Glu Val Ala Pro Thr
 305 310 315 320

Pro Thr Thr Pro Thr Pro Gln Arg Thr Leu Pro Ala
 325 330

<210> 54

<211> 20

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

5

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (11) . . (11)
 <223> Desconocido

5 <400> 54

Asp Pro Val Asp Ala Val Ile Asn Thr Thr Xaa Asn Tyr Gly Gln Val
 1 5 10 15
 Val Ala Ala Leu
 20

<210> 55
 <211> 15
 <212> PRT

10 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 55

Ala Val Glu Ser Gly Met Leu Ala Leu Gly Thr Pro Ala Pro Ser
 1 5 10 15

<210> 56
 <211> 19
 <212> PRT

15 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 56

Ala Ala Met Lys Pro Arg Thr Gly Asp Gly Pro Leu Glu Ala Ala Lys
 1 5 10 15

Glu Gly Arg

<210> 57
 <211> 15
 <212> PRT

20 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 57

Tyr Tyr Trp Cys Pro Gly Gln Pro Phe Asp Pro Ala Trp Gly Pro
 1 5 10 15

25 <210> 58
 <211> 14
 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (12) . . (12)
 <223> Desconocido

30 <400> 58

Asp Ile Gly Ser Glu Ser Thr Glu Asp Gln Gln Xaa Ala Val
 1 5 10

35 <210> 59
 <211> 13
 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<220>
 <221> característica_misclánea

40

<222> (8) . . (8)
 <223> Desconocido

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (10) . . (10)
 <223> Desconocido

5

<400> 59

Ala Glu Glu Ser Ile Ser Thr Xaa Glu Xaa Ile Val Pro
 1 5 10

<210> 60
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

10

<400> 60

Asp Pro Glu Pro Ala Pro Pro Val Pro Thr Ala Ala Ala Ala Pro Pro
 1 5 10 15

Ala

<210> 61
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

15

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (6) . . (6)
 <223> Desconocido

20

<400> 61

Ala Pro Lys Thr Tyr Xaa Glu Glu Leu Lys Gly Thr Asp Thr Gly
 1 5 10 15

<210> 62
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

25

<400> 62

Asp Pro Ala Ser Ala Pro Asp Val Pro Thr Ala Ala Gln Gln Thr Ser
 1 5 10 15

Leu Leu Asn Asn Leu Ala Asp Pro Asp Val Ser Phe Ala Asp
 20 25 30

30

<210> 63
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 63

35

Gly Cys Gly Asp Arg Ser Gly Gly Asn Leu Asp Gln Ile Arg Leu Arg
 1 5 10 15

Arg Asp Arg Ser Gly Gly Asn Leu
 20

ES 2 378 051 T3

<210> 64
 <211> 187
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

5 <220>
 <221> característica_miscelánea
 <222> (187) . . (187)
 <223> Desconocido

<400> 64

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

<210> 65
 <211> 148
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

15 <400> 65

ES 2 378 051 T3

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

<210> 66

<211> 230

<212> PRT

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<220>

<221> característica_miscelánea

<222> (181) . . (181)

<223> Desconocido

10 <400> 66

ES 2 378 051 T3

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

<210> 67

<211> 132

<212> PRT

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 67

ES 2 378 051 T3

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

<210> 68

<211> 100

<212> PRT

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<220>

<221> característica_misclánea

<222> (64) . . (64)

<223> Desconocido

10 <220>

<221> característica_misclánea

<222> (75) . . (75)

<223> Desconocido

15 <220>

<221> característica_misclánea

<222> (79) . . (79)

<223> Desconocido

20 <220>

<221> característica_misclánea

<222> (85) . . (85)

<223> Desconocido

25 <220>

<221> característica_misclánea

<222> (88) . . (89)

<223> Desconocido

<400> 68

ES 2 378 051 T3

Val Pro Leu Arg Ser Pro Ser Met Ser Pro Ser Lys Cys Leu Ala Ala
 1 5 10 15

Ala Gln Arg Asn Pro Val Ile Arg Arg Arg Arg Leu Ser Asn Pro Pro
 20 25 30

Pro Arg Lys Tyr Arg Ser Met Pro Ser Pro Ala Thr Ala Ser Ala Gly
 35 40 45

Met Ala Arg Val Arg Arg Arg Ala Ile Trp Arg Gly Pro Ala Thr Xaa
 50 55 60

Ser Ala Gly Met Ala Arg Val Arg Arg Trp Xaa Val Met Pro Xaa Val
 65 70 75 80

Ile Gln Ser Thr Xaa Ile Arg Xaa Xaa Gly Pro Phe Asp Asn Arg Gly
 85 90 95

Ser Glu Arg Lys
 100

<210> 69

<211> 163

<212> PRT

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<220>

<221> característica_miscelánea

<222> (39) . . (39)

<223> Desconocido

10 <220>

<221> característica_miscelánea

<222> (41) . . (41)

<223> Desconocido

<220>

15 <221> característica_miscelánea

<222> (45) . . (45)

<223> Desconocido

<220>

20 <221> característica_miscelánea

<222> (147) . . (147)

<223> Desconocido

<400> 69

Met Thr Asp Asp Ile Leu Leu Ile Asp Thr Asp Glu Arg Val Arg Thr
 1 5 10 15

ES 2 378 051 T3

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

Asp Arg Arg

<210> 70

<211> 344

<212> PRT

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 70

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

ES 2 378 051 T3

Gln Thr Asp Thr Ala Ala Ala Ile Leu Ala Gly Thr Ala Pro Ala Ala
 100 105 110

Gly Asp Pro Asn Ala Pro Tyr Val Ala Trp Ala Ala Gly Thr Gly Thr
 115 120 125

Pro Ala Gly Pro Pro Ala Pro Phe Gly Pro Asp Val Ala Ala Glu Tyr
 130 135 140

Leu Gly Thr Ala Val Gln Phe His Phe Ile Ala Arg Leu Val Leu Val
 145 150 155 160

Leu Leu Asp Glu Thr Phe Leu Pro Gly Gly Pro Arg Ala Gln Gln Leu
 165 170 175

Met Arg Arg Ala Gly Gly Leu Val Phe Ala Arg Lys Val Arg Ala Glu
 180 185 190

His Arg Pro Gly Arg Ser Thr Arg Arg Leu Glu Pro Arg Thr Leu Pro
 195 200 205

Asp Asp Leu Ala Trp Ala Thr Pro Ser Glu Pro Ile Ala Thr Ala Phe
 210 215 220

Ala Ala Leu Ser His His Leu Asp Thr Ala Pro His Leu Pro Pro Pro
 225 230 235 240

Thr Arg Gln Val Val Arg Arg Val Val Gly Ser Trp His Gly Glu Pro
 245 250 255

Met Pro Met Ser Ser Arg Trp Thr Asn Glu His Thr Ala Glu Leu Pro
 260 265 270

Ala Asp Leu His Ala Pro Thr Arg Leu Ala Leu Leu Thr Gly Leu Ala
 275 280 285

Pro His Gln Val Thr Asp Asp Asp Val Ala Ala Ala Arg Ser Leu Leu
 290 295 300

Asp Thr Asp Ala Ala Leu Val Gly Ala Leu Ala Trp Ala Ala Phe Thr
 305 310 315 320

Ala Ala Arg Arg Ile Gly Thr Trp Ile Gly Ala Ala Ala Glu Gly Gln
 325 330 335

Val Ser Arg Gln Asn Pro Thr Gly
 340

<210> 71

<211> 485

<212> PRT

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 71

ES 2 378 051 T3

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

ES 2 378 051 T3

Arg Ala Val Glu Arg Asn Gly Leu His Arg Leu Val Asn Pro Arg Thr
 275 280 285

Gly Lys Ile Val Ala Arg Met Pro Ala Ala Glu Leu Phe Asp Ala Ile
 290 295 300

Cys Lys Ala Ala His Ala Gly Gly Asp Pro Gly Leu Val Phe Leu Asp
 305 310 315 320

Thr Ile Asn Arg Ala Asn Pro Val Pro Gly Arg Gly Arg Ile Glu Ala
 325 330 335

Thr Asn Pro Cys Gly Glu Val Pro Leu Leu Pro Tyr Glu Ser Cys Asn
 340 345 350

Leu Gly Ser Ile Asn Leu Ala Arg Met Leu Ala Asp Gly Arg Val Asp
 355 360 365

Trp Asp Arg Leu Glu Glu Val Ala Gly Val Ala Val Arg Phe Leu Asp
 370 375 380

Asp Val Ile Asp Val Ser Arg Tyr Pro Phe Pro Glu Leu Gly Glu Ala
 385 390 395 400

Ala Arg Ala Thr Arg Lys Ile Gly Leu Gly Val Met Gly Leu Ala Glu
 405 410 415

Leu Leu Ala Ala Leu Gly Ile Pro Tyr Asp Ser Glu Glu Ala Val Arg
 420 425 430

Leu Ala Thr Arg Leu Met Arg Arg Ile Gln Gln Ala Ala His Thr Ala
 435 440 445

Ser Arg Arg Leu Ala Glu Glu Arg Gly Ala Phe Pro Ala Phe Thr Asp
 450 455 460

Ser Arg Phe Ala Arg Ser Gly Pro Arg Arg Asn Ala Gln Val Thr Ser
 465 470 475 480

Val Ala Pro Thr Gly
 485

<210> 72
 <211> 267
 <212> PRT

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 72

Gly Val Ile Val Leu Asp Leu Glu Pro Arg Gly Pro Leu Pro Thr Glu
 1 5 10 15

ES 2 378 051 T3

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

<210> 73

<211> 97

<212> PRT

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 73

ES 2 378 051 T3

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

<210> 74

<211> 364

<212> PRT

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 74

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

ES 2 378 051 T3

Ile Thr Tyr Asn Ile Lys Gly Val Ser Thr Leu Asn Leu Asp Gly Pro
 130 135 140

Thr Thr Ala Lys Ile Phe Asn Gly Thr Ile Thr Val Trp Asn Asp Pro
 145 150 155

Gln Ile Gln Ala Leu Asn Ser Gly Thr Asp Leu Pro Pro Thr Pro Ile
 165 170 175

Ser Val Ile Phe Arg Ser Asp Lys Ser Gly Thr Ser Asp Asn Phe Gln
 180 185 190

Lys Tyr Leu Asp Gly Val Ser Asn Gly Ala Trp Gly Lys Gly Ala Ser
 195 200 205

Glu Thr Phe Ser Gly Gly Val Gly Val Gly Ala Ser Gly Asn Asn Gly
 210 215 220

Thr Ser Ala Leu Leu Gln Thr Thr Asp Gly Ser Ile Thr Tyr Asn Glu
 225 230 235 240

Trp Ser Phe Ala Val Gly Lys Gln Leu Asn Met Ala Gln Ile Ile Thr
 245 250 255

Ser Ala Gly Pro Asp Pro Val Ala Ile Thr Thr Glu Ser Val Gly Lys
 260 265 270

Thr Ile Ala Gly Ala Lys Ile Met Gly Gln Gly Asn Asp Leu Val Leu
 275 280 285

Asp Thr Ser Ser Phe Tyr Arg Pro Thr Gln Pro Gly Ser Tyr Pro Ile
 290 295 300

Val Leu Ala Thr Tyr Glu Ile Val Cys Ser Lys Tyr Pro Asp Ala Thr
 305 310 315 320

Thr Gly Thr Ala Val Arg Ala Phe Met Gln Ala Ala Ile Gly Pro Gly
 325 330 335

Gln Glu Gly Leu Asp Gln Tyr Gly Ser Ile Pro Leu Pro Lys Ser Phe
 340 345 350

Gln Ala Lys Leu Ala Ala Ala Val Asn Ala Ile Ser
 355 360

<210> 75

<211> 309

<212> PRT

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 75

Gln Ala Ala Ala Gly Arg Ala Val Arg Arg Thr Gly His Ala Glu Asp
 1 5 10 15

ES 2 378 051 T3

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

<210> 76
 <211> 580
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis
 <400> 76

5

ES 2 378 051 T3

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

ES 2 378 051 T3

Val Arg Gln Arg Pro Arg Ala Gly Met Leu Ala Ile Gly Ala Val Thr
 210 215 220
 Ile Ala Val Val Ser Ala Gly Ile Gly Gly Ala Ala Ala Ser Leu Val
 225 230 235 240
 Gly Phe Asn Arg Ala Pro Ala Gly Pro Ser Gly Gly Pro Val Ala Ala
 245 250 255
 Ser Ala Ala Pro Ser Ile Pro Ala Ala Asn Met Pro Pro Gly Ser Val
 260 265 270
 Glu Gln Val Ala Ala Lys Val Val Pro Ser Val Val Met Leu Glu Thr
 275 280 285
 Asp Leu Gly Arg Gln Ser Glu Glu Gly Ser Gly Ile Ile Leu Ser Ala
 290 295 300
 Glu Gly Leu Ile Leu Thr Asn Asn His Val Ile Ala Ala Ala Ala Lys
 305 310 315 320
 Pro Pro Leu Gly Ser Pro Pro Pro Lys Thr Thr Val Thr Phe Ser Asp
 325 330 335
 Gly Arg Thr Ala Pro Phe Thr Val Val Gly Ala Asp Pro Thr Ser Asp
 340 345 350
 Ile Ala Val Val Arg Val Gln Gly Val Ser Gly Leu Thr Pro Ile Ser
 355 360 365
 Leu Gly Ser Ser Ser Asp Leu Arg Val Gly Gln Pro Val Leu Ala Ile
 370 375 380
 Gly Ser Pro Leu Gly Leu Glu Gly Thr Val Thr Thr Gly Ile Val Ser
 385 390 395 400
 Ala Leu Asn Arg Pro Val Ser Thr Thr Gly Glu Ala Gly Asn Gln Asn
 405 410 415
 Thr Val Leu Asp Ala Ile Gln Thr Asp Ala Ala Ile Asn Pro Gly Asn
 420 425 430
 Ser Gly Gly Ala Leu Val Asn Met Asn Ala Gln Leu Val Gly Val Asn
 435 440 445
 Ser Ala Ile Ala Thr Leu Gly Ala Asp Ser Ala Asp Ala Gln Ser Gly
 450 455 460
 Ser Ile Gly Leu Gly Phe Ala Ile Pro Val Asp Gln Ala Lys Arg Ile
 465 470 475 480
 Ala Asp Glu Leu Ile Ser Thr Gly Lys Ala Ser His Ala Ser Leu Gly
 485 490 495

ES 2 378 051 T3

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

Val Val Ala Gly Gly Ala Ala Ala Asn Ala Gly Val Pro Lys Gly Val
515 520 525

Val Val Thr Lys Val Asp Asp Arg Pro Ile Asn Ser Ala Asp Ala Leu
530 535 540

Val Ala Ala Val Arg Ser Lys Ala Pro Gly Ala Thr Val Ala Leu Thr
545 550 555 560

Phe Gln Asp Pro Ser Gly Gly Ser Arg Thr Val Gln Val Thr Leu Gly
565 570 575

Lys Ala Glu Gln
580

<210> 77

<211> 233

<212> PRT

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 77

Met Asn Asp Gly Lys Arg Ala Val Thr Ser Ala Val Leu Val Val Leu
1 5 10 15

Gly Ala Cys Leu Ala Leu Trp Leu Ser Gly Cys Ser Ser Pro Lys Pro
20 25 30

Asp Ala Glu Glu Gln Gly Val Pro Val Ser Pro Thr Ala Ser Asp Pro
35 40 45

Ala Leu Leu Ala Glu Ile Arg Gln Ser Leu Asp Ala Thr Lys Gly Leu
50 55 60

Thr Ser Val His Val Ala Val Arg Thr Thr Gly Lys Val Asp Ser Leu
65 70 75 80

Leu Gly Ile Thr Ser Ala Asp Val Asp Val Arg Ala Asn Pro Leu Ala
85 90 95

Ala Lys Gly Val Cys Thr Tyr Asn Asp Glu Gln Gly Val Pro Phe Arg
100 105 110

Val Gln Gly Asp Asn Ile Ser Val Lys Leu Phe Asp Asp Trp Ser Asn
115 120 125

Leu Gly Ser Ile Ser Glu Leu Ser Thr Ser Arg Val Leu Asp Pro Ala
130 135 140

ES 2 378 051 T3

Ala Gly Val Thr Gln Leu Leu Ser Gly Val Thr Asn Leu Gln Ala Gln
145 150 155 160

Gly Thr Glu Val Ile Asp Gly Ile Ser Thr Thr Lys Ile Thr Gly Thr
165 170 175

Ile Pro Ala Ser Ser Val Lys Met Leu Asp Pro Gly Ala Lys Ser Ala
180 185 190

Arg Pro Ala Thr Val Trp Ile Ala Gln Asp Gly Ser His His Leu Val
195 200 205

Arg Ala Ser Ile Asp Leu Gly Ser Gly Ser Ile Gln Leu Thr Gln Ser
210 215 220

Lys Trp Asn Glu Pro Val Asn Val Asp
225 230

<210> 78
<211> 66
<212> PRT

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 78

Val Ile Asp Ile Ile Gly Thr Ser Pro Thr Ser Trp Glu Gln Ala Ala
1 5 10 15

Ala Glu Ala Val Gln Arg Ala Arg Asp Ser Val Asp Asp Ile Arg Val
20 25 30

Ala Arg Val Ile Glu Gln Asp Met Ala Val Asp Ser Ala Gly Lys Ile
35 40 45

Thr Tyr Arg Ile Lys Leu Glu Val Ser Phe Lys Met Arg Pro Ala Gln
50 55 60

Pro Arg
65

<210> 79
<211> 69
<212> PRT

10 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 79

Val Pro Pro Ala Pro Pro Leu Pro Pro Leu Pro Pro Ser Pro Ile Ser
1 5 10 15

Cys Ala Ser Pro Pro Ser Pro Pro Leu Pro Pro Ala Pro Pro Val Ala
20 25 30

Pro Gly Pro Pro Met Pro Pro Leu Asp Pro Trp Pro Pro Ala Pro Pro
35 40 45

Leu Pro Tyr Ser Thr Pro Pro Gly Ala Pro Leu Pro Pro Ser Pro Pro
50 55 60

Ser Pro Pro Leu Pro
65

15 <210> 80

ES 2 378 051 T3

<211> 355
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 80

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

5

ES 2 378 051 T3

Gly Gly Pro Val Val Asn Gly Leu Gly Gln Val Val Gly Met Asn Thr
 210 215 220

Ala Ala Ser Asp Asn Phe Gln Leu Ser Gln Gly Gly Gln Gly Phe Ala
 225 230 235 240

Ile Pro Ile Gly Gln Ala Met Ala Ile Ala Gly Gln Ile Arg Ser Gly
 245 250 255

Gly Gly Ser Pro Thr Val His Ile Gly Pro Thr Ala Phe Leu Gly Leu
 260 265 270

Gly Val Val Asp Asn Asn Gly Asn Gly Ala Arg Val Gln Arg Val Val
 275 280 285

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

Thr Ala Val Asp Gly Ala Pro Ile Asn Ser Ala Thr Ala Met Ala Asp
 305 310 315 320

Ala Leu Asn Gly His His Pro Gly Asp Val Ile Ser Val Asn Trp Gln
 325 330 335

Thr Lys Ser Gly Gly Thr Arg Thr Gly Asn Val Thr Leu Ala Glu Gly
 340 345 350

Pro Pro Ala
 355

- <210> 81
- <211> 205
- <212> PRT
- 5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 81

Ser Pro Lys Pro Asp Ala Glu Glu Gln Gly Val Pro Val Ser Pro Thr
 1 5 10 15

Ala Ser Asp Pro Ala Leu Leu Ala Glu Ile Arg Gln Ser Leu Asp Ala
 20 25 30

Thr Lys Gly Leu Thr Ser Val His Val Ala Val Arg Thr Thr Gly Lys
 35 40 45

Val Asp Ser Leu Leu Gly Ile Thr Ser Ala Asp Val Asp Val Arg Ala
 50 55 60

Asn Pro Leu Ala Ala Lys Gly Val Cys Thr Tyr Asn Asp Glu Gln Gly
 65 70 75 80

Val Pro Phe Arg Val Gln Gly Asp Asn Ile Ser Val Lys Leu Phe Asp
 85 90 95

ES 2 378 051 T3

Asp Trp Ser Asn Leu Gly Ser Ile Ser Glu Leu Ser Thr Ser Arg Val
 100 105 110

Leu Asp Pro Ala Ala Gly Val Thr Gln Leu Leu Ser Gly Val Thr Asn
 115 120 125

Leu Gln Ala Gln Gly Thr Glu Val Ile Asp Gly Ile Ser Thr Thr Lys
 130 135 140

Ile Thr Gly Thr Ile Pro Ala Ser Ser Val Lys Met Leu Asp Pro Gly
 145 150 155 160

Ala Lys Ser Ala Arg Pro Ala Thr Val Trp Ile Ala Gln Asp Gly Ser
 165 170 175

His His Leu Val Arg Ala Ser Ile Asp Leu Gly Ser Gly Ser Ile Gln
 180 185 190

Leu Thr Gln Ser Lys Trp Asn Glu Pro Val Asn Val Asp
 195 200 205

<210> 82

<211> 286

<212> PRT

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<220>

<221> característica_misclánea

<222> (63) . . (63)

<223> Desconocido

10 <220>

<221> característica_misclánea

<222> (121) . . (121)

<223> Desconocido

15 <220>

<221> característica_misclánea

<222> (285) . . (285)

<223> Desconocido

<400> 82

Gly Asp Ser Phe Trp Ala Ala Ala Asp Gln Met Ala Arg Gly Phe Val
 1 5 10 15

Leu Gly Ala Thr Ala Gly Arg Thr Thr Leu Thr Gly Glu Gly Leu Gln
 20 25 30

His Ala Asp Gly His Ser Leu Leu Leu Asp Ala Thr Asn Pro Ala Val
 35 40 45

Val Ala Tyr Asp Pro Ala Phe Ala Tyr Glu Ile Gly Tyr Ile Xaa Glu
 50 55 60

ES 2 378 051 T3

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

<210> 83

<211> 173

<212> PRT

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 83

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

ES 2 378 051 T3

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

<210> 84
 <211> 107
 <212> PRT

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<220>
 <221> característica_miscelánea
 <222> (60) . . (60)
 <223> Desconocido

10 <220>
 <221> característica_miscelánea
 <222> (64) . . (64)
 <223> Desconocido

15 <220>
 <221> característica_miscelánea
 <222> (73) . . (73)
 <223> Desconocido

20 <220>
 <221> característica_miscelánea
 <222> (77) . . (77)
 <223> Desconocido

25 <220>
 <221> característica_miscelánea
 <222> (79) . . (79)
 <223> Desconocido

<220>
 <221> característica_miscelánea
 <222> (86) . . (86)
 <223> Desconocido

30 <220>
 <221> característica_miscelánea

<222> (99) . . (99)
 <223> Desconocido

5 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (102) . . (103)
 <223> Desconocido

10 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (106) . . (106)
 <223> Desconocido

<400> 84

```

Arg Ala Asp Glu Arg Lys Asn Thr Thr Met Lys Met Val Lys Ser Ile
 1          5          10          15

Ala Ala Gly Leu Thr Ala Ala Ala Ala Ile Gly Ala Ala Ala Ala Gly
          20          25          30

Val Thr Ser Ile Met Ala Gly Gly Pro Val Val Tyr Gln Met Gln Pro
          35          40          45

Val Val Phe Gly Ala Pro Leu Pro Leu Asp Pro Xaa Ser Ala Pro Xaa
 50          55          60

Val Pro Thr Ala Ala Gln Trp Thr Xaa Leu Leu Asn Xaa Leu Xaa Asp
 65          70          75          80

Pro Asn Val Ser Phe Xaa Asn Lys Gly Ser Leu Val Glu Gly Gly Ile
          85          90          95

Gly Gly Xaa Glu Gly Xaa Xaa Arg Arg Xaa Gln
          100          105
    
```

15 <210> 85
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

20 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (12) . . (12)
 <223> Desconocido

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (45) . . (45)
 <223> Desconocido

25 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (54) . . (54)
 <223> Desconocido

<400> 85

ES 2 378 051 T3

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

<210> 86

<211> 117

<212> PRT

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<220>

<221> característica_misclánea

<222> (99) . . (100)

<223> Desconocido

10

<220>

<221> característica_misclánea

<222> (104) . . (104)

<223> Desconocido

15

<220>

<221> característica_misclánea

<222> (108) . . (108)

<223> Desconocido

20

<220>

<221> característica_misclánea

<222> (112) . . (112)

<223> Desconocido

25

<220>

<221> característica_misclánea

<222> (116) . . (116)

<223> Desconocido

<400> 86

ES 2 378 051 T3

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

<210> 87
 <211> 103
 <212> PRT
 5 <213> Mycobacterium tuberculosis
 <400> 87

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

<210> 88
 <211> 88
 10 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis
 <400> 88

ES 2 378 051 T3

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

<210> 89

<211> 95

<212> PRT

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 89

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

<210> 90

<211> 166

<212> PRT

10 <213> Mycobacterium tuberculosis

<220>

<221> característica_misclánea

<222> (41) . . (42)

15 <223> Desconocido

<220>

<221> característica_misclánea

<222> (49) . . (49)

<223> Desconocido

20 <220>

<221> característica_misclánea

<222> (80) . . (80)

<223> Desconocido

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (152) . . (152)
 <223> Desconocido

5 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (159) . . (159)
 <223> Desconocido

<400> 90

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

10

<210> 91
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

15

<400> 91
 Arg Ala Glu Arg Met
 1 5

<210> 92
 <211> 263
 <212> PRT

20

<213> Mycobacterium tuberculosis
 <220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (254) . . (254)

ES 2 378 051 T3

<223> Desconocido

<400> 92

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

- 5 <210> 93
- <211> 303
- <212> PRT
- <213> Mycobacterium tuberculosis
- <400> 93

ES 2 378 051 T3

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

<210> 94
<211> 168
<212> PRT

ES 2 378 051 T3

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 94

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

- 5 <210> 95
- <211> 332
- <212> PRT
- <213> Mycobacterium tuberculosis
- <400> 95

ES 2 378 051 T3

Met His His His His His His Met His Gln Val Asp Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Arg Arg Lys Gly Arg Leu Ala Ala Leu Ala Ile Ala Ala Met Ala Ser
 20 25 30

Ala Ser Leu Val Thr Val Ala Val Pro Ala Thr Ala Asn Ala Asp Pro
 35 40 45

Glu Pro Ala Pro Pro Val Pro Thr Thr Ala Ala Ser Pro Pro Ser Thr
 50 55 60

Ala Ala Ala Pro Pro Ala Pro Ala Thr Pro Val Ala Pro Pro Pro Pro
 65 70 75 80

Ala Ala Ala Asn Thr Pro Asn Ala Gln Pro Gly Asp Pro Asn Ala Ala
 85 90 95

Pro Pro Pro Ala Asp Pro Asn Ala Pro Pro Pro Val Ile Ala Pro
 100 105 110

Asn Ala Pro Gln Pro Val Arg Ile Asp Asn Pro Val Gly Gly Phe Ser
 115 120 125

Phe Ala Leu Pro Ala Gly Trp Val Glu Ser Asp Ala Ala His Phe Asp
 130 135 140

Tyr Gly Ser Ala Leu Leu Ser Lys Thr Thr Gly Asp Pro Pro Phe Pro
 145 150 155 160

Gly Gln Pro Pro Pro Val Ala Asn Asp Thr Arg Ile Val Leu Gly Arg
 165 170 175

ES 2 378 051 T3

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

<210> 96
 <211> 500
 <212> ADN
 5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 96
 cggtggcaatg tcgttgaccg tcggggcccg ggtcgctcc gcagatcccg tggacgcggt 60
 cattaacacc acctgcaatt acgggcaggt agtagctgcg ctcaacgcga cggatccggg 120
 ggctgccgca cagttcaacg cctcaccggt ggcgcagtcc tatttgcgca atttctcgc 180
 cgcaccgcca cctcagcgcg ctgccatggc cgcgcaattg caagctgtgc cgggggcggc 240
 acagtacatc ggcttgtcg agtcggttgc cggctcctgc aacaactatt aagcccatgc 300
 gggccccatc ccgcgaccg gcatcgtcgc cggggctagg ccagattgcc ccgctcctca 360
 acggggccgca tcccgcgacc cggcatcgtc gccggggcta ggccagattg ccccgtcct 420
 caacgggccc catctcgtgc cgaattcctg cagcccgggg gatccactag ttctagagcg 480
 gccgccaccg cggtaggagct 500

<210> 97
 <211> 96
 10 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis
 <400> 97

Val Ala Met Ser Leu Thr Val Gly Ala Gly Val Ala Ser Ala Asp Pro
 1 5 10 15

Val Asp Ala Val Ile Asn Thr Thr Cys Asn Tyr Gly Gln Val Val Ala
 20 25 30

Ala Leu Asn Ala Thr Asp Pro Gly Ala Ala Ala Gln Phe Asn Ala Ser
 35 40 45

Pro Val Ala Gln Ser Tyr Leu Arg Asn Phe Leu Ala Ala Pro Pro Pro
 50 55 60

Gln Arg Ala Ala Met Ala Ala Gln Leu Gln Ala Val Pro Gly Ala Ala
 65 70 75 80

Gln Tyr Ile Gly Leu Val Glu Ser Val Ala Gly Ser Cys Asn Asn Tyr
 85 90 95

<210> 98
 <211> 154
 <212> ADN

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 98

atgacagagc agcagtggaa tttcgcgggt atcgaggccg cggcaagcgc aatccagga 60
 aatgtcacgt ccattcattc cctccttgac gagggggaagc agtccctgac caagctcgca 120
 gcggcctggg gcggtagcgg ttcggaagcg tacc 154

<210> 99
 <211> 51
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

10

<400> 99

Met Thr Glu Gln Gln Trp Asn Phe Ala Gly Ile Glu Ala Ala Ala Ser
 1 5 10 15

Ala Ile Gln Gly Asn Val Thr Ser Ile His Ser Leu Leu Asp Glu Gly
 20 25 30

Lys Gln Ser Leu Thr Lys Leu Ala Ala Ala Trp Gly Gly Ser Gly Ser
 35 40 45

Glu Ala Tyr
 50

<210> 100
 <211> 282
 <212> ADN

15

<213> Mycobacterium tuberculosis

<220>

<221> característica_misclánea

20

<222> (41) . . (41)

<223> Desconocido

<220>

<221> característica_misclánea

	<222> (154) . . (154)	
	<223> Desconocido	
	<220>	
5	<221> característica_misclánea	
	<222> (165) . . (165)	
	<223> Desconocido	
	<220>	
	<221> característica_misclánea	
10	<222> (190) . . (190)	
	<223> Desconocido	
	<220>	
	<221> característica_misclánea	
	<222> (226) . . (226)	
	<223> Desconocido	
15	<220>	
	<221> característica_misclánea	
	<222> (229) . . (229)	
	<223> Desconocido	
	<220>	
20	<221> característica_misclánea	
	<222> (255) . . (255)	
	<223> Desconocido	
	<400> 100	
	cggctcgcgca cttccaggtg actatgaaag tcggcttccg nctggaggat tcctgaacct	60
	tcaagcgcgg ccgataactg aggtgcatca ttaagcgact tttccagaac atcctgacgc	120
	gctcgaaacg cggcacagcc gacggtggct ccgncgaggc gctgnctcca aaatccctga	180
	gacaattcgn cgggggcgcc tacaaggaag tcggtgctga attcgnngng tatctggtcg	240
	acctgtgtgg tctgnagccg gacgaagcgg tgctcgacgt cg	282
25	<210> 101	
	<211> 1565	
	<212> ADN	
	<213> Mycobacterium tuberculosis	
	<400> 101	
	gtatgcggcc actgaagtcg ccaatgcggc ggcggccagc taagccagga acagtcggca	60
	cgagaaacca cgagaaatag ggacacgtaa tgggtgattt cggggcgta ccaccggaga	120
	tcaactccgc gaggatgtac gccggcccgg gttcggcctc gctggtggcc gcggctcaga	180
	tgtgggacag cgtggcgagt gacctgtttt cggcccgctc ggcgtttcag tcggtgtct	240
	ggggtctgac ggtggggctc tggataggtt cgctcggcggg tctgatggtg gcggcggcct	300
	cgccgtatgt ggcgtggatg agcgtcaccg cggggcaggc cgagctgacc gccgccagg	360
	tccgggttgc tgcggcggcc tacgagacgg cgtatgggct gacggtgcc ccgccggtga	420
30	tcgccgagaa ccgtgctgaa ctgatgattc tgatagcgac caacctcttg gggcaaaaca	480

ES 2 378 051 T3

ccccgccgat cgcggtcaac gaggccgaat acggcgagat gtgggcccaa gacgccgccg 540
 cgatgtttgg ctacgccgcg gcgacggcga cggcgacggc gacgttgctg ccgttcgagg 600
 aggcgccgga gatgaccagc gcggtgggc tcctcgagca ggccgccgcg gtcgaggagg 660
 cctccgacac cgcccgggcg aaccagttga tgaacaatgt gccccaggcg ctgcaacagc 720
 tggcccagcc caccgagggc accacgcctt cttccaagct ggggtgcctg tggaagacgg 780
 tctcgccgca tcggtcgccg atcagcaaca tgggtgcaat ggccaacaac cacatgtcaa 840
 tgaccaactc ggggtgtgca atgaccaaca ccttgagctc gatgttgaag ggctttgctc 900
 cggcggcggc cgcccaggcc gtgcaaacgg cggcgcaaaa cgggggtccg gcgatgagct 960
 cgctgggcag ctcgctgggt tcttcgggtc tgggcgggtg ggtggccgcc aacttgggtc 1020
 gggcggcctc ggtcggttcg ttgtcggtc cgcaggcctg ggcccgggcc aaccaggcag 1080
 tcacccggc ggcgcgggcg ctgccgctga ccagcctgac cagcgccgcg gaaagagggc 1140
 ccgggcagat gctgggcggg ctgccggtgg ggcagatggg cgccagggcc ggtggtggg 1200
 tcagtgggtg gctgcgtggt ccgccgcgac cctatgtgat gccgcattct ccggcggccg 1260
 gctaggagag ggggcgcaga ctgtcgttat ttgaccagtg atcggcggtc tcggtgtttc 1320
 cgcgccggc tatgacaaca gtcaatgtgc atgacaagtt acaggtatta ggtccaggtt 1380
 caacaaggag acaggcaaca tggcctcacg ttttatgacg gatccgcacg cgatgcggga 1440
 catggcggc cgttttgaag tgcacgcca gacggtggag gacgaggctc gccggatgtg 1500
 ggcgtccgcg caaacattt ccggtgcggg ctggagtggc atggccgagg cgacctcgct 1560
 agaca 1565

<210> 102
 <211> 391
 <212> PRT

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 102

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

ES 2 378 051 T3

Ala Tyr Glu Thr Ala Tyr Gly Leu Thr Val Pro Pro Pro Val Ile Ala
 100 105 110

Glu Asn Arg Ala Glu Leu Met Ile Leu Ile Ala Thr Asn Leu Leu Gly
 115 120 125

Gln Asn Thr Pro Ala Ile Ala Val Asn Glu Ala Glu Tyr Gly Glu Met
 130 135 140

Trp Ala Gln Asp Ala Ala Ala Met Phe Gly Tyr Ala Ala Ala Thr Ala
 145 150 155 160

Thr Ala Thr Ala Thr Leu Leu Pro Phe Glu Glu Ala Pro Glu Met Thr
 165 170 175

Ser Ala Gly Gly Leu Leu Glu Gln Ala Ala Ala Val Glu Glu Ala Ser
 180 185 190

Asp Thr Ala Ala Ala Asn Gln Leu Met Asn Asn Val Pro Gln Ala Leu
 195 200 205

Gln Gln Leu Ala Gln Pro Thr Gln Gly Thr Thr Pro Ser Ser Lys Leu
 210 215 220

Gly Gly Leu Trp Lys Thr Val Ser Pro His Arg Ser Pro Ile Ser Asn
 225 230 235 240

Met Val Ser Met Ala Asn Asn His Met Ser Met Thr Asn Ser Gly Val
 245 250 255

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

Ala Ala Ala Gln Ala Val Gln Thr Ala Ala Gln Asn Gly Val Arg Ala
 275 280 285

Met Ser Ser Leu Gly Ser Ser Leu Gly Ser Ser Gly Leu Gly Gly Gly
 290 295 300

Val Ala Ala Asn Leu Gly Arg Ala Ala Ser Val Gly Ser Leu Ser Val
 305 310 315 320

Pro Gln Ala Trp Ala Ala Ala Asn Gln Ala Val Thr Pro Ala Ala Arg
 325 330 335

Ala Leu Pro Leu Thr Ser Leu Thr Ser Ala Ala Glu Arg Gly Pro Gly
 340 345 350

Gln Met Leu Gly Gly Leu Pro Val Gly Gln Met Gly Ala Arg Ala Gly
 355 360 365

Gly Gly Leu Ser Gly Val Leu Arg Val Pro Pro Arg Pro Tyr Val Met
 370 375 380

Pro His Ser Pro Ala Ala Gly
 385 390

<210> 103
 <211> 259

<212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (18) . . (18)
 <223> Desconocido

5

<400> 103
 accaacacct tgcactcnat gttgaagggc ttagctccgg cggcggctca ggccgtggaa 60
 accgcggcgg aaaacggggt ctgggcaatg agctcgctgg gcagccagct gggttcgtcg 120
 ctgggttctt cgggtctggg cgctgggggtg gccccaact tgggtcgggc ggcctcggtc 180
 ggttcgttgt cgggtccgcc agcatgggcc gcggccaacc aggcgggtcac cccggcggcg 240
 cgggcgctgc cgctgacca 259

10

<210> 104
 <211> 86
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 104
 Thr Asn Thr Leu His Ser Met Leu Lys Gly Leu Ala Pro Ala Ala Ala
 1 5 10 15
 Gln Ala Val Glu Thr Ala Ala Glu Asn Gly Val Trp Ala Met Ser Ser
 20 25 30
 Leu Gly Ser Gln Leu Gly Ser Ser Leu Gly Ser Ser Gly Leu Gly Ala
 35 40 45
 Gly Val Ala Ala Asn Leu Gly Arg Ala Ala Ser Val Gly Ser Leu Ser
 50 55 60
 Val Pro Pro Ala Trp Ala Ala Ala Asn Gln Ala Val Thr Pro Ala Ala
 65 70 75 80
 Arg Ala Leu Pro Leu Thr
 85

15

<210> 105
 <211> 1109
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 105

20

ES 2 378 051 T3

tacttgagag aatttgacct gttgccgacg ttgtttgctg tccatcattg gtgctagtta 60
 tggccgagcg gaaggattat cgaagtgggt gacttcgggg cgttaccacc ggagatcaac 120
 tccgcgagga tgtacgccgg cccgggttcg gcctcgctgg tggccgccgc gaagatgtgg 180
 gacagcgtgg cgagtgacct gttttcggcc gcgtcggcgt ttcagtcggt ggtctgggggt 240
 ctgacgacgg gatcgtggat aggttcgctg gcgggtctga tggtaggggc ggctcggccg 300
 tatgtggcgt ggatgagcgt caccgcgggg caggccgagc tgaccgccgc ccaggtccgg 360
 gttgctgctg cggcctacga gacggcgtat gggctgacgg tgccccgcc ggtgatcgcc 420
 gagaaccgtg ctgaactgat gattctgata gcgaccaacc tcttggggca aaacaccccg 480
 gcgatcgagg tcaacgaggc cgaatacggg gagatgtggg cccaagacgc cgccgcatg 540
 tttggctacg ccgccacggc ggcgacggcg accgagcgtg tgctgccgtt cgaggacgcc 600
 ccaactgatca ccaaccccgg cgggctcctt gagcaggccg tcgcggtcga ggaggccatc 660
 gacaccgccg cggcgaacca gttgatgaac aatgtgcccc aagcgtgca acaactggcc 720
 cagcccacga aaagcatctg gccgttcgac caactgagtg aactctggaa agccatctcg 780
 ccgcatctgt cgccgctcag caacatcgtg tcgatgctca acaaccacgt gtcgatgacc 840
 aactcgggtg tgtcaatggc cagcaccttg cactcaatgt tgaagggctt tgctccggcg 900
 gcggctcagg ccgtggaaac cgcgggcga aacggggctc aggcgatgag ctgctggggc 960
 agccagctgg gttcgtcgtt gggttcttcg ggtctggggc ctgggggtggc cgccaacttg 1020
 ggtcggggcg cctcggtcgg ttcgttctg gtgccgagc cctggggccgc ggccaaccag 1080
 gcggtcaccc cggcggcgcg ggcgctgcc 1109

<210> 106

<211> 341

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 106

Val Val Asp Phe Gly Ala Leu Pro Pro Glu Ile Asn Ser Ala Arg Met
 1 5 10 15

Tyr Ala Gly Pro Gly Ser Ala Ser Leu Val Ala Ala Ala Lys Met Trp
 20 25 30

Asp Ser Val Ala Ser Asp Leu Phe Ser Ala Ala Ser Ala Phe Gln Ser
 35 40 45

Val Val Trp Gly Leu Thr Thr Gly Ser Trp Ile Gly Ser Ser Ala Gly
 50 55 60

Leu Met Val Ala Ala Ala Ser Pro Tyr Val Ala Trp Met Ser Val Thr
 65 70 75 80

Ala Gly Gln Ala Glu Leu Thr Ala Ala Gln Val Arg Val Ala Ala Ala
 85 90 95

ES 2 378 051 T3

Ala Tyr Glu Thr Ala Tyr Gly Leu Thr Val Pro Pro Pro Val Ile Ala
 100 105 110

Glu Asn Arg Ala Glu Leu Met Ile Leu Ile Ala Thr Asn Leu Leu Gly
 115 120 125

Gln Asn Thr Pro Ala Ile Ala Val Asn Glu Ala Glu Tyr Gly Glu Met
 130 135 140

Trp Ala Gln Asp Ala Ala Ala Met Phe Gly Tyr Ala Ala Thr Ala Ala
 145 150 155 160

Thr Ala Thr Glu Ala Leu Leu Pro Phe Glu Asp Ala Pro Leu Ile Thr
 165 170 175

Asn Pro Gly Gly Leu Leu Glu Gln Ala Val Ala Val Glu Glu Ala Ile
 180 185 190

Asp Thr Ala Ala Ala Asn Gln Leu Met Asn Asn Val Pro Gln Ala Leu
 195 200 205

Gln Gln Leu Ala Gln Pro Thr Lys Ser Ile Trp Pro Phe Asp Gln Leu
 210 215 220

Ser Glu Leu Trp Lys Ala Ile Ser Pro His Leu Ser Pro Leu Ser Asn
 225 230 235 240

Ile Val Ser Met Leu Asn Asn His Val Ser Met Thr Asn Ser Gly Val
 245 250 255

Ser Met Ala Ser Thr Leu His Ser Met Leu Lys Gly Phe Ala Pro Ala
 260 265 270

Ala Ala Gln Ala Val Glu Thr Ala Ala Gln Asn Gly Val Gln Ala Met
 275 280 285

Ser Ser Leu Gly Ser Gln Leu Gly Ser Ser Leu Gly Ser Ser Gly Leu
 290 295 300

Gly Ala Gly Val Ala Ala Asn Leu Gly Arg Ala Ala Ser Val Gly Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Val Pro Gln Ala Trp Ala Ala Ala Asn Gln Ala Val Thr Pro
 325 330 335

Ala Ala Arg Ala Leu
 340

<210> 107

<211> 1256

<212> ADN

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<220>

<221> característica_miscelánea

<222> (48) . . (48)

<223> Desconocido

10 <400> 107

ES 2 378 051 T3

catcggaggg agtgatcacc atgctgtggc acgcaatgcc accggagnta aataccgcac 60
 ggctgatggc cggcgcgggt ccggctccaa tgcttgccgc ggccgcggga tggcagacgc 120
 ttctggcggc tctggacgct caggccgtcg agttgaccgc gcgcctgaac tctctgggag 180
 aagcctggac tggaggtggc agcgacaagg cgcttgccgc tgcaacgccg atggtggtct 240
 ggctacaaac cgcgtcaaca caggccaaga cccgtgctgat gcaggcgacg gcgcaagccg 300
 cggcatacac ccaggccatg gccacgacgc cgctcgtgcc ggagatcgcc gccaaaccaca 360
 tcaccaggc cgtccttacg gccaccaact tcttcggtat caacacgatc ccgatcgcgt 420
 tgaccgagat ggattatttc atccgtatgt ggaaccaggc agccctggca atggaggtct 480
 accaggccga gaccgcggtt aacacgcttt tcgagaagct cgagccgatg gcgtcgtacc 540
 ttgatcccg cgcgagccag agcacgacga acccgatcct cggaatgccc tcccctggca 600
 gctcaacacc ggttgccag ttgcccgccg cggctacca gaccctggc caactgggtg 660
 agatgagcgg cccgatgcag cagctgaccc agccgctgca gcaggtgacg tcgttgttca 720
 gccaggtggg cggcaccggc ggccgcaacc cagccgacga ggaagccgcg cagatgggccc 780
 tgctcggcac cagtccgctg tcgaaccatc cgctggctgg tggatcaggc cccagcgcgg 840
 gcgcgggccc gctgcgcgcg gagtcgctac ctggcgaggc tgggtcgttg acccgcacgc 900
 cgctgatgtc tcagctgatc gaaaagccgg ttgccccctc ggtgatgccg gcggctgctg 960
 ccggatcgtc ggcgacgggt ggcgcccgtc cgggtgggtgc gggagcgatg ggccagggtg 1020
 cgcaatccgg cggctccacc aggccgggtc tggctgcgcc ggcaccgctc gcgcaggagc 1080
 gtgaagaaga cgacgaggac gactgggacg aagaggacga ctggtgagct cccgtaatga 1140
 caacagactt cccggccacc cgggcccggaa gacttgccaa cattttggcg aggaaggtaa 1200
 agagagaaag tagtccagca tggcagagat gaagaccgat gccgctacc tcgcgc 1256

<210> 108
 <211> 432
 <212> ADN

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 108

ctagtggatg ggaccatggc cttttctgc agtctcactg ctttctgtgt tgacattttg 60
 gcacgccggc ggaaacgaag cactggggtc gaagaacggc tgcgctgcca tatcgtccgg 120
 agttccata ctttctgctg gccggaagag cttgtcgtag tcggccgcca tgacaacctc 180
 tcagagtgcg ctcaaacgta taaacacgag aaagggcgag accgacggaa ggtcgaactc 240
 gcccgatccc gtgtttcgtc attctacgcg aactcggcgt tgccctatgc gaacatccca 300
 gtgacgttgc cttcggctca agccattgcc tgaccggctt cgctgatcgt ccgcgccagg 360
 ttctgcagcg cgttgttcag ctcggtagcc gtggcgtccc atttttgctg gacaccctgg 420
 tacgcctccg aa 432

<210> 109
 <211> 368
 <212> PRT

10 <213> Mycobacterium tuberculosis

<220>

<221> característica_miscelánea

15 <222> (10) . . (10)

<223> Desconocido

<400> 109

ES 2 378 051 T3

Met Leu Trp His Ala Met Pro Pro Glu Xaa Asn Thr Ala Arg Leu Met
 1 5 10 15

Ala Gly Ala Gly Pro Ala Pro Met Leu Ala Ala Ala Ala Gly Trp Gln
 20 25 30

Thr Leu Ser Ala Ala Leu Asp Ala Gln Ala Val Glu Leu Thr Ala Arg
 35 40 45

Leu Asn Ser Leu Gly Glu Ala Trp Thr Gly Gly Gly Ser Asp Lys Ala
 50 55 60

Leu Ala Ala Ala Thr Pro Met Val Val Trp Leu Gln Thr Ala Ser Thr
 65 70 75 80

Gln Ala Lys Thr Arg Ala Met Gln Ala Thr Ala Gln Ala Ala Ala Tyr
 85 90 95

Thr Gln Ala Met Ala Thr Thr Pro Ser Leu Pro Glu Ile Ala Ala Asn
 100 105 110

His Ile Thr Gln Ala Val Leu Thr Ala Thr Asn Phe Phe Gly Ile Asn
 115 120 125

Thr Ile Pro Ile Ala Leu Thr Glu Met Asp Tyr Phe Ile Arg Met Trp
 130 135 140

Asn Gln Ala Ala Leu Ala Met Glu Val Tyr Gln Ala Glu Thr Ala Val
 145 150 155 160

Asn Thr Leu Phe Glu Lys Leu Glu Pro Met Ala Ser Ile Leu Asp Pro
 165 170 175

Gly Ala Ser Gln Ser Thr Thr Asn Pro Ile Phe Gly Met Pro Ser Pro
 180 185 190

Gly Ser Ser Thr Pro Val Gly Gln Leu Pro Pro Ala Ala Thr Gln Thr
 195 200 205

ES 2 378 051 T3

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

<210> 110
 <211> 12
 <212> PRT
 5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 110
 Met Ala Glu Met Lys Thr Asp Ala Ala Thr Leu Ala
 1 5 10

<210> 111
 <211> 396
 10 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 111
 gatctccggc gacctgaaaa cccagatcga ccaggtggag tcgacggcag gttcgttgca 60
 gggccagtgg cgcggcgagg cggggacggc cgcccaggcc gcggtggtgc gcttccaaga 120
 agcagccaat aagcagaagc aggaactcga cgagatctcg acgaatattc gtcaggccgg 180
 cgtccaatac tcgagggccg acgaggagca gcagcaggcg ctgtcctcgc aaatgggctt 240
 ctgacccgct aatacgtaaa gaaacggagc aaaaacatga cagagcagca gtggaatttc 300
 gcgggtatcg aggccgaggc aagcgcaatc cagggaaatg tcacgtccat tcattccctc 360
 cttgacgagg ggaagcagtc cctgaccaag ctcgca 396

15 <210> 112
 <211> 80
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

ES 2 378 051 T3

<400> 112

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

<210> 113

<211> 387

5 <212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 113

gtggatcccc atccccgtgtt tcgctattct acgcaactc ggcgttgccc tatgcaaca 60
 tcccagtgac gttgccttcg gtcgaagcca ttgcctgacc ggcttcgctg atcgtccgcg 120
 ccaggttctg cagcgcgttg ttcagctcgg tagccgtggc gtcccatttt tgctggacac 180
 cctggtacgc ctccgaaccg ctaccgcccc aggcgctgc gagcttggtc agggactgct 240
 tcccctcgtc aaggagggaa tgaatggacg tgacatttcc ctggattgcg cttgccgcgg 300
 cctcgatacc cgcgaaattc cactgctgct ctgtcatggt tttgctccgt ttcttttcgt 360
 attagcgggt cagaagccca tttgcga 387

<210> 114

<211> 272

10 <212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 114

cggcacgagg atctcggttg gcccacggc gctggcgagg gctccgttcc gggggcgagc 60
 tgcgcgccgg atgcttctc tgcccgcagc cgcgcctgga tggatggacc agttgctacc 120
 ttcccagcgt ttcgttcggt gtctgtgcga tagcggtgac cccggcgcgc acgtcgggag 180
 tgttgggggg caggccgggt cggtggttcg gccggggacg cagacggtct ggacggaacg 240
 ggcggggggt cgccgattgg catctttgcc ca 272

<210> 115

<211> 20

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 115

Asp Pro Val Asp Ala Val Ile Asn Thr Thr Cys Asn Tyr Gly Gln Val
 1 5 10 15
 Val Ala Ala Leu
 20

20

<210> 116

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 116

5 Ala Val Glu Ser Gly Met Leu Ala Leu Gly Thr Pro Ala Pro Ser
 1 5 10 15

<210> 117
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

10 <400> 117

Ala Ala Met Lys Pro Arg Thr Gly Asp Gly Pro Leu Glu Ala Ala Lys
 1 5 10 15

Glu Gly Arg

<210> 118
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

15 <400> 118

Tyr Tyr Trp Cys Pro Gly Gln Pro Phe Asp Pro Ala Trp Gly Pro
 1 5 10 15

<210> 119
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

20 <220>

<221> característica_misclánea
 <222> (12) . . (12)
 <223> Desconocido

25 <400> 119

Asp Ile Gly Ser Glu Ser Thr Glu Asp Gln Gln Xaa Ala Val
 1 5 10

<210> 120
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

30 <220>

<221> característica_misclánea
 <222> (8) . . (8)
 <223> Desconocido

35 <220>

<221> característica_misclánea
 <222> (10) . . (10)
 <223> Desconocido

40 <400> 120

Ala Glu Glu Ser Ile Ser Thr Xaa Glu Xaa Ile Val Pro
 1 5 10

<210> 121
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

5 <400> 121

Asp Pro Glu Pro Ala Pro Pro Val Pro Thr Thr Ala Ala Ser Pro Pro
 1 5 10 15

Ser

<210> 122
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

10

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (6) . . (6)
 <223> Desconocido

15 <400> 122

Ala Pro Lys Thr Tyr Xaa Glu Glu Leu Lys Gly Thr Asp Thr Gly
 1 5 10 15

<210> 123
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

20

<400> 123

Asp Pro Ala Ser Ala Pro Asp Val Pro Thr Ala Ala Gln Leu Thr Ser
 1 5 10 15

Leu Leu Asn Ser Leu Ala Asp Pro Asn Val Ser Phe Ala Asn
 20 25 30

<210> 124
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

25

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (8) . . (8)
 <223> Desconocido

30

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (21) . . (21)
 <223> Desconocido

35 <400> 124

Asp Pro Pro Asp Pro His Gln Xaa Asp Met Thr Lys Gly Tyr Tyr Pro
 1 5 10 15

Gly Gly Arg Arg Xaa Phe
 20

<210> 125
 <211> 7
 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis
 <400> 125
 Asp Pro Gly Tyr Thr Pro Gly
 1 5

5 <210> 126
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

10 <220>
 <221> característica_miscelánea
 <222> (1) . . (1)
 <223> Desconocido

15 <220>
 <221> característica_miscelánea
 <222> (2) . . (2)
 <223> Desconocido

<400> 126
 Xaa Xaa Gly Phe Thr Gly Pro Gln Phe Tyr
 1 5 10

20 <210> 127
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

25 <220>
 <221> característica_miscelánea
 <222> (1) . . (1)
 <223> Desconocido

30 <220>
 <221> característica_miscelánea
 <222> (3) . . (3)
 <223> Desconocido

<400> 127
 Xaa Pro Xaa Val Thr Ala Tyr Ala Gly
 1 5

35 <210> 128
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

40 <220>
 <221> característica_miscelánea
 <222> (1) . . (3)
 <223> Desconocido

<400> 128
 Xaa Xaa Xaa Glu Lys Pro Phe Leu Arg
 1 5

45 <210> 129
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (1) .. (1)
 <223> Desconocido

5 <400> 129

Xaa Asp Ser Glu Lys Ser Ala Thr Ile Lys Val Thr Asp Ala Ser
 1 5 10 15

<210> 130
 <211> 15
 <212> PRT

10 <213> Mycobacterium tuberculosis

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (5) .. (5)
 <223> Desconocido

15 <400> 130

Ala Gly Asp Thr Xaa Ile Tyr Ile Val Gly Asn Leu Thr Ala Asp
 1 5 10 15

<210> 131
 <211> 15
 <212> PRT

20 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 131

Ala Pro Glu Ser Gly Ala Gly Leu Gly Gly Thr Val Gln Ala Gly
 1 5 10 15

<210> 132
 <211> 21
 <212> PRT

25 <213> Mycobacterium tuberculosis

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (1) .. (1)
 <223> Desconocido

30 <400> 132

<220>
 <221> característica_misclánea
 <222> (6) .. (6)
 <223> Desconocido

35 <400> 132

Xaa Tyr Ile Ala Tyr Xaa Thr Thr Ala Gly Ile Val Pro Gly Lys Ile
 1 5 10 15

Asn Val His Leu Val
 20

REIVINDICACIONES

- 1.- Un método para detectar la sensibilización frente a un antígeno micobacteriano en un sujeto, que comprende:
- (a) poner en contacto una muestra biológica de dicho sujeto con un polipéptido que comprende una porción antigénica de SEC ID N°: 89; y
 - 5 (b) detectar en la muestra biológica la presencia de anticuerpos que se unan al polipéptido.
- 2.- El método según la reivindicación 1, para detectar infección de *M. tuberculosis* en un sujeto, que comprende:
- (a) poner en contacto una muestra biológica de dicho sujeto con un polipéptido que comprende una porción antigénica de SEC ID N°: 89; y
 - (b) detectar en la muestra biológica la presencia de anticuerpos que se unan al polipéptido.
- 10 3.- El método de la reivindicación 2, en el que la etapa (a) comprende adicionalmente poner en contacto la muestra biológica con un antígeno de *M. tuberculosis* de 38 kD y la etapa (b) comprende adicionalmente detectar en la muestra la presencia de anticuerpos que se unan al antígeno de *M. tuberculosis* de 38 kD.
- 4.- El método de la reivindicación 1 ó 2, en el que el polipéptido está unido a un soporte sólido.
- 5.- El método de la reivindicación 4, en el que el soporte sólido comprende nitrocelulosa, látex o un material plástico.
- 15 6.- El método de la reivindicación 2, en el que la muestra biológica se selecciona del grupo que consiste en sangre entera, suero, plasma, saliva, fluido cerebroespinal y orina.
- 7.- El método de la reivindicación 6, en el que la muestra biológica es sangre entera o suero.
- 8.- Un kit diagnóstico que comprende:
- (a) un polipéptido que comprende una porción antigénica de SEC ID N°: 89; y
 - 20 (b) un reactivo de detección.
- 9.- El kit diagnóstico de la reivindicación 8, en el que el polipéptido se inmoviliza sobre un soporte sólido.
- 10.-El kit de la reivindicación 9, en el que el soporte sólido comprende nitrocelulosa, látex o un material plástico.
- 11.-El kit de la reivindicación 8, en el que el reactivo de detección comprende un grupo indicador conjugado con un agente de unión.
- 25 12.-El kit de la reivindicación 11, en el que el agente de unión se selecciona del grupo que consiste en anti-inmunoglobulinas, Proteína G, Proteína A y lectinas.
- 13.-El kit de la reivindicación 11, en el que el grupo indicador se selecciona del grupo que consiste en radioisótopos, grupos fluorescentes, grupos luminiscentes, enzimas, biotina y partículas de colorante.

Figuras (1/7)

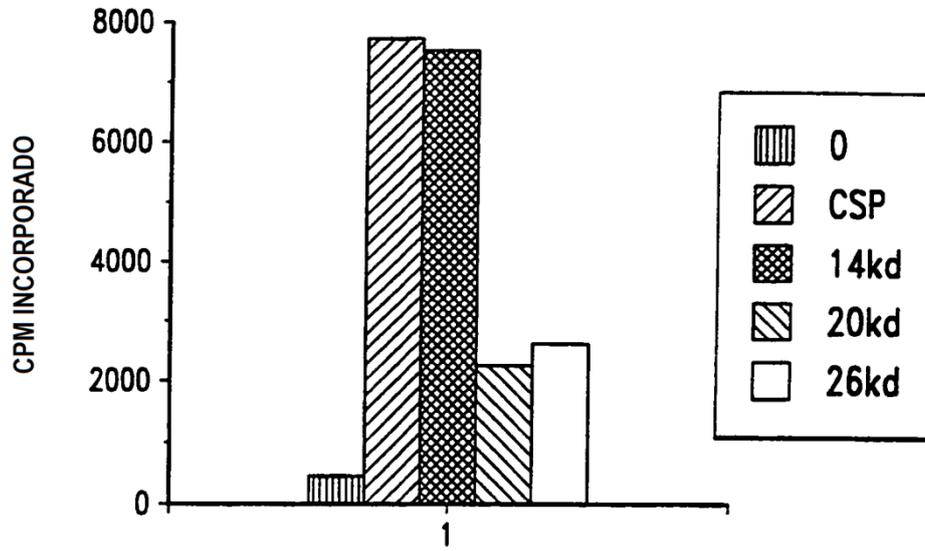


Fig. 1A

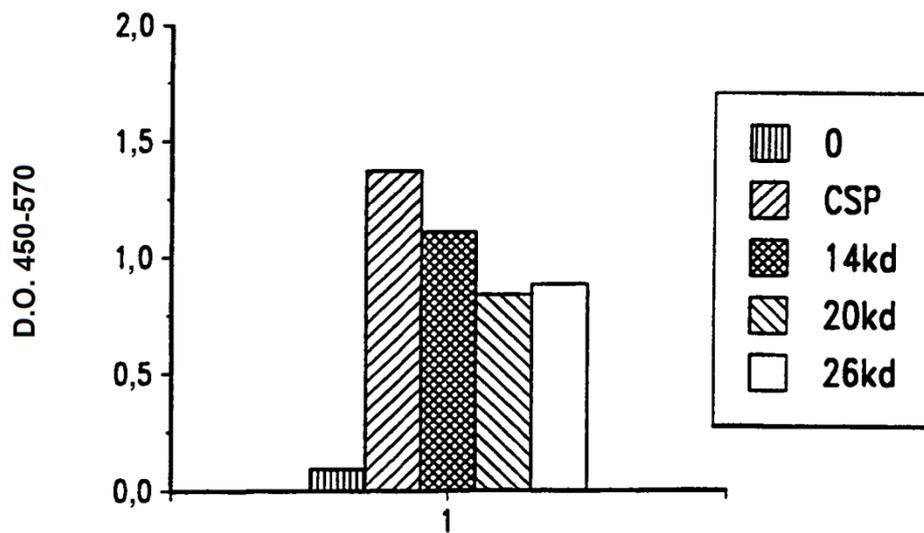


Fig. 1B

Figuras (2/7)

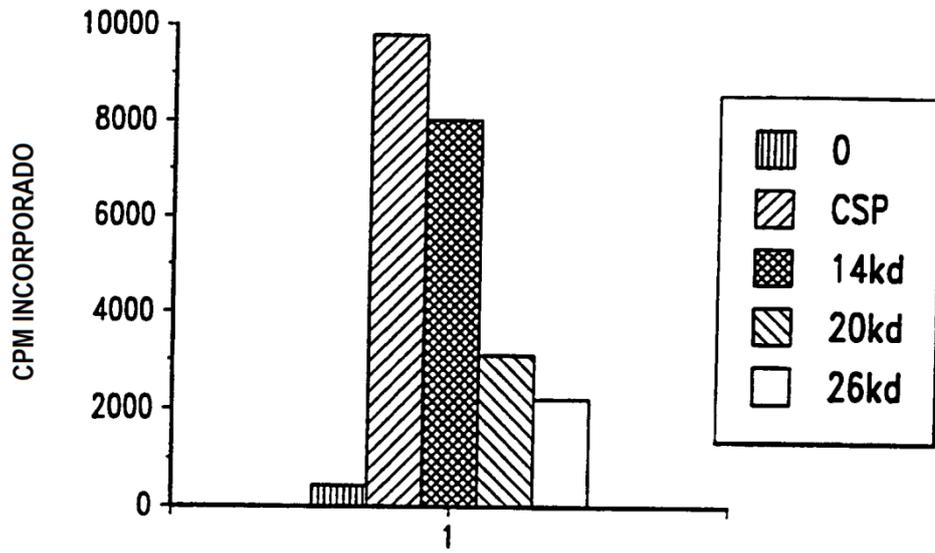


Fig. 1C

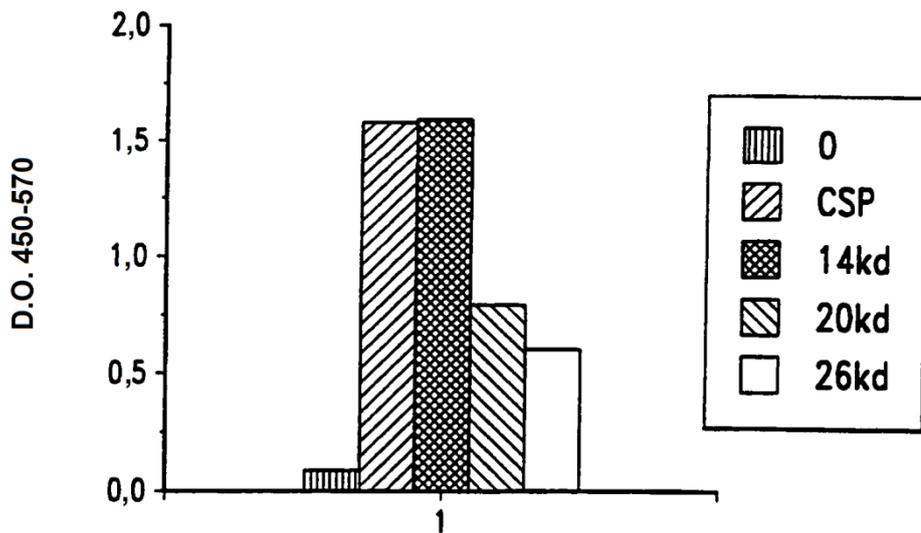


Fig. 1D

Figuras (3/7)

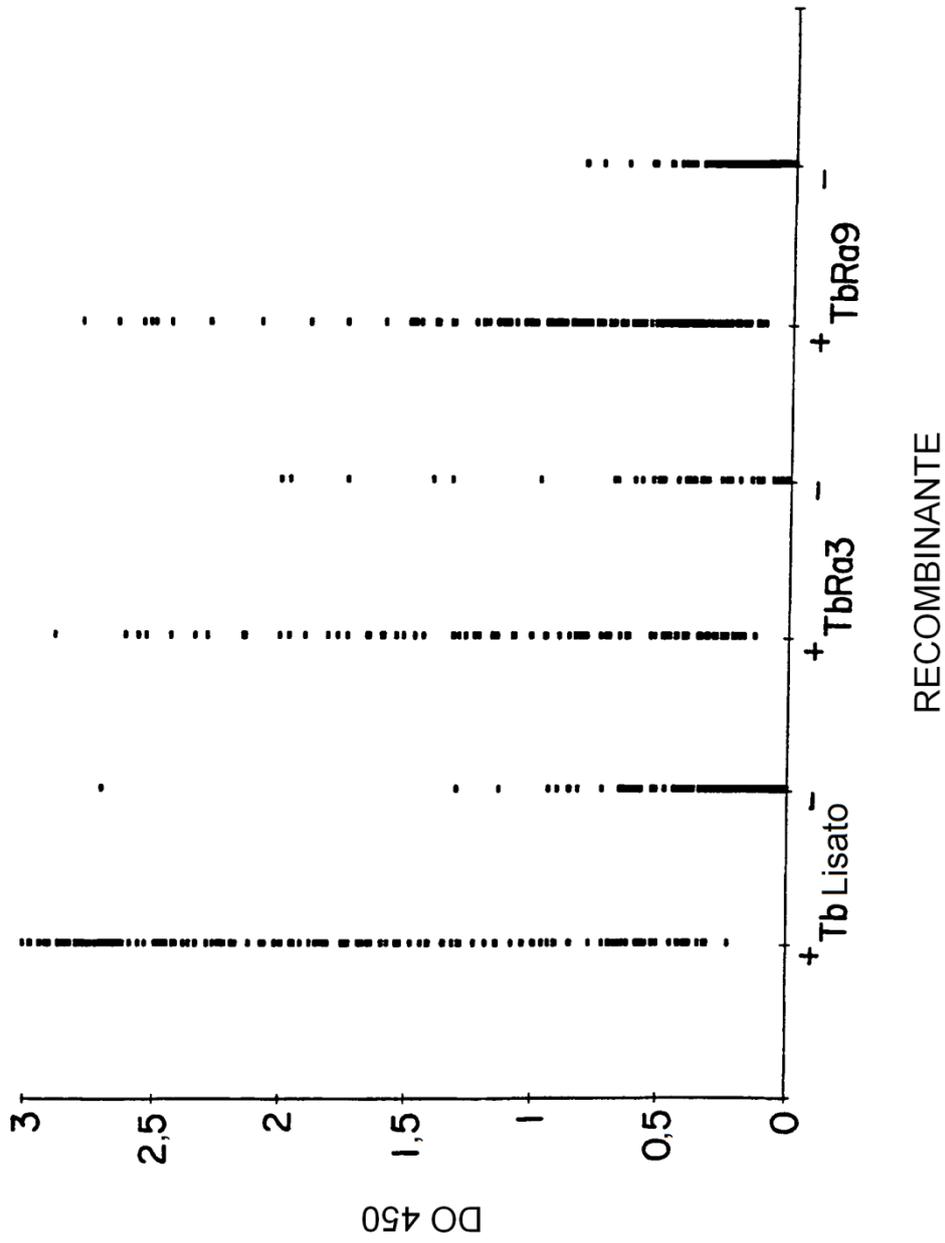


Fig. 2

Figuras (4/7)

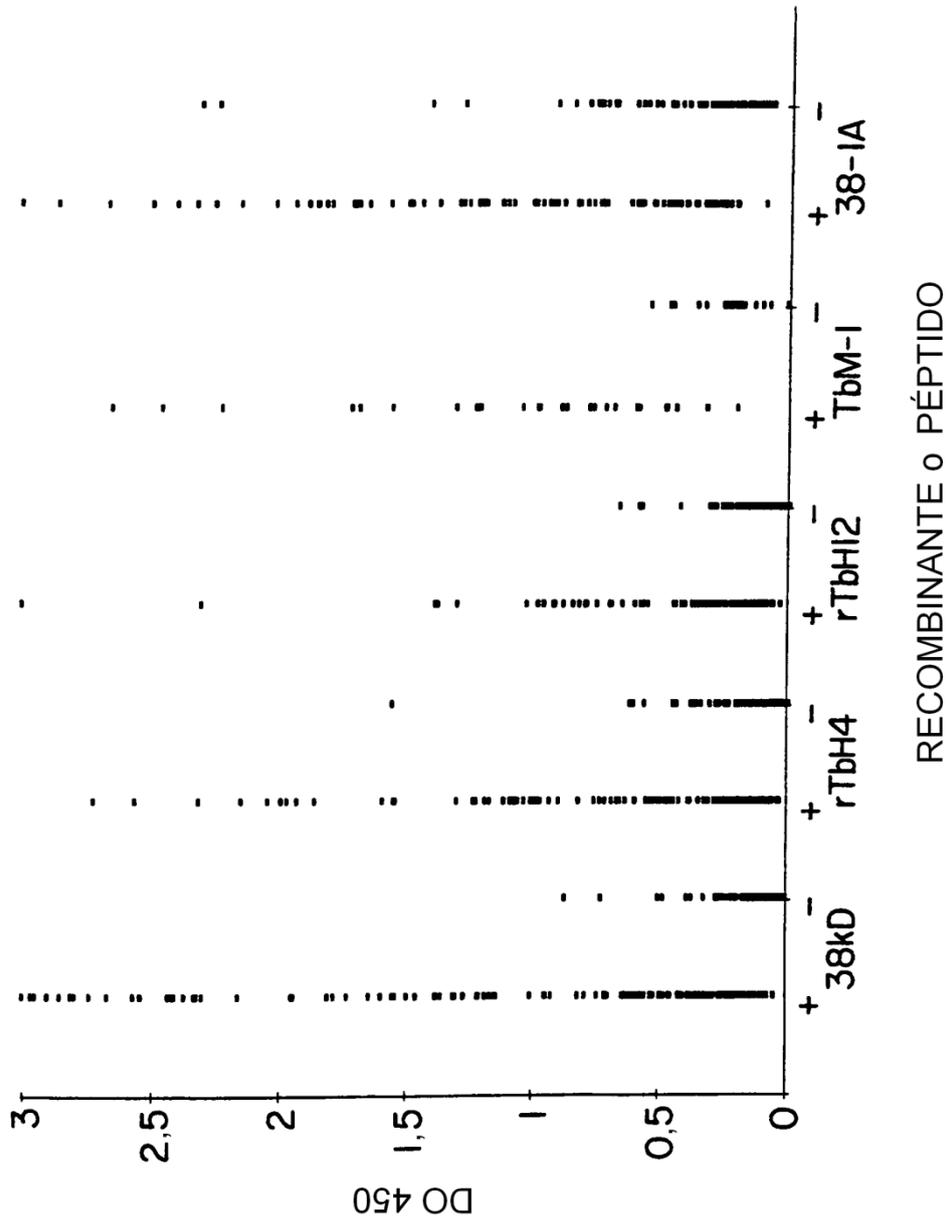


Fig. 3

Figuras (5/7)

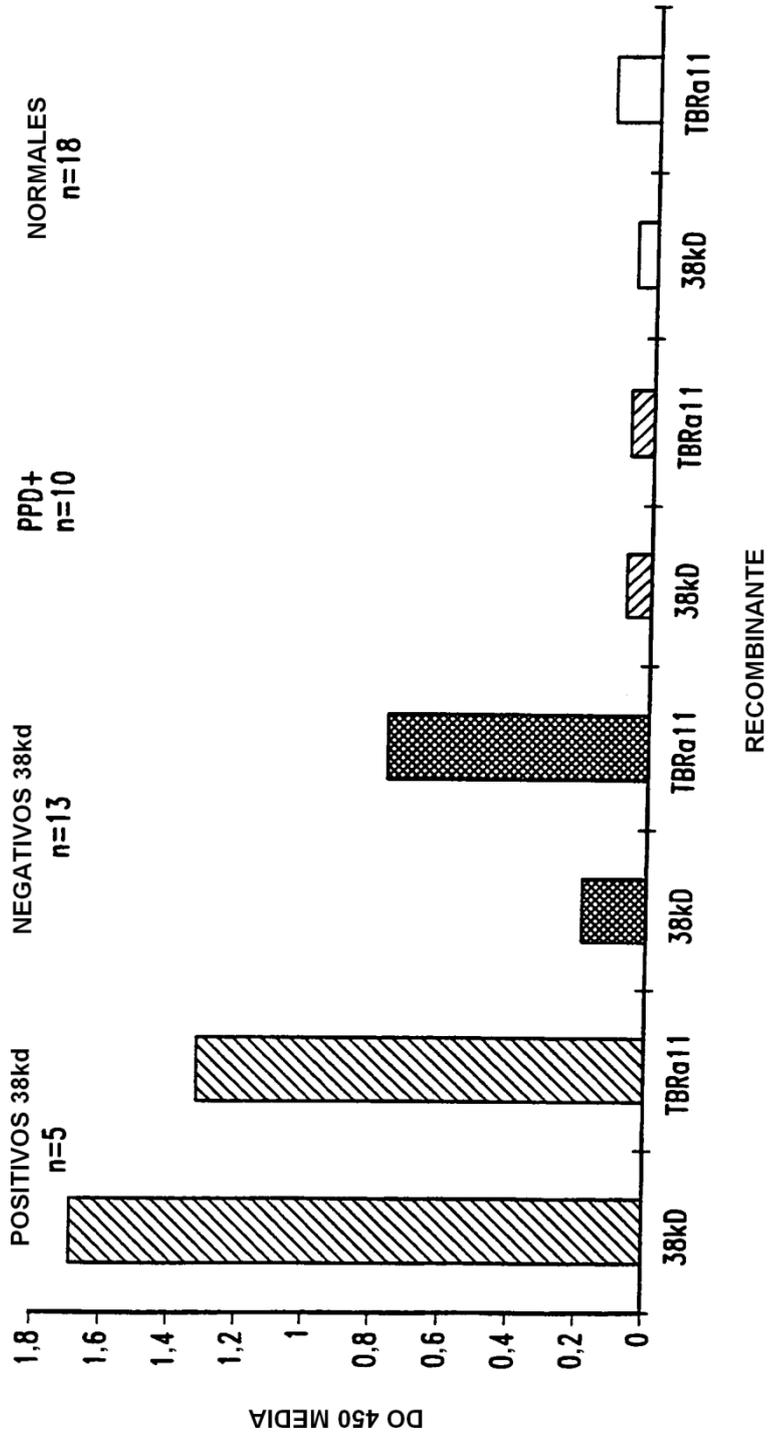


Fig. 4

Figuras (6/7)

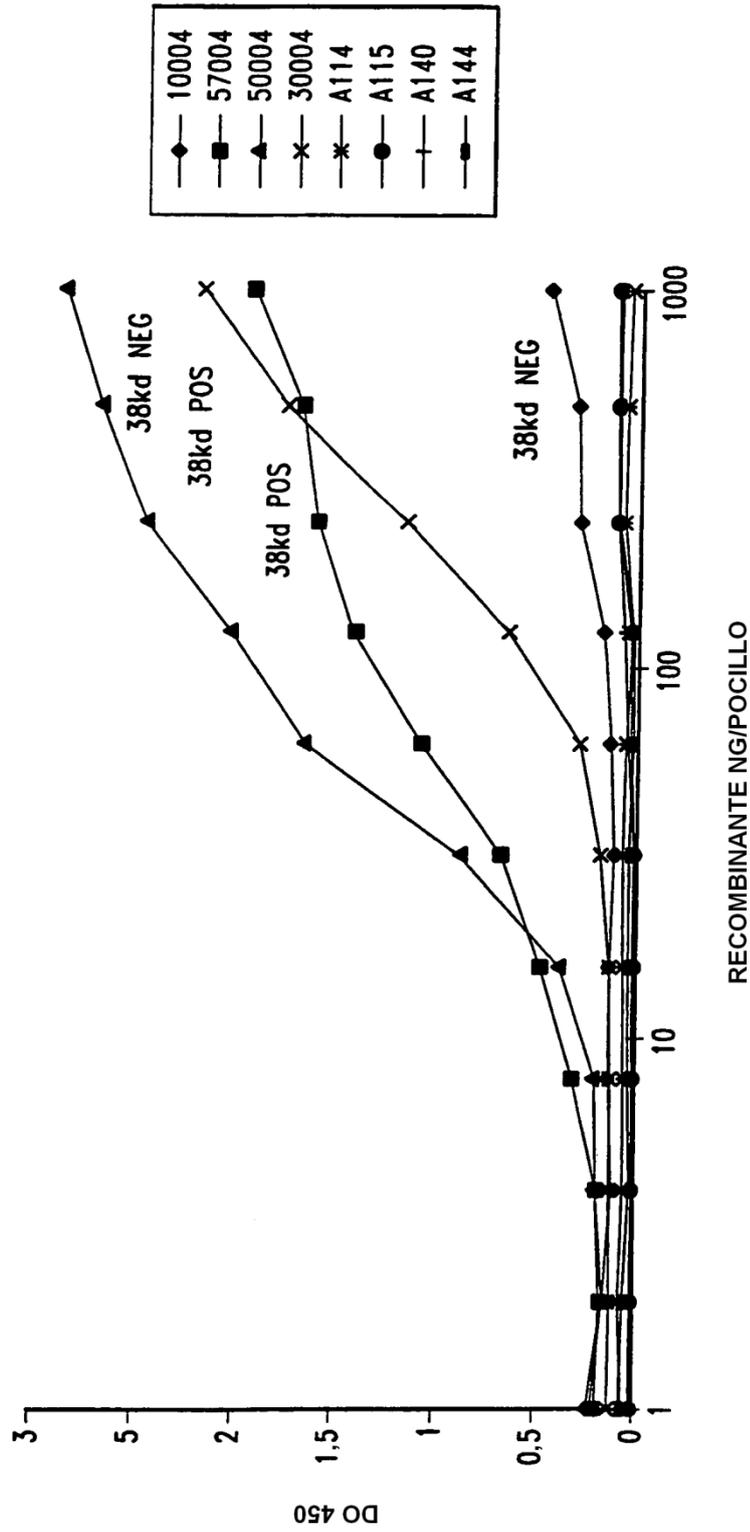


Fig. 5

Figuras (7/7)

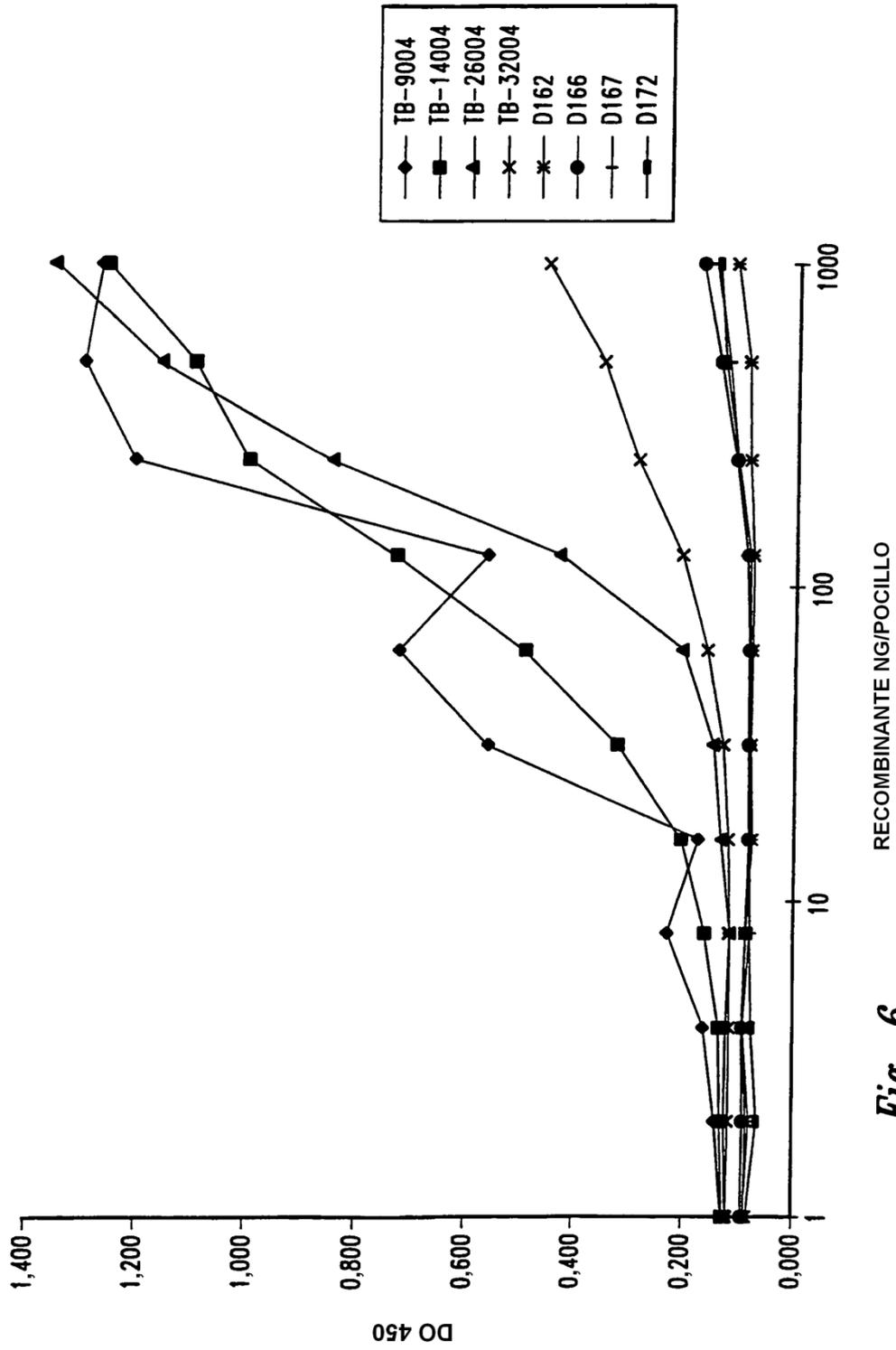


Fig. 6