

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 211**

51 Int. Cl.:

A61K 39/04 (2006.01)
C07K 14/35 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)
G01N 33/569 (2006.01)
C07K 14/285 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.04.2008** **PCT/US2008/059500**
87 Fecha y número de publicación internacional: **16.10.2008** **WO08124647**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2008** **E 08745178 (7)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017** **EP 2136836**

54 Título: **Composiciones inmunogénicas que comprenden polipéptidos de mycobacterium tuberculosis y fusiones de los mismos**

30 Prioridad:

04.04.2007 US 910169 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.07.2017

73 Titular/es:

**INFECTIOUS DISEASE RESEARCH INSTITUTE
(100.0%)
1616 Eastlake Avenue East, Suite 400
Seattle, Washington 98102, US**

72 Inventor/es:

**REED, STEVEN, G.;
COLER, RHEA, N.;
IRETON, GREGORY, C. y
SYLVIE BERTHOLET**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 621 211 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones inmunogénicas que comprenden polipéptidos de *mycobacterium tuberculosis* y fusiones de los mismos

Declaración en referencia al listado de secuencias

- 5 El listado de secuencias asociado con la presente solicitud se proporciona en formato de texto en lugar de una copia de papel, y se incorpora en la memoria descriptiva por referencia. El nombre del archivo de texto que contiene el Listado de secuencias es 480239_403PC_SEQUENCE_LISTING.txt. El archivo tiene un tamaño de 515 KB, se creó el 4 de abril de 2007, y se remite por vía electrónica a través de EFS-Web, concurrentemente con la presentación de la memoria descriptiva.

10 **Antecedentes****Campo técnico**

La presente invención se refiere, en general, a composiciones que comprenden combinaciones antigénicas y/o inmunogénicas de antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* y a su uso en el diagnóstico, tratamiento, y prevención de la tuberculosis.

15 **Descripción de la técnica relacionada**

- La tuberculosis es una enfermedad infecciosa crónica causada por la infección por *Mycobacterium tuberculosis* y otras especies de *Mycobacterium*. Es una de las principales enfermedades en los países en desarrollo, así como problema creciente en las zonas desarrolladas del mundo, con varios millones de nuevos casos cada año. Aunque la infección puede ser asintomática durante un periodo de tiempo considerable, la enfermedad se manifiesta con frecuencia como una inflamación aguda de los pulmones, que da como resultado fiebre y una tos no productiva. En caso de que no se trate, suele tener como consecuencia complicaciones graves y la muerte.

- Aunque normalmente la tuberculosis puede controlarse usando terapia antibiótica prolongada, dicho tratamiento no es suficiente para prevenir la diseminación de la enfermedad. Los individuos infectados pueden permanecer asintomáticos, pero contagiosos, durante cierto tiempo. Además, aunque es crítico el cumplimiento del régimen de tratamiento, es difícil de controlar el comportamiento del paciente. Algunos pacientes no completan el ciclo de tratamiento, lo que puede dar lugar a un tratamiento ineficaz y al desarrollo de resistencia a los fármacos.

- Para controlar la diseminación de la tuberculosis, es vital una vacunación eficaz y un diagnóstico temprano preciso de la enfermedad. Actualmente, la vacunación con bacteria viva es el método más ampliamente usado para inducir inmunidad protectora. La *Mycobacterium* más comúnmente empleada para este fin es *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), una cepa no virulenta de *Mycobacterium bovis*. Sin embargo, la seguridad y eficacia de la BCG es una fuente de controversia y algunos países, tales como los Estados Unidos, no vacunan a la población general con este agente.

- El diagnóstico de la tuberculosis se logra normalmente usando una prueba cutánea, que implica la exposición intradérmica a PPD de tuberculina (derivado de proteína purificado). Las respuestas de células T específicas de antígeno dan como resultado un endurecimiento medible en el sitio de inyección a las 48-72 horas después de la inyección, lo que indica exposición a agentes micobacterianos. Sin embargo, la sensibilidad y la especificidad han sido problemáticas, y no puede distinguirse a los individuos vacunados con BCG de los individuos infectados.

- El documento WO 2006/136162 divulga vacunas para la tuberculosis usando antígenos de *M. tuberculosis* inducidos por privación de alimentos que comprenden, entre otras cosas, Rv3875 (ESAT6), y Rv1886c (Ag85B) y combinaciones (proteínas de fusión) de los mismos con otros antígenos.

- El documento WO 2004/006952 divulga vacunas para la tuberculosis que comprenden antígenos específicos para las condiciones bajas en oxígeno de *M. tuberculosis*, incluyendo Rv1813c, Rv2032, Rv1738, que pueden fusionarse a otros antígenos, tales como Rv3875 (ESAT6), y Rv1886c (Ag85B).

- El documento EP 1484405 plantea la hipótesis, basándose en una búsqueda de homología, de que la ORF 11-4 es un antígeno potencial de *M. tuberculosis*.

TSENOVA L. et al. (INFECTION AND IMMUNITY, vol. 74, n.º 4, 1 de enero de 2006, páginas 2392-2401) divulga una evaluación de la vacuna de poliproteína Mtb72F en un modelo de conejo de meningitis tuberculosa.

- D6: CHAKHAIYAR P. et al. (JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, vol. 190, n.º 7, 1 de octubre de 2004, páginas 1237-1244) divulga regiones de alta antigenicidad dentro de la fase abierta de lectura hipotética de repetición en tándem polimórfica mayor PPE, Rv2608, muestran una respuesta humoral diferencial y baja respuesta de células T en diversas categorías de pacientes con tuberculosis.

COLE S.T. et al. (NATURE, vol. 393, 11 de junio de 1998, páginas 537-563) divulga el descifrado de la biología de

Mycobacterium tuberculosis a partir de la secuencia genómica completa.

Por consiguiente, existe la necesidad de reactivos y métodos mejorados para diagnosticar, prevenir y tratar la tuberculosis. La presente invención satisface estas necesidades y ofrece otras ventajas relacionadas.

Breve compendio

5 La presente invención se refiere, en general, a composiciones que comprenden al menos dos antígenos heterólogos, a polipéptidos de fusión que comprenden los antígenos y a polinucleótidos que codifican los antígenos, donde los antígenos son de una especie de *Mycobacterium*, en particular de *Mycobacterium tuberculosis*. La presente invención también se refiere a métodos para usar los polipéptidos y polinucleótidos de la invención en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección por *Mycobacterium*. Los antígenos de la invención, cuando se emplean en combinación y/o en forma de polipéptidos o polinucleótidos de fusión como se describen en la presente memoria, ofrecen niveles de inmunogenicidad mejorados e inesperados, dando como resultado una reducción en la carga bacteriana pulmonar, y por lo tanto, son particularmente útiles en el contexto del desarrollo de vacunas.

Por ejemplo, la presente divulgación se refiere a composiciones que comprenden un inmunoestimulante y una combinación de dos o más antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*, o fragmentos inmunogénicos de los mismos, en donde los antígenos se seleccionan entre el grupo que consiste en Rv0164 (SEQ ID NO: 1), Rv0496 (SEQ ID NO: 6), Rv2608 (SEQ ID NO: 26), Rv3020 (SEQ ID NO: 36), Rv3478 (SEQ ID NO: 41), Rv3619 (SEQ ID NO: 46), Rv3620 (SEQ ID NO: 51), Rv1738 (SEQ ID NO: 11), Rv1813 (SEQ ID NO: 16), Rv3810 (SEQ ID NO: 56), Rv2389 (SEQ ID NO: 21), Rv2866 (SEQ ID NO: 31), Rv3876 (SEQ ID NO: 61), Rv0054 (SEQ ID NO: 100), Rv0410 (SEQ ID NO: 106), Rv0655 (SEQ ID NO: 112), Rv0831 (SEQ ID NO: 115), Rv1009 (SEQ ID NO: 118), Rv1099 (SEQ ID NO: 121), Rv1240 (SEQ ID NO: 124), Rv1288 (SEQ ID NO: 127), Rv1410 (SEQ ID NO: 130), Rv1569 (SEQ ID NO: 133), Rv1789 (SEQ ID NO: 136), Rv1818 (SEQ ID NO: 139), Rv1860 (SEQ ID NO: 142), Rv1886 (SEQ ID NO: 145), Rv1908 (SEQ ID NO: 148), Rv2220 (SEQ ID NO: 154), Rv2032 (SEQ ID NO: 151), Rv2623 (SEQ ID NO: 160), Rv2875 (SEQ ID NO: 163), Rv3044 (SEQ ID NO: 166), Rv3310 (SEQ ID NO: 169), Rv3881 (SEQ ID NO: 178), Rv0577 (SEQ ID NO: 184), Rv1626 (SEQ ID NO: 187), Rv0733 (SEQ ID NO: 190), Rv2520 (SEQ ID NO: 193), Rv1253 (SEQ ID NO: 196), Rv1980 (SEQ ID NO: 199), Rv3628 (SEQ ID NO: 202), Rv1884 (SEQ ID NO: 205), Rv3872 (SEQ ID NO: 208), Rv3873 (SEQ ID NO: 211), Rv1511 (SEQ ID NO: 214) y Rv3875 (SEQ ID NO: 292) y antígenos que tienen al menos un 80%, 90% o 95% de identidad con cualquiera de las secuencias anteriores.

La invención se refiere a la combinación de tres o más antígenos seleccionados del grupo que consisten en:

(a) una combinación que comprende Rv1813 (SEQ ID NO: 16); Rv3620 (SEQ ID NO: 51) y Rv2608 (SEQ ID NO: 26);

También se divulga (b) una combinación que comprende Rv2608 (SEQ ID NO: 26) y Rv3619 (SEQ ID NO: 46); y

(c) una combinación que comprende Rv3478 (SEQ ID NO: 41) y Rv3619 (SEQ ID NO: 46).

En una realización particular, la composición de (a) anterior, que comprende Rv2608 (SEQ ID NO: 26), Rv1813 (SEQ ID NO: 16) y Rv3620 (SEQ ID NO: 51), comprende además uno o más antígenos seleccionados entre el grupo que consiste en: Rv1886 (SEQ ID NO: 145), Rv2389 (SEQ ID NO: 21), Rv3619 (SEQ ID NO: 46).

En una realización más particular, la composición comprende Rv1813 (SEQ ID NO: 16); Rv3620 (SEQ ID NO: 51), Rv2608 (SEQ ID NO: 26) y Rv2389 (SEQ ID NO: 21).

En una realización particular relacionada, la composición comprende Rv2608 (SEQ ID NO: 26); Rv1813 (SEQ ID NO: 16), Rv3620 (SEQ ID NO: 51) y Rv3619 (SEQ ID NO: 46).

También se divulga una composición que comprende Rv2608 (SEQ ID NO: 26) y Rv3619 (SEQ ID NO: 46), que además comprende uno o más antígenos seleccionados entre el grupo que consiste en: Rv1886 (SEQ ID NO: 145), Rv2389 (SEQ ID NO: 21), Rv1813 (SEQ ID NO: 16), Rv2875 (SEQ ID NO: 163), Rv2220 (SEQ ID NO: 154), Rv0733 (SEQ ID NO: 190), Rv0577 (SEQ ID NO: 184), Rv3044 (SEQ ID NO: 166), Rv1626 (SEQ ID NO: 187), Rv3620 (SEQ ID NO: 51), Rv3478 (SEQ ID NO: 41), y Rv3020 (SEQ ID NO: 36).

En particular, la composición comprende Rv2608 (SEQ ID NO: 26), Rv3619 (SEQ ID NO: 46), y Rv1886 (SEQ ID NO: 145).

En otro aspecto de la divulgación, la composición comprende además uno o más antígenos seleccionados entre el grupo que consiste en: Rv2389 (SEQ ID NO: 21), Rv1813 (SEQ ID NO: 16), Rv2875 (SEQ ID NO: 163), Rv2220 (SEQ ID NO: 154), Rv0733 (SEQ ID NO: 190), Rv0577 (SEQ ID NO: 184), Rv3044 (SEQ ID NO: 166), Rv1626 (SEQ ID NO: 187), Rv3620 (SEQ ID NO: 51) y Rv3020 (SEQ ID NO: 36).

En una realización más particular, la composición comprende Rv2608 (SEQ ID NO: 26), Rv3619 (SEQ ID NO: 46), Rv1813 (SEQ ID NO: 16) y Rv3620 (SEQ ID NO: 51).

También se divulga una composición que comprende Rv3478 (SEQ ID NO: 41) y Rv3619 (SEQ ID NO: 46), que

además comprende uno o más antígenos seleccionados entre el grupo que consiste en: Rv1886 (SEQ ID NO: 145), Rv2389 (SEQ ID NO: 21), Rv1813 (SEQ ID NO: 16), Rv2875 (SEQ ID NO: 163), Rv2220 (SEQ ID NO: 154), Rv0733 (SEQ ID NO: 190), Rv0577 (SEQ ID NO: 184), Rv3044 (SEQ ID NO: 166), Rv1626 (SEQ ID NO: 187), Rv3620 (SEQ ID NO: 51), Rv2608 (SEQ ID NO: 26), y Rv3020 (SEQ ID NO: 36).

- 5 En un aspecto particular, la composición comprende Rv3478 (SEQ ID NO: 41), Rv3619 (SEQ ID NO: 46) y Rv1886 (SEQ ID NO: 145).

En otro aspecto, la combinación comprende además uno o más antígenos seleccionados entre el grupo que consiste en: Rv2389 (SEQ ID NO: 21), Rv1813 (SEQ ID NO: 16), Rv2875 (SEQ ID NO: 163), Rv2220 (SEQ ID NO: 154), Rv0733 (SEQ ID NO: 190), Rv0577 (SEQ ID NO: 184), Rv3044 (SEQ ID NO: 166), Rv1626 (SEQ ID NO: 187) y Rv3020 (SEQ ID NO: 36).

10

La combinación de dos o más antígenos descritos en la presente memoria puede incluir una combinación de dos o más antígenos recombinantes separados, o fragmentos antigénicos/inmunogénicos de los mismos. Como alternativa, los dos o más antígenos, o fragmentos antigénicos/inmunogénicos de los mismos, pueden unirse covalentemente en forma de un polipéptido de fusión.

15

La presente divulgación también se refiere a polipéptidos de fusión aislados que comprenden una combinación de dos o más antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* unidos covalentemente, o fragmentos inmunogénicos de los mismos, en donde los antígenos se seleccionan entre el grupo que consiste en Rv0164 (SEQ ID NO: 1), Rv0496 (SEQ ID NO: 6), Rv2608 (SEQ ID NO: 26), Rv3020 (SEQ ID NO: 36), Rv3478 (SEQ ID NO: 41), Rv3619 (SEQ ID NO: 46), Rv3620 (SEQ ID NO: 51), Rv1738 (SEQ ID NO: 11), Rv1813 (SEQ ID NO: 16), Rv3810 (SEQ ID NO: 56), Rv2389 (SEQ ID NO: 21), Rv2866 (SEQ ID NO: 31), Rv3876 (SEQ ID NO: 61), Rv0054 (SEQ ID NO: 100), Rv0410 (SEQ ID NO: 106), Rv0655 (SEQ ID NO: 112), Rv0831 (SEQ ID NO: 115), Rv1009 (SEQ ID NO: 118), Rv1099 (SEQ ID NO: 121), Rv1240 (SEQ ID NO: 124), Rv1288 (SEQ ID NO: 127), Rv1410 (SEQ ID NO: 130), Rv1569 (SEQ ID NO: 133), Rv1789 (SEQ ID NO: 136), Rv1818 (SEQ ID NO: 139), Rv1860 (SEQ ID NO: 142), Rv1886 (SEQ ID NO: 145), Rv1908 (SEQ ID NO: 148), Rv2220 (SEQ ID NO: 154), Rv2032 (SEQ ID NO: 151), Rv2623 (SEQ ID NO: 160), Rv2875 (SEQ ID NO: 163), Rv3044 (SEQ ID NO: 166), Rv3310 (SEQ ID NO: 169), Rv3881 (SEQ ID NO: 178), Rv0577 (SEQ ID NO: 184), Rv1626 (SEQ ID NO: 187), Rv0733 (SEQ ID NO: 190), Rv2520 (SEQ ID NO: 193), Rv1253 (SEQ ID NO: 196), Rv1980 (SEQ ID NO: 199), Rv3628 (SEQ ID NO: 202), Rv1884 (SEQ ID NO: 205), Rv3872 (SEQ ID NO: 208), Rv3873 (SEQ ID NO: 211), Rv1511 (SEQ ID NO: 214), y Rv3875 (SEQ ID NO: 292) y antígenos que tienen al menos un 80%, 90% o 95% de identidad con cualquiera de las secuencias anteriores.

20

25

30

En determinadas realizaciones, el polipéptidos de fusión comprende una combinación de antígenos unidos covalentemente seleccionados entre el grupo que consiste en:

(a) una combinación que comprende Rv1813 (SEQ ID NO: 16); Rv3620 (SEQ ID NO: 51) y Rv2608 (SEQ ID NO: 26).

También se divulga (b) una combinación que comprende Rv2608 (SEQ ID NO: 26) y Rv3619 (SEQ ID NO: 46); y

35

(c) una combinación que comprende Rv3478 (SEQ ID NO: 41) y Rv3619 (SEQ ID NO: 46).

En una realización particular, el polipéptido de fusión de (a) anterior, que comprende Rv2608 (SEQ ID NO: 26), Rv1813 (SEQ ID NO: 16) y Rv3620 (SEQ ID NO: 51), comprende además uno o más antígenos seleccionados entre el grupo que consiste en: Rv1886 (SEQ ID NO: 145), Rv2389 (SEQ ID NO: 21), Rv1813 (SEQ ID NO: 16), Rv3619 (SEQ ID NO: 46).

40

En una realización más particular, el polipéptido de fusión comprende Rv1813 (SEQ ID NO: 16); Rv3620 (SEQ ID NO: 51); Rv2608 (SEQ ID NO: 26) y Rv2389 (SEQ ID NO: 21).

En una realización particular relacionada, el polipéptido de fusión comprende Rv1813 (SEQ ID NO: 16); Rv3620 (SEQ ID NO: 51); Rv2608 (SEQ ID NO: 26) y Rv3619 (SEQ ID NO: 46).

45

En otro aspecto concreto de la divulgación, el polipéptido de fusión de (b) anterior, que comprende Rv2608 (SEQ ID NO: 26) y Rv3619 (SEQ ID NO: 46), comprende además uno o más antígenos seleccionados entre el grupo que consiste en: Rv1886 (SEQ ID NO: 145), Rv2389 (SEQ ID NO: 21), Rv1813 (SEQ ID NO: 16), Rv2875 (SEQ ID NO: 163), Rv2220 (SEQ ID NO: 154), Rv0733 (SEQ ID NO: 190), Rv0577 (SEQ ID NO: 184), Rv3044 (SEQ ID NO: 166), Rv1626 (SEQ ID NO: 187), Rv3620 (SEQ ID NO: 51), Rv3478 (SEQ ID NO: 41), y Rv3020 (SEQ ID NO: 36).

50

En un aspecto particular, el polipéptido de fusión comprende Rv2608 (SEQ ID NO: 26), Rv1813 (SEQ ID NO: 16), Rv3619 (SEQ ID NO: 46), y Rv1886 (SEQ ID NO: 145).

En otro aspecto particular, el polipéptido de fusión comprende además uno o más antígenos seleccionados entre el grupo que consiste en: Rv2389 (SEQ ID NO: 21), Rv1813 (SEQ ID NO: 16), Rv2875 (SEQ ID NO: 163), Rv2220 (SEQ ID NO: 154), Rv0733 (SEQ ID NO: 190), Rv0577 (SEQ ID NO: 184), Rv3044 (SEQ ID NO: 166), Rv1626 (SEQ ID NO: 187), Rv3620 (SEQ ID NO: 51) y Rv3020 (SEQ ID NO: 36).

En una realización más particular, el polipéptido de fusión comprende Rv2608 (SEQ ID NO: 26), Rv3619 (SEQ ID NO: 46), Rv1813 (SEQ ID NO: 16) y Rv3620 (SEQ ID NO: 51).

En otros aspectos concretos de la divulgación, el polipéptido de fusión de (c) anterior, que comprende Rv3478 (SEQ ID NO: 41) y Rv3619 (SEQ ID NO: 46), comprende además uno o más antígenos seleccionados entre el grupo que consiste en: Rv1886 (SEQ ID NO: 145), Rv2389 (SEQ ID NO: 21), Rv1813 (SEQ ID NO: 16), Rv2875 (SEQ ID NO: 163), Rv2220 (SEQ ID NO: 154), Rv0733 (SEQ ID NO: 190), Rv0577 (SEQ ID NO: 184), Rv3044 (SEQ ID NO: 166), Rv1626 (SEQ ID NO: 187), Rv3620 (SEQ ID NO: 51), Rv2608 (SEQ ID NO: 26), y Rv3020 (SEQ ID NO: 36).

En un aspecto particular, el polipéptido de fusión comprende Rv3478 (SEQ ID NO: 41), Rv3619 (SEQ ID NO: 46) y Rv1886 (SEQ ID NO: 145).

En otra realización, el polipéptido de fusión comprende además uno o más antígenos seleccionados entre el grupo que consiste en: Rv2389 (SEQ ID NO: 21), Rv1813 (SEQ ID NO: 16), Rv2875 (SEQ ID NO: 163), Rv2220 (SEQ ID NO: 154), Rv0733 (SEQ ID NO: 190), Rv0577 (SEQ ID NO: 184), Rv3044 (SEQ ID NO: 166), Rv1626 (SEQ ID NO: 187) y Rv3020 (SEQ ID NO: 36).

En determinadas realizaciones particulares, se proporcionan polipéptidos de fusión que comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en: ID83 (SEQ ID NO: 91), ID94 (SEQ ID NO: 95), ID93 (SEQ ID NO: 226), ID114 (SEQ ID NO: 251), ID125 (SEQ ID NO: 257).

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporcionan polinucleótidos aislados que codifican cualquiera de los antígenos y/o polipéptidos de fusión descritos en la presente memoria.

Se entenderá que, en muchas realizaciones, las composiciones, polipéptidos y polinucleótidos de la invención se formulan preferentemente en combinación con uno o más inmunoestimulantes para mejorar la respuesta inmunitaria provocada por los antígenos descritos en la presente memoria. Se conocen y están disponibles en la técnica numerosos sistemas inmunoestimulantes y adyuvantes y pueden usarse en el contexto de la presente invención, ejemplos ilustrativos de los cuales incluyen AS-2, ENHANZYN™, MPL™, 3D-MPL™, IFA, QS21, CWS, TDM, AGPs, oligonucleótidos que contienen CpG, agonistas de receptores de tipo Toll (por ejemplo, agonistas de TLR9, agonistas de TLR7, agonistas de TLR7/8, agonistas de TLR5, agonistas de TLR4, agonistas de TLR2, agonistas de TLR3, etc.), LelF, saponinas, miméticos de saponina, y lípido A biológico y sintético, imiquimod, gardiquimod, resiquimod, poli I:C, flagelina, o una combinación de los mismos.

Se ha observado que los polinucleótidos de fusión, los polipéptidos de fusión o las composiciones de la invención son altamente antigénicas. Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporcionan vacunas y métodos relacionados para estimular una respuesta inmunitaria protectora en un sujeto mediante la administración de una cantidad eficaz de una composición como se describe en la presente memoria. Pueden usarse polinucleótidos aislados o purificados para producir antígenos polipeptídicos de fusión recombinantes *in vitro*, que después se administran como vacuna. Como alternativa, los polinucleótidos pueden administrarse directamente a un sujeto en forma de vacuna a base de ADN para provocar la expresión de antígeno en el sujeto, y la posterior inducción de una respuesta inmunitaria contra *Mycobacterium tuberculosis*.

Además, las composiciones, polipéptidos y polinucleótidos de fusión son útiles como herramientas diagnósticas en pacientes que pueden haberse infectado con *Mycobacterium*. Por ejemplo, las composiciones, polipéptidos de fusión, y polinucleótidos de la invención pueden usarse *in vitro* e *in vivo* para detectar anticuerpos humorales o inmunidad mediada por células contra *Mycobacterium tuberculosis* para el diagnóstico de la infección, el control de la progresión de la enfermedad y/o evaluación de las pruebas de curación.

La presente divulgación también se refiere a kits diagnósticos para detectar la infección por *Mycobacterium tuberculosis* en una muestra biológica, que comprenden (a) un polipéptido que comprende al menos una porción inmunogénica de un antígeno o polipéptido de fusión descrito en la presente memoria, (b) un reactivo de detección.

La presente divulgación también se refiere a métodos para detectar la presencia de infección por *Mycobacterium tuberculosis* en una muestra biológica, que comprende (a) poner en contacto una muestra biológica con un anticuerpo monoclonal que se une a un antígeno o polipéptido de fusión descrito en la presente memoria; y (b) detectar en la muestra biológica la presencia de proteínas de *Mycobacterium tuberculosis* que se unen al anticuerpo monoclonal.

La presente divulgación también se refiere a métodos para detectar la infección por *Mycobacterium tuberculosis* en una muestra biológica, que comprenden (a) poner en contacto la muestra biológica con una combinación de antígeno o polipéptido de fusión como se describe en la presente memoria y (b) detectar en la muestra biológica la presencia de anticuerpos y/o células T que se unen a los mismos.

La presente divulgación también se refiere a métodos para detectar la infección por *Mycobacterium tuberculosis* en una muestra biológica, que comprenden (a) poner en contacto la muestra biológica con una combinación de dos o más antígenos seleccionados entre el grupo que consiste en Rv0164 (SEQ ID NO: 1), Rv0496 (SEQ ID NO: 6), Rv2608 (SEQ ID NO: 26), Rv3020 (SEQ ID NO: 36), Rv3478 (SEQ ID NO: 41), Rv3619 (SEQ ID NO: 46), Rv3620

(SEQ ID NO: 51), Rv1738 (SEQ ID NO: 11), Rv1813 (SEQ ID NO: 16), Rv3810 (SEQ ID NO: 56), Rv2389 (SEQ ID NO: 21), Rv2866 (SEQ ID NO: 31), Rv3876 (SEQ ID NO: 61), Rv0054 (SEQ ID NO: 100), Rv0410 (SEQ ID NO: 106), Rv0655 (SEQ ID NO: 112), Rv0831 (SEQ ID NO: 115), Rv1009 (SEQ ID NO: 118), Rv1099 (SEQ ID NO: 121), Rv1240 (SEQ ID NO: 124), Rv1288 (SEQ ID NO: 127), Rv1410 (SEQ ID NO: 130), Rv1569 (SEQ ID NO: 133), Rv1789 (SEQ ID NO: 136), Rv1818 (SEQ ID NO: 139), Rv1860 (SEQ ID NO: 142), Rv1886 (SEQ ID NO: 145), Rv1908 (SEQ ID NO: 148), Rv2220 (SEQ ID NO: 154), Rv2032 (SEQ ID NO: 151), Rv2623 (SEQ ID NO: 160), Rv2875 (SEQ ID NO: 163), Rv3044 (SEQ ID NO: 166), Rv3310 (SEQ ID NO: 169), y Rv3881 (SEQ ID NO: 178), Rv0577 (SEQ ID NO: 184), Rv1626 (SEQ ID NO: 187), Rv0733 (SEQ ID NO: 190), Rv2520 (SEQ ID NO: 193), Rv1253 (SEQ ID NO: 196), Rv1980 (SEQ ID NO: 199), Rv3628 (SEQ ID NO: 202), Rv1884 (SEQ ID NO: 205), Rv3872 (SEQ ID NO: 208), Rv3873 (SEQ ID NO: 211), Rv1511 (SEQ ID NO: 214) y Rv3875 (SEQ ID NO: 292), o porciones inmunogénicas de los mismos; y (b) detectar en la muestra biológica la presencia de anticuerpos y/o células T que se unen a los mismos.

En particular, un método para detectar la infección por *Mycobacterium tuberculosis* en una muestra biológica comprende: poner en contacto la muestra biológica con un polipéptido de fusión seleccionado entre el grupo que consiste en: DID85 (SEQ ID NO: 265); DID92 (SEQ ID NO: 273); DID108 (SEQ ID NO: 283) y DID93 (SEQ ID NO: 291); y detectar en la muestra biológica la presencia de anticuerpos y/o células T que se unen a los mismos.

La presente divulgación también se refiere a kits diagnósticos para detectar la infección por *Mycobacterium tuberculosis* en una muestra biológica, que comprenden: (a) una combinación de dos o más antígenos seleccionados entre el grupo que consiste en Rv0164 (SEQ ID NO: 1), Rv0496 (SEQ ID NO: 6), Rv2608 (SEQ ID NO: 26), Rv3020 (SEQ ID NO: 36), Rv3478 (SEQ ID NO: 41), Rv3619 (SEQ ID NO: 46), Rv3620 (SEQ ID NO: 51), Rv1738 (SEQ ID NO: 11), Rv1813 (SEQ ID NO: 16), Rv3810 (SEQ ID NO: 56), Rv2389 (SEQ ID NO: 21), Rv2866 (SEQ ID NO: 31), Rv3876 (SEQ ID NO: 61), Rv0054 (SEQ ID NO: 100), Rv0410 (SEQ ID NO: 106), Rv0655 (SEQ ID NO: 112), Rv0831 (SEQ ID NO: 115), Rv1009 (SEQ ID NO: 118), Rv1099 (SEQ ID NO: 121), Rv1240 (SEQ ID NO: 124), Rv1288 (SEQ ID NO: 127), Rv1410 (SEQ ID NO: 130), Rv1569 (SEQ ID NO: 133), Rv1789 (SEQ ID NO: 136), Rv1818 (SEQ ID NO: 139), Rv1860 (SEQ ID NO: 142), Rv1886 (SEQ ID NO: 145), Rv1908 (SEQ ID NO: 148), Rv2220 (SEQ ID NO: 154), Rv2032 (SEQ ID NO: 151), Rv2623 (SEQ ID NO: 160), Rv2875 (SEQ ID NO: 163), Rv3044 (SEQ ID NO: 166), Rv3310 (SEQ ID NO: 169), y Rv3881 (SEQ ID NO: 178), Rv0577 (SEQ ID NO: 184), Rv1626 (SEQ ID NO: 187), Rv0733 (SEQ ID NO: 190), Rv2520 (SEQ ID NO: 193), Rv1253 (SEQ ID NO: 196), Rv1980 (SEQ ID NO: 199), Rv3628 (SEQ ID NO: 202), Rv1884 (SEQ ID NO: 205), Rv3872 (SEQ ID NO: 208), Rv3873 (SEQ ID NO: 211), Rv1511 (SEQ ID NO: 214) y Rv3875 (SEQ ID NO: 292), o porciones inmunogénicas de los mismos; y (b) un reactivo de detección.

En particular, un kit de la presente invención para detectar una infección por *Mycobacterium tuberculosis* en una muestra biológica comprende: un polipéptido de fusión seleccionado entre el grupo que consiste en: DID85 (SEQ ID NO: 265), DID92 (SEQ ID NO: 273), DID108 (SEQ ID NO: 283) y DID93 (SEQ ID NO: 291), y un reactivo de detección.

Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos

La figura 1 muestra los niveles de IFN- γ liberado por PBMC humanas estimuladas con antígeno. Se incubaron PBMC PPD⁻ y PPD⁺ durante 72 h en medio, 10 μ g/ml de PHA, 10 μ g/ml de lisado de Mtb, 50 μ g/ml de las proteínas recombinantes de Mtb. Se muestran la media (media_{Ag} - media_{medio}) $\pm$ DTM para PBMC PPD⁺ (n=18) y PPD⁻ (n=7).

La figura 2 muestra los niveles de esplenocitos TNF⁺ tras la estimulación con antígeno *in vitro* con diferentes proteínas recombinantes de Mtb. Se recogieron esplenocitos de ratones infectados con una baja dosis de *M. tuberculosis* H37Rv virulenta 4 semanas y 12 semanas después de la infección y se ensayaron respecto de respuestas de citocina TNF específicas de antígeno mediante ELISPOT. Los esplenocitos se incubaron durante 48 h en medio, 10 μ g/ml de lisado de Mtb, o 10 μ g/ml de las proteínas recombinantes de Mtb. Los datos mostrados son la media $\pm$ DT (n=2) en un experimento representativo.

Las figuras 3A-3D muestran la protección contra la infección por *M. tuberculosis* y las respuestas inmunitarias específicas de antígeno.

La figura 3A muestra el Log10 de UFC en el pulmón de ratones inmunizados después de una exposición a *M. tuberculosis* en aerosol. Se recogieron pulmones de ratones (n=7) inmunizados con CpG, 3 antígenos Rv de Mtb diversos, o una combinación de los mismos 4 semanas después de la exposición a aerosol con 50 - 100 bacilos de Mtb. Se contaron las UFC después de 2 semanas de cultivo *in vitro* en una placa de agar. Los datos mostrados son la media $\pm$ DTM de un experimento representativo. La figura 3B muestra los títulos del criterio de valoración de anticuerpo IgG2c. Se recogieron sueros de ratones (n=3 - 6) inmunizados con CpG, 3 antígenos Rv de Mtb diversos o una combinación de los mismos 1 semana después de la 3^a inmunización y se ensayaron respecto de anticuerpos IgG2c específicos de antígeno mediante ELISA. Los sueros de los grupos de CpG se ensayaron nuevamente contra todos los antígenos de Rv, mientras que los demás sueros se ensayaron contra el antígeno Rv usado para la inmunización. Los datos mostrados son la media $\pm$ DT de un experimento representativo. La figura 3C muestra el IFN- γ liberado por los esplenocitos estimulados con antígeno. Se recogieron esplenocitos de ratones inmunizados con CpG, 3 antígenos Rv de Mtb diversos o una combinación de los mismos 3 semanas después de la 3^a

inmunización y se ensayaron respecto de respuestas de citocina IFN- γ específicas de antígeno mediante ELISA. Los esplenocitos se incubaron durante 72 h en medio, o 10 μ g/ml de los antígenos Rv usados para la inmunización. Los datos mostrados son la media $\pm$ DT (n=3) en un experimento representativo. La figura 3D muestra las frecuencias relativas de esplenocitos TNF+ en respuesta a estimulación específica con antígeno. Se recogieron esplenocitos de ratones inmunizados con CpG, 3 antígenos Rv de Mtb diversos o una combinación de los mismos 3 semanas después de la 3^a inmunización y se ensayaron respecto de respuestas de citocina TNF específicas de antígeno mediante ELISPOT. Los esplenocitos se incubaron durante 48 h en medio, o 10 μ g/ml de los antígenos Rv usados para la inmunización. Los datos mostrados son la media $\pm$ DT (n=3) en un experimento representativo.

La figura 4A-4B muestra la inmunogenicidad de las proteínas de fusión ID83 e ID93 con GLA-SE en ratones C57BL/6. La figura 4A muestra los títulos de criterio de valoración de anticuerpo IgG1 e IgG2c en suero específicos de antígeno. Se recogieron sueros de ratones (n=3 - 6) inmunizados con salino, proteína de fusión ID83 o ID93 en formulaciones adyuvantes de GLA-SE 1 semana después de la 3^a inmunización y se ensayaron respecto de anticuerpos de IgG1 e IgG2c específicos para ID83 e ID93 mediante ELISA. Los datos mostrados son la media $\pm$ DT en un experimento representativo. La figura 4B muestra los niveles de IFN- γ liberado por los esplenocitos estimulados con antígeno. Se recogieron esplenocitos de ratones inmunizados con ID83 o ID93 en formulación adyuvante GLA-SE 3 semanas después de la 3^a inmunización y se ensayaron respecto de respuestas de citocina IFN- γ específicas de antígeno mediante ELISA. Los esplenocitos se incubaron durante 72 h en medio, 3 μ g/ml de ConA, o 10 μ g/ml de proteínas de fusión ID83 o ID93. Los datos mostrados son la media $\pm$ DT (n=3) en un experimento representativo.

Las figuras 5A-5B muestran la inmunogenicidad de ID83 con diferentes formulaciones adyuvantes en ratones C57BL/6. La figura 5A muestra los títulos de criterio de valoración de anticuerpo IgG1 e IgG2c en suero específicos de antígeno. Se recogieron sueros de ratones (n=3 - 6) inmunizados con salino o proteína de fusión ID83 con diferentes formulaciones adyuvantes 1 semana después de la 3^a inmunización y se ensayaron respecto de anticuerpos IgG1 e IgG2c específicos para ID83 mediante ELISA. Los datos mostrados son la media $\pm$ DT en un experimento representativo. La figura 5B muestra los niveles de IFN- γ liberado por los esplenocitos estimulados con antígeno. Se recogieron esplenocitos de ratones inmunizados con solución salina o ID83 con diferentes formulaciones adyuvantes 3 semanas después de la 3^a inmunización y se ensayaron respecto de respuestas de citocina IFN- γ específicas de antígeno mediante ELISA. Los esplenocitos se incubaron durante 72 h en medio, 3 μ g/ml de ConA, o 10 μ g/ml de proteínas de fusión ID83. Los datos mostrados son la media $\pm$ DT (n=3) en un experimento representativo.

La figura 6 muestra la supervivencia después de la infección con Mtb de cobayas inmunizadas con proteína de fusión ID83 con GLA/CpG-SE. Se inmunizó a cobayas con 1 dosis de BCG, o 3 dosis de ID83 en adyuvante GLA/CpG-SE, y se las expuso a una baja dosis de aerosol de *M. tuberculosis* H37Rv 4 semanas después del último refuerzo. Se vigiló la supervivencia durante 200 días hasta que $\frac{1}{4}$ de los animales en el grupo de placebo (salino) habían muerto.

Las figuras 7A-7B muestran las respuestas inmunitarias específicas de Ad5-ID83 y la protección contra una exposición a *M. tuberculosis*. La figura 7A muestra las frecuencias relativas de esplenocitos IFN- γ en respuesta a estimulación específica con antígeno. Se recogieron esplenocitos de ratones inmunizados con salino o 5x10⁹ partículas víricas de Ad5-ID83 3 semanas después de la 3^a inmunización y se ensayaron respecto de respuestas de citocina IFN- γ específicas de antígeno mediante ELISPOT. Los esplenocitos se incubaron durante 48 h en medio, o 10 μ g/ml de proteína de fusión ID83. Los datos mostrados son la media $\pm$ DT (n=3) en un experimento representativo. La figura 7B muestra el Log10 de UFC en el pulmón de ratones inmunizados después de una exposición a *M. tuberculosis* en aerosol. Se recogieron los pulmones de ratones (n=7) inmunizados con suero salino o 5x10⁹ partículas víricas de Ad5-ID83 4 semanas después de una exposición en aerosol con 50-100 bacilos de Mtb. Se contaron las UFC después de 2 semanas de cultivo *in vitro* en una placa de agar. Los datos mostrados son la media $\pm$ DT de un experimento representativo.

La figura 8 muestra la supervivencia de ratones SWR infectados con *M. tuberculosis* (n=8) tratados con una combinación de antibióticos (Rx; rifampicina+isoniazida durante 60 días) + inmunoterapia (tres inyecciones de una mezcla que contiene Rv2608, Rv1813, y Rv3620 con GLA-SE), solo antibióticos (Rx; rifampicina+isoniazida durante 60 días), o sin tratar (salino). Los resultados demuestran que la combinación de fármacos + inmunoterapia prolonga la supervivencia de los ratones infectados con *M. tuberculosis*.

La figura 9 muestra los resultados de los experimentos de ELISA en los que se analizaron un panel de muestras positivas en esputo, confirmadas para Tb (n= 80-92) y un panel de suero de control sano negativo a Tb (n=40-46) respecto de su reactividad con antígenos de Tb seleccionados. Los resultados demuestran que pueden obtenerse respuestas 100% positivas empleando diferentes combinaciones de antígeno.

Breve descripción de los identificadores de secuencia

La SEQ ID NO: 1 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv0164 de Mtb.

La SEQ ID NO: 2 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que

codifica Rv0164 de Mtb.

La SEQ ID NO: 3 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv0164 de Mtb recombinante, que incluye la etiqueta His.

Las SEQ ID NO: 4 y 5 representan cebadores usados para amplificar Rv0164 de Mtb.

- 5 La SEQ ID NO: 6 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv0496 de Mtb.

La SEQ ID NO: 7 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv0496 de Mtb.

La SEQ ID NO: 8 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv0496 de Mtb recombinante, que incluye la etiqueta His.

- 10 Las SEQ ID NO: 9 y 10 representan cebadores usados para amplificar Rv0496 de Mtb.

La SEQ ID NO: 11 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv1738 de Mtb.

La SEQ ID NO: 12 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv1738 de Mtb.

- 15 La SEQ ID NO: 13 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv1738 de Mtb recombinante, que incluye la etiqueta His.

Las SEQ ID NO: 14 y 15 representan cebadores usados para amplificar Rv1738 de Mtb.

La SEQ ID NO: 16 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv1813 de Mtb.

La SEQ ID NO: 17 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv1813 de Mtb.

- 20 La SEQ ID NO: 18 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv1813 de Mtb recombinante, que incluye la etiqueta His.

Las SEQ ID NO: 19 y 20 representan cebadores usados para amplificar Rv1813 de Mtb.

La SEQ ID NO: 21 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv2389 de Mtb.

- 25 La SEQ ID NO: 22 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv2389 de Mtb.

La SEQ ID NO: 23 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv2389 de Mtb recombinante, que incluye la etiqueta His.

Las SEQ ID NO: 24 y 25 representan cebadores usados para amplificar Rv2389 de Mtb.

La SEQ ID NO: 26 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv2608 de Mtb.

- 30 La SEQ ID NO: 27 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv2608 de Mtb.

La SEQ ID NO: 28 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv2608 de Mtb recombinante, que incluye la etiqueta His.

Las SEQ ID NO: 29 y 30 representan cebadores usados para amplificar Rv2608 de Mtb.

- 35 La SEQ ID NO: 31 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv2866 de Mtb.

La SEQ ID NO: 32 y 33 representan cebadores usados para amplificar Rv2866 de Mtb.

La SEQ ID NO: 34 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv2866 de Mtb.

- 40 La SEQ ID NO: 35 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv2866 de Mtb recombinante, que incluye la etiqueta His.

La SEQ ID NO: 36 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv3020 de Mtb.

La SEQ ID NO: 37 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv3020 de Mtb.

- La SEQ ID NO: 38 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv3020 de Mtb recombinante, que incluye la etiqueta His.
- Las SEQ ID NO: 39 y 40 representan cebadores usados para amplificar Rv3020 de Mtb.
- La SEQ ID NO: 41 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv3478 de Mtb.
- 5 La SEQ ID NO: 42 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv3478 de Mtb.
- La SEQ ID NO: 43 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv3478 de Mtb recombinante, que incluye la etiqueta His.
- Las SEQ ID NO: 44 y 45 representan cebadores usados para amplificar Rv3478 de Mtb.
- 10 La SEQ ID NO: 46 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv3619 de Mtb.
- La SEQ ID NO: 47 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv3619 de Mtb.
- La SEQ ID NO: 48 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv3619 de Mtb recombinante, que incluye la etiqueta His.
- 15 Las SEQ ID NO: 49 y 50 representan cebadores usados para amplificar Rv3619 de Mtb.
- La SEQ ID NO: 51 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv3620 de Mtb.
- La SEQ ID NO: 52 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv3620 de Mtb.
- 20 La SEQ ID NO: 53 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv3620 de Mtb recombinante, que incluye la etiqueta His.
- Las SEQ ID NO: 54 y 55 representan cebadores usados para amplificar Rv3620 de Mtb.
- La SEQ ID NO: 56 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv3810 de Mtb.
- La SEQ ID NO: 57 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv3810 de Mtb.
- 25 La SEQ ID NO: 58 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv3810 de Mtb recombinante, que incluye la etiqueta His.
- Las SEQ ID NO: 59 y 60 representan cebadores usados para amplificar Rv3810 de Mtb.
- La SEQ ID NO: 61 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv3876 de Mtb.
- 30 La SEQ ID NO: 62 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv3876 de Mtb.
- La SEQ ID NO: 63 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv3876 de Mtb recombinante, que incluye la etiqueta His.
- Las SEQ ID NO: 64 y 65 representan cebadores usados para amplificar Rv3876 de Mtb.
- La SEQ ID NO: 66 representa una secuencia de polinucleótido que codifica el polipéptido de fusión Mtb36f.1.
- 35 La SEQ ID NO: 67 representa la secuencia de aminoácidos del polipéptido de fusión de Mtb Mtb36f.1, que incluye la etiqueta His.
- Las SEQ ID NO: 68-71 representan los cebadores usados en la amplificación y clonación de Mtb36f.1.
- La SEQ ID NO: 72 representa una secuencia de polinucleótido que codifica el polipéptido de fusión ID58.
- Las SEQ ID NO: 73-78 representan los cebadores usados en la amplificación y clonación de ID58.
- 40 La SEQ ID NO: 79 representa la secuencia de aminoácidos del polipéptido de fusión de Mtb ID58, que incluye la etiqueta His.
- La SEQ ID NO: 80 representa una secuencia de polinucleótido que codifica el polipéptido de fusión ID69.

Las SEQ ID NO: 81-82 representan los cebadores usados en la amplificación y clonación de ID69.

La SEQ ID NO: 83 representa la secuencia de aminoácidos del polipéptido de fusión de Mtb ID69, que incluye la etiqueta His.

La SEQ ID NO: 84 representa una secuencia de polinucleótido que codifica el polipéptido de fusión ID83.

5 Las SEQ ID NO: 85-90 representan los cebadores usados en la amplificación y clonación de ID83.

La SEQ ID NO: 91 representa la secuencia de aminoácidos del polipéptido de fusión de Mtb ID83, que incluye la etiqueta His.

La SEQ ID NO: 92 representa una secuencia de polinucleótido que codifica el polipéptido de fusión ID94.

Las SEQ ID NO: 93-94 representan los cebadores usados en la amplificación y clonación de ID94.

10 La SEQ ID NO: 95 representa la secuencia de aminoácidos del polipéptido de fusión de Mtb ID94, que incluye la etiqueta His.

La SEQ ID NO: 96 representa una secuencia de polinucleótido que codifica el polipéptido de fusión ID95.

La SEQ ID NO: 97 representa la secuencia de aminoácidos del polipéptido de fusión de Mtb ID95, que incluye la etiqueta His.

15 La SEQ ID NO: 98 representa una secuencia de polinucleótido que codifica el polipéptido de fusión ID120.

La SEQ ID NO: 99 representa la secuencia de aminoácidos del polipéptido de fusión de Mtb ID120, que incluye la etiqueta His.

La SEQ ID NO: 100 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv0054.

20 La SEQ ID NO: 101 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv0054.

La SEQ ID NO: 102 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv0054 recombinante, que incluye la etiqueta His.

La SEQ ID NO: 103 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv0164.

25 La SEQ ID NO: 104 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv0164.

La SEQ ID NO: 105 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv0164 recombinante, que incluye la etiqueta His.

La SEQ ID NO: 106 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv0410.

30 La SEQ ID NO: 107 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv0410.

La SEQ ID NO: 108 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv0410 recombinante, que incluye la etiqueta His.

La SEQ ID NO: 109 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv0496.

35 La SEQ ID NO: 110 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv0496.

La SEQ ID NO: 111 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv0496 recombinante, que incluye la etiqueta His.

La SEQ ID NO: 112 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv0655.

40 La SEQ ID NO: 113 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv0655.

La SEQ ID NO: 114 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv0655 recombinante, que incluye la etiqueta His.

La SEQ ID NO: 115 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv0831.

La SEQ ID NO: 116 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv0831.

La SEQ ID NO: 117 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv0831 recombinante, que incluye la etiqueta His.

5 La SEQ ID NO: 118 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv1009.

La SEQ ID NO: 119 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv1009.

La SEQ ID NO: 120 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv1009 recombinante, que incluye la etiqueta His.

10 La SEQ ID NO: 121 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv1099.

La SEQ ID NO: 122 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv1099.

La SEQ ID NO: 123 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv1099 recombinante, que incluye la etiqueta His.

15 La SEQ ID NO: 124 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv1240.

La SEQ ID NO: 125 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv1240.

La SEQ ID NO: 126 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv1240 recombinante, que incluye la etiqueta His.

20 La SEQ ID NO: 127 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv1288.

La SEQ ID NO: 128 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv1288.

La SEQ ID NO: 129 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv1288 recombinante, que incluye la etiqueta His.

25 La SEQ ID NO: 130 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv1410.

La SEQ ID NO: 131 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv1410.

La SEQ ID NO: 132 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv1410 recombinante, que incluye la etiqueta His.

30 La SEQ ID NO: 133 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv1569.

La SEQ ID NO: 134 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv1569.

La SEQ ID NO: 135 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv1569 recombinante, que incluye la etiqueta His.

35 La SEQ ID NO: 136 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv1789.

La SEQ ID NO: 137 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv1789.

La SEQ ID NO: 138 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv1789 recombinante, que incluye la etiqueta His.

40 La SEQ ID NO: 139 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv1818.

La SEQ ID NO: 140 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv1818.

La SEQ ID NO: 141 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv1818 recombinante, que incluye la etiqueta His.

45 La SEQ ID NO: 142 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv1860.

La SEQ ID NO: 143 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv1860.

La SEQ ID NO: 144 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv1860 recombinante, que incluye la etiqueta His.

5 La SEQ ID NO: 145 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv1886.

La SEQ ID NO: 146 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv1886.

La SEQ ID NO: 147 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv1886 recombinante, que incluye la etiqueta His.

10 La SEQ ID NO: 148 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv1908.

La SEQ ID NO: 149 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv1908.

La SEQ ID NO: 150 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv1908 recombinante, que incluye la etiqueta His.

15 La SEQ ID NO: 151 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv2032.

La SEQ ID NO: 152 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv2032.

La SEQ ID NO: 153 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv2032 recombinante, que incluye la etiqueta His.

20 La SEQ ID NO: 154 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv2220.

La SEQ ID NO: 155 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv2220.

La SEQ ID NO: 156 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv2220 recombinante, que incluye la etiqueta His.

25 La SEQ ID NO: 157 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv2608.

La SEQ ID NO: 158 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv2608.

La SEQ ID NO: 159 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv2608 recombinante, que incluye la etiqueta His.

30 La SEQ ID NO: 160 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv2623.

La SEQ ID NO: 161 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv2623.

La SEQ ID NO: 162 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv2623 recombinante, que incluye la etiqueta His.

35 La SEQ ID NO: 163 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv2875.

La SEQ ID NO: 164 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv2875.

La SEQ ID NO: 165 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv2875 recombinante, que incluye la etiqueta His.

40 La SEQ ID NO: 166 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv3044.

La SEQ ID NO: 167 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv3044.

La SEQ ID NO: 168 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv3004 recombinante, que incluye la etiqueta His.

45 La SEQ ID NO: 169 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv3310.

La SEQ ID NO: 170 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv3310.

La SEQ ID NO: 171 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv3310 recombinante, que incluye la etiqueta His.

5 La SEQ ID NO: 172 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv3619.

La SEQ ID NO: 173 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv3619.

La SEQ ID NO: 174 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv3619 recombinante, que incluye la etiqueta His.

10 La SEQ ID NO: 175 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv3810.

La SEQ ID NO: 176 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv3810.

La SEQ ID NO: 177 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv3810 recombinante, que incluye la etiqueta His.

15 La SEQ ID NO: 178 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv3881.

La SEQ ID NO: 179 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv3881.

La SEQ ID NO: 180 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv3881 recombinante, que incluye la etiqueta His.

20 La SEQ ID NO: 181 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv0455.

La SEQ ID NO: 182 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv0455.

La SEQ ID NO: 183 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv0455 recombinante, que incluye la etiqueta His.

25 La SEQ ID NO: 184 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv0577.

La SEQ ID NO: 185 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv0577.

La SEQ ID NO: 186 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv0577 recombinante, que incluye la etiqueta His.

30 La SEQ ID NO: 187 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv1626.

La SEQ ID NO: 188 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv1626.

La SEQ ID NO: 189 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv1626 recombinante, que incluye la etiqueta His.

35 La SEQ ID NO: 190 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv0733.

La SEQ ID NO: 191 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv0733.

La SEQ ID NO: 192 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv0733 recombinante, que incluye la etiqueta His.

40 La SEQ ID NO: 193 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv2520.

La SEQ ID NO: 194 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv2520.

La SEQ ID NO: 195 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv2520 recombinante, que incluye la etiqueta His.

45 La SEQ ID NO: 196 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv1253.

La SEQ ID NO: 197 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv1253.

La SEQ ID NO: 198 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv1253 recombinante, que incluye la etiqueta His.

5 La SEQ ID NO: 199 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv1980.

La SEQ ID NO: 200 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv1980.

La SEQ ID NO: 201 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv1980 recombinante, que incluye la etiqueta His.

10 La SEQ ID NO: 202 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv3628.

La SEQ ID NO: 203 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv3628.

La SEQ ID NO: 204 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv3628 recombinante, que incluye la etiqueta His.

15 La SEQ ID NO: 205 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv1884.

La SEQ ID NO: 206 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv1884.

La SEQ ID NO: 207 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv1884 recombinante, que incluye la etiqueta His.

20 La SEQ ID NO: 208 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv3872.

La SEQ ID NO: 209 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv3872.

La SEQ ID NO: 210 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv3872 recombinante, que incluye la etiqueta His.

25 La SEQ ID NO: 211 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv3873.

La SEQ ID NO: 212 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv3873.

La SEQ ID NO: 213 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv3873 recombinante, que incluye la etiqueta His.

30 La SEQ ID NO: 214 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv1511.

La SEQ ID NO: 215 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv1511.

La SEQ ID NO: 216 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv1511 recombinante, que incluye la etiqueta His.

35 La SEQ ID NO: 217 representa una secuencia de polinucleótido que codifica el polipéptido de fusión ID93.

Las SEQ ID NO: 218-225 representan los cebadores usados en la amplificación y clonación de ID93.

La SEQ ID NO: 226 representa la secuencia de aminoácidos del polipéptido de fusión de Mtb ID93, que incluye la etiqueta His.

La SEQ ID NO: 227 representa una secuencia de polinucleótido que codifica el polipéptido de fusión ID91.

40 Las SEQ ID NO: 228-235 representan los cebadores usados en la amplificación y clonación de ID91.

La SEQ ID NO: 236 representa la secuencia de aminoácidos del polipéptido de fusión de Mtb ID91, que incluye la etiqueta His.

La SEQ ID NO: 237 representa una secuencia de polinucleótido que codifica el polipéptido de fusión ID71.

Las SEQ ID NO: 238-244 representan los cebadores usados en la amplificación y clonación de ID71.

- La SEQ ID NO: 245 representa la secuencia de aminoácidos del polipéptido de fusión de Mtb ID71, que incluye la etiqueta His.
- La SEQ ID NO: 246 representa una secuencia de polinucleótido que codifica el polipéptido de fusión ID114.
- Las SEQ ID NO: 247-250 representan los cebadores usados en la amplificación y clonación de ID114.
- 5 La SEQ ID NO: 251 representa la secuencia de aminoácidos del polipéptido de fusión de Mtb ID114, que incluye la etiqueta His.
- La SEQ ID NO: 252 representa una secuencia de polinucleótido que codifica el polipéptido de fusión ID125.
- Las SEQ ID NO: 253-256 representan los cebadores usados en la amplificación y clonación de ID125.
- 10 La SEQ ID NO: 257 representa la secuencia de aminoácidos del polipéptido de fusión de Mtb ID125, que incluye la etiqueta His.
- La SEQ ID NO: 258 representa una secuencia de polinucleótido que codifica el polipéptido de fusión DID85.
- Las SEQ ID NO: 259-264 representan los cebadores usados en la amplificación y clonación de DID85.
- La SEQ ID NO: 265 representa la secuencia de aminoácidos del polipéptido de fusión de Mtb DID85, que incluye la etiqueta His.
- 15 La SEQ ID NO: 266 representa una secuencia de polinucleótido que codifica el polipéptido de fusión DID92.
- Las SEQ ID NO: 267-272 representan los cebadores usados en la amplificación y clonación de DID92.
- La SEQ ID NO: 273 representa la secuencia de aminoácidos del polipéptido de fusión de Mtb DID92, que incluye la etiqueta His.
- La SEQ ID NO: 274 representa una secuencia de polinucleótido que codifica el polipéptido de fusión DID108.
- 20 Las SEQ ID NO: 275-282 representan los cebadores usados en la amplificación y clonación de DID108.
- La SEQ ID NO: 283 representa la secuencia de aminoácidos del polipéptido de fusión de Mtb DID108, que incluye la etiqueta His.
- La SEQ ID NO: 284 representa una secuencia de polinucleótido que codifica el polipéptido de fusión DID93.
- Las SEQ ID NO: 285-290 representan los cebadores usados en la amplificación y clonación de DID93.
- 25 La SEQ ID NO: 291 representa la secuencia de aminoácidos del polipéptido de fusión de Mtb DID93, que incluye la etiqueta His.
- La SEQ ID NO: 292 representa la secuencia de aminoácidos predicha para Rv3875.
- La SEQ ID NO: 293 representa la secuencia de una secuencia de ácido nucleico amplificada mediante la PCR que codifica Rv3875.
- 30 La SEQ ID NO: 294 representa la secuencia de aminoácidos de un Rv3875 recombinante, que incluye la etiqueta His.
- Las SEQ ID NO: 295-296 representan los cebadores usados en la amplificación y clonación de Rv0577.
- Las SEQ ID NO: 297-298 representan los cebadores usados en la amplificación y clonación de Rv1626.
- Las SEQ ID NO: 299-300 representan los cebadores usados en la amplificación y clonación de Rv0733.
- 35 Las SEQ ID NO: 301-302 representan los cebadores usados en la amplificación y clonación de Rv2520.
- Las SEQ ID NO: 303-304 representan los cebadores usados en la amplificación y clonación de Rv1253.
- Las SEQ ID NO: 305-306 representan los cebadores usados en la amplificación y clonación de Rv1980.
- Las SEQ ID NO: 307-308 representan los cebadores usados en la amplificación y clonación de Rv3628.
- Las SEQ ID NO: 309-310 representan los cebadores usados en la amplificación y clonación de Rv1844.
- 40 Las SEQ ID NO: 311-312 representan los cebadores usados en la amplificación y clonación de Rv3872.
- Las SEQ ID NO: 313-314 representan los cebadores usados en la amplificación y clonación de Rv3873.

Las SEQ ID NO: 315-316 representan los cebadores usados en la amplificación y clonación de Rv1511.

Las SEQ ID NO: 317-318 representan los cebadores usados en la amplificación y clonación de Rv3875.

Descripción detallada

La presente invención se refiere a composiciones altamente antigénicas/inmunogénicas que comprenden antígenos de *Mycobacterium*. Las composiciones de la presente invención comprenden generalmente al menos dos polipéptidos heterólogos de una especie de *Mycobacterium* del complejo *tuberculosis*. Una especie de *Mycobacterium* del complejo *tuberculosis* incluye aquellas especies que se tradicionalmente se consideran causantes de la enfermedad tuberculosis, así como especies de *Mycobacterium* ambientales y oportunistas que causan tuberculosis y enfermedades pulmonares en pacientes inmunocomprometidos, tales como pacientes con SIDA, por ejemplo, *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), *Mycobacterium bovis*, o *Mycobacterium africanum*, BCG, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium celatum*, *Mycobacterium genavense*, *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium vaccae*, *Mycobacterium fortuitum*, y *Mycobacterium scrofulaceum* (véase, por ejemplo, Harrison's Principles of Internal Medicine, volumen 1, págs. 1004-1014 y 1019-1020. En una realización preferida, la especie de *Mycobacterium* que se va a prevenir, tratar o diagnosticar según la invención es *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). La secuencia de antígenos de las especies de *Mycobacterium* están fácilmente disponibles. Por ejemplo, pueden encontrarse secuencias de *Mycobacterium tuberculosis* en Cole et al., Nature 393:537 (1998) y pueden hallarse en páginas web, tales como aquellas mantenidas por el Wellcome Trust Sanger Institute y el Institut Pasteur.

A. Antígenos de *Mycobacterium* y fusiones de los mismos

La presente invención, en un aspecto, proporciona polipéptidos de *Mycobacterium* aislados, como se describen en la presente memoria, incluyendo polipéptidos de fusión, y composiciones que contienen a los mismos. En general, un polipéptido de la invención será un polipéptido aislado y puede ser un fragmento (por ejemplo, una porción antigénica/inmunogénica) procedente de una secuencia de aminoácidos divulgada en la presente memoria, o puede comprender una secuencia de aminoácidos completa divulgada en la presente memoria. Los polipéptidos de la invención, los fragmentos antigénicos/inmunogénicos de los mismos, y otras variantes pueden prepararse usando técnicas recombinantes y/o sintéticas convencionales.

En determinadas realizaciones preferidas, los polipéptidos de la invención son antigénicos/inmunogénicos, es decir, reaccionan de manera detectable en un inmunoensayo (tal como un ELISA o un ensayo de estimulación de células T) con antisueros y/o células T de un sujeto infectado. La exploración respecto de actividad inmunológica puede llevarse a cabo usando técnicas de sobra conocidas por el experto en la materia. Por ejemplo, dichas exploraciones pueden llevarse a cabo usando métodos tales como aquellos descritos en Harlow y Lane, Anticuerpos: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988. En un ejemplo ilustrativo, puede inmovilizarse un polipéptido sobre un soporte sólido y ponerse en contacto con sueros de pacientes para permitir la unión de anticuerpos en el suero al polipéptido inmovilizado. Después, pueden retirarse los sueros no unidos y detectarse los anticuerpos unidos usando, por ejemplo, proteína A marcada con ¹²⁵I.

Como reconocerá un experto en la materia, las porciones inmunogénicas de los polipéptidos divulgados en la presente memoria también están abarcadas por la presente invención. Una "porción inmunogénica", tal como se usa en la presente memoria, es un fragmento de un polipéptido inmunogénico de la invención que en sí es inmunológicamente reactivo (es decir, se une específicamente) a los receptores de antígeno superficial de células B y/o de células T que reconocen al polipéptido. Las porciones inmunogénicas pueden identificarse generalmente usando técnicas de sobra conocidas, tales como aquellas resumidas en Paul, Fundamental Immunology, 3ª ed., 243-247 (Raven Press, 1993) y las referencias citadas en el mismo. Dichas técnicas incluyen la exploración de polipéptidos respecto de su capacidad para reaccionar con anticuerpos, antisueros y/o líneas o clones de células T específicos de antígeno. Tal como se usa en la presente memoria, los antisueros y anticuerpos son "específicos de antígeno" si se unen específicamente a un antígeno (es decir, reaccionan con la proteína en un inmunoensayo, y no reaccionan de manera detectable con proteínas no relacionadas). Dichos antisueros y anticuerpos pueden prepararse como se describe en la presente memoria, y usando técnicas de sobra conocidas.

En una realización particular, una porción antigénica/inmunogénica de un polipéptido de la presente invención es una porción que reacciona con antisueros y/o células T a un nivel que no es sustancialmente menor que la reactividad del polipéptido de longitud completa (por ejemplo, en un ensayo de reactividad ELISA y/o de células T). Preferentemente, el nivel de actividad inmunogénica de la porción antigénica/inmunogénica es de al menos aproximadamente el 50%, preferentemente de al menos aproximadamente el 70% y lo más preferentemente mayor de aproximadamente el 90% de la inmunogenicidad para el polipéptido de longitud completa. En algunos casos, se identificarán porciones inmunogénicas preferidas que tengan un nivel de actividad inmunogénica mayor que el del polipéptido de longitud completa correspondiente, por ejemplo, que tengan una actividad inmunogénica de más de aproximadamente un 100% o un 150% o más.

Una composición de polipéptido de la invención también puede comprender uno o más polipéptidos que sean inmunológicamente reactivos con células T y/o anticuerpos generados contra un polipéptido de la invención, en

particular, un polipéptido que tenga una secuencia de aminoácidos divulgada en la presente memoria, o con un fragmento inmunogénico o variante del mismo.

En otra realización de la invención, se proporcionan polipéptidos que comprenden uno o más polipéptidos que son capaces de generar células T y/o anticuerpos que son inmunológicamente reactivos con uno o más polipéptidos descritos en la presente memoria, o uno o más polipéptidos codificados por secuencias de polinucleótidos contiguas contenidas en las secuencias de polinucleótido divulgadas en la presente memoria, o fragmentos inmunogénicos o variantes de los mismos, o con una o más secuencias de polinucleótido que hibridan con una o más de estas secuencias en condiciones de rigurosidad de moderada a alta.

La presente invención también proporciona fragmentos de polipéptidos, incluyendo fragmentos antigénicos/inmunogénicos, que comprenden al menos aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 50, o 100 aminoácidos contiguos, o más, incluyendo todas las longitudes intermedias, de una composición de polipéptido expuesta en la presente memoria, o aquellas codificadas por una secuencia de polinucleótido expuesta en la presente memoria.

En otro aspecto, la presente invención proporciona variantes de las composiciones de polipéptido descritas en la presente memoria. Las variantes de polipéptido abarcadas generalmente por la presente invención mostrarán típicamente al menos aproximadamente un 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% o más de identidad (determinada como se describe más adelante), a lo largo de su longitud, con una secuencia de polipéptido expuesta en la presente memoria.

Una "variante" de polipéptido, en el sentido que se usa el término en la presente memoria, es un polipéptido que difiere normalmente de un polipéptido divulgado específicamente en la presente memoria en una o más sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones. Dichas variantes pueden ser de origen natural o pueden generarse sintéticamente, por ejemplo, modificando una o más de las secuencias de polipéptido anteriores de la invención y evaluando su actividad inmunogénica como se describe en la presente memoria usando cualquiera de una serie de técnicas de sobra conocidas en la técnica.

Por ejemplo, determinadas variantes ilustrativas de los polipéptidos de la invención incluyen aquellas en las que una o más porciones, tales como una secuencia líder N-terminal o un dominio transmembrana, han sido eliminadas. Otras variantes ilustrativas incluyen variantes en las que una pequeña porción (por ejemplo, aproximadamente 1-30 aminoácidos) se han eliminado del N- y/o C-terminal de una proteína madura.

En muchos casos, una variante contendrá sustituciones conservativas. Una "sustitución conservativa" es una en la que se sustituye un aminoácido por otro aminoácido que tiene propiedades similares, de tal forma que un experto en la técnica de química de péptidos esperará que la estructura secundaria y la naturaleza hidropática del polipéptido permanezca sustancialmente inalterada. Como se ha descrito anteriormente, pueden efectuarse modificaciones en la estructura de los polinucleótidos y polipéptidos de la presente invención y aun así, obtener una molécula funcional que codifique un polipéptido variante o derivado con característica deseables, por ejemplo, con características inmunogénicas. Cuando se desea alterar la secuencia de aminoácidos de un polipéptido para crear un equivalente, o incluso una variante o porción inmunogénica mejorada de un polipéptido de la invención, un experto en la materia cambiará típicamente uno o más de los codones de la secuencia de ADN codificante según la tabla 1.

Por ejemplo, pueden sustituirse determinados aminoácidos por otros aminoácidos en una estructura de proteína sin pérdida apreciable de capacidad de unión interactiva con estructuras tales como, por ejemplo, regiones de unión a antígeno de anticuerpos o sitios de unión sobre moléculas de sustrato. Ya que es la capacidad interactiva y la naturaleza de una proteína las que definen la actividad funcional biológica de la proteína, pueden efectuarse determinadas sustituciones de secuencia de aminoácidos en una secuencia de proteína, y, por supuesto, su secuencia codificante de ADN subyacente, y aun así, obtener una proteína con propiedades similares. Por lo tanto, se contempla que puedan efectuarse diversos cambios en las secuencias de péptidos de las composiciones divulgadas, o las correspondientes secuencias de ADN que codifican dichos péptidos sin una pérdida apreciable de su utilidad o actividad biológica.

TABLA 1

Aminoácidos			Codones			
Alanina	Ala	A	GCA	GCC	GCG	GCU
Cisteína	Cys	C	UGC	UGU		
Ácido aspártico	Asp	D	GAC	GAU		
Ácido glutámico	Glu	E	GAA	GAG		
Fenilalanina	Phe	F	UUC	UUU		
Glicina	Gly	G	GGA	GGC	GGG	GGU

Aminoácidos			Codones					
Histidina	His	H	CAC	CAU				
Isoleucina	Ile	I	AUA	AUC	AUU			
Lisina	Lys	K	AAA	AAG				
Leucina	Leu	L	UUA	UUG	CUA	CUC	CUG	CUU
Metionina	Met	M	AUG					
Asparagina	Asn	N	AAC	AAU				
Prolina	Pro	P	CCA	CCC	CCG	CCU		
Glutamina	Gln	Q	CAA	CAG				
Arginina	Arg	R	AGA	AGG	CGA	CGC	CGG	CGU
Serina	Ser	S	AGC	AGU	UCA	UCC	UCG	UCU
Treonina	Thr	T	ACA	ACC	ACG	ACU		
Valina	Val	V	GUA	GUC	GUG	GUU		
Triptófano	Trp	W	UGG					
Tirosina	Tyr	Y	UAC	UAU				

Al efectuar dichos cambios, puede tenerse en cuenta el índice hidropático de los aminoácidos. La importancia del índice hidropático de aminoácidos para conferir una función biológicamente interactiva en una proteína se entiende generalmente bien en la técnica (Kyte y Doolittle, 1982, incorporado a la presente memoria por referencia). Se acepta que el carácter hidropático relativo del aminoácido contribuye a la estructura secundaria de la proteína resultante, que a su vez define la interacción de la proteína con otras moléculas, por ejemplo, enzimas, sustratos, receptores, ADN, anticuerpos, antígenos, y similares. A cada aminoácido se le ha asignado un índice hidropático basándose en sus características de hidrofobia y carga (Kyte y Doolittle, 1982). Estos valores son: isoleucina (+4,5); valina (+4,2); leucina (+3,8); fenilalanina (+2,8); cisteína (+2,5); metionina (+1,9); alanina (+1,8); glicina (-0,4); treonina (-0,7); serina (-0,8); triptófano (-0,9); tirosina (-1,3); prolina (-1,6); histidina (-3,2); glutamato (-3,5); glutamina (-3,5); aspartato (-3,5); asparagina (-3,5); lisina (-3,9); y arginina (-4,5).

Se sabe en la técnica que determinados aminoácidos pueden sustituirse por otros aminoácidos que tengan un índice o puntuación hidropática similar y aun así, dar como resultado una proteína con una actividad biológica similar, es decir, seguir obteniendo una proteína funcionalmente equivalente. Al efectuar dichos cambios, se prefiere la sustitución de aminoácidos cuyos índices hidropáticos sean de ± 2 , prefiriéndose particularmente aquellos de ± 1 , y prefiriéndose aun más aquellos que sean de $\pm 0,5$. También se entiende en la técnica que la sustitución de aminoácidos similares puede efectuarse de manera eficaz basándose en la hidrofilia.

Tal como se detalla en la Patente de los Estados Unidos 4.554.101, se han asignado los siguientes valores de hidrofilia a los restos de aminoácidos: arginina (+3,0); lisina (+3,0); aspartato (+3,0 $\pm$ 1); glutamato (+3,0 $\pm$ 1); serina (+0,3); asparagina (+0,2); glutamina (+0,2); glicina (0); treonina (-0,4); prolina (-0,5 $\pm$ 1); alanina (-0,5); histidina (-0,5); cisteína (-1,0); metionina (-1,3); valina (-1,5); leucina (-1,8); isoleucina (-1,8); tirosina (-2,3); fenilalanina (-2,5); triptófano (-3,4). Se entiende que puede sustituirse un aminoácido por otro que tenga un valor de hidrofilia similar y aun así, obtener una proteína biológicamente equivalente y en particular inmunológicamente equivalente. En dichos cambios, se prefiere la sustitución de aminoácidos cuyos valores de hidrofilia sean de ± 2 , prefiriéndose particularmente aquellos de ± 1 , y prefiriéndose aún más aquellos que sean de $\pm 0,5$.

Tal como se ha indicado anteriormente, las sustituciones de aminoácidos se basan generalmente, por tanto, en la similitud relativa de los sustituyentes de la cadena lateral del aminoácido, por ejemplo, su hidrofobia, hidrofilia, carga, apresto, y similares. Las sustituciones ejemplares que tienen en consideración varias de las características anteriores son de sobra conocida por los expertos en la materia e incluyen: arginina y lisina; glutamato y aspartato; serina y treonina; glutamina y asparagina; y valina, leucina e isoleucina.

Además, puede modificarse adicionalmente cualquier polinucleótido para aumentar su estabilidad *in vivo*. Las modificaciones posibles incluyen, pero sin limitación, la adición de secuencias flanqueantes en los extremos 5' y/o 3'; el uso de enlaces fosforotioato o 2'-O-metil en lugar de fosfodiesterasa en la cadena principal; y/o la inclusión de bases no tradicionales, tales como inosina, queosina y wubutosina, así como acetil, metil, tio y otras formas

modificadas de adenina, citidina, guanina, timina y uridina.

Además, las sustituciones de aminoácidos pueden efectuarse adicionalmente basándose en la similitud en la polaridad, carga, solubilidad, hidrofobia, hidrofilia y/o la naturaleza anfipática de los restos. Por ejemplo, los aminoácidos cargados negativamente incluyen ácido aspártico y ácido glutámico; los aminoácidos cargados positivamente incluyen lisina y arginina; y los aminoácidos con grupos de cabeza polares no cargados que tienen valores de hidrofilia similares incluyen leucina, isoleucina y valina; glicina y alanina; asparagina y glutamina; y serina, treonina, fenilalanina y tirosina. Otros grupos de aminoácidos que pueden representar cambios conservativos incluyen: (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. Además, o como alternativa, una variante también puede contener cambios no conservativos. En una realización preferida, los polipéptidos variantes difieren de una secuencia nativa por sustitución, eliminación o adición de cinco aminoácidos o menos. Asimismo (o como alternativa) las variantes pueden modificarse mediante, por ejemplo, la eliminación o adición de aminoácidos que tengan una influencia mínima en la inmunogenicidad, estructura secundaria y naturaleza hidropática del polipéptido.

Tal como se ha indicado anteriormente, los polipéptidos pueden comprender una secuencia de señal (o líder) en el extremo N-terminal de la proteína, que dirige cotraduccionalmente o postraduccionalmente la transferencia de la proteína. El polipéptido también puede conjugarse a un enlazador u otra secuencia para facilitar la síntesis, purificación o identificación del polipéptido (por ejemplo, poli-His), o para mejorar la unión del polipéptido a un soporte sólido. Por ejemplo, puede conjugarse un polipéptido a una región Fc de inmunoglobulina.

Cuando se comparan secuencias de polipéptido, se dice que dos secuencias son "idénticas" si la secuencia de aminoácidos en las dos secuencias es igual cuando se alinean para máxima correspondencia, como se describe más adelante. Las comparaciones entre dos secuencias se efectúan normalmente comparando las secuencias a lo largo de una ventana de comparación para identificar y comparar regiones locales de similitud de secuencia. Una "ventana de comparación", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un segmento de al menos aproximadamente 20 posiciones contiguas, normalmente de 30 a aproximadamente 75, de 40 a aproximadamente 50, en la que puede compararse una secuencia con una secuencia de referencia del mismo número de posiciones contiguas después de que se alineen de manera óptima las dos secuencias.

El alineamiento óptimo de secuencias para comparación puede llevarse a cabo usando el programa Megalign en la suite Lasergen de programas de bioinformática (DNASTAR, Inc., Madison, WI), usando los parámetros por defecto. Este programa incorpora varios esquemas de alineamiento descritos en las siguientes referencias: Dayhoff, M.O. (1978) A model of evolutionary change in proteins - Matrices for detecting distant relationships. En Dayhoff, M.O. (ed.) Atlas of Protein Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, Washington DC Vol. 5, Supl. 3, págs. 345-358; Hein J. (1990) Unified Approach to Alignment and Phylogenies págs. 626-645 Methods in Enzymology vol. 183, Academic Press, Inc., San Diego, CA; Higgins, D.G. y Sharp, P.M. (1989) CABIOS 5:151-153; Myers, E.W. y Muller W. (1988) CABIOS 4:11-17; Robinson, E.D. (1971) Comb. Theor 11:105; Santou, N. Nes, M. (1987) Mol. Biol. Evol. 4:406-425; Sneath, P.H.A. y Sokal, R.R. (1973) Numerical Taxonomy - the Principles and Practice of Numerical Taxonomy, Freeman Press, San Francisco, CA; Wilbur, W.J. y Lipman, D.J. (1983) Proc. Nat'l Acad., Sci. USA 80:726-730.

Como alternativa, puede llevarse a cabo un alineamiento óptimo de secuencias para comparación mediante el algoritmo de identidad local de Smith y Waterman(1981) Add. APL. Math 2:482, mediante el algoritmo de alineamiento de Needleman y Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48:443, mediante los métodos de búsqueda de similitud de Pearson y Lipman (1988) Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 85: 2444, mediante implementaciones informatizadas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, BLAST, FASTA, y TFASTA en el paquete informático de Wisconsin Genetics, Genetics Computer Group (GCG), 575 Science Dr., Madison, WI), o mediante inspección.

Un ejemplo preferido de algoritmos que son adecuados para determinar el porcentaje de identidad de secuencia y de similitud de secuencia son los algoritmos BLAST y BLAST 2.0, que se describen en Altschul et al. (1977) Nucl. Acids Res. 25:3389-3402 y Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410, respectivamente. Pueden usarse BLAST y BLAST 2.0, por ejemplo, con los parámetros descritos en la presente memoria, para determinar el porcentaje de identidad de secuencia para los polinucleótidos y polipéptidos de la invención. El programa informático para llevar a cabo análisis BLAST está disponible de manera pública a través del National Center for Biotechnology Information. Para secuencias de aminoácidos, puede usarse una matriz de puntuación para calcular la puntuación acumulativa. La extensión de los aciertos de palabra en cada dirección se detiene cuando: la puntuación de alineamiento acumulativa cae por debajo de la cantidad X respecto de su valor máximo alcanzado; la puntuación acumulativa se reduce a cero o menor, debido a la acumulación de uno o más alineamientos de resto con puntuación negativa; o se alcanza el extremo de cualquiera de las dos secuencias. Los parámetros del algoritmo BLAST, W, T y X determinan la sensibilidad y la velocidad del alineamiento.

En una estrategia preferida, se determina el "porcentaje de identidad de secuencia" comparando dos secuencias alineadas de manera óptima frente a una ventana de comparación de al menos 20 posiciones, en donde la porción de la secuencia de polipéptido en la ventana de comparación puede comprender adiciones o eliminaciones (es decir, huecos) del 20 por ciento o menos, normalmente del 5 al 15 por ciento, o del 10 al 12 por ciento, en comparación con las secuencias de referencia (que no comprenden adiciones o eliminaciones) para un alineamiento óptimo de las

dos secuencias. El porcentaje se calcula determinando el número de posiciones en las que aparece el resto de aminoácido idéntico en ambas secuencias para producir el número de posiciones coincidentes, dividiendo el número de posiciones coincidentes entre el número total de posiciones en la secuencia de referencia (es decir, el tamaño de la ventana) y multiplicando los resultados por 100 para dar el porcentaje de identidad de secuencia.

5 En determinadas realizaciones preferidas de la invención, se proporcionan polipéptidos de fusión de *Mycobacterium tuberculosis*, y polinucleótidos que codifican polipéptidos de fusión. Polipéptido de fusión y proteínas de fusión se refieren a un polipéptido que tiene al menos dos polipéptidos heterólogos de *Mycobacterium* sp., tales como polipéptidos de *Mycobacterium tuberculosis*, unidos covalentemente, ya sea directamente o a través de un enlazador aminoacídico. Los polipéptidos que forman la proteína de fusión se unen típicamente del extremo C-terminal al extremo N-terminal, aunque también pueden unirse de extremo C-terminal a extremo C-terminal, de extremo N-terminal a extremo N-terminal, o de extremo N-terminal a extremo C-terminal. Los polipéptidos de la proteína de fusión pueden encontrarse en cualquier orden. Los polipéptidos de fusión o las proteínas de fusión pueden incluir variantes modificadas de manera conservativa, variantes polimórficas, alelos, mutantes, subsecuencias, homólogos entre especies, y fragmentos inmunogénicos de los antígenos que forman la proteína de fusión. Los antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* se describen en Cole et al., Nature 393:537 (1998), que divulga el genoma completo de *Mycobacterium tuberculosis*. Pueden identificarse antígenos de otras especies de *Mycobacterium* que se corresponden a antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*, por ejemplo, usando algoritmos de comparación de secuencias, como se describen en la presente memoria, u otros métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, ensayos de hibridación y ensayos de unión de anticuerpo.

20 Los polipéptidos de fusión de la invención comprenden generalmente al menos dos polipéptidos antigénicos como se describen en la presente memoria, y pueden comprender además otras secuencias no relacionadas, tales como una secuencia que ayuda a proporcionar epítomos de T colaboradoras (un compañero de fusión inmunológico), preferentemente epítomos de T colaboradoras reconocidos por seres humanos, o que ayudan a expresar la proteína (un potenciador de la expresión) con mayores rendimientos que la proteína recombinante nativa. Determinados compañeros de fusión preferidos son compañeros de fusión tanto inmunológicos como potenciadores de la expresión. Pueden seleccionarse otros compañeros de fusión para aumentar la solubilidad de la proteína o para permitir que la proteína se dirija a compartimentos intracelulares deseados. Otros compañeros de fusión adicionales incluyen etiquetas de afinidad, que facilitan la purificación de la proteína.

30 Generalmente, pueden prepararse proteínas de fusión usando técnicas convencionales. Preferentemente, se expresa una proteína de fusión en forma de una proteína recombinante. Por ejemplo, las secuencias de ADN que codifican los componentes polipeptídicos de una fusión deseada pueden ensamblarse por separado, y ligarse en un vector de expresión adecuado. El extremo 3' de la secuencia de ADN que codifica un componente polipeptídico se liga, con o sin un enlazador peptídico, al extremo 5' de una secuencia de ADN que codifica el segundo componente polipeptídico de tal forma que se encuentran en fase las fases de lectura de las secuencias. Esto permite la traducción en una sola proteína de fusión que mantiene la actividad biológica de ambos polipéptidos componentes.

Puede emplearse una secuencia enlazadora peptídica para separar los componentes de primer y segundo polipéptido una distancia suficiente para asegurar que cada polipéptido se pliegue en sus estructuras secundarias y terciarias, si se desea. Dicha secuencia de enlazador peptídico se incorpora en la proteína de fusión usando técnicas convencionales de sobra conocidas en la técnica. Pueden seleccionarse determinadas secuencias enlazadoras peptídicas basándose en los siguientes factores: (1) su capacidad para adoptar una conformación extendida flexible; (2) su incapacidad para adoptar una estructura secundaria que pudiera interactuar con epítomos funcionales en los polipéptidos primero y segundo; y (3) la ausencia de restos hidrófobos o cargados que puedan reaccionar con los epítomos funcionales del polipéptido. Las secuencias de enlazador peptídico preferidas contienen restos de Gly, Asn y Ser. También pueden usarse otros aminoácidos prácticamente neutros, tales como Thr y Ala, en la secuencia enlazadora. Las secuencias de aminoácidos que pueden emplearse de manera útil como enlazadores incluyen aquellas divulgadas en Maratea et al., Gene 40:39 46 (1985); Murphy et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83:8258 8262 (1986); la Patente de los Estados Unidos n.º 4.935.233 y la Patente de los Estados Unidos n.º 4.751.180. La secuencia enlazadora puede ser generalmente de 1 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud. No se necesitan secuencias enlazadoras cuando los polipéptidos primero y segundo tienen regiones de aminoácidos N-terminales no esenciales que puedan usarse para separar los dominios funcionales y prevenir la interferencia estérica.

Las secuencias de ADN ligadas se unen operablemente a elementos reguladores de la transcripción o de la traducción adecuados. Los elementos reguladores responsables de la expresión de ADN se ubican únicamente en 5' de la secuencia de ADN que codifica los primeros polipéptidos. De un modo similar, solo están presentes los codones de parada para las señales de final de la traducción y de terminación de la transcripción en 3' de la secuencia de ADN que codifica el segundo polipéptido.

En realizaciones preferidas, un compañero de fusión inmunológico para su uso en un polipéptido de fusión de la invención procede de proteína D, una proteína de superficie de la bacteria gramnegativa *Haemophilus influenza* B (WO 91/18926). Preferentemente, un derivado de proteína D comprende aproximadamente el primer tercio de la proteína (por ejemplo, los primeros 100 - 110 aminoácidos N-terminales), puede lipidarse un derivado de proteína D. En determinadas realizaciones preferidas, se incluyen los primeros 109 restos de un compañero de fusión de

lipoproteína D en el extremo N-terminal para dotar al polipéptido de epítomos de células T exógenos adicionales y para aumentar el nivel de expresión en *E. coli* (funcionando de este modo como potenciador de la expresión). La cola lipídica asegura una presentación óptima del antígeno a las células presentadoras de antígenos. Otros compañeros de fusión incluyen la proteína no estructural del virus de la gripe, NS1 (hemaglutinina). Típicamente, se usan los 81 aminoácidos N-terminales, aunque pueden usarse fragmentos diferentes que incluyen epítomos de T colaboradoras.

En otra realización, un compañero de fusión inmunológico comprende una secuencia de aminoácidos derivada de la proteína conocida como LYTA, o una porción de la misma (preferentemente, una porción C-terminal). LYTA procede de *Streptococcus pneumoniae*, que sintetiza una N-acetil-L-alanina amidasa conocida como amidasa LYTA (codificada por el gen *Lyta*; Gene 43:265-292 (1986)). LYTA es una autolisina que degrada específicamente determinados enlaces en la cadena principal del peptidoglucano. El dominio C-terminal de la proteína LYTA es responsable de la afinidad por la colina o por algunos análogos de colina, tales como DEAE. Esta propiedad se ha aprovechado para el desarrollo de plásmidos que expresan C-LYTA de *E. coli*, útiles para la expresión de proteínas de fusión. Se ha descrito la purificación de proteínas híbridas que contienen el fragmento C-LYTA en el extremo amino (véase Biotechnology 10:795-798 (1992)). En una realización preferida, puede incorporarse una porción repetida de LYTA en una proteína de fusión. Una porción repetida se encuentra en la región C-terminal que comienza en el resto 178. Una porción particularmente preferida incorpora los restos 188-305.

En general, los polipéptidos y polipéptidos de fusión (así como sus polinucleótidos codificantes) se encuentran aislados. Un polipéptido o polinucleótido "aislado" es uno que se extrae de su ambiente original. Por ejemplo, una proteína de origen natural está aislada si se encuentra separada de algunos o de todos los materiales coexistentes en el sistema natural. Preferentemente, dichos polipéptidos tienen una pureza de al menos aproximadamente el 90%, más preferentemente, una pureza de al menos aproximadamente el 95% y lo más preferentemente, una pureza de al menos aproximadamente el 99%. Se considera que un polinucleótido está aislado si, por ejemplo, se clona en un vector que no forma parte del ambiente natural.

B. Composiciones de polinucleótido

La presente invención también proporciona polinucleótidos aislados, en particular, aquellos que codifican los polipéptidos de fusión de la invención, así como composiciones que comprenden dichos polinucleótidos. Tal como se usa en la presente memoria, los términos "ADN" y "polinucleótido" y "ácido nucleico" se refieren a una molécula de ADN que ha sido aislada del ADN genómico total de una especie particular. Por lo tanto, un segmento de ADN que codifica un polipéptido se refiere a un segmento de ADN que contiene una o más secuencias codificantes aunque se encuentra sustancialmente alejado de, o purificado respecto de, el ADN genómico total de la especie de la que se obtiene el segmento de ADN. En las expresiones "segmento de ADN" y "polinucleótido" se incluyen segmentos de ADN y fragmentos más pequeños de dichos segmentos, y también vectores recombinantes, incluyendo, por ejemplo, plásmidos, cósmidos, fagémidos, fago, virus, y similares.

Como entenderán los expertos en la materia, las secuencias de polinucleótido de la presente invención pueden incluir secuencias genómicas, secuencias extragenómicas y codificadas por plásmidos y segmentos génicos modificados más pequeños que expresan, o pueden adaptarse para que expresen, proteínas, polipéptidos, péptidos y similares. Dichos segmentos pueden aislarse de manera natural, o modificarse sintéticamente por la mano del hombre.

Tal como reconocerá un experto en la materia, los polinucleótidos puede ser monocatenarios (codificantes o antisentido) o bicatenarios, y pueden ser moléculas de ADN (genómicas, ADNc o sintéticas) o de ARN. Pueden estar presentes, aunque no necesariamente, secuencias codificantes o no codificantes adicionales en un polinucleótido de la presente invención, y un polinucleótido puede, pero no necesariamente, estar unido a otras moléculas y/o materiales de soporte.

Los polinucleótidos pueden comprender una secuencia nativa (es decir, una secuencia endógena que codifica un antígeno de *Mycobacterium* o una porción del mismo) o pueden comprender una variante, o un equivalente funcional biológico o antigénico de dicha secuencia. Las variantes de polinucleótidos pueden contener una o más sustituciones, adiciones, eliminaciones y/o inserciones, tal como se describe en más detalle más adelante, preferentemente de tal forma que no se reduce la inmunogenicidad del polipéptido codificado, en relación con la proteína nativa. El efecto sobre la inmunogenicidad del polipéptido codificado puede evaluarse generalmente como se describe en la presente memoria. El término "variantes" también abarca genes homólogos de origen xenogénico.

En realizaciones adicionales, la presente invención proporciona polinucleótidos aislados que comprenden diversas longitudes de fragmentos contiguos de secuencia idénticos o complementarios a una o más de las secuencias divulgadas en la presente memoria. Por ejemplo, la presente invención proporciona polinucleótidos que comprenden al menos aproximadamente 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 400, 500 o 1000 o más nucleótidos contiguos de una o más de las secuencias divulgadas en la presente memoria así como todas las longitudes intermedias entre estos límites. Se entenderá fácilmente que "longitudes intermedias", en este contexto, significa cualquier longitud entre los valores citados, tal como 16, 17, 18, 19, etc.; 21, 22, 23, etc.; 30, 31, 32, etc.; 50, 51, 52, 53, etc.; 100, 101, 102, 103, etc.; 150, 151, 152, 153, etc.; incluyendo todos los números enteros entre 200 y 500; 500, 1.000, y

similares.

Los polinucleótidos de la presente invención, o los fragmentos de los mismos, independientemente de la longitud de la secuencia codificante en sí, pueden combinarse con otras secuencias de ADN, tales como promotores, señales de poliadenilación, sitios para enzimas de restricción adicionales, sitios de clonación múltiple, otros segmentos codificantes, y similares, de tal forma que su longitud general puede variar de manera considerable. Por lo tanto, se contempla que pueda emplearse un fragmento de polinucleótido de prácticamente cualquier longitud, prefiriéndose que la longitud total esté limitada por facilitar la preparación y el uso en el protocolo para ADN recombinante previsto.

Además, los expertos habituales en la materia apreciarán que, a consecuencia de la degeneración del código genético, existen muchas secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido como se describe en la presente memoria. Algunos de estos polinucleótidos portan una homología mínima respecto de la secuencia de nucleótidos de cualquier gen nativo. Sin embargo, los polinucleótidos que varían debido a las diferencias en el uso de codones se contemplan específicamente por la presente invención, por ejemplo, polinucleótidos que se optimizan para selección de codones humanos y/o de primate. Además, los alelos de los genes que comprenden las secuencias polinucleotídicas proporcionadas en la presente memoria se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Los alelos son genes endógenos que se alteran como resultado de una o más mutaciones, tales como eliminaciones, adiciones y/o sustituciones de nucleótidos. El ARNm resultante y la proteína pueden, pero no necesariamente, tener una estructura o función alteradas. Los alelos pueden identificarse usando técnicas convencionales (tales como hibridación, amplificación y/o comparación de bases de datos de secuencia).

Los polinucleótidos de *Mycobacterium* y las fusiones de los mismos pueden prepararse, manipularse y/o expresarse usando cualquiera de una diversidad de técnicas bien establecidas conocidas y disponibles en la técnica.

Por ejemplo, pueden usarse secuencias de polinucleótido o fragmentos de las mismas que codifican polipéptidos de la invención, o proteínas de fusión o equivalentes funcionales de las mismas, en moléculas de ADN recombinantes para dirigir la expresión de un polipéptido en las células hospedadoras adecuadas. Debido a la degeneración inherente del código genético, pueden producirse otras secuencias de ADN que codifican sustancialmente la misma secuencia de aminoácidos o una funcionalmente equivalente y pueden usarse estas secuencias para clonar y expresar un polipéptido dado.

Tal como entenderán los expertos en la materia, puede ser ventajoso, en algunos casos, producir secuencias de nucleótidos codificantes de polipéptidos que poseen codones de origen no natural. Por ejemplo, pueden seleccionarse codones preferidos por un hospedador procarionte o eucariota particular para aumentar la tasa de expresión de proteína o para producir un transcrito de ARN recombinante que tiene propiedades deseables, tales como una semivida que es más larga que la de un transcrito generado a partir de la secuencia de origen natural.

Además, las secuencias de polinucleótido de la presente invención pueden modificarse usando métodos conocidos generalmente en la técnica para alterar las secuencias codificantes de polipéptidos por una diversidad de motivos, incluyendo, pero sin limitación, alteraciones que modifican la clonación, procesamiento, expresión y/o inmunogenicidad del producto génico.

Para expresar un polipéptido deseado, puede insertarse una secuencia de nucleótidos que codifica el polipéptido, o un equivalente funcional, en un vector de expresión adecuado, es decir, un vector que contiene los elementos necesarios para la transcripción y traducción de la secuencia codificante insertada. Pueden usarse métodos que se conocen bien por los expertos en la materia para construir vectores de expresión que contienen secuencias que codifican un polipéptido de interés y los elementos de control transcripcional y traduccional adecuados. Estos métodos incluyen técnicas de ADN recombinante *in vitro*, técnicas sintéticas, y recombinación genética *in vivo*. Dichas técnicas se describen en Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (1989), y Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology (1989).

Se conocen una diversidad de sistemas de vector de expresión/hospedador y pueden utilizarse para contener y expresar secuencias de polinucleótidos. Estos incluyen, pero sin limitación, microorganismos, tales como bacterias transformadas con bacteriófago recombinante, plásmido, o vectores de expresión de ADN de cósmido; levaduras transformadas con vectores de expresión en levadura; sistemas de células de insecto infectadas con vectores víricos de expresión (por ejemplo, baculovirus); sistemas de células de planta transformadas con vectores víricos de expresión (por ejemplo, virus del mosaico de la coliflor, CaMV; virus del mosaico del tabaco, TMV) o con vectores de expresión bacterianos (por ejemplo, plásmidos Ti o pBR322); o sistemas de células animales.

Los "elementos de control" o las "secuencias reguladoras" presentes en un vector de expresión son aquellas regiones no traducidas de los potenciadores, promotores, regiones 5' y 3' no traducidas del vector que interactúan con proteínas celulares del hospedador para llevar a cabo la transcripción y la traducción. Dichos elementos pueden variar en su fuerza y especificidad. Dependiendo del sistema de vector y hospedador utilizado, puede usarse cualquier número de elementos de transcripción y traducción, incluyendo promotores constitutivos e inducibles. Por ejemplo, cuando se clona en sistemas bacterianos, pueden usarse promotores inducibles, tales como el promotor lacZ híbrido del fagémido PBLUESCRIPT (Stratagene, La Jolla, Calif.) o el plásmido PSPORT1 (Gibco BRL,

Gaithersburg, Md.). En sistemas celulares de mamífero, se prefieren generalmente promotores de genes de mamíferos o de virus de mamíferos. En caso de que sea necesario generar una línea celular que contenga múltiples copias de la secuencia que codifica un polipéptido, pueden usarse ventajosamente vectores basados en SV40 o EVB con un marcador de selección adecuado.

En sistemas bacterianos, puede seleccionarse una serie de vectores de expresión dependiendo del uso previsto para el polipéptido expresado. Por ejemplo, cuando se necesitan grandes cantidades, pueden usarse vectores que dirigen altos niveles de expresión de las proteínas de fusión que se purifican fácilmente. Dichos vectores incluyen, pero sin limitación, los vectores de clonación y expresión de *E. coli* multifuncionales, tales como BLUESCRIPT (Stratagene), en los que puede ligarse la secuencia que codifica el polipéptido de interés en el vector en fase con secuencias para la Met amino-terminal y los 7 restos posteriores de α -galactosidasa de tal forma que se produce una proteína híbrida; vectores pIN (Van Heeke y Schuster, J. Biol. Chem. 264:5503-5509 (1989)); y similares. También pueden usarse vectores pGEX (Promega, Madison, Wis.) para expresar polipéptidos exógenos en forma de proteínas de fusión con glutatión S-transferasa (GST). En general, dichas proteínas de fusión son solubles y pueden purificarse fácilmente a partir de células lisadas mediante adsorción perlas de glutatión-agarosa seguido de elución en presencia de glutatión libre. Pueden diseñarse las proteínas producidas en dichos sistemas para que incluyan sitios de escisión de heparina, trombina o de proteasa de factor XA para que el polipéptido clonado de interés pueda liberarse del resto GST a voluntad.

En la levadura, *Saccharomyces cerevisiae*, puede usarse una serie de vectores que contienen promotores constitutivos o inducibles, tales como factor alfa, alcohol oxigenasa y PGH. Para revisiones, véase Ausubel *et al.* (anteriormente citado) y Grant *et al.*, Methods Enzymol. 153:516-544 (1987).

En los casos donde se usan vectores de expresión en plantas, puede dirigirse la expresión de secuencias que codifican polipéptidos mediante cualquiera de una serie de promotores. Por ejemplo, pueden usarse promotores víricos, tales como los promotores 35S y 19S de CaMV solos o en combinación con la secuencia líder omega de TMV (Takamatsu, EMBO J. 6:307-311 (1987)). Como alternativa, pueden usarse promotores de plantas, tales como la subunidad pequeña de RUBISCO o promotores de choque térmico (Coruzzi *et al.*, EMBO J. 3:1671-1680 (1984); Broglie *et al.*, Science 224:838-843 (1984); y Winter *et al.*, Results Probl. Cell Differ. 17:85-105 (1991)). Estas construcciones pueden introducirse en células vegetales mediante transformación directa con ADN o transfección mediada por patógenos. Dichas técnicas se describen en una serie de revisiones generalmente disponibles (véase, por ejemplo, Hobbs en McGraw Hill, Yearbook of Science and Technology, págs. 191-196 (1992)).

También puede usarse un sistema de insecto para expresar un polipéptido de interés. Por ejemplo, en un sistema similar, se usa el virus de la polihedrosis nuclear de *Autographa californica* (AcNPV) como vector para expresar genes exógenos en células de *Spodoptera frugiperda* o en larvas de *Trichoplusia*. Las secuencias que codifican el polipéptido pueden clonarse en una región no esencial del virus, tal como el gen de polihedrina, y colocarse bajo el control del promotor de polihedrina. La inserción exitosa de la secuencia que codifica el polipéptido inactivará al gen de la polihedrina y producirá virus recombinante que carece de la proteína de la envuelta. Entonces, pueden usarse los virus recombinantes para infectar, por ejemplo, células de *S. frugiperda* o larvas de *Trichoplusia* en las que puede expresarse el polipéptido de interés (Engelhard *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91:3224-3227 (1994)).

En células hospedadoras de mamífero, hay disponible generalmente una serie de sistemas de expresión basados en virus. Por ejemplo, en los casos donde se usa adenovirus como vector de expresión, pueden ligarse secuencias que codifican un polipéptido de interés en un complejo de transcripción/traducción de adenovirus que consiste en el promotor tardío y la secuencia líder tripartita. La inserción en una región E1 o E3 no esencial del genoma vírico puede usarse para obtener un virus viable que es capaz de expresar el polipéptido en células hospedadoras infectadas (Logan y Shenk, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 81:3655-3659 (1984)). Además, pueden usarse potenciadores de la transcripción, tales como el potenciador del virus de sarcoma de Rous (RSV), para aumentar la expresión en células hospedadoras de mamífero.

También pueden usarse señales de iniciación específicas para lograr una traducción más eficaz de las secuencias que codifican un polipéptido de interés. Dichas señales incluyen el codón de iniciación ATG y secuencias adyacentes. En los casos donde las secuencias que codifican el polipéptido, su codón de iniciación, y las secuencias cadena arriba se insertan en el vector de expresión adecuado, pueden no necesitarse señales de control transcripcional o traduccional adicionales. Sin embargo, en los casos donde solo se inserta secuencia codificante o una porción de la misma, deben proporcionarse señales de control traduccional exógenas que incluyen el codón de iniciación ATG. Además, el codón de iniciación debe encontrarse en la fase de lectura correcta para asegurar la traducción del inserto completo. Los elementos traduccionales exógenos y los codones de iniciación pueden ser de diversos orígenes, tanto naturales como sintéticos. Puede mejorarse la eficacia de la expresión mediante la inclusión de potenciadores que son adecuados para el sistema celular particular que se esté empleando, tales como aquellos descritos en la bibliografía (Scharf. *et al.*, Results Probl. Cell Differ. 20:125-162 (1994)).

Además, puede seleccionarse una cepa de célula hospedadora por su capacidad para modular la expresión de las secuencias insertadas o para procesar la proteína expresada del modo deseado. Dichas modificaciones del polipéptido incluyen, pero sin limitación, acetilación, carboxilación, la glucosilación, fosforilación, lipidación, y acilación. También puede usarse el procesamiento postraduccional que escinde una forma "prepro" de la proteína para

facilitar una correcta inserción, plegamiento y/o función. Pueden seleccionarse diferentes células hospedadoras, tales como CHO, HeLa, MDCK, HEK293 y W138, que tienen una maquinaria celular específica y mecanismos característicos para dichas actividades postraduccionales, para asegurar una modificación y procesamiento correctos de la proteína exógena.

5 Para la expresión a largo plazo de alto rendimiento de proteínas recombinantes, generalmente se prefiere la expresión estable. Por ejemplo, pueden transformarse líneas celulares que expresan de manera estable un polinucleótido de interés usando vectores de expresión que pueden contener orígenes de replicación víricos y/o elementos de expresión endógenos y un gen marcador de selección en el mismo o en un vector separado. Después de la introducción del vector, pueden dejarse crecer las células durante 1-2 días en un medio enriquecido antes de
10 que se cambien a un medio de selección. El fin del marcador de selección es conferir resistencia a la selección, y su presencia permite el crecimiento y la recuperación de células que expresan satisfactoriamente las secuencias introducidas. Los clones resistentes de células transformadas de manera estable pueden proliferar usando técnicas de cultivo tisular adecuadas para el tipo celular.

Puede usarse cualquier número de sistemas de selección para recuperar líneas celulares transformadas. Estos incluyen, pero sin limitación, el gen de timidina cinasa del virus herpes simplex (Wigler et al., Cell 11:223-232 (1977)) y de adenina fosforibosiltransferasa (Lowy et al., Cell 22:817-823 (1990)) que pueden emplearse en células tk- o apt-, respectivamente. Además, pueden usarse como base para la selección la resistencia a antimetabolitos, antibióticos o herbicidas; por ejemplo, dhfr que confiere resistencia al metotrexato (Wigler et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 77:3567-70 (1980)); npt, que confiere resistencia a los aminoglucósidos, neomicina y G-418 (Colbere-Garapin et al., J. Mol. Biol. 150:1-14 (1981)); y als o pat, que confieren resistencia a clorsulfurón y fosfotricina acetiltransferasa, respectivamente (Murry, anteriormente citado). Se han descrito genes de selección adicionales, por ejemplo, trpB, que permite a las células utilizar indol en lugar de triptófano, o hisD, que permite a las células utilizar histinol en lugar de histidina (Hartman y Mulligan, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:8047-51 (1988)). El uso de marcadores visibles ha aumentado su popularidad con marcadores tales como antocianinas, β -glucuronidasa y su
20 sustrato, GUS, y luciferasa y su sustrato, luciferina, que se emplean ampliamente no solo para identificar transformantes, sino también para cuantificar la cantidad de expresión transitoria o estable de proteína atribuible a un sistema de vector específico (Rhodes et al., Methods Mol. Biol. 55:121-131 (1995)).

Se conoce en la técnica una serie de protocolos para detectar y medir la expresión de productos codificados por polinucleótidos, usando anticuerpos tanto policlonales como monoclonales específicos para el producto. Los
30 ejemplos incluyen ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), radioinmunoensayo (RIA), y clasificación celular activada por fluorescencia (FACS). Estos y otros ensayos se describen, entre otros sitios, en Hampton et al., Serological Methods, a Laboratory Manual (1990) y Maddox et al., J. Exp. Med. 158:1211-1216 (1983).

Los expertos en la materia conocen una gran variedad de etiquetas y técnicas de conjugación y pueden usarse en diversos ensayos de ácido nucleico y de aminoácidos. Los medios para producir sondas de hibridación o PCR
35 marcadas para detectar secuencias relacionadas con polinucleótidos incluyen marcado con oligo, traducción de cortes, marcaje terminal o amplificación PCR usando un nucleótido marcado. Como alternativa, las secuencias, o cualquier porción de las mismas pueden clonarse en un vector para la producción de una sonda de ARNm. Dichos vectores se conocen en la técnica, están disponibles comercialmente, y pueden usarse para sintetizar sondas de ARN *in vitro* mediante la adición de una ARN polimerasa adecuada, tal como T7, T3, o SP6 y nucleótidos marcados.
40 Estos procedimientos pueden llevarse a cabo usando una serie de kits disponibles comercialmente. Las moléculas indicadoras o marcadores adecuados que pueden usarse incluyen radionúclidos, enzimas, agentes fluorescentes, quimioluminiscentes o cromogénicos, así como sustratos, cofactores, inhibidores, partículas magnéticas, y similares.

Las células hospedadoras transformadas con una secuencia de polinucleótido de interés pueden cultivarse en condiciones adecuadas para la expresión y recuperación de la proteína del cultivo celular. La proteína producida por
45 una célula recombinante puede secretarse o estar contenida intracelularmente, dependiendo de la secuencia y/o el vector usado. Como apreciarán los expertos en la materia, pueden diseñarse vectores de expresión que contienen polinucleótidos de la invención para que contengan secuencias de señal que dirijan la secreción del polipéptido codificado a través de una membrana celular procariota o eucariota. Pueden usarse otras construcciones recombinantes para unir secuencias que codifican un polipéptido de interés a una secuencia de nucleótido que
50 codifica un dominio de polipéptido que facilitará la purificación de proteínas solubles.

Además de los métodos de producción recombinantes, los polipéptidos de la invención, y fragmentos de los mismos, pueden producirse mediante síntesis peptídica directa usando técnicas de fase sólida (Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 85:2149-2154 (1963)). La síntesis de proteínas puede efectuarse usando técnicas manuales o mediante automatización. Puede lograrse la síntesis automatizada, por ejemplo, usando un sintetizador de péptidos 431A de Applied Biosystems (Perkin Elmer). Como alternativa, pueden sintetizarse químicamente varios fragmentos por
55 separado y combinarse usando métodos químicos para producir la molécula de longitud completa.

C. Composiciones farmacéuticas y de vacuna

En otro aspecto, la presente invención se refiere a formulaciones de una o más de las composiciones de polinucleótido, polipéptido u otras divulgadas en la presente memoria en soluciones farmacéuticamente aceptables o

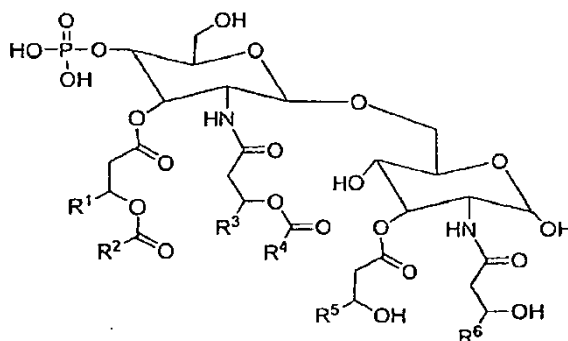
fisiológicamente aceptables para su administración a una célula o a un animal, bien solas, o en combinación con una o más modalidades de terapia distintas. Dichas composiciones farmacéuticas se prefieren particularmente para su uso como vacunas cuando se formulan con un sistema inmunoestimulante/adjuvante adecuado. Las composiciones también son adecuadas para su uso en un contexto diagnóstico.

5 También se entenderá que, si se desea, las composiciones de la invención también pueden administrarse en combinación con otros agentes, tales como, por ejemplo, otras proteínas o polipéptidos o diversos agentes farmacéuticamente activos. No hay prácticamente límites en cuanto a otros componentes que también pueden incluirse, siempre que los agentes adicionales no causen un efecto adverso significativo en los objetivos de acuerdo con la invención.

10 En determinadas realizaciones preferidas, las composiciones de la invención se usan como vacunas y se formulan en combinación con uno o más inmunoestimulantes. Un inmunoestimulante puede ser cualquier sustancia que mejore o potencie una respuesta inmune (mediada por anticuerpos y/o células) hacia un antígeno exógeno. Los ejemplos de inmunoestimulantes incluyen adyuvantes, microesferas biodegradables (por ejemplo, galactida poliláctica) y liposomas (en los que se incorpora el compuesto; véase, por ejemplo, Fullerton, la Patente de los Estados Unidos n.º 4.235.877). La preparación de vacunas se describe generalmente en, por ejemplo, Powell y Newman, eds., Vaccine Design (the subunit and adjuvant approach) (1995).

Puede emplearse cualquiera de una serie de inmunoestimulantes en las vacunas de la presente invención. Por ejemplo, puede incluirse un adjuvante. Muchos adyuvantes contienen una sustancia diseñada para proteger al antígeno frente a un rápido catabolismo, tales como hidróxido de aluminio o aceite mineral, y un estimulador de las respuestas inmunitarias, tal como lípido A (natural o sintético), *Bordetella pertussis*, especies de *Mycobacterium* o proteínas derivadas de *Mycobacterium*. Los adyuvantes adecuados están disponibles comercialmente como, por ejemplo, adjuvante incompleto y adjuvante completo de Freund (Difco Laboratories, Detroit, Mich.); Adjuvante 65 de Merck (Merck and Company, Inc., Rahway, N.J.); AS-2 y derivados de los mismos (SmithKline Beecham, Filadelfia, Pa.); CWS, TDM, Leif, sales de aluminio, tales como gel de hidróxido de aluminio (alumbre) o fosfato de aluminio; sales de calcio, hierro o cinc; y suspensiones insolubles de tirosina acilada; azúcares acilados; polisacáridos derivatizados catiónica o aniónicamente; polifosfacenos; microesferas biodegradables; lípido A de monofosforilo y quil A. También pueden usarse citocinas, tales como GM-CSF o interleucina-2, -7 o -12, como adyuvantes.

En determinadas realizaciones preferidas, el adjuvante usado en la presente invención es un adjuvante de lípido A de glucopiranosilo (GLA), tal como se describe en la Solicitud Pendiente de los Estados Unidos con n.º de Serie 11/862.122. Por ejemplo, determinados compuestos de GLA de interés están representados por la siguiente fórmula:



donde: R¹, R³, R⁵ y R⁶ son alquilo C₁₁-C₂₀; y R² y R⁴ son alquilo C₁₂-C₂₀. En una realización más particular, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son C₁₄.

35 Otros adyuvantes ilustrativos útiles en el contexto de la invención incluyen agonistas del receptor de tipo Toll, tales como agonistas de TLR7, agonistas de TLR7/8, y similares. Otros adyuvantes ilustrativos más incluyen imiquimod (IMQ), gardiquimod (GDQ), resiquimod (RSQ), y compuestos relacionados.

Determinadas vacunas preferidas emplean sistemas adyuvantes diseñados para inducir una respuesta inmunitaria predominantemente del tipo Th1. Los altos niveles de citocinas de tipo Th1 (por ejemplo, IFN-γ, TNF, IL-2 e IL-12) tienden a favorecer la inducción de respuestas inmunitarias mediadas por células hacia un antígeno administrado. Por el contrario, Los altos niveles de citocinas de tipo Th2 (por ejemplo, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10) tienden a favorecer la inducción de respuestas inmunitarias humores. Después de la aplicación de una vacuna como se proporciona en la presente memoria, un paciente soportará una respuesta inmunitaria que incluya respuestas de tipo Th1 y Th2. En una realización preferida, en la que una respuesta es predominantemente de tipo Th1, aumentará el nivel de citocinas de tipo Th1 en mayor medida que el nivel de citocinas de tipo Th2. Los niveles de estas citocinas pueden evaluarse fácilmente usando ensayos convencionales. Para una revisión de las familias de citocinas, véase Mossman y Coffman, Ann. Rev. Immunol. 7:145-173 (1989).

Determinados adyuvantes para su uso en la generación de una respuesta predominantemente de tipo Th1 incluyen, por ejemplo, una combinación de lípido A de monofosforilo, preferentemente lípido A de monofosforilo 3-des-O-acilado (3D-MPL™), junto con una sal de aluminio (Patentes de los Estados Unidos n.º 4.436.727; 4.877.611; 4.866.034; y 4.912.094). Los oligonucleótidos que contienen CpG (en los que el dinucleótido de CpG está sin metilar) también inducen una respuesta predominantemente de Th1. Dichos oligonucleótidos se conocen bien y se describen, por ejemplo, en los documentos WO 96/02555, WO 99/33488 y en las Patentes de los Estados Unidos n.º 6.008.200 y 5.856.462. También se describen secuencias de ADN inmunoestimuladoras, por ejemplo, por Sato et al., Science 273:352 (1996). Otro adyuvante ilustrativo comprende una saponina, tal como Quil A, o derivados de la misma, incluyendo QS21 y QS7 (Aquila Biopharmaceuticals Inc., Framingham, Mass.); Escina; Digitonina; o saponinas de *Gypsophila* o *Chenopodium quinoa*. Otras formulaciones ilustrativas incluyen más de una saponina en las combinaciones adyuvantes de la presente invención, por ejemplo, combinaciones de al menos dos del siguiente grupo que comprende QS21, QS7, Quil A, escina, o digitonina.

En una realización particular, el sistema adyuvante incluye la combinación de un lípido A de monofosforilo y un derivado de saponina, tal como la combinación de QS21 y adyuvante 3D-MPL™, como se describe en el documento WO 94/00153, o una composición menos reactogénica, donde la QS21 se inactiva con colesterol, como se describe en el documento WO 96/33739. Otras formulaciones comprenden una emulsión de aceite en agua y tocoferol. Otra formulación adyuvante que comprende QS21, adyuvante 3D-MPL™ y tocoferol en una emulsión de aceite en agua se describe en el documento WO 95/17210.

Otro sistema adyuvante mejorado implica la combinación de un oligonucleótido que contiene CpG y un derivado de saponina, tal como se divulga en el documento WO 00/09159.

Otros adyuvantes ilustrativos incluyen Montanide ISA 720 (Seppic, Francia), SAF (Novartis, Calif., Estados Unidos), ISCOMS (CSL), MF-59 (Chiron), la serie de adyuvantes SBAS (por ejemplo, SBAS-2, AS2', AS2'', SBAS-4, o SBAS6, disponibles de GlaxoSmithKline, Rixensart, Bélgica), Detox, RC-529 (GlaxoSmithKline, Hamilton, Mont.) y otros 4-fosfatos de aminoalquil glucosaminida (AGP), tales como aquellos descritos en las Solicitudes de Patente pendientes de los Estados Unidos con n.º de Serie 08/853.826 y 09/074.720, y adyuvantes de éter de polioxietileno, tales como aquellos descritos en el documento WO 99/52549A1.

Las composiciones de la invención pueden también, o como alternativa, comprender células T específicas para un antígeno de *Mycobacterium*. Dichas células pueden prepararse generalmente *in vivo* o *ex vivo*, usando procedimientos convencionales. Por ejemplo, las células T pueden aislarse de médula ósea, de sangre periférica, o una fracción de médula ósea o sangre periférica de un paciente. Como alternativa, las células T pueden derivarse de seres humanos relacionados o no relacionados, mamíferos no humanos, líneas celulares o cultivos.

Las células T pueden estimularse con un polipéptido de la invención, un polinucleótido que codifica dicho polipéptido, y/o una célula presentadora de antígenos (APC) que expresa dicho polipéptido. Dicha estimulación se lleva a cabo en condiciones y durante un tiempo suficiente para permitir la generación de células T que son específicas para el polipéptido. Preferentemente, el polipéptido o polinucleótido está presente en un vehículo de suministro, tal como una microesfera, para facilitar la generación de células T específicas.

Se considera que las células T son específicas para un polipéptido de la invención sin las células T proliferan de manera específica, secretan citocinas o eliminan células diana recubiertas con el polipéptido o que expresan un gen que codifica el polipéptido. La especificidad de células T puede evaluarse usando cualquiera de una serie de técnicas convencionales. Por ejemplo, en un ensayo de liberación de cromo o un ensayo de proliferación, un índice de estimulación con un aumento de más del doble en la lisis y/o la proliferación, en comparación con los controles negativos, indica especificidad de células T. Dichos ensayos pueden llevarse a cabo, por ejemplo, tal como se describe en Chen et al., Cancer Res. 54:1065-1070 (1994)). Como alternativa, puede lograrse la detección de la proliferación de células T mediante una serie de técnicas conocidas. Por ejemplo, puede detectarse la proliferación de células T midiendo un aumento en la velocidad de síntesis de ADN (por ejemplo, mediante cultivos de marcado pulsado de células T con timidina tritiada y midiendo la cantidad de timidina tritiada incorporada en el ADN). La puesta en contacto con un polipéptido de la invención (100 ng/ml-100 µg/ml, preferentemente 200 ng/ml-25 µg/ml) durante 3-7 días debería dar como resultado un aumento de al menos el doble en la proliferación de las células T. El contacto como se ha descrito anteriormente durante 2-3 horas debería dar como resultado la activación de las células T, tal como se mide usando ensayos de citocinas convencionales en los que un nivel de aumento de al menos el doble en la liberación de citocinas (por ejemplo, TNF o IFN-γ) es indicativo de la activación de células T (véase Coligan et al., Current Protocols in Immunology, vol. 1 (1998)). Las células T que se han activado en respuesta a un polipéptido, polinucleótido o una APC que expresa polipéptido pueden ser CD4+ y/o CD8+. Las células T específicas de proteína pueden expandirse usando técnicas convencionales. En las realizaciones preferidas, las células T proceden de un paciente, un donante relacionado o un donante no relacionado, y se administran al paciente después de su estimulación y expansión.

En las composiciones farmacéuticas de la invención, los expertos en la materia conocen de sobra la formulación de excipientes y soluciones portadoras farmacéuticamente aceptables, así como el desarrollo de regímenes de dosificación y tratamiento adecuados para usar las composiciones particulares descritas en la presente memoria en una diversidad de regímenes de tratamiento, incluyendo, por ejemplo, administración y formulación oral, parenteral,

intravenosa, intranasal, intradérmica, subcutánea, e intramuscular.

En determinadas aplicaciones, las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente memoria pueden administrarse por administración oral a un sujeto. Como tal, estas composiciones pueden formularse con un diluyente inerte o con un vehículo comestible asimilable, o pueden encerrarse en una cápsula de gelatina dura o blanda, o pueden comprimirse para formar comprimidos, o pueden incorporarse directamente con la comida de la dieta.

En determinadas circunstancias, será deseable suministrar las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente memoria por vía parenteral, intravenosa, intramuscular, incluso intraperitoneal, tal como se describe, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos n.º 5.543.158; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.641.515 y la Patente de los Estados Unidos n.º 5.399.363. Las soluciones de los principios activos en forma de bases libres o sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse en agua mezclados de manera adecuada con un tensioactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de los mismos y aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectables incluyen soluciones acuosas o dispersiones estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles (Patente de los Estados Unidos n.º 5.466.468. En todos los casos, la forma tiene que ser estéril y tiene que ser fluido hasta el punto de que sea fácilmente inyectable. Tiene que ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y tienen que conservarse contra la acción contaminante de los microorganismos, tales como bacterias y hongos. El transportador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los mismos, y/o aceites vegetales. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tales como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula necesario en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede facilitarse por medio de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro sódico. Puede lograrse la absorción prolongada de las composiciones inyectables mediante el uso en las composiciones de agentes retardantes de la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Para administración parenteral en una solución acuosa, por ejemplo, la solución debe estar tamponada de manera adecuada en caso necesario y el diluyente líquido se hará primeramente isotónico con suficiente suero salino o glucosa. Estas soluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. A este respecto, un medio acuoso estéril que puede emplearse será conocido para los expertos en la materia a la luz de la presente divulgación. Por ejemplo, puede disolverse una dosis en 1 ml de solución isotónica de NaCl y bien añadirse a 1000 ml de fluido de hipodermoclisis o inyectarse en el sitio de infusión propuesto (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición, Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2000). Será necesario efectuar alguna variación en la dosificación dependiendo del estado del paciente que se esté tratando. La persona responsable de la administración, en cualquier caso, determinará la dosis adecuada para el sujeto individual. Además, para administración a seres humanos, las preparaciones deben cumplir estándares de esterilidad, pirogenicidad, y de seguridad general y pureza, tal como requiere la Agencia de Estándares biológicos de la FDA.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando los compuestos activos en la cantidad necesaria en el disolvente adecuado con los diversos otros ingredientes indicados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. En general, las dispersiones se preparan incorporando los varios principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes necesarios de entre los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son las técnicas secado al vacío y criodesección que producen un polvo del principio activo más cualquier otro ingrediente adicional deseado a partir de una solución previamente esterilizada por filtración del mismo.

Las composiciones divulgadas en la presente memoria pueden formularse en una forma neutra o de sal. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido (formadas con los grupos amino libre de la proteína) y que se forman con ácidos inorgánicos, tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como acético, oxálico, tartárico, mandélico, y similares. Las sales formadas con los grupos carboxilo libres también puede derivarse a partir de bases inorgánicas, tales como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio, o férricos, y bases orgánicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, histidina, procaína y similares. Tras la formulación, las soluciones se administrarán preferentemente de un modo compatible con la formulación de dosificación y en una cantidad tal que sea terapéuticamente eficaz. Las formulaciones se administran fácilmente en una diversidad de formas de dosificación, tales como soluciones inyectables, cápsulas de liberación de fármaco, y similares.

Tal como se usa en la presente memoria, "portador" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, vehículos, recubrimientos, diluyentes, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de

retraso de la absorción, tampones, soluciones portadoras, suspensiones, coloides, y similares. El uso de dichos medios y agentes para sustancias activas farmacéuticas es bien conocido en la técnica. Excepto en el caso de que cualquier agente o medio convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. Pueden incorporarse también principios activos suplementarios en las composiciones.

- 5 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción alérgica o inadecuada similar cuando se administran a un ser humano. Se entiende bien en la técnica la preparación de una composición acuosa que contiene una proteína como principio activo. Típicamente, dichas composiciones se preparan como inyectables, ya sea como soluciones líquidas o suspensiones; también pueden prepararse formas sólidas para solución en, o suspensión en, líquido antes de la inyección. La preparación también puede emulsionarse.

10 En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden suministrarse mediante pulverizadores intranasales, inhalación, y/u otros vehículos de administración de aerosol. Los métodos para administrar composiciones de genes, polinucleótidos y péptidos directamente a los pulmones a través de pulverizadores de aerosol nasales se han descrito, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos n.º 5.756.353 y la Patente de los Estados Unidos n.º 5.804.212. Del mismo modo, la administración de fármacos usando resinas microparticuladas intranasales (Takenaga et al., 1998) y compuestos de lisofosfatidil-glicerol (Patente de Estados Unidos No. 5.725.871) también se conocen bien en la técnica farmacéutica. Del mismo modo, la administración de fármacos transmucosal en forma de una matriz de soporte de politetrafluoroetileno se describe en la Patente de Estados Unidos n.º 5.780.045.

20 En determinadas realizaciones, el suministro puede producirse mediante el uso de liposomas, nanocápsulas, micropartículas, microesferas, partículas de lípido, vesículas, y similares, para la introducción de las composiciones de la presente invención en células hospedadoras adecuadas. En particular, las composiciones de la presente invención pueden formularse para su suministro ya sea encapsuladas en una partícula de lípido, un liposoma, una vesícula, una nanoesfera, una nanopartícula o similares. La formulación y el uso de dichos vehículos de suministro puede llevarse a cabo usando técnicas conocidas y convencionales.

D. Métodos y kits diagnósticos

Tal como se ha indicado anteriormente, las composiciones, los polipéptidos y polinucleótidos de fusión también son útiles como reactivos diagnósticos para detectar y/o controlar la infección por *Mycobacterium tuberculosis* en un paciente. Por ejemplo, las composiciones, polipéptidos de fusión, y polinucleótidos de la invención pueden usarse *in vitro* e *in vivo* para detectar anticuerpos humorales o inmunidad mediada por células contra *Mycobacterium tuberculosis* para el diagnóstico de la infección, el control de la progresión de la enfermedad o la evaluación de pruebas de curación.

Por lo tanto, en determinadas realizaciones, la invención proporciona antígenos diagnósticos mejorados para diagnosticar de manera diferencial la infección por *Mycobacterium tuberculosis* basándose en el examen serológico, en donde los antígenos de *Mycobacterium* usados en los diagnósticos se seleccionan entre el grupo que consiste en Rv0164 (SEQ ID NO: 1), Rv0496 (SEQ ID NO: 6), Rv2608 (SEQ ID NO: 26), Rv3020 (SEQ ID NO: 36), Rv3478 (SEQ ID NO: 41), Rv3619 (SEQ ID NO: 46), Rv3620 (SEQ ID NO: 51), RV1738 (SEQ ID NO: 11), Rv1813 (SEQ ID NO: 16), Rv3810 (SEQ ID NO: 56), Rv2389 (SEQ ID NO: 21), Rv2866 (SEQ ID NO: 31), Rv3876 (SEQ ID NO: 61), Rv0054 (SEQ ID NO: 100), Rv0410 (SEQ ID NO: 106), Rv0655 (SEQ ID NO: 112), Rv0831 (SEQ ID NO: 115), Rv1009 (SEQ ID NO: 118), Rv1099 (SEQ ID NO: 121), Rv1240 (SEQ ID NO: 124), Rv1288 (SEQ ID NO: 127), Rv1410 (SEQ ID NO: 130), Rv1569 (SEQ ID NO: 133), Rv1789 (SEQ ID NO: 136), Rv1818 (SEQ ID NO: 139), Rv1860 (SEQ ID NO: 142), Rv1886 (SEQ ID NO: 145), Rv1908 (SEQ ID NO: 148), Rv2220 (SEQ ID NO: 154), Rv2032 (SEQ ID NO: 151), Rv2623 (SEQ ID NO: 160), Rv2875 (SEQ ID NO: 163), Rv3044 (SEQ ID NO: 166), Rv3310 (SEQ ID NO: 169), y Rv3881 (SEQ ID NO: 178), Rv0577 (SEQ ID NO: 184), Rv1626 (SEQ ID NO: 187), Rv0733 (SEQ ID NO: 190), Rv2520 (SEQ ID NO: 193), Rv1253 (SEQ ID NO: 196), Rv1980 (SEQ ID NO: 199), Rv3628 (SEQ ID NO: 202), Rv1884 (SEQ ID NO: 205), Rv3872 (SEQ ID NO: 208), Rv3873 (SEQ ID NO: 211), Rv1511 (SEQ ID NO: 214) y Rv3875 (SEQ ID NO: 292), o porciones inmunogénicas o variantes de los mismos, en cualquier combinación de estos mezclados como antígenos separados, o en construcciones génicas de fusión. Tal como se demuestra en la presente memoria, las combinaciones de los antígenos diagnósticos divulgados ofrecen una sensibilidad mejorada en pruebas diagnósticas serológicas.

Los métodos y kits diagnósticos emplean preferentemente una combinación de dos o más antígenos como se describen en la presente memoria. En determinadas realizaciones, se preferirá usar múltiples antígenos como se describen en la presente memoria, por ejemplo, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, etc., en un método diagnóstico de la invención. Los antígenos pueden usarse esencialmente en cualquier formato de ensayo deseado, por ejemplo, como antígenos individuales ensayados por separado, como múltiples antígenos ensayados simultáneamente, como antígenos inmovilizados sobre un soporte sólido, tal como una matriz, o similares.

En particular, los antígenos diagnósticos usados en los métodos de la presente memoria se seleccionan del grupo que consiste en Rv0164 (SEQ ID NO: 1), Rv0496 (SEQ ID NO: 6), Rv2608 (SEQ ID NO: 26), Rv3020 (SEQ ID NO: 36), Rv3478 (SEQ ID NO: 41), Rv3619 (SEQ ID NO: 46), Rv3620 (SEQ ID NO: 51), RV1738 (SEQ ID NO: 11),

Rv1813 (SEQ ID NO: 16), Rv3810 (SEQ ID NO: 56), Rv2389 (SEQ ID NO: 21), Rv2866 (SEQ ID NO: 31), Rv3876 (SEQ ID NO: 61), Rv0054 (SEQ ID NO: 100), Rv0410 (SEQ ID NO: 106), Rv0655 (SEQ ID NO: 112), Rv0831 (SEQ ID NO: 115), Rv1009 (SEQ ID NO: 118), Rv1099 (SEQ ID NO: 121), Rv1240 (SEQ ID NO: 124), Rv1288 (SEQ ID NO: 127), Rv1410 (SEQ ID NO: 130), Rv1569 (SEQ ID NO: 133), Rv1789 (SEQ ID NO: 136), Rv1818 (SEQ ID NO: 139), Rv1860 (SEQ ID NO: 142), Rv1886 (SEQ ID NO: 145), Rv1908 (SEQ ID NO: 148), Rv2220 (SEQ ID NO: 154), Rv2032 (SEQ ID NO: 151), Rv2623 (SEQ ID NO: 160), Rv2875 (SEQ ID NO: 163), Rv3044 (SEQ ID NO: 166), Rv3310 (SEQ ID NO: 169), y Rv3881 (SEQ ID NO: 178), Rv0577 (SEQ ID NO: 184), Rv1626 (SEQ ID NO: 187), Rv0733 (SEQ ID NO: 190), Rv2520 (SEQ ID NO: 193), Rv1253 (SEQ ID NO: 196), Rv1980 (SEQ ID NO: 199), Rv3628 (SEQ ID NO: 202), Rv1884 (SEQ ID NO: 205), Rv3872 (SEQ ID NO: 208), Rv3873 (SEQ ID NO: 211), Rv1511 (SEQ ID NO: 214) y Rv3875 (SEQ ID NO: 292), o porciones inmunogénicas o variantes de los mismos, en cualquier combinación de estos mezclados como antígenos separados, o en construcciones génicas de fusión.

En la presente divulgación se proporcionan kits diagnósticos para detectar la infección por *Mycobacterium tuberculosis* en una muestra biológica, que comprenden (a) un polipéptido que comprende al menos una porción inmunogénica de un antígeno o polipéptido de fusión descrito en la presente memoria, y (b) un reactivo de detección.

También en la presente divulgación, se proporcionan kits diagnósticos para detectar la infección por *Mycobacterium tuberculosis* en una muestra biológica, que comprenden (a) un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que es específico para un polipéptido que comprende al menos una porción inmunogénica de un antígeno o polipéptido de fusión descrito en la presente memoria, y (b) un reactivo de detección.

También en la presente divulgación, pueden proporcionarse métodos para detectar la presencia de infección por *Mycobacterium tuberculosis* en una muestra biológica, que comprende (a) poner en contacto una muestra biológica con un anticuerpo monoclonal que se une a un antígeno o polipéptido de fusión descrito en la presente memoria; y (b) detectar en la muestra biológica la presencia de proteínas de *Mycobacterium tuberculosis* que se unen al anticuerpo monoclonal.

En otro aspecto más, pueden proporcionarse métodos para detectar la infección por *Mycobacterium tuberculosis* en una muestra biológica, que comprenden (a) poner en contacto la muestra biológica con una combinación de antígeno o polipéptido de fusión como se describe en la presente memoria y (b) detectar en la muestra biológica la presencia de anticuerpos y/o células T que se unen a los mismos.

Existe una serie de formatos de ensayo conocidos por los expertos habituales en la materia para usar antígeno o polipéptido de fusión purificado para detectar anticuerpos en una muestra. Véase, por ejemplo, Harlow y Lane, Anticuerpos: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988. En un aspecto, el ensayo implica el uso de polipéptido inmovilizado sobre un soporte sólido para que se una a y elimine el anticuerpo de la muestra. Después, el anticuerpo unido puede detectarse usando un reactivo de detección que se une al complejo anticuerpo/péptido y contiene un grupo indicador detectable. 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). Como alternativa, puede utilizarse un ensayo competitivo, en el que se marca un anticuerpo que se une al polipéptido con un grupo indicador y se deja unir al antígeno inmovilizado después de la incubación del antígeno con la muestra. El alcance con el que los componentes de la muestra inhiben la unión del anticuerpo marcado al polipéptido es indicativo de la reactividad de la muestra con el polipéptido inmovilizado.

El soporte sólido puede ser cualquier material sólido conocido por los expertos habituales en la materia a los que pueda unirse el antígeno. Por ejemplo, el soporte sólido puede ser un pocillo de ensayo en una placa de microtitulación o una membrana de nitrocelulosa u otra adecuada. Como alternativa, el soporte puede ser una perla o un disco, tal como vidrio, fibra de vidrio, látex o un material plástico, tal como poliestireno o cloruro de polivinilo. El soporte también puede ser una partícula magnética o un sensor de fibra óptica, tales como aquellos divulgados, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos n.º 5.359.681.

El polipéptido puede estar unido al soporte sólido usando cualquiera de una diversidad de técnicas conocidas y disponibles en la técnica. El término "unión" se refiere tanto a asociación no covalente, tal como adsorción, como a unión covalente (que puede ser un enlace directo entre el antígeno y los grupos funcionales sobre el soporte o puede ser un enlace mediante un agente de reticulación). Se prefiere la unión por adsorción a un pocillo en una placa de microtitulación o a una membrana. En dichos casos, la adsorción puede lograrse poniendo en contacto el polipéptido, en un tampón adecuado, con el soporte sólido durante un espacio de tiempo adecuado.

Un ensayo diagnóstico empleado es un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Este ensayo puede llevarse a cabo, en primer lugar, poniendo en contacto un antígeno polipeptídico que se ha inmovilizado sobre un soporte sólido, comúnmente el pocillo de una placa de microtitulación, con la muestra, de tal forma que se dejan unir los anticuerpos para el polipéptido en la muestra al polipéptido inmovilizado. Después, se retira la muestra no unida del polipéptido inmovilizado y se añade un reactivo de detección capaz de unirse al complejo de anticuerpo inmovilizado-polipéptido. Después, se determina la cantidad de reactivo de detección que permanece unida al soporte sólido usando un método adecuado para el reactivo de detección específico.

Una vez que se inmoviliza el polipéptido sobre el soporte, típicamente se bloquean los demás sitios de unión a proteína sobre el soporte. Puede usarse cualquier agente de bloqueo conocido por los expertos habituales en la materia, tales como seroalbúmina bovina o Tween 20™ (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO). Después, se incuba con la muestra el polipéptido inmovilizado, y se deja que el anticuerpo (en caso de que esté presente en la muestra) se una al antígeno. La muestra puede diluirse con un diluyente adecuado, tal como suero salino tamponado con fosfato (PBS) antes de la incubación. En general, un tiempo de contacto adecuado (es decir, tiempo de incubación) es aquel periodo de tiempo que es suficiente para detectar la presencia de anticuerpo para *Mycobacterium tuberculosis* en una muestra infectada. Preferentemente, el tiempo de contacto es suficiente para lograr un nivel de unión que es de al menos el 95% del logrado en equilibrio entre anticuerpo unido y no unido. Los expertos habituales en la materia reconocerán que puede determinarse fácilmente el tiempo necesario para lograr el equilibrio ensayando el nivel de unión que se produce durante un periodo de tiempo. A temperatura ambiente, normalmente es suficiente un tiempo de incubación de aproximadamente 30 minutos.

Después, puede retirarse la muestra no unida lavando el soporte sólido con un tampón adecuado, tal como PBS que contiene Tween 20™ al 0,1 %. Entonces puede añadirse el reactivo de detección al soporte sólido. Un reactivo de detección adecuado es cualquier compuesto que se une al complejo anticuerpo-polipéptido inmovilizado y que puede detectarse mediante cualquiera de una serie de medios conocidos por los expertos en la materia. El reactivo de detección contiene generalmente un agente de unión (tal como, por ejemplo, Proteína A, Proteína G, inmunoglobulina, lectina o antígeno libre) conjugado a un grupo indicador. Los grupos indicadores adecuados incluyen enzimas (tales como peroxidasa de rábano picante), sustratos, cofactores, inhibidores, colorantes, radionúclidos, grupos luminiscentes, grupos fluorescentes y biotina. La conjugación del agente de unión al grupo indicador puede lograrse usando métodos convencionales conocidos por los expertos habituales en la materia.

Después, se incuba el reactivo de detección con el complejo de anticuerpo inmovilizado-polipéptido durante un tiempo suficiente para detectar el anticuerpo unido. Puede determinarse un tiempo adecuado por las instrucciones del fabricante o ensayando el nivel de unión que se produce durante un periodo de tiempo. Después, se retira el reactivo de detección no unido y el reactivo de detección unido se detecta usando el grupo indicador. El método empleado para detectar el grupo indicador depende de la naturaleza del grupo indicador. Para grupos radiactivos, los métodos de conteo de centelleo o autorradiográficos son generalmente adecuados. Pueden usarse métodos espectroscópicos para detectar colorantes, grupos luminiscentes y grupos fluorescentes. La biotina puede detectarse usando avidina, acoplada a un grupo indicador diferente (comúnmente un grupo radiactivo o fluorescente o una enzima). Los grupos indicadores enzimáticos pueden detectarse generalmente mediante la adición de sustrato (generalmente durante un periodo de tiempo específico), seguido del análisis espectroscópico u otro de los productos de reacción.

Para determinar la presencia o ausencia de anticuerpos para *Mycobacterium tuberculosis* en una muestra, generalmente se compara la señal detectada del grupo indicador que permanece unida al soporte sólido con una señal que corresponde a un valor de corte predeterminado. Este valor de corte es preferentemente el promedio de la señal obtenida cuando se incuba el antígeno inmovilizado con muestras de un paciente no infectado. En general, se considera que una muestra que genera una señal que es tres desviaciones estándar superior a la media es positiva para anticuerpos de *Mycobacterium tuberculosis* y para la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. En otra realización, se determina el valor de corte usando una Curva de Operador de Receptor, de acuerdo con el método de Sackett et al., *Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine*, p. 106-7 (Little Brown and Co., 1985). En resumen, en esta realización, puede determinarse el valor de corte a partir de una gráfica de pares de tasas de auténticos positivos (es decir, sensibilidad) y tasas de falsos positivos (100%-especificidad) que se corresponden a cada valor de corte posible para el resultado de la prueba diagnóstica. El valor de corte en la gráfica que está más próximo a la esquina superior izquierda (es decir, el valor que abarca el área más grande) es el valor de corte más preciso, y una muestra que genera una señal que es mayor que el valor de corte determinado mediante este método puede considerarse positiva. Como alternativa, el valor de corte puede desplazarse a la izquierda o a lo largo de la gráfica, para minimizar la tasa de falsos positivos, o a la derecha, para minimizar la tasa de falsos negativos. En general, una muestra que genera una señal que es superior al valor de corte determinado mediante este método se considera positiva para infección por *Mycobacterium tuberculosis*.

Puede llevarse a cabo un ensayo diagnóstico en un formato de flujo pasante o de tira de ensayo, en donde el antígeno o el polipéptido de fusión se inmoviliza sobre una membrana, tal como nitrocelulosa. En la prueba de flujo pasante, los anticuerpos en la muestra se unen al polipéptido inmovilizado a medida que la muestra pasa a través de la membrana. Después, se une un reactivo de detección (por ejemplo, proteína A-oro coloidal) al complejo de anticuerpo-polipéptido a medida que la solución que contiene el reactivo de detección fluye a través de la membrana. Después, puede llevarse a cabo la detección del reactivo de detección unido del modo descrito anteriormente. En el formato de tira de ensayo, se sumerge un extremo de la membrana a la que está unida el polipéptido en una solución que contiene la muestra. La muestra migra a lo largo de la membrana a través de una región que contiene reactivo de detección y al área del polipéptido inmovilizado. La concentración de reactivo de detección en el polipéptido indica la presencia de anticuerpos para *Mycobacterium tuberculosis* en la muestra. Dichas pruebas pueden llevarse a cabo típicamente con una cantidad muy pequeña (por ejemplo, una goa) de suero o sangre del paciente.

En la presente divulgación, se proporcionan métodos para detectar a *Mycobacterium tuberculosis* en una muestra

biológica usando anticuerpos (que pueden ser policlonales o monoclonales) y/o células T específicas para uno o más antígenos, polipéptidos de fusión y/o porciones inmunogénicas de la invención.

Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto grado de detalle a modo de ilustración y ejemplo para propósitos de claridad de comprensión, será fácilmente evidente para un experto en la materia a la luz de las enseñanzas de la presente invención que pueden efectuarse determinados cambios y modificaciones a la misma. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración. Los expertos en la materia reconocerán fácilmente una diversidad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para proporcionar resultados esencialmente similares.

Las diversas realizaciones descritas anteriormente pueden combinarse para dar realizaciones adicionales.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE Rv0164 RECOMBINANTE

Usando ADN genómico de H37Rv como molde, se amplificó por la PCR Rv0164 usando los cebadores expuestos en las SEQ ID NO: 4 y 5, a continuación:

Cebador 5'-Rv0164-5his-NdeI:

TAGGATCCCATATGACGGCAATCTCGTGCTCAC (SEQ ID NO: 4)

Cebador 3'- Rv0164-3HindIII:

TAGAATTCAAGCTTTTAGCTGGCCGCCAGCTGCTC (SEQ ID NO: 5)

Se usaron las siguientes condiciones de amplificación: 94°C 0,5 min, 55°C 0,5 min, 68°C 1 min durante 30 ciclos para dar el producto expuesto en la SEQ ID NO: 2. El producto de la PCR se digirió con NdeI/HindIII y se clonó en pET 28a. El plásmido que contenía el gen Rv0164 se transformó en hospedador de expresión y Rosetta2 pLysS. Los cultivos se incubaron en matraces agitados a 37°C en medio YT 2x complementado con 34 mg/l de cloranfenicol, 35 mg/l de kanamicina hasta una DO600 = 0,5-0,6 y se indujeron con IPTG 1 mM durante 3-4 h. La pasta celular se sedimentó a 10000 x g y se almacenó a -20°C. Después de la lisis de una inducción de 1 l mediante sonicación y aclaramiento del sobrenadante, la proteína Rv0164 permaneció en la fracción soluble. Después, se lavó esta fracción 2X en detergente CHAPS al 1%, Tris HCl 20 mM, pH 8,0, y después se solubilizó en urea 8M. La purificación se logró usando 2 rondas de cromatografía de afinidad de Ni-NTA (Qiagen) en condiciones desnaturalizantes y se eluyó la proteína Rv0164 usando imidazol 300 mM. Después del análisis por SDS-PAGE, se dializaron las fracciones que contenían la proteína purificada contra Tris 10 mM a pH 8,0. La concentración de proteína se determinó mediante ensayo Bradford y se determinaron los niveles residuales de endotoxina mediante el ensayo de amebocito *Llimulus*. La secuencia de aminoácidos de la proteína recombinante se expone en la SEQ ID NO: 3.

EJEMPLO 2

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE Rv0496 RECOMBINANTE

Usando ADN genómico de H37Rv como molde, Rv0496 se amplificó mediante la PCR usando los siguientes cebadores:

5'-Rv0496-5his-NdeI

TAGGATCCCATATGGTTCGATGCCCCACCGCGGC (SEQ ID NO: 9)

3'- Rv0496-3HindIII

TAGAATTCAAGCTTTCATGGTTTGCTGCCTCTCGA (SEQ ID NO: 10)

La amplificación se llevó a cabo en las siguientes condiciones: 94°C 0,5min, 55°C 0,5min, 68°C 2 min durante 30 ciclos, para dar el producto expuesto en la SEQ ID NO: 7. El producto de la PCR se digirió con NdeI/HindIII y se clonó en pET28a. Rv0496 se transformó en hospedadores de expresión y Rosetta2 pLysS. Después de la lisis de una inducción de 1 l, se pasó al cuerpo de inclusión. Se llevó a cabo la Ni-NTA dos veces en condiciones desnaturalizantes, y después se dializó contra Tris 10 mM, pH 10. La secuencia de aminoácidos de la proteína recombinante se expone en la SEQ ID NO: 8.

EJEMPLO 3

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE Rv1738 RECOMBINANTE

Usando ADN genómico de H37Rv como molde, Rv1738 se amplificó mediante la PCR usando los siguientes cebadores:

5'-Rv1738-5his-NdeI

CAATTACATATGCATCACCATCACCATCACATGTGCGGCGAC

CAGTCGGAT (SEQ ID NO: 14)

5 3'- Rv1738-3EcoRI

CAATTAGAATTCTCAATACAACAATCGCGCCGG (SEQ ID NO: 15)

10 La amplificación se llevó a cabo usando las siguientes condiciones: 95°C 1 min, 58°C 1 min, 72°C 1 min durante 35 ciclos, para dar el producto expuesto como la SEQ ID NO: 12. El producto de la PCR se digirió con NdeI/EcoRI y se clonó en pET 17b. Rv1738 en hospedadores de expresión BL-21plysE y plysS. Después de la lisis de una inducción de 1 l, la proteína permaneció en el sobrenadante soluble. Se llevó a cabo la Ni-NTA en condiciones desnaturalizantes, y después se dializó contra Tris 10 mM, pH 8,0. La secuencia de aminoácidos de la proteína recombinante se expone en la SEQ ID NO: 13.

EJEMPLO 4

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE Rv1813 RECOMBINANTE

15 Usando ADN genómico de H37Rv como molde, Rv1813 se amplificó mediante la PCR usando los siguientes cebadores:

5'-Rv1813-5his33-NdeI-

CAATTACATATGCATCACCATCACCATCACCATCTCGCCAAC

GGtTTTCGATG (SEQ ID NO: 19)

3'- Rv1813-3EcoRI-CAATTAGAATTCTTAGTTGCACGCCAGTTGAC (SEQ ID NO: 20)

20 La amplificación se llevó a cabo usando las siguientes condiciones: 95°C 1 min, 58°C 1 min, 72°C 1 min durante 35 ciclos, para dar el producto expuesto en la SEQ ID NO: 17. El producto de la PCR se digirió con NdeI/EcoRI y se clonó en pET 17b. Rv1813 en hospedadores de expresión BL-21plysE y Rosetta plysS. Después de la lisis de una inducción de 1 l, la proteína pasó al cuerpo de inclusión. Se llevó a cabo la Ni-NTA en condiciones desnaturalizantes, y después se dializó contra Tris 10 mM, pH 8,0. La secuencia de aminoácidos de la proteína recombinante se expone en la SEQ ID NO: 18.

25

EJEMPLO 5

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE Rv2389(RPF-D) RECOMBINANTE

Usando ADN genómico de H37Rv como molde, Rv2389 se amplificó mediante la PCR usando los siguientes cebadores:

30 5'-Rv2389-5his50-NdeI-

CAATTACATATGCATCACCATCACCATCACGACGACATCGATT

GGGACGCC (SEQ ID NO: 24)

3'- Rv2389-3EcoRI-

CAATTAGAATTCTCAATCGTCCCTGCTCCCCGA (SEQ ID NO: 25)

35 La amplificación se llevó a cabo en las siguientes condiciones: 95°C 1 min, 58°C 1 min, 72°C 1 min durante 35 ciclos, para dar el producto expuesto en la SEQ ID NO: 22. El producto de la PCR se digirió con NdeI/EcoRI y se clonó en pET 17b (la construcción de pET comienza en el aa49). Se transformó Rv2389 en hospedadores de expresión BL-21 plysE y Rosetta plysS. Después de la lisis de una inducción de 1 l, la proteína permaneció en la fracción soluble. Se llevó a cabo la Ni-NTA en condiciones desnaturalizantes, y después se dializó contra Tris 10 mM, pH 8,0. La secuencia de aminoácidos de la proteína recombinante se expone en la SEQ ID NO: 23.

40

EJEMPLO 6

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE Rv2608 RECOMBINANTE

Usando ADN genómico de H37Rv como molde, Rv2608 se amplificó mediante la PCR usando los siguientes cebadores:

- 5 5'-Rv2608-5-NdeI-
TAGGATCCCATATGAATTCGCCGTTTGGCCG (SEQ ID NO: 29)
3'- Rv2608-3-HindIII-
TAGAATTCAAGCTTTTAGAAAAGTCGGGGTAGCGCC (SEQ ID NO: 30)

- 10 La amplificación se llevó a cabo usando las siguientes condiciones: 94°C 0,5min, 55°C 0,5min, 68°C 2 min durante 30 ciclos, para dar el producto expuesto en la SEQ ID NO: 27. El producto de la PCR purificado en gel se digirió con NdeI/HindIII y se clonó en el vector de expresión pET28a (Clonotech) (la construcción de pET comienza en el aminoácido 1). Rv2608 se transformó en hospedadores de expresión y Rosetta2 pLysS. Los cultivos se incubaron en matraces agitados a 37 °C en medio YT 2x complementado con 34 mg/l de cloranfenicol, 35 mg/l de kanamicina hasta una DO600 = 0,5-0,6 y se indujeron con IPTG 1 mM durante 3-4 h. La pasta celular se sedimentó a 10000 x g y se almacenó a -20°C. Después de la lisis de una inducción de 1 l mediante sonicación y aclaramiento del sobrenadante, la proteína Rv2608 permaneció en la fracción soluble. Después, se lavó esta fracción 2X en detergente CHAPS al 1%, Tris HCl 10 mM, pH 8,0, y después se solubilizó en urea 8M. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía de afinidad Ni-NTA (Qiagen) 2X en condiciones desnaturizantes y se eluyó la proteína Rv2608 usando imidazol 300 mM. Después del análisis por SDS-PAGE, se dializaron las fracciones que contenían la proteína purificada contra Tris 10 mM a pH 8,0. La concentración de proteína se determinó mediante ensayo BCA y se determinaron los niveles residuales de endotoxina mediante el ensayo de amebocito *Llimulus*. La secuencia de aminoácidos de la proteína recombinante se expone en la SEQ ID NO: 28.

EJEMPLO 7

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE Rv2866 RECOMBINANTE

- 25 Rv2866 se amplificó a partir de un molde genómico mediante PCR, usando los siguientes cebadores:
5'-Rv2866-5NdeI-
CAATTACATATGCCTTCCACCGTGCCCTTCACC (SEQ ID NO: 32)
3'-Rv2866-3HindIII-
CAATTAAAGCTTCTATCGGCGGTAGATGTCCGCGCG. (SEQ ID NO: 33)
30 Se usaron las siguientes condiciones de amplificación: 94°C durante 0,5 min, 66°C durante 0,50min, 68°C durante 1,50min, 35 ciclos), para dar el producto expuesto en la SEQ ID NO: 34. El producto se digirió con NdeI/HindIII y se clonó en el vector pET28.a. Rv2866 se expresó por la célula hospedadora BL-21pLysS. El sedimento y el sobrenadante se unieron a la resina de Ni en condiciones desnaturizantes. La diálisis se llevó a cabo en Tris 20 mM, pH 6. La secuencia de aminoácidos de la proteína recombinante se expone en la SEQ ID NO: 35.

EJEMPLO 8

Clonación y expresión de Rv3020 recombinante

Usando ADN genómico de H37 como molde, Rv3020 se amplificó mediante la PCR usando los siguientes cebadores:

- 40 5'-Rv3020-5his-NdeI-
TAGGATCCCATATGAGTTTGTGGATGCCCATAT (SEQ ID NO: 39)
3'-Rv3020-3HindIII-
TAGAATTCAAGCTTTTAAAACCGGTGTAGCTGGAC (SEQ ID NO: 40)

- 45 Se emplearon las siguientes condiciones de amplificación: 94°C 0,5min, 55°C 0,5min, 68°C 1min durante 30 ciclos, proporcionando el producto expuesto en la SEQ ID NO: 37. El producto de la PCR se digirió con NdeI/HindIII y se clonó en pET 28a. El plásmido que contenía el gen Rv3020 se transformó en hospedador de expresión y Rosetta2 pLysS. Los cultivos se incubaron en matraces agitados a 37 °C en medio YT 2x complementado con 34 mg/l de cloranfenicol, 35 mg/l de kanamicina hasta una DO600 = 0,5-0,6 y se indujeron con IPTG 1 mM durante 3-4 h. La

pasta celular se sedimentó a 10000 x g y se almacenó a -20°C. Después de la lisis de una inducción de 1 l mediante sonicación y aclaramiento del sobrenadante, la proteína Rv3020 permaneció en la fracción soluble. Después, se lavó esta fracción 2X en detergente CHAPS al 1%, Tris HCl 20 mM, pH 8,0, y después se solubilizó en urea 8M. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía de afinidad Ni-NTA (Qiagen) en condiciones desnaturizantes y se eluyó la proteína Rv3020 usando imidazol 250 mM. Después del análisis por SDS-PAGE, se dializaron las fracciones que contenían la proteína purificada contra Tris 10 mM a pH 8,0. La concentración de proteína se determinó mediante ensayo Bradford y se determinaron los niveles residuales de endotoxina mediante el ensayo de amebocito *Llimulus*. La secuencia de aminoácidos de la proteína recombinante se expone en la SEQ ID NO: 38.

EJEMPLO 9

10 CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE Rv3478 RECOMBINANTE

Usando ADN genómico de H37Rv como molde, Rv3478 se amplificó usando los siguientes cebadores:

5'-Rv3478-5his-NdeI-

TAGGATCCCATATGGTGGATTTCGGGGCGTTAC (SEQ ID NO: 44)

3'- Rv3478-3HindIII-

15 TAGAATTCAAGCTTCTATCCGGCGGCCGGTGTGCG (SEQ ID NO: 45)

Rv3478 se amplificó usando reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con las siguientes condiciones: 94°C 0,5 min, 55°C 0,5min, 68°C 2 min durante 30 ciclos. El producto de la PCR purificado en gel (SEQ ID NO: 42) se digirió con NdeI/HindIII y se clonó en el vector de expresión pET28a (Clonotech). Rv3478 se transformó en hospedadores de expresión y Rosetta2 pLysS. Los cultivos se incubaron en matraces agitados a 37°C en medio YT 2x complementado con 34 mg/l de cloranfenicol, 35 mg/l de kanamicina hasta una DO600 = 0,5-0,6 y se indujeron con IPTG 1 mM durante 3-4 h. La pasta celular se sedimentó a 10000 x g y se almacenó a -20°C. Después de la lisis de una inducción de 1 l mediante sonicación y aclaramiento del sobrenadante, la proteína Rv3478 permaneció en la fracción soluble. Después, se lavó esta fracción 2X en detergente CHAPS al 1%, Tris HCl 10 mM, pH 8,0, y después se solubilizó en urea 8M. La purificación se efectuó usando cromatografía de afinidad Ni-NTA (Qiagen) 2X en condiciones desnaturizantes y se eluyó la proteína Rv3478 usando imidazol 300 mM. Después del análisis por SDS-PAGE, se dializaron las fracciones que contenían la proteína purificada contra Tris 10 mM a pH 8,0. La concentración de proteína se determinó mediante ensayo BCA y se determinaron los niveles residuales de endotoxina mediante el ensayo de amebocito *Llimulus*. La secuencia de aminoácidos de la proteína recombinante se expone en la SEQ ID NO: 43.

30 EJEMPLO 10

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE Rv3619 RECOMBINANTE

Usando ADN genómico de H37Rv como molde, Rv3619 se amplificó usando los siguientes cebadores.

5'-Rv3699-5his-NdeI-

TAGGATCCCATATGACCATCAACTATCAATTCG (SEQ ID NO: 49)

35 3'- Rv3699-3HindIII-

TAGAATTCAAGCTTTTAGGCCCAGCTGGAGCCGAC (SEQ ID NO: 50)

Rv3619 se amplificó usando reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con las siguientes condiciones: 94°C 0,5 min, 55°C 0,5min, 68°C 1 min durante 30 ciclos. El producto de la PCR purificado en gel (SEQ ID NO: 47) se digirió con NdeI/HindIII y se clonó en el vector de expresión pET28a (Clonotech).

Rv3619 se transformó en hospedadores de expresión y Rosetta2 pLysS. Los cultivos se incubaron en matraces agitados a 37°C en medio YT 2x complementado con 34 mg/l de cloranfenicol, 35 mg/l de kanamicina hasta una DO600 = 0,5-0,6 y se indujeron con IPTG 1 mM durante 3-4 h. La pasta celular se sedimentó a 10000 x g y se almacenó a -20°C. Después de la lisis de una inducción de 1 l mediante sonicación y aclaramiento del sobrenadante, la proteína Rv3619 permaneció en la fracción soluble. Después, se lavó esta fracción 2X en detergente CHAPS al 1%, Tris HCl 10 mM, pH 8,0, y después se solubilizó en urea 8M. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía de afinidad Ni-NTA (Qiagen) en condiciones desnaturizantes y se eluyó la proteína Rv3619 usando imidazol 300 mM. Después del análisis por SDS-PAGE, se dializaron las fracciones que contenían la proteína purificada contra Tris 10 mM a pH 8,0. La concentración de proteína se determinó mediante ensayo Bradford y se determinaron los niveles residuales de endotoxina mediante el ensayo de amebocito *Llimulus*. La secuencia de aminoácidos de la proteína recombinante se expone en la SEQ ID NO: 48.

EJEMPLO 11

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE Rv3620 RECOMBINANTE

Usando ADN genómico de H37Rv como molde, Rv3620 se amplificó mediante la PCR usando los siguientes cebadores:

5'-Rv3620-5his-NdeI-

5 TAGGATCCCATATGACCTCGCGTTTTATGACG (SEQ ID NO: 54)

3'-Rv3620-3HindIII-

TAGAATTCAAGCTTTTCAGCTGCTGAGGATCTGCTG (SEQ ID NO: 55)

10 Rv3620 se amplificó por la PCR con las siguientes condiciones: 94°C 0,5 min, 55°C 0,5min, 68°C 1 min durante 30 ciclos. El producto de la PCR (SEQ ID NO: 52) se digirió con NdeI/HindIII y se clonó en pET28a. Rv3620 se transformó en el vector de expresión Rosetta2 plysS. Después de la lisis de una inducción de 1 l, la proteína pasó al cuerpo de inclusión. Se llevó a cabo la Ni-NTA en condiciones desnaturizantes, después, el antígeno purificado se dializó contra Tris 20 mM, pH 8,0, NaCl 50 mM. La secuencia de aminoácidos de la proteína recombinante se expone en la SEQ ID NO: 53.

EJEMPLO 12

15 CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE Rv3810 RECOMBINANTE

Usando ADN genómico de H37Rv como molde, Rv3810 se amplificó mediante la PCR usando los siguientes cebadores:

5'-Rv3810-5his23-NdeI-

CAATTACATATGCATCACCATCACCATCACAGTCCTTGTGCAT

ATTTTCTTGTC (SEQ ID NO: 59)

20 *3'-Rv3810-3XhoI-*

CAATTACTCGAGTTAGGCGACCGGCACGGTGATTGG (SEQ ID NO: 60)

25 Rv3810 se amplificó por la PCR con las siguientes condiciones: 95°C 1min, 58°C 1min, 72°C 1,5min durante 35 ciclos. El producto de la PCR (SEQ ID NO: 57) se digirió con NdeI/XhoI y se clonó en pET 17b (la construcción de pET comienza en el aminoácido 23). Rv3810 en hospedadores de expresión BL-21plysE y Rosetta plysS. Después de la lisis de una inducción de 1 l, la proteína pasó al cuerpo de inclusión. Se llevó a cabo la Ni-NTA en condiciones desnaturizantes, y después se dializó contra Tris 10 mM, pH 8,0. La secuencia de aminoácidos de la proteína recombinante se expone en la SEQ ID NO: 58.

EJEMPLO 13

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE Rv3876 RECOMBINANTE

30 Rv3876 se amplificó por la PCR a partir de ADN genómico usando los siguientes cebadores de amplificación:

Rv3876F-Nde-5':

GATCCCATGGGCATATGGCGGCCGACTACGAC (SEQ ID NO: 64)

Rv3876R-EcoRI-3':

GTCAGAATTCTCAACGACGTCCAGCCCT (SEQ ID NO: 65)

35 La amplificación se llevó a cabo usando las siguientes condiciones: 94°C 30 s, 55°C 30 s, 72°C 2min durante 30 ciclos. El producto de la PCR se ligó en el vector lanzadera pGemT. Los clones positivos se identificaron en placas de LB agar-x-gal mediante selección de azul/blanco. El producto génico de Rv3876 se digirió con NdeI/EcoRI y se clonó en pET 28a. Rv3876c se transformó en el hospedador de expresión BL-21(DE3)plysS. Después de la lisis de una inducción de 1 l, la proteína permaneció en la fracción insoluble. Se llevó a cabo la Ni-NTA en condiciones desnaturizantes, y después se dializó contra Tris 20 mM, pH 8,0. La secuencia de aminoácidos de la proteína recombinante se expone en la SEQ ID NO: 63.

40

EJEMPLO 14

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA DE FUSIÓN RECOMBINANTE MTB36F.1

Se usaron los siguientes cebadores en la construcción de la construcción de fusión Mtb36f.1:

5'-Rv2389-5NdeI50-

5 CAATTACATATGGACGACATCGATTGGGACGCC (SEQ ID NO: 68)

3'-Rv2389-3SacIgo-

CAATTAGAGCTCATCGTCCCTGCTCCCCGAACA (SEQ ID NO: 69)

5'-Rv3810-5SacI23-

CAATTAGAGCTCAGTCCTTGTG]CATATTTTCTTG (SEQ ID NO: 70)

10 *3'-Rv3890-3HindIII-KpnI-*

CAATTAAAGCTTTTAGGTACCGGCGACCGGCACGGTGATTG G (SEQ ID NO: 71)

Usando el ADN de plásmido previamente clonado de Rv2389 y Rv3810, se amplificaron por la PCR los componentes de Mtb36f.1 usando las siguientes condiciones: 94°C 30 s, 58°C 30 s, 68°C 1 min durante 35 ciclos. El producto de la PCR 5' de Rv2389 se digirió con NdeI/SacI y se clonó en pET 28a. El producto de la PCR 3' Rv3810 se digirió con SacI/HindIII y se clonó en la construcción de pET 28a que contenía Rv2389. Mtb36f.1 (SEQ ID NO: 66) se transformó en el hospedador de expresión BL-21(DE3)plysS. Después de la lisis de una inducción de 1 l, la proteína permaneció en la fracción soluble. Se llevó a cabo la Ni-NTA en condiciones nativas, y después se dializó contra Tris 20 mM, pH 8,0. La secuencia de aminoácidos de la proteína de fusión recombinante se expone en la SEQ ID NO: 67.

20 EJEMPLO 15

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA DE FUSIÓN RECOMBINANTE ID58

Se usaron los siguientes cebadores para clonar la construcción de fusión ID58, que comprende compañeros de fusión derivados de Rv1813, Rv3620 y Rv0496 de Mtb

5': Rv1813mat-5NdeI-KpnI

25 CAATTACATATGGGTACCCATCTCGCCAACGGTTCGATG (SEQ ID NO: 73)

3': Rv1813mat-3SacIgo

CAATTAGAGCTCGTTGCACGCCCAGTTGACGAT (SEQ ID NO: 74)

5': Rv3620-5SacI

CAATTAGAGCTCATGACCTCGCGTTTTATGACG (SEQ ID NO: 75)

30 *3'; Rv3620-3Sallgo*

CAATTAGTCGACGCTGCTGAGGATCTGCTGGGA (SEQ ID NO: 76)

5': Rv0496-5Sall

CAATTAGTCGACATGGTCGATGCCACCGCGGC (SEQ ID NO: 77)

3': Rv0496-3Scal-HindIII

35 CAATTAAAGCTTTTAAGTACTTGTTTGTGCTCTCGATCG (SEQ ID NO: 78)

Se amplificaron por la PCR Rv1813 y Rv3620 a partir de ADN genómico molde (94°C durante 0,5min., 58°C durante 0,5 min, 58 °C durante 1,5 min.; 35 ciclos). Rv1813 se digirió con NdeI/SacI y después se clonó en el vector pET28.a. Rv3620 se digirió con SacI/Sall y después se ligó en la construcción Rv1813pET. Rv0496 se amplificó a partir de molde de plásmido mediante la PCR (94 °C durante 0:30; 60 °C durante 0:30; 68 °C durante 1:30; 35 ciclos). El producto se digirió con Sall/HindIII y se clonó en el vector pET28.a-Rv1813-3620. ID58-pET28.a tenía algunas mutaciones puntuales, por lo que se usó mutagénesis de sitio dirigido para insertar los ácidos nucleicos correctos. La construcción de fusión ID58 tiene una secuencia de polinucleótido expuesta en la SEQ ID NO: 72, que codifica la proteína de fusión expuesta en la SEQ ID NO: 79. ID58 se expresó en el hospedador BL-21plysS (1 l, medio de crecimiento 2XYT, 37 °C). La inducción fue con IPTG 1 mM y DO de 0,471 y se recogieron las células a

una DO de 1,36. El sedimento celular se suspendió en tampón de lisis (Tris 20 mM, pH 8, NaCl 100 mM, PMSF 2 mM) y se congeló. ID58 formó un cuerpo de inclusión se procesó igual que ID83. Las fracciones del flujo pasante unidas se dializaron en Tros 20 mM, pH 8,5.

EJEMPLO 16

5 CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA DE FUSIÓN RECOMBINANTE ID69

Se usaron los siguientes cebadores para clonar la construcción de fusión ID69, que comprende compañeros de fusión derivados de Rv2389, Rv1813, Rv3620 y Rv0496:

5': *Rv2389mat-5NdeI*

CAATTACATATGGACGACATCGATTGGGACGCC (SEQ ID NO: 81)

10 3': *Rv2389mat-3KpnI-HindIII*

CAATTAAAGCTTTTAAGTACTTGGTTTGCTGCCTCTCGATCG (SEQ ID NO: 82)

15 Rv2389 se amplificó por la PCR a partir de molde genómico (94°C durante 0,5 min, 58°C durante 0,5 min, 68°C durante 1,5 min, 35 ciclos), se digirió con NdeI/HindIII, y se ligó en pET28.a. El vector ID58-pET28.a se digirió con KpnI/HindIII para desprender el inserto. ID58 se ligó en el vector Rv2389-pET28.a (también digerido con KpnI/HindIII). La construcción de fusión tiene una secuencia de polinucleótido expuesta en la SEQ ID NO: 80, que codifica la proteína de fusión expuesta en la SEQ ID NO: 83. ID69 se expresó en el hospedador BL-21plysS (1 l, medio de crecimiento 2XYT, 37 °C). El sedimento celular se suspendió en tampón de lisis (Tris 20 mM, pH 8, NaCl 100 mM, PMSF 2 mM) y se congeló. ID69 formó un cuerpo de inclusión y se purificó igual que ID83.

EJEMPLO 17

20 CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA DE FUSIÓN RECOMBINANTE ID83

Se usaron los siguientes cebadores para clonar la construcción de fusión ID83, que comprende compañeros de fusión de Rv1813, Rv3620 y Rv2608:

5': *Rv1813mat-5NdeI-KpnI*

CAATTACATATGGGTACCCATCTCGCCAACGGTTCGATG (SEQ ID NO: 85)

25 3': *Rv1813mat-3SacIgo*

CAATTAGAGCTCGTTGCACGCCCAGTTGACGAT (SEQ ID NO: 86)

5': *Rv3620-5SacI*

CAATTAGAGCTCATGACCTCGCGTTTTATGACG (SEQ ID NO: 87)

3': *Rv3620-3Sallgo*

30 CAATTAGTCGACGCTGCTGAGGATCTGCTGGGA (SEQ ID NO: 88)

5': *Rv2608-5Sall*

CAATTAGTCGACATGAATTCGCCGTTTTGCCG (SEQ ID NO: 89)

3': *Rv2608-3ScaI-HindIII*

CAATTAAAGCTTTTAAGTACTGAAAAGTCGGGGTAGCGCCGG (SEQ ID NO: 90)

35 Se amplificaron por la PCR Rv1813 y Rv3620 a partir de ADN genómico molde (94°C durante 0,5 min, 58°C durante 0,5 min, 58°C durante 1,5 min, 35 ciclos). Rv1813 se digirió con NdeI/SacI y después se clonó en el vector pET28.a. Rv3620 se digirió con SacI/Sall y después se ligó en la construcción Rv1813pET. Rv2608 se amplificó a partir de molde de plásmido mediante la PCR (94 °C durante 0,5 min; 58°C durante 0,5 min, 68°C durante 1,5 min, 35 ciclos). El producto se digirió con Sall/HindIII y se clonó en el vector pET28.a-Rv1813-3620. La construcción de fusión tiene una secuencia de polinucleótido expuesta en la SEQ ID NO: 84, que codifica la proteína de fusión expuesta en la SEQ ID NO: 91.

40 ID83 en el hospedador BL-21plysS (2 l, medio de crecimiento 2XYT, 37°C). Se indujo con IPTG 1 mM a una DO de 0,77 y se recogió a una DO de 1,93. El sedimento celular se suspendió en tampón de lisis (Tris 20 mM, pH 8, NaCl 100 mM, PMSF 2 mM) y se congeló. Después, se descongeló el sedimento celular, se lisó por sonicación, y se centrifugó a 7.000 rcf durante 20 minutos. ID83 es una proteína de cuerpo de inclusión. El sedimento se lavó 2x con

45

Chaps al 1%. El sedimento se solubilizó en 60 ml en tampón de unión (urea 8 M, Tris 20 mM, pH 8, NaCl 100 mM) y se unió a 16 ml de resina de Ni-NTA a TA durante 1 hora. Se lavó la resina (50 ml, DOC al 0,5% durante 20 minutos; 80 ml de IPA al 60% durante 30 minutos, 50 ml de enjuague DOC al 0,5%) y después se eluyó con tampón de unión con imidazol 300 mM. El sobrenadante de la primera unión se unió a 8 ml adicionales de resina y se procesó como se ha indicado anteriormente. Las purificaciones anteriormente mencionadas retiraron los productos de descomposición. Se usó otra unión de Ni-NTA durante una noche a 4°C en 160 ml (tampón de unión con NaCl 50 mM) con 32 ml de resina. La resina se lavó y se eluyó como se indicó anteriormente. Las fracciones de esta unión se dializaron en Tris 20 mM, pH 8.

EJEMPLO 18

10 CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA DE FUSIÓN RECOMBINANTE ID94

Se usaron los siguientes cebadores para clonar la construcción de fusión ID94, que comprende compañeros de fusión derivados de Rv2389, Rv1813, Rv3620 y Rv2608:

5' *Rv2389mat-5NdeI*

CAATTACATATGGACGACATCGATTGGGACGCC (SEQ ID NO: 93)

15 3' *Rv2389mat-3KpnI-HindIII*

CAATTAAAGCTTTTAAGTACTTGGTTTGCTGCCTCTCGATCG (SEQ ID NO: 94)

Rv2389 se amplificó por la PCR a partir de molde genómico (94°C durante 0,5 min, 58°C durante 0,5 min, 68°C durante 1,5min, 35 ciclos), se digirió con NdeI/HindIII, y se ligó en pET28.a. El vector ID83-pET28.a se digirió con KpnI/HindIII para desprender el inserto. ID83 se ligó en el vector Rv2389-pET28.a (también digerido con KpnI/HindIII). La construcción de fusión tiene una secuencia de polinucleótido expuesta en la SEQ ID NO: 92, que codifica la proteína de fusión expuesta en la SEQ ID NO: 95. ID94 se expresó en el hospedador BL-21 plysS (1 l, medio de crecimiento 2XYT, 37°C). La expresión se indujo con IPTG 1 mM a una DO de 0,50 y se recogió a una DO de 1,41. El sedimento celular se suspendió en tampón de lisis (Tris 20 mM, pH 8, NaCl 100 mM, PMSF 2 mM) y se congeló. ID94 formó un cuerpo de inclusión se procesó igual que ID83. ID94 no se unió bien durante una noche, por lo que se duplicó el volumen con urea 8 M y se añadió BME a 10 mM. Las soluciones menos concentradas se unieron a la resina de Ni-NTA a TA durante 2 horas y después durante una noche a 4°C. La resina se lavó y se eluyó como se ha indicado anteriormente. Las fracciones de esta purificación se dializaron en Tris 20 mM, pH 8.

EJEMPLO 19

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA DE FUSIÓN RECOMBINANTE ID95

30 ID95 es una construcción de fusión que comprende compañeros de fusión derivados de Rv2389, Rv3810, Rv1813, Rv3620 y Rv0496. El vector ID58-pET28.a se digirió con KpnI/HindIII para desprender el inserto. El inserto de ID58 se ligó en el vector 36f.1-pET28.a previamente elaborado (también digerido con KpnI/HindIII). La construcción de fusión tiene una secuencia de polinucleótido expuesta en la SEQ ID NO: 96, que codifica la proteína de fusión expuesta en la SEQ ID NO: 97. ID95 se expresó en el hospedador BL-21 plysS (1 l, medio de crecimiento 2XYT, 37°C). El sedimento celular se suspendió en tampón de lisis (Tris 20 mM, pH 8, NaCl 100 mM, PMSF 2 mM) y se congeló. ID95 formó un cuerpo de inclusión y se purificó igual que ID83.

EJEMPLO 20

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA DE FUSIÓN RECOMBINANTE ID120

40 ID120 es una construcción de fusión que comprende compañeros de fusión derivados de Rv2389, Rv3810, Rv1813, Rv3620 y Rv2608. El vector ID83-pET28.a se digirió con KpnI/HindIII para desprender el inserto. El inserto de ID83 se ligó en el vector 36f.1-pET28.a previamente elaborado (también digerido con KpnI/HindIII). La construcción de fusión tiene una secuencia de polinucleótido expuesta en la SEQ ID NO: 98, que codifica la proteína de fusión expuesta en la SEQ ID NO: 99. ID120 se expresó en el hospedador BL-21 plysS (1 l, medio de crecimiento 2XYT, 37°C). La expresión se indujo con IPTG 1 mM y DO de 0,50 y se recogieron las células a una DO de 1,41. El sedimento celular se suspendió en tampón de lisis (Tris 20 mM, pH 8, NaCl 100 mM, PMSF 2 mM) y se congeló. ID120 formó un cuerpo de inclusión se procesó igual que ID83. ID120 no se unió bien durante una noche, por lo que se duplicó el volumen con urea 8 M y se añadió BME a 10 mM. Las soluciones menos concentradas se unieron a la resina de Ni-NTA a TA durante 2 horas y después durante una noche a 4°C. La resina se lavó y se eluyó como se ha indicado anteriormente. Las fracciones de esta purificación se dializaron en Tris 20 mM, pH 8.

50 EJEMPLO 21

RECONOCIMIENTO DE ANTÍGENOS DE MTB POR PBMC HUMANAS PPD+ Y ESPLENOCITOS DE RATONES INFECTADOS POR MTB

Este ejemplo demuestra que el antígeno de Mtb de la invención induce respuestas de recuerdo de memoria en PBMC humanas de donantes PPD+ sanos, y esplenocitos aislados de ratones infectados con *Mycobacterium tuberculosis*.

MATERIALES Y MÉTODOS:

5 Estimulación *in vitro* de PBMC humanas y ELISA de citocinas

Se obtuvieron PBMC mediante aféresis o se purificaron a partir de sangre heparinizada de 7 donantes sanos PPD- y 15 PPD+. Las PBMC se emplacaron por triplicado en placas de cultivo tisular de 96 pocillos a $2-2,5 \times 10^5$ células/pocillo y se cultivaron con medio, PHA (10 µg/ml), lisado de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) (10 µg/ml), o cada proteína recombinante (50 µg/ml) durante 72 h. Se recogieron los sobrenadantes y se analizaron para IFN-γ mediante un ELISA de doble sándwich usando mAb específico (eBioscience), y siguiendo el protocolo del fabricante.

ELISPOT de citocinas de ratón

Se recogieron bazo de ratones infectados por *Mycobacterium tuberculosis* a diferentes tiempos después de la infección, y se obtuvieron suspensiones de esplenocitos individuales mediante procedimientos convencionales. Se usó un ensayo ELISPOT para determinar el número relativo de esplenocitos que expresan IFN-γ o TNF. Las placas de filtración de 96 pocillos MultiScreen (Millipore, Bedford, MA) se recubrieron con 10 µg/ml de Ab de captura de rata anti-IFN-γ o TNF de ratón (eBioscience) y se incubaron durante una noche a 4°C. Las placas se lavaron con PBS, se bloquearon con RPMI 1640 y FBS al 10% durante al menos 1 h a temperatura ambiente, y se lavaron de nuevo. Se sembraron las células de bazo, por duplicado, a 2×10^5 células/pocillo, y se estimularon con el rAg específico a 10 µg/ml durante 48 h a 37°C. Posteriormente, se lavaron las placas con PBS y Tween al 0,1% y se incubaron durante una noche a 4°C con un Ab secundario de rata anti-IFN-γ o TNF de ratón (eBioscience) a 5 µg/ml en PBS, BSA al 0,5%, y Tween al 0,1 %. Los filtros se revelaron usando el conjugado de avidina-peroxidasa Vectastain ABC y los kits de sustrato Vectastain AEC (Vector Laboratories, Burlingame, CA) según el protocolo del fabricante. La reacción se detuvo lavando las placas con agua desionizada, se secaron las placas en la oscuridad, y se contaron los puntos.

25 RESULTADOS:

Reconocimiento de proteínas recombinantes de Mtb mediante PBMC humanas PPD+

Se cultivaron PBMC de donantes PPD+ y PPD- durante 72 h con proteínas recombinantes Rv0164, Rv0455, Rv0496, Rv2608, Rv3020, Rv3478, Rv3619, Rv3620, Rv1738, Rv1813, Rv3810, Rv2389, Rv2866, Rv3876, Rv0054, Rv0410, Rv0655, Rv0831, Rv1009, Rv1099, Rv1240, Rv1288, Rv1410, Rv1569, Rv1789, Rv1818, Rv1860, Rv1886, Rv1908, Rv2220, Rv2032, Rv2623, Rv2875, Rv3044, Rv3310, Rv3881, Rv0577, Rv1626, Rv0733, Rv2520, Rv1253, Rv1980, Rv3628, Rv1884, y Rv1511 de Mtb. En otras partes de la presente memoria se describe una descripción de la producción de estos antígenos recombinantes. La concentración de IFN-γ se analizó adicionalmente en los sobrenadantes de cultivo celular.

Todas las proteínas recombinantes ensayadas, a excepción de Rv1908, se presentaron a y activaron células T de donantes PPD+ para producir IFN-γ (Fig. 1). Solo se detectaron niveles de fondo de IFN-γ en respuesta a estos antígenos usando PBMC de controles PPD-. Se midieron aumentos de factor 5 a 70 en la concentración de IFN-γ de donantes PPD+ en comparación con los controles PPD-, lo que indica el reconocimiento específico de antígeno de estas proteínas recombinantes de donantes previamente expuestas a *Mycobacterium tuberculosis* o *Mycobacterium bovis* (vacunados con BCG).

40 Reconocimiento de proteínas recombinantes de Mtb mediante esplenocitos de ratones infectados por *M. tuberculosis*

Se infectó a ratones mediante exposición a baja dosis de aerosol con *Mycobacterium tuberculosis* cepa H37Rv, y se recogieron los bazo a diferentes tiempos después de la infección. Se usó un ensayo ELISPOT para determinar los números relativos de esplenocitos que expresan TNF en respuesta a las proteínas recombinantes de Mtb Rv0164, Rv0455, Rv0496, Rv2608, Rv3020, Rv3478, Rv3619, Rv3620, Rv1738, Rv1813, Rv3810, Rv2389, Rv2866, Rv0054, Rv0655, Rv0831, Rv1009, Rv1240, Rv1288, Rv1410, Rv1569, Rv1789, Rv1818, Rv1860, Rv1886, Rv1908, Rv2220, Rv2032, Rv2875, Rv3044, Rv3310, Rv3881, Rv0577, Rv1626, Rv0733, Rv1253, Rv1980, Rv3628, Rv1884, Rv3875, Rv1511 e ID83 durante un periodo de cultivo *in vitro* de 48 h.

Todas las proteínas recombinantes y de fusión ensayadas indujeron un aumento en el número de esplenocitos TNF+ de ratones infectados por *Mycobacterium tuberculosis* 28 días (Fig.2, panel superior), 60 días (datos no mostrados), y 90 días después de la infección (Fig.2, panel inferior).

En conjunto, estos datos indican que la infección por *Mycobacterium tuberculosis* en ratones indujo respuestas para proteínas de Mtb, incluyendo las proteínas Rv0164, Rv0455, Rv0496, Rv2608, Rv3020, Rv3478, Rv3619, Rv3620, Rv1738, Rv1813, Rv3810, Rv2389, Rv2866, Rv0054, Rv0655, Rv0831, Rv1009, Rv1240, Rv1288, Rv1410, Rv1569, Rv1789, Rv1818, Rv1860, Rv1886, Rv1908, Rv2220, Rv2032, Rv2875, Rv3044, Rv3310, Rv3881, Rv0577, Rv1626,

Rv0733, Rv1253, Rv1980, Rv3628, Rv1884, Rv1511 e ID83.

Por lo tanto, tanto los seres humanos expuestos de manera natural a, como los ratones infectados por una exposición a aerosol con *Mycobacterium tuberculosis* virulento desencadenaron respuestas inmunitarias a proteínas bacterianas, tal como se evidencia por las respuestas de recuerdo al lisado de Mtb y a PPD. Además, el aumento en las respuestas de citocinas IFN- γ y TNF a las proteínas Rv0164, Rv0455, Rv0496, Rv2608, Rv3020, Rv3478, Rv3619, Rv3620, Rv1738, Rv1813, Rv3810, Rv2389, Rv2866, Rv3876, Rv0054, Rv0410, Rv0655, Rv0831, Rv1009, Rv1099, Rv1240, Rv1288, Rv1410, Rv1569, Rv1789, Rv1818, Rv1860, Rv1886, Rv1908, Rv2220, Rv2032, Rv2623, Rv2875, Rv3044, Rv3310, Rv3881, Rv0577, Rv1626, Rv0733, Rv2520, Rv1253, Rv1980, Rv3628, Rv1884, Rv1511 y ID83 tras la estimulación *in vitro* indica que estos antígenos (1) se reconocen por individuos previamente expuestos (presencia de células T de memoria), (2) pueden usarse como agentes inmunoterapéuticos o (3) pueden usarse como agentes de diagnóstico.

EJEMPLO 22

RESPUESTAS INMUNITARIAS A ANTÍGENOS DE MTB EN RATONES C57BL/6 Y PROTECCIÓN CONTRA EXPOSICIÓN A AEROSOLO CON MTB

Este ejemplo demuestra que la inmunización de ratones con antígenos de Mtb de la invención son inmunogénicas y pueden proporcionar protección contra la exposición a aerosol de *Mycobacterium tuberculosis*.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Antígenos recombinantes y formulaciones adyuvantes

Se produjeron proteínas recombinantes como se ha descrito anteriormente. Se obtuvo CpG 1826 de Coley Pharmaceuticals (Wellesley, MA).

Inmunización

Se obtuvieron ratones C57/BL6 hembra de Charles River y se emparejaron por edades (5-7 semanas) en cada experimento. Se inmunizó a los ratones tres veces (separadas por 3 semanas) con 8 μ g de proteína Rv0164 recombinante (SEQ ID NO: 1), Rv0496 (SEQ ID NO: 6), Rv2608 (SEQ ID NO: 26), Rv3020 (SEQ ID NO: 36), Rv3478 (SEQ ID NO: 41), Rv3619 (SEQ ID NO: 46), Rv3620 (SEQ ID NO: 51), Rv1738 (SEQ ID NO: 11), Rv1813 (SEQ ID NO: 16), Rv3810 (SEQ ID NO: 56), Rv2389 (SEQ ID NO: 21), Rv2866 (SEQ ID NO: 31), Rv0831 (SEQ ID NO: 115), Rv1288 (SEQ ID NO: 127), Rv1569 (SEQ ID NO: 133), Rv1789 (SEQ ID NO: 136), Rv1818 (SEQ ID NO: 139), Rv1860 (SEQ ID NO: 142), Rv1886 (SEQ ID NO: 145), Rv2220 (SEQ ID NO: 154), Rv2032 (SEQ ID NO: 151), Rv2623 (SEQ ID NO: 160), Rv2875 (SEQ ID NO: 163), Rv3044 (SEQ ID NO: 166), Rv0577 (SEQ ID NO: 184), Rv1626 (SEQ ID NO: 187), Rv0733 (SEQ ID NO: 190), Rv3628 (SEQ ID NO: 202), y Rv1884 (SEQ ID NO: 205) formulada con 25 μ g del adyuvante CpG. Los ratones en los grupos de control de salino, solo adyuvante y BCG recibieron tres dosis de PBS, tres dosis de solo adyuvante, o una sola dosis de 5×10^4 UFC de BCG, respectivamente. Se inyectó a los ratones un volumen total de 100 μ l/ratón por vía s.c.

ELISA de citocinas

Tres semanas después del último refuerzo, se recogieron los bazo de animales designados para estudios de inmunogenicidad, y se obtuvieron los esplenocitos mediante procedimientos convencionales. Para el análisis de citocinas, se sembraron los esplenocitos en placas de cultivo tisular de 96 pocillos duplicadas a $2,5 \times 10^5$ células/pocillo y se cultivaron con medio, 3 μ g/ml de Con A, 10 μ g/ml de PPD, 10 μ g/ml de lisado de Mtb, o cada proteína recombinante a 10 μ g/ml durante 72 h. Se recogieron los sobrenadantes y se analizaron para IFN- γ mediante un ELISA de doble sándwich usando mAb específico (eBioscience), y siguiendo el protocolo del fabricante.

ELISPOT de citocinas

Las placas de filtración de 96 pocillos MultiScreen (Millipore, Bedford, MA) se recubrieron con 10 μ g/ml de Ab de captura de rata anti-IFN- γ o TNF de ratón (eBioscience) y se incubaron durante una noche a 4°C. Las placas se lavaron con PBS, se bloquearon con RPMI 1640 y FBS al 10% durante al menos 1 h a temperatura ambiente, y se lavaron de nuevo. Los esplenocitos se sembraron por duplicado a 2×10^5 células/pocillo, y se estimularon con medio. 3 μ g/ml de Con A, 10 μ g/ml de PPD, o cada proteína recombinante a 10 μ g/ml durante 48 h a 37°C. Posteriormente, se lavaron las placas con PBS y Tween-20 al 0,1 % y se incubaron durante 2 h con un Ab secundario anti-IFN- γ o TNF de ratón (eBioscience) a 5 μ g/ml en PBS, BSA al 0,5%, y Tween-20 al 0,1%. Los filtros se revelaron usando el conjugado de avidina-peroxidasa Vectastain ABC y los kits de sustrato Vectastain AEC (Vector Laboratories, Burlingame, CA) según el protocolo del fabricante. La reacción se detuvo lavando las placas con agua desionizada, se secaron las placas en la oscuridad, y se contaron los puntos en un lector ELISPOT automatizado (C.T.L. Serie3A Analyzer, Cellular Technology Ltd, Cleveland, OH), y se analizaron con Immunospoto (analizador CTL LLC).

ELISA de isotipo de IgG

Se extrajo sangre de los animales 1 semana después de la última inmunización y se determinaron los títulos en suero de anticuerpos IgG1 e IgG2c. Las placas Nunc-Immuno Polysorb se recubrieron durante 4 h a temperatura ambiente con 2 µg/ml de proteína recombinante en tampón bicarbonato 0,1 M, se bloquearon durante una noche a 4°C con PBS, Tween-20 al 0,05%, BSA al 1 %, se lavaron con PBS, Tween-20 al 0,05%, se incubaron durante 2 h a temperatura ambiente con sueros a una dilución 1:50 y posteriores diluciones de factor 5, se lavaron, y se incubaron durante 1 h con anti-IgG1-HRP o anti-IgG2c-HRP a 1:2000 en PBS, Tween-20 al 0,05%, BSA al 0,1%. Las placas se lavaron y revelaron usando el sustrato SureBlue TMB (KPL Inc., Gaithersburg, MD). La reacción enzimática se detuvo con H₂SO₄ 1N, y se leyeron las placas en 30 min a 450 nm con un filtro de referencia ajustado a 650 nm usando un lector de microplacas de ELISA (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) y SoftMax Pro5. Los títulos de criterio de valoración se determinaron con GraphPad Prism 4 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA) con un corte de 0,1.

Experimento de protección

Se inmunizó a ratones por vía s.c., tres veces, separadas por 3 semanas, con 8 µg de cada proteína recombinante a partir de un subconjunto de antígenos de Mtb, y se mezclaron con el adyuvante CpG. Los ratones de control positivo se inmunizaron con BCG (5 x 10⁴ UFC) en la base de la cola (una vez), y se inyectó a los animales de control negativo con salino, o solo coadyuvante. Treinta días después de la última inmunización, se expuso a los ratones mediante exposición a aerosol a bajas dosis con *Mycobacterium tuberculosis* cepa H37Rv (ATCC 35718; American Type Culture Collection, Manassas, VA) usando una cámara de exposición a aerosol UW-Madison (Madison, WI) calibrada para suministrar 50-100 bacterias a los pulmones. Cuatro semanas después, se sacrificó a los ratones, y se prepararon homogeneizados de pulmón y de bazo en PBS/Tween 80 (al 0,05%). Se determinaron los recuentos bacterianos sembrando diluciones seriadas de órganos completos individuales en Bacto agar nutriente Middlebrook 7H11 (BD Biosciences, Cockeysville, MD) y contando la formación de colonias bacterianas después de una incubación de 14 días a 37°C en aire humidificado y CO₂ al 5%. Los datos se expresan como Log10 del número medio de bacterias recuperadas ± DT, y el Log10 de reducción en UFC = Log10 de CFU para el grupo vacunado - Log10 de UFC para el grupo tratado con suero salino.

RESULTADOS:*Respuestas inmunitarias a antígenos de Mtb recombinantes adyuvados con CpG.*

Se inmunizó a ratones C57BL/6 tres veces, separadas por tres semanas, con las proteínas de Mtb recombinantes R0164, Rv0455, Rv0496, Rv2608, Rv3020, Rv3478, Rv3619, Rv3620, Rv1738, Rv1813, Rv3810, Rv2389, Rv2866, Rv0831, Rv1818, Rv1886, Rv2032, Rv2623, Rv2875, Rv3044, Rv0577, Rv1626, Rv3628, y Rv1884 formuladas con 25 µg del adyuvante CpG. Una semana, y tres semanas después de la última inmunización, se evaluaron la presencia de anticuerpos específicos de antígeno y linfocitos T de memoria, respectivamente.

Se midió la respuesta de Ab de isotipo IgG en suero específico mediante ELISA convencional recubriendo cada una de las proteínas recombinantes sobre una placa y diluyendo en serie los diferentes sueros. Se determinaron las relaciones de títulos de criterio de valoración de IgG2c:IgG1 para cada grupo de vacuna (tabla 1). La inmunización con suero salino, adyuvante CpG solo o con BCG no indujo una respuesta de anticuerpos IgG1 o IgG2c específica para ninguna de las proteínas de Mtb recombinantes (datos no mostrados). La inmunización con cada una de las proteínas recombinantes de Mtb con el adyuvante CpG indujo IgG1 e IgG2c específicas de antígeno.

Tabla 1. Respuestas inmunitarias a antígenos de *Mtb*

Antígeno	IFN-γ ^a	TNF ^a	IgG ^b	Antígeno	IFN-γ	TNF	IgG
Rv0577	523(8)	388(297)	0,98	Rv0496	68(52)	24(5)	*1,21
Rv1626	20(21)	268(117)	*1,19	Rv0831	24(12)	24(8)	*1,19
Rv2875	428(172)	137(60)	*1,05	Rv1886	590(106)	102(37)	1,00
Rv2608	798(11)	175(105)	1,09	Rv3020	48(27)	20(16)	*1,18
Rv3478	453(4)	149(73)	1,03	Rv3619	604(184)	1261(319)	*1,13
Rv3044	331(161)	57(1)	*1,05	Rv1813	388(103)	32(13)	*1,18
Rv0164	163(87)	94(58)	*1,17	Rv2389	39(49)	92(31)	1,02
Rv0455	24(12)	44(24)	1,06	Rv2623	21(12)	2(1)	*1,14
Rv1738	24(16)	32(16)	1,23	Rv2866	104(56)	32(12)	*1,31

Rv1818	155(72)	10(2)	*0,90	Rv3620	184(44)	72(33)	*1,13
Rv1884	1600(372)	ND ^c	1,01	Rv3628	16(8)	ND	1,09
Rv2032	28(16)	ND	*1,14	Rv3810	44(56)	7(10)	1,08

^a Unidades formadoras de puntos por millón de células (DT). Se inmunizó a los ratones s.c. tres veces, separadas por tres semanas, con antígenos *Mtb* (Rv n.º) + CpG. Las respuestas de citocinas para los antígenos se determinaron mediante ELISPOT 3 semanas después de la última inyección.

^bRelación IgG2c:IgG1, **P* < 0,05, Prueba de la *t* de Student,

^cND, no efectuado.

Tres semanas después de la última inmunización, se prepararon los esplenocitos y se ensayaron por ELISPOT para determinar el número relativo de esplenocitos que expresan IFN- γ o TNF en respuesta a solo medio, el mitógeno ConA, PPD, lisado de *Mtb*, y cada una de las proteínas recombinantes de *Mtb*.

- 5 La inyección con suero salino, o solo adyuvante de CpG no indujo respuestas de IFN- γ o de TNF específicas para cualquiera de las proteínas recombinantes (datos no mostrados).

La inmunización con cada una de las proteínas recombinantes de *Mtb* con el adyuvante CpG indujo respuestas de recuerdo de IFN- γ y/o TNF por esplenocitos activados (tabla 1). También se observaron niveles menores de IFN- γ en respuesta a lisado de *Mtb* y PPD (datos no mostrados), lo que sugiere que estas proteínas se encuentran de manera natural en lisados micobacterianos y derivados parcialmente purificados.

- 10

En su conjunto, estos resultados indican que la inmunización con los diferentes antígenos recombinantes de *Mtb* en CpG indujo una respuesta de memoria de tipo Th1 con IgG2c IFN- γ y TNF predominantes.

Protección proporcionada por las diferentes proteínas recombinantes de Mtb, adyuvadas con CpG, contra una exposición a aerosol con Mtb H37Rv.

- 15 El número de bacilos viables, expresado como media de Log10 de UFC, en el pulmón y el bazo de ratones vacunados con proteínas recombinantes de *Mtb* Rv0496, Rv2608, Rv3020, Rv3478, Rv3619, Rv3620, Rv1813, Rv1569, Rv1789, Rv1860, Rv1886, Rv2220, Rv2875, Rv3044, Rv0577, Rv1626, y Rv0733, adyuvadas con CpG, se determinaron 4 semanas después de la exposición a aerosol con ~50 UFC de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv virulenta. Se comparó el Log10 de UFC media en el pulmón de ratones inmunizados con las diferentes proteínas recombinantes con el Log10 de UFC media obtenida en ratones que reciben placebo (salino) o BCG, la única vacuna actual contra la TB. La diferencia en el Log10 de UFC media en el grupo de salino frente a los grupos vacunados se expresa como Log10 de reducción en UFC.

- 20

La inmunización de ratones con tres dosis de Rv3478 + CpG o Rv2608 + CpG dio como resultado una reducción en los bacilos de *Mtb* viables, en el pulmón (0,66, respectivamente 0,58) próxima a la proporcionada con la vacunación con BCT (0,78) (tabla 2). La inmunización con cada una de Rv0496, Rv3020, Rv3619, Rv3620, Rv1813, Rv1569, Rv1789, Rv1860, Rv1886, Rv2220, Rv2875, Rv3044, Rv0577, Rv1626, y Rv0733, adyuvadas con CpG, también proporcionó cierta protección contra la infección por *Mtb*. El adyuvante CpG solo no redujo la carga bacteriana pulmonar (-0,09).

- 25

Tabla 2. Protección inducida por vacuna contra *Mtb*^a

Reducción de UFC (Log ₁₀) ^b							
Rv0496	0,11	Rv0577	0,36	Rv1886	0,20	Rv3478	0,66
Rv0733	0,23	Rv1626	0,32	Rv1569	0,12	Rv3044	0,43
Rv0831	0,13	Rv2875	0,44	Rv1789	0,15	Rv2220	0,25
Rv1411	0,11	Rv2608	0,58	Rv3020	0,17	BCG	0,78
Rv1860	0,19	Rv3619	0,24	Rv1813	0,14	CpG	-0,09

^aSe inmunizó a los ratones s.c. tres veces, separadas por tres semanas, con 8 µg de antígenos *Mtb* (Rv n.º) + 25 µg de CpG.

^bReducción en bacterias viables (UFC) en los pulmones en comparación con animales inmunizados con suero salino 4 semanas después de una dosis baja de exposición a aerosol con *M. tuberculosis* de las cepas H37Rv o Erdman.

Estos resultados son sorprendentes en tanto que se lograron los niveles de protección contra la infección por *Mtb* con 3 dosis de una sola proteína recombinante adyuvada con CpG.

EJEMPLO 23

5 RESPUESTAS INMUNITARIAS A UNA MEZCLA DE ANTÍGENOS DE MTB EN RATONES C57BL/6 Y PROTECCIÓN CONTRA EXPOSICIÓN A AEROSOLO CON MTB

Este ejemplo demuestra que la inmunización de ratones con una mezcla de antígenos de *Mtb* de la invención son inmunogénicas y pueden proporcionar protección contra la exposición a aerosol de *Mycobacterium tuberculosis*.

MATERIALES Y MÉTODOS:

10 *Antígenos recombinantes y formulaciones adyuvantes*

Se produjeron proteínas recombinantes como se ha descrito anteriormente. Se obtuvo CpG 1826 de Coley Pharmaceuticals (Wellesley, MA).

Inmunización

15 Se obtuvieron ratones C57/BL6 hembra de Charles River y se emparejaron por edades (5-7 semanas) en cada experimento. Se inmunizó a los ratones tres veces (separadas por 3 semanas) con 6 u 8µg de proteína recombinante Rv2608, Rv3620 y Rv1813 formulada con 25µg del adyuvante CpG. Los ratones en los grupos de control de solo adyuvante y de BCG recibieron tres dosis de solo adyuvante, o una sola dosis de 5x10⁴ UFC de BCG, respectivamente. Se inyectó a los ratones un volumen total de 100 µl/ratón por vía s.c.

ELISA de citocinas

20 Tres semanas después del último refuerzo, se recogieron los bazo de animales designados para estudios de inmunogenicidad, y se obtuvieron los esplenocitos mediante procedimientos convencionales. Para el análisis de citocinas, se sembraron los esplenocitos en placas de cultivo tisular de 96 pocillos duplicadas a 2,5 x 10⁵ células/pocillo y se cultivaron con medio, 3 µg/ml de Con A, 10 µg/ml de PPD, 10 µg/ml de lisado de *Mtb*, o cada proteína recombinante a 10µg/ml durante 72 h. Se recogieron los sobrenadantes y se analizaron para IFN-γ mediante un ELISA de doble sándwich usando mAb específico (eBioscience), y siguiendo el protocolo del fabricante.

ELISPOT de citocinas

30 Las placas de filtración de 96 pocillos MultiScreen (Millipore, Bedford, MA) se recubrieron con 10 µg/ml de Ab de captura de rata anti-IFN-γ o TNF de ratón (eBioscience) y se incubaron durante una noche a 4°C. Las placas se lavaron con PBS, se bloquearon con RPMI 1640 y FBS al 10% durante al menos 1 h a temperatura ambiente, y se lavaron de nuevo. Los esplenocitos se sembraron por duplicado a 2 x 10⁵ células/pocillo, y se estimularon con medio. 3 µg/ml de Con A, 10 µg/ml de PPD, o cada proteína recombinante a 10µg/ml durante 48 h a 37°C. Posteriormente, se lavaron las placas con PBS y Tween-20 al 0,1 % y se incubaron durante 2 h con un Ab secundario anti-IFN-γ o TNF de ratón (eBioscience) a 5µg/ml en PBS, BSA al 0,5%, y Tween-20 al 0,1 %. Los filtros se revelaron usando el conjugado de avidina-peroxidasa Vectastain ABC y los kits de sustrato Vectastain AEC (Vector Laboratories, Burlingame, CA) según el protocolo del fabricante. La reacción se detuvo lavando las placas con agua desionizada, se secaron las placas en la oscuridad, y se contaron los puntos en un lector ELISPOT automatizado (C.T.L. Serie3A Analyzer, Cellular Technology Ltd, Cleveland, OH), y se analizaron con Immunospot® (analizador CTL LLC).

ELISA de isotipo de IgG

40 Se extrajo sangre de los animales 1 semana después de la última inmunización y se determinaron los títulos en suero de anticuerpos IgG1 e IgG2c. Las placas Nunc-Immuno Polysorb se recubrieron durante 4 h a temperatura ambiente con 2µg/ml de proteína recombinante en tampón bicarbonato 0,1 M, se bloquearon durante una noche a 4°C con PBS, Tween-20 al 0,05%, BSA al 1%, se lavaron con PBS, Tween-20 al 0,05%, se incubaron durante 2 h a temperatura ambiente con sueros a una dilución 1:50 y posteriores diluciones de factor 5, se lavaron, y se incubaron durante 1 h con anti-IgG1-HRP o anti-IgG2c-HRP a 1:2000 en PBS, Tween-20 al 0,05%, BSA al 0,1%. Las placas se lavaron y revelaron usando el sustrato SureBlue TMB (KPL Inc., Gaithersburg, MD). La reacción enzimática se detuvo con H₂SO₄ 1N, y se leyeron las placas en 30 min a 450 nm con un filtro de referencia ajustado a 650 nm

usando un lector de microplacas de ELISA (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) y SoftMax Pro5. Los títulos de criterio de valoración se determinaron con GraphPad Prism 4 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA) con un corte de 0,1.

Experimento de protección

- 5 Se inmunizó a ratones por vía s.c., tres veces, separadas por 3 semanas, con 6 u 8 µg de cada proteína recombinante a partir de un subconjunto de antígenos de Mtb, y se mezclaron con el adyuvante CpG. Los ratones de control positivo se inmunizaron con BCG (5 x 10⁴ UFC) en la base de la cola (una vez), y se inyectó a los animales de control negativo con solo adyuvante. Treinta días después de la última inmunización, se expuso a los ratones mediante exposición a aerosol a bajas dosis con *Mycobacterium tuberculosis* cepa H37Rv (ATCC 35718; American Type Culture Collection, Manassas, VA) usando una cámara de exposición a aerosol UW-Madison (Madison, WI) calibrada para suministrar 50-100 bacterias a los pulmones. Cuatro semanas después, se sacrificó a los ratones, y se prepararon homogeneizados de pulmón y de bazo en PBS/Tween 80 (al 0,05%). Se determinaron los recuentos bacterianos sembrando diluciones seriadas de órganos completos individuales en Bacto agar nutriente Middlebrook 7H11 (BD Biosciences, Cockeysville, MD) y contando la formación de colonias bacterianas después de una incubación de 14 días a 37°C en aire humidificado y CO₂ al 5%. Los datos se expresan como Log₁₀ del número medio de bacterias recuperadas ± DT, y el Log₁₀ de reducción en UFC = Log₁₀ de CFU para el grupo vacunado - Log₁₀ de UFC para el grupo tratado con suero salino.

RESULTADOS:

Respuestas inmunitarias a una mezcla de antígenos de Mtb recombinantes adyuvados con CpG.

- 20 Se inmunizó a ratones C57BL/6 tres veces, separadas por tres semanas, con cada una de las proteínas recombinantes de Mtb Rv2608, Rv3620 y Rv1813, por separado (8 µg) o en una mezcla (6 µg cada una), formulada con 25 µg del adyuvante CpG. Una semana, y tres semanas después de la última inmunización, se evaluaron la presencia de anticuerpos específicos de antígeno y linfocitos T de memoria, respectivamente.

- 25 Se midió la respuesta de Ab de isotipo IgG en suero específico mediante ELISA convencional recubriendo cada una de las proteínas recombinantes sobre una placa y diluyendo en serie los diferentes sueros. Se determinaron los títulos de criterio de valoración de IgG2c para cada grupo de vacuna. La inmunización con adyuvante CpG solo o con BCG no indujo una respuesta de anticuerpos IgG1 o IgG2c específica para ninguna de las proteínas de Mtb recombinantes ensayadas (Figura 3B, y datos no mostrados). La inmunización con cada una de las proteínas recombinantes de Mtb con el adyuvante CpG indujo IgG1 (datos no mostrados) e IgG2c (Figura 3B) específicas de antígeno.

Tres semanas después de la última inmunización, se prepararon los esplenocitos y se ensayaron por ELISA o ELISPOT para determinar el nivel relativo de IFN-γ y el número de esplenocitos que expresan TNF en respuesta a solo medio, el mitógeno ConA, PPD, lisado de Mtb, y cada una de las proteínas recombinantes de Mtb.

- 35 La inyección con adyuvante CpG solo no indujo respuestas de IFN-γ o TNF específicas para cualquiera de las proteínas recombinantes (Figura 3C-D).

La inmunización con cada una de las proteínas recombinantes de Mtb con el adyuvante CpG indujo respuestas de recuerdo de IFN-γ y TNF por esplenocitos activados (Figura 3C-D). Se observaron niveles menores de respuestas de citocinas cuando se usaron los tres antígenos en forma de una mezcla.

- 40 En su conjunto, estos resultados indican que la inmunización con los diferentes antígenos recombinantes de Mtb, separados o en forma de una mezcla, en CpG indujeron una respuesta de memoria de tipo Th1 predominando IgG2c, IFN-γ, y TNF.

Protección proporcionada por una mezcla de diferentes proteínas recombinantes de Mtb, adyuvadas con CpG, contra una exposición a aerosol con Mtb H37Rv.

- 45 El número de bacilos viables, expresado como media de Log₁₀ de UFC, en el pulmón de ratones vacunados con proteínas recombinantes de Mtb Rv2608, Rv3620, y Rv1813, por separado (8 µg) o en una mezcla (6 µg cada una), adyuvadas con CpG, se determinaron 4 semanas después de la exposición a aerosol con ~50 UFC de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv virulenta. Se comparó el Log₁₀ de UFC media en el pulmón de ratones inmunizados con las diferentes proteínas recombinantes con el Log₁₀ de UFC media obtenida en ratones que reciben solo adyuvante o BCG, la única vacuna actual contra la TB. La diferencia en el Log₁₀ de UFC media en el grupo de adyuvante frente a los grupos vacunados se expresa como Log₁₀ de reducción en UFC.

- 55 La inmunización de ratones con tres dosis de Rv2608 + Rv3620 + Rv1813 + CpG dio como resultado una reducción en los bacilos de Mtb viables en el pulmón (Log₁₀ de reducción en UFC de 0,67) próxima a la obtenida por la vacunación con BCG (0,71) (Figura 3A). La inmunización con Rv2608 o Rv1813, adyuvadas con CpG, también proporcionó cierto grado de protección contra la infección por Mtb (0,24 y 0,30, respectivamente). La inmunización con Rv3620 + CpG o adyuvante CpG solo no redujo la carga bacteriana. La reducción en UFC lograda por la

inyección de una mezcla de tres antígenos de Mtb fue mayor que la suma de los efectos individuales.

Estos resultados son sorprendentes en tanto que aumentaron los niveles de protección contra la infección por Mtb con 3 dosis de una mezcla de tres proteínas recombinantes adyuvadas con CpG, en comparación con 3 dosis de proteínas individuales con CpG.

5 EJEMPLO 24

RESPUESTAS INMUNITARIAS A LAS PROTEÍNAS DE FUSIÓN ID83 E ID93 EN RATONES C57BL/6 Y PROTECCIÓN CONTRA LA EXPOSICIÓN A AEROSOL CON MTB

Este ejemplo demuestra que la inmunización de ratones con proteínas de fusión de la invención son inmunogénicas y pueden proporcionar protección contra la exposición a aerosol de *Mycobacterium tuberculosis*.

10 MATERIALES Y MÉTODOS:

Proteínas de fusión y formulaciones adyuvantes

Se produjeron proteínas de fusión como se ha descrito anteriormente. Se obtuvo CpG 1826 de Coley Pharmaceuticals (Wellesley, MA). El lípido A de glucopiranosilo (GLA) se obtuvo de Avanti (Alabaster, AL) y el Gardiquimod (GDQ) se obtuvo de Invivogen (San Diego, CA). Las emulsiones de aceite en agua (-SE) se prepararon mediante técnicas convencionales.

Inmunización

Se obtuvieron ratones C57/BL6 hembra de Charles River y se emparejaron por edades (5-7 semanas) en cada experimento. Se inmunizó a los ratones 3 veces (separadas por 3 semanas) con 8µg de proteína de fusión ID83 e ID93 formulada con +20µg del adyuvante GLA-SE, u 8µg de la proteína de fusión ID83 formulada con 20-25µg del adyuvante GLA-SE, GDQ-SE, CpG-SE, GLA/GDQ-SE, GLA/CpG-SE, CpG/GDQ-SE. Los ratones en los grupos de control de salino, solo adyuvante y BCG recibieron tres dosis de PBS, tres dosis de solo adyuvante, o una sola dosis de 5×10^4 UFC de BCG, respectivamente. Se inyectó a los ratones un volumen total de 100 µl/ratón por vía s.c.

ELISA de citocinas

Tres semanas después del último refuerzo, se recogieron los bazo de animales designados para estudios de inmunogenicidad, y se obtuvieron los esplenocitos mediante procedimientos convencionales. Para el análisis de citocinas, se sembraron los esplenocitos en placas de cultivo tisular de 96 pocillos duplicadas a $2,5 \times 10^5$ células/pocillo y se cultivaron con medio, 3 µg/ml de Con A, 10 µg/ml de PPD, 10 µg/ml de lisado de Mtb, o cada proteína de fusión a 10µg/ml durante 72 h. Se recogieron los sobrenadantes y se analizaron para IFN-γ mediante un ELISA de doble sándwich usando mAb específico (eBioscience), y siguiendo el protocolo del fabricante.

ELISA de isotipo de IgG

Se extrajo sangre de los animales 1 semana después de la última inmunización y se determinaron los títulos en suero de anticuerpos IgG1 e IgG2c. Las placas Nunc-Immuno Polysorb se recubrieron durante 4 h a temperatura ambiente con 2µg/ml de proteína recombinante en tampón bicarbonato 0,1 M, se bloquearon durante una noche a 4°C con PBS, Tween-20 al 0,05%, BSA al 1%, se lavaron con PBS, Tween-20 al 0,05%, se incubaron durante 2 h a temperatura ambiente con sueros a una dilución 1:50 y posteriores diluciones de factor 5, se lavaron, y se incubaron durante 1 h con anti-IgG1-HRP o anti-IgG2c-HRP a 1:2000 en PBS, Tween-20 al 0,05%, BSA al 0,1%. Las placas se lavaron y revelaron usando el sustrato SureBlue TMB (KPL Inc., Gaithersburg, MD). La reacción enzimática se detuvo con H_2SO_4 1N, y se leyeron las placas en 30 min a 450 nm con un filtro de referencia ajustado a 650 nm usando un lector de microplacas de ELISA (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) y SoftMax Pro5. Los títulos de criterio de valoración se determinaron con GraphPad Prism 4 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA) con un corte de 0,1.

Experimento de protección

Se inmunizó a ratones por vía s.c., tres veces, separadas por 3 semanas, con 8µg de la proteína de fusión, formulada en el adyuvante indicado. Los ratones de control positivo se inmunizaron con BCG (5×10^4 UFC) en la base de la cola (una vez), y se inyectó a los animales de control negativo con salino, o solo coadyuvante. Treinta días después de la última inmunización, se expuso a los ratones mediante exposición a aerosol a bajas dosis con *Mycobacterium tuberculosis* cepa H37Rv (ATCC 35718; American Type Culture Collection, Manassas, VA) usando una cámara de exposición a aerosol UW-Madison (Madison, WI) calibrada para suministrar 50-100 bacterias a los pulmones. Cuatro semanas después, se sacrificó a los ratones, y se prepararon homogeneizados de pulmón y de bazo en PBS/Tween 80 (al 0,05%). Se determinaron los recuentos bacterianos sembrando diluciones seriadas de órganos completos individuales en Bacto agar nutriente Middlebrook 7H11 (BD Biosciences, Cockeysville, MD) y contando la formación de colonias bacterianas después de una incubación de 14 días a 37°C en aire humidificado y CO_2 al 5%. Los datos se expresan como Log10 del número medio de bacterias recuperadas $\pm$ DT, y el Log10 de reducción en UFC = Log10 de UFC para el grupo vacunado - Log10 de UFC para el grupo tratado con suero salino.

RESULTADOS:

Respuestas inmunitarias para ID83 e ID93 adyuvadas con GLA-SE

Se inmunizó a ratones C57BL/6 tres veces, separadas por tres semanas, con las proteínas de fusión ID83 o ID93 formulándose con 20µg del adyuvante GLA-SE. Una semana, y tres semanas después de la última inmunización, se

Se midió la respuesta de Ab de isotipo IgG en suero específico mediante ELISA convencional recubriendo cada una de las proteínas recombinantes sobre una placa y diluyendo en serie los diferentes sueros. Se determinaron los títulos de criterio de valoración para cada grupo de vacuna. El salino no indujo una respuesta de anticuerpo IgG1 o IgG2c específica para proteínas de fusión ID83 o ID93 (Figura 4A) ni tampoco el adyuvante GLA-SE solo (datos no mostrados). La inmunización con proteína de fusión ID83 e ID93 con el adyuvante GLA-SE indujo IgG1 e IgG2c específicas de antígeno.

Tres semanas después de la última inmunización, se prepararon los esplenocitos y se ensayaron mediante ELISA para determinar el nivel relativo de IFN-γ producido por los esplenocitos en respuesta a solo medio, el mitógeno ConA, y cada una de las proteínas de fusión.

La inyección con salino o solo adyuvante GLA-SE no indujo respuestas de IFN-γ específicas para las proteínas de fusión ID83 o ID93 (datos no mostrados).

La inmunización con proteína de fusión ID83 o ID93 con el adyuvante GLA-SE indujo respuestas de recuerdo de IFN-γ específicas de antígeno por esplenocitos activados (Figura 4B).

En su conjunto, estos resultados indican que la inmunización con las diferentes proteínas de fusión en GLA-SE indujeron respuestas inmunitarias de células B y T.

Inmunogenicidad de ID83 formulada con diferentes adyuvantes

Se inmunizó a ratones C57BL/6 tres veces, separadas por tres semanas, con la proteína de fusión ID83 formulada con 20-25µg del adyuvante GLA-SE, GDQ-SE, CpG-SE, GLA/GDQ-SE, GLA/CpG-SE, CpG/GDQ-SE. Una semana, y tres semanas después de la última inmunización, se evaluaron la presencia de anticuerpos específicos de antígeno y linfocitos T de memoria, respectivamente.

Se midió la respuesta de Ab de isotipo IgG en suero específico mediante ELISA convencional recubriendo cada una de las proteínas recombinantes sobre una placa y diluyendo en serie los diferentes sueros. Se determinaron los títulos de criterio de valoración para cada grupo de vacuna. El salino no indujo una respuesta de anticuerpo de IgG1 o IgG2c específica para proteínas de fusión de ID83. La inmunización con ID83 con los diferentes adyuvantes indujo IgG1 e IgG2c específicas de antígeno (Figura 5A).

Tres semanas después de la última inmunización, se prepararon los esplenocitos y se ensayaron mediante ELISA para determinar el nivel relativo de IFN-γ producido por los esplenocitos en respuesta a solo medio, el mitógeno ConA, y la proteína de fusión ID83.

La inyección con salino in indujo respuestas de IFN-γ específicas para la proteína de fusión ID83. La inmunización con proteína de fusión ID83 con los diferentes adyuvantes indujo respuestas de recuerdo de IFN-γ específicas de antígeno por esplenocitos activados (Figura 5B).

En su conjunto, estos resultados indican que la inmunización con proteína de fusión ID83 en una diversidad de adyuvantes indujo respuestas inmunitarias de células B y T. *Protección proporcionada por las proteínas de fusión ID83 e ID93, formuladas con el adyuvante GLA-SE, contra una exposición a aerosol con Mtb H37Rv.*

El número de bacilos viables, expresado como media de Log10 de UFC, en el pulmón de ratones vacunados con proteínas de fusión ID83 o ID93 adyuvadas con GLA-SE, se determinaron 4 semanas después de la exposición a aerosol con ~50 UFC de *M. tuberculosis* H37RV virulenta.

Se comparó el Log10 de UFC media en el pulmón de ratones inmunizados con las diferentes proteínas de fusión con el Log10 de UFC media obtenida en ratones que reciben placebo (salino) o BCG. La diferencia en el Log10 de UFC media en el grupo de salino frente a los grupos vacunados se expresa como Log10 de reducción en UFC.

La inmunización de ratones con tres dosis de ID83 + GLA-SE o ID93 + GLA-SE dio como resultado una reducción en los bacilos Mtb viables en el pulmón de ratones infectados por Mtb de 0,34, respectivamente 0,48 Log10 (Tabla 3). Estos resultados demuestran que la protección contra la infección por Mtb se logró con 3 dosis de dos diferentes proteínas de fusión adyuvadas con GLA-SE.

Tabla 3. Número de bacilos viables en el pulmón de ratones vacunados.

Grupos	UFC ^a	DE	Dif. ^b	Grupos	UFC	DE	Dif.
Solución salina	5,79	0,09	N/A ^c	Solución salina	5,94	0,15	N/A
BCG	5,06	0,18	0,73	BCG	5,07	0,20	0,87
ID83+GLA-SE	5,45	0,23	0,34	ID93+GLA-SE	5,46	0,21	0,48

^aUFC = unidades formadoras de colonias. Los valores representan el número de bacilos viables en los pulmones de ratones infectados y se expresan como Log₁₀.

^bDiferencia = Log₁₀ de UFC para el grupo de salino - Log₁₀ de UFC para el grupo tratado vacunado.

^cN/A = no aplicable.

Protección proporcionada por ID83 formulada con diferentes adyuvantes, en ratones C57BL/6, contra una exposición a aerosol con Mtb H37Rv.

- 5 El número de bacilos viables, expresado como media de Log₁₀ de UFC, en el pulmón de ratones vacunados con la proteína de fusión ID83 formulada con 20-25µg del adyuvante GLA-SE, CpG-SE, o GLA7CpG-SE se determinaron 4 semanas después de la exposición a aerosol con ~50 UFC de *M. tuberculosis* H37Rv virulenta.

Se comparó el Log₁₀ de UFC media en el pulmón de ratones inmunizados con ID83 en los diferentes adyuvantes con el Log₁₀ de UFC media obtenida en ratones que reciben placebo (salino) o BCG. La diferencia en el Log₁₀ de UFC media en el grupo de salino frente a los grupos vacunados se expresa como Log₁₀ de reducción en UFC.

La inmunización de ratones con tres dosis de ID83 con diferentes adyuvantes dio como resultado una reducción en los bacilos Mtb viables en el pulmón de ratones infectados por Mtb (Tabla 4). Estos resultados son prometedores en tanto que la protección contra la infección por Mtb se logró con 3 dosis de dos diferentes proteínas de fusión adyuvadas con GLA-SE.

Tabla 4. Número de bacilos viables en el pulmón de ratones vacunados.

Grupos	UFC ^a	DE ^b	Reducción de UFC ^c	valor de P ^d
Solución salina	6,28	0,22		
BCG	5,01	0,15	1,27	< 0,01
ID83+GLA-SE	5,75	0,22	0,53	< 0,01
ID83+CpG-SE	5,79	0,12	0,49	< 0,01
ID83+GLA/CpG-SE	5,62	0,22	0,66	< 0,01

^aUFC = unidades formadoras de colonias. Los valores representan el número de bacilos viables en los pulmones de ratones infectados y se expresan como Log₁₀.

^bDE, desviación estándar

^cReducción de UFC = Log₁₀ de UFC para el grupo de salino - Log₁₀ de UFC para el grupo tratado vacunado.

^dEl valor de P se calcula con ANOVA de una vía con prueba de comparación múltiple de Dunnett. Los valores de P < 0,05 se consideran estadísticamente significativos.

En su conjunto, estos resultados indican que la vacunación con proteína de fusión ID83 adyuvada con CpG-SE, GLA-SE, o CpG/GLA-SE redujo la carga bacteriana y protegió parcialmente a los ratones frente a la infección por *M. tuberculosis*. ID83 + CpG/GLA-SE fue la formulación más eficaz para reducir el número de bacterias viables en los pulmones de ratones infectados por Mtb.

Protección proporcionada por ID83 formulada con GLA/CpG-SE, en cobayas, contra una exposición a aerosol con Mtb H37Rv.

Se efectuó un seguimiento de la supervivencia de cobayas vacunadas con la proteína de fusión ID83 formulada con

20/25 µg del adyuvante GLA/CpG-SE durante 200 días después de la exposición a aerosol con -50 UFC de *M. tuberculosis* H37Rv virulenta.

Se comparó la supervivencia de cobayas inmunizadas con ID83 en adyuvante GLA/CpG-SE con la supervivencia de cobayas que recibieron placebo (salino) o BCG.

5 La inmunización de cobayas con tres dosis de ID83 con diferentes adyuvantes dio como resultado una supervivencia aumentada de las cobayas infectadas por Mtb (Figura 6). En el día 200 después de la infección, el 75% de los animales vacunados con ID83 + GLA/CpG-SE continuaban vivos, en comparación con el 25% de las cobayas en el grupo de placebo. Un 62% de las cobayas inmunizadas con BCG siguieron vivas en el día 200 después de la infección con Mtb.

10 Estos resultados demuestran que la protección contra la infección por Mtb se logró con 3 dosis de proteína de fusión ID83 formulada con GLA/CpG-SE. Además, la vacunación con ID83 + GLA/CpG-SE protegió a las cobayas infectadas por Mtb durante más tiempo que BCG.

15 En su conjunto, estos resultados indican que la vacunación con proteína de fusión ID83 adyuvada con CpG-SE, GLA-SE, o CpG/GLA-SE redujo la carga bacteriana en los pulmones de ratones infectados por Mtb, y en particular protegió a las cobayas frente a la infección por *M. tuberculosis*. ID83 + CpG/GLA-SE fue la formulación más eficaz para reducir el número de bacterias viables en los pulmones de ratones infectados por Mtb y prolongar la supervivencia de cobayas infectadas por Mtb.

20 La vacunación de ratones con tres dosis de proteína de fusión ID83 o ID93, adyuvada con GLA-SE, indujo respuestas de anticuerpo y de células T de memoria Th1 junto con la reducción en los recuentos de bacilos viables en los pulmones de ratones infectados por *M. tuberculosis*. Además, se observó que una combinación de CpG y GLA-SE era más inmunogénica y confirió protección aumentada frente a la exposición a *M. tuberculosis*.

EJEMPLO 25

RESPUESTAS INMUNITARIAS PARA AD5-ID83 EN RATONES C57BL/6 Y PROTECCIÓN CONTRA UNA EXPOSICIÓN EN AEROSOL A *M. TUBERCULOSIS*

25 Este ejemplo demuestra que la inmunización de ratones con un vector de adenovirus modificado para expresar proteínas de fusión ID83 de la invención es inmunogénica en ratones C57BL/6.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Construcción y purificación del virus

30 Se construyó Ad5-ID83 usando el sistema para vector adenovírico AdEasy™ XL (Stratagene n.º 240010). Brevemente, se amplificó ID83 a partir de ADN de plásmido usando la PCR, se digirió con HinDIII y EcoRV, y se ligó en pShuttle-CMV para producir ID83-pShuttleCMV. Se linealizó ID83-pShuttleCMV digiriendo con PmeI y se electroporó (2,4kV, 186Ω, cubeta con hueco de 0,2 cm) en células de *Escherichia coli* BJ5183-AD-1 electrocompetentes (Stratagene n.º 200157). Los plásmidos Ad5-ID83 recombinantes se identificaron mediante digestión con PacI. El plásmido Ad5-ID83 digerido con PacI (4 µg) se transfeció a células AD-239 en placas de 35 60mm usando el reactivo Polyfect (Invitrogen n.º 301107). Después de 4 días, se recogieron las células en 3 ml de medio y se lisaron mediante tres ciclos de congelación/descongelación. Se usó sobrenadante de lisado para amplificar el virus para su purificación mediante centrifugación de gradiente de CsCl.

Inmunización

40 Se obtuvieron ratones C57/BL6 hembra de Charles River y se emparejaron por edades (5-7 semanas) en cada experimento. Los ratones se inmunizaron dos veces (con 3 semanas de separación) con 5×10^8 partículas víricas de Ad5-ID83. Los ratones en los grupos de control de salino y de BCG recibieron PBS o una sola dosis de 5×10^4 UFC de BCG, respectivamente. Se inyectó a los ratones un volumen total de 100 µl/ratón por vía i.m.

ELISPOT de citocinas

45 Las placas de filtración de 96 pocillos MultiScreen (Millipore, Bedford, MA) se recubrieron con 10µg/ml de Ab de captura de rata anti-IFN-γ o TNF de ratón (eBioscience) y se incubaron durante una noche a 4°C. Las placas se lavaron con PBS, se bloquearon con RPMI 1640 y FBS al 10% durante al menos 1 h a temperatura ambiente, y se lavaron de nuevo. Los esplenocitos se sembraron por duplicado a 2×10^5 células/pocillo, y se estimularon con medio. 3 µg/ml de Con A, 10 µg/ml de PPD, o cada proteína recombinante a 10µg/ml durante 48 h a 37°C. Posteriormente, se lavaron las placas con PBS y Tween-20 al 0,1 % y se incubaron durante 2 h con un Ab secundario anti-IFN-γ o TNF de ratón (eBioscience) a 5µg/ml en PBS, BSA al 0,5%, y Tween-20 al 0,1 %. Los filtros se revelaron usando el conjugado de avidina-peroxidasa Vectastain ABC y los kits de sustrato Vectastain AEC (Vector Laboratories, Burlingame, CA) según el protocolo del fabricante. La reacción se detuvo lavando las placas con agua desionizada, se secaron las placas en la oscuridad, y se contaron los puntos en un lector ELISPOT automatizado (C.T.L. Serie3A Analyzer, Cellular Technology Ltd, Cleveland, OH), y se analizaron con Immunospot®

(analizador CTL LLC).

Experimento de protección

Se inmunizó a ratones por vía s.c., tres veces, separadas por 3 semanas, con 8µg de la proteína de fusión, formulada en el adyuvante indicado. Los ratones de control positivo se inmunizaron con BCG (5×10^4 UFC) en la base de la cola (una vez), y se inyectó a los animales de control negativo con salino, o solo coadyuvante. Treinta días después de la última inmunización, se expuso a los ratones mediante exposición a aerosol a bajas dosis con *Mycobacterium tuberculosis* cepa H37Rv (ATCC 35718; American Type Culture Collection, Manassas, VA) usando una cámara de exposición a aerosol UW-Madison (Madison, WI) calibrada para suministrar 50-100 bacterias a los pulmones. Cuatro semanas después, se sacrificó a los ratones, y se prepararon homogeneizados de pulmón y de bazo en PBS/Tween 80 (al 0,05%). Se determinaron los recuentos bacterianos sembrando diluciones seriadas de órganos completos individuales en Bacto agar nutriente Middlebrook 7H11 (BD Biosciences, Cockeysville, MD) y contando la formación de colonias bacterianas después de una incubación de 14 días a 37°C en aire humidificado y CO₂ al 5%. Los datos se expresan como Log10 del número medio de bacterias recuperadas $\pm$ DT, y el Log10 de reducción en UFC = Log10 de CFU para el grupo vacunado - Log10 de UFC para el grupo tratado con suero salino.

RESULTADOS:

Respuestas inmunes contra Ad5-ID83

Se inmunizó a ratones C57BL/6 dos veces, separadas por tres semanas, con Ad5-ID83.

Tres semanas después de la última inmunización, se prepararon los esplenocitos y se ensayaron por ELISPOT para determinar el número relativo de esplenocitos que expresan IFN- γ en respuesta a solo medio, el mitógeno ConA, y cada una de las proteínas de fusión.

La inmunización con Ad5-ID83 indujo respuestas de recuerdo de IFN- γ específicas inducidas por antígeno mediante esplenocitos activados (Figura 7A). La inyección con suero salino no indujo respuestas de IFN- γ específicas para ID83.

Protección proporcionada por Ad5-ID83 contra una exposición a aerosol con Mtb H37Rv.

El número de bacilos viables, expresado como media de Log10 de UFC, en el pulmón de ratones vacunados con 5×10^8 partículas víricas de Ad5-ID83, se determinaron 4 semanas después de la exposición a aerosol con ~50 UFC de *M. tuberculosis* H37RV virulenta.

Se comparó el Log10 de UFC media en el pulmón de ratones inmunizados con Ad5-ID83 con el Log10 de UFC media obtenida en ratones que reciben placebo (salino). La diferencia en el Log10 de UFC media en el grupo de salino frente a los grupos vacunados se expresa como Log10 de reducción en UFC.

La inmunización de ratones con dos dosis de Ad5-ID83 dio como resultado una reducción en los bacilos Mtb viables en el pulmón de ratones infectados por Mtb de 0,27 (Figura 7B). Estos resultados son prometedores, en tanto que la protección contra la infección por Mtb se logró únicamente con 2 dosis de Ad5-ID83.

En su conjunto, estos resultados indican que la inmunización con Ad5-ID83 indujo respuestas inmunitarias de células T y protegió parcialmente a los ratones frente a una exposición a aerosol de *M. tuberculosis*.

EJEMPLO 26

INMUNOTERAPIA CON LAS PROTEÍNAS RECOMBINANTES Rv1813, Rv2608 y Rv3620 de MTB CON EL ADYUVANTE GLA-SE

Este ejemplo demuestra que la inmunización de ratones con una mezcla de proteínas recombinantes de la invención con terapia antibiótica convencional puede prolongar la vida de ratones infectados por *M. tuberculosis*.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Proteínas recombinantes y formulaciones adyuvantes

Se produjeron proteínas recombinantes como se ha descrito anteriormente. El lípido A de glucopiranosilo (GLA) se obtuvo de Avanti (Alabaster, AL). Se prepararon emulsiones estables de aceite en agua (-SE).

Exposición a aerosol con M. tuberculosis

Se obtuvieron ratones SWR/J hembra de Jackson Laboratories y se emparejaron por edades (5-7 semanas) en cada experimento. Se expuso a los ratones mediante exposición a baja dosis de aerosol con *M. tuberculosis* cepa H37Rv (ATCC 35718; American Type Culture Collection, Manassas, VA) usando una cámara de exposición a aerosol UW-Madison (Madison, WI) calibrada para suministrar 50-100 bacterias a los pulmones. La supervivencia de los ratones se controló durante 225 días después de la infección.

Terapia

Dos semanas después una exposición a aerosol con *M. tuberculosis*, se inició el tratamiento antibiótico convencional. Se administró a los ratones 50 mg/l de rifampina y 85 mg/l de isoniazida en su agua para bebida durante 60 días. Algunos ratones recibieron inmunoterapia adicional y se inmunizaron en el día 76, el día 97, y el día 118 después de la infección con 6 µg de cada una de las proteínas recombinantes Rv1813, Rv2608, y Rv3620 formuladas con 20 µg del adyuvante GLAZE. Se inyectó a los ratones un volumen total de 100 µl/ratón por vía s.c. La supervivencia de los ratones se controló durante 225 días.

RESULTADOS:

Protección proporcionada por una combinación de antibióticos + Rv1813, Rv2608, y Rv3620 con inmunoterapia de GLA-SE, en ratones infectados por M. tuberculosis.

Se efectuó un seguimiento de la supervivencia de ratones infectados por Mtb tratados con un régimen estándar de los antibióticos rifampina + isoniácida (Rx) o con una combinación de Rx + inmunización con las proteínas recombinantes Rv1813, Rv2608 y Rv3620 formuladas con 20 µg del adyuvante GLA-SE (inmunoterapia) durante 225 días después de la exposición a aerosol con ~50 CFU de *M. tuberculosis* H37Rv virulenta.

La supervivencia de los ratones tratados con Rx + inmunoterapia se comparó con la supervivencia de ratones que recibieron Rx solo o placebo (suero salino).

El tratamiento de ratones con tres dosis de proteínas recombinantes Rv1813, Rv2608, y Rv3620 con GLA-SE, además de Rx, dio como resultado una supervivencia aumentada de los ratones infectados por Mtb (Figura 8). En el día 225 después de la infección, el 75% de los animales vacunados con Rv1813, Rv2608, y Rv3620 con GLA-SE seguían aún vivos, en comparación con el 0% de los ratones solo en el grupo de tratamiento con antibiótico, y del 0% en el grupo de placebo.

Estos resultados demuestran que se logró protección contra la infección por Mtb con antibióticos + 3 dosis de Rv1813, Rv2608, y Rv3620 con GLA-SE. Además, el tratamiento con antibióticos + Rv1813, Rv2608, y Rv3620 con GLA-SE protegió a los ratones infectados por Mtb durante más tiempo que solo los antibióticos.

En su conjunto, estos resultados indican que la inmunoterapia con Rv1813, Rv2608, y Rv3620 con GLA-SE junto con antibióticos indujo respuestas inmunitarias que ayudaron a los ratones a controlar una infección establecida por *M. tuberculosis*.

EJEMPLO 27

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO DE LA TUBERCULOSIS

Este ejemplo identifica antígenos de *M. tuberculosis* y fusiones de antígeno que tienen sensibilidad y especificidad aumentada para el diagnóstico serológico de la infección por tuberculosis.

Se recubrieron placas de 96 pocillos Polysorp (Nunc, Rochester, NY) con 2 µg/ml de antígeno recombinante en tampón bicarbonato durante una noche a 4°C y se bloqueó durante 2 horas a temperatura ambiente con PBST con BSA al 1% (p/v) en un agitador de placas. Los sueros se diluyeron de manera adecuada a 1/200 en PBST con BSA al 0,1%, se añadieron a cada pocillo y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas con agitación. Las placas se lavaron con PBST con BSA al 0,1 % y después se añadió a cada pocillo inmunoglobulina IgG conjugada a HRP (Sigma, St. Louis, MO), diluida a 1:10000 en PBST y BSA al 0,1%, y se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos con agitación. Después de lavar, las placas se revelaron con sustrato de color de peroxidasa (KPL, Baltimore, MD) inactivándose la reacción por la adición de H₂SO₄ 1 N después de 10 minutos. Se leyó la densidad óptica corregida de cada pocillo a 450-570 nm usando un lector de microplacas VERSAmax® (Molecular Devices, Sunnyvale, CA).

Los resultados de estos experimentos se resumen en la figura 9. Se analizó un panel de muestras de suero positivas a esputo confirmadas para tuberculosis (TB, N=80-92) y un panel de sueros negativos a tuberculosis de control sano (NEC, N=40-46) respecto de su reactividad con antígenos de tuberculosis seleccionados. Se usó un antígeno previamente caracterizado, TBF10, como control positivo y se observó que proporcionaba respuestas seropositivas para 53 de las 92 muestras de suero positivas para tuberculosis. La reactividad de los agentes individuales se muestra en la Figura 9, mostrando todos los antígenos listados reactividad con 11-82 de las muestras de suero de tuberculosis, con una reactividad baja o nula con los controles sanos. La reactividad de un antígeno dado varió dependiendo del panel de suero de tal forma que pudieron obtenerse respuestas 100% positivas mediante la selección de combinaciones de antígeno adecuadas.

EJEMPLO 28

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE Rv0577 RECOMBINANTE

Usando ADN genómico de H37Rv como molde, Rv0577 se amplificó mediante la PCR usando los siguientes

cebadores:

5'-Rv0577-NdeI

CAATTACATATGAGAGTTTTGTTGCTGGGACCG (SEQ ID NO: 295)

3'Rv0577-HindIII-

5 CAATTAAAGCTTCTACTTTCCAGAGCCCGCAACGC (SEQ ID NO: 296)

La amplificación se llevó a cabo en las siguientes condiciones: 94°C 0,5min, 55°C 0,5min, 68°C 2 min durante 30 ciclos, para dar el producto expuesto en la SEQ ID NO: 185. El producto de la PCR se digirió con NdeI/HindIII y se clonó en el vector pET28a. Rv0733 se expresó por la cepa hospedadora BL-21 plysS. El sobrenadante se unió a la resina de Ni en condiciones desnaturalizantes. La purificación de Ni-NTA fue seguida de una purificación de intercambio aniónico. Se dializó en Tris 20 mM, pH 8. La secuencia de aminoácidos de la proteína recombinante se expone en la SEQ ID NO: 186.

EJEMPLO 29

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE Rv1626 RECOMBINANTE

Usando ADN genómico de H37Rv como molde, Rv1626 se amplificó mediante la PCR usando los siguientes cebadores:

5'-Rv1626-NdeI

CAATTACATATGACCGGCCCCACCACCGCGCC (SEQ ID NO: 297)

3'-Rv1626-HindIII

CAATTAAAGCTTTCAGGTGTCTTTGGGTGTTCCGAG (SEQ ID NO: 298)

La amplificación se llevó a cabo en las siguientes condiciones: 94°C 0,5min, 55°C 0,5min, 68°C 2 min durante 30 ciclos, para dar el producto expuesto en la SEQ ID NO: 188. El producto de la PCR se digirió con NdeI/HindIII y se clonó en el vector pET28a. Rv1626 se expresó por la célula hospedadora BL-21 plysS. El sobrenadante se unió a la resina de Ni en condiciones desnaturalizantes. La purificación de Ni-NTA fue seguida de una purificación de intercambio aniónico. Se dializó en Tris 20 mM, pH 8. La secuencia de aminoácidos de la proteína recombinante se expone en la SEQ ID NO: 189.

EJEMPLO 30

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE Rv0733 RECOMBINANTE

Usando ADN genómico de H37Rv como molde, Rv0733 se amplificó mediante la PCR usando los siguientes cebadores:

5'-Rv0733-5NdeI

CAATTACATATGAGAGTTTTGTTGCTGGGACCG (SEQ ID NO: 299)

3'-Rv0733-HindIII

CAATTAAAGCTTCTACTTTCCAGAGCCCGCAACGC (SEQ ID NO: 300)

La amplificación se llevó a cabo en las siguientes condiciones: 94°C 0,5min, 55°C 0,5min, 68°C 2 min durante 30 ciclos, para dar el producto expuesto en la SEQ ID NO: 191. El producto de la PCR se digirió con NdeI/HindIII y se clonó en el vector pET28a. Rv0733 se expresó por la célula hospedadora BL-21 plysS. El sobrenadante se unió a la resina de Ni en condiciones desnaturalizantes. La purificación de Ni-NTA fue seguida de una purificación de intercambio aniónico. Se dializó en Tris 20 mM, pH 8. La secuencia de aminoácidos de la proteína recombinante se expone en la SEQ ID NO: 192.

EJEMPLO 31

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE Rv2520 RECOMBINANTE

Usando ADN genómico de H37Rv como molde, Rv2520 se amplificó mediante la PCR usando los siguientes cebadores:

5'-Rv2520-NdeI-6his

CAATTACATATGCATCACCATCACCATCACGTGGTGGACCGC
GATCCCAATACC (SEQ ID NO: 301)

3'-Rv2520-EcoRI

CAATTAGAATTCTCAGCGATTCTGATCTTGTG (SEQ ID NO: 302)

- 5 La amplificación se llevó a cabo en las siguientes condiciones: 94°C 0,5min, 55°C 0,5min, 68°C 2 min durante 30 ciclos, para dar el producto expuesto en la SEQ ID NO: 194. El producto de la PCR se digirió con NdeI/EcoRI y se clonó en un pET 28a modificado que carece de la histidina cadena arriba y de la secuencia enlazadora 5'. Rv2520 se transformó en los hospedadores de expresión BL-21 pLysS y Rosetta pLysS. Ambos expresaron de manera similar, pero avanzaron con la cepa celular BL-21 pLysS. Después de la lisis celular, la fracción de sobrenadante se unió con resina de Ni-NTA en condiciones desnaturalizantes. La purificación de Ni-NTA fue seguida de una purificación de intercambio aniónico. Las fracciones purificadas se dializaron en Tris 20 mM, pH 8. La secuencia de aminoácidos de la proteína recombinante se expone en la SEQ ID NO: 195.
- 10

EJEMPLO 32

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE Rv1253 RECOMBINANTE

- 15 Usando ADN genómico de H37Rv como molde, Rv1253 se amplificó mediante la PCR usando los siguientes cebadores:

5'-Rv1253-NdeI

CTGGATCCCATATGGCCTTCCCGGAATATTCGC (SEQ ID NO: 303)

3'-Rv1253-EcoRI

CTAGCTGAATTCTCATCCGACGTGTTTCCGCCG (SEQ ID NO: 304)

- 20 La amplificación se llevó a cabo en las siguientes condiciones: 94°C 0,5min, 55°C 0,5min, 68°C 2 min durante 30 ciclos, para dar el producto expuesto en la SEQ ID NO: 197. El producto de la PCR se digirió con NdeI/EcoRI y se clonó en el vector pET28a. Rv1511 se transformó en el vector de expresión Rosetta pLysS. Después de la lisis de una inducción de 1 l, la proteína recombinante se expresó en el sedimento de cuerpo de inclusión. La purificación por afinidad de Ni-NTA se efectuó en condiciones desnaturalizantes, y después se dializó contra Tris 20 mM, pH 8,0.
- 25 La secuencia de aminoácidos de la proteína recombinante se expone en la SEQ ID NO: 198.

EJEMPLO 33

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE Rv1980 RECOMBINANTE

Usando ADN genómico de H37Rv como molde, Rv1980 se amplificó mediante la PCR usando los siguientes cebadores:

- 30 5'-Rv1980-NdeI-24

CAATTACATATGGCGCCCAAGACCTACTGCGAG (SEQ ID NO: 305)

3'-Rv1980-HindIII

CAATTAAAGCTTCTAGGCCAGCATCGAGTCGATCGC (SEQ ID NO: 306)

- 35 La amplificación se llevó a cabo en las siguientes condiciones: 94°C 0,5min, 55°C 0,5min, 68°C 2 min durante 30 ciclos, para dar el producto expuesto en la SEQ ID NO: 200. El producto de la PCR se digirió con NdeI/HindIII y se clonó en el vector pET28a. Rv1980 se transformó en el vector de expresión Rosetta pLysS. Después de la lisis de una inducción de 1 l, la proteína recombinante se expresó en el sedimento de cuerpo de inclusión. La purificación por afinidad de Ni-NTA se efectuó en condiciones desnaturalizantes, y después se dializó contra Tris 20 mM, pH 8,0. La secuencia de aminoácidos de la proteína recombinante se expone en la SEQ ID NO: 201.

- 40 **EJEMPLO 34**

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE Rv3628 RECOMBINANTE

Usando ADN genómico de H37Rv como molde, Rv3628 se amplificó mediante la PCR usando los siguientes cebadores:

5'-Rv3628-Nde-6hisI

CAATTACATATGCATCACCATCACCATCACATGCAATTGACG
TGACCATC (SEQ ID NO: 307)

3'-Rv3628-EcoRI

CAATTAGAATTCTCAGTGTGTACCGGCCTTGAAGCG (SEQ ID NO: 308)

- 5 La amplificación se llevó a cabo en las siguientes condiciones: 94°C 0,5min, 55°C 0,5min, 68°C 2 min durante 30 ciclos, para dar el producto expuesto en la SEQ ID NO: 203. Usando ADN genómico de H37Rv como molde, se sometió a Rv3628 a la PCR en las condiciones de 95°C 1 min., 58°C 1min, 72°C 1,5 min durante 35 ciclos. El producto de la PCR se digirió con NdeI/EcoRI y se clonó en pET 17b. Rv3628 en hospedadores de expresión BL-21plysE y Rosetta plysS. Ambos expresaron de manera similar, pero se produjo con la construcción plysE. Después de la lisis de una inducción de 1 l, se pasó al cuerpo de inclusión. Se efectuó la Ni-NTA en condiciones desnaturalizantes, y después se dializó contra Tris 10 mM, pH 8,0. La secuencia de aminoácidos de la proteína recombinante se expone en la SEQ ID NO: 204.

EJEMPLO 35

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE Rv1844 RECOMBINANTE

- 15 Usando ADN genómico de H37Rv como molde, Rv1844 se amplificó mediante la PCR usando los siguientes cebadores:

5'-Rv1884-NdeI-6his30

CAATTACATATGCATCACCATCACCATCACACTTCCGGCGAT
ATGTCGAGC (SEQ ID NO: 309)

3'-Rv1884-EcoRI

CAATTAGAATTCTCAGCGCGGAATACTTGCCTG (SEQ ID NO: 310)

- 20 La amplificación se llevó a cabo en las siguientes condiciones: 94°C 0,5min, 55°C 0,5min, 68°C 2 min durante 30 ciclos, para dar el producto expuesto en la SEQ ID NO: 206. El producto de la PCR se digirió con NdeI/EcoRI y se clonó en pET 17b. El plásmido que contenía el gen Rv1884 se transformó en los hospedadores de expresión BL-21 plysE y plysS. Ambos expresaron de manera similar, pero se produjo con plysE. Después de la lisis de una inducción de 1 l, esta permaneció en la fracción de cuerpo de inclusión insoluble. Se efectuó la Ni-NTA en condiciones desnaturalizantes, y después se dializó contra Tris 10 mM, pH 8,0. La secuencia de aminoácidos de la proteína recombinante se expone en la SEQ ID NO: 207.

EJEMPLO 36

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE Rv3872 RECOMBINANTE

- 30 Usando ADN genómico de H37Rv como molde, Rv3872 se amplificó mediante la PCR usando los siguientes cebadores:

5'-Rv3872-NdeI

GTGCTAGCCATATGGAAAAATGTCACATGATC (SEQ ID NO: 311)

3'-Rv3872-HindIII

CTGGATCCAAGCTTCTATTCGGCGAAGACGCCGGC (SEQ ID NO: 312)

- 35 La amplificación se llevó a cabo en las siguientes condiciones: 94°C 0,5min, 55°C 0,5min, 68°C 2 min durante 30 ciclos, para dar el producto expuesto en la SEQ ID NO: 209. El producto de la PCR se digirió con NdeI/HindIII y se clonó en el vector pET28.a. Rv3872 se transformó en el vector de expresión Rosetta plysS. Después de la lisis de una inducción de 1 l, la proteína recombinante se expresó en la fracción de sobrenadante soluble. La purificación por afinidad de Ni-NTA se efectuó a 2X en condiciones nativas, y después se dializó contra Tris 20 mM, pH 8,0. La secuencia de aminoácidos de la proteína recombinante se expone en la SEQ ID NO: 210.

EJEMPLO 37

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE Rv3873 RECOMBINANTE

Usando ADN genómico de H37Rv como molde, Rv3873 se amplificó mediante la PCR usando los siguientes cebadores:

5'-Rv3873-NdeI

GTGCTAGCCATATGCTGTGGCAGCAATGCCAC (SEQ ID NO: 313)

3-3873-HindIII

CTGGATCCAAGCTTTCACCAAGTCGTCCTCTTCGTC (SEQ ID NO: 314)

- 5 La amplificación se llevó a cabo en las siguientes condiciones: 94°C 0,5min, 55°C 0,5min, 68°C 2 min durante 30 ciclos, para dar el producto expuesto en la SEQ ID NO: 212. El producto de la PCR se digirió con NdeI/HindIII y se clonó en el vector pET28a. El plásmido que contenía el gen Rv3873 se transformó en el hospedador de expresión Rosetta plysS. Después de la lisis de una inducción de 1 l, la proteína recombinante se expresó en la fracción de sobrenadante soluble. La purificación por afinidad de Ni-NTA se efectuó a 2X en condiciones nativas, y después se dializó contra Tris 20 mM, pH 8,0. La secuencia de aminoácidos de la proteína recombinante se expone en la SEQ ID NO: 213.

EJEMPLO 38

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE Rv1511 RECOMBINANTE

- 15 Usando ADN genómico de H37Rv como molde, Rv1511 se amplificó mediante la PCR usando los siguientes cebadores:

5'-Rv1511-NdeI

CAATTACATATGCATCACCATCACCATCACGTGAAGCGAGCG

CTCATCACC (SEQ ID NO: 315)

3'-Rv1511-EcoRI

CAATTAGAATTCTCATGTCCGGCCGGCGATCATCG (SEQ ID NO: 316)

- 20 La amplificación se llevó a cabo en las siguientes condiciones: 94°C 0,5min, 55°C 0,5min, 68°C 2 min durante 30 ciclos, para dar el producto expuesto en la SEQ ID NO: 214. El producto de la PCR se digirió con NdeI/EcoRI y se clonó en pET 28a, menos el enlazador 5'. Rv1511 en hospedadores de expresión BL-21plysS y Rosetta plysS. Ambos expresaron de manera similar, pero se produjo con las células BL-21. Después de la lisis de una inducción de 1 l, la proteína recombinante se expresó en el sedimento de cuerpo de inclusión. La purificación por afinidad de Ni-NTA se efectuó en condiciones desnaturalizantes, y después se dializó contra Tris 10 mM, pH 9,5. La secuencia de aminoácidos de la proteína recombinante se expone en la SEQ ID NO: 215.

EJEMPLO 39

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA DE FUSIÓN RECOMBINANTE ID93

- 30 Se usaron los siguientes cebadores para clonar la construcción de fusión ID93, que comprende compañeros de fusión derivados de Rv3619, Rv1813, Rv3620 y Rv2608:

5': Rv1813mat-5NdeI-KpnI

CAATTACATATGGGTACCCATCTCGCCAACGGTTCGATG (SEQ ID NO: 218)

3': Rv1813mat-3Saclg

CAATTAGAGCTCGTTGCACGCCCCAGTTGACGAT (SEQ ID NO: 219)

- 35 5': Rv3620-5Sacl

CAATTAGAGCTCATGACCTCGCGTTTTATGACG (SEQ ID NO: 220)

3': Rv3620-3Sallgo

CAATTAGTCGACGCTGCTGAGGATCTGCTGGGA (SEQ ID NO: 221)

5': Rv2608-5Sall

- 40 CAATTAGTCGACATGAATTCGCCGTTTTGCCG (SEQ ID NO: 222)

3': Rv2608-3Scal-HindIII

CAATTAAAGCTTTTAAGTACTGAAAAGTCGGGGTAGCGCCGG (SEQ ID NO: 223)

5': Rv3619-5Ndel

CAATTACATATGACCATCAACTATCAATTC (SEQ ID NO: 224)

3': Rv3619-3KpnI

CAATTAGGTACCGGCCAGCTGGAGCCGACGGC (SEQ ID NO: 225)

- 5 Se amplificaron por la PCR Rv1813 y Rv3620 a partir de ADN genómico molde de H37Rv (94 °C durante 0:30 min, 58 °C durante 0:30; 58 °C durante 1:30; 35 ciclos). Rv1813 se digirió con NdeI/SacI y después se clonó en el vector pET28.a. Rv3620 se digirió con SacI/Sall y después se ligó en la construcción Rv1813pET. La construcción de fusión tiene una secuencia de polinucleótido expuesta en la SEQ ID NO: 217, que codifica la proteína de fusión expuesta en la SEQ ID NO: 226. Rv2608 se amplificó a partir de molde de plásmido mediante la PCR (94 °C durante 0:30 min; 58 °C durante 0:30; 68 °C durante 1:30; 35 ciclos). El producto se digirió con Sall/HindIII y se clonó en el vector pET28.a-Rv1813-3620. Rv3619 se amplificó igual que antes y se digirió con NdeI/KpnI y después se ligó al vector de ID83. ID93 se expresó en el hospedador BL-21pLysS (2L, medio de crecimiento 2XYT, 37 °C). Se indujo con IPTG 1 mM a una DO de 0,77 y se recogió a una DO de 1,93. El sedimento celular se suspendió en tampón de lisis (Tris 20 mM, pH 8, NaCl 100 mM, PMSF 2 mM) y se congeló. Después, se descongeló el sedimento celular, se lisó por sonicación, y se centrifugó a 7.000 rcf durante 20 minutos. ID83 es una proteína de cuerpo de inclusión. El sedimento se lavó 2x con Chaps al 1%. El sedimento se solubilizó en 60 ml en tampón de unión (urea 8 M, Tris 20 mM, pH 8, NaCl 100 mM) y se unió a 16 ml de resina de Ni-NTA a TA durante 1 hora. Se lavó la resina (50 ml, DOC al 0,5% durante 20 minutos; 80 ml de IPA al 60% durante 30 minutos, 50 ml de enjuague DOC al 0,5%) y después se eluyó con tampón de unión con imidazol 300 mM. El sobrenadante de la primera unión se unió a 8 ml adicionales de resina y se procesó como se ha indicado anteriormente. Las purificaciones anteriormente mencionadas retiraron los productos de descomposición. Se efectuó otra unión de Ni-NTA durante una noche a 4°C en 160 ml (tampón de unión con NaCl 50 mM) con 32 ml de resina. La resina se lavó y se eluyó como se indicó anteriormente. Las fracciones de esta unión se dializaron en Tris 20 mM, pH 8.
- 10
- 15
- 20

EJEMPLO 40

25 CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA DE FUSIÓN RECOMBINANTE ID91

Se usaron los siguientes cebadores para clonar la construcción de fusión ID91, que comprende compañeros de fusión derivados de Rv3619, Rv2389, Rv3478 y Rv1886:

5'-Rv3619-5Ndel

CAATTACATATGACCATCAACTATCAATTC (SEQ ID NO: 228)

30 3'- Rv3619-3KpnI

CAATTAGGTACCGGCCAGCTGGAGCCGACGG (SEQ ID NO: 229)

5'-Rv2389-KpnI

TGGGCCGGTACCGACGACATCGATTGGGACGCC (SEQ ID NO: 230)

3'-Rv2389-BamHI

35 AATCCACCACGGATCCATCGTCCCTGCTCCCCGAAC (SEQ ID NO: 231)

5'-Rv3478-BamHI

CAGGGACGATGGATCCGTGGTGGATTTCGGGGCGTTAC (SEQ ID NO: 232)

3'-Rv3478-EcoRI

CCGGGAGAAGAATTCTCCGGCGGCCGGTGTGCGGG (SEQ ID NO: 233)

40 5'-Rv1886-EcoRI

GCCGCCGGAGAATTCTTCTCCCGGCCGGGGCTGCC (SEQ ID NO: 234)

3'-Rv1886matR HindIII

GATATCAAGCTTTCAGCCGGCGCCTAACGAAC (SEQ ID NO: 235)

- 45 La construcción de fusión tiene una secuencia de polinucleótido expuesta en la SEQ ID NO: 227, que codifica la proteína de fusión expuesta en la SEQ ID NO: 236.

EJEMPLO 41

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA DE FUSIÓN RECOMBINANTE ID71

Se usaron los siguientes cebadores para clonar la construcción de fusión ID71, que comprende compañeros de fusión derivados de Rv3619, Rv2389, Rv3478 (N180) y Rv1886:

- 5 5'-Rv3619-5NdeI
CAATTACATA7GACCATCAACTATCAATTC (SEQ ID NO: 238)
3'- Rv3619-3KpnI
CAATTAGGTACCGGCCAGCTGGAGCCGACGG (SEQ ID NO: 239)
5'-Rv2389-KpnI
10 TGGGCCGGTACCGACGACATCGATTGGGACGCC (SEQ ID NO: 240)
3'-Rv2389-BamHI
AATCCACCACGGATCCATCGTCCCTGCTCCCCGAAC (SEQ ID NO: 241)
5'-Rv3478-N180-EcoRI
CGGCCGGGAGAAGAATTCCCCGCCGGGGTTGGTGATCAG (SEQ ID NO: 242)
15 5'-Rv1886-EcoRI
GCCGCCGGAGAATTCTTCTCCCGGCCGGGGCTGCC (SEQ ID NO: 243)
3'-Rv1886matR HindIII
GATATCAAGCTTTCAGCCGGCGCCTAACGAAC (SEQ ID NO: 244)

20 La construcción de fusión tiene una secuencia de polinucleótido expuesta en la SEQ ID NO: 237, que codifica la proteína de fusión expuesta en la SEQ ID NO: 245.

EJEMPLO 42

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA DE FUSIÓN RECOMBINANTE ID114

Se usaron los siguientes cebadores para clonar la construcción de fusión ID114, que comprende compañeros de fusión derivados de Rv1813, Rv3620, Rv2608 y Rv1886:

- 25 5': Rv2608-5SalI
CAATTAGTCGACATGAATTCGCCGTTTGGCCG (SEQ ID NO: 247)
3': Rv2608-3Scal-HindIII
CAATTAAAGCTTTTAAGTACTGAAAAGTCGGGGTAGCGCCGG (SEQ ID NO: 248)
5'-Rv1886-2608-Scal
CGGCGCTACCCCGACTTTTCAGTACTTTCTCCCGGCCGGGG
30 CTGCCG (SEQ ID NO: 249)
3'-Rv1886matR HindIII
GATATCAAGCTTTCAGCCGGCGCCTAACGAAC (SEQ ID NO: 250)

35 Se amplificaron por la PCR Rv1813 y Rv3620 a partir de ADN genómico molde de H37Rv (94 °C durante 0:30 min, 58 °C durante 0:30; 58 °C durante 1:30; 35 ciclos). La construcción de fusión tiene una secuencia de polinucleótido expuesta en la SEQ ID NO: 246, que codifica la proteína de fusión expuesta en la SEQ ID NO: 251.

EJEMPLO 43

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA DE FUSIÓN RECOMBINANTE ID125

Se usaron los siguientes cebadores para clonar la construcción de fusión ID125, que comprende compañeros de

fusión derivados de Rv3619, Rv1813, Rv3620, Rv2608 y Rv1886:

5': Rv2608-5Sall

CAATTAGTCGACATGAATTTGCGCGTTTTGCGG (SEQ ID NO: 253)

3': Rv2608-3ScaI-HindIII

5 CAATTAAAGCTTTTAAGTACTGAAAAGTCGGGGTAGCGCCGG (SEQ ID NO: 254)

5'-Rv1886-2608-ScaI

CGGCGCTACCCCGACTTTTCAGTACTTTCTCCCGGCCGGGG

CTGCCG (SEQ ID NO: 255)

3'-Rv1886matR HindIII

GATATCAAGCTTTCAGCCGCGCCTAACGAAC (SEQ ID NO: 256)

10 La construcción de fusión tiene una secuencia de polinucleótido expuesta en la SEQ ID NO: 252, que codifica la proteína de fusión expuesta en la SEQ ID NO: 257.

EJEMPLO 44

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA DE FUSIÓN RECOMBINANTE DID85

15 Se usaron los siguientes cebadores para clonar la construcción de fusión DID85, que comprende compañeros de fusión derivados de Rv2032, Rv2875, y Rv0831:

5'-Rv2032-NdeI-6his

GATACACATATGCACCATCACCATCACCACATGCCGGACACC

ATGGTGAC (SEQ ID NO: 259)

3'-Rv2032-GGSGGS-BamHI

CATGGATCCGCTACCGCCAGAACCACCCCGGTGATCCTTAG

CCCGAAC (SEQ ID NO: 260)

20 5'-Rv2875-BamHI

GGTGGTTCTGGCGGTAGCGGATTGATGGGCGATCTGGTGAG

CCCG (SEQ ID NO: 261)

3'-Rv2875R-EcoRI

CATGAATTCAGAACCGCCGCTTCCGCCCGCCGGAGGCATTA

GCACGC (SEQ ID NO: 262)

5'-Rv0831F-EcoRI

GGCGGAAGCGGCGGTTCTGAATTCATGCTCCCCGAGACAAA

25 **TCAG (SEQ ID NO: 263)**

3'-Rv0831R-HindIII

TAGAATTCAAGCTTTTACTGGCGAAGCAGCTCATC (SEQ ID NO: 264)

30 Los genes para Rv2032, Rv2875, y Rv0831 se amplificaron por la PCR a partir de ADN de plásmido existente (94 °C durante 0:30; 58 °C durante 0:30; 58 °C durante 1:30; 30 ciclos) usando las secuencias de cebador anteriores. Los tres productos de la PCR amplificados se usaron en una segunda ronda de PCR para amplificar el producto génico de fusión de longitud completa usando los cebadores 5'-Rv2032-NdeI-6his y 3'-Rv0831 R-HindIII. El producto de la PCR resultante se digirió con NdeI/HindIII y se clonó en el vector pET29a. DID85 se expresó por la célula hospedadora BL-21plysS. La construcción de fusión tiene una secuencia de polinucleótido expuesta en la SEQ ID

NO: 258, que codifica la proteína de fusión expuesta en la SEQ ID NO: 265. Después de la lisis de una inducción de 1 l, se pasó al cuerpo de inclusión. Se efectuó la Ni-NTA en condiciones desnaturalizantes, seguido de cromatografía de intercambio aniónico. Las fracciones purificadas se dializaron contra Tris 10 mM, pH 8.0.

EJEMPLO 45

5 CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA DE FUSIÓN RECOMBINANTE DID92

Se usaron los siguientes cebadores para clonar la construcción de fusión DID92, que comprende compañeros de fusión derivados de Rv3044, Rv1009, y Rv0614:

5'-Rv3044-NdeI-6his

GATACACATATGCACCATCACCATCACCACATGGGCAGCAGC

CATCATCATC (SEQ ID NO: 267)

10 3'-Rv3044-NcoI

CATATCGAGCTCGTTGATCGGCGCGTCGACCC (SEQ ID NO: 268)

5'-Rv1009-NcoI -enlazador GSGGGS

ATCAACGAGCTCGGAGGTTCTGGTGGAAAGCGCATGCAAAAC

GGTGACGTTGAC (SEQ ID NO: 269)

3'-Rv1009-EcoRI

15 CATATCGAATTCGCGCGCACCCGCTCGTGCAGC (SEQ ID NO: 270)

5'-Rv0164-EcoRI-enlazador GSGGGS

CATGTCTGAATTCGGTGGAAAGCGGAGGTTCTATGACGGCAAT

CTCGTGCTCAC (SEQ ID NO: 271)

3'-Rv0164-HindIII

CATATCAAGCTTTTAGCTGGCCGCCAGCTGCTC (SEQ ID NO: 272)

20 La construcción de fusión tiene una secuencia de polinucleótido expuesta en la SEQ ID NO: 266, que codifica la proteína de fusión expuesta en la SEQ ID NO: 273.

EJEMPLO 46

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA DE FUSIÓN RECOMBINANTE DID108

Se usaron los siguientes cebadores para clonar la construcción de fusión DID108, que comprende compañeros de fusión derivados de Rv3872, Rv3873, Rv3875 y Rv3881:

25

5'-Rv3872-NdeI-6his

GATACACATATGCACCATCACCATCACCACATGGAAAAAATG

TCACATGATC (SEQ ID NO: 275)

3'-Rv3872-SacI

GATACATGAGCTCTTCGGCGAAGACGCCGGCGGC (SEQ ID NO: 276)

30 5'-Rv3873-SacI-enlazador GSGGGS

GATACAGAGCTCGGAGGTTCCGGTGGAAAGCATGCTGTGGCA

CGCAATGCC (SEQ ID NO: 277)

3'-Rv3873-EcoRI

GATACAGAATTCACGATCGTCCTCTTCGTCCCAG (SEQ ID NO: 278)

5'-Rv3875-EcoRI-enlazador GGSGGS

GACAGAAATTCGGTGGCAGTGGAGGATCTATGACAGAGCAGC
AGTGGAAT (SEQ ID NO: 279)

3'-Rv3875-NheI

CATATCAGCTAGCTGCGAACATCCCAGTGACGTTG (SEQ ID NO: 280)

5 5'-Rv3881-NheI-enlazador GGSGGS

CATATCAGCTAGCGGAGGTTCCGGTGGAAAGCATGACGCAGT
CGCAGACCGTG (SEQ ID NO: 281)

3'-Rv3881-HindIII

CATATCAAAGUCTTTCACCTCGACTCCTTACTGTC (SEQ ID NO: 282)

10 La construcción de fusión tiene una secuencia de polinucleótido expuesta en la SEQ ID NO: 274, que codifica la proteína de fusión expuesta en la SEQ ID NO: 283.

EJEMPLO 47

CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA DE FUSIÓN RECOMBINANTE DID93

Se usaron los siguientes cebadores para clonar la construcción de fusión DID93, que comprende compañeros de fusión derivados de Rv1099, Rv0655, y Rv0054:

15 5'-Rv1099-NdeI

TAGGATCCCATATGGAGCTGGTCCGGGTGACC (SEQ ID NO: 285)

3'-Rv1099-EcoRI-enlazador GGSGGS

CACGAAATTCGCTTCCACCAGAACCTCCGGGCAATGGGTACA
CGGCGC (SEQ ID NO: 286)

5'-Rv0655-EcoRI-enlazador GGSGGS

20 **GGAGGTTCTGGTGGAAAGCGAATTCGTGCGATACAGTGA**
ATAC (SEQ ID NO: 287)

3'-Rv0655-SacI

GCCACGAGCTCAGAACCGCCGCTTCCACCCTGGCCGATTTC
GTGCACCGC (SEQ ID NO: 288)

5'-Rv0054-SacI-enlazador GGSGGS

GCCAGGGTGGAAGCGCGGTTCTGAGCTCGTGGCTGGTGA
CACCACCATC (SEQ ID NO: 289)

25 3'-Rv0054-HindIII

CAATTAAAGCTTTCAGAATGGCGGTTGTCATCGCC (SEQ ID NO: 290)

La construcción de fusión tiene una secuencia de polinucleótido expuesta en la SEQ ID NO: 284, que codifica la proteína de fusión expuesta en la SEQ ID NO: 291

EJEMPLO 48

30 CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA DE FUSIÓN RECOMBINANTE Rv3875

Usando ADN genómico de H37Rv como molde, Rv3875 se amplificó mediante la PCR usando los siguientes

cebadores:

5'-Rv3875-6His-NdeI

CCATTACATATGCATCACCATCACCATCACATGACAGAGCAG

CAGTGGAA (SEQ ID NO: 317)

3'-Rv3875-EcoRI

5 CCATTAGAATTTCCTATGCGAACATCCCAGTGAC (SEQ ID NO: 318)

La secuencia de aminoácidos de la proteína recombinante se expone en la SEQ ID NO: 294.

10 Pueden efectuarse estos y otros cambios a las realizaciones a la luz de la descripción detallada anterior. En general, en las reivindicaciones siguientes, los términos usados no deben interpretarse como limitantes de las reivindicaciones a las realizaciones específicas divulgadas en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, sino que debe entenderse que incluyen todas las posibles realizaciones junto con el alcance completo de los equivalentes a los que se refieran dichas reivindicaciones. Por consiguiente, las reivindicaciones no tienen como fin limitar la divulgación.

Listado de secuencias

15 <110> Infectious Disease Research Institute
Reed, Steven G.

<120> COMPOSICIONES INMUNOGÉNICAS QUE COMPRENDEN POLIPÉPTIDOS DE MYCOBACTERIUM
TUBERCULOSIS Y FUSIONES DE LOS MISMOS

20 <130> 480239.403PC

<140> PCT

25 <141> 04-04-2008

<160> 318

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

30 <210> 1

<211> 161

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

35 <400> 1

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

<210> 2

40 <211> 495

<212> ADN
<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 2

5

```

catatgacgg caatctcgtg ctcaccgga cccaggtatg cttcccgaat gccagttttg 60
agcaagaccg tcgaggtcac cgccgacgcc gcatcgatca tggccatcgt tgcgatatc 120
gagcgctacc cagagtggaa tgaaggggtc aagggcgcat ggggtgctgc tcgctacgat 180
gacgggctgc ccagccaggt gcggctcgac accgctgttc aaggcatcga gggcacctat 240
atccacgccg tgtactacc aggcgaaaac cagattcaaa ccgtcatgca gcagggtgaa 300
ctgtttgcc aagcaggagca gctgttcagt gtggtggcaa ccggcgccgc gagcttgctc 360
acgggtggaca tggacgtcca ggtcaccatg ccgggtgccg agccgatggt gaagatgctg 420
ctcaacaacg tcctggagca tctcgccgaa aatctcaagc agcgcgccga gcagctggcg 480
gccagctaaa agctt                                     495

```

<210> 3
<211> 181
<212> PRT
<213> Mycobacterium tuberculosis

10

<400> 3

```

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

```

15

<210> 4
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

20

<220>
<223> Cebador de clonación

25

<400> 4

taggatccca tatgacggca atctcgtgct cac 33

30

<210> 5
<211> 35
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

35

<220>
<223> Cebador de clonación

<400> 5

tagaattcaa gcttttagct ggccgccagc tgctc 35

<210> 6

<211> 328

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 6

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

<210> 7

15 <211> 996

<212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 7

20

```

catatggctcg atgcccaccg cggcgggccac ccgaccccgga tgagctcgac gaaggccacg 60
ctgcggctgg ccgaggccac cgacagctcg ggcaagatca ccaagcgcg agccgacaag 120
ctgatttcca ccacgcagca attcgccaag attgccatca gctcgggctg tgccgagctg 180
atggccttcg ccacgtcggc ggtccgcgac gccgagaatt ccgaggacgt cctgtcccgg 240
gtgcgcaaaag agaccggtgt cgagttgcag gcgctgcgtg gggaggacga gtcacggctg 300
accttcctgg ccgtgcgacg atggtacggg tggagcgctg ggcgcaccc caacctcgac 360
atcggcggcg gctcgtcgga agtgtccagt ggcgtggacg aggagcccga gattgcgtta 420
tcgctgcccc tgggcgcggg acggttgacc cgagagtggc tgcccagaca tccgcggggc 480
cggcgccggg tggcgatgct gcgagactgg ctggatgccg agctggccga gccagtggtg 540
accgtcctgg aagccggcag ccccgacctg gcggtcgcaa cgtcgaagac gtttcgctcg 600
ttggcgcgac taaccggtgc ggccccatcc atggccgggc cgcgggtgaa gaggacccta 660
acggcaaatg gtcctcgcca actcatcgcg tttatctcta ggatgacggc ggttgaccgt 720
gcagaactgg aaggggtaag gcgccgaccga gcgcgcgaga ttgtggccgg cgccttggtg 780
gcagaggcga gcatgcgagc actgtcgata gaagcgggtg aaatctgcc gtgggcgctg 840
cgggaagggtc tcattcttgcg caaactcgac agcgaagccg acggaaccgc cctcatcgag 900
tcttcgtctg tgcacacttc ggtgcgtgcc gtcggagggtc agccagctga tcggaacgcg 960
gccaaccgat cgagaggcag caaacatga aagctt 996

```

<210> 8

5 <211> 348

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 8

10

```

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

```

<210> 9

<211> 32

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
5 <223> Cebador de clonación

<400> 9

taggatcca tatggtgat gccaccgcg gc 32

10 <210> 10
<211> 35
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

15 <220>
<223> Cebador de clonación

<400> 10

20 tagaattcaa gcttcatgg ttgctgcct ctcga 35

<210> 11
<211> 94
25 <212> PRT
<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 11

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

30 <210> 12
<211> 315
<212> ADN
35 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 12

catatgcac	accatcacca	tcacatgtgc	ggcgaccagt	cggatcacgt	gctgcagcac	60
tggaccgtcg	acatatcgat	cgacgaacac	gaaggattga	ctcgggcgaa	ggcacggctg	120
cgttggcggg	aaaaggaatt	ggtgggtgtt	ggcctggcaa	ggctcaatcc	ggccgaccgc	180
aacgtccccg	agatcggcga	tgaactctcg	gtcgcccgag	ccttgtccga	cttggggaag	240
cgaatgttga	aggtgtcgac	ccacgacatc	gaagctgtta	cccatcagcc	ggcgcgattg	300
ttgtattgag	aattc					315

40 <210> 13
<211> 101
<212> PRT
<213> Mycobacterium tuberculosis

45 <400> 13

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

5 <210> 14
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Cebador de clonación
 <400> 14

15 caattacata tgcacaccca tcaccatcac atgtgcggcg accagtcgga t 51
 <210> 15
 <211> 33
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador de clonación

25 <400> 15
 caattagaat tctcaatata acaatcgcg cg 33

<210> 16
 30 <211> 143
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 16
 35 Met Ile Thr Asn Leu Arg Arg Arg Thr Ala Met Ala Ala Ala Gly Leu
 1 5 10 15
 Gly Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ile Leu Leu Val Pro Thr Val Asp Ala
 20 25 30
 His Leu Ala Asn Gly Ser Met Ser Glu Val Met Met Ser Glu Ile Ala
 35 40 45
 Gly Leu Pro Ile Pro Pro Ile Ile His Tyr Gly Ala Ile Ala Tyr Ala
 50 55 60
 Pro Ser Gly Ala Ser Gly Lys Ala Trp His Gln Arg Thr Pro Ala Arg
 65 70 75 80
 Ala Glu Gln Val Ala Leu Glu Lys Cys Gly Asp Lys Thr Cys Lys Val
 85 90 95
 Val Ser Arg Phe Thr Arg Cys Gly Ala Val Ala Tyr Asn Gly Ser Lys
 100 105 110
 Tyr Gln Gly Gly Thr Gly Leu Thr Arg Arg Ala Ala Glu Asp Asp Ala
 115 120 125
 Val Asn Arg Leu Glu Gly Gly Arg Ile Val Asn Trp Ala Cys Asn
 130 135 140

<210> 17
 <211> 363
 40 <212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 17

5 catatgcac accatcacca tcatctcgcc aacgggtcga tgtcgggaagt catgatgtcg 60
gaaattgccg ggttgccat ccctccgatt atccattacg ggccgattgc ctatgcccc 120
agcggcgcggt cgggcaaagc gtggcaccag cgcacaccgg cgcgagcaga gcaagtcgca 180
ctagaaaagt gcggtgacaa gacttgcaaa gtgggttagtc gcttcaccag gtgcggcgcg 240
gtcgcctaca acggctcgaa ataccaaggc ggaaccggac tcacgcgccg cgcggcagaa 300
gacgacgccg tgaaccgact cgaaggcggg cggatcgtca actgggcgtg caactaagaa 360
ttc 363

<210> 18

<211> 117

10 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 18

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

15

<210> 19

<211> 51

<212> ADN

20 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador de clonación

25 <400> 19

caattacata tgcacacca tcaccatcac catctcgcca acggttcgat g 51

<210> 20

30 <211> 33

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

35 <223> Cebador de clonación

<400> 20

caattagaat tcttagtgc acgcccagtt gac 33

40

<210> 21

<211> 154

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

45

<400> 21

```

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

```

<210> 22
 5 <211> 347
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 22

```

catatgcatc accatcacca tcacgacgac atcgattggg acgccatcgc gcaatgcgaa 60
tccggcggca attggggcggc caacaccggt aacgggttat acggtggtct gcagatcagc 120
caggcgacgt gggattccaa cggtggtgtc gggtcgccgg cggccgcgag tccccagcaa 180
cagatcgagg tcgcagacaa cattatgaaa acccaaggcc cgggtgcgtg gccgaaatgt 240
agttcttgta gtcagggaga cgcaccgctg ggctgctcac ccacatcctg acgttcctcg 300
cggccgagac tggaggttgt tcggggagca gggacgattg agaattc 347

```

<210> 23
 <211> 112
 15 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 23

```

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

```

<210> 24
 <211> 51
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador de clonación

<400> 24

caattacata tgcatcacca tcaccatcac gacgacatcg attgggacgc c 51

<210> 25

<211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Cebador de clonación

<400> 25

10 caattagaat tctcaatcgt ccctgctccc cga 33

<210> 26
 <211> 580
 <212> PRT

15 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 26

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

20

```

      370              375              380
Thr Leu Thr Gly Asn Pro Asn Arg Pro Asp Gly Gly Ile Leu Thr Arg
385              390              395              400
Phe Gly Phe Ser Ile Pro Gln Leu Gly Phe Thr Leu Ser Gly Ala Thr
      405              410              415
Pro Ala Asp Ala Tyr Pro Thr Val Asp Tyr Ala Phe Gln Tyr Asp Gly
      420              425              430
Val Asn Asp Phe Pro Lys Tyr Pro Leu Asn Val Phe Ala Thr Ala Asn
      435              440              445
Ala Ile Ala Gly Ile Leu Phe Leu His Ser Gly Leu Ile Ala Leu Pro
      450              455              460
Pro Asp Leu Ala Ser Gly Val Val Gln Pro Val Ser Ser Pro Asp Val
465              470              475              480
Leu Thr Thr Tyr Ile Leu Leu Pro Ser Gln Asp Leu Pro Leu Leu Val
      485              490              495
Pro Leu Arg Ala Ile Pro Leu Leu Gly Asn Pro Leu Ala Asp Leu Ile
      500              505              510
Gln Pro Asp Leu Arg Val Leu Val Glu Leu Gly Tyr Asp Arg Thr Ala
      515              520              525
His Gln Asp Val Pro Ser Pro Phe Gly Leu Phe Pro Asp Val Asp Trp
      530              535              540
Ala Glu Val Ala Ala Asp Leu Gln Gln Gly Ala Val Gln Gly Val Asn
545              550              555              560
Asp Ala Leu Ser Gly Leu Gly Leu Pro Pro Pro Trp Gln Pro Ala Leu
      565              570              575
Pro Arg Leu Phe
      580

```

<210> 27

<211> 1752

<212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 27

```

catatgaatt tcgccgtttt gccgccggag gtgaattcgg cgcgcatatt cgccggtgcg 60
ggcctggggcc caatgctggc ggccggcgctcg gcctgggacg gggtggccga ggagttgcat 120
gccgcggcgcg gctcgttcgc gtcggtgacc accgggttgg cgggcgacgc gtggcatggt 180
ccggcgctcgc tggcgatgac ccgcgcggcc agcccgtatg tggggtgggt gaacacggcg 240
gcggttcagg ccgcgcaggc ggccggccag gcgcggctag cggcgagcgc gttcgaggcg 300
acgctggcgg ccaccgtgtc tccagcgatg gtcgcggcca accggacacg gctggcgctc 360
ctggtggcag ccaacttgct ggccagaaac gccccggcga tcgcggccgc ggaggctgaa 420
tacgagcaga tatgggcccc ggacgtggcc gcgatgttcg gctatcactc cgccgcgctc 480
gcggtggcca cgcagctggc gcctattcaa gagggtttgc agcagcagct gcaaaacgtg 540
ctggcccagt tggctagcgg gaacctgggc agcggaatg tggcgctcgg caacatcggc 600
aacgacaaca ttggcaacgc aaacatcggc ttcggaatc gaggcgacgc caacatcggc 660
atcgggaata tcggcgacag aaacctcggc attgggaaca ccggcaattg gaatatcggc 720
atcggcatca ccggcaacgc acaaatcggc ttcggaacgc ctgccaaccc cgacgtcttg 780
gtggtgggca acggcgggcc gggagtaacc gcgttggtca tggcgggcac cgacagccta 840
ctgcgcgtgc ccaacatccc ctactcgag tacgctgcgc ggttcacac ccccggtcat 900
cccggataca ccgctacgtt cctggaaacg ccacgcaggt ttttccatt caccgggctg 960
aatagcctga cctatgacgt ctccgtggcc cagggcgtaa cgaatctgca caccgcgatc 1020
atggcgcaac tcgcggcggg aaacgaagtc gtcgtcttcg gcacctccca aagcgccacg 1080
atagccacct tcgaaatgcg ctatctgcaa tccctgccag cacacctgcg tccgggtctc 1140
gacgaattgt cctttacgtt gaccggcaat cccaaccggc ccgacgggtg cattcttacg 1200
cgttttggct tctccatacc gcagttgggt ttcacattgt ccggcgcgac gcccgccgac 1260
gcctacccca ccgtcgatta cgcggtccag tacgacggcg tcaacgactt ccccaaatac 1320
ccgctgaatg tcttcgcgac cgccaacgcg atcgcgggca tccttttctt gcaactccgg 1380
ttgattgcgt tgccgcccga tcttgectcg ggcgtggttc aaccggtgtc ctcaccggac 1440
gtcctgacca cctacatcct gctgcccagc caagatctgc cgctgctggt cccgctgctg 1500
gctatccccc tgctgggaaa cccgcttgcc gacctcatcc agccggactt gcgggtgctc 1560
gtcaggttgg gttatgaccg caccgcccac caggacgtgc ccagccggtt cggactgttt 1620
ccggacgtcg attgggccga ggtggccgcg gacctgcagc aaggcgccgt gcaaggcgct 1680
aacgacgccc tgtccggact ggggctgccg ccgcccgtgc agccggcgct accccgactt 1740
ttctaaaagc tt
1752

```

<210> 28

<211> 600

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 28

```

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

```

Ser Gly Ala Thr Pro Ala Asp Ala Tyr Pro Thr Val Asp Tyr Ala Phe
435 440 445
Gln Tyr Asp Gly Val Asn Asp Phe Pro Lys Tyr Pro Leu Asn Val Phe
450 455 460
Ala Thr Ala Asn Ala Ile Ala Gly Ile Leu Phe Leu His Ser Gly Leu
465 470 475 480
Ile Ala Leu Pro Pro Asp Leu Ala Ser Gly Val Val Gln Pro Val Ser
485 490 495
Ser Pro Asp Val Leu Thr Thr Tyr Ile Leu Leu Pro Ser Gln Asp Leu
500 505 510
Pro Leu Leu Val Pro Leu Arg Ala Ile Pro Leu Leu Gly Asn Pro Leu
515 520 525
Ala Asp Leu Ile Gln Pro Asp Leu Arg Val Leu Val Glu Leu Gly Tyr
530 535 540
Asp Arg Thr Ala His Gln Asp Val Pro Ser Pro Phe Gly Leu Phe Pro
545 550 555 560
Asp Val Asp Trp Ala Glu Val Ala Ala Asp Leu Gln Gln Gly Ala Val
565 570 575
Gln Gly Val Asn Asp Ala Leu Ser Gly Leu Gly Leu Pro Pro Pro Trp
580 585 590
Gln Pro Ala Leu Pro Arg Leu Phe
595 600

<210> 29

<211> 32

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Cebador de clonación

<400> 29

taggatccca tatgaatttc gccgttttgc cg 32

15 <210> 30

<211> 36

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> Cebador de clonación

<400> 30

25 tagaattcaa gcttttagaa aagtcggggt agcgcc 36

<210> 31

<211> 87

<212> PRT

30 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 31

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

35 85

<210> 32

<211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Cebador de clonación

<400> 32

10 caattacata tgcctccac cgtgcccttc acc 33

<210> 33
 <211> 36
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador de clonación

20 <400> 33

caattaaagc ttctatcggc ggtagatgtc cgcgcg 36

<210> 34
 25 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 34

30 atgggcagca gccatcatca tcatcatcac agcagcggcc tgggtgccgcg cggcagccat 60
 atgccttaca ccgtgcggtt caccacaacc gcgcgtcgag acctccacaa gctgccaccg 120
 cgcacctctc cggcagtggt cgaattcgcg ttgggcgatc tgcgcgcga gcccttgcgg 180
 gtgggcaagc cccttcggcg cgagttggcc ggcacgttca gcgcgcgtcg cggaacgtac 240
 cgcctgctgt accggattga cgacgagcac acaacggtag tgatcctgcg cgtcgatcac 300
 cgcgcggaca tctaccgccg atagaagctt 330

<210> 35
 <211> 107
 35 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<220>
 <221> VARIANT
 40 <222> 21
 <223> Xaa = Cualquier Aminoácido

<400> 35

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

45 <210> 36
 <211> 97
 <212> PRT
 50 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 36

```

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

```

5

<210> 37

<211> 303

<212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

10

<400> 37

```

catatgagtt tgttggatgc ccatattccg cagttgatcg cttcgcatac ggcgtttgcc 60
gctaaggcgg ggttgatgcg gcatacgatc ggtcaggccg agcagcaggc gatgtcggcg 120
caggcgtttc atcagggaga gtccgcggcg gcgtttcagg gtgcgcatgc ccggtttgtg 180
gccgcggccg ccaagggtcaa taccttgctg gatatcgcg aagccaattt gggtgaggcc 240
gcgggcacgt atgtggccgc cgatgccgcc gccgcgtcca gctacaccgg gttttaaaag 300
ctt                                     303

```

15

<210> 38

<211> 117

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

20

<400> 38

```

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

```

25

<210> 39

<211> 34

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

30

<220>

<223> Cebador de clonación

<400> 39

35

taggatccca tatgagtttg ttggatgccc atat 34

<210> 40

<211> 36

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> Cebador de clonación

<400> 40

tagaattcaa gcttttaaaa cccggtgtag ctggac 36

<210> 41

<211> 393

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 41

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	Val	Gly	Ser	Trp	Ile	Gly	Ser	Ser	Ala	Gly
	50					55					60				
Leu	Met	Ala	Ala	Ala	Ala	Ser	Pro	Tyr	Val	Ala	Trp	Met	Ser	Val	Thr
65					70					75					80
Ala	Gly	Gln	Ala	Gln	Leu	Thr	Ala	Ala	Gln	Val	Arg	Val	Ala	Ala	Ala
				85					90					95	
Ala	Tyr	Glu	Thr	Ala	Tyr	Arg	Leu	Thr	Val	Pro	Pro	Pro	Val	Ile	Ala
			100					105					110		
Glu	Asn	Arg	Thr	Glu	Leu	Met	Thr	Leu	Thr	Ala	Thr	Asn	Leu	Leu	Gly
	115						120					125			
Gln	Asn	Thr	Pro	Ala	Ile	Glu	Ala	Asn	Gln	Ala	Ala	Tyr	Ser	Gln	Met
	130					135				140					
Trp	Gly	Gln	Asp	Ala	Glu	Ala	Met	Tyr	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	Ala	Gln	Gly	Val	Val	Pro	Ser	Ser	Lys	Leu
	210					215					220				
Gly	Gly	Leu	Trp	Thr	Ala	Val	Ser	Pro	His	Leu	Ser	Pro	Leu	Ser	Asn
225					230					235					240
Val	Ser	Ser	Ile	Ala	Asn	Asn	His	Met	Ser	Met	Met	Gly	Thr	Gly	Val
				245					250					255	
Ser	Met	Thr	Asn	Thr	Leu	His	Ser	Met	Leu	Lys	Gly	Leu	Ala	Pro	Ala
		260						265					270		
Ala	Ala	Gln	Ala	Val	Glu	Thr	Ala	Ala	Glu	Asn	Gly	Val	Trp	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	Pro	Ala	Trp	Ala	Ala	Ala	Asn	Gln	Ala	Val	Thr	Pro
				325					330					335	
Ala	Ala	Arg	Ala	Leu	Pro	Leu	Thr	Ser	Leu	Thr	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr
		340						345					350		
Ala	Pro	Gly	His	Met	Leu	Gly	Gly	Leu	Pro	Leu	Gly	His	Ser	Val	Asn
		355					360					365			
Ala	Gly	Ser	Gly	Ile	Asn	Asn	Ala	Leu	Arg	Val	Pro	Ala	Arg	Ala	Tyr
	370					375					380				
Ala	Ile	Pro	Arg	Thr	Pro	Ala	Ala	Gly							
385						390									

<210> 42

<211> 1191

<212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 42

```

catatggtgg atttcggggc gttaccaccg gagatcaact ccgcgaggat gtacgcgggc 60
ccgggttcgg cctcgctggg ggccgcccgc aagatgtggg acagcgtggc gagtgaacctg 120
ttttcggccg cgtcggcggt tcagtcggtg gtctggggtc tgacggtggg gtcgtggata 180
gggttcgtcg cggtctctgat ggccggcgcg gcctcgccgt atgtggcggt gatgagcgctc 240
accgcggggc aggccagct gaccgcccgc caggtccggg ttgctgcggc ggcctacgag 300
acagcgtata ggctgacggt gccccgcgc gtgatcgccg agaaccgtac cgaactgatg 360
acgctgaccg cgaccaacct ctggggcaca aacacgcggc cgatcgaggc caatcaggcc 420
gcatacagcc agatgtgggg ccaagacgcg gaggcgatgt atggctacgc cgccacggcg 480
gcgacggcga ccgagcggtt gctgccgttc gaggacgccc cactgatcac caaccccggc 540
gggctccttg agcagggcgt cgcggtcgag gaggccatcg acaccgcccg ggcgaaccag 600
ttgatgaaca atgtgcccc aagcgtgcaa cagctggccc agccagcgca ggcggtcgta 660
ccttcttcca agctgggtgg gctgtggacg gcggtctcgc cgcatctgtc gccgctcagc 720
aacgtcagtt cgatagccaa caaccacatg tcgatgatgg gcacgggtgt gtcgatgacc 780
aacaccttgc actcgatggt gaagggttta gctccggcgg cggtcaggc cgtggaaacc 840
gcggcgga aa acggggtctg ggcgatgagc tcgctgggca gccagctggg ttcgtcgctg 900
ggttcttcgg gtctggggcg tggggtggcc gccaaacttg gtcgggcggc ctcggtcggt 960
tcgttgtcgg tgcggccagc atgggcccgc gccaaaccag cggtcaccgc ggcggcgcg 1020
gcgctgccgc tgaccagcct gaccagcgcc gccaaaaccg ccccgggaca catgctgggc 1080
gggctaccgc tggggcactc ggtcaacgcc ggcagcggtg tcaacaatgc gctgcgggtg 1140
5 ccggcacggg cctacgcgat accccgcaca ccggccgccc gatagaagct t 1191

```

<210> 43

<211> 413

<212> PRT

10 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 43

```

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

```

15

	115		120		125										
Pro	Val	Ile	Ala	Glu	Asn	Arg	Thr	Glu	Leu	Met	Thr	Leu	Thr	Ala	Thr
	130					135					140				
Asn	Leu	Leu	Gly	Gln	Asn	Thr	Pro	Ala	Ile	Glu	Ala	Asn	Gln	Ala	Ala
145					150					155					160
Tyr	Ser	Gln	Met	Trp	Gly	Gln	Asp	Ala	Glu	Ala	Met	Tyr	Gly	Tyr	Ala
			165						170					175	
Ala	Thr	Ala	Ala	Thr	Ala	Thr	Glu	Ala	Leu	Leu	Pro	Phe	Glu	Asp	Ala
			180						185				190		
Pro	Leu	Ile	Thr	Asn	Pro	Gly	Gly	Leu	Leu	Glu	Gln	Ala	Val	Ala	Val
	195					200						205			
Glu	Glu	Ala	Ile	Asp	Thr	Ala	Ala	Ala	Asn	Gln	Leu	Met	Asn	Asn	Val
	210					215					220				
Pro	Gln	Ala	Leu	Gln	Gln	Leu	Ala	Gln	Pro	Ala	Gln	Gly	Val	Val	Pro
225				230						235					240
Ser	Ser	Lys	Leu	Gly	Gly	Leu	Trp	Thr	Ala	Val	Ser	Pro	His	Leu	Ser
			245						250					255	
Pro	Leu	Ser	Asn	Val	Ser	Ser	Ile	Ala	Asn	Asn	His	Met	Ser	Met	Met
			260					265					270		
Gly	Thr	Gly	Val	Ser	Met	Thr	Asn	Thr	Leu	His	Ser	Met	Leu	Lys	Gly
	275					280						285			
Leu	Ala	Pro	Ala	Ala	Ala	Gln	Ala	Val	Glu	Thr	Ala	Ala	Glu	Asn	Gly
	290					295					300				
Val	Trp	Ala	Met	Ser	Ser	Leu	Gly	Ser	Gln	Leu	Gly	Ser	Ser	Leu	Gly
305				310						315					320
Ser	Ser	Gly	Leu	Gly	Ala	Gly	Val	Ala	Ala	Asn	Leu	Gly	Arg	Ala	Ala
			325					330						335	
Ser	Val	Gly	Ser	Leu	Ser	Val	Pro	Pro	Ala	Trp	Ala	Ala	Ala	Asn	Gln
			340					345					350		
Ala	Val	Thr	Pro	Ala	Ala	Arg	Ala	Leu	Pro	Leu	Thr	Ser	Leu	Thr	Ser
	355					360						365			
Ala	Ala	Gln	Thr	Ala	Pro	Gly	His	Met	Leu	Gly	Gly	Leu	Pro	Leu	Gly
	370					375					380				
His	Ser	Val	Asn	Ala	Gly	Ser	Gly	Ile	Asn	Asn	Ala	Leu	Arg	Val	Pro
385			390						395						400
Ala	Arg	Ala	Tyr	Ala	Ile	Pro	Arg	Thr	Pro	Ala	Ala	Gly			
			405					410							

<210> 44

<211> 33

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador de clonación

10

<400> 44

taggatccca tatggtgat ttcgggcggt tac 33

15 <210> 45

<211> 35

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> Cebador de clonación

<400> 45

25 tagaattcaa gcttctatcc ggcggccggt gtgcg

35

<210> 46

<211> 94

<212> PRT

30 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 46

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

<210> 47
 <211> 294
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 47

catatgacca tcaactatca attcggggac gtcgacgctc acggcgccat gatccgcgct 60
 caggccgggt cgctggaggc cgagcatcag gccatcattt ctgatgtgtt gaccgcgagt 120
 gacttttggg gcggcgccgg ttccggcgcc tgccaggggt tcattaccca gctgggcccgt 180
 aacttccagg tgatctacga gcaggccaac gccacgggc agaagggtgca ggctgccggc 240
 aacaacatgg cacaaccca cagcgccgct ggctccagct gggcctaaaa gctt 294

<210> 48
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 48

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

<210> 49
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador de clonación

<400> 49

taggatcca tatgaccatc aactatcaat tcg 33

<210> 50
 <211> 35
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador de clonación

<400> 50

tagaattcaa gcttttaggc ccagctggag ccgac 35

5 <210> 51
<211> 98
<212> PRT
<213> Mycobacterium tuberculosis

10 <400> 51

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

15 <210> 52
<211> 306
<212> ADN
<213> Mycobacterium tuberculosis

20 <400> 52

catatgacct	cgcgttttat	gacggatccg	cacgcgatgc	gggacatggc	gggccgtttt	60
gaggtgcacg	cccagacggt	ggaggacgag	gctcgccgga	tgtgggcgtc	cgcgcaaac	120
atttcggcg	cgggctggag	tggcatggcc	gaggcgacct	cgctagacac	catgaccag	180
atgaatcagg	cgtttcgcaa	catcgtgaac	atgctgcacg	gggtgcgtga	cgggctggtt	240
cgcgacgcca	acaactacga	acagcaagag	caggcctccc	agcagatcct	cagcagctga	300
aagctt						306

25 <210> 53
<211> 118
<212> PRT
<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 53

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

35 <210> 54
<211> 32
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador de clonación

<400> 54

5 taggatccca tatgacctcg cgttttatga cg 32

<210> 55

<211> 35

<212> ADN

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador de clonación

15 <400> 55

tagaattcaa gcttcagct gctgaggatc tgctg 35

<210> 56

20 <211> 284

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 56

25

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

<210> 57

30 <211> 819

<212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 57

35

```

catatgcatc accatcacca tcacagtcct tgtgcatatt ttcttgtcta cgaatcaacc 60
gaaacgaccg agcggcccca gcaccatgaa ttcaagcagg cggcgggtgtt gaccgacctg 120
cccggcgagc tgatgtccgc gctatcgagc ggggtgtccc agttcgggat caacataaccg 180
ccgggtgccc gcttgaccgg gagcggcgat gccagcacgg gtctaaccgg tcctggcctg 240
actagtccgg gattgaccag cccgggattg accagcccgg gcctcaccga ccctgccctt 300
accagtccgg gcttgaccgc aaccctgccc ggatcactcg ccgcgcccgg caccacctg 360
gcgccaacgc ccggcgtggg ggccaatccg gcgctcacca accccgcgct gaccagcccg 420
accggggcga cggcgggatt gaccagcccg acgggtttgg atcccgcgct gggcggcgcc 480
aacgaaatcc cgattacgac gccggtcgga ttggatcccg gggctgacgg cacctatccg 540
atcctcgggtg atccaacact ggggaccata ccgagcagcc ccgccaccac ctccaccggc 600
ggcggcggtc tcgtcaacga cgtgatgcag gtggccaacg agttgggcgc cagtcaggct 660
atcgacctgc taaaagggtg gctaatagcc tcgatcatgc aggccgtcca gaatggcggc 720
gcgcccgcg cggcagccag cccgccggtc ccgcccatcc ccgcggccgc ggcggtgcca 780
ccgacggacc caatcacctg gccggtcgcc taactcgag 819

```

<210> 58

<211> 269

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 58

```

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

```

<210> 59

<211> 54

15 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador de clonación

20

<400> 59

caattacata tgcataacca tcaccatcac agtcctgtgt catattttct tgtc 54

25 <210> 60

<211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Cebador de clonación

<400> 60

10 caattactcg agttaggcga ccggcacggt gattgg 36

<210> 61
 <211> 666
 <212> PRT

15 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 61

```

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

20

				180					185				190		
Ala	Lys	Met	Pro	Ile	Gly	Glu	Pro	Pro	Pro	Ala	Pro	Ser	Arg	Pro	Ser
		195					200					205			
Ala	Ser	Pro	Ala	Glu	Pro	Pro	Thr	Arg	Pro	Ala	Pro	Gln	His	Ser	Arg
		210				215					220				
Arg	Ala	Arg	Arg	Gly	His	Arg	Tyr	Arg	Thr	Asp	Thr	Glu	Arg	Asn	Val
					230					235					240
Gly	Lys	Val	Ala	Thr	Gly	Pro	Ser	Ile	Gln	Ala	Arg	Leu	Arg	Ala	Glu
					245					250					255
Glu	Ala	Ser	Gly	Ala	Gln	Leu	Ala	Pro	Gly	Thr	Glu	Pro	Ser	Pro	Ala
					260				265						270
Pro	Leu	Gly	Gln	Pro	Arg	Ser	Tyr	Leu	Ala	Pro	Pro	Thr	Arg	Pro	Ala
					275			280				285			
Pro	Thr	Glu	Pro	Pro	Pro	Ser	Pro	Ser	Pro	Gln	Arg	Asn	Ser	Gly	Arg
						295					300				
Arg	Ala	Glu	Arg	Arg	Val	His	Pro	Asp	Leu	Ala	Ala	Gln	His	Ala	Ala
					310					315					320
Ala	Gln	Pro	Asp	Ser	Ile	Thr	Ala	Ala	Thr	Thr	Gly	Gly	Arg	Arg	Arg
					325				330						335
Lys	Arg	Ala	Ala	Pro	Asp	Leu	Asp	Ala	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Arg	Pro
					340			345				350			
Ala	Ala	Lys	Gly	Pro	Lys	Val	Lys	Lys	Val	Lys	Pro	Gln	Lys	Pro	Lys
					355			360				365			
Ala	Thr	Lys	Pro	Pro	Lys	Val	Val	Ser	Gln	Arg	Gly	Trp	Arg	His	Trp
						375					380				
Val	His	Ala	Leu	Thr	Arg	Ile	Asn	Leu	Gly	Leu	Ser	Pro	Asp	Glu	Lys
					390					395					400
Tyr	Glu	Leu	Asp	Leu	His	Ala	Arg	Val	Arg	Arg	Asn	Pro	Arg	Gly	Ser
					405				410						415
Tyr	Gln	Ile	Ala	Val	Val	Gly	Leu	Lys	Gly	Gly	Ala	Gly	Lys	Thr	Thr
					420			425					430		
Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Ser	Thr	Leu	Ala	Gln	Val	Arg	Ala	Asp	Arg
							440					445			
Ile	Leu	Ala	Leu	Asp	Ala	Asp	Pro	Gly	Ala	Gly	Asn	Leu	Ala	Asp	Arg
						455					460				
Val	Gly	Arg	Gln	Ser	Gly	Ala	Thr	Ile	Ala	Asp	Val	Leu	Ala	Glu	Lys
					470					475					480
Glu	Leu	Ser	His	Tyr	Asn	Asp	Ile	Arg	Ala	His	Thr	Ser	Val	Asn	Ala
					485				490					495	
Val	Asn	Leu	Glu	Val	Leu	Pro	Ala	Pro	Glu	Tyr	Ser	Ser	Ala	Gln	Arg
								505				510			
Ala	Leu	Ser	Asp	Ala	Asp	Trp	His	Phe	Ile	Ala	Asp	Pro	Ala	Ser	Arg
							520					525			
Phe	Tyr	Asn	Leu	Val	Leu	Ala	Asp	Cys	Gly	Ala	Gly	Phe	Phe	Asp	Pro
						535				</					

<210> 62
<211> 2010
<212> ADN
<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 62

```

catatggcgg cgcactacga caagctcttc cggccgcacg aaggtatgga agctccggac 60
gatatggcag cgcagccggt cttogacccc agtgcttcgt ttccgcgggc gcccgcatcg 120
gcaaaccctac cgaagcccaa cggccagact ccgccccoga cgtccgacga cctgtcggag 180
cggttcgtgt cggccccgcc gccgccaccc ccacccccac ctccgcctcc gccaaactccg 240
atgccgatcg ccgcaggaga gccgccctcg ccggaaccgg ccgcatctaa accaccaca 300
ccccccatgc ccategccgg acccgaaccg gccccacca aaccacccac acccccatg 360
cccatcgccg gaccgaacc ggccccaccc aaaccacca cactccgat gccatcgcc 420
ggacctgcac ccacccaac cgaatcccag ttggcgcccc ccagaccacc gacaccacaa 480
acgccaaccg gagcgccga gcaaccgaa tcaccggcg cccacgtacc ctgcacggg 540
ccacatcaac ccggcgccac cgcaccagca ccgccctggg caaagatgcc aatcggcgaa 600
cccccgcccg ctccgtccag accgtctgcg tccccggcg aaccaccgac ccggcctgcc 660
ccccaact cccgacgtgc gcgcgggggt caccgctatc gcacagacac cgaacgaaac 720
gtcgggaagg tagcaactgg tccatccatc caggcgcggc tgcgggcaga ggaagcatcc 780
ggcgcgcatc tcgcccccg aacggagccc tcgccagcgc cgttgggcca accgagatcg 840
tatctggctc cggccacccg ccccgcgccg acagaacctc ccccagccc ctgcgcgag 900
cgcaactccg gtccggtgc cgagcgacgc gtccaccccg atttagccgc ccaacatgcc 960
gcgcgcaaac ctgattcaat tacggccgca accactggcg gtcgtcgccg caagcgtgca 1020
gcgccggatc agtcgacgc acagaaatcc ttaaggccgg cggccaaggg gccgaagggtg 1080
aagaagggtg agccccagaa accgaaggcc acgaagccgc ccaaagtggg gtcgcagcgc 1140
ggctggcgac attgggtgca tgcgttgacg cgaatcaacc tgggcctgtc acccgacgag 1200
aagtacgagc tggacctgca cgctcgagtc cgcgcgaatc ccccggggtc gtatcagatc 1260
gccgtcgtcg gtctcaaagg tggggctggc aaaaccacgc tgacagcagc gttggggctc 1320
acgttggtc aggtgcgggc cgaccggatc ctggctctag acgcggatcc agcgccgga 1380
aacctcgccg atcggttagg gcgacaatcg ggcgcgacca tcgctgatgt gcttgagaa 1440
aaagagctgt cgcactacaa cgacatccgc gcacacacta gcgtcaatgc ggtcaatctg 1500
gaagtgtgc cggcaccgga atacagctcg gcgcagcgcg cgctcagcga cgcgcactgg 1560
catttcacgc ccgatccctg gtccaggttt tacaacctcg tcttggtga ttgtggggcc 1620
ggcttcttcg acccgctgac ccgcggcgtg ctgtccacgg tgtccggtgt cgtggtcgtg 1680
gcaagtgtc caatcgacgg cgcacaacag gcgtcggtcg cgttggactg gttgcgcaac 1740
aacggttacc aagatttggc gagccgcgca tgcgtggtca tcaatcacat catgccggga 1800
gaaccaatg tcgcagttaa agacctggtg cggcatttcg aacagcaagt tcaaccggc 1860
cgggtcgtgg tcatgccgtg ggacaggcac attgcggccg gaaccgagat ttactcgac 1920
ttgctcgacc ctatctacaa gcgcaaggtc ctgcaattgg ccgcagcgct atccgacgat 1980
ttcgagaggg ctggacgtcg ttgaggattc 2010

```

<210> 63

<211> 452

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 63

```

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

```

10

Leu Asp Ala Thr Gln Lys Ser Leu Arg Pro Ala Ala Lys Gly Pro Lys
 130 135 140
 Val Lys Lys Val Lys Pro Gln Lys Pro Lys Ala Thr Lys Pro Pro Lys
 145 150 155 160
 Val Val Ser Gln Arg Gly Trp Arg His Trp Val His Ala Leu Thr Arg
 165 170 175
 Ile Asn Leu Gly Leu Ser Pro Asp Glu Lys Tyr Glu Leu Asp Leu His
 180 185 190
 Ala Arg Val Arg Arg Asn Pro Arg Gly Ser Tyr Gln Ile Ala Val Val
 195 200 205
 Gly Leu Lys Gly Gly Ala Gly Lys Thr Thr Leu Thr Ala Ala Leu Gly
 210 215 220
 Ser Thr Leu Ala Gln Val Arg Ala Asp Arg Ile Leu Ala Leu Asp Ala
 225 230 235 240
 Asp Pro Gly Ala Gly Asn Leu Ala Asp Arg Val Gly Arg Gln Ser Gly
 245 250 255
 Ala Thr Ile Ala Asp Val Leu Ala Glu Lys Glu Leu Ser His Tyr Asn
 260 265 270
 Asp Ile Arg Ala His Thr Ser Val Asn Ala Val Asn Leu Glu Val Leu
 275 280 285
 Pro Ala Pro Glu Tyr Ser Ser Ala Gln Arg Ala Leu Ser Asp Ala Asp
 290 295 300
 Trp His Phe Ile Ala Asp Pro Ala Ser Arg Phe Tyr Asn Leu Val Leu
 305 310 315 320
 Ala Asp Cys Gly Ala Gly Phe Phe Asp Pro Leu Thr Arg Gly Val Leu
 325 330 335
 Ser Thr Val Ser Gly Val Val Val Val Ala Ser Val Ser Ile Asp Gly
 340 345 350
 Ala Gln Gln Ala Ser Val Ala Leu Asp Trp Leu Arg Asn Asn Gly Tyr
 355 360 365
 Gln Asp Leu Ala Ser Arg Ala Cys Val Val Ile Asn His Ile Met Pro
 370 375 380
 Gly Glu Pro Asn Val Ala Val Lys Asp Leu Val Arg His Phe Glu Gln
 385 390 395 400
 Gln Val Gln Pro Gly Arg Val Val Val Met Pro Trp Asp Arg His Ile
 405 410 415
 Ala Ala Gly Thr Glu Ile Ser Leu Asp Leu Leu Asp Pro Ile Tyr Lys
 420 425 430
 Arg Lys Val Leu Glu Leu Ala Ala Leu Ser Asp Asp Phe Glu Arg
 435 440 445
 Ala Gly Arg Arg
 450

<210> 64

<211> 32

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador de clonación

10

<400> 64

gatcccatgg gcatatggcg gccgactacg ac 32

15

<210> 65

<211> 28

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20

<220>

<223> Cebador de clonación

<400> 65

25

gtcagaattc tcaacgacgt ccagccct 28

<210> 66

<211> 1185

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de fusión de Mycobaterium tuberculosis

5

<400> 66

```

atgggcagca gccatcatca tcatcatcac agcagcggcc tggcgccgcg cggcagccat 60
atggacgaca tcgattggga cgccatcgcg caatgcgaat ccggcgggcaa ttgggcggcc 120
aacaccggta acgggttata cggtgggtctg cagatcagcc aggcgacgtg ggattccaac 180
ggtggtgtcg ggtcgccggc ggccgcgagt cccagcaac agatcgaggt cgcagacaac 240
attatgaaaa cccaaggccc gggtgcgtgg ccgaaatgta gttcttgtag tcaggggagac 300
gcaccgctgg gctcgctcac ccacatcctg acgttcctcg cggccgagac tggaggttgt 360
tcggggagca gggacgatga gctcagtcct tgtgcatatt ttcttgtcta cgaatcaacc 420
gaaacgaccg agcggcccga gcaccatgaa ttcaagcagg cggcggtgtt gaccgacctg 480
cccggcgagc tgatgtccgc gctatcgagc gggttgtccc agttcgggat caacataacc 540
ccggtgcccc gctgacccg gagcggcgat gccagcacgg gtctaaccgg tcctggcctg 600
actagtcggg gattgaccag cccgggattg accagccggg gcctcaccga ccctgccctt 660
accagtccgg gctgacgcc aaccctgccc ggatcactcg ccgcgcccgg caccacctg 720
gcgccaacgc ccggcggtgg ggccaatccg gcgctacca acccgcgct gaccagccc 780
accggggcga cgccgggatt gaccagcccg acgggtttgg atcccgcgct ggcgggcgcc 840
aacgaaatcc cgattacgac gccggtcgga ttggatcccg gggctgacgg cacctatccg 900
atcctcggtg atccaacact ggggaccata ccgagcagcc ccgccaccac ctccaccggc 960
ggcgggcggtc tcgtcaacga cgtgatgcag gtggccaacg agttggggcg cagtcaggct 1020
atcgacctgc taaaaggtgt gctaattgcc tcgatcatgc aggcggtcca gaatggcgcc 1080
gcggcccgcg cggcagccag ccgcgcggtc ccgcccaccc cgcggcgccg ggcggtgcca 1140
ccgacggacc caatcacccg gccggtcgcc ggtacctaaa agctt 1185

```

10

<210> 67

<211> 392

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15

<220>

<223> Secuencia de fusión de Mycobaterium tuberculosis

<400> 67

```

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

```

20

Ile	Asn	Ile	Pro	Pro	Val	Pro	Ser	Leu	Thr	Gly	Ser	Gly	Asp	Ala	Ser
Thr	Gly	Leu	Thr	Gly	Pro	Gly	Leu	Thr	Ser	Pro	Gly	Leu	Thr	Ser	Pro
Gly	Leu	Thr	Ser	Pro	Gly	Leu	Thr	Asp	Pro	Ala	Leu	Thr	Ser	Pro	Gly
Leu	Thr	Pro	Thr	Leu	Pro	Gly	Ser	Leu	Ala	Ala	Pro	Gly	Thr	Thr	Leu
Ala	Pro	Thr	Pro	Gly	Val	Gly	Ala	Asn	Pro	Ala	Leu	Thr	Asn	Pro	Ala
Leu	Thr	Ser	Pro	Thr	Gly	Ala	Thr	Pro	Gly	Leu	Thr	Ser	Pro	Thr	Gly
Leu	Asp	Pro	Ala	Leu	Gly	Gly	Ala	Asn	Glu	Ile	Pro	Ile	Thr	Thr	Pro
Val	Gly	Leu	Asp	Pro	Gly	Ala	Asp	Gly	Thr	Tyr	Pro	Ile	Leu	Gly	Asp
Pro	Thr	Leu	Gly	Thr	Ile	Pro	Ser	Ser	Pro	Ala	Thr	Thr	Ser	Thr	Gly
Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Asn	Asp	Val	Met	Gln	Val	Ala	Asn	Glu	Leu	Gly
Ala	Ser	Gln	Ala	Ile	Asp	Leu	Leu	Lys	Gly	Val	Leu	Met	Pro	Ser	Ile
Met	Gln	Ala	Val	Gln	Asn	Gly	Gly	Ala	Ala	Ala	Pro	Ala	Ala	Ser	Pro
Pro	Val	Pro	Pro	Ile	Pro	Ala	Ala	Ala	Ala	Val	Pro	Pro	Thr	Asp	Pro
Ile	Thr	Val	Pro	Val	Ala	Gly	Thr								

<210> 68

<211> 33

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador de clonación

10

<400> 68

caattacata tggacgacat cgattgggac gcc 33

15

<210> 69

<211> 33

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20

$\langle 220 \rangle$

<223> Cebador de clonación

<400> 69

25

caattagagc tcatcgtccc tgctccccga aca 33

<210> 70

<211> 34

<212> ADN

30

<213> Secuencia Artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Cebador de clonación

35

<400> 70

caattaqagc tcaqtccttg tgcataatctt cttg 34

<210> 71

40

 $\langle 211 \rangle$ 42

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador de clonación

5 <400> 71

caattaaagc ttttaggtac cggcgaccgg cacgggtatt gg 42

10 <210> 72
<211> 1707
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

15 <220>
<223> Secuencia de fusión de Mycobaterium tuberculosis

<400> 72

atgggcagca	gccatcatca	tcatcatcac	agcagcggcc	tggtgccgcg	cggcagccat	60
atgggtaccc	atctcgccaa	cggttcgaatg	tcggaagtca	tgatgtcgga	aattgccggg	120
ttgcctatcc	ctccgattat	ccattacggg	gcgattgcct	atgccccag	cggcgcgctcg	180
ggcaaaagcgt	ggcaccagcg	cacaccggcg	cagcagagc	aagtgcgact	agaaaagtgc	240
ggtgacaaga	cttgcaaaagt	ggttagtcgc	ttcaccaggt	gcggcgcggt	cgcctacaac	300
ggctcgaaat	accaaggcgg	aaccggactc	acgcgcgcgc	cggcagaaga	cgacgcgcgtg	360
aaccgactcg	aaggcggggc	gatcgtcaac	tgggcggtgca	acgagctcat	gacctcgcg	420
tttatgacgg	atccgcacgc	gatgcgggac	atggcgggce	gttttgaggt	gcacgcccag	480
acggtggagg	acgaggctcg	cgggatgtgg	gcgtccgcgc	aaaacatctc	gggcgcgggc	540
tggagtggca	tgcccgaggc	gacctcgcta	gacaccatga	cccagatgaa	tcaggcggtt	600
cgcaacatcg	tgaacatgct	gcacgggggtg	cgtgacgggc	tggttcgcga	cgccaacaac	660
tacgaacagc	aagagcaggc	ctcccagcag	atcctcagca	gcgtcgacgt	ggtcgatgcc	720
caccgcggcg	gccacccgac	cccgatgagc	tcgacgaagg	ccacgctgcg	gctggccgag	780
gccaccgaca	gctcgggcaa	gatcaccaag	cgcggagccg	acaagctgat	ttccaccatc	840
gacgaattcg	ccaagattgc	catcagctcg	ggctgtgccg	agctgatggc	cttcgccacg	900
tcggcggtcc	gcgacgcgca	gaattccgag	gacgtcctgt	cccgggtgcg	caaagagacc	960
ggtgtcgagt	tgacggcgct	gcgtggggag	gacgagtcac	ggctgacctt	cctggccgtg	1020
cgacgatggt	acgggtggag	cgctgggcgc	atcctcaacc	tcgacatcgg	cggcggtctg	1080
ctggaagtgt	ccagtggcgt	ggacgaggag	cccgagattg	cgttatogct	gccccctggc	1140
gccggacggt	tgacccgaga	gtggctgccc	gacgatccgc	cgggccggcg	ccgggtggcg	1200
atgctgcgag	actggctgga	tgccgagctg	gccgagccca	gtgtgaccgt	cctggaagcc	1260
ggcagccccg	acctggcggt	cgcaacgtcg	aagacgtttc	gctcgttggc	gcgactaacc	1320
ggtgcggccc	catccatggc	cgggcgcgcg	gtgaagagga	ccctaaccggc	aaatggtctg	1380
cggcaactca	tcgcgtttat	ctctaggatg	acggcggttg	accgtgcaga	actggaagg	1440
gtaagcgccg	accgagcgcc	gcagattgtg	gccggcgccc	tggtggcaga	ggcgagcatg	1500
cgagcactgt	cgatagaagc	ggtggaaatc	tgcccgtggg	cgctgcggga	aggtctcatc	1560
ttgcgcaaac	tcgacagcga	agccgacgga	accgccctca	tcgagtcttc	gtctgtgcac	1620
acttcggtgc	gtgccgtcgg	aggtcagcca	gctgatcgga	acgcggccaa	ccgatcgaga	1680
ggcagcaaac	caagtactta	aaagctt				1707

<210> 73
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

25 <220>
<223> Cebador de clonación

30 <400> 73

caattacata tgggtaccca tctcgccaac ggttcgatg 39

<210> 74
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

35 <220>
<223> Cebador de clonación

40

<400> 74

caattagagc tcgtgcacg cccagtgac gat 33

5 <210> 75
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Cebador de clonación

<400> 75

15 caattagagc tcatgacctc gcgtttatg acg 33

<210> 76
<211> 33
<212> ADN
20 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador de clonación

25 <400> 76

caattagtcg acgctgctga ggatctgctg gga 33

<210> 77
30 <211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
35 <223> Cebador de clonación

<400> 77

caattagtcg acatggcga tgcccaccgc ggc 33

40 <210> 78
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

45 <220>
<223> Cebador de clonación

<400> 78

50 caattaaagc tttaagtac ttggttgct gcctctgat cg 42

<210> 79
<211> 566
55 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de fusión de Mycobacterium tuberculosis

60 <400> 79

```

Met Gly Ser Ser His His His His His His Ser Ser Gly Leu Val Pro
 1      5      10
Arg Gly Ser His Met Gly Thr His Leu Ala Asn Gly Ser Met Ser Glu
 20      25      30
Val Met Met Ser Glu Ile Ala Gly Leu Pro Ile Pro Pro Ile Ile His
 35      40      45
Tyr Gly Ala Ile Ala Tyr Ala Pro Ser Gly Ala Ser Gly Lys Ala Trp
 50      55      60
His Gln Arg Thr Pro Ala Arg Ala Glu Gln Val Ala Leu Glu Lys Cys
 65      70      75      80
Gly Asp Lys Thr Cys Lys Val Val Ser Arg Phe Thr Arg Cys Gly Ala
 85
Val Ala Tyr Asn Gly Ser Lys Tyr Gln Gly Gly Thr Gly Leu Thr Arg
 100      105      110
Arg Ala Ala Glu Asp Asp Ala Val Asn Arg Leu Glu Gly Gly Arg Ile
 115      120      125
Val Asn Trp Ala Cys Asn Glu Leu Met Thr Ser Arg Phe Met Thr Asp
 130      135      140
Pro His Ala Met Arg Asp Met Ala Gly Arg Phe Glu Val His Ala Gln
 145      150      155      160
Thr Val Glu Asp Glu Ala Arg Arg Met Trp Ala Ser Ala Gln Asn Ile
 165      170      175
Ser Gly Ala Gly Trp Ser Gly Met Ala Glu Ala Thr Ser Leu Asp Thr
 180      185      190
Met Thr Gln Met Asn Gln Ala Phe Arg Asn Ile Val Asn Met Leu His
 195      200      205
Gly Val Arg Asp Gly Leu Val Arg Asp Ala Asn Asn Tyr Glu Gln Gln
 210      215      220
Glu Gln Ala Ser Gln Gln Ile Leu Ser Ser Val Asp Val Val Asp Ala
 225      230      235      240
His Arg Gly Gly His Pro Thr Pro Met Ser Ser Thr Lys Ala Thr Leu
 245      250      255
Arg Leu Ala Glu Ala Thr Asp Ser Ser Gly Lys Ile Thr Lys Arg Gly
 260      265      270
Ala Asp Lys Leu Ile Ser Thr Ile Asp Glu Phe Ala Lys Ile Ala Ile
 275      280      285
Ser Ser Gly Cys Ala Glu Leu Met Ala Phe Ala Thr Ser Ala Val Arg
 290      295      300
Asp Ala Glu Asn Ser Glu Asp Val Leu Ser Arg Val Arg Lys Glu Thr
 305      310      315      320
Gly Val Glu Leu Gln Ala Leu Arg Gly Glu Asp Glu Ser Arg Leu Thr
 325      330      335
Phe Leu Ala Val Arg Arg Trp Tyr Gly Trp Ser Ala Gly Arg Ile Leu
 340      345      350
Asn Leu Asp Ile Gly Gly Gly Ser Leu Glu Val Ser Ser Gly Val Asp
 355      360      365
Glu Glu Pro Glu Ile Ala Leu Ser Leu Pro Leu Gly Ala Gly Arg Leu
 370      375      380
Thr Arg Glu Trp Leu Pro Asp Asp Pro Pro Gly Arg Arg Arg Val Ala
 385      390      395      400
Met Leu Arg Asp Trp Leu Asp Ala Glu Leu Ala Glu Pro Ser Val Thr
 405      410      415
Val Leu Glu Ala Gly Ser Pro Asp Leu Ala Val Ala Thr Ser Lys Thr
 420      425      430
Phe Arg Ser Leu Ala Arg Leu Thr Gly Ala Ala Pro Ser Met Ala Gly
 435      440      445
Pro Arg Val Lys Arg Thr Leu Thr Ala Asn Gly Leu Arg Gln Leu Ile
 450      455      460
Ala Phe Ile Ser Arg Met Thr Ala Val Asp Arg Ala Glu Leu Glu Gly
 465      470      475      480
Val Ser Ala Asp Arg Ala Pro Gln Ile Val Ala Gly Ala Leu Val Ala
 485      490      495
Glu Ala Ser Met Arg Ala Leu Ser Ile Glu Ala Val Glu Ile Cys Pro
 500      505      510
Trp Ala Leu Arg Glu Gly Leu Ile Leu Arg Lys Leu Asp Ser Glu Ala
 515      520      525
Asp Gly Thr Ala Leu Ile Glu Ser Ser Ser Val His Thr Ser Val Arg
 530      535      540
Ala Val Gly Gly Gln Pro Ala Asp Arg Asn Ala Ala Asn Arg Ser Arg
 545      550      555      560
Gly Ser Lys Pro Ser Thr
 565

```

<210> 80

5 <211> 2022

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> Secuencia de fusión de Mycobacterium tuberculosis

<400> 80

```

atgggcagca gccatcatca tcatcatcac agcagcggcc tggcgccgcg cggcagccat 60
atggacgaca tcgattggga cgccatcgcg caatgcgaat ccggcggcaa ttgggcggcc 120
aacaccggta acgggttata cgggtggtctg cagatcagcc aggcgacgtg ggattccaac 180
ggtggtgtcg ggtcgccggc ggccgcgagt cccagcaac agatcgaggt cgcagacaac 240
attatgaaaa cccaaggccc gggcgctgg ccgaaatgta gttctttag tagggagac 300
gcaccgctgg gctcgctcac ccacatcctg acgttcctcg cggccgagac tggaggttgt 360
tcggggagca gggacgatgg tacccatctc gccaacggtt cgatgtcgga agtcatgatg 420
tcggaatttg ccgggttgcc tatccctccg attatccatt acggggcgat tgcctatgcc 480
cccagcggcg cgtcgggcaa agcgtggcac cagcgcacac cggcgcgagc agagcaagtc 540
gcactagaaa agtgcggtga caagacttgc aaagtgtta gtcgttcac cagggtcggc 600
gcggtcgctt acaaccgctc gaaataccaa ggcggaaccg gactcacgcy ccgcgcggca 660
gaagacgacg ccgtgaaccg actcgaagcg gggcgatcg tcaactgggc gtgcaacgag 720
ctcatgacct cgcgttttat gacggatccg cagcgatgc gggacatggc gggccgtttt 780
gaggtgcacg cccagacggt ggaggacgag gctcgccgga tgtggcgctc cgcgcaaac 840
atctcgggcg cgggtcgag tggcatggcc gaggcgacct cgtagacac catgaccacg 900
atgaatcagg cgtttcgcaa catcgtgaac atgctgcacg ggggtcggtga cgggctggtt 960
cgcgacgcca acaactacga acagcaagag caggcctccc agcagatcct cagcagcgtc 1020
gacatggtcg atgcccaccg cggcgggccac ccgacccga tgagctcgac gaaggccacg 1080
ctgctgctgg ccgaggccac cgacagctcg ggcaagatca ccaagcgcg agccgacaag 1140
ctgatttcca ccacgcagca attcgccaag attgccatca gctcgggctg tgccgagctg 1200
atggccttcg ccacgtcggc ggtccgcgac gccagaatt ccgaggacgt cctgtcccgg 1260
gtgcgcaaa agaccggtgt cgagttgcag gcgctgcgtg gggaggacga gtcacggctg 1320
accttcctgg ccgtgcgacg atgggtacggg tggagcgctg ggcgatcct caacctcgac 1380
atcgcgggcg gctcgctgga agtgtccagt ggcgtggacg aggagcccga gattgcgtta 1440
tcgctgcccc tggcgcccg acgggtgacc cgagagtggc tgcccgacga tccgcccggc 1500
cggcgccggg tggcgatgct gcgagactgg ctggatgccg agctggccga gccagtggtg 1560
accgtcctgg aagccggcag ccccgacctg gcggtcgcaa cgtcgaagac gtttcgctcg 1620
ttggcgcgac taaccggtgc ggcccatcc atggccgggc ccggggtgaa gaggacccta 1680
acggcaaatg gtcgcgga actcatcgcg tttatctcta ggatgacggc ggttgaccgt 1740
gcagaactgg aagggttaag cgcgcgacga gcgcgcaga ttgtggccgg cgcctggtg 1800
gcagaggcga gcatgcgagc actgtcgata gaagcgggtg aaatctgccc gtgggcgctg 1860
cgggaaggtc tcatcttgcg caaactcgac agcgaagccg acggaaccgc cctcatcgag 1920
tcttcgtctg tgcaacttc ggtgcgtgcc gtcggaggtc agccagctga tcggaacgcy 1980
gccaaccgat cgagaggcag caaaccaagt acttaaaagc tt 2022

```

10

<210> 81
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

15

<220>
<223> Cebador de clonación

<400> 81

20

caattacata tggacgacat cgattgggac gcc 33

<210> 82

<211> 42

25

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador de clonación

30

<400> 82

caattaaagc ttttaagtac ttggttgct gcctctcgat cg 42

35

<210> 83
<211> 671

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> Secuencia de fusión de Mycobacterium tuberculosis

<400> 83

```

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

```

Arg	Asp	Ala	Asn	Asn	Tyr	Glu	Gln	Gln	Glu	Gln	Ala	Ser	Gln	Gln	Ile
			325						330					335	
Leu	Ser	Ser	Val	Asp	Met	Val	Asp	Ala	His	Arg	Gly	Gly	His	Pro	Thr
			340					345					350		
Pro	Met	Ser	Ser	Thr	Lys	Ala	Thr	Leu	Arg	Leu	Ala	Glu	Ala	Thr	Asp
			355				360					365			
Ser	Ser	Gly	Lys	Ile	Thr	Lys	Arg	Gly	Ala	Asp	Lys	Leu	Ile	Ser	Thr
			370			375				380					
Ile	Asp	Glu	Phe	Ala	Lys	Ile	Ala	Ile	Ser	Ser	Gly	Cys	Ala	Glu	Leu
385					390					395					400
Met	Ala	Phe	Ala	Thr	Ser	Ala	Val	Arg	Asp	Ala	Glu	Asn	Ser	Glu	Asp
				405					410					415	
Val	Leu	Ser	Arg	Val	Arg	Lys	Glu	Thr	Gly	Val	Glu	Leu	Gln	Ala	Leu
			420					425					430		
Arg	Gly	Glu	Asp	Glu	Ser	Arg	Leu	Thr	Phe	Leu	Ala	Val	Arg	Arg	Trp
			435				440					445			
Tyr	Gly	Trp	Ser	Ala	Gly	Arg	Ile	Leu	Asn	Leu	Asp	Ile	Gly	Gly	Gly
			450			455					460				
Ser	Leu	Glu	Val	Ser	Ser	Gly	Val	Asp	Glu	Glu	Pro	Glu	Ile	Ala	Leu
465					470					475					480
Ser	Leu	Pro	Leu	Gly	Ala	Gly	Arg	Leu	Thr	Arg	Glu	Trp	Leu	Pro	Asp
				485					490					495	
Asp	Pro	Pro	Gly	Arg	Arg	Arg	Val	Ala	Met	Leu	Arg	Asp	Trp	Leu	Asp
			500					505					510		
Ala	Glu	Leu	Ala	Glu	Pro	Ser	Val	Thr	Val	Leu	Glu	Ala	Gly	Ser	Pro
			515				520					525			
Asp	Leu	Ala	Val	Ala	Thr	Ser	Lys	Thr	Phe	Arg	Ser	Leu	Ala	Arg	Leu
			530			535					540				
Thr	Gly	Ala	Ala	Pro	Ser	Met	Ala	Gly	Pro	Arg	Val	Lys	Arg	Thr	Leu
545					550					555					560
Thr	Ala	Asn	Gly	Leu	Arg	Gln	Leu	Ile	Ala	Phe	Ile	Ser	Arg	Met	Thr
				565					570					575	
Ala	Val	Asp	Arg	Ala	Glu	Leu	Glu	Gly	Val	Ser	Ala	Asp	Arg	Ala	Pro
			580					585					590		
Gln	Ile	Val	Ala	Gly	Ala	Leu	Val	Ala	Glu	Ala	Ser	Met	Arg	Ala	Leu
			595				600					605			
Ser	Ile	Glu	Ala	Val	Glu	Ile	Cys	Pro	Trp	Ala	Leu	Arg	Glu	Gly	Leu
			610			615					620				
Ile	Leu	Arg	Lys	Leu	Asp	Ser	Glu	Ala	Asp	Gly	Thr	Ala	Leu	Ile	Glu
625					630					635					640
Ser	Ser	Ser	Val	His	Thr	Ser	Val	Arg	Ala	Val	Gly	Gly	Gln	Pro	Ala
				645					650					655	
Asp	Arg	Asn	Ala	Ala	Asn	Arg	Ser	Arg	Gly	Ser	Lys	Pro	Ser	Thr	
			660					665					670		

<210> 84

<211> 2463

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de fusión de Mycobaterium tuberculosis

10

<400> 84

```

atgggcagca gccatcatca tcatcatcac agcagcggcc tgggtgccgcg cggcagccat 60
atgggtaccc atctcgccaa cggttcgcgc tgcgaagtca tgatgtcgcga aattgccggg 120
ttgcctatcc ctccgattat ccattacggg gcgattgcct atgccccag cggcgcgctcg 180
ggcaaaagcgt ggcaccagcg cacaccggcg cgagcagagc aagtcgcact agaaaagtcg 240
ggtgacaaga cttgcaaagt ggtagtcgc ttcaccaggt gcggcgcggt cgcctacaac 300
ggctcgaaat accaaggcgg aaccggactc acgcgccgcg cggcagaaga cgacgccgtg 360
aaccgactcg aaggcgggcg gatcgtaaac tgggcgtgca acgagctcat gacctcgctg 420
tttatgacgg atccgcacgc gatgcgggac atggcgggccc gttttgaggt gcacgccccag 480

```

acggtggagg acgaggtcg ccggatgtgg gcgcccgccg aaaacatctc gggcgccggc 540
 tggagtggca tggccgaggc gacctcgcta gacaccatga cccagatgaa tcaggcggtt 600
 cgcaacatcg tgaacatgct gcacgggggtg cgtgacgggc tggttcgcca cgccaacaac 660
 tacgaacagc aagagcaggc ctcccagcag atcctcagca gcgtcgacat caatttcgcc 720
 gttttgccgc cggaggtgaa ttccggcgccg atattcgccg gtgcgggcct gggcccaatg 780
 ctggcgccgc cgtcgccctg ggacgggttg gccgaggagt tgcattcgcc ggcgggctcg 840
 ttccgctcg tgaaccaccg gtggcggggc gacgcgtggc atggtcgggc gtcgctggcg 900
 atgaccgcgc cggccagccc gtatgtgggg tggttgaaca cggcgccggg tcaggccgcg 960
 caggcgccgc gccaggcgcg gctagcggcg agcgcggtcg aggcgacgct ggcggccacc 1020
 gtgtctccag cgatggtcgc ggccaaccgc acacggctgg cgtcgctggt ggcagccaac 1080
 ttgctgggce agaaccgccc ggcatcgcg gcccgaggag ctgaatacga gcagatatgg 1140
 gccaggagc tggcccgcat gttcggtat cactccgccc cgtcgccggt ggcacgcag 1200
 ctggcgccca ttcaagaggg ttgcagcag cagctgcaaa acgtgctggc ccagttggct 1260
 agcgggaacc tggcgagcgc aaatgtgggc gtcggcaaca tcggcaacga caacattggc 1320
 aacgcaaca tcggcttcgc aaatcgaggc gacgccaaca tcggcatcgg gaatatcggc 1380
 gacagaaacc tcggcattgg gaacaccggc aattggaata tcggcatcgg catcaccggc 1440
 aacggcaaaa tcggcttcgc caagcctgcc aaccccgagc tcttggtggt ggcgaacggc 1500
 ggcccgggag taaccgcgtt ggtcatgggc ggcaccgaca gcctactgcc gctgccccac 1560
 atcccttac tcgagtacgc tgcgcggttc atcaccccg tgcatcccg atacaccgct 1620
 acgttcctgg aaacgccatc gcagtttttc ccattcaccg ggctgaatag cctgacctat 1680
 gacgtctccg tggcccgagg cgtaacgaat ctgcacacgc cgatcatggc gcaactcgcg 1740
 gcgggaaacg aagtcgtcgt cttcggcacc tcccaaagcg ccacgatagc cacttcgaa 1800
 atgcgtatc tgcaatccct gccagcacac ctgcgtccgg gtctcgacga attgtccttt 1860
 acgttgaccg gcaatcccaa ccggcccgac ggtggcattc ttacgcgttt tggcttctcc 1920
 ataccgagc tgggtttcac attgtccggc gcgacgccc cgcagccta cccaccgct 1980
 gattacgcgt tccagtacga cggcgtcaac gacttcccca aatacccgct gaatgtcttc 2040
 gcgaccgcca accgatcgc gggcatcctt ttcctgact ccgggttgat tgcgttgccg 2100
 cccgatcttg ccgcgggcgt ggttcaaccg gtgtcctcac cggacgtcct gaccacctac 2160
 atcctgtgc ccagccaaga tctgcgctg ctgggtccgc tgcgtgctat cccctgctg 2220
 ggaaaccgc ttgccgacct catccagccg gacttgccgg tgcgtcgca gttgggttat 2280
 gaccgcaccg cccaccagga cgtgccagc ccgttcggac tgtttccgga cgtcgattgg 2340
 gccgaggtgg ccgcgggacct gcagcaagg gccgtgcaag gcgtcaacga cgccctgtcc 2400
 ggactggggc tgcgcgccgc gtggcagccg gcgctacccc gacttttcag tacttaaaag 2460
 ctt 2463

<210> 85

<211> 39

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador de clonación

10

<400> 85

caattacata tgggtaccca tctcgccaac ggttcgatg 39

15 <210> 86

<211> 33

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> Cebador de clonación

<400> 86

25 caattagagc tcgttcacg cccagttgac gat 33

<210> 87

<211> 33

<212> ADN

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador de clonación

35 <400> 87

caattagagc tcatgacctc gcgttttatg acg 33

<210> 88

<211> 33

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador de clonación

10

<400> 88

caattagtcg acgctgctga ggatctgctg gga 33

15 <210> 89

<211> 33

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> Cebador de clonación

<400> 89

25 caattagtcg acatgaattt cgccgttttg ccg 33

<210> 90

<211> 42

<212> ADN

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador de clonación

35 <400> 90

caattaaagc ttttaagtac tgaaaagtcg gggtagcgcc gg 42

<210> 91

40 <211> 818

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

45 <223> Secuencia de fusión de Mycobaterium tuberculosis

<400> 91

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

50

Val Asn Trp Ala Cys Asn Glu Leu Met Thr Ser Arg Phe Met Thr Asp
 130 135 140
 Pro His Ala Met Arg Asp Met Ala Gly Arg Phe Glu Val His Ala Gln
 145 150 155 160
 Thr Val Glu Asp Glu Ala Arg Arg Met Trp Ala Ser Ala Gln Asn Ile
 165 170 175
 Ser Gly Ala Gly Trp Ser Gly Met Ala Glu Ala Thr Ser Leu Asp Thr
 180 185 190
 Met Thr Gln Met Asn Gln Ala Phe Arg Asn Ile Val Asn Met Leu His
 195 200 205
 Gly Val Arg Asp Gly Leu Val Arg Asp Ala Asn Asn Tyr Glu Gln Gln
 210 215 220
 Glu Gln Ala Ser Gln Gln Ile Leu Ser Ser Val Asp Ile Asn Phe Ala
 225 230 235 240
 Val Leu Pro Pro Glu Val Asn Ser Ala Arg Ile Phe Ala Gly Ala Gly
 245 250 255
 Leu Gly Pro Met Leu Ala Ala Ala Ser Ala Trp Asp Gly Leu Ala Glu
 260 265 270
 Glu Leu His Ala Ala Ala Gly Ser Phe Ala Ser Val Thr Thr Gly Leu
 275 280 285
 Ala Gly Asp Ala Trp His Gly Pro Ala Ser Leu Ala Met Thr Arg Ala
 290 295 300
 Ala Ser Pro Tyr Val Gly Trp Leu Asn Thr Ala Ala Gly Gln Ala Ala
 305 310 315 320
 Gln Ala Ala Gly Gln Ala Arg Leu Ala Ala Ser Ala Phe Glu Ala Thr
 325 330 335
 Leu Ala Ala Thr Val Ser Pro Ala Met Val Ala Ala Asn Arg Thr Arg
 340 345 350
 Leu Ala Ser Leu Val Ala Ala Asn Leu Leu Gly Gln Asn Ala Pro Ala
 355 360 365
 Ile Ala Ala Ala Glu Ala Glu Tyr Glu Gln Ile Trp Ala Gln Asp Val
 370 375 380
 Ala Ala Met Phe Gly Tyr His Ser Ala Ala Ser Ala Val Ala Thr Gln
 385 390 395 400
 Leu Ala Pro Ile Gln Glu Gly Leu Gln Gln Gln Leu Gln Asn Val Leu
 405 410 415
 Ala Gln Leu Ala Ser Gly Asn Leu Gly Ser Gly Asn Val Gly Val Gly
 420 425 430
 Asn Ile Gly Asn Asp Asn Ile Gly Asn Ala Asn Ile Gly Phe Gly Asn
 435 440 445
 Arg Gly Asp Ala Asn Ile Gly Ile Gly Asn Ile Gly Asp Arg Asn Leu
 450 455 460
 Gly Ile Gly Asn Thr Gly Asn Trp Asn Ile Gly Ile Gly Ile Thr Gly
 465 470 475 480
 Asn Gly Gln Ile Gly Phe Gly Lys Pro Ala Asn Pro Asp Val Leu Val
 485 490 495
 Val Gly Asn Gly Gly Pro Gly Val Thr Ala Leu Val Met Gly Gly Thr
 500 505 510
 Asp Ser Leu Leu Pro Leu Pro Asn Ile Pro Leu Leu Glu Tyr Ala Ala
 515 520 525
 Arg Phe Ile Thr Pro Val His Pro Gly Tyr Thr Ala Thr Phe Leu Glu
 530 535 540
 Thr Pro Ser Gln Phe Phe Pro Phe Thr Gly Leu Asn Ser Leu Thr Tyr
 545 550 555 560
 Asp Val Ser Val Ala Gln Gly Val Thr Asn Leu His Thr Ala Ile Met
 565 570 575
 Ala Gln Leu Ala Ala Gly Asn Glu Val Val Val Phe Gly Thr Ser Gln
 580 585 590
 Ser Ala Thr Ile Ala Thr Phe Glu Met Arg Tyr Leu Gln Ser Leu Pro
 595 600 605
 Ala His Leu Arg Pro Gly Leu Asp Glu Leu Ser Phe Thr Leu Thr Gly
 610 615 620
 Asn Pro Asn Arg Pro Asp Gly Gly Ile Leu Thr Arg Phe Gly Phe Ser

625 630 635 640
Ile Pro Gln Leu Gly Phe Thr Leu Ser Gly Ala Thr Pro Ala Asp Ala
645 650 655
Tyr Pro Thr Val Asp Tyr Ala Phe Gln Tyr Asp Gly Val Asn Asp Phe
660 665 670
Pro Lys Tyr Pro Leu Asn Val Phe Ala Thr Ala Asn Ala Ile Ala Gly
675 680 685
Ile Leu Phe Leu His Ser Gly Leu Ile Ala Leu Pro Pro Asp Leu Ala
690 695 700
Ser Gly Val Val Gln Pro Val Ser Ser Pro Asp Val Leu Thr Thr Tyr
705 710 715 720
Ile Leu Leu Pro Ser Gln Asp Leu Pro Leu Leu Val Pro Leu Arg Ala
725 730 735
Ile Pro Leu Leu Gly Asn Pro Leu Ala Asp Leu Ile Gln Pro Asp Leu
740 745 750
Arg Val Leu Val Glu Leu Gly Tyr Asp Arg Thr Ala His Gln Asp Val
755 760 765
Pro Ser Pro Phe Gly Leu Phe Pro Asp Val Asp Trp Ala Glu Val Ala
770 775 780
Ala Asp Leu Gln Gln Gly Ala Val Gln Gly Val Asn Asp Ala Leu Ser
785 790 795 800
Gly Leu Gly Leu Pro Pro Trp Gln Pro Ala Leu Pro Arg Leu Phe
805 810 815
Ser Thr

<210> 92

<211> 2778

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de fusión de Mycobaterium tuberculosis

10

<400> 92

atgggcagca gccatcatca tcatcatcac agcagcggcc tgggtgccgcg cggcagccat 60
atggacgaca tcgattggga cgccatcgcg caatgcgaat ccggcggcaa ttgggcggcc 120
aacaccggta acgggttata cgttgggtctg cagatcagcc aggcgacgtg ggattccaac 180
ggtggtgtcg ggtcgccggc ggccgcgagt ccccagcaac agatcgaggt cgcagacaac 240
attatgaaaa cccaaggccc gggtgcgtgg ccgaaatgta gttctttag ttagggagac 300
gcaccgctgg gctcgtctac ccacatcctg acgttcctcg cggccgagac tggaggttgt 360
tcggggagca gggacgatgg taccatctc gccaacggt cgatgtcga agtcgatg 420
tcggaaattg ccgggttgcc tatccctccg attatccatt acggggcgat tgcctatgcc 480
cccagcggcg cgtcgggcaa agcgtggcac cagcgcacac cggcgcgagc agagcaagtc 540
gcactagaaa agtgcggtga caagacttgc aaagtggta gtcgcttcac caggtgcggc 600
gcggtcgcct acaacggctc gaaataccaa ggcggaaccg gactcacgcg ccgcgcggca 660
gaagacgacg ccgtgaaccg actcgaagcg gggcgatcg tcaactgggc gtgcaacgag 720
ctcatgacct cgcgttttat gacggatccg cacgcgatgc gggacatggc gggccgtttt 780
gaggtgcacg cccagacggg ggaggacgag gctcgccgga tgtggcgctc cgcgcaaaac 840
atctcgggcg cgggtggag tggcatggcc gaggcgacct cgctagacac catgacccag 900
atgaatcagg cgtttcgcaa catcgtgaac atgctgcacg ggggtcgtga cgggctggtt 960
cgcgacgcca acaactacga acagcaagag caggcctccc agcagatcct cagcagcgctc 1020
gacatcaatt tcgcccgttt gccgcccag gtgaattcgg cgcgcatatt cgcgggtgag 1080
ggcctgggccc caatgctggc ggcggcgctc gcctgggacg ggttggccga ggagttgcat 1140
gccgcggcgg gctcgttcgc gtcggtgacc accgggttgg cgggcgacgc gtggcatggt 1200
ccggcgctcg tggcgatgac ccgcgcggcc agcccgtatg tggggtggtt gaacacggcg 1260
gcggtcagg ccgcgcaggc ggccggccag gcgcggctag cggcgagcgc gttcgaggcg 1320
acgctggcgg ccaccgtgtc tccagcgatg gtcgcggcca accggacacg gctggcgctc 1380
ctggtggcag ccaacttgct gggccagaac gcccggcgga tcgcggccgc ggaggctgaa 1440
tacgagcaga tatgggcccga ggacgtggcc gcgatgttcg gctatcactc cgcgcgctcg 1500
gcggtggcca cgcagctggc gcctattcaa gaggtttgc agcagcagct gcaaaacgtg 1560
ctggcccagt tggctagcgg gaacctgggc agcggaatg tgggcgtcgg caacatcggc 1620

```

aacgacaaca ttggcaacgc aaacatcggc ttcggaatc gaggcgacgc caacatcggc 1680
atcgggaata tcggcgacag aaacctcggc attgggaaca ccggcaattg gaatatcggc 1740
atcggcatca ccggcaacgg acaaatcggc ttcggaacgc ctgccaaccc cgacgtcttg 1800
gtggtgggca acggcgggcc gggagtaacc gcgttggtca tgggcggcac cgacagccta 1860
ctgccgctgc ccaacatccc ctactcgag tacgtgcgc gggtcatcac ccccgatgac 1920
cccgataaca ccgtacgtt cctggaaacg ccacgcagc ttttccatt caccgggctg 1980
aatagcctga cctatgacgt ctccgtggcc cagggcgtaa cgaatctgca caccgcgac 2040
atggcgcaac tcggcggggg aaacgaagtc gtcgtcttcg gcacctccca aagcgccacg 2100
atagccacct tcgaaatgcg ctatctgcaa tccctgccag cacacctgcg tccgggtctc 2160
gacgaattgt cctttacgtt gaccggcaat cccaaccggc ccgacggtgg cattcttacg 2220
cgttttggtt tctccatacc gcagttgggt ttcacattgt ccggcgcgac gcccgccgac 2280
gcctacccca ccgtcgatta cgcgttccag tacgacggcg tcaacgactt ccccaaatac 2340
ccgctgaatg tcttcggcac gcgcaacgcg atcgcgggca tccttttctt gactccggg 2400
ttgattgctg tgccgcccga tcttgccctc ggcgtggttc aaccggtgtc ctaccggac 2460
gtcctgacca cctacatcct gctgcccagc caagatctgc cgctgctggt cccgctgctg 2520
gctatccccc tgctgggaaa cccgcttgcc gacctcatcc agccggactt gcgggtgctc 2580
gtcgagtggg gttatgaccg caccgcccac caggacgtgc ccagccggtt cggactgttt 2640
ccggacgttg attgggccga ggtggccgcg gacctgcagc aaggcgccgt gcaaggcgct 2700
aacgacgccc tgtccggact ggggctgccg ccgccgtggc agccggcgct accccgactt 2760
ttcagtactt aaaagctt

```

<210> 93

<211> 33

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador de clonación

10

<400> 93

caattacata tggacgacat cgattgggac gcc 33

15 <210> 94

<211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> Cebador de clonación

<400> 94

25 caattaaagc ttttaagtac ttggttgct gcctctgat cg 42

<210> 95

<211> 923

<212> PRT

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de fusión de Mycobaterium tuberculosis

35 <400> 95

```

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

```

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

Lys Pro Ala Asn Pro Asp Val Leu Val Val Gly Asn Gly Gly Pro Gly
595 600 605
Val Thr Ala Leu Val Met Gly Gly Thr Asp Ser Leu Leu Pro Leu Pro
610 615 620
Asn Ile Pro Leu Leu Glu Tyr Ala Ala Arg Phe Ile Thr Pro Val His
625 630 635 640
Pro Gly Tyr Thr Ala Thr Phe Leu Glu Thr Pro Ser Gln Phe Phe Pro
645 650 655
Phe Thr Gly Leu Asn Ser Leu Thr Tyr Asp Val Ser Val Ala Gln Gly
660 665 670
Val Thr Asn Leu His Thr Ala Ile Met Ala Gln Leu Ala Ala Gly Asn
675 680 685
Glu Val Val Val Phe Gly Thr Ser Gln Ser Ala Thr Ile Ala Thr Phe
690 695 700
Glu Met Arg Tyr Leu Gln Ser Leu Pro Ala His Leu Arg Pro Gly Leu
705 710 715 720
Asp Glu Leu Ser Phe Thr Leu Thr Gly Asn Pro Asn Arg Pro Asp Gly
725 730 735
Gly Ile Leu Thr Arg Phe Gly Phe Ser Ile Pro Gln Leu Gly Phe Thr
740 745 750
Leu Ser Gly Ala Thr Pro Ala Asp Ala Tyr Pro Thr Val Asp Tyr Ala
755 760 765
Phe Gln Tyr Asp Gly Val Asn Asp Phe Pro Lys Tyr Pro Leu Asn Val
770 775 780
Phe Ala Thr Ala Asn Ala Ile Ala Gly Ile Leu Phe Leu His Ser Gly
785 790 795 800
Leu Ile Ala Leu Pro Pro Asp Leu Ala Ser Gly Val Val Gln Pro Val
805 810 815
Ser Ser Pro Asp Val Leu Thr Thr Tyr Ile Leu Leu Pro Ser Gln Asp
820 825 830
Leu Pro Leu Leu Val Pro Leu Arg Ala Ile Pro Leu Leu Gly Asn Pro
835 840 845
Leu Ala Asp Leu Ile Gln Pro Asp Leu Arg Val Leu Val Glu Leu Gly
850 855 860
Tyr Asp Arg Thr Ala His Gln Asp Val Pro Ser Pro Phe Gly Leu Phe
865 870 875 880
Pro Asp Val Asp Trp Ala Glu Val Ala Ala Asp Leu Gln Gln Gly Ala
885 890 895
Val Gln Gly Val Asn Asp Ala Leu Ser Gly Leu Gly Leu Pro Pro Pro
900 905 910
Trp Gln Pro Ala Leu Pro Arg Leu Phe Ser Thr
915 920

<210> 96

<211> 2814

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de fusión de Mycobacterium tuberculosis

10

<400> 96

atgggcagca gccatcatca tcatcatcac agcagcggcc tgggtgccgcg cggcagccat 60
atggacgaca tcgattggga cgccatcgcg caatgcgaat ccggcggcaa ttgggcggcc 120
aacaccggta acgggttata cggtggtctg cagatcagcc aggcgacgtg ggattccaac 180
ggtggtgtcg ggtcgccggc ggccgcgagt cccagcaac agatcgaggt cgcagacaac 240
attatgaaaa cccaaggccc gggtgcgtgg ccgaaatgta gttctgttag tcagggagac 300
gcaccgctgg gctcgtcac ccacatcctg acgttcctcg cggccgagac tggagggtgt 360
tcggggagca gggacgatga gctcagtcct tgtgcatatt ttctgtcta cgaatcaacc 420
gaaacgaccg agcggcccga gcacatgaa ttcaagcagg cggcgggtgt gaccgacctg 480
cccggcgagc tgatgtccgc gctatcgagc gggttgcagg agttcgggat caacataccg 540
ccggtgccca gctgaccgg gagcggcgat gccagcacgg gtctaaccgg tcctggcctg 600

```

actagtcgcg gattgaccag cccgggattg accagcccgg gcctcaccga cctgcccctt 660
accagtcgcg gcctgacgcc aacctgccc ggatcactcg ccgcgcccgg caccacctg 720
gcgccaacgc ccggcggtgg ggccaatccg gcgctacca accccgcgct gaccagccc 780
accggggcga cgcggggatt gaccagccc acgggtttgg atcccgcgct gggcgggcgc 840
aacgaaatcc cgattacgac gccggtcgga ttggatccc gggctgacgg cacctatcc 900
atcctcggtg atccaacact ggggaccata ccgagcagcc ccgccaccac ctccaccggc 960
ggcgcgcggtc tctcaacga cgtgatgcag gtggccaacg agttggggcg cagtcaaggct 1020
atcgacctgc taaaagggtg gctaataccg tcgatcatgc agggcgcca gaatggcggc 1080
gcgcccgcg ccggcagccag cccgcgggtc ccgcccatcc ccgcggcgcc ggcggtgcca 1140
ccgacggacc caatcacctg gccggtcgcc ggtacccatc tcgccaacgg ttcgatgtcg 1200
gaagtcatga tgtcggaat tgccgggttg cctatccctc cgattatcca ttacggggcg 1260
attgcctatg ccccagcgg cgcgctcggg aaagcggtgc accagcgac accggcgcg 1320
gcagagcaag tcgactaga aaagtgcggt gacaagactt gcaaagtgg tagtcgcttc 1380
accaggtgcg gcgcggtcgc ctacaacggc tcgaaatacc aaggcggaac cggactcacg 1440
cgccgcgcg cgagaagcga cgccgtgaac cgactcgaag gcggcgcgat cgtcaactgg 1500
gcgtgcaacg agtcatgac ctgcggttt atgacggatc cgcaccgat gcgggacatg 1560
gcgggcggtt ttgaggtgca cgcccagacg gtggaggacg aggtcgccg gatgtggcg 1620
tcgcgcgcaa acatctcggg cgcggggtcg agtggcatgg ccgagcgac ctcgctagac 1680
accatgaccc agatgaatca ggcgtttcgc aacatcgtga acatgctgca cggggtgctg 1740
gacgggctgg ttccgcgacg caacaactac gaacagcaag agcaggcctc ccagcagatc 1800
ctcagcagcg tcgacatggt cgatgcccac cgcgcgcgcc acccgacccc gatgagctcg 1860
acgaaggcca cgctgcgggt ggccgaggcc accgacagct cgggcaagat caccaagcgc 1920
ggagccgaca agctgatttc caccatcgac gaattcgcca agattgccat cagctcgggc 1980
tgtgccgagc tgatggcctt cgccacgtcg gcggtccgag acgccgagaa ttccgaggac 2040
gtcctgtccc gggcgcgcaa agagaccggt gtcgagttgc aggcgctgag tggggaggac 2100
gagtcacggc tgaccttctt ggccgtgcga cgatggtacg ggtggagcgc tggcgcatc 2160
ctcaacctcg acatcgcgcg cggtctgctg gaagtgtcca gtggcggtga cgaggagccc 2220
gagattcgct tatcgctgcc cctgggcgcc ggacggttga ccgagagtg gctgcccgac 2280
gatccgcccg gccggcgccg ggtggcgatg ctgcgagact ggctggatgc cgagctggcc 2340
gagcccagtg tgaccgtcct ggaagccgac agccccgacc tggcggtcgc aacgtcgaag 2400
acgtttcgct cggtggcgcg actaacgggt gcggccccat ccatggccgg gcccggggtg 2460
aagaggaccc taacggcaaa tggctcgcg caactcatcg cgtttatctc taggatgacg 2520
gcggttgacc gtgcagaact ggaaggggta agcgccgacc gagcgccgca gattgtggcc 2580
ggcgccctgg tggcagaggg gagcatgcga gcaactgtcg tagaagcgg ggaaatctgc 2640
ccgtggcgcg tcggygaagg tctcatcttg cgaaaactcg acagcgaagc cgacggaacc 2700
gccctcatcg agtcttcgtc tgtgcacact tcggtcgctg ccgtcgaggg tcagccagct 2760
gatcggaacg ccgccaaccg atcgagaggc agcaaaccaa gtacttaaaa gctt 2814

```

<210> 97

<211> 935

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de fusión de Mycobaterium tuberculosis

10

<400> 97

```

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

```

```

Ser Pro Cys Ala Tyr Phe Leu Val Tyr Glu Ser Thr Glu Thr Thr Glu
130 135 140
Arg Pro Glu His His Glu Phe Lys Gln Ala Ala Val Leu Thr Asp Leu
145 150 155 160
Pro Gly Glu Leu Met Ser Ala Leu Ser Gln Gly Leu Ser Gln Phe Gly
165 170 175
Ile Asn Ile Pro Pro Val Pro Ser Leu Thr Gly Ser Gly Asp Ala Ser
180 185 190
Thr Gly Leu Thr Gly Pro Gly Leu Thr Ser Pro Gly Leu Thr Ser Pro
195 200 205
Gly Leu Thr Ser Pro Gly Leu Thr Asp Pro Ala Leu Thr Ser Pro Gly
210 215 220
Leu Thr Pro Thr Leu Pro Gly Ser Leu Ala Ala Pro Gly Thr Thr Leu
225 230 235 240
Ala Pro Thr Pro Gly Val Gly Ala Asn Pro Ala Leu Thr Asn Pro Ala
245 250 255
Leu Thr Ser Pro Thr Gly Ala Thr Pro Gly Leu Thr Ser Pro Thr Gly
260 265 270
Leu Asp Pro Ala Leu Gly Gly Ala Asn Glu Ile Pro Ile Thr Thr Pro
275 280 285
Val Gly Leu Asp Pro Gly Ala Asp Gly Thr Tyr Pro Ile Leu Gly Asp
290 295 300
Pro Thr Leu Gly Thr Ile Pro Ser Ser Pro Ala Thr Thr Ser Thr Gly
305 310 315 320
Gly Gly Gly Leu Val Asn Asp Val Met Gln Val Ala Asn Glu Leu Gly
325 330 335
Ala Ser Gln Ala Ile Asp Leu Leu Lys Gly Val Leu Met Pro Ser Ile
340 345 350
Met Gln Ala Val Gln Asn Gly Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ala Ser Pro
355 360 365
Pro Val Pro Pro Ile Pro Ala Ala Ala Val Pro Pro Thr Asp Pro
370 375 380
Ile Thr Val Pro Val Ala Gly Thr His Leu Ala Asn Gly Ser Met Ser
385 390 395 400
Glu Val Met Met Ser Glu Ile Ala Gly Leu Pro Ile Pro Pro Ile Ile
405 410 415
His Tyr Gly Ala Ile Ala Tyr Ala Pro Ser Gly Ala Ser Gly Lys Ala
420 425 430
Trp His Gln Arg Thr Pro Ala Arg Ala Glu Gln Val Ala Leu Glu Lys
435 440 445
Cys Gly Asp Lys Thr Cys Lys Val Val Ser Arg Phe Thr Arg Cys Gly
450 455 460
Ala Val Ala Tyr Asn Gly Ser Lys Tyr Gln Gly Thr Gly Leu Thr
465 470 475 480
Arg Arg Ala Ala Glu Asp Asp Ala Val Asn Arg Leu Glu Gly Gly Arg
485 490 495
Ile Val Asn Trp Ala Cys Asn Glu Leu Met Thr Ser Arg Phe Met Thr
500 505 510
Asp Pro His Ala Met Arg Asp Met Ala Gly Arg Phe Glu Val His Ala
515 520 525
Gln Thr Val Glu Asp Glu Ala Arg Arg Met Trp Ala Ser Ala Gln Asn
530 535 540
Ile Ser Gly Ala Gly Trp Ser Gly Met Ala Glu Ala Thr Ser Leu Asp
545 550 555 560
Thr Met Thr Gln Met Asn Gln Ala Phe Arg Asn Ile Val Asn Met Leu
565 570 575
His Gly Val Arg Asp Gly Leu Val Arg Asp Ala Asn Asn Tyr Glu Gln
580 585 590
Gln Glu Gln Ala Ser Gln Gln Ile Leu Ser Ser Val Asp Met Val Asp
595 600 605
Ala His Arg Gly Gly His Pro Thr Pro Met Ser Ser Thr Lys Ala Thr
610 615 620
Leu Arg Leu Ala Glu Ala Thr Asp Ser Ser Gly Lys Ile Thr Lys Arg

```

625		630		635		640									
Gly	Ala	Asp	Lys	Leu	Ile	Ser	Thr	Ile	Asp	Glu	Phe	Ala	Lys	Ile	Ala
				645					650					655	
Ile	Ser	Ser	Gly	Cys	Ala	Glu	Leu	Met	Ala	Phe	Ala	Thr	Ser	Ala	Val
			660					665						670	
Arg	Asp	Ala	Glu	Asn	Ser	Glu	Asp	Val	Leu	Ser	Arg	Val	Arg	Lys	Glu
		675					680					685			
Thr	Gly	Val	Glu	Leu	Gln	Ala	Leu	Arg	Gly	Glu	Asp	Glu	Ser	Arg	Leu
	690					695					700				
Thr	Phe	Leu	Ala	Val	Arg	Arg	Trp	Tyr	Gly	Trp	Ser	Ala	Gly	Arg	Ile
705					710				715						720
Leu	Asn	Leu	Asp	Ile	Gly	Gly	Gly	Ser	Leu	Glu	Val	Ser	Ser	Gly	Val
				725					730					735	
Asp	Glu	Glu	Pro	Glu	Ile	Ala	Leu	Ser	Leu	Pro	Leu	Gly	Ala	Gly	Arg
			740					745					750		
Leu	Thr	Arg	Glu	Trp	Leu	Pro	Asp	Asp	Pro	Pro	Gly	Arg	Arg	Arg	Val
		755					760					765			
Ala	Met	Leu	Arg	Asp	Trp	Leu	Asp	Ala	Glu	Leu	Ala	Glu	Pro	Ser	Val
	770					775					780				
Thr	Val	Leu	Glu	Ala	Gly	Ser	Pro	Asp	Leu	Ala	Val	Ala	Thr	Ser	Lys
785					790				795						800
Thr	Phe	Arg	Ser	Leu	Ala	Arg	Leu	Thr	Gly	Ala	Ala	Pro	Ser	Met	Ala
				805					810					815	
Gly	Pro	Arg	Val	Lys	Arg	Thr	Leu	Thr	Ala	Asn	Gly	Leu	Arg	Gln	Leu
			820					825					830		
Ile	Ala	Phe	Ile	Ser	Arg	Met	Thr	Ala	Val	Asp	Arg	Ala	Glu	Leu	Glu
		835					840					845			
Gly	Val	Ser	Ala	Asp	Arg	Ala	Pro	Gln	Ile	Val	Ala	Gly	Ala	Leu	Val
	850					855					860				
Ala	Glu	Ala	Ser	Met	Arg	Ala	Leu	Ser	Ile	Glu	Ala	Val	Glu	Ile	Cys
865				870					875						880
Pro	Trp	Ala	Leu	Arg	Glu	Gly	Leu	Ile	Leu	Arg	Lys	Leu	Asp	Ser	Glu
				885				890						895	
Ala	Asp	Gly	Thr	Ala	Leu	Ile	Glu	Ser	Ser	Ser	Val	His	Thr	Ser	Val
		900						905					910		
Arg	Ala	Val	Gly	Gly	Gln	Pro	Ala	Asp	Arg	Asn	Ala	Ala	Asn	Arg	Ser
		915					920					925			
Arg	Gly	Ser	Lys	Pro	Ser	Thr									
	930					935									

<210> 98

<211> 3570

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de fusión de Mycobacterium tuberculosis

10

<400> 98

atgggcagca	gcatcatca	tcatcatcac	agcagcgcc	tggtgccgcg	cggcagccat	60
atggacgata	tcgattggga	cgccatcgcg	caatgcgaat	ccggcgggcaa	ttgggcggcc	120
aacaccggtg	acgggttata	cggtggtctg	cagatcagcc	aggcgacgtg	ggattccaac	180
ggtggtgtcg	ggtcgccggc	ggccgcgagt	ccccagcaac	agatcgaggt	cgagacaac	240
attatgaaaa	cccaaggccc	gggtgcgtgg	ccgaaatgta	gttctttag	tcaggagagac	300
gcaccgctgg	gctcgctcac	ccacatcctg	acgttcctcg	cggccgagac	tgaggttgt	360
tcggggagca	gggacgatga	gctcagtcct	tgtgcatatt	ttcttgtcta	cgaatcaacc	420
gaaacgaccg	agcggcccga	gcaccatgaa	ttcaagcagg	cggcggtgtt	gaccgacctg	480
cccgcgagc	tgatgtccgc	gctatcgag	gggttgtccc	agttcgggat	caacataacc	540
ccggtgcca	gcctgaccgg	gagcggcgat	gccagcacgg	gtctaaccgg	tcctggcctg	600
actagtcggg	gattgaccag	cccgggattg	accagcccgg	gcctcaccga	ccctgccctt	660
accagtcggg	gcctgaccgc	aacctgccc	ggatcactcg	ccgcgcccgg	caccacctg	720
gcgccaacgc	ccggcggtgg	ggccaatccg	gcgctcacca	accccgcgct	gaccagcccg	780

```

accggggcga cgccgggatt gaccagcccg acgggtttgg atccccgcgt gggcggcgcc 840
aacgaaatcc cgattacgac gccggtcggg ttggatcccc gggctgacgg cacctatccg 900
atcctcgggtg atccaacact ggggaccata ccgagcagcc ccgccaccac ctccaccggc 960
ggcggcggtc tcgtcaacga cgtgatgcag gtggccaacg agttgggcgc cagtcaggct 1020
atcgacctgc taaaagggtg gctaattgcc tgatcatgc aggcctcca gaatggcggc 1080
gcgcccgccg cgcgaccag cccgcgggtc ccgccatcc ccgcggccgc ggcggtgcca 1140
ccgacggacc caatcacctg gccggtcgcc ggtacccatc tcgccaacgg ttcgatgtcg 1200
gaagtcatga tgtcgaaat tgccgggttg cctatccctc cgattatcca ttacggggcg 1260
attgcctatg cccccagcgg cgcgtcgggc aaagcgtggc accagcgcac accggcgcca 1320
gcagagcaag tcgcactaga aaagtgcggt gacaagactt gcaaagtggg tagtcgcttc 1380
accaggtgcg gcgcggtcgc ctacaacggc tcgaaatacc aaggcggaac cggactcacg 1440
cgccgcgcgg cagaagacga cgccgtgaac cgactcgaag ggcggcggat cgtcaactgg 1500
gcgtgcaacg agctcatgac ctccggtttt atgacggatc cgcacgcgat gcgggacatg 1560
gcgggcccgt ttgaggtgca tttccagacg ttggaggacg aggtcgccg gatgtggggc 1620
tcgcgcgcaa acatctcggg cgcgggctgg agtggcatgg ccgaggcgac ctcgctagac 1680
accatgaccc agatgaatca ggcgtttcgc aacatcgtga acatgctgca cggggtgctg 1740
gacgggctgg ttcgcgacgc caacaactac gaacagcaag agcaggcctc ccagcagatc 1800
ctcgaccagc tcgacatcaa tttcccgctt gtcgcccg aggtgaattc ggcgcgcata 1860
ttcgccgggt cgggcctggg cccaatgctg gcggcgccgt cggcctggga cgggttggcc 1920
gaggagtgc atgcccgggc gggctcgttc gcgtcgggta ccaccgggtt ggcggcgac 1980
gcgtggcatg gtcggcgctc gctggcgatg acccgcgccg ccagcccgta tgtgggggtg 2040
ttgaacacgg cgcggggtc ggcgcgcgag gcggccggcc aggcgcggct agcggcgagc 2100
gcgttcgagg cgacgctggc gcccaccgtg tctccagcga tggtcgcggc caaccggaca 2160
cggctggcgt cgctggtggc agccaacttg ctgggcccaga acgccccggc gatcgcggcc 2220
gcggaggctg aatacgagca gatatgggcc caggacgtgg ccgcgatgtt cggctatcac 2280
tcgcgcgcgt cgcggtggc cacgcagctg gcgcctatc aagagggttt gcagcagcag 2340
ctgcaaaaac tgctggccca gttggctagc gggaacctgg gcagcggaaa tgtggcgctc 2400
ggcaacatcg gcaacgacaa cattggcaac gcaaacatcg gcttcggaaa tcgaggcgac 2460
gccaacatcg gcatcgggaa tatcgcgac agaaacctcg gcattgggaa caccggcaat 2520
tggaatatcg gcatcggcac caccggcaac ggacaaatcg gcttcggcaa gcctgccaac 2580
cccagcgtct tggtgggggg caacggcgcc ccgggagtaa ccgcgttggg catggcgccg 2640
accgacagcc tactgcgct gcccaacatc cccttactcg agtacgctgc gcggttcac 2700
acccccgtgc atccccgata caccgctacg ttccctgaaa ccgcatcgca gtttttccca 2760
ttaccgggc tgaatagcct gacctatgac gtctccgtgg ccagggcgtt aacgaatctg 2820
cacaccgca tcatggcgca actcgcggc ggaaacgaag tcgtcgtctt cggcacctcc 2880
caaacggcca ccatagccac ctctgaaatg cgctatctgc aatccctgcc agcacacctg 2940
cgtccgggtc tcgacgaatt gtcctttacg ttgaccggca atcccaaccg gcccgacggg 3000
ggcattctta cgcgttttg cttctccata ccgcagttgg gtttcacatt gtccggcgcg 3060
acgcccgcgg acgcctaccc caccgtcgat tacgcgttcc agtacgacgg cgtcaacgac 3120
ttccccaaat acccgctgaa tgtcttcgcg accgccaacg cgatcgcggg catccttttc 3180
ctgcaactcc ggttgattgc gttgccgccc gatcttgcc cgggcgtggg tcaaccgggtg 3240
tcctcacgg acgtcctgac cactacatc ctgctgccc gccaaagatc gccgctgctg 3300
gtcccgctgc gtgctatccc cctgctggga aaccgcgtt ccgacctcat ccagccggac 3360
ttcggggtgc tcgtcgagtt gggttatgac gcaccgccc accaggacgt gccagcccg 3420
ttcggaactg ttccggacgt cgattgggcc gaggtggccg cggacctgca gcaaggcgcc 3480
gtgcaaggcg tcaacgacgc cctgtccgga ctggggctgc ccgcgcgtg gcagccggcg 3540
ctaccccgac ttttcagtac taaaagctt 3570

```

<210> 99

<211> 1187

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Secuencia de fusión de Mycobaterium tuberculosis

<400> 99

```

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

```

Gly	Leu	Gln	Ile	Ser	Gln	Ala	Thr	Trp	Asp	Ser	Asn	Gly	Gly	Val	Gly
50						55				60					
Ser	Pro	Ala	Ala	Ala	Ser	Pro	Gln	Gln	Gln	Ile	Glu	Val	Ala	Asp	Asn
65					70					75					80
Ile	Met	Lys	Thr	Gln	Gly	Pro	Gly	Ala	Trp	Pro	Lys	Cys	Ser	Ser	Cys
			85						90					95	
Ser	Gln	Gly	Asp	Ala	Pro	Leu	Gly	Ser	Leu	Thr	His	Ile	Leu	Thr	Phe
			100					105					110		
Leu	Ala	Ala	Glu	Thr	Gly	Gly	Cys	Ser	Gly	Ser	Arg	Asp	Asp	Glu	Leu
		115					120					125			
Ser	Pro	Cys	Ala	Tyr	Phe	Leu	Val	Tyr	Glu	Ser	Thr	Glu	Thr	Thr	Glu
	130					135					140				
Arg	Pro	Glu	His	His	Glu	Phe	Lys	Gln	Ala	Ala	Val	Leu	Thr	Asp	Leu
145					150					155					160
Pro	Gly	Glu	Leu	Met	Ser	Ala	Leu	Ser	Gln	Gly	Leu	Ser	Gln	Phe	Gly
				165					170					175	
Ile	Asn	Ile	Pro	Pro	Val	Pro	Ser	Leu	Thr	Gly	Ser	Gly	Asp	Ala	Ser
			180					185					190		
Thr	Gly	Leu	Thr	Gly	Pro	Gly	Leu	Thr	Ser	Pro	Gly	Leu	Thr	Ser	Pro
		195					200					205			
Gly	Leu	Thr	Ser	Pro	Gly	Leu	Thr	Asp	Pro	Ala	Leu	Thr	Ser	Pro	Gly
	210					215					220				
Leu	Thr	Pro	Thr	Leu	Pro	Gly	Ser	Leu	Ala	Ala	Pro	Gly	Thr	Thr	Leu
225					230					235					240
Ala	Pro	Thr	Pro	Gly	Val	Gly	Ala	Asn	Pro	Ala	Leu	Thr	Asn	Pro	Ala
				245					250					255	
Leu	Thr	Ser	Pro	Thr	Gly	Ala	Thr	Pro	Gly	Leu	Thr	Ser	Pro	Thr	Gly
			260					265					270		
Leu	Asp	Pro	Ala	Leu	Gly	Gly	Ala	Asn	Glu	Ile	Pro	Ile	Thr	Thr	Pro
	275						280					285			
Val	Gly	Leu	Asp	Pro	Gly	Ala	Asp	Gly	Thr	Tyr	Pro	Ile	Leu	Gly	Asp
	290					295					300				
Pro	Thr	Leu	Gly	Thr	Ile	Pro	Ser	Ser	Pro	Ala	Thr	Thr	Ser	Thr	Gly
	305				310					315					320
Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Asn	Asp	Val	Met	Gln	Val	Ala	Asn	Glu	Leu	Gly
				325					330					335	
Ala	Ser	Gln	Ala	Ile	Asp	Leu	Leu	Lys	Gly	Val	Leu	Met	Pro	Ser	Ile
			340					345					350		
Met	Gln	Ala	Val	Gln	Asn	Gly	Gly	Ala	Ala	Ala	Pro	Ala	Ala	Ser	Pro
		355					360					365			
Pro	Val	Pro	Pro	Ile	Pro	Ala	Ala	Ala	Ala	Val	Pro	Pro	Thr	Asp	Pro
	370					375					380				
Ile	Thr	Val	Pro	Val	Ala	Gly	Thr	His	Leu	Ala	Asn	Gly	Ser	Met	Ser
				390					395						400
Glu	Val	Met	Met	Ser	Glu	Ile	Ala	Gly	Leu	Pro	Ile	Pro	Pro	Ile	Ile
				405					410					415	
His	Tyr	Gly	Ala	Ile	Ala	Tyr	Ala	Pro	Ser	Gly	Ala	Ser	Gly	Lys	Ala
			420					425					430		
Trp	His	Gln	Arg	Thr	Pro	Ala	Arg	Ala	Glu	Gln	Val	Ala	Leu	Glu	Lys
			435				440					445			
Cys	Gly	Asp	Lys	Thr	Cys	Lys	Val	Val	Ser	Arg	Phe	Thr	Arg	Cys	Gly
	450					455					460				
Ala	Val	Ala	Tyr	Asn	Gly	Ser	Lys	Tyr	Gln	Gly	Gly	Thr	Gly	Leu	Thr
				470					475					480	
Arg	Arg	Ala	Ala	Glu	Asp	Asp	Ala	Val	Asn	Arg	Leu	Glu	Gly	Gly	Arg
				485					490					495	
Ile	Val	Asn	Trp	Ala	Cys	Asn	Glu	Leu	Met	Thr	Ser	Arg	Phe	Met	Thr
			500					505					510		
Asp	Pro	His	Ala	Met	Arg	Asp	Met	Ala	Gly	Arg	Phe	Glu	Val	His	Ala
		515					520					525			
Gln	Thr	Val	Glu	Asp	Glu	Ala	Arg	Arg	Met	Trp	Ala	Ser	Ala	Gln	Asn
	530					535					540				
Ile	Ser	Gly	Ala	Gly	Trp	Ser	Gly	Met	Ala	Glu	Ala	Thr	Ser	Leu	Asp

545	Thr	Met	Thr	Gln	Met	Asn	Gln	Ala	Phe	Arg	Asn	Ile	Val	Asn	Met	Leu	560
					565					570							575
His	Gly	Val	Arg	Asp	Gly	Leu	Val	Arg	Asp	Ala	Asn	Asn	Tyr	Glu	Gln		
			580					585					590				
Gln	Glu	Gln	Ala	Ser	Gln	Gln	Ile	Leu	Ser	Ser	Val	Asp	Ile	Asn	Phe		
		595					600					605					
Ala	Val	Leu	Pro	Pro	Glu	Val	Asn	Ser	Ala	Arg	Ile	Phe	Ala	Gly	Ala		
	610					615					620						
Gly	Leu	Gly	Pro	Met	Leu	Ala	Ala	Ala	Ser	Ala	Trp	Asp	Gly	Leu	Ala		
625					630					635							640
Glu	Glu	Leu	His	Ala	Ala	Ala	Gly	Ser	Phe	Ala	Ser	Val	Thr	Thr	Gly		
			645						650								655
Leu	Ala	Gly	Asp	Ala	Trp	His	Gly	Pro	Ala	Ser	Leu	Ala	Met	Thr	Arg		
			660					665					670				
Ala	Ala	Ser	Pro	Tyr	Val	Gly	Trp	Leu	Asn	Thr	Ala	Ala	Gly	Gln	Ala		
		675					680					685					
Ala	Gln	Ala	Ala	Gly	Gln	Ala	Arg	Leu	Ala	Ala	Ser	Ala	Phe	Glu	Ala		
	690					695					700						
Thr	Leu	Ala	Ala	Thr	Val	Ser	Pro	Ala	Met	Val	Ala	Ala	Asn	Arg	Thr		
705					710					715							720
Arg	Leu	Ala	Ser	Leu	Val	Ala	Ala	Asn	Leu	Leu	Gly	Gln	Asn	Ala	Pro		
			725						730								735
Ala	Ile	Ala	Ala	Ala	Glu	Ala	Glu	Tyr	Glu	Gln	Ile	Trp	Ala	Gln	Asp		
			740					745					750				
Val	Ala	Ala	Met	Phe	Gly	Tyr	His	Ser	Ala	Ala	Ser	Ala	Val	Ala	Thr		
	755						760					765					
Gln	Leu	Ala	Pro	Ile	Gln	Glu	Gly	Leu	Gln	Gln	Gln	Leu	Gln	Asn	Val		
	770					775					780						
Leu	Ala	Gln	Leu	Ala	Ser	Gly	Asn	Leu	Gly	Ser	Gly	Asn	Val	Gly	Val		
785					790				795								800
Gly	Asn	Ile	Gly	Asn	Asp	Asn	Ile	Gly	Asn	Ala	Asn	Ile	Gly	Phe	Gly		
			805					810						815			
Asn	Arg	Gly	Asp	Ala	Asn	Ile	Gly	Ile	Gly	Asn	Ile	Gly	Asp	Arg	Asn		
			820					825					830				
Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Thr	Gly	Asn	Trp	Asn	Ile	Gly	Ile	Gly	Ile	Thr		
	835						840					845					
Gly	Asn	Gly	Gln	Ile	Gly	Phe	Gly	Lys	Pro	Ala	Asn	Pro	Asp	Val	Leu		
	850					855					860						
Val	Val	Gly	Asn	Gly	Gly	Pro	Gly	Val	Thr	Ala	Leu	Val	Met	Gly	Gly		
865					870					875							880
Thr	Asp	Ser	Leu	Leu	Pro	Leu	Pro	Asn	Ile	Pro	Leu	Leu	Glu	Tyr	Ala		
			885						890								895
Ala	Arg	Phe	Ile	Thr	Pro	Val	His	Pro	Gly	Tyr	Thr	Ala	Thr	Phe	Leu		
			900					905					910				
Glu	Thr	Pro	Ser	Gln	Phe	Phe	Pro	Phe	Thr	Gly	Leu	Asn	Ser	Leu	Thr		
	915						920						925				
Tyr	Asp	Val	Ser	Val	Ala	Gln	Gly	Val	Thr	Asn	Leu	His	Thr	Ala	Ile		
	930					935					940						
Met	Ala	Gln	Leu	Ala	Ala	Gly	Asn	Glu	Val	Val	Val	Phe	Gly	Thr	Ser		
945					950					955							960
Gln	Ser	Ala	Thr	Ile	Ala	Thr	Phe	Glu	Met	Arg	Tyr	Leu	Gln	Ser	Leu		
			965						970								975
Pro	Ala	His	Leu	Arg	Pro	Gly	Leu	Asp	Glu	Leu	Ser	Phe	Thr	Leu	Thr		
			980					985					990				
Gly	Asn	Pro	Asn	Arg	Pro	Asp	Gly	Gly	Ile	Leu	Thr	Arg	Phe	Gly	Phe		
	995						1000					1005					
Ser	Ile	Pro	Gln	Leu	Gly	Phe	Thr	Leu	Ser	Gly	Ala	Thr	Pro	Ala	Asp		
	1010					1015						1020					
Ala	Tyr	Pro	Thr	Val	Asp	Tyr	Ala	Phe	Gln	Tyr	Asp	Gly	Val	Asn	Asp		
1025					1030					1035							1040
Phe	Pro	Lys	Tyr	Pro	Leu	Asn	Val	Phe	Ala	Thr	Ala	Asn	Ala	Ile	Ala		
				1045					1050					1055			

Gly Ile Leu Phe Leu His Ser Gly Leu Ile Ala Leu Pro Pro Asp Leu
 1060 1065 1070
 Ala Ser Gly Val Val Gln Pro Val Ser Ser Pro Asp Val Leu Thr Thr
 1075 1080 1085
 Tyr Ile Leu Leu Pro Ser Gln Asp Leu Pro Leu Leu Val Pro Leu Arg
 1090 1095 1100
 Ala Ile Pro Leu Leu Gly Asn Pro Leu Ala Asp Leu Ile Gln Pro Asp
 1105 1110 1115 1120
 Leu Arg Val Leu Val Glu Leu Gly Tyr Asp Arg Thr Ala His Gln Asp
 1125 1130 1135
 Val Pro Ser Pro Phe Gly Leu Phe Pro Asp Val Asp Trp Ala Glu Val
 1140 1145 1150
 Ala Ala Asp Leu Gln Gln Gly Ala Val Gln Gly Val Asn Asp Ala Leu
 1155 1160 1165
 Ser Gly Leu Gly Leu Pro Pro Pro Trp Gln Pro Ala Leu Pro Arg Leu
 1170 1175 1180
 Phe Ser Thr
 1185

<210> 100

<211> 164

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 100

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

<210> 101

<211> 507

<212> ADN

15 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 101

catatggtgg ctggtgacac caccatcacc atcgctcggaa atctgaccgc tgaccccgag 60
 ctgcggttca ccccgctcgg tgcggccgtg gcgaatttca ccgtggcgtc aacgccccgg 120
 atctatgacc gtcagaccgg cgaatggaaa gacggcgaag cgctgttcct ccggtgcaat 180
 atctggcggg aggcggccga gaacgtggcc gagagcctca cccggggggc acgagtcac 240
 gttagcgggc ggcttaagca gcggtcgttt gaaaccctg agggcgagaa gcgcaccgtc 300
 atcgaggtcg aggtcgatga gattgggcct tcgcttcggt acgccaccgc caaggtcaac 360
 aaggccagcc gcagcggcgg gtttggcagc ggatcccgtc cggcgccggc gcagaccagc 420
 agcgcctcgg gagatgaccc gtggggcagc gcaccggcgt cgggttcggt cggcggcggc 480
 gatgacgaac cgccattctg aaagctt 507

<210> 102

<211> 185

<212> PRT

25 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 102

```

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

```

5 <210> 103
 <211> 161
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

10 <400> 103

```

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

```

15 <210> 104
 <211> 495
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

20 <400> 104

```

catatgacgg caatctcgtg ctcaccgcga cccaggtatg cttcccgaat gccagttttg 60
agcaagaccg tcgaggtcac cgccgacgcc gcatcgatca tggccatcgt tgccgatata 120
gagcgctacc cagagtggaa tgaaggggtc aagggcgcat ggggtgctcg tcgctacgat 180
gacggggcgtc ccagccaggt gcggctcgac accgctgttc aaggcatcga gggcacctat 240
atccacgccg tgtactacc aggcgaaaac cagattcaaa ccgtcatgca gcagggtgaa 300
ctgtttgcca agcaggagca gctgttcagt gtggtggcaa ccggcgccgc gagcttgctc 360
acggtggaca tggacgtcca ggtcaccatg ccggtgcccg agccgatggt gaagatgctg 420
ctcaacaacg tcctggagca tctcgccgaa aatctcaagc agcgcgccga gcagctggcg 480
gccagctaaa agctt 495

```

<210> 105

<211> 181

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 105

```

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

```

10

<210> 106

<211> 750

<212> PRT

15 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 106

```

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

```

20

50		55		60
Ser Arg Val Arg Pro	Pro Val Arg Arg Leu Gly Gly Gly Leu Val Glu			
65	70	75		80
Ile Pro Arg Ala Pro	Asp Ile Asp Pro Leu Glu Ala Leu Met Thr Asn			
	85	90		95
Pro Val Val Pro Glu	Ser Lys Arg Phe Cys Trp Asn Cys Gly Arg Pro			
	100	105		110
Val Gly Arg Ser Asp	Ser Glu Thr Lys Gly Ala Ser Glu Gly Trp Cys			
	115	120		125
Pro Tyr Cys Gly Ser	Pro Tyr Ser Phe Leu Pro Gln Leu Asn Pro Gly			
	130	135		140
Asp Ile Val Ala Gly	Gln Tyr Glu Val Lys Gly Cys Ile Ala His Gly			
	145	150		155
Gly Leu Gly Trp Ile	Tyr Leu Ala Leu Asp Arg Asn Val Asn Gly Arg			
	165	170		175
Pro Val Val Leu Lys	Gly Leu Val His Ser Gly Asp Ala Glu Ala Gln			
	180	185		190
Ala Met Ala Met Ala	Glu Arg Gln Phe Leu Ala Glu Val Val His Pro			
	195	200		205
Ser Ile Val Gln Ile	Phe Asn Phe Val Glu His Thr Asp Arg His Gly			
	210	215		220
Asp Pro Val Gly Tyr	Ile Val Met Glu Tyr Val Gly Gly Gln Ser Leu			
	225	230		235
Lys Arg Ser Lys Gly	Gln Lys Leu Pro Val Ala Glu Ala Ile Ala Tyr			
	245	250		255
Leu Leu Glu Ile Leu	Pro Ala Leu Ser Tyr Leu His Ser Ile Gly Leu			
	260	265		270
Val Tyr Asn Asp Leu	Lys Pro Glu Asn Ile Met Leu Thr Glu Glu Gln			
	275	280		285
Leu Lys Leu Ile Asp	Leu Gly Ala Val Ser Arg Ile Asn Ser Phe Gly			
	290	295		300
Tyr Leu Tyr Gly Thr	Pro Gly Phe Gln Ala Pro Glu Ile Val Arg Thr			
	305	310		315
Gly Pro Thr Val Ala	Thr Asp Ile Tyr Thr Val Gly Arg Thr Leu Ala			
	325	330		335
Ala Leu Thr Leu Asp	Leu Pro Thr Arg Asn Gly Arg Tyr Val Asp Gly			
	340	345		350
Leu Pro Glu Asp Asp	Pro Val Leu Lys Thr Tyr Asp Ser Tyr Gly Arg			
	355	360		365
Leu Leu Arg Arg Ala	Ile Asp Pro Asp Pro Arg Gln Arg Phe Thr Thr			
	370	375		380
Ala Glu Glu Met Ser	Ala Gln Leu Thr Gly Val Leu Arg Glu Val Val			
	385	390		395
Ala Gln Asp Thr Gly	Val Pro Arg Pro Gly Leu Ser Thr Ile Phe Ser			
	405	410		415
Pro Ser Arg Ser Thr	Phe Gly Val Asp Leu Leu Val Ala His Thr Asp			
	420	425		430
Val Tyr Leu Asp Gly	Gln Val His Ala Glu Lys Leu Thr Ala Asn Glu			
	435	440		445
Ile Val Thr Ala Leu	Ser Val Pro Leu Val Asp Pro Thr Asp Val Ala			
	450	455		460
Ala Ser Val Leu Gln	Ala Thr Val Leu Ser Gln Pro Val Gln Thr Leu			
	465	470		475
Asp Ser Leu Arg Ala	Ala Arg His Gly Ala Leu Asp Ala Asp Gly Val			
	485	490		495
Asp Phe Ser Glu Ser	Val Glu Leu Pro Leu Met Glu Val Arg Ala Leu			
	500	505		510
Leu Asp Leu Gly Asp	Val Ala Lys Ala Thr Arg Lys Leu Asp Asp Leu			
	515	520		525
Ala Glu Arg Val Gly	Trp Arg Trp Arg Leu Val Trp Tyr Arg Ala Val			
	530	535		540
Ala Glu Leu Leu Thr	Gly Asp Tyr Asp Ser Ala Thr Lys His Phe Thr			
	545	550		555
				560

Glu Val Leu Asp Thr Phe Pro Gly Glu Leu Ala Pro Lys Leu Ala Leu
565 570 575
Ala Ala Thr Ala Glu Leu Ala Gly Asn Thr Asp Glu His Lys Phe Tyr
580 585 590
Gln Thr Val Trp Ser Thr Asn Asp Gly Val Ile Ser Ala Ala Phe Gly
595 600 605
Leu Ala Arg Ala Arg Ser Ala Glu Gly Asp Arg Val Gly Ala Val Arg
610 615 620
Thr Leu Asp Glu Val Pro Pro Thr Ser Arg His Phe Thr Thr Ala Arg
625 630 635 640
Leu Thr Ser Ala Val Thr Leu Leu Ser Gly Arg Ser Thr Ser Glu Val
645 650 655
Thr Glu Glu Gln Ile Arg Asp Ala Ala Arg Arg Val Glu Ala Leu Pro
660 665 670
Pro Thr Glu Pro Arg Val Leu Gln Ile Arg Ala Leu Val Leu Gly Gly
675 680 685
Ala Leu Asp Trp Leu Lys Asp Asn Lys Ala Ser Thr Asn His Ile Leu
690 695 700
Gly Phe Pro Phe Thr Ser His Gly Leu Arg Leu Gly Val Glu Ala Ser
705 710 715 720
Leu Arg Ser Leu Ala Arg Val Ala Pro Thr Gln Arg His Arg Tyr Thr
725 730 735
Leu Val Asp Met Ala Asn Lys Val Arg Pro Thr Ser Thr Phe
740 745 750

<210> 107

<211> 2289

5 <212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 107

catatgcata tgcattcacca tcaccatcac atggccaaag cgtcagagac cgaacgttcg 60
ggccccggca cccaaccggc ggacgcccag accgagacgt ccgagacggg tgcacccctg 120
agcaccacagg cgggtgttccg ccccgatttc ggcatgagag acaacttccc ccatccgacg 180
ctcggcccgagg acaccgagcc gcaagaccgg atggccacca ccagccgggt gcgccccggc 240
gtcagacggc tggcgccggc cctggttgaa atcccgccgg cgcccgatat cgtccgctt 300
gaggccctga tgaccaaccc ggtggtgccc gaggccaagc ggttctgctg gaactgtgga 360
cgtcccgctcg gccggtccga ctccgagacc aaggagcctt cagagggctg gtgtccctat 420
tgccggcagcc cgtattcgtt cctgccgcag ctacaccccg gggacatcgt cgcgggccag 480
tacgaggtca aaggctgcat cgcgcacggc ggactgggct ggatctacct cgtctcgcac 540
cgcaatgtca acggccgtcc ggtggtgctc aaggccctgg tgcattccgg tgatgccgaa 600
gcgacggcaa tggcgatggc cgaacgccag ttcctggccg aggtggtgca cccgtcgatc 660
gtgcagatct tcaactttgt cgagcacacc gacaggcagc gggatccggg cggctacatc 720
gtgatggaat acgtccggcg gcaatcgctc aaacgcagca aggtcagaa actgcccgtc 780
gcgagggcca tgcctacct gctggagatc ctgccggcgc tgagctacct gcattccatc 840
ggcttggctt acaacgacct gaagccggaa aacatcatgc tgaccgagga acagctcaag 900
ctgatcgacc tggcgccggg atcgcggtac aactcgttcg gctacctcta cgggacccca 960
ggcttccagg cgcggcgagat cgtgcccagg ggtccgacgg tggccaccga catctacacc 1020
gtgggacgca cgtccggcgc gctcacgctg gacctgccca cccgcaatgg ccgttatgtg 1080
gatgggtac ccgaagacga cccggtgctg aaaacctacg actcttacgg ccggttgctg 1140
cgcacggcca tgcacccgca tccgcgga cggttcacca ccgccaaga gatgtccgcg 1200
caattgacgg gcgtgttgcg ggaggtggtc gccaggaca ccgggtgccc gcggccaggg 1260
ctatcaacga tcttcagtc cagtcggtcg acatttgagg tggacctgct ggtggcgcac 1320
accgacgtgt atctggacgg gcaggtgcac gcggagaagc tgaccgccaa cgagatcgtg 1380
accgctgtgt cgtgcccgtt ggtcgatccg accgacgtcg cagcttcggg cctgcaggcc 1440
acggtgctct cccagccggg gcagacccta gactcgctgc gcggggcccg ccacggtgcg 1500
ctggacgccc acggcgtcga cttctccgag tcagtgagc tgccgcta at ggaagtccgc 1560
gcgctgctgg atctcgccga tgtggccaag gccacccgaa aactcgacga tctggccgaa 1620
cgcgttgggt ggcgatggcg attggtctgg taccgggccc tcgcccagct gctcaccggc 1680
gactatgact cggccaccaa acatttcacc gagggtgctg atacctttcc cggcgagctg 1740
gcgcccgaag tgcctctggc gcgccaccgc gaactagccc gcaacaccga cgaacacaag 1800
ttctatcaga cgtgttgagg caccaacgac ggcgtgatct cggcggtttt cggactggcc 1860
agagcccggg cggccgaagg tgatcgggtc ggcccggtgc gcacgctcga cgaggtaccg 1920
cccacttctc ggcatttcac cagggcacgg ctgaccagcg cgggtgactct gttgtccggc 1980
cgggtcaacga ctgaagtcac cgaggaacag atccgcgacg ccgcccgaag agtggaggcg 2040
ctgccccgga cgaaccacg cgtgctgcag atccgcgccc tgggtgctggg tggcgcgctg 2100
gactggctga aggacaacaa ggccagcacc aaccacatcc tcggtttccc gttcaccagt 2160
cacgggctgc ggtcgggtgt cgagggcgtc ctgcgcagcc tggcccgggg agtcccact 2220
caacggcatc gctacacgct ggtggacatg gccacaagg tccggccccc cagcacgttc 2289
taagaattc

10

<210> 108
 <211> 758
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

5

<400> 108

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

Asp Pro Arg Gln Arg Phe Thr Thr Ala Glu Glu Met Ser Ala Gln Leu
 385 390 395 400
 Thr Gly Val Leu Arg Glu Val Val Ala Gln Asp Thr Gly Val Pro Arg
 405 410 415
 Pro Gly Leu Ser Thr Ile Phe Ser Pro Ser Arg Ser Thr Phe Gly Val
 420 425 430
 Asp Leu Leu Val Ala His Thr Asp Val Tyr Leu Asp Gly Gln Val His
 435 440 445
 Ala Glu Lys Leu Thr Ala Asn Glu Ile Val Thr Ala Leu Ser Val Pro
 450 455 460
 Leu Val Asp Pro Thr Asp Val Ala Ala Ser Val Leu Gln Ala Thr Val
 465 470 475 480
 Leu Ser Gln Pro Val Gln Thr Leu Asp Ser Leu Arg Ala Ala Arg His
 485 490 495
 Gly Ala Leu Asp Ala Asp Gly Val Asp Phe Ser Glu Ser Val Glu Leu
 500 505 510
 Pro Leu Met Glu Val Arg Ala Leu Leu Asp Leu Gly Asp Val Ala Lys
 515 520 525
 Ala Thr Arg Lys Leu Asp Asp Leu Ala Glu Arg Val Gly Trp Arg Trp
 530 535 540
 Arg Leu Val Trp Tyr Arg Ala Val Ala Glu Leu Thr Gly Asp Tyr
 545 550 555 560
 Asp Ser Ala Thr Lys His Phe Thr Glu Val Leu Asp Thr Phe Pro Gly
 565 570 575
 Glu Leu Ala Pro Lys Leu Ala Leu Ala Ala Thr Ala Glu Leu Ala Gly
 580 585 590
 Asn Thr Asp Glu His Lys Phe Tyr Gln Thr Val Trp Ser Thr Asn Asp
 595 600 605
 Gly Val Ile Ser Ala Ala Phe Gly Leu Ala Arg Ala Arg Ser Ala Glu
 610 615 620
 Gly Asp Arg Val Gly Ala Val Arg Thr Leu Asp Glu Val Pro Pro Thr
 625 630 635 640
 Ser Arg His Phe Thr Thr Ala Arg Leu Thr Ser Ala Val Thr Leu Leu
 645 650 655
 Ser Gly Arg Ser Thr Ser Glu Val Thr Glu Glu Gln Ile Arg Asp Ala
 660 665 670
 Ala Arg Arg Val Glu Ala Leu Pro Pro Thr Glu Pro Arg Val Leu Gln
 675 680 685
 Ile Arg Ala Leu Val Leu Gly Gly Ala Leu Asp Trp Leu Lys Asp Asn
 690 695 700
 Lys Ala Ser Thr Asn His Ile Leu Gly Phe Pro Phe Thr Ser His Gly
 705 710 715 720
 Leu Arg Leu Gly Val Glu Ala Ser Leu Arg Ser Leu Ala Arg Val Ala
 725 730 735
 Pro Thr Gln Arg His Arg Tyr Thr Leu Val Asp Met Ala Asn Lys Val
 740 745 750
 Arg Pro Thr Ser Thr Phe
 755

<210> 109

<211> 328

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 109

Val Val Asp Ala His Arg Gly Gly His Pro Thr Pro Met Ser Ser Thr
 1 5 10 15
 Lys Ala Thr Leu Arg Leu Ala Glu Ala Thr Asp Ser Ser Gly Lys Ile
 20 25 30
 Thr Lys Arg Gly Ala Asp Lys Leu Ile Ser Thr Ile Asp Glu Phe Ala
 35 40 45
 Lys Ile Ala Ile Ser Ser Gly Cys Ala Glu Leu Met Ala Phe Ala Thr

10

```

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

```

<210> 110

<211> 996

5 <212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 110

```

catatggtcg atgccaccg cggcggccac ccgacccga tgagctcgac gaaggccacg 60
ctgcggctgg ccgaggccac cgacagctcg ggcaagatca ccaagcgcgg agccgacaag 120
ctgatttcca ccacgcagca attcgccaag attgccatca gctcgggctg tgccgagctg 180
atggccttcg ccacgtcggc ggtccgcgac gccgagaatt ccgaggacgt cctgtcccgg 240
gtgcgcaaaag agaccggtgt cgagttgcag gcgctgcgtg gggaggacga gtcacggctg 300
accttccttg ccgtgcgacg atggtacggg tggagcgcgtg ggcgcacccg caacctcgac 360
atcggcggcg gctcgcgtga agtgtccagt ggcgtggacg aggagcccga gattgcgtta 420
tcgctgcccc tgggcgccgg acggttgacc cgagagtggc tgcccagcga tccgccgggc 480
cggcgccggg tggcgatgct gcgagactgg ctggatgccg agctggccga gcccagtgtg 540
accgtcctgg aagccggcag ccccgacctg gcggtcgcaa cgtcgaagac gtttcgctcg 600
ttggcgcgac taaccggtgc ggccccatcc atggccgggc cgcgggtgaa gaggacccta 660
acggcaaatg gtctgcggca actcatcgcg tttatctcta ggatgacggc ggttgaccgt 720
gcagaactgg aaggggtaag cgcgcgacga gcgcgcgaga ttgtggccgg cgccctggtg 780
gcagaggcga gcatgcgagc actgtcgata gaagcgggtg aaatctgccc gtgggcgctg 840
cggaaggtc tcaccttgcg caaactcgac agcgaagccg acggaaccgc cctcatcgag 900
tcttcgtctg tgcacacttc ggtgcgtgcc gtcggaggtc agccagctga tcggaacgcg 960
gccaaccgat cgagaggcag caaaccatga aagctt 996

```

<210> 111

<211> 348

<212> PRT

15 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 111

```

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

```

<210> 112

<211> 359

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 112

```

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

```

10

50	55	60
Gly Lys Ser Val Phe Leu Lys Ser Leu Ile Gly Leu Leu Arg Pro Glu		
65	70	75
Arg Gly Ser Ile Ile Asp Gly Thr Asp Ile Ile Glu Cys Ser Ala		
	85	90
Lys Glu Leu Tyr Glu Ile Arg Thr Leu Phe Gly Val Leu Phe Gln Asp		
	100	105
Gly Ala Leu Phe Gly Ser Met Asn Leu Tyr Asp Asn Thr Ala Phe Pro		
	115	120
Leu Arg Glu His Thr Lys Lys Lys Glu Ser Glu Ile Arg Asp Ile Val		
	130	135
Met Glu Lys Leu Ala Leu Val Gly Leu Gly Gly Asp Glu Lys Lys Phe		
145	150	155
Pro Gly Glu Ile Ser Gly Gly Met Arg Lys Arg Ala Gly Leu Ala Arg		
	165	170
Ala Leu Val Leu Asp Pro Gln Ile Ile Leu Cys Asp Glu Pro Asp Ser		
	180	185
Gly Leu Asp Pro Val Arg Thr Ala Tyr Leu Ser Gln Leu Ile Met Asp		
	195	200
Ile Asn Ala Gln Ile Asp Ala Thr Ile Leu Ile Val Thr His Asn Ile		
	210	215
Asn Ile Ala Arg Thr Val Pro Asp Asn Met Gly Met Leu Phe Arg Lys		
225	230	235
His Leu Val Met Phe Gly Pro Arg Glu Val Leu Leu Thr Ser Asp Glu		
	245	250
Pro Val Val Arg Gln Phe Leu Asn Gly Arg Arg Ile Gly Pro Ile Gly		
	260	265
Met Ser Glu Glu Lys Asp Glu Ala Thr Met Ala Glu Glu Gln Ala Leu		
	275	280
Leu Asp Ala Gly His His Ala Gly Gly Val Glu Glu Ile Glu Gly Val		
	290	295
Pro Pro Gln Ile Ser Ala Thr Pro Gly Met Pro Glu Arg Lys Ala Val		
305	310	315
Ala Arg Arg Gln Ala Arg Val Arg Glu Met Leu His Thr Leu Pro Lys		
	325	330
Lys Ala Gln Ala Ala Ile Leu Asp Asp Leu Glu Gly Thr His Lys Tyr		
	340	345
Ala Val His Glu Ile Gly Gln		
	355	

<210> 113

<211> 1088

5 <212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 113

```

catatgcgat acagtgactc ataccacaca acgggcccggt ggcagccacg agcgtcgaca 60
gagggtttcc catgggcgctc agcatcgagg tcaacggact aacgaagtcc ttcgggtcct 120
cgaggatctg ggaagatgtc acgctaacga tccccgccgg ggaggtcagc gtgctgctgg 180
gcccatcggg taccggcaaa tcggtgtttc tgaaatctct gatcggcctc ctgcggcccg 240
agcgcggctc gatcatcatc gacggcacccg acatcatcga atgctcggcc aaggagcttt 300
acgagatccg cacattgttc ggcgtgctgt ttcaggacgg tgccctgttc gggtcgatga 360
acctctacga caacaccgcg ttccccctgc gtgagcacac caagaaaaag gaaagcgaga 420
tccgtgacat cgtcatggag aagctggccc tagtcggcct ggggtggggac gagaagaagt 480
tccccggcga gatctccggc gggatgcgta agcgtgccgg cctagcgcgt gccctggtcc 540
ttgaccgcga gatcattctc tgcgacgagc ccgactcggg tctggaccgg gttcgtaccg 600
cctacctgag ccagctgata atggacatca acgcccagat cgacgccacc atcctgatcg 660
tgacgcacaa catcaacatc gcccgcaccc tgccggacaa catgggcatg ttgttccgca 720
agcatttggt gatgttcggg ccgcgggagg tgctactcac cagcgacgag ccggtggtgc 780
ggcagttcct caacggccgg cgcatacgcc cgatcggcat gtccgaggag aaggacgagg 840
ccaccatggc cgaagagcag gccctgctcg atgccggcca ccacgcgggc ggtgtcgagg 900
aaatcgaggg cgtgccggcg cagatcagcg cgacaccggg catgccggag cgcaaagcgg 960
tcgcccgggc tcaggctcgg gttcgcgaga tggtgcacac gctgccc aaaaggcccagg 1020
cggcgatcct cgacgatctc gagggcacgc acaagtacgc ggtgcacgaa atcggccagt 1080
aaaagctt
1088

```

<210> 114

<211> 379

15 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 114

```

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

```

5 <210> 115
 <211> 270
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

10 <400> 115

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

<210> 116

<211> 825

5 <212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 116

catatgctcc	ccgagacaaa	tcaggatgag	gtccagccca	acgcacccgt	tgccctggtg	60
acggtggaaa	tccgtcaccc	gacaacggat	tcgctcaccg	aatcagcgaa	ccgggagctc	120
aaacacctgc	ttatcaatga	tctaccgatc	gaacgccagg	cgcaggacgt	cagctggggg	180
atgacggcgc	ccggtggagc	ccccaccccg	gtcgcggatc	gtttcgttcg	ttatgtcaat	240
cgcgataaca	ccaccgccgc	ttcactgaag	aaccaggcga	tagtcgtgga	gaccaccgcc	300
taccgcagct	ttgaggcctt	taccgacgtt	gtgatgcggg	tcgtggatgc	tcgcgcgcag	360
gtctcgtcaa	tcgttgggtt	ggagcgtatc	ggtcttcgct	ttgttctgga	gatccgcgtc	420
cccgcgggtg	tcgacggccg	gatcacgtgg	agcaactgga	tcgacgagca	gctgctcggg	480
ccgcagcgtt	tcactcccgc	cggcctggtc	ctgaccgagt	ggcagggtgc	cgcagtctac	540
cgtgagctac	aaccaggcaa	atcgcctcatc	gtgcgctacg	gcccgggtat	gggccaagcg	600
cttgatccca	attaccatct	cgcccggaata	acacccgccc	aaaccggacc	attcttcctg	660
ctggacatcg	atagcttttg	gactcccagt	ggcggctcca	ttcccagta	caacagggac	720
gccttagtgt	cgacattcca	ggacctgtac	ggtccggccc	aggtcgtgtt	tcaggagatg	780
atcaccagtc	gcctgaaaga	tgagctgctt	cgccagtaaa	agctt		825

<210> 117

<211> 291

<212> PRT

15 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 117

```

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

```

<210> 118
 <211> 362
 5 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 118

```

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

```

10

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

<210> 119

<211> 1053

<212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 119

catatgcatc accatcacca tcacgcatgc aaaacggtga cgttgaccgt cgacggaacc 60
 gcgatgcggg tgaccacgat gaaatcgcg gtgatcgaca tcgtcgaaga gaacgggttc 120
 tcagtgcacg accgcgacga cctgtatccc gccgccggcg tgcaggtcca tgacgccgac 180
 accatcgtgc tgcggcgtag ccgtccgctg cagatctcgc tggatgggtca cgacgctaag 240
 caggtgtgga cgaccgcgtc gacggtggac gaggcgctgg cccaactcgc gatgaccgac 300
 acggcgccgg ccgcggttc tcgcgccagc cgcgtcccgc tgtccgggat ggcgctaccg 360
 gtcgtcagcg ccaagacggg gcagctcaac gacggcgggg tgggtgcgcac ggtgcacttg 420
 ccggccccc atgtcgcggg gctgctgagt gccgccggcg tgccgctgtt gcaaagcgac 480
 cacgtggtgc ccgccgcgac ggccccgatc gtcgaaggca tgcagatcca ggtgacccgc 540
 aatcggatca agaaggtcac cgagcggctg ccgctgccgc cgaacgcgcg tcgtgtcgag 600
 gacccggaga tgaacatgag ccgggaggtc gtcgaagacc cgggggttcc ggggacccag 660
 gatgtgacgt tcgcggtagc tgaggtcaac ggctgcgaga ccggccgttt gccgtcgcc 720
 aacgtcgtgg tgaccccgcc ccacgaagcc gtggtgcggg tgggcaccaa gcccggtacc 780
 gaggtgcccc cggtgatcga cggaagcatc tgggacgcga tcgccggctg tgaggccggt 840
 ggcaactggg cgatcaacac cggcaacggg tattacggtg gtgtgcagtt tgaccagggc 900
 acctgggagg ccaacggcgg gctgcggtat gcaccccgcg ctgacctcgc caccgcgaa 960
 gagcagatcg ccgttgccga ggtgaccgga ctgcgtcaag gttggggcgc ctggccggtg 1020
 tgtgctgcac gagcgggtgc gcgctgagaa ttc 1053

<210> 120

<211> 348

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 120

```

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

```

<210> 121

<211> 328

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 121

```

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

```

10

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

<210> 122
 <211> 999
 5 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 122

catatgatg	agctgggtccg	ggtgaccgag	gccggagcca	tggccgcggg	ccgctgggta	60
ggccgcggcg	acaaggagg	cggcgacggc	gcggcggtcg	acgcgatg	cgaactggtc	120
aactcggtt	ccatgcgcgg	ggtgggtggtc	atcggcgaag	gcgaaaagga	ccacgcacca	180
atgctctaca	acggcgaaga	agtgggcaac	ggcgacggac	cggaatgcga	ctttgccgtc	240
gacccattg	acggcaccac	gctgatgagc	aagggcata	ccaacgccat	ctcgggtgctg	300
gcggtagccg	atcgccggac	catgttcgac	ccgtcggcgg	tggtctacat	gaacaaaatc	360
gccgtcgcc	ccgatgccgc	acacgtgctg	gatatcaccg	cgccgatctc	ggaaaacatc	420
cgagcggtcg	ccaaggtcaa	ggacctgtcg	gtgcgagaca	tgacggtgtg	catcctggac	480
aggccgcggc	acgcgcaact	catccacgac	gtccgcgcca	ccggggcccc	gatccggctg	540
atcaccgatg	gcgacgtcgc	cggcgcgac	tggcggtgcc	gaccgcactc	cggcaccgac	600
ctgctagctg	ggatcgccgg	caccccgag	ggaatcatcg	ccgcgcgggc	gatccgctgc	660
atgggcgggg	cgatccaggc	gcagctcgcc	ccgcgcgacg	acgcggaacg	ccgcaaggcc	720
atagaagccg	gttacgacct	gaaccaggtc	ttgaccaccg	aagatctggt	gtccggggaa	780
aacgtcttct	tctgcgccac	tggggtcacc	gacggcgacc	tgctcaaggg	agtgcgttac	840
taccgcggcg	gctgcaccac	ccattcgatc	gtgatgcgct	cgaagtccgg	caccgtccgg	900
atgatcgagg	cctaccaccg	gctttcaaag	ctcaacgaat	actccgcgat	cgacttcacc	960
ggcgacagca	gcgcggtgta	cccattgcc	taaaagctt			999

<210> 123
 <211> 348
 <212> PRT
 15 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 123

```

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

```

<210> 124

<211> 329

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 124

```

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

```

10

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

<210> 125

<211> 999

5 <212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 125

catatgagcg	ctagtccctct	caaggtcgcc	gttaccggcg	ccgccggcca	aatcggctac	60
agcctgttgt	tccgcctggc	cagcggctct	ttgctgggcc	ctgaccgtcc	gatcgagctg	120
cggctgctcg	agatcgagcc	ggcactgcag	gcgctcgagg	gtgtgggtgat	ggaactcgac	180
gactgcgctt	tcccgcctgt	gtccgggggtg	gagatcggtt	cagatcccca	gaagatcttc	240
gatggcgtga	gcctggccct	gctggtcgga	gcccgcctcc	ggggcgcggg	catggagcga	300
agtgaacctgc	tggaggccaa	cggcgcgatc	ttcaccgctc	agggcaaagc	cctcaacgct	360
gtcgccgcgg	atgacgttcg	cgctgggggtg	accggcaacc	ccgccaacac	caacgcgctg	420
atcgcgatga	ccaatgcgcc	cgacattccc	cgcgagcggt	tctcggcgct	caccgggctg	480
gaccacaatc	ggcgcatctc	gcagctggcc	gccaaagacc	gcgcggcggt	caccgacatc	540
aagaagatga	cgatctgggg	caatcactcg	gccaccagct	accccgacct	gttccacgcg	600
gaggtcgccg	gaaagaacgc	ggccgaagtg	gtcaacgacc	aggcctggat	cgaggatgaa	660
ttcatcccga	cggtcgccaa	gcgcgggtgcg	gcgatcatcg	atgcgcgcgg	cgcgtcgtcg	720
gccgcctcgg	ccgcgtcggc	aaccatcgac	gctgcccggg	actggttgct	ggggacgcgg	780
gcgagcgatt	gggtctcgat	ggccgtcgct	tccgacgggt	cctacgggggt	gccggaggggc	840
ttgatctcct	cgtttcgggt	caccaccaag	ggcggcaact	ggacgatcgt	gagcggcttg	900
gagatcgacg	agttctcccg	cggcgggatc	gacaagtcaa	ccgcctgagtt	ggctgacgag	960
cgcagcgcg	tcaccgagct	cggcctgatc	tgaaagctt			999

<210> 126

<211> 349

<212> PRT

15 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 126

```

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

```

<210> 127

<211> 456

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 127

```

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

```

10

65		70		75		80
Ile	Ala	Ala	Ala	Ser	Gly	Ile
		85				
Gln	Arg	Leu	Ile	Met	Pro	Asp
		100				
Asp	Thr	Leu	Ser	Ala	Leu	Ala
		115				
Tyr	Pro	Leu	Ile	Ala	Ala	Val
		130				
Asp	Val	Gly	Gln	Val	Leu	Val
		145				
Gly	Leu	Arg	Ile	Val	Asp	Arg
Tyr	Arg	Phe	Gln	Thr	Ser	Ala
Leu	Leu	Pro	Asp	Asp	Tyr	Arg
		195				
Tyr	Leu	Phe	His	Gly	Gly	Gly
		210				
Phe	Leu	Gly	Ile	Arg	Asp	Leu
		225				
Met	Pro	Asp	Gly	Gly	His	Ala
Phe	Val	Gly	Pro	Arg	Asn	Trp
		260				
Pro	Trp	Ile	Glu	Ala	Asn	Phe
		275				
Ala	Val	Ala	Gly	Phe	Ser	Met
		290				
Ala	Lys	Tyr	Tyr	Gly	His	Phe
		305				
Ala	Ser	Leu	Arg	Arg	Asp	Phe
Ser	Ser	Ala	Val	Leu	Asp	Leu
		340				
Leu	Trp	Asp	Gln	Ala	Arg	Val
		355				
Asp	Ser	Tyr	Arg	Asn	Lys	Arg
		370				
Asp	Pro	Ala	Asn	Trp	Phe	Asp
		385				
Gly	Gln	Arg	Glu	Phe	Arg	Glu
Glu	Ser	His	Glu	Val	Pro	Gly
		420				
Arg	Leu	Asp	Leu	Asp	Gly	Ile
		435				
Gly	Ala	Ala	Ala	Glu	Arg	Ala
		450				

<210> 128

<211> 1380

5 <212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 128

catatggtca	gcacacatgc	ggttgctcgc	ggggagacgc	tgtcggcggt	ggcgttgccg	60
ttctatggcg	acgcggaact	gtatcggctg	atcgccgccc	ccagcgggat	cgccgatccc	120
gacgtcgta	atgtggggca	gcggctgatt	atgcttgact	tcacgcgata	caccgttggt	180
gccggggaca	cgctgtcggc	gttgccgttg	cgcttctatg	gcgacgcgga	attgaattgg	240
ctgatcgccg	ccgccagcgg	gatcgccgat	cccgcgctcg	tcaatgtggg	gcagcggctg	300
attatgcctg	acttcacgcg	atacaccgtt	gttgccgggg	acacgctgtc	ggcattggct	360

10

```

gcgcgcttct atggcgacgc ctccctatat ccgcttatcg ccgccgtcaa tggcatcgcc 420
gatcctggcg tcatcgacgt cgggcaggta ctggtcatat tcatcgggcg tagcgacggg 480
ttcggcctaa ggatcggtga ccgcaacgag aacgatcccc gcctgtggta ctaccgggtc 540
cagacctccg cgatcggtcg gaacccccga gtcaacgtcc tgcttcccga tgactaccgc 600
accagcggac gcacctatcc cgtcctctac ctgttccacg gcggcggcac cgaccaggat 660
ttccgcacgt tcgactttct gggcatccgc gacctgaccg ccggaagcc gatcatcatc 720
gtgatgcccg acggcgggca cgcgggctgg tattccaacc cggtcagctc gttcgtcggc 780
ccacggaact gggagacatt ccacatcgcc cagctgctcc cctggatcga ggcgaacttc 840
cgaacctacg ccgaatacga cggccgcgcg gtcgcccggg tttcgatggg tggcttcggc 900
gcgctgaagt acgcagcaaa gtactacggc cacttcgcgt ccggcagcag ccactccgga 960
ccggcaagtc tgcgcgcgca cttcggcctg gtagtgcatc gggcaaacct gtcctcggcg 1020
gtgctggatc taggcggcgg cacggtttac ggcgcgccgc tctgggacca agctagggtc 1080
agcgcgcaca acccggtcga cgcgtatcgac agctaccgca acaagcggat cttcctggtc 1140
gccggcacca gtccggaccc ggccaactgg ttcgacagcg tgaacgagac ccaggtgcta 1200
gccgggcaga gggagtccg cgaacgcctc agcaacgcgg gcatcccga tgaatcgac 1260
gaggtgcctg gcggtcacgt cttccggccc gacatgttcc gtctcgacct cgacggcatc 1320
gtcgcgccggc tgcgccccgc gagcatcggg gcggccgcag aacgcgcga ttagaagctt 1380

```

<210> 129

<211> 476

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 129

```

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

```

10

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

<210> 130

<211> 518

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 130

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

10

	260		265		270										
Ser	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser	Val	Ala	Ala	Gly	Ala	Ala	Leu	Met	Val	Thr
	275		280		285										
Leu	Val	Asp	Val	Glu	Leu	Phe	Gly	Gln	Gly	Val	Leu	Gln	Met	Asp	Gln
	290		295		300										
Ala	Gln	Ala	Ala	Gly	Met	Leu	Leu	Trp	Phe	Leu	Ile	Ala	Leu	Pro	Ile
	305		310		315										320
Gly	Ala	Val	Thr	Gly	Gly	Trp	Ile	Ala	Thr	Arg	Ala	Gly	Asp	Arg	Ala
			325		330										335
Val	Ala	Phe	Ala	Gly	Leu	Leu	Ile	Ala	Ala	Tyr	Gly	Tyr	Trp	Leu	Ile
			340		345										350
Ser	His	Trp	Pro	Val	Asp	Leu	Leu	Ala	Asp	Arg	His	Asn	Ile	Leu	Gly
		355			360										365
Leu	Phe	Thr	Val	Pro	Ala	Met	His	Thr	Asp	Leu	Val	Val	Ala	Gly	Leu
		370			375										380
Gly	Leu	Gly	Leu	Val	Ile	Gly	Pro	Leu	Ser	Ser	Ala	Thr	Leu	Arg	Val
				390											400
Val	Pro	Ser	Ala	Gln	His	Gly	Ile	Ala	Ser	Ala	Ala	Val	Val	Val	Ala
				405											415
Arg	Met	Thr	Gly	Met	Leu	Ile	Gly	Val	Ala	Ala	Leu	Ser	Ala	Trp	Gly
			420												430
Leu	Tyr	Arg	Phe	Asn	Gln	Ile	Leu	Ala	Gly	Leu	Ser	Ala	Ala	Ile	Pro
			435												445
Pro	Asn	Ala	Ser	Leu	Leu	Glu	Arg	Ala	Ala	Ala	Ile	Gly	Ala	Arg	Tyr
			450												460
Gln	Gln	Ala	Phe	Ala	Leu	Met	Tyr	Gly	Glu	Ile	Phe	Thr	Ile	Thr	Ala
				470											480
Ile	Val	Cys	Val	Phe	Gly	Ala	Val	Leu	Gly	Leu	Leu	Ile	Ser	Gly	Arg
				485											495
Lys	Glu	His	Ala	Asp	Glu	Pro	Glu	Val	Gln	Glu	Gln	Pro	Thr	Leu	Ala
			500												510
Pro	Gln	Val	Glu	Pro	Leu										
			515												

<210> 131

<211> 996

5 <212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 131

catatggagc	tggtccgggt	gaccgaggcc	ggagccatgg	ccgcgggccc	ctgggtaggc	60
cgcgggcgaca	aggagggcg	cgacggcgcg	gcgggtcgacg	cgatgcgcga	actggtcaac	120
tccggtttcca	tcgcgggggt	ggtggtcatc	ggcgaaggca	aaaaggacca	cgaccaaatg	180
ctctacaacg	gcgaagaagt	gggcaacggc	gacggaccgg	aatgcgactt	tgccgtcgac	240
cccattgacg	gcaccacgct	gatgagcaag	ggcatgacca	acgccatctc	ggtgctggcg	300
gtagccgatac	gcggcaccat	gttcgacccg	tcggcggtgt	tctacatgaa	caaaatcgcc	360
gtcggccccg	atgccgcaca	cgtgctggat	atcaccgcgc	cgatctcgga	aaacatccga	420
gcgggtcgcca	aggtcaagga	cctgtcggtg	cgagacatga	cggtgtgcat	cctggacagg	480
ccgcggcacg	cgcaactcat	ccacgacgtc	cgcgccaccg	gggcccggat	ccggctgatac	540
accgatggcg	acgtcgccgg	cgcgatctcg	gcgtgccgac	cgcactccgg	caccgacctg	600
ctagctggga	tcggcggcac	cccggaggga	atcatcgccg	ccgcggcgat	ccgctgcatg	660
ggcggggcgga	tccaggcgca	gctcgccccg	cgcgacgacg	cggaacgccg	caaggcccta	720
gaagccgggtt	acgacctgaa	ccagggtctt	accaccgaag	atctggtgtc	cggggaaaac	780
gtcttcttct	gogccactgg	ggtcaccgac	ggcgacctgc	tcaagggagt	gcgttactac	840
cccggcggtc	gcaccaccca	ttcgatcggt	atgcgctcga	agtcgggcac	cgcccggtatg	900
atcgaggcct	accaccggct	ttcaaagctc	aacgaatact	ccgcgatcga	cttcaccggc	960
gacagcagcg	ccgtgtaccc	attgccctaa	aagctt			996

<210> 132

<211> 349

<212> PRT

15 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 132

```

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

```

<210> 133

<211> 386

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 133

```

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

```

10

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

<210> 134

<211> 1170

5 <212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 134

10

catatgaaag	ccgccacgca	ggcacggatc	gacgattcac	cgttggcctg	gttggacgcg	60
gtgcagcggc	agcgccacga	ggccggactg	cggcgctgcc	tgcggccgcg	tcccgcggtc	120
gccaccgagc	tggacttggc	ctccaacgac	tatctcggtc	tgtcccgcga	tcccgcggtc	180
atcgacggcg	gcgtccaggc	gctgcggatc	tggggcgccg	gcgccaccgg	gtcgcgcctg	240
gttaccggcg	acaccaagct	gcaccagcaa	ttcgaggccg	agctcgccga	gttygtcggc	300
gctgccgcgg	gattgctggt	ctcctctggc	tacacggcca	acctggggcg	cgtgggtcggc	360
ctgtccggcc	cgggttccct	gctggtgtcc	gacgcccggt	cgcattgcgtc	gttggtggat	420
gcctgtcggc	tgtcgcgggc	gcgggttgtg	gtgacgccgc	accgcgacgt	cgacgccgtg	480
gacgcccgcc	tgcgatcgcg	cgacgagcag	cgcgccgtcg	tcgtcaccga	ctcgggtgtc	540
agcgccgacg	gctcgtggc	gcgggttcgg	gagttgcttg	aggtctgcgg	gcgtcatggt	600
gcgctgcttc	tgggtgacga	ggcgacggcg	ctgggtgtgc	gtggcgggcg	acgcgggctg	660
ctctacgagt	taggtctagc	gggtgcggcc	gacgtggtga	tgaccaccac	gctgtccaag	720
gcgctgggca	gccagggtgg	tgtggtgtct	gggccgacgc	cggtgcgggc	ccatctgata	780
gatgctgccc	ggccgttcat	cttcgacacc	ggtctggcgc	cggcggcggt	gggtgccgca	840
cgggccgcgc	tgcgcgtctt	gcaggccgag	ccgtggcgac	cgcaggcggt	gctcaaccac	900
gctggtgaac	ttgcgcggat	gtgcgggtgtg	gctgcgggtg	cggactcggc	gatgggtgtc	960
gtgatccctg	gcgagccgga	gtcggcagtg	gcgcggcgcg	cggcctgcct	ggacgccggg	1020
gtcaagggtg	gctgcttccg	gcgcggcagc	gtgcccgcgg	gtacgtcgcg	gctgcggctg	1080
accgcgcgcg	catcgtgaa	cgccggcgag	ctcgagctgg	cccggcgggt	gctgacggat	1140
gttctcgccg	tggcgcgcgc	ttgaaagctt				1170

<210> 135

<211> 406

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 135

5

```

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

```

<210> 136

<211> 393

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 136

15

```

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

```

<210> 137

<211> 1191

5 <212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 137

```

catatggatt ttggggcggt gccgcccggag gtcaattcgg tgcggatgta tgccggtcct 60
ggctcggcac caatgggtcgc tgcggcgctcg gcctggaacg gggtggccgc ggagctgagt 120
tcggcgccca ccggttatga gacggtgatc actcagctca gcagtggagg gtggctaggt 180
ccggcgctcag cggcgatggc cgaggcagtt gcgccgtatg tggcggtggat gaggcgccgt 240
gcggcgcaag ccgagcaggc ggccacacag gccagggccg ccgcgccgc ttttgaggcg 300
gcgtttgccg cgaagggtgcc tccgccgttg atcgcgcca accgggcttc gttgatgcag 360
ctgatctcga cgaatgtctt tggtcagaac acctcggcga tcggcgccgc cgaagctcag 420
tacggcgaga tgtgggcccc agactccgcy gcgatgtatg cctacggggg cagttcggcg 480
agcgccctcg cggtcacgcc gtttagcacg ccgcccaga ttgccaacc gaccgctcag 540
ggtacgcagg ccgcgccgt gccaccgcc gccggtagcg cccagtcgac gctgacggag 600
atgatcaccg ggctacccaa cgcgctgcaa agcctcacct cacctctgtt gcagtcgtct 660
aacgggtccgc tgtcgtggct gtggcagatc ttgttcggca cgcocaattt cccacactca 720
atttcggcac tgtgaccga cctgcagccc tacgcgagct tcttctataa caccgagggc 780
ctgccgtact tcagcatcgg catgggcaac aacttcattc agtcggccaa gacctggga 840
ttgatcggct cggcgccacc ggctgcggtc gcggctgctg gggatgccgc caagggcttg 900
cctggactgg gcgggatgct cggtggcggg ccggtggcgg cgggtctggg caatgcggct 960
tcggttgcca agctgtcggg gccgcccgtg tggagtggac cgttgcccgg gtcggtgact 1020
ccgggggctg ctccgctacc ggtgagtacg gtcagtgccg ccccgagggc ggcgcccga 1080
agcctgttgg gcggcctgcc gctagctggt gcggggcggg ccgcgccggg tccacgctac 1140
ggattccgtc ccaccgtcat ggctcgccca ccttcgccc gatagaagct t 1191

```

<210> 138

<211> 413

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 138

```

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

```

10

Pro	Thr	Ser	Ile	Ser	Ala	Leu	Leu	Thr	Asp	Leu	Gln	Pro	Tyr	Ala	Ser
			260					265					270		
Phe	Phe	Tyr	Asn	Thr	Glu	Gly	Leu	Pro	Tyr	Phe	Ser	Ile	Gly	Met	Gly
			275				280					285			
Asn	Asn	Phe	Ile	Gln	Ser	Ala	Lys	Thr	Leu	Gly	Leu	Ile	Gly	Ser	Ala
			290			295					300				
Ala	Pro	Ala	Ala	Val	Ala	Ala	Ala	Gly	Asp	Ala	Ala	Lys	Gly	Leu	Pro
305					310				315						320
Gly	Leu	Gly	Gly	Met	Leu	Gly	Gly	Gly	Pro	Val	Ala	Ala	Gly	Leu	Gly
				325				330						335	
Asn	Ala	Ala	Ser	Val	Gly	Lys	Leu	Ser	Val	Pro	Pro	Val	Trp	Ser	Gly
			340				345					350			
Pro	Leu	Pro	Gly	Ser	Val	Thr	Pro	Gly	Ala	Ala	Pro	Leu	Pro	Val	Ser
		355				360					365				
Thr	Val	Ser	Ala	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Pro	Gly	Ser	Leu	Leu	Gly	Gly
	370				375				380						
Leu	Pro	Leu	Ala	Gly	Ala	Gly	Gly	Ala	Gly	Ala	Gly	Pro	Arg	Tyr	Gly
385				390					395						400
Phe	Arg	Pro	Thr	Val	Met	Ala	Arg	Pro	Pro	Phe	Ala	Gly			
				405				410							

<210> 139
<211> 498
<212> PRT
<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 139

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

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

<210> 140
 <211> 1506
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 140

catatgtcat ttgtgggtcac gatcccggag gcgctagcgg cgggtggcgac cgatttggcg 60
 ggtatcgggt cgacgatcgg caccgccaac ggggcccgcg cgggtcccgac caccgacggtg 120
 ttggccgccc cgcccgatga ggtgtcggcg gcgatggcgg cattgttctc cggacacgcc 180
 caggcctatc aggcgctgag cgcccaggcg gcgctgtttc acgagcagtt cgtgcggggcg 240
 ctacccgccc gggcgggctc gtatgcggcc gccgaggccg ccagcgccggc cccgctagag 300
 ggtgtgctcg acgtgatcaa cgcccccgcc ctggcgctgt tggggcgccc actgatcgg 360
 aacggagcca acggggcccc ggggaccggg gcaaaccggc gcgacggcgg aatcttgatc 420
 ggcaaccggc gggccggcgg ctccggcgcg gccggcatgc ccgggggcaa cggcggagcc 480
 gctggcctgt tcggcaacgg cggggccggc ggcggccggg ggaacgtagc gtccggcacc 540
 gcagggttcg gcggggccgg cggggccggc gggctgctct acggcgcccg cggggccggc 600
 ggcggccggc gacgcgccgg tgggtggggtg ggcgggtatt gtggggcccg cggggccggc 660
 ggcaatggcg ggtgctgtgt cggcgccggc ggggcccggc gcgtcggcgg actcgcggct 720
 gacgccgggt acggcggggc cggcgagac ggcgggttgt tcttcggcgt gggcggtgcc 780
 ggcggggccc gcggcaccgg cactaatgtc accggcggtg ccggcggggc cggcggaat 840
 ggcgggctcc tgttcggcgc cggcggggtg ggcgggtgtg gcggtgacgg tgtggcattc 900
 ctgggcaccg cccccggcgg gcccggtggt gccggcggg ccggtgggct gtccggcgctc 960
 ggtggggccc gcggcgccgg cggaatcgga ttggtcggga acggcggtgc cgggggggtcc 1020
 ggcgggtccc cctgtctctg gggcgacggc ggtgccggcg gcgcgggtgg ggtcgggtcc 1080
 actaccggcg gtgccggcgg ggcgggcggc aacgccggcc tgctggtagg cggcgggcgg 1140
 gccggcgcg ccggcgccact cggcggtggc gctaccgggg tggcgggcgc cggcggaac 1200
 ggcggcactg cgggcctgct gtttgggtgc ggcggcgccg gcggattcgg ctccggcggt 1260
 gccggggggc ccggtgggct cggcgggcaa gccgggctga tcggcgacgg cgggtgacggc 1320
 ggcggccggg gaaacggcac cgggtgccaa ggcgggtgac gcggcgctgg cggcggtgcc 1380
 atcctggtcg gcaacggcgg caacggcgcc aacgcgggga gtggcacacc taacggcagc 1440
 gcgggcaccg gcggtgccgg cgggctgttg ggtaagaacg ggatgaacgg gttaccgtag 1500
 aagctt 1506

<210> 141
 <211> 518
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 141

```

Met Gly Ser Ser His His His His His His Ser Ser Gly Leu Val Pro
1      5      10      15
Arg Gly Ser His Met Ser Phe Val Val Thr Ile Pro Glu Ala Leu Ala
20      25      30
Ala Val Ala Thr Asp Leu Ala Gly Ile Gly Ser Thr Ile Gly Thr Ala
35      40      45
Asn Ala Ala Ala Ala Val Pro Thr Thr Thr Val Leu Ala Ala Ala Ala
50      55      60
Asp Glu Val Ser Ala Ala Met Ala Ala Leu Phe Ser Gly His Ala Gln
65      70      75      80
Ala Tyr Gln Ala Leu Ser Ala Gln Ala Ala Leu Phe His Glu Gln Phe
85      90      95
Val Arg Ala Leu Thr Ala Gly Ala Gly Ser Tyr Ala Ala Ala Glu Ala
100     105     110
Ala Ser Ala Ala Pro Leu Glu Gly Val Leu Asp Val Ile Asn Ala Pro
115     120     125
Ala Leu Ala Leu Leu Gly Arg Pro Leu Ile Gly Asn Gly Ala Asn Gly
130     135     140
Ala Pro Gly Thr Gly Ala Asn Gly Gly Asp Gly Gly Ile Leu Ile Gly
145     150     155     160
Asn Gly Gly Ala Gly Gly Ser Gly Ala Ala Gly Met Pro Gly Gly Asn
165     170     175
Gly Gly Ala Ala Gly Leu Phe Gly Asn Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly
180     185     190
Gly Asn Val Ala Ser Gly Thr Ala Gly Phe Gly Gly Ala Gly Gly Ala
195     200     205
Gly Gly Leu Leu Tyr Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Arg
210     215     220
Ala Gly Gly Gly Val Gly Gly Ile Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly
225     230     235     240
Asn Gly Gly Leu Leu Phe Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Val Gly Gly
245     250     255
Leu Ala Ala Asp Ala Gly Asp Gly Gly Ala Gly Gly Asp Gly Gly Leu
260     265     270
Phe Phe Gly Val Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Thr Gly Thr Asn
275     280     285
Val Thr Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Asn Gly Gly Leu Leu Phe
290     295     300
Gly Ala Gly Gly Val Gly Gly Val Gly Gly Asp Gly Val Ala Phe Leu
305     310     315     320
Gly Thr Ala Pro Gly Gly Pro Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Leu
325     330     335
Phe Gly Val Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ile Gly Leu Val Gly
340     345     350
Asn Gly Gly Ala Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ala Leu Leu Trp Gly Asp
355     360     365
Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Val Gly Ser Thr Thr Gly Gly Ala
370     375     380
Gly Gly Ala Gly Gly Asn Ala Gly Leu Leu Val Gly Ala Gly Gly Ala
385     390     395     400
Gly Gly Ala Gly Ala Leu Gly Gly Gly Ala Thr Gly Val Gly Gly Ala
405     410     415
Gly Gly Asn Gly Gly Thr Ala Gly Leu Leu Phe Gly Ala Gly Gly Ala
420     425     430
Gly Gly Phe Gly Phe Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Leu Gly Gly
435     440     445
Lys Ala Gly Leu Ile Gly Asp Gly Gly Asp Gly Gly Ala Gly Gly Asn
450     455     460
Gly Thr Gly Ala Lys Gly Gly Asp Gly Gly Ala Gly Gly Gly Ala Ile
465     470     475     480
Leu Val Gly Asn Gly Gly Asn Gly Gly Asn Ala Gly Ser Gly Thr Pro
485     490     495
Asn Gly Ser Ala Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Leu Leu Gly Lys Asn
500     505     510
Gly Met Asn Gly Leu Pro
515

```

<210> 142

<211> 325

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 142

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

<210> 143

5 <211> 873

<212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 143

10

catatggatc cggagccagc gcccccggtc cccacaacgg ccgcctcgcc gccgtcgacc 60
 gctgcagcgc caccgcaccc ggcgacacct gttgcccccc caccaccggc cgccgccaac 120
 acgccgaatg cccagccggg cgatcccaac gcagcacctc cgcgcggcca cccgaacgca 180
 ccgcgccac ctgtcattgc cccaaacgca ccccaacctg tccggatcga caaccogggt 240
 ggaggattca gcttcgcgct gcctgctggc tgggtggagt ctgacgcgcg ccacttcgac 300
 tacggttcag cactcctcag caaaaccacc ggggaccgcg catttcccg acagccgccg 360
 ccggtggcca atgacacccg tatcgtgctc ggccggctag accaaaagct ttacgccagc 420
 gccgaagcca ccgactccaa ggccgcggcc cggttgggct cggacatggg tgagttctat 480
 atgccctacc cgggcacccg gatcaaccag gaaaccgtct cgctcgacgc caacgggggtg 540
 tctggaagcg cgtcgtatta cgaagtcaag ttcagcgatc cgagtaagcc gaacggccag 600
 atctggacgg gcgtaatcgg ctgcgccgcg gcgaacgcac cggacgcggg gccccctcag 660
 cgctggtttg tggtatggct cgggaccgcc aacaacccgg tggacaaggg cgcggccaaag 720
 gcgctggccg aatcgatccg gcctttggtc gcccgcgcgc cggcgccggc accggctcct 780
 gcagagcccg ctccggcgcc ggcgcgggcc ggggaagtgc ctctacccc gacgacaccg 840
 acaccgcagc ggacettacc ggcttgagaa ttc 873

<210> 144

<211> 307

15 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 144

```

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

```

5

<210> 145

<211> 325

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

10

<400> 145

```

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

```

<210> 146
 <211> 904
 5 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 146

```

catatgcate accatcacca tcacttctcc cggccggggc tgccggtcga gtacctgcag 60
gtgccgtcgc cgtcgatggg ccgcgacatc aaggttcagt tccagagcgg tgggaacaac 120
tcacctgcgg ttatctgct cgacggcctg cgcgcccaag acgactaaa cggctgggat 180
atcaacaccc cggcggttcga gtggtactac cagtcgggac tgtcgatagt catgccggtc 240
ggcgggcagt ccagcttcta cagcgactgg tacagcccg cctgcggtaa ggctggctgc 300
cagacttaca agtgggaaac cttcctgacc agcgagctgc cgcaatggtt gtccgccaac 360
agggccgtga agcccaccgg cagcgctgca atcggcttgt cgatggccgg ctctcgcca 420
atgatcttgg ccgcctacca ccccagcag ttcattctac cgggctcgt gtccggccctg 480
ctggaccct ctcaggggat ggggcctagc ctgatcgccc tcgcatggg tgacgccggc 540
ggttacaagg ccgcagacat gtgggggtccc tcgagtgacc cggcatggga gcgcaacgac 600
cctacgcagc agatcccaa gctggtcgca aacaacaccc ggctatgggt ttattgagg 660
aacggcaccc cgaacgagtt gggcggtgcc aacatacccg ccgagttctt ggagaacttc 720
gttcgtagca gcaacctgaa gttccaggat gcgtacaacg ccgcgggcgg gcacaacgcc 780
gtgttcaact tcccgcccaa cggcacgcac agctgggagt actggggcgc tcagctcaac 840
gccaatgaag gtgacctgca gaggttcgta ggcgcggcgt gacgggatca accgaaggga 900
atcc
904

```

<210> 147
 <211> 293
 <212> PRT
 15 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 147

```

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

```

- 5 <210> 148
- <211> 740
- <212> PRT
- <213> Mycobacterium tuberculosis

10 <400> 148

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

```

      450              455              460
Ser Gly Leu Thr Val Ser Gln Leu Val Ser Thr Ala Trp Ala Ala Ala
465              470              475              480
Ser Ser Phe Arg Gly Ser Asp Lys Arg Gly Gly Ala Asn Gly Gly Arg
      485              490              495
Ile Arg Leu Gln Pro Gln Val Gly Trp Glu Val Asn Asp Pro Asp Gly
      500              505              510
Asp Leu Arg Lys Val Ile Arg Thr Leu Glu Glu Ile Gln Glu Ser Phe
      515              520              525
Asn Ser Ala Ala Pro Gly Asn Ile Lys Val Ser Phe Ala Asp Leu Val
      530              535              540
Val Leu Gly Gly Cys Ala Ala Ile Glu Lys Ala Ala Lys Ala Ala Gly
545              550              555              560
His Asn Ile Thr Val Pro Phe Thr Pro Gly Arg Thr Asp Ala Ser Gln
      565              570              575
Glu Gln Thr Asp Val Glu Ser Phe Ala Val Leu Glu Pro Lys Ala Asp
      580              585              590
Gly Phe Arg Asn Tyr Leu Gly Lys Gly Asn Pro Leu Pro Ala Glu Tyr
      595              600              605
Met Leu Leu Asp Lys Ala Asn Leu Leu Thr Leu Ser Ala Pro Glu Met
      610              615              620
Thr Val Leu Val Gly Gly Leu Arg Val Leu Gly Ala Asn Tyr Lys Arg
      625              630              635              640
Leu Pro Leu Gly Val Phe Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Thr Asn Asp
      645              650              655
Phe Phe Val Asn Leu Leu Asp Met Gly Ile Thr Trp Glu Pro Ser Pro
      660              665              670
Ala Asp Asp Gly Thr Tyr Gln Gly Lys Asp Gly Ser Gly Lys Val Lys
      675              680              685
Trp Thr Gly Ser Arg Val Asp Leu Val Phe Gly Ser Asn Ser Glu Leu
      690              695              700
Arg Ala Leu Val Glu Val Tyr Gly Ala Asp Asp Ala Gln Pro Lys Phe
705              710              715              720
Val Gln Asp Phe Val Ala Ala Trp Asp Lys Val Met Asn Leu Asp Arg
      725              730              735
Phe Asp Val Arg
      740

```

<210> 149

<211> 2157

5 <212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 149

```

catatgaaat acccgcgcga gggcggcgga aaccaggact ggtggcccaa ccggetcaat 60
ctgaaggtac tgcacaaaaa cccggccgtc gctgaccoga tgggtgcggc gttcgactat 120
gccgcggagg tcgcgacccat cgacgttgac gccctgacgc gggacatcga ggaagtgatg 180
accacctcgc agccgtgggtg gcccgccgac tacggccact acgggcccgt gtttatccgg 240
atggcgctggc acgctgccgg cacctaccgc atccacgacg gccgcggcgg cgccgggggc 300
ggcatgcagc ggttcgcgcc gcttaacagc tggcccgaaca acgccagctt ggacaaggcg 360
cgccggctgc tgtggccggt caagaagaag tacggcaaga agctctcatg ggcggacctg 420
attgttttcg ccggcaactg cgcgctggaa tcgatgggct tcaagacggt cgggttcggc 480
ttcggccggg tcgaccagtg ggagcccgat gaggtctatt ggggcaagga agccacctgg 540
ctcggcgatg agcgttacag cggttaagcgg gatctggaga acccgctggc cgcgggtgcag 600
atggggctga tctacgtgaa cccggagggg ccgaacggca acccggaacc catggccgcg 660
gcggtcgaca ttcgcgagac gtttcggcgc atggccatga acgacgtcga aacagcggcg 720
ctgatcgtcg gcggtcacac tttcggttaag acccatggcg ccggcccggc cgatctggtc 780
ggccccgaac ccgaggtcgc tccgctggag cagatgggct tgggctggaa gagctcgtat 840
ggcaccgaa ccggttaagg cgcgatcacc agcggcatcg aggtcgtatg gacgaacacc 900
ccgacgaaat gggacaacag tttcctcgag atcctgtacg gctacgagtg ggagctgacg 960
aagagccctg ctggcgcttg gcaatacacc gccaaaggacg gcgcccgtgc cggcaccatc 1020
ccggaccctg tcggcggggc agggcgctcc ccgacgatgc tggccactga cctctcgtg 1080

```

10

```

cgggtggatc cgatctatga gcggatcacg cgctcgtggc tggaacaccc cgaggaattg 1140
gccgacgagt tcgccaaggc ctggtacaag ctgatccacc gagacatggg tcccgttgcg 1200
agataccttg ggccgctggt cccaagcag accctgctgt ggcaggatcc ggtccctgcg 1260
gtcagccacg acctcgtcgg cgaagccgag attgccagcc ttaagagcca gatccgggca 1320
tcgggattga ctgtctcaca gctagtttcg accgcatggg cggcggcgtc gtcgttccgt 1380
ggtagcgaca agcgcggcgg cgccaacggt ggctcgcacc gcctgcagcc acaagtcggg 1440
tgggaggtca acgaccccg cggggatctg cgcaaggtca ttcgcaccct ggaagagatc 1500
caggagtcac tcaactccgc ggcgcggggg aacatcaaag tgctcctcgc cgacctcgtc 1560
gtgctcgggt gctgtgccgc catagagaaa gcagcaaagg cggctggcca caacatcacg 1620
gtgcccttca ccccgggccg cacggatgcg tcgcaggaac aaaccgacgt ggaatccttt 1680
gccgtgctgg agccaaggc agatggcttc cgaaactacc tcggaaaggg caaccctgtt 1740
ccggccgagt acatgctgct cgacaaggcg aacctgctta cgctcagtgc ccctgagatg 1800
acgggtgctg taggtggcct gcgcgtcctc ggccgaaaact acaagcgtt accgctgggc 1860
gtgttcaccc aggcctccga gtcactgacc aacgacttct tcgtgaacct gctcgacatg 1920
ggtatcacct gggagccctc gccagcagat gacgggacct accagggcaa ggatggcagt 1980
ggcaaggtga agtggaccgg cagccgcgtg gacctggtct tcgggtccaa ctcgaggtt 2040
cgggcgcttg tcgaggtcta tggcgccgat gacgcgcagc cgaagtctgt gcaggacttc 2100
gtcgtgcctt gggacaaggt gatgaacctc gacaggttcg acgtgcgctg aaagctt 2157

```

<210> 150

<211> 735

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 150

```

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

```

10

Lys Asp Ala Ile Thr Ser Gly Ile Glu Val Val Trp Thr Asn Thr Pro
 305 310 315 320
 Thr Lys Trp Asp Asn Ser Phe Leu Glu Ile Leu Tyr Gly Tyr Glu Trp
 325 330 335
 Glu Leu Thr Lys Ser Pro Ala Gly Ala Trp Gln Tyr Thr Ala Lys Asp
 340 345 350
 Gly Ala Gly Ala Gly Thr Ile Pro Asp Pro Phe Gly Gly Pro Gly Arg
 355 360 365
 Ser Pro Thr Met Leu Ala Thr Asp Leu Ser Leu Arg Val Asp Pro Ile
 370 375 380
 Tyr Glu Arg Ile Thr Arg Arg Trp Leu Glu His Pro Glu Glu Leu Ala
 385 390 395 400
 Asp Glu Phe Ala Lys Ala Trp Tyr Lys Leu Ile His Arg Asp Met Gly
 405 410 415
 Pro Val Ala Arg Tyr Leu Gly Pro Leu Val Pro Lys Gln Thr Leu Leu
 420 425 430
 Trp Gln Asp Pro Val Pro Ala Val Ser His Asp Leu Val Gly Glu Ala
 435 440 445
 Glu Ile Ala Ser Leu Lys Ser Gln Ile Arg Ala Ser Gly Leu Thr Val
 450 455 460
 Ser Gln Leu Val Ser Thr Ala Trp Ala Ala Ser Ser Phe Arg Gly
 465 470 475 480
 Ser Asp Lys Arg Gly Gly Ala Asn Gly Gly Arg Ile Arg Leu Gln Pro
 485 490 495
 Gln Val Gly Trp Glu Val Asn Asp Pro Asp Gly Asp Leu Arg Lys Val
 500 505 510
 Ile Arg Thr Leu Glu Glu Ile Gln Glu Ser Phe Asn Ser Ala Ala Pro
 515 520 525
 Gly Asn Ile Lys Val Ser Phe Ala Asp Leu Val Val Leu Gly Gly Cys
 530 535 540
 Ala Ala Ile Glu Lys Ala Ala Lys Ala Ala Gly His Asn Ile Thr Val
 545 550 555 560
 Pro Phe Thr Pro Gly Arg Thr Asp Ala Ser Gln Glu Gln Thr Asp Val
 565 570 575
 Glu Ser Phe Ala Val Leu Glu Pro Lys Ala Asp Gly Phe Arg Asn Tyr
 580 585 590
 Leu Gly Lys Gly Asn Pro Leu Pro Ala Glu Tyr Met Leu Leu Asp Lys
 595 600 605
 Ala Asn Leu Leu Thr Leu Ser Ala Pro Glu Met Thr Val Leu Val Gly
 610 615 620
 Gly Leu Arg Val Leu Gly Ala Asn Tyr Lys Arg Leu Pro Leu Gly Val
 625 630 635 640
 Phe Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Thr Asn Asp Phe Phe Val Asn Leu
 645 650 655
 Leu Asp Met Gly Ile Thr Trp Glu Pro Ser Pro Ala Asp Asp Gly Thr
 660 665 670
 Tyr Gln Gly Lys Asp Gly Ser Gly Lys Val Lys Trp Thr Gly Ser Arg
 675 680 685
 Val Asp Leu Val Phe Gly Ser Asn Ser Glu Leu Arg Ala Leu Val Glu
 690 695 700
 Val Tyr Gly Ala Asp Asp Ala Gln Pro Lys Phe Val Gln Asp Phe Val
 705 710 715 720
 Ala Ala Trp Asp Lys Val Met Asn Leu Asp Arg Phe Asp Val Arg
 725 730 735

<210> 151

<211> 331

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 151

10 Met Pro Asp Thr Met Val Thr Thr Asp Val Ile Lys Ser Ala Val Gln

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

<210> 152

<211> 1026

5 <212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 152

catatgcatc accatcacca tcacatgccg gacaccatgg tgaccaccga tgtcatcaag	60
agcgcggtgc agttggcctg ccgcgcaccg togetccaca acagccagcc ctggcgctgg	120
atagccgagg accacacggg tgcgctgttc ctcgacaagg atcgggtgct ttacgcgacc	180
gaccactccg gccgggaagc gctgctgggg tgcggcgccg tactcgacca ctttcgggtg	240
gcgatggcgg ccgcgggtac caccgccaat gtggaacggg ttcccaaccc caacgatcct	300
ttgcatctgg cgtcaattga cttcagcccg gccgatttcg tcaccgaggg ccaccgtcta	360
agggcggtat cgtacctact gcgcggtacc gaccggctgc ctttcgccga gccgccgat	420
tgggacttgg tggagtgcga gttgcgcacg accgtcaccg ccgacacggg gcgcatcgac	480
gtcatcgccg acgatatgcg tcccgaactg gcggcggcgt ccaaaactcac cgaatcgctg	540
cggtcttacg attcgtcgta tcatgccgaa ctcttttggg ggacaggggc ttttgagact	600
tctgagggca taccgcacag ttcatgtgta tcggcgggccg aaagtgaccg ggtcaccttc	660
ggacgcgact tcccgtctgt cgccaacacc gataggcgcc cggagtgttg ccacgaccgc	720
tctaagggtc tgggtgcttc cacctacgac aacgaacgcg ccagcctact gcgctgcggc	780
gagatgcttt ccgcggtatt gcttgacgcc accatggctg ggcttgccac ctgcacgctg	840
acccacatca ccgaactgca cgccagccga gacctggtcg cagecgtgat tgggcagccc	900
gcaactccgc aagccttggt tcgcgtcggg ctggcccccg agatggaaga gccgccaccg	960
gcaacgcctc ggcgaccaat cgatgaagtg ttccacgttc gggctaagga tcaccggtag	1020
gaattc	1026

<210> 153

<211> 338

15 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 153

```

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

```

5 His Arg

<210> 154

<211> 478

<212> PRT

10 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 154

Val	Thr	Glu	Lys	Thr	Pro	Asp	Asp	Val	Phe	Lys	Leu	Ala	Lys	Asp	Glu
1				5				10						15	
Lys	Val	Glu	Tyr	Val	Asp	Val	Arg	Phe	Cys	Asp	Leu	Pro	Gly	Ile	Met
		20					25						30		
Gln	His	Phe	Thr	Ile	Pro	Ala	Ser	Ala	Phe	Asp	Lys	Ser	Val	Phe	Asp
		35					40					45			
Asp	Gly	Leu	Ala	Phe	Asp	Gly	Ser	Ser	Ile	Arg	Gly	Phe	Gln	Ser	Ile
	50					55					60				
His	Glu	Ser	Asp	Met	Leu	Leu	Leu	Pro	Asp	Pro	Glu	Thr	Ala	Arg	Ile
65					70					75					80
Asp	Pro	Phe	Arg	Ala	Ala	Lys	Thr	Leu	Asn	Ile	Asn	Phe	Phe	Val	His
			85						90					95	
Asp	Pro	Phe	Thr	Leu	Glu	Pro	Tyr	Ser	Arg	Asp	Pro	Arg	Asn	Ile	Ala
			100						105					110	
Arg	Lys	Ala	Glu	Asn	Tyr	Leu	Ile	Ser	Thr	Gly	Ile	Ala	Asp	Thr	Ala
		115					120						125		
Tyr	Phe	Gly	Ala	Glu	Ala	Glu	Phe	Tyr	Ile	Phe	Asp	Ser	Val	Ser	Phe
	130					135					140				
Asp	Ser	Arg	Ala	Asn	Gly	Ser	Phe	Tyr	Glu	Val	Asp	Ala	Ile	Ser	Gly
145					150					155					160
Trp	Trp	Asn	Thr	Gly	Ala	Ala	Thr	Glu	Ala	Asp	Gly	Ser	Pro	Asn	Arg
				165					170						175
Gly	Tyr	Lys	Val	Arg	His	Lys	Gly	Gly	Tyr	Phe	Pro	Val	Ala	Pro	Asn
		180						185					190		
Asp	Gln	Tyr	Val	Asp	Leu	Arg	Asp	Lys	Met	Leu	Thr	Asn	Leu	Ile	Asn
	195						200					205			
Ser	Gly	Phe	Ile	Leu	Glu	Lys	Gly	His	His	Glu	Val	Gly	Ser	Gly	Gly
	210					215					220				
Gln	Ala	Glu	Ile	Asn	Tyr	Gln	Phe	Asn	Ser	Leu	Leu	His	Ala	Ala	Asp
225					230					235					240
Asp	Met	Gln	Leu	Tyr	Lys	Tyr	Ile	Ile	Lys	Asn	Thr	Ala	Trp	Gln	Asn
				245					250					255	
Gly	Lys	Thr	Val	Thr	Phe	Met	Pro	Lys	Pro	Leu	Phe	Gly	Asp	Asn	Gly
		260						265					270		
Ser	Gly	Met	His	Cys	His	Gln	Ser	Leu	Trp	Lys	Asp	Gly	Ala	Pro	Leu
	275						280					285			
Met	Tyr	Asp	Glu	Thr	Gly	Tyr	Ala	Gly	Leu	Ser	Asp	Thr	Ala	Arg	His
	290					295					300				
Tyr	Ile	Gly	Gly	Leu	Leu	His	His	Ala	Pro	Ser	Leu	Leu	Ala	Phe	Thr
				310						315					320
Asn	Pro	Thr	Val	Asn	Ser	Tyr	Lys	Arg	Leu	Val	Pro	Gly	Tyr	Glu	Ala
				325					330					335	
Pro	Ile	Asn	Leu	Val	Tyr	Ser	Gln	Arg	Asn	Arg	Ser	Ala	Cys	Val	Arg
			340					345					350		
Ile	Pro	Ile	Thr	Gly	Ser	Asn	Pro	Lys	Ala	Lys	Arg	Leu	Glu	Phe	Arg
		355					360					365			
Ser	Pro	Asp	Ser	Ser	Gly	Asn	Pro	Tyr	Leu	Ala	Phe	Ser	Ala	Met	Leu
	370					375					380				
Met	Ala	Gly	Leu	Asp	Gly	Ile	Lys	Asn	Lys	Ile	Glu	Pro	Gln	Ala	Pro
385					390					395					400
Val	Asp	Lys	Asp	Leu	Tyr	Glu	Leu	Pro	Pro	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ile
				405					410					415	
Pro	Gln	Thr	Pro	Thr	Gln	Leu	Ser	Asp	Val	Ile	Asp	Arg	Leu	Glu	Ala
			420					425					430		
Asp	His	Glu	Tyr	Leu	Thr	Glu	Gly	Gly	Val	Phe	Thr	Asn	Asp	Leu	Ile
		435					440					445			
Glu	Thr	Trp	Ile	Ser	Phe	Lys	Arg	Glu	Asn	Glu	Ile	Glu	Pro	Val	Asn
	450					455					460				
Ile	Arg	Pro	His	Pro	Tyr	Glu	Phe	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Asp	Val		
465					470					475					

<210> 155

<211> 1445

5 <212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 155

```

catatgacgg aaaagacgcc cgacgacgtc ttcaaacttg ccaaggacga gaagggtcgaa 60
tatgcgacgt ccggttctgt gacctgcctg gcatcatgca gcacttcacg attccgggctt 120
cggcctttga caagagcgtg tttgacgacg gcttggcctt tgacggctcg tcgattcgcg 180
ggttccagtc gatccacgaa tccgacatgt tgcttcttcc cgatcccagag acggcgcgca 240
tcgaccggtt ccgcgcggcc aagacgctga atatcaactt ctttgtgcac gaccggttca 300
ccctggagcc gtactccgcg gaccgcgcga acatcgcccg caaggccgag aactacctga 360
tcagcactgg catcgccgac accgcatact tcggcgccga ggccgagttc tacattttcg 420
attcggtgag cttcgactcg cgcgccaaacg gctccttcta cgagggtggac gccatctcgg 480
ggtggtggaa caccggcgcg gcgaccgagg ccgacggcag tcccaaccgg ggctacaagg 540
tccgccacaa gggcgggtat ttcccagtg gccccaacga ccaatacgtc gacctgcgcg 600
acaagatgct gaccaacctg atcaactccg gcttcatcct ggagaagggc caccacgagg 660
tgggcagcgg cggacaggcc gagatcaact accagttcaa ttcgctgctg caccgccgccg 720
acgacatgca gttgtacaag tacatcatca agaacaccgc ctggcagaac ggcaaaacgg 780
tcagcttcat gcccaagccg ctgttcggcg acaacgggtc cggcatgcac tgtcatcagt 840
cgctgtggaa ggacggggcc ccgctgatgt acgacgagac gggttatgcc ggtctgtcgg 900
acacggcccg tcattacatc ggcggcctgt tacaccacgc gccgtcgctg ctggccttca 960
ccaaccgcag ggtgaactcc tacaagcggc tggttcccgg ttacgaggcc ccgatcaacc 1020
tggtctatag ccacaagccg cggtcggcat gcgtgcgcat cccgatcacc ggcaagcaacc 1080
cgaaggccaa gcggctggag ttccgaagcc ccgactcgtc gggcaaccgg tatctggcgt 1140
tctcgcccat gctgatggca ggcctggacg gtatcaagaa caagatcgag ccgcaggcgc 1200
ccgtcgacaa ggatctctac gagctgccgc cggaagaggc cgcgagtatc ccgcagactc 1260
cgaccagctg gtcagatgtg atcgaccgtc tcgaggccga ccacgaatac ctcaccgaag 1320
gaggggtgtt caaaaacgac ctgatcgaga cgtggatcag tttcaagcgc gaaaacgaga 1380
tcgagccggt caacatccgg ccgcatccct acgaattcgc gctgtactac gacgtttaa 1440
agctt 1445

```

<210> 156

<211> 498

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 156

```

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

```

10

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

<210> 157

<211> 580

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 157

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

10

130		135		140
Ala Gln Asp Val Ala Ala Met Phe Gly Tyr His Ser Ala Ala Ser Ala				
145		150		155
Val Ala Thr Gln Leu Ala Pro Ile Gln Glu Gly Leu Gln Gln Gln Leu				
		165		170
Gln Asn Val Leu Ala Gln Leu Ala Ser Gly Asn Leu Gly Ser Gly Asn				
		180		185
Val Gly Val Gly Asn Ile Gly Asn Asp Asn Ile Gly Asn Ala Asn Ile				
		195		200
Gly Phe Gly Asn Arg Gly Asp Ala Asn Ile Gly Ile Gly Asn Ile Gly				
		210		215
Asp Arg Asn Leu Gly Ile Gly Asn Thr Gly Asn Trp Asn Ile Gly Ile				
225		230		235
Gly Ile Thr Gly Asn Gly Gln Ile Gly Phe Gly Lys Pro Ala Asn Pro				
		245		250
Asp Val Leu Val Val Gly Asn Gly Gly Pro Gly Val Thr Ala Leu Val				
		260		265
Met Gly Gly Thr Asp Ser Leu Leu Pro Leu Pro Asn Ile Pro Leu Leu				
		275		280
Glu Tyr Ala Ala Arg Phe Ile Thr Pro Val His Pro Gly Tyr Thr Ala				
		290		295
Thr Phe Leu Glu Thr Pro Ser Gln Phe Phe Pro Phe Thr Gly Leu Asn				
305		310		315
Ser Leu Thr Tyr Asp Val Ser Val Ala Gln Gly Val Thr Asn Leu His				
		325		330
Thr Ala Ile Met Ala Gln Leu Ala Ala Gly Asn Glu Val Val Val Phe				
		340		345
Gly Thr Ser Gln Ser Ala Thr Ile Ala Thr Phe Glu Met Arg Tyr Leu				
		355		360
Gln Ser Leu Pro Ala His Leu Arg Pro Gly Leu Asp Glu Leu Ser Phe				
		370		375
Thr Leu Thr Gly Asn Pro Asn Arg Pro Asp Gly Gly Ile Leu Thr Arg				
385		390		395
Phe Gly Phe Ser Ile Pro Gln Leu Gly Phe Thr Leu Ser Gly Ala Thr				
		405		410
Pro Ala Asp Ala Tyr Pro Thr Val Asp Tyr Ala Phe Gln Tyr Asp Gly				
		420		425
Val Asn Asp Phe Pro Lys Tyr Pro Leu Asn Val Phe Ala Thr Ala Asn				
		435		440
Ala Ile Ala Gly Ile Leu Phe Leu His Ser Gly Leu Ile Ala Leu Pro				
		450		455
Pro Asp Leu Ala Ser Gly Val Val Gln Pro Val Ser Ser Pro Asp Val				
465		470		475
Leu Thr Thr Tyr Ile Leu Leu Pro Ser Gln Asp Leu Pro Leu Leu Val				
		485		490
Pro Leu Arg Ala Ile Pro Leu Leu Gly Asn Pro Leu Ala Asp Leu Ile				
		500		505
Gln Pro Asp Leu Arg Val Leu Val Glu Leu Gly Tyr Asp Arg Thr Ala				
		515		520
His Gln Asp Val Pro Ser Pro Phe Gly Leu Phe Pro Asp Val Asp Trp				
		530		535
Ala Glu Val Ala Ala Asp Leu Gln Gln Gly Ala Val Gln Gly Val Asn				
545		550		555
Asp Ala Leu Ser Gly Leu Gly Leu Pro Pro Pro Trp Gln Pro Ala Leu				
		565		570
Pro Arg Leu Phe				
		580		

<210> 158

<211> 1752

<212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 158

```

catatgaatt tcgccgtttt gccgccggag gtgaattcgg cgcgcatatt cgcgggtgcg 60
ggcctggggcc caatgctggc gccggcgctcg gcctgggacg gggtggccga ggagttgcat 120
gccgcggcgcg gctcgttcgc gtcggtgacc accgggttgg cgggcgacgc gtggcatggg 180
ccggcgctcgc tggcgatgac ccgcgcggcc agcccgtatg tggggtggtt gaacacggcg 240
gcggttcagg ccgcgcaggc gcccggccag gcgcggctag cggcgagcgc gttcgaggcg 300
acgctggcgg ccaccgtgtc tccagcgatg gtcgcggcca accggacacg gctggcgtcg 360
ctggtggcag ccaacttgct gggccagaac gcccggcgca tcgcggccgc ggaggctgaa 420
tacgagcaga tatgggcccc ggacgtggcc gcgatgttcg gctatcactc cgcgcgctcg 480
gcggtggcca cgcagctggc gcctattcaa gaggtttgc agcagcagct gcaaaacgtg 540
ctggcccagt tggctagcgg gaacctgggc agcggaatg tgggcgtcgg caacatcggc 600
aacgacaaca ttggcaacgc aaacatcggc ttcggaaatc gaggcgacgc caacatcggc 660
atcggaata tcggcgacag aaacotcggc attgggaaca ccggcaattg gaatatcggc 720
atcggtcatc ccggcaacgg acaaatcggc ttcggcaagc ctgccaaccc cgacgtcttg 780
gtggtgggca acggcgggcc gggagtaacc gcgttggtca tgggcggcac cgacagccta 840
ctgccgctgc ccaacatccc ctactcgag tacgctgcgc ggttcacac ccccgctgat 900
cccgatata ccgctacgtt cctggaaacg ccacgcagc ttttccatt caccgggctg 960
aatagcctga cctatgacgt ctccgtggcc cagggcgtaa cgaatctgca caccgcgac 1020
atggcgcaac tcgcggcggg aaacgaagtc gtcgtcttcg gcacctccca aagcgccacg 1080
atagccacct tcgaaatgcg ctatctgcaa tcctgccag cacacctgog tccgggtctc 1140
gacgaattgt cctttacgtt gaccggcaat cccaaccggc ccgacggtgg cattcttacg 1200
cgttttggtt tctccatacc gcagttgggt ttacattgt ccggcgcgac gcccgcgac 1260
gcctacccac ccgtcgatta cgcgttccag tacgacggcg tcaacgactt ccccaaatac 1320
ccgctgaatg tcttcgcgac cgccaacgcg atcgcgggca tccttttctt gactccggg 1380
ttgattcgt tgccgcccga tcttgccctg ggcgtggttc aaccggtgtc ctcaccggac 1440
gtcctgacca cctacatcct gctgcccagc caagatctgc cgctgctggt cccgctgctg 1500
gctatccccc tcgtgggaaa ccgcttgcc gacctcatcc agccggactt gcgggtgctc 1560
gtcagttgg gttatgaccg caccgcccac caggacgtgc ccagcccgtt cggactgttt 1620
ccggacgtcg attgggccga ggtggccgcg gacctgcagc aaggcgccgt gcaaggcgtc 1680
aacgacgccc tgtccggact ggggctgccg ccgcgctggc agccggcgct acccgactt 1740
ttctaaaagc tt

```

<210> 159

<211> 600

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 159

```

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

```

10

Gln Gln Gln Leu Gln Asn Val Leu Ala Gln Leu Ala Ser Gly Asn Leu
195 200 205
Gly Ser Gly Asn Val Gly Val Gly Asn Ile Gly Asn Asp Asn Ile Gly
210 215 220
Asn Ala Asn Ile Gly Phe Gly Asn Arg Gly Asp Ala Asn Ile Gly Ile
225 230 235 240
Gly Asn Ile Gly Asp Arg Asn Leu Gly Ile Gly Asn Thr Gly Asn Trp
245 250 255
Asn Ile Gly Ile Gly Ile Thr Gly Asn Gly Gln Ile Gly Phe Gly Lys
260 265 270
Pro Ala Asn Pro Asp Val Leu Val Val Gly Asn Gly Gly Pro Gly Val
275 280 285
Thr Ala Leu Val Met Gly Gly Thr Asp Ser Leu Leu Pro Leu Pro Asn
290 295 300
Ile Pro Leu Leu Glu Tyr Ala Ala Arg Phe Ile Thr Pro Val His Pro
305 310 315 320
Gly Tyr Thr Ala Thr Phe Leu Glu Thr Pro Ser Gln Phe Phe Pro Phe
325 330 335
Thr Gly Leu Asn Ser Leu Thr Tyr Asp Val Ser Val Ala Gln Gly Val
340 345 350
Thr Asn Leu His Thr Ala Ile Met Ala Gln Leu Ala Ala Gly Asn Glu
355 360 365
Val Val Val Phe Gly Thr Ser Gln Ser Ala Thr Ile Ala Thr Phe Glu
370 375 380
Met Arg Tyr Leu Gln Ser Leu Pro Ala His Leu Arg Pro Gly Leu Asp
385 390 395 400
Glu Leu Ser Phe Thr Leu Thr Gly Asn Pro Asn Arg Pro Asp Gly Gly
405 410 415
Ile Leu Thr Arg Phe Gly Phe Ser Ile Pro Gln Leu Gly Phe Thr Leu
420 425 430
Ser Gly Ala Thr Pro Ala Asp Ala Tyr Pro Thr Val Asp Tyr Ala Phe
435 440 445
Gln Tyr Asp Gly Val Asn Asp Phe Pro Lys Tyr Pro Leu Asn Val Phe
450 455 460
Ala Thr Ala Asn Ala Ile Ala Gly Ile Leu Phe Leu His Ser Gly Leu
465 470 475 480
Ile Ala Leu Pro Pro Asp Leu Ala Ser Gly Val Val Gln Pro Val Ser
485 490 495
Ser Pro Asp Val Leu Thr Thr Tyr Ile Leu Leu Pro Ser Gln Asp Leu
500 505 510
Pro Leu Leu Val Pro Leu Arg Ala Ile Pro Leu Leu Gly Asn Pro Leu
515 520 525
Ala Asp Leu Ile Gln Pro Asp Leu Arg Val Leu Val Glu Leu Gly Tyr
530 535 540
Asp Arg Thr Ala His Gln Asp Val Pro Ser Pro Phe Gly Leu Phe Pro
545 550 555 560
Asp Val Asp Trp Ala Glu Val Ala Ala Asp Leu Gln Gln Gly Ala Val
565 570 575
Gln Gly Val Asn Asp Ala Leu Ser Gly Leu Gly Leu Pro Pro Pro Trp
580 585 590
Gln Pro Ala Leu Pro Arg Leu Phe
595 600

<210> 160

<211> 297

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 160

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

10

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

<210> 161

<211> 903

<212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 161

catatgtcat	cgggcaattc	atctctggga	attatcgtcg	ggatcgacga	ttcacgggcc	60
gcacaggttg	cggtgcggtg	ggcagctcgg	gatcgcgagt	tgcgaaaaat	ccctctgacg	120
ctcgtgcatc	cgggtgcgcc	ggcagtagcc	acctggcttg	aggtgccact	gcgcgcgggc	180
ctgctgcgat	ggcagcagga	tcaaggcgcg	cacctgatcg	acgacgcact	caaggtggtt	240
gaacaggctt	cgctgcgcgc	tgggtccccc	acggtccaca	gtgaaatcgt	tccggcggca	300
gccgttccca	catttgttga	catgtccaaa	gacgcagtcg	tgatggctgt	gggttgtctc	360
ggaagtgggc	ggtggccggg	cgggtgtctc	ggttcggtca	gttcggcgct	gcttcgcgca	420
gcgcactgtc	cgggtcgtgat	catccacgac	gaagattcgg	tgatgcgcga	tccccagcaa	480
gcgcgggtgc	tagttggcgt	tgacggctcg	tggcgctccg	agctggcgac	cgcaatcgca	540
ttcgacgaag	cgtcgcggcg	aaacgtggac	ctggtggcgc	tgcacgatcg	gagcgacgtc	600
gatgtgtcgg	agtggcccg	aatcgattgg	cggccaactc	agtcgatggc	cgacaggtg	660
ctggccgagc	ggttgtcggg	tttgcaggag	cgttatccca	acgtagccat	aacccgctgt	720
gtggtgcgcg	atcagccgcg	cgcgcagctc	gtccaaocgt	ccgaggaagc	ccagctggtc	780
gtggtcgcca	gccggggccg	cggcggttac	gccggaatgc	tggtggggtc	ggtaggcgaa	840
accgttgctc	agctggcgcg	gacgccggtc	atcgtggcac	gcgagtcgct	gacttagaag	900
ctt						903

<210> 162

<211> 317

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 162

```

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

```

<210> 163

<211> 193

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 163

```

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

```

10

```

Thr Val Phe Ala Pro Thr Asn Ala Ala Phe Ser Lys Leu Pro Ala Ser
      100      105      110
Thr Ile Asp Glu Leu Lys Thr Asn Ser Ser Leu Leu Thr Ser Ile Leu
      115      120      125
Thr Tyr His Val Val Ala Gly Gln Thr Ser Pro Ala Asn Val Val Gly
      130      135      140
Thr Arg Gln Thr Leu Gln Gly Ala Ser Val Thr Val Thr Gly Gln Gly
      145      150      155      160
Asn Ser Leu Lys Val Gly Asn Ala Asp Val Val Cys Gly Gly Val Ser
      165      170      175
Thr Ala Asn Ala Thr Val Tyr Met Ile Asp Ser Val Leu Met Pro Pro
      180      185      190
Ala

```

<210> 164

<211> 503

5 <212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 164

```

catatgggag atctgggtgag cccggggtgc gcggaatacg cggcagccaa tcccaactggg 60
ccggcctcgg tgcaggggaat gtcgcaggac ccgggtcgcgg tggcggcctc gaacaatccg 120
gagttgacaa cgctgacggc tgcactgtcg ggccagctca atccgcaagt aaacctggtg 180
gacaccctca acagcgggtca gtacacgggtg ttgcaccga ccaacgcggc atttagcaag 240
ctgccggcat ccacgatcga cgagctcaag accaattcgt cactgctgac cagcatcctg 300
acctaccacg tagtggccgg ccaaaccagc ccggccaacg tcgtcggcac ccgtcagacc 360
ctccagggcg ccagcgtgac ggtgaccggg cagggttaaca gcctcaaggt cggtaacgcc 420
gacgtcgtct gtgggtgggt gtctaccgcc aacgcgacgg tgtacatgat tgacagcgtg 480
ctaattgcctc cggcgtaaaa gct 503

```

10

<210> 165

<211> 185

<212> PRT

15 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 165

```

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

```

20

<210> 166

<211> 359

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

25

<400> 166

```

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

```

<210> 167

<211> 1071

<212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 167

```

atgggcagca gccatcatca tcatcatcac agcagcggcc tgggtgccgc cggcagccat 60
atgcataagg cgtcaccaatc gatgatcacg cccaccaccc agatcgccgg cgccggggtg 120
ctgggaaacg acagaaagcc ggatgagtcg tgccgcgcgtg cggcggccgc ggccgatccg 180
gggccaccga cccgaccagc gcacaatgcg gcgggagtcg gcccgagat ggtgcagggtg 240
ccggcggagg cgcagcgcac cgtgggtgctc tcgggtgacc agctcgacgc gctgtgcgcg 300
ctgggcctgc aatcgcggtg cgtcgccgcc gcgttgccga acagctcctc aagtcaacct 360
tcctatctgg gcacgaccgt gcatgatctg cccggtgtcg gtactcgacg cgccccgac 420
ctgcgcgcca ttggggcggc tcaccgggat ctgacctctg gttcgagggtg tttgacgcgcg 480
cagttgtatc cgcagctggc ggcgatcgcc ccgacggtgt ttaccgcggc accgggcgcg 540
gactgggaaa ataacctgcg tgggtgtcggg gcggccacgg cccgtatcgc cgcggtggac 600
gcgctgatca ccgggttcgc cgaacacgcc acccaggtcg ggaccaagca tgacgcgacc 660
cacttccaag cgtcgatcgt gcagctgacc gccaacacca tgcgggtata cggcgccaac 720
aacttcccgg ccagcgtgct gagcgcggtc ggcgctcgacc gaccgcgcgc tcaacggttc 780
accgacaagg cctacatcga gatcggcacc acggccgccc acctggcgaa atcaccggac 840
ttctcggcgg ccgacgcgga tatcgtctac ctgtcgtgcg cgtcggaagc agcccgcgaa 900
cgcgcggccg tcatcctgga tagcgaccca tggcgcaagc tgtccgcca cctgacaac 960
cgggtcttgc tcgtcaacga ccaggtatgg cagaccggcg aggggtatgg cgtgccccgc 1020
ggcattgtcg atgatctgcg ctgggtcgac gcgccgatca actagaagct t 1071

```

<210> 168

<211> 354

<212> PRT

5 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 168

```

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

```

<210> 169

<211> 299

<212> PRT

15 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 169

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

<210> 170
 <211> 789
 5 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 170

catatggcta gcatgagtgc cctgccgacc ttgcgcgcacg tggatcatcgt ggtggaggag 60
 aaccgctcgc aggcgcgcat catcggtaac aagtcggctc ccttcatcaa ttcgctggcc 120
 10 gccaacggcg cgatgatggc ccaggcggtc gccgaaacac acccgagcga accgaactac 180
 ctggcactgt tcgctggcaa cacattcggg ttgacgaaga acacctgccc cgtcaacggc 240
 ggcgcgctgc ccaacctggg ttctgagttg ctcagcgccg gttacacatt catgggggttc 300
 gccgaagact tgcctgcggt cggctccacg gtgtgcagtg cgggcaaata cgcacgcaa 360
 cacgtgccgt gggccaactt cagtaacgtg ccgacgacac tgcggtgcc gttttcggca 420
 tttccgaagc cgcagaatta ccccgccctg ccgacggtgt cgtttgtcat ccctaacgcc 480
 gacaacgaca tgcacgacgg ctcgatcgcc caaggcgacg cctggctgaa ccgccacctg 540
 tcggcatatg ccaactgggc caagacaaac aacagcctgc tcgttgtgac ctgggacgaa 600
 gacgacggca gcagccgcaa tcagatcccg acggtgttct acggcgcgca cgtgcggccc 660
 ggaacttaca acgagacat cagccactac aacgtgctgt ccacattgga gcagatctac 720
 ggactgcca agacgggtta tgcgaccaat gctccgcaa taaccgatat ttggggcgac 780
 tagaagctt 789

<210> 171
 <211> 279
 15 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 171

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

<210> 172

<211> 94

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 172

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

<210> 173

<211> 294

15 <212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 173

20 catatgacca tcaactatca attcggggac gtccgacgtc acggcgccat gatccgcgct 60
 caggccgggt cgctggaggc cgagcatcag gccatcattt ctgatgtgtt gaccgcgagt 120
 gacttttggg gcggcgcggg ttccggcgcc tgccaggggt tcattaccca gctgggcccgt 180
 aacttccagg tgatctacga gcaggccaac gccacgggc agaaggtgca ggctgccggc 240
 aacaacatgg cacaaaccga cagcgccgtc ggctccagct gggcctaaaa gctt 294

<210> 174

<211> 114
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

5 <400> 174

```

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

```

<210> 175
 <211> 284
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

10

<400> 175

15

```

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

```

<210> 176
 <211> 858
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

20

<400> 176

```

atgggcagca gccatcatca tcatcatcac agcagcggcc tgggtgccgcg cggcagccat 60
atgagtcctt gtgcatattt tcttgtctac gaatcaaccg aaacgaccga gcggcccag 120
caccatgaat tcaagcaggc ggcgggtgtg accgacctgc ccggcgagct gatgtccgcg 180
ctatcgcagg ggttgtccca gttcgggatc aacataccgc cggtgcccag cctgaccggg 240
agcggcgatg ccagcacggg tctaaccggc cctggcctga ctagtccggg attgaccagc 300
ccgggattga ccagcccggg cctcaccgac cctgccctta ccagtccggg cctgacgcc 360
accctgcccg gatcactcgc cgcgcccggc accaccctgg cgccaacgcc cggcgtgggg 420
gccaatccgg cgctcaccaa ccccgcgctg accagcccga ccggggcgac gccgggattg 480
accagcccga cgggtttgga tcccgcgctg ggcgggcgca acgaaatccc gattacgacg 540
ccggtcggat tggatcccgg ggctgacggc acctatccga tcctcgggtg tccaacactg 600
gggaccatac cgagcagccc cgccaccacc tccaccggcg gcggcggtct cgtcaacgac 660
gtgatgcagg tggccaacga gttgggcgcc agtcaggcta tcgacctgct aaaaggtgtg 720
ctaatgccgt cgatcatgca ggcggtccag aatggcgcg cggccgcgcc ggcagccagc 780
ccgcccgtcc cgcccatccc cgcggcgcg gcggtgccac cgacggaccc aatcacctgt 840
ccggtcgctt aaaagctt                                     858

```

5 <210> 177
 <211> 283
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 177

```

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

```

15 <210> 178
 <211> 460
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 178

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	Ala	Ala	Lys	Asn	Ala	Ala	Gln	Gln
		35					40					45			
Leu	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	Ala
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	Phe	Ala	Asp	Gly	Trp	Asn	Thr	Phe	Asn
145					150					155					160
Leu	Thr	Leu	Gln	Gly	Asp	Val	Lys	Arg	Phe	Arg	Gly	Phe	Asp	Asn	Trp
				165					170					175	
Glu	Gly	Asp	Ala	Ala	Thr	Ala	Cys	Glu	Ala	Ser	Leu	Asp	Gln	Gln	Arg
		180						185					190		
Gln	Trp	Ile	Leu	His	Met	Ala	Lys	Leu	Ser	Ala	Ala	Met	Ala	Lys	Gln
	195						200					205			
Ala	Gln	Tyr	Val	Ala	Gln	Leu	His	Val	Trp	Ala	Arg	Arg	Glu	His	Pro
	210					215					220				
Thr	Tyr	Glu	Asp	Ile	Val	Gly	Leu	Glu	Arg	Leu	Tyr	Ala	Glu	Asn	Pro
225				230						235					240
Ser	Ala	Arg	Asp	Gln	Ile	Leu	Pro	Val	Tyr	Ala	Glu	Tyr	Gln	Gln	Arg
			245						250					255	
Ser	Glu	Lys	Val	Leu	Thr	Glu	Tyr	Asn	Asn	Lys	Ala	Ala	Leu	Glu	Pro
		260						265					270		
Val	Asn	Pro	Pro	Lys	Pro	Pro	Pro	Ala	Ile	Lys	Ile	Asp	Pro	Pro	Pro
	275						280					285			
Pro	Pro	Gln	Glu	Gln	Gly	Leu	Ile	Pro	Gly	Phe	Leu	Met	Pro	Pro	Ser
	290					295					300				
Asp	Gly	Ser	Gly	Val	Thr	Pro	Gly	Thr	Gly	Met	Pro	Ala	Ala	Pro	Met
305				310						315					320
Val	Pro	Pro	Thr	Gly	Ser	Pro	Gly	Gly	Gly	Leu	Pro	Ala	Asp	Thr	Ala
			325						330					335	
Ala	Gln	Leu	Thr	Ser	Ala	Gly	Arg	Glu	Ala	Ala	Ala	Leu	Ser	Gly	Asp
		340						345					350		
Val	Ala	Val	Lys	Ala	Ala	Ser	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Val
	355						360					365			
Pro	Ser	Ala	Pro	Leu	Gly	Ser	Ala	Ile	Gly	Gly	Ala	Glu	Ser	Val	Arg
	370					375					380				
Pro	Ala	Gly	Ala	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Leu	Gly	Gln	Gly	Arg	Ala	Gly
385				390						395					400
Gly	Gly	Ala	Ala	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Met	Gly	Met	Pro	Met	Gly	Ala
				405					410					415	
Ala	His	Gln	Gly	Gln	Gly	Gly	Ala	Lys	Ser	Lys	Gly	Ser	Gln	Gln	Glu
			420					425					430		
Asp	Glu	Ala	Leu	Tyr	Thr	Glu	Asp	Arg	Ala	Trp	Thr	Glu	Ala	Val	Ile
	435						440					445			
Gly	Asn	Arg	Arg	Arg	Gln	Asp	Ser	Lys	Glu	Ser	Lys				
	450					455					460				

<210> 179

5 <211> 1449

<212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 179

10

```

atgggcagca gccatcatca tcatcatcac agcagcggcc tggcgccgcg cggcagccat 60
atgacgcagt cgcagaccgt gacgggtgat cagcaagaga ttttgaacag ggccaacgag 120
gtggaggccc cgatggcgga cccaccgact gatgtcccca tcacaccgtg cgaactcacg 180
gcggtctaaa acgcccgcga acagctggtg ttgtccgcgc acaacatgcg ggaataacctg 240
gcggccgggtg ccaaagagcg gcagcgtctg gcgacctcgc tgcgcaacgc ggccaaggcg 300
tatggcgagg ttgatgagga ggctgcgacc gcgctggaca acgacggcga aggaactgtg 360
caggcagaat cggccggggc cgtcggaggg gacagttcgg ccgaactaac cgatacgccg 420
agggtggcca cggccgggtga acccaacttc atggatctca aagaagcggc aaggaagctc 480
gaaacgggcg accaaggcgc atcgctcgcg cactttgcgg atgggtggaa cactttcaac 540
ctgacgctgc aaggcgacgt caagcgggtc cgggggtttg acaactggga aggcgatgcg 600
gctaccgctt gcgaggcttc gctcgatcaa caacggcaat ggatactcca catggccaaa 660
ttgagcgctg cgatggccaa gcaggctcaa tatgtcgcgc agctgcacgt gtgggctagg 720
cgggaacatc cgacttatga agacatagtc gggctcgaac ggctttacgc ggaaaaccct 780
tcggcccgcg accaaattct cccggtgtac gcggagtatc agcagaggtc ggagaagggtg 840
ctgaccgaat acaacaacaa ggcagccctg gaaccggtaa acccgccgaa gcctccccc 900
gccatcaaga tcgaccgcgc cccgcctccg caagagcagg gattgatccc tggcttcctg 960
atgccgccgt ctgacggctc cgggtgtgact cccggtaccg ggatgccagc cgcaccgatg 1020
gttccgccta ccggatcgcc ggggtggggc ctcccggctg acacggcggc acagctgacg 1080
tcggctgggc gggaaagcgc agcgtgtcgc ggcgacgtgg cggcacaagc ggcatcgctc 1140
ggtggcggtg gaggcggcgg ggtgccgtcg gcgccgttgg gatccgcgat cggggggcgc 1200
gaatcgggtg ggcgcgctg cgctgggtgac attgccggct taggccaggg aagggccggc 1260
ggcggcgccg cgctgggcgg cgggtggcatg ggaatgccga tgggtgccgc gcatcaggga 1320
caagggggcg ccaagtccaa gggttctcag caggaagacg aggcgctcta caccgaggat 1380
cgggcatgga ccgaggccgt cattggtaac cgtcggcgcc aggacagtaa ggagtcgaag 1440
tgaaagctt

```

<210> 180

5 <211> 480

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 180

10

Met	Gly	Ser	Ser	His	His	His	His	His	His	Ser	Ser	Gly	Leu	Val	Pro
1				5					10					15	
Arg	Gly	Ser	His	Met	Thr	Gln	Ser	Gln	Thr	Val	Thr	Val	Asp	Gln	Gln
			20					25					30		
Glu	Ile	Leu	Asn	Arg	Ala	Asn	Glu	Val	Glu	Ala	Pro	Met	Ala	Asp	Pro
	35						40					45			
Pro	Thr	Asp	Val	Pro	Ile	Thr	Pro	Cys	Glu	Leu	Thr	Ala	Ala	Lys	Asn
	50					55					60				
Ala	Ala	Gln	Gln	Leu	Val	Leu	Ser	Ala	Asp	Asn	Met	Arg	Glu	Tyr	Leu
65					70					75					80
Ala	Ala	Gly	Ala	Lys	Glu	Arg	Gln	Arg	Leu	Ala	Thr	Ser	Leu	Arg	Asn
				85					90					95	
Ala	Ala	Lys	Ala	Tyr	Gly	Glu	Val	Asp	Glu	Glu	Ala	Ala	Thr	Ala	Leu
			100					105						110	
Asp	Asn	Asp	Gly	Glu	Gly	Thr	Val	Gln	Ala	Glu	Ser	Ala	Gly	Ala	Val
	115					120						125			
Gly	Gly	Asp	Ser	Ser	Ala	Glu	Leu	Thr	Asp	Thr	Pro	Arg	Val	Ala	Thr
	130					135					140				
Ala	Gly	Glu	Pro	Asn	Phe	Met	Asp	Leu	Lys	Glu	Ala	Ala	Arg	Lys	Leu
145					150					155					160
Glu	Thr	Gly	Asp	Gln	Gly	Ala	Ser	Leu	Ala	His	Phe	Ala	Asp	Gly	Trp
				165					170					175	
Asn	Thr	Phe	Asn	Leu	Thr	Leu	Gln	Gly	Asp	Val	Lys	Arg	Phe	Arg	Gly
			180					185					190		
Phe	Asp	Asn	Trp	Glu	Gly	Asp	Ala	Ala	Thr	Ala	Cys	Glu	Ala	Ser	Leu
		195					200					205			
Asp	Gln	Gln	Arg	Gln	Trp	Ile	Leu	His	Met	Ala	Lys	Leu	Ser	Ala	Ala
	210				215						220				
Met	Ala	Lys	Gln	Ala	Gln	Tyr	Val	Ala	Gln	Leu	His	Val	Trp	Ala	Arg
225					230					235					240
Arg	Glu	His	Pro	Thr	Tyr	Glu	Asp	Ile	Val	Gly	Leu	Glu	Arg	Leu	Tyr
				245					250					255	
Ala	Glu	Asn	Pro	Ser	Ala	Arg	Asp	Gln	Ile	Leu	Pro	Val	Tyr	Ala	Glu
			260					265					270		
Tyr	Gln	Gln	Arg	Ser	Glu	Lys	Val	Leu	Thr	Glu	Tyr	Asn	Asn	Lys	Ala
	275					280						285			
Ala	Leu	Glu	Pro	Val	Asn	Pro	Pro	Lys	Pro	Pro	Pro	Ala	Ile	Lys	Ile
	290					295					300				
Asp	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	Gln	Glu	Gln	Gly	Leu	Ile	Pro	Gly	Phe	Leu
305					310					315					320
Met	Pro	Pro	Ser	Asp	Gly	Ser	Gly	Val	Thr	Pro	Gly	Thr	Gly	Met	Pro
				325					330					335	
Ala	Ala	Pro	Met	Val	Pro	Pro	Thr	Gly	Ser	Pro	Gly	Gly	Gly	Leu	Pro
			340					345					350		
Ala	Asp	Thr	Ala	Ala	Gln	Leu	Thr	Ser	Ala	Gly	Arg	Glu	Ala	Ala	Ala
			355				360					365			
Leu	Ser	Gly	Asp	Val	Ala	Val	Lys	Ala	Ala	Ser	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly
	370					375					380				
Gly	Gly	Gly	Val	Pro	Ser	Ala	Pro	Leu	Gly	Ser	Ala	Ile	Gly	Gly	Ala
385					390					395					400
Glu	Ser	Val	Arg	Pro	Ala	Gly	Ala	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Leu	Gly	Gln
				405					410					415	
Gly	Arg	Ala	Gly	Gly	Gly	Ala	Ala	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Met	Gly	Met
			420					425					430		
Pro	Met	Gly	Ala	Ala	His	Gln	Gly	Gln	Gly	Gly	Ala	Lys	Ser	Lys	Gly
			435				440					445			
Ser	Gln	Gln	Glu	Asp	Glu	Ala	Leu	Tyr	Thr	Glu	Asp	Arg	Ala	Trp	Thr
	450					455					460				
Glu	Ala	Val	Ile	Gly	Asn	Arg	Arg	Arg	Gln	Asp	Ser	Lys	Glu	Ser	Lys
465					470					475					480

<210> 181

5 <211> 148

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 181

10

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

<210> 182
 <211> 372
 5 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 182

catatggccg actccacgga agactttcca atacctcgcc ggatgatcgc aaccacctgc 60
 gacgccgaac aatatctggc ggcggtgcgg gataccagtc cgggtgacta ccagcggtag 120
 atgatcgact tcaacaacca tgcaaacctt cagcaagcga cgatcaacaa ggcgcaactgg 180
 ttcttctcgc tgtcacccgc ggagcgccga gactactccg aacactttta caatggcgat 240
 ccgctgacgt ttgcctgggt caatcacatg aaaatcttct tcaacaacaa gggcgctcgtc 300
 gctaaaggga ccgaggtgtg caatggatag ccagccggcg acatgtcggg gtggaactgg 360
 10 gcctaaaagc tt 372

<210> 183
 <211> 140
 <212> PRT
 15 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 183

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

<210> 184
 <211> 261
 <212> PRT
 25 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 184

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

<210> 185
<211> 853
5 <212> ADN
<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 185

atgggcagca gccatcatca tcatcatcac agcagcggcc tggcgccg cggcagccat 60
atgcccaaga gaagcgaata caggcaaggc acgccgaact gggcgacct tcagaccacc 120
gatcagtcgg ccgcaaaaaa gttctacaca tcgttggtcg gctgggggta cgacgacaac 180
ccgggtccccg gaggcggtgg ggtctattcc atggccacgc tgaacggcga agccgtggcc 240
gccatcgcac cgatgcccc gggtgcaccg gaggggatgc cgccgatctg gaacacctat 300
atcgcggtgg acgacgtcga tgcggtggtg gacaagggtg tgcccggggg cgggcaggtg 360
atgatgccgg ccttcgacat cggcgatgcc ggccggatgt cgttcatcac cgatccgacc 420
ggcgctgccg tgggcctatg gcaggccaat cggcacatcg gacgcagcgtt ggtcaacgag 480
acgggcacgc tcatctggaa cgaactgtc acggacaagc cggatttggc gctagcgttc 540
tacgaggtcg tggttggcct caccactcg agcatggaga tagctgcggg ccagaactat 600
cgggtgctca aggcggcgga cgcggaagtc ggcggtgta tggaaaccgcc gatgcccgcc 660
gtgccgaatc attggcacgt ctactttgcg gtggatgacg ccgacgccac ggccggccaa 720
gccgcgcgag cgggcggcca ggtcattgcg gaaccggctg acattccgtc ggtggggccg 780
ttcgccgtgt tgtccgatcc gcaggcgcg atcttcagt tgttgaagcc cgcaccgcag 840
10 caataggaag ctt 853

<210> 186
<211> 281
<212> PRT
15 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 186

```

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

```

<210> 187

<211> 205

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 187

```

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

```

10

<210> 188

<211> 684
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

5 <400> 188

```

atgggcagca gccatcatca tcatcatcac agcagcggcc tgggtgccgc cggcagccat 60
atgaccggcc ccaccaccga cgccgatgcc gctgtcccac gtcgggtctt gatcgcgga 120
gatgaagcgc tcatccgcat ggacctggcc gagatgttgc gagaggagg ataatgaaatt 180
gtcggcgagg cggcgacgg ccaggaagcc gtcgagctgg ccgagctgca caagcccgac 240
ctggtgatca tggacgtgaa gatgccgcgc cgggacggga tcgacgccgc atccgaaatc 300
gccagcaaac gtattgcccc gatcgtggtg ctgaccgctg tcagccagcg tgatctggtc 360
gaacgtgcgc gtgatgccgg ggcgatggca tacctggtaa agcctttcag catcagcgac 420
ctgattccag cgattgaatt ggcggtcagc cggttcaggg agatcaccgc gttggaaggc 480
gaggtggcga cgctatctga acggttgga acccgcaagc tgggtggaac agcaaaaggc 540
ctgctgcaga ccaaacatgg gatgaccgag ccggacgctt tcaagtggat tcaacgtgcc 600
gccatggatc ggcgcaccac catgaagcgg gtggccgaag tcgtgctgga aaccctcgga 660
acacccaaag acacctgaaa gctt                                     684
    
```

<210> 189
 <211> 225
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

15 <400> 189

```

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

<210> 190
 <211> 181
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

25 <400> 190

```

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

```

<210> 191
 <211> 613
 5 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 191

```

atgggcagca gccatcatca tcatcatcac agcagcggcc tggcgccgcg cggcagccat 60
atgagagttt tgttgctggg accgcccggg gcgggcaagg ggacgcaggc ggtgaagctg 120
gccgagaagc tcgggatccc gcagatctcc accggcgaac tcttccggcg caacatcgaa 180
gagggcacca agctcggcgt ggaagccaaa cgctacttgg atgccggtga cttggtgccg 240
tccgacttga ccaatgaact cgtcgacgac cggctgaaca atccggacgc ggccaacgga 300
ttcatcttgg atggctatcc acgctcggtc gagcaggcca aggcgcttca cgagatgctc 360
gaacgccggg ggaccgacat cgacgcggtg ctggagtttc gtgtgtccga ggaggtgttg 420
ttggagcgac tcaagggggc tgcccgcgcc gacgacaccg acgacgtcat cctcaaccgg 480
atgaaggtct accgcgacga gaccgcgccg ctgctggagt actaccgca ccaattgaag 540
accgtcgacg ccgtcggcac catggacgag gtgttcgccc gtgcgttgcg ggctctggga 600
aagttagaag ctt                                     613

```

<210> 192
 <211> 201
 <212> PRT
 15 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 192

```

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

```

<210> 193

<211> 75

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 193

```

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

```

10

<210> 194

<211> 258

<212> ADN

15 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 194

```

catatgcac accatcacca tcacgtggtg gaccgcgac ccaataccat caagcaggag 60
atcgacaaaa cccgcgacca actggcgggcg accatcgatt ccctcgccga gcgcgccaac 120
ccccgcggcc tcgcccgaaga cgcaaaaact cgggtgatcg ccttcctcag gaagcccatc 180
gtgaccgtgt cactgggtcg gatcggtct gtggctcgtc tcgtggtcat ccacaagatc 240
aggaatcgct gagaattc
258

```

20

<210> 195

<211> 82

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

25

<400> 195

```

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

```

<210> 196

<211> 563

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 196

```

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

```

10

Phe Ser Ala Thr Met Pro Pro Ala Ile Arg Lys Leu Ser Ala Lys Tyr
195 200 205
Leu His Asp Pro Phe Glu Val Thr Cys Lys Ala Lys Thr Ala Val Ala
210 215 220
Glu Asn Ile Ser Gln Ser Tyr Ile Gln Val Ala Arg Lys Met Asp Ala
225 230 235 240
Leu Thr Arg Val Leu Glu Val Glu Pro Phe Glu Ala Met Ile Val Phe
245 250 255
Val Arg Thr Lys Gln Ala Thr Glu Glu Ile Ala Glu Lys Leu Arg Ala
260 265 270
Arg Gly Phe Ser Ala Ala Ala Ile Ser Gly Asp Val Pro Gln Ala Gln
275 280 285
Arg Glu Arg Thr Ile Thr Ala Leu Arg Asp Gly Asp Ile Asp Ile Leu
290 295 300
Val Ala Thr Asp Val Ala Ala Arg Gly Leu Asp Val Glu Arg Ile Ser
305 310 315 320
His Val Leu Asn Tyr Asp Ile Pro His Asp Thr Glu Ser Tyr Val His
325 330 335
Arg Ile Gly Arg Thr Gly Arg Ala Gly Arg Ser Gly Ala Ala Leu Ile
340 345 350
Phe Val Ser Pro Arg Glu Leu His Leu Leu Lys Ala Ile Glu Lys Ala
355 360 365
Thr Arg Gln Thr Leu Thr Glu Ala Gln Leu Pro Thr Val Glu Asp Val
370 375 380
Asn Thr Gln Arg Val Ala Lys Phe Ala Asp Ser Ile Thr Asn Ala Leu
385 390 395 400
Gly Gly Pro Gly Ile Glu Leu Phe Arg Arg Leu Val Glu Glu Tyr Glu
405 410 415
Arg Glu His Asp Val Pro Met Ala Asp Ile Ala Ala Ala Leu Ala Val
420 425 430
Gln Cys Arg Gly Gly Glu Ala Phe Leu Met Ala Pro Asp Pro Pro Leu
435 440 445
Ser Arg Arg Asn Arg Asp Gln Arg Arg Asp Arg Pro Gln Arg Pro Lys
450 455 460
Arg Arg Pro Asp Leu Thr Tyr Arg Val Ala Val Gly Lys Arg His
465 470 475 480
Lys Ile Gly Pro Gly Ala Ile Val Gly Ala Ile Ala Asn Glu Gly Gly
485 490 495
Leu His Arg Ser Asp Phe Gly Gln Ile Arg Ile Gly Pro Asp Phe Ser
500 505 510
Leu Val Glu Leu Pro Ala Lys Leu Pro Arg Ala Thr Leu Lys Lys Leu
515 520 525
Ala Gln Thr Arg Ile Ser Gly Val Leu Ile Asp Leu Arg Pro Tyr Arg
530 535 540
Pro Pro Asp Ala Ala Arg Arg His Asn Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
545 550 555 560
His Val Gly

<210> 197

<211> 1758

<212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 197

atgggcagca gccatcatca tcatcatcac agcagcggcc tgggtgccgcg cggcagccat 60
atggccttcc cggaatattc gcctgcggcg tccgctgcga cgtttgctga cctgcagatt 120
catccccgcg tcttgccggc gatcggcgac gtcggttacg agtcaccgac ggctatccag 180
gcggctacga tcccggcggt gatggcaggc tccgacgtgg tggggctggc gcagaccggc 240
accggaaga cggcggcatt tgcgattccg atgctgtcca agatcgacat caccagcaag 300
gtgccccagg cgctggtgct ggtgcccacc cgggagctgg ctctgcaggt ggccgagggc 360
ttcggccgct acggtgccta tctgtcgcaa ctcaacgtgc tgccgatcta cggcggatcg 420

```

tcgtatgccg tgcaactggc cggattgaga cgcggcgcgc aggtggtggt tggcaccccc 480
ggctcgtatga tagaccatct cgaacggggc accctggacc tgtcgcgggt ggactttcta 540
gtgctcgatg aggcgatga gatgctgacc atgggtttcg cgcacgacgt tgagcgcat 600
ctgtccgaga cccccgaata caagcaggtc gccctgtttt ccgcgaccat gccgcccggc 660
atccgcaaac tcagcgccaa gtatctgcac gatccgttcg aagtcacttg taaggcgaaa 720
accgctgtgg ccgagaatat ttcgcagagc tacattcagg tagcacggaa gatggacgcg 780
ctcaccagag tgctcgaagt cgagccgttc gaggcgatga tcgtctttgt ccgcaccaag 840
caggcgaccg aggagattgc cgaaaagctg cgtgcccagag gggtttccgc ggctgccatc 900
agcggtgacg tcccgcaggc gcagcgggag cggaccatca cggcgtgcg ggacggcgac 960
atcgatatcc tggtcgccac cgatgtggcg gcgcgcggac tcgacgtgga gcggatatca 1020
cacgtgctta actacgacat cccgcacgac accgagtcct acgtacaccg gatcggggcg 1080
accggcaggc ccgggcgttc gggagcgcgc ctgatattcg tctcgcaccg ggagcttcac 1140
ctgctcaagg cgatcgaaaa ggctacgcgc caaacgctta ccgaggcgca attgcccacc 1200
gtcgaggatg tcaacaccca gcgggtgacc aagttcgccg attccatcac caatgcgctg 1260
ggcggtcggg gaatcgagct gttccgcgca ctggtcgagg agtatgaacg cgagcatgat 1320
gtcccgatgg ctgacatcgc cgcggcactg gccgtgcagt gccgcggcgg tgaggcattc 1380
ctgatggcac ccgaccgcgc gctttcgcg cgcaaccgcg accagcgtcg ggaccgtccg 1440
caaaggccca agcgtagacc gaacttgacc acctaccgcg tcgccgtcgg caagcggcac 1500
aagatcggtc caggcgccat cgtcggcgcc atcgccaatg aggggtgggt gcaccgcagc 1560
gacttcggtc agatccgtat cgggccagac ttctcgctag tagaattgcc ggcgaagctg 1620
ccccgcgca cgctcaaaaa gcttgacag acccgatatc cgggtgtgct gatcgacctt 1680
cggccatacc ggccgcccga cgcggcgcgc cggcataatg gcggcaaac acggcggaaa 1740
cacgtcggat gagaattc

```

<210> 198

<211> 583

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 198

```

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

```

10

```

      260      265      270
Met Ile Val Phe Val Arg Thr Lys Gln Ala Thr Glu Glu Ile Ala Glu
      275      280      285
Lys Leu Arg Ala Arg Gly Phe Ser Ala Ala Ala Ile Ser Gly Asp Val
      290      295      300
Pro Gln Ala Gln Arg Glu Arg Thr Ile Thr Ala Leu Arg Asp Gly Asp
305      310      315      320
Ile Asp Ile Leu Val Ala Thr Asp Val Ala Ala Arg Gly Leu Asp Val
      325      330      335
Glu Arg Ile Ser His Val Leu Asn Tyr Asp Ile Pro His Asp Thr Glu
      340      345      350
Ser Tyr Val His Arg Ile Gly Arg Thr Gly Arg Ala Gly Arg Ser Gly
      355      360      365
Ala Ala Leu Ile Phe Val Ser Pro Arg Glu Leu His Leu Leu Lys Ala
      370      375      380
Ile Glu Lys Ala Thr Arg Gln Thr Leu Thr Glu Ala Gln Leu Pro Thr
385      390      395      400
Val Glu Asp Val Asn Thr Gln Arg Val Ala Lys Phe Ala Asp Ser Ile
      405      410      415
Thr Asn Ala Leu Gly Gly Pro Gly Ile Glu Leu Phe Arg Arg Leu Val
      420      425      430
Glu Glu Tyr Glu Arg Glu His Asp Val Pro Met Ala Asp Ile Ala Ala
      435      440      445
Ala Leu Ala Val Gln Cys Arg Gly Gly Glu Ala Phe Leu Met Ala Pro
      450      455      460
Asp Pro Pro Leu Ser Arg Arg Asn Arg Asp Gln Arg Arg Asp Arg Pro
465      470      475      480
Gln Arg Pro Lys Arg Arg Pro Asp Leu Thr Thr Tyr Arg Val Ala Val
      485      490      495
Gly Lys Arg His Lys Ile Gly Pro Gly Ala Ile Val Gly Ala Ile Ala
      500      505      510
Asn Glu Gly Gly Leu His Arg Ser Asp Phe Gly Gln Ile Arg Ile Gly
      515      520      525
Pro Asp Phe Ser Leu Val Glu Leu Pro Ala Lys Leu Pro Arg Ala Thr
      530      535      540
Leu Lys Lys Leu Ala Gln Thr Arg Ile Ser Gly Val Leu Ile Asp Leu
545      550      555      560
Arg Pro Tyr Arg Pro Pro Asp Ala Ala Arg Arg His Asn Gly Gly Lys
      565      570      575
Pro Arg Arg Lys His Val Gly
      580

```

<210> 199

<211> 228

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 199

```

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

```

10

```

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

```

<210> 200

<211> 687

5 <212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 200

```

atgggcagca gccatcatca tcatcatcac agcagcggcc tggcgccgcg cggcagccat 60
atggcgccca agacctactg cgaggagttg aaaggcaccg ataccggcca ggcgtgccag 120
attcaaatgt cgcaccgggc ctacaacatc aacatcagcc tgcccagtta ctaccccgac 180
cagaagtgcg tggaaaatta catcgcccag acgcgcgcaca agttcctcag cgcggccaca 240
tcgtccactc caccggaagc cccctacgaa ttgaatatca cctcggccac ataccagtcc 300
gcgataccgc cgcgtggtac gcaggccgtg gtgctcaagg tctaccagaa cgcggcgggc 360
acgcacccaa cgaccacgta caaggccttc gattgggacc aggcctatcg caagccaatc 420
acctatgaca cgctgtggca ggctgacacc gatccgctgc cagtcgtctt cccattgtg 480
caagggtgaa tgagcaagca gaccggacaa caggtatcga tagcgccgaa tgccggcttg 540
gaccgggtga attatcagaa cttcgcagtc acgaacgacg gggtgatttt cttcttcaac 600
ccgggggagt tgctgcccga agcagccggc ccaaccagc tattggtccc acgttccgcg 660
atcgactcga tgctggccta gaagctt
10

```

<210> 201

<211> 226

<212> PRT

15 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 201

```

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

```

20

Gln Gly Glu Leu Ser Lys Gln Thr Gly Gln Gln Val Ser Ile Ala Pro
 165 170 175
 Asn Ala Gly Leu Asp Pro Val Asn Tyr Gln Asn Phe Ala Val Thr Asn
 180 185 190
 Asp Gly Val Ile Phe Phe Phe Asn Pro Gly Glu Leu Leu Pro Glu Ala
 195 200 205
 Ala Gly Pro Thr Gln Val Leu Val Pro Arg Ser Ala Ile Asp Ser Met
 210 215 220
 Leu Ala
 225

<210> 202

<211> 162

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 202

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

<210> 203

<211> 519

<212> ADN

15 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 203

catatgcatc accatcacca tcacatgcaa ttogacgtga ccatcgaaat tcccaagggc 60
 cagcgcaaca aatacagagg cgaccatgag acggggcggg ttcgtctgga ccggtacctg 120
 tacaccccgga tggcctaccc gaccgactac ggcttcatcg aggacaccct aggtgacgat 180
 ggcgaccgcg tggacgcgct ggtgctgcta ccgcagccgg tcttccccgg ggtgctggtg 240
 gcggcgcggc cgggtggggat gttccggatg gtcgacgagc acggcggcga cgacaaagtg 300
 ctgtgcgtcc cagccggtga ccccggtgg gaccacgtcc aagacatcgg ggacgttccg 360
 gctttcgagc tggatgcat caagcatttc tttgtgcact acaaggacct ggaaccaggt 420
 aagttcgtca aggcggccga ctgggtcgac cgcgcgaag ccgaggcaga ggtgcagcgt 480
 tcagtggagc gcttcaaggc cggtacacac tgagaattc 519

<210> 204

<211> 169

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 204

```

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

```

<210> 205
 <211> 176
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 205

```

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

```

<210> 206
 <211> 474
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 206

```

catatgcatac accatcacca tcacacttcc ggcgatatgt cgagcatgac aagaatcgcc 60
aagccgctca tcaagtccgc catggccgca ggactcgtca cggcatccat gtcgctctcc 120
accgcccgttg cccacgccgg tcccagcccc aactgggacg ccgtcgcgca gtgcgaatcc 180
ggggggcaact gggcggccaa caccggaaac ggcaaatacg gcggactgca gttcaagccg 240
gccacctggg ccgcattcgg cggtgtcggc aaccagcag ctgcctctcg ggaacaacaa 300
atcgcagttg ccaatcgggt tctcgccgaa cagggtattg acgcgtggcc gacgtgcggc 360
gccgcctctg gccttcgat cgcaactgtg tcgaaaccgg cgcaggcat caagcaaatc 420
atcaacgaga tcatttgggc aggcattcag gcaagtattc cgcgctgaga attc 474

```

<210> 207

<211> 154
<212> PRT
<213> Mycobacterium tuberculosis

5 <400> 207

```

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

```

<210> 208
<211> 99
<212> PRT
<213> Mycobacterium tuberculosis

10

<400> 208

15

```

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

```

<210> 209
<211> 366
<212> ADN
<213> Mycobacterium tuberculosis

20

<400> 209

```

atgggcagca gccatcatca tcacatcac agcagcggcc tggcgccgcg cggcagccat 60
atggaaaaaa tgccacatga tccgatcgct gccgacattg gcacgcaagt gacgacaaac 120
gctctgcacg gcgtgacggc cggtcgacg gcgtgacgt cggtgacgg gctgggtccc 180
gctgggggccg atgaggtctc cgcccaagcg gcgacggcgt tcacatcgga gggcatccaa 240
ttgctggctt ccaatgcacg ggcccaagac cagctccacc gtgcgggcga agcgggtccag 300
gacgtcgccc gcacattatc gcaaatcgac gacggcgccg ccggcgctctt cgccgaatag 360
aagctt

```

25

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

30

<400> 210

```

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

```

<210> 211

<211> 367

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 211

```

Met Leu Trp His Ala Met Pro Pro Glu Leu 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
10 Gly Ser Ser Thr Pro Val Gly Gln Leu Pro Pro Ala Ala Thr Gln Thr
195     200     205
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 Arg Ala Glu Ser Leu Pro Gly Ala Gly Gly Ser
275     280     285
Leu Thr Arg Thr Pro Leu Met Ser Gln Leu Ile Glu Lys Pro Val Ala
290     295     300
Pro Ser Val Met Pro Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ser Ala Thr Gly Gly
305     310     315     320
Ala Ala Pro Val Gly Ala Gly Ala Met Gly Gln Gly Ala Gln Ser Gly
325     330     335
Gly Ser Thr Arg Pro Gly Leu Val Ala Pro Ala Pro Leu Ala Gln Glu
340     345     350
Arg Glu Glu Asp Asp Glu Asp Asp Trp Asp Glu Glu Asp Asp Trp
355     360     365

```

<210> 212

<211> 1173
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

5 <400> 212

```

atgggcagca gccatcatca tcatcatcac agcagcgccc tgggtgcgcg cggcagccat 60
atgctgtggc acgcaatgcc accggagcta aataccgcac ggctgatggc cggcgcgggg 120
ccggctccaa tgcttgccgc gcccgcggga tggcagacgc ttccggcggc tctggacgct 180
caggccgtcg agttgaccgc gcgcctgaac tctctgggag aagcctggac tggaggtggc 240
agcgacaagg cgcttgccgc tgcaacgccg atggtggtct ggctacaaac cgcgtcaaca 300
caggccaaga cccgtgcatg gcagggcagc gcgcaagccg cggcatacac ccaggccatg 360
gccacgacgc cgtcgctgcc ggagatcgcc gccaacaca tcaccaggc cgtccttacg 420
gccaccaact tcttcggtat caacacgatc ccgatcgctg tgaccgagat ggattatttc 480
atccgtatgt ggaaccaggc agccctggca atggaggtct accaggccga gaccgcggtt 540
aacacgcttt tcgagaagct cgagccgatg gcgtcgatcc ttgatcccgg cgcgagccag 600
agcacgacga acccgatctt cggaatgccc tcccctggca gctcaacacc ggttggccag 660
ttgccgcggc cggtaccaca gaccctcgcc caactgggtg agatgagcgc cccgatgcag 720
cagctgaccc agccgctgca gcaggtgacg tcgttgttca gccaggtggg cggcaccggc 780
ggcggcaacc cagccgacga ggaagccgcg cagatgggcc tgctcggcac cagtcgctg 840
tcgaaccatc cgtcggtcgg tggatcaggc cccagcgcgg gcgcgggcct gctgcgcgcg 900
gagtcgctac ctggcgacgg tgggtcgctg acccgcacgc cgtgatgtc tcagctgatc 960
gaaaagccgg ttgccccctc ggtgatgccg gcggctgctg ccgatcgtc ggcgacgggt 1020
ggcggcgctc cgtgggtgc gggagcgatg ggccaggtg cgcaatccgg cggctccacc 1080
aggccgggtc tggtcgcgcc ggcaccgctc gcgcaggagc gtgaagaaga cgacgaggac 1140
gactgggacg aagaggacga ctggtgaaag ctt 1173
    
```

<210> 213
 <211> 388
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

15 <400> 213

```

Met Gly Ser Ser His His His His His His Ser Ser Gly Leu Val Pro
 1          5          10          15
Arg Gly Ser His Met Leu Trp His Ala Met Pro Pro Glu Leu Asn Thr
 20          25          30
Ala Arg Leu Met Ala Gly Ala Gly Pro Ala Pro Met Leu Ala Ala Ala
 35          40          45
Ala Gly Trp Gln Thr Leu Ser Ala Ala Leu Asp Ala Gln Ala Val Glu
    
```

```

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

```

<210> 214

<211> 340

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 214

```

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

```

10

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

<210> 215

<211> 1053

5 <212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 215

catatgcatc accatcacca tcacgtgaag cgagcgctca tcaccggaat caccggccag 60
 gacggctcgt atctcgccga actgctgctg gccaaaggggt atgaggttca cgggctcatc 120
 cggcgcgctt cgacgttcaa cacctcgcgg atcgatcacc tctacgtcga cccgcaccaa 180
 ccgggcgcgc ggctgtttct gcaactatgtt gacctgatcg acggaaccgg gttggtgacc 240
 ctgctgagca ccatcgaacc cgacgaggtg tacaacctgg cggcgagtc acacgtgagg 300
 gtgagcttcg acgaaccggg gcacaccggg gacaccaccg gcatgggacg catcgactg 360
 ctggaagcgg ttccgctctc tcgggtgcac tgccgcttct atcaggcgtc ctctcgagg 420
 atgttcggcg cctcgccggc accgcagaac gagctgacgc cgttctaccc gcggtcaccg 480
 tatggcgccg ccaaggtcta ttctgtactgg gcgacccgca attatcgcg agcgtacgga 540
 ttgttcgccc ttaacggcat ctgtttcaat cacgaatcac cgcggcgcgg tgagacgttc 600
 gtgaccggaa agatcaccag ggccgtggca cgcataaagg ccggtatcca gtccgaggtc 660
 tatatgggca atctggatgc ggtccgcgac tgggggtacg cggccgaata cgtcgaaggc 720
 atgtggcgga tgctgcagac cgacgagccc gacgacttcg ttttggcgac cgggcgcggt 780
 ttcaccgtgc gtgagttcgc gcgggcccgcg ttcgagcatg ccggtttgga ctggcagcag 840
 tacgtgaaat tcgaccaacg ctatctgcgg ccacccgagg tggattcgct gatcggcgac 900
 gcgaccaagg ctgccgaatt gctgggctgg agggcttcgg tgcacactga cgagttggct 960
 cggatcatgg tcgacgcgga catggcgggc ctggagtgcg aaggcaagcc gtggatcgac 1020
 aagccgatga tcgccggcgg gacatgagaa ttc 1053

10

<210> 216

<211> 347

<212> PRT

15 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 216

```

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

```

<210> 217

<211> 2742

5 <212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 217

```

atgggcagca gccatcatca tcatcatcac agcagcggcc tgggtccgcg cggcagccat 60
atgaccatca actatcaatt cggggacgtc gacgtcacg gcgccatgat ccgcgctcag 120
gccgggtcgc tggaggccga gcatcaggcc atcatttctg atgtgttgac cgcgagtgac 180
ttttggggcg gcgccggttc ggcggcctgc caggggttca ttaccagct gggccgtaac 240
ttccaggtga tctacgagca ggccaacgcc cacgggcaga aggtgcaggc tgccggcaac 300
aacatggcac aaaccgacag cgccgtcggc tccagctggg ccggtaccca tctcgccaac 360
ggttcgatgt cggaagtcac gatgtcggaa attgccgggt tgcctatccc tccgattatc 420
cattacgggg cgattgccta tgccccagc ggcgctcgg gcaaagcgtg gcaccagcgc 480
acaccggcgc gagcagagca agtcgcacta gaaaagtgcg gtgacaagac ttgcaaagtg 540

```

10

```

gttagtcgct tcaccaggtg cggcgcggtc gcctacaacg gctcgaata ccaaggcggg 600
accggactca cgcgcgcgcg ggcagaagac gacgccgtga accgactcga aggcggggcg 660
atcgctcaact gggcggtgcaa cgagctcatg acctcgctt ttatgacgga tccgcacgcg 720
atgcgggaca tggcgggcgg ttttgaggtg cacgccaga cgggtggagga cgaggtcgc 780
cggatgtggg cgtccgcgca aaacatctcg ggcgcgggct ggagtggcat ggccgagggc 840
acctcgctag acaccatgac ccagatgaat caggcggttc gcaacatcgt gaacatgctg 900
cacggggtgc gtgacgggct ggttcgcgac gccacaact acgaacagca agagcaggcc 960
tcccagcaga tcctcagcag cgtcgacatc aatttcgcgg ttttgccgcc ggaggtgaat 1020
tcggcgcgca tattcgccgg tgcgggcctg ggcccaatgc tggcgggcgg gtcggcctgg 1080
gacgggttgg ccgaggagtt gcatgccgcg gcgggctcgt tcgctcggt gaccaccggg 1140
ttggcgggcg acgcgtggca tggtcggcg tcgctggcga tgaccgcgcg ggccagcccg 1200
tatgtggggt ggttgaacac ggcggcggt caggccgcgc aggcggcccg ccaggcgcg 1260
ctagcggcga ggcggttcga ggcgacgctg gcggccaccg tgtctccagc gatggtcgcg 1320
gccaaccgga cagcgctggc gtcgctggtg gcagccaact tgctgggcca gaacgcccgc 1380
gcgatcgcg ccgcggaggc tgaatacgag cagatatggg ccagggacgt ggccgcgatg 1440
ttcggtatc actccgcgcg gtcggcggtg gccacgcagc tggcgccctat tcaagagggt 1500
ttgcagcagc agctgcaaaa cgtgctggcc cagttggcta gcgggaacct ggcagcgga 1560
aatgtgggcg tcggcaacat cggcaacgac aacattggca acgcaaacat cggcttcgga 1620
aatcgaggcg acgccaacat cggcatcggg aatatcggcg acagaaacct cggcattggg 1680
aacaccggca attggaatat cggcatcggc atcaccggca acggacaaat cggcttcggc 1740
aagcctgcca acccgacgt cttggtggtg ggcaacggcg gcccgggagt aaccgcgtt 1800
gtcatggcg gcaccgacag cctactgccg ctgcccaaca tccccttact cgagtacgct 1860
gcgcggttca tcacccccgt gcatccccga tacaccgcta cgttcctgga aacgccatcg 1920
cagtttttcc cattaccgg gctgaatagc ctgacctatg acgtctccgt ggccagggc 1980
gtaacgaatc tgacacccgc gatcatggcg caactcgcg cgggaaacga agtcgtcgtc 2040
ttcggcacct cccaaagcgc cacgatagcc accttcgaaa tgcgctatct gcaatccctg 2100
ccagcacacc tgcgtccggg tctcgacgaa ttgtcctt cgttgaccgg caatcccaac 2160
cggcccgcag gtggcattct tacgcgtttt ggcttctcca taccgcagtt ggtttcaca 2220
ttgtccggcg cgacgcccgc cgacgcctac cccaccgtcg attacgcgtt ccagtacgac 2280
ggcgtaacg acttcccaa ataccgctg aatgtcttcg cgaccgccaa cgcgatcgcg 2340
ggcatccttt tctgcactc cgggttgatt gcgttgccgc ccgatcttgc ctcgggcgtg 2400
gttcaaccgg tgcctcacc gacgctcctg accacctaca tctgtctgcc cagccaagat 2460
ctgccgctgc tggtcggcgt gcgtgctatc cccctgctgg gaaaccgct tgcgcacctc 2520
atccagccgg acttgcggt gtcgtcgag ttgggttatg accgcaccgc ccaccaggac 2580
gtgccagcc cgttcggact gtttcgggac gtcgattggg ccgaggtggc cgcggacctg 2640
cagcaaggcg ccgtgcaagg cgtcaacgac gccctgtccg gactggggct gccgcccgcg 2700
tggcagccgg cgctaccccg acttttcagt acttaaaagc tt 2742

```

<210> 218

<211> 39

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador

10

<400> 218

caattacata tgggtaccca tctcgccaac ggttcgatg 39

15 <210> 219

<211> 33

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> Cebador

<400> 219

25 caattagagc tcgttcacg cccagttgac gat 33

<210> 220

<211> 33

<212> ADN

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 220

5 caattagagc tcatgacctc gcgttttatg acg 33

<210> 221
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Cebador

<400> 221

15 caattagtcg acgctgctga ggatctgctg gga 33

<210> 222
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Cebador

25 <400> 222

caattagtcg acatgaattt cgccgttttg ccg 33

30 <210> 223
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

35 <220>
<223> Cebador

<400> 223

40 caattaaagc tttaagtac tgaaaagtcg gggtagcgcc gg 42

<210> 224
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

45 <220>
<223> Cebador

50 <400> 224

caattacata tgaccatcaa ctatcaattc 30

<210> 225
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

55 <220>
<223> Cebador

<400> 225

caattaggtg ccggcccagc tggagccgac ggc 33

65 <210> 226

<211> 911
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

5 <400> 226

```

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

```

450		455		460
Ala Glu Ala Glu Tyr Glu Gln Ile Trp Ala Gln Asp Val Ala Ala Met				
465		470		475
Phe Gly Tyr His Ser Ala Ala Ser Ala Val Ala Thr Gln Leu Ala Pro				
	485		490	495
Ile Gln Glu Gly Leu Gln Gln Gln Leu Gln Asn Val Leu Ala Gln Leu				
	500		505	510
Ala Ser Gly Asn Leu Gly Ser Gly Asn Val Gly Val Gly Asn Ile Gly				
	515		520	525
Asn Asp Asn Ile Gly Asn Ala Asn Ile Gly Phe Gly Asn Arg Gly Asp				
	530		535	540
Ala Asn Ile Gly Ile Gly Asn Ile Gly Asp Arg Asn Leu Gly Ile Gly				
545		550		555
Asn Thr Gly Asn Trp Asn Ile Gly Ile Gly Ile Thr Gly Asn Gly Gln				
	565		570	575
Ile Gly Phe Gly Lys Pro Ala Asn Pro Asp Val Leu Val Val Gly Asn				
	580		585	590
Gly Gly Pro Gly Val Thr Ala Leu Val Met Gly Gly Thr Asp Ser Leu				
	595		600	605
Leu Pro Leu Pro Asn Ile Pro Leu Leu Glu Tyr Ala Ala Arg Phe Ile				
	610		615	620
Thr Pro Val His Pro Gly Tyr Thr Ala Thr Phe Leu Glu Thr Pro Ser				
625		630		635
Gln Phe Phe Pro Phe Thr Gly Leu Asn Ser Leu Thr Tyr Asp Val Ser				
	645		650	655
Val Ala Gln Gly Val Thr Asn Leu His Thr Ala Ile Met Ala Gln Leu				
	660		665	670
Ala Ala Gly Asn Glu Val Val Val Phe Gly Thr Ser Gln Ser Ala Thr				
	675		680	685
Ile Ala Thr Phe Glu Met Arg Tyr Leu Gln Ser Leu Pro Ala His Leu				
	690		695	700
Arg Pro Gly Leu Asp Glu Leu Ser Phe Thr Leu Thr Gly Asn Pro Asn				
705		710		715
Arg Pro Asp Gly Gly Ile Leu Thr Arg Phe Gly Phe Ser Ile Pro Gln				
	725		730	735
Leu Gly Phe Thr Leu Ser Gly Ala Thr Pro Ala Asp Ala Tyr Pro Thr				
	740		745	750
Val Asp Tyr Ala Phe Gln Tyr Asp Gly Val Asn Asp Phe Pro Lys Tyr				
	755		760	765
Pro Leu Asn Val Phe Ala Thr Ala Asn Ala Ile Ala Gly Ile Leu Phe				
	770		775	780
Leu His Ser Gly Leu Ile Ala Leu Pro Pro Asp Leu Ala Ser Gly Val				
785		790		795
Val Gln Pro Val Ser Ser Pro Asp Val Leu Thr Thr Tyr Ile Leu Leu				
	805		810	815
Pro Ser Gln Asp Leu Pro Leu Leu Val Pro Leu Arg Ala Ile Pro Leu				
	820		825	830
Leu Gly Asn Pro Leu Ala Asp Leu Ile Gln Pro Asp Leu Arg Val Leu				
	835		840	845
Val Glu Leu Gly Tyr Asp Arg Thr Ala His Gln Asp Val Pro Ser Pro				
	850		855	860
Phe Gly Leu Phe Pro Asp Val Asp Trp Ala Glu Val Ala Ala Asp Leu				
865		870		875
Gln Gln Gly Ala Val Gln Gly Val Asn Asp Ala Leu Ser Gly Leu Gly				
	885		890	895
Leu Pro Pro Pro Trp Gln Pro Ala Leu Pro Arg Leu Phe Ser Thr				
	900		905	910

<210> 227

<211> 2664

<212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 227

catatgatga ccatcaacta tcaattcggg gacgtcgacg ctcacggcgc catgatccgc 60
gctcaggccg ggtcgctgga ggccgagcat caggccatca tttctgatgt gttgaccgcg 120
agtgaactttt gggcgccgcg cggttcggcg gcctgccagg ggttcattac ccagctgggc 180
cgtaacttec aggtgatcta cgagcaggcc aacgcccacg ggcagaaggt gcaggctgcc 240
ggcaacaaca tggcacaaac cgacagcgcc gtccggctcca gctgggcccg taccgacgac 300
atcgattggg acgccatcgc gcaatgcgaa tccggcggca attgggcccg caacaccggg 360
aacgggttat acggtggtct gcagatcagc caggcgacgt gggattccaa cgggtggtgtc 420
gggtcgccgg cgcccgcgag tccccagcaa cagatcgagg tcgcagacaa cattatgaaa 480
acccaaggcc cgggtgcgtg ccggaatgt agttcttcta gtcagggaga cgcaccgctg 540
ggctcgctca cccacatcct gacgttctc gcggccgaga ctggagggtg ttcggggagc 600
agggacgatg gatccgtggt ggatttcggg gcgttaccac cggagatcaa ctccgcgagg 660
atgtacgccg gcccggggtc ggctcgctg gtggccgccc cgaagatgtg ggacagcgtg 720
gcgagtgaac tgttttcggc cgcgtcgccg tttcagtcgg tggctcgggg tctgacgggtg 780
gggtcggtga taggttcgtc ggccgggtctg atggcgccgg cggcctcgcc gtatgtggcg 840
tggatgagcg tcaccgcccg gcaggcccag ctgaccgccc cccaggtccg ggttgctgcg 900
gcgccctacg agacagcgtg taggctgacg gtgccccgc cgggtgatcg cgagaaccgt 960
accgaactga tgacgtgac cgcgaccaac ctcttggggc aaaacacgcc ggcgatcgag 1020
gccaatcagg ccagatagtg ccagatgtgg ggccaagacg cggaggcgat gtatggctac 1080
gccgccacgg cggcgacggc gaccgaggcg ttgctgccgt tcgaggacgc cccactgatc 1140
accaaccccg gcgggctcct tgagcaggcc gtccgctcg aggaggccat cgacaccgcc 1200
cggcgcaacc agttgatgaa caatgtgccc caagcgtgc aacagctggc ccagccagcg 1260
cagggcgtcg taccttcttc caagctgtgg cggcggtctc gccgcatctg 1320
tcgcccgtca gcaacgtcag ttcgatagcc aacaaccaca tgtcgatgat gggcacgggt 1380
gtgtcgatga ccaacacctt gcaactcgat tggaagggt tagctccggc ggcggctcag 1440
gccgtggaaa ccgcccggga aaacggggtc tgggcgatga gctcgctggg cagccagctg 1500
ggttcgtcgc tgggttcttc gggctcgggc gctgggggtg cggccaactt gggtcggggc 1560
gcctcggtcg gttcgttgtc ggtgccgcca gcatgggccc cggccaacca ggcggtcacc 1620
ccggcgccgc gggcgctgcc gctgaccagc ctgaccagcg ccgcccacac cgcccccgga 1680
cacatgctgg gcgggctacc gctggggcac tcgggtcaacg ccggcagcgg tatcaacaat 1740
cgctgcggg tgccggcacg ggcctacgcg ataccccga caccggcccg cggagaattc 1800
ttctcccggc cggggctgcc ggtcgagtag ctgcaggtgc cgtcgccgtc gatgggcccg 1860
gacatcaagg ttcagttcca gagcggtggg aacaactcac ctgcggttta tctgctcgac 1920
ggcctgcggc cccaagacga ctacaacgcg tgggatata acaccccggc gttcagagtg 1980
tactaccagt cgggactgtc gatagtcatg ccggctcggc ggcagtcag cttctacagc 2040
gactggtaca gccggccctg cggtaaggct ggctgccaga cttacaagtg ggaaaccttc 2100
ctgaccagcg agctgccgca atgggtgtcc gccaacaggg ccgtgaagcc caccggcagc 2160
gctgcaatcg gcttgctgat ggccggctcg tcggcaatga tcttggccgc ctaccacccc 2220
cagcagttca tctacgcccg ctccgtgtcg gccctgctgg acccctctca ggggatgggg 2280
cctagcctga tcggcctcgc gatgggtgac gccggcggtt acaaggccgc agacatgtgg 2340
ggctccctcg gtgaccgggc atgggagcgc aacgacccta cgcagcagat ccccaagctg 2400
gtcgcaaca acaccgggct atgggtttat tgggggaacg gcaccccga cgagttgggc 2460
ggtgccaca taccggccga gttcttgag aacttcgttc gtagcagcaa cctgaagttc 2520
caggatgcgt acaacgccgc gggcgggcac aacgcccgtg tcaacttccc gcccacggc 2580
acgcacagct gggagtactg ctcaacgcca tgaagggtga cctgcagagt 2640
tcgttaggcg ccggctgaaa gctt 2664

<210> 228

<211> 30

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador

10

<400> 228

caattacata tgaccatcaa ctatcaattc 30

15

<210> 229

<211> 32

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20

<220>

<223> Cebador

<400> 229

25

caattaggta ccggcccagc tggagccgac gg 32

<210> 230
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 5
 <220>
 <223> Cebador
 <400> 230
 10
 tgggccggta ccgacgacat cgattgggac gcc 33
 <210> 231
 <211> 36
 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Cebador
 20
 <400> 231
 aatccaccac ggatccatcg tccctgctcc ccgaac 36
 25
 <210> 232
 <211> 38
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 30
 <220>
 <223> Cebador
 <400> 232
 35
 cagggacgat ggatccgtgg tggatttcgg ggcgttac 38
 <210> 233
 <211> 35
 <212> ADN
 40
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Cebador
 45
 <400> 233
 ccgggagaag aattctccgg cggccggtgt gcggg 35
 <210> 234
 <211> 35
 <212> ADN
 50
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 55
 <223> Cebador
 <400> 234
 gccgccggag aattcttctc ccggccgggg ctgcc 35
 60
 <210> 235
 <211> 32
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 65
 <220>

<223> Cebador

<400> 235

5 gatatcaagc tttagccgg cgcctaacga ac 32

<210> 236

<211> 905

<212> PRT

10 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 236

```

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

```

15

370	375	380
Ala Thr Ala Thr Glu	Ala Leu Leu Pro Phe	Glu Asp Ala Pro Leu Ile
385	390	395
Thr Asn Pro Gly Gly	Leu Leu Glu Gln Ala	Val Ala Val Glu Glu Ala
405	410	415
Ile Asp Thr Ala Ala	Ala Asn Gln Leu Met	Asn Asn Val Pro Gln Ala
420	425	430
Leu Gln Gln Leu Ala	Gln Pro Ala Gln Gly	Val Val Pro Ser Ser Lys
435	440	445
Leu Gly Gly Leu Trp	Thr Ala Val Ser Pro	His Leu Ser Pro Leu Ser
450	455	460
Asn Val Ser Ser Ile	Ala Asn Asn His Met	Ser Met Met Gly Thr Gly
465	470	475
Val Ser Met Thr Asn	Thr Leu His Ser Met	Leu Lys Gly Leu Ala Pro
485	490	495
Ala Ala Ala Gln Ala	Val Glu Thr Ala Ala	Glu Asn Gly Val Trp Ala
500	505	510
Met Ser Ser Leu Gly	Ser Gln Leu Gly Ser	Ser Ser Leu Gly Ser Ser Gly
515	520	525
Leu Gly Ala Gly Val	Ala Ala Asn Leu Gly	Arg Ala Ala Ser Val Gly
530	535	540
Ser Leu Ser Val Pro	Pro Ala Trp Ala Ala	Ala Asn Gln Ala Val Thr
545	550	555
Pro Ala Ala Arg Ala	Leu Pro Leu Thr Ser	Leu Thr Ser Ala Ala Gln
565	570	575
Thr Ala Pro Gly His	Met Leu Gly Gly Leu	Pro Leu Gly His Ser Val
580	585	590
Asn Ala Gly Ser Gly	Ile Asn Asn Ala Leu	Arg Val Pro Ala Arg Ala
595	600	605
Tyr Ala Ile Pro Arg	Thr Pro Ala Ala Gly	Glu Phe Phe Ser Arg Pro
610	615	620
Gly Leu Pro Val Glu	Tyr Leu Gln Val Pro	Ser Pro Ser Met Gly Arg
625	630	635
Asp Ile Lys Val Gln	Phe Gln Ser Gly Gly	Asn Asn Ser Pro Ala Val
645	650	655
Tyr Leu Leu Asp Gly	Leu Arg Ala Gln Asp	Asp Tyr Asn Gly Trp Asp
660	665	670
Ile Asn Thr Pro Ala	Phe Glu Trp Tyr Tyr	Gln Ser Gly Leu Ser Ile
675	680	685
Val Met Pro Val Gly	Gly Gln Ser Ser Phe	Tyr Ser Asp Trp Tyr Ser
690	695	700
Pro Ala Cys Gly Lys	Ala Gly Cys Gln Thr	Tyr Lys Trp Glu Thr Phe
705	710	715
Leu Thr Ser Glu Leu	Pro Gln Trp Leu Ser	Ala Asn Arg Ala Val Lys
725	730	735
Pro Thr Gly Ser Ala	Ala Ile Gly Leu Ser	Met Ala Gly Ser Ser Ala
740	745	750
Met Ile Leu Ala Ala	Tyr His Pro Gln Gln	Phe Ile Tyr Ala Gly Ser
755	760	765
Leu Ser Ala Leu Leu	Asp Pro Ser Gln Gly	Met Gly Pro Ser Leu Ile
770	775	780
Gly Leu Ala Met Gly	Asp Ala Gly Gly Tyr	Lys Ala Ala Asp Met Trp
785	790	795
Gly Pro Ser Ser Asp	Pro Ala Trp Glu Arg	Asn Asp Pro Thr Gln Gln
805	810	815
Ile Pro Lys Leu Val	Ala Asn Asn Thr Arg	Leu Trp Val Tyr Cys Gly
820	825	830
Asn Gly Thr Pro Asn	Glu Leu Gly Gly Ala	Asn Ile Pro Ala Glu Phe
835	840	845
Leu Glu Asn Phe Val	Arg Ser Asn Leu Lys	Phe Gln Asp Ala Tyr
850	855	860
Asn Ala Ala Gly Gly	His Asn Ala Val Phe	Asn Phe Pro Pro Asn Gly
865	870	875
Thr His Ser Trp Glu	Tyr Trp Gly Ala Gln	Leu Asn Ala Met Lys Gly
885	890	895
Asp Leu Gln Ser Ser	Leu Gly Ala Gly	
900	905	

<210> 237

5 <211> 2025

<212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 237

catatgatga ccatcaacta tcaattcggg gacgtcgacg ctcacggcgc catgatccgc 60
 gctcaggccg ggtcgctgga ggccgagcat caggccatca tttctgatgt gttgaccgcg 120
 agtgactttt gggcgggcgc cggttcggcg gcctgccagg ggttcattac ccagctgggc 180
 cgtaacttcc aggtgatcta cgagcaggcc aacgcccacg ggcagaaggt gcaggctgcc 240
 ggcaacaaca tggcacaac cgacagcgcc gtcggtccca gctgggcccg taccgacgac 300
 atcgattggg acgccatcgc gcaatgcgaa tccggcgcca attgggcccg caacaccggt 360
 aacgggttat acggtggtct gcagatcagc caggcgacgt gggattccaa cgggtggtgtc 420
 gggtcgcccg cgcccgcgag tccccagcaa cagatcgagg tcgcagacaa cattatgaaa 480
 acccaaggcc cgggtgctgt gccgaaatgt agttcttcta gtcagggaga cgcaccgctg 540
 ggctcgctca cccacatcct gacgttcctc gcggccgaga ctggagggtt ttcggggagc 600
 agggacgatg gatcgggtgt ggatttcggg gcgttaccac cggagatcaa ctccgagag 660
 atgtacgccc gcccggggtc ggcctcgctg gtggccgccc cgaagatgtg ggacagcgtg 720
 gcgagtgcac tgatttcggc cgctcgggc tttcagtcgg ttgtctgggg tctgacggtg 780
 gggctcggtg taggttcgtc ggcgggtctg atggcgggcg cggcctcgcc gtatgtggcg 840
 tggatgagcg tcaccgcccg gcaggcccag ctgaccgccc cccaggtccg ggttgctgcg 900
 gggcctacg agacagcgta taggctgacg gtgccccgc cggatgatcg cgagaaccgt 960
 accgaactga cgatgggccc cgcgaccaac ctcttggggc aaaacacgcc ggcgatcgag 1020
 gccaatcagg ccgcatacag ccagatgtgg ggccaagacg cggaggcgat gtatggctac 1080
 gccgccacgg cggcgacggc gaccgagggc ttgctgccgt tcgaggacgc cccactgatc 1140
 accaaccgcc gcggggaatt cttctcccgg ccggggctgc cggtcgagta cctgcaggtg 1200
 ccgtcgccgt cgatgggccc cgacatcaag gttcagttcc agagcgggtg gaacaactca 1260
 cctgcggttt atctgctcga cggcctgcgc gcccaagacg actacaacgg ctgggatata 1320
 aacaccocgg cgttcgagtg gtactaccag tcgggactgt cgatagtcac gccggctcggc 1380
 gggcagtcga gcttctacag cgactggtac agcccggcct gcggttaaggc tggctgccag 1440
 acttaacagt gggaaacctt cctgaccagc gagctgccc aatggttgtc cgccaacagg 1500
 gccgtgaagc ccaccggcag cgctgcaatc ggcttgctga tggccggctc gtcggcaatg 1560
 atcttgggcg cctaccaccc ccagcagttc atctacgccc gctcgctgtc ggccctgctg 1620
 gaccctctc aggggatggg gcctagcctg atcggcctcg cgatgggtga cgccggcggt 1680
 tacaaggccg cagacatgtg ggtccctcg agtgaccgg catgggagcg caacgaccct 1740
 acgcagcaga tccccaagct ggtcgcaaac aacaccggc tatgggttta ttgcccgaac 1800
 ggcaccccgga acgagttggg cggtgccaaac ataccgccc agttcttggga gaacttcgtt 1860
 cgtagcagca acctgaagtt ccaggatgcg tacaacggcg cggcggggca caacgccgtg 1920
 ttcaacttcc cgcccaacgg cacgcacagc tgggagtaact gggcgctca gctcaacgcc 1980
 atgaagggtg acctgcagag ttcgttaggc gccggctgaa agctt 2025

- 5 <210> 238
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
- 10 <220>
 <223> Cebador
- <400> 238
- 15 caattacata tgaccatcaa ctatcaattc 30
 <210> 239
 <211> 32
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
- 20 <220>
 <223> Cebador
- <400> 239
- 25 caattaggta ccggcccagc tggagccgac gg 32
 <210> 240
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
- 30 <220>
 <223> Cebador
- 35 <400> 240

tgggccggta ccgacgacat cgattgggac gcc 33
 5 <210> 241
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 10 <223> Cebador
 <400> 241
 aatccaccac ggatccatcg tccctgctcc ccgaac 36
 15 <210> 242
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 20 <220>
 <223> Cebador
 <400> 242
 25 cgcccgggag aagaattccc cgccgggggtt ggtgatcag 39
 <210> 243
 <211> 35
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Cebador
 35 <400> 243
 gccgccggag aattcttctc ccggccgggg ctgcc 35
 40 <210> 244
 <211> 32
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 45 <220>
 <223> Cebador
 <400> 244
 50 gatataagc tttagccgg cgcctaacga ac 32
 <210> 245
 <211> 672
 <212> PRT
 55 <213> Mycobacterium tuberculosis
 <400> 245

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

465					470					475				480	
Thr	Tyr	Lys	Trp	Glu	Thr	Phe	Leu	Thr	Ser	Glu	Leu	Pro	Gln	Trp	Leu
				485					490					495	
Ser	Ala	Asn	Arg	Ala	Val	Lys	Pro	Thr	Gly	Ser	Ala	Ala	Ile	Gly	Leu
		500						505					510		
Ser	Met	Ala	Gly	Ser	Ser	Ala	Met	Ile	Leu	Ala	Ala	Tyr	His	Pro	Gln
	515					520						525			
Gln	Phe	Ile	Tyr	Ala	Gly	Ser	Leu	Ser	Ala	Leu	Leu	Asp	Pro	Ser	Gln
	530				535						540				
Gly	Met	Gly	Pro	Ser	Leu	Ile	Gly	Leu	Ala	Met	Gly	Asp	Ala	Gly	Gly
545					550					555					560
Tyr	Lys	Ala	Ala	Asp	Met	Trp	Gly	Pro	Ser	Ser	Asp	Pro	Ala	Trp	Glu
				565				570						575	
Arg	Asn	Asp	Pro	Thr	Gln	Gln	Ile	Pro	Lys	Leu	Val	Ala	Asn	Asn	Thr
			580					585					590		
Arg	Leu	Trp	Val	Tyr	Cys	Gly	Asn	Gly	Thr	Pro	Asn	Glu	Leu	Gly	Gly
	595					600						605			
Ala	Asn	Ile	Pro	Ala	Glu	Phe	Leu	Glu	Asn	Phe	Val	Arg	Ser	Ser	Asn
	610					615					620				
Leu	Lys	Phe	Gln	Asp	Ala	Tyr	Asn	Ala	Ala	Gly	Gly	His	Asn	Ala	Val
625					630					635					640
Phe	Asn	Phe	Pro	Pro	Asn	Gly	Thr	His	Ser	Trp	Glu	Tyr	Trp	Gly	Ala
				645				650						655	
Gln	Leu	Asn	Ala	Met	Lys	Gly	Asp	Leu	Gln	Ser	Ser	Leu	Gly	Ala	Gly
		660						665					670		

<210> 246

<211> 3318

<212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 246

```

atgggcagca gccatcatca tcatcatcac agcagcggcc tgggtccgcg cggcagccat 60
atgggtaccc atctcgccaa cgggttcgatg tcggaagtca tgatgtcgga aattgccggg 120
ttgcctatcc ctccgattat ccattacggg gcgattgcct atgccccag cggcgcgctc 180
ggcaaaagcgt ggcaccagcg cacaccggcg cgagcagagc aagtcgcact agaaaagtgc 240
ggtgacaaga ctgcaaaagt ggtagtcgc ttaccagggt gcggcgcggt cgcctacaac 300
ggctcgaaat accaaggcgg aaccggactc acgcgcgcgc cggcagaaga cgacgccgtg 360
aaccgactcg aaggcggggc gatcgtcaac tgggcgtgca acgagctcat gacctcgcgt 420
tttatgacgg atccgcacgc gatgcgggac atggcggggc gttttgaggt gcacgccccag 480
acgggtggagg acgaggtctg ccggatgtgg gcgtccgcgc aaaacatctc gggcgcggggc 540
tggagtggca tggccgaggg gacctcgcta gacaccatga ccagatgaa tcaggcgttt 600
cgcaacatcg tgaacatgct gcacgggggt cgtgacgggc tggttcgaga cgccaacaac 660
tacgaacagc aagagcaggg ctcccagcag atcctcagca gcgtcgacat caatttcgcc 720
gttttgccgc cggaggtgaa ttccggcgcgc atattcgcgc gtgcgggcct ggccccaatg 780
ctggcgccgc cgtcgccctg ggacgggttg gccgaggagt tgcattgccg gccgggctcg 840
ttcgctcggg tgaccaccgg gttggcgggc gacgcgtggc atggtccggc gtcgctggcg 900
atgaccgcgc cggccagccc gtatgtgggg tggttgaaca cggcggcggg tcaggccgcg 960
caggcggccg gccaggcgcg gctagcggcg agcgcgttcg aggcgacgct ggcggccacc 1020
gtgtctccag cgatggtcgc ggccaaccgg acacggctgg cgtcgctggt ggcagccaac 1080
ttgctggggc agaaccgccc ggcgatcgcg gcccgaggag ctgaatacga gcagatatgg 1140
gccaggagcg tggccgcgat gttcggctat cactccgccg cgtcggcggg ggccacgcag 1200
ctggcgccct ttcaagaggg tttgcagcag cagctgcaaa acgtgctggc ccagttggct 1260
agcgggaacc tgggcagcgg aaatgtgggc gtcggaaca tcggcaacga caacattggc 1320
aacgcaaaac tcggcttcgg aaatcgaggc gacgccaaca tcggcatcgg gaatatcggc 1380
gacagaaacc tcggcattgg gaacaccggc aattggaata tcggcatcgg catcaccggc 1440
aacggacaaa tcggcttcgg caagcctgcc aaccccgacg tcttgggtgt gggcaacggc 1500
ggcccgggag taaccgcggt ggtcatgggc ggcaccgaca gcctactgcc gctgcccaac 1560
atcccttac tcgagtacgc tgcgcgggtc ataccgccg tgcattcccg atacaccgct 1620
acgttcctgg aaaccgccat gcagtttttc ccattaccgc ggctgaatag cctgacctat 1680
gacgtctccg tggcccgagg cgtaacgaat ctgcacaccg cgatcatggc gcaactcgcg 1740
gcgggaaacg aagtcgctgt cttcggcacc toccaaagcg ccacgatagc caccttcgaa 1800

```

```

atgcgctatc tgcaatccct gccagcacac ctgcgtccgg gtctcgacga attgtccttt 1860
acgttgaccg gcaatcccaa ccggcccgcac ggtggcattc ttacgcgttt tggcttctcc 1920
ataccgcagt tgggtttcac attgtccggc gcgacgcccg ccgacgccta cccacccgtc 1980
gattacgcgt tccagtacga cggcgtcaac gacttcccca aatacccgct gaatgtcttc 2040
gcgaccgcca acgcgatcgc gggcctcctt ttctgcact ccgggttgat tgcgttgccg 2100
cccgatcttg cctcgggctg ggttcaaccg gtgtcctcac cggacgtcct gaccacctac 2160
atcctgtctg ccagccaaga tctgccgtg ctgggtccgc tgcgtgctat cccctgctg 2220
ggaaaccgcg ttgcgcacct catccagccg gacttgcggg tgcctgctga gttgggttat 2280
gaccgcaccg cccaccagga cgtgccagc ccgttcggac tgtttccgga cgtcgattgg 2340
gccgaggtgg ccgcggacct gcagcaaggc gccgtgcaag gcgtcaacga cgcctgtcc 2400
ggactggggc tgccgcgccg gtggcagccg gcgctacccc gacttttcag tactttctcc 2460
cggccggggc tgccggctga gtacctgcag gtgccgtcgc cgtcgatggg ccgcgacatc 2520
aaggttcagt tccagagcgg tgggaacaac tcacctgagg tttatctgct cgacggcctg 2580
cgcgcccaag acgactacaa cggtcgggat atcaacaccc cggcgttcga gtggtactac 2640
cagtcgggac tgtcgatagt catgccggtc ggccggcagt ccagcttcta cagcgactgg 2700
tacagcccg cctgcggtaa ggctggctgc cagactaca agtgggaaac ctctctgacc 2760
agcgagctgc cgcaatggtt gtccgcacaac agggccgtga agcccaccg cagcgctgca 2820
atcggcttgt cgtggcccg ctcgtcggca atgatcttg ccgcctacca ccccagcag 2880
ttcatctacg ccggtctcgt gtccggccctg ctggacccct ctcaggggat ggggcctagc 2940
ctgatcggcc tcgcgatggg tgacgcgggc ggttacaagg ccgcagacat gtggggtccc 3000
tcgagtgaac cgcatggga gcgcaacgac cctacgcagc agatcccaa gctggctgca 3060
aacaacaccc ggctatgggt ttattgcggg aacggcacc cgaacgagtt gggcgggtgcc 3120
aacatacccc ccgagttctt ggagaacttc gttcgtagca gcaacctgaa gttccaggat 3180
gcgtacaacg ccgcgggctg gcacaacgcc gtgttcaact tcccgcctaa cggcacgcac 3240
agctgggagt actggggcgc tcagctcaac gccatgaagg gtgacctgca gaggttcgta 3300
ggcgccggct gaaagctt                                     3318

```

<210> 247

<211> 33

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador

10

<400> 247

caattagtcg acatgaattt cgccggtttg ccg 33

15 <210> 248

<211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> Cebador

<400> 248

25 caattaaagc ttttaagtac tgaaaagtcg gggtagcgcc gg 42

<210> 249

<211> 47

<212> ADN

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador

35 <400> 249

cggcgctacc ccgactttc agtactttct cccggccggg gctgccg 47

<210> 250

40 <211> 32

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 250

5

gatatcaagc tttcagccgg cgcctaacga ac 32

<210> 251

<211> 1103

10

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 251

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

15

385		390		395		400									
Leu	Ala	Pro	Ile	Gln	Glu	Gly	Leu	Gln	Gln	Gln	Leu	Gln	Asn	Val	Leu
			405						410					415	
Ala	Gln	Leu	Ala	Ser	Gly	Asn	Leu	Gly	Ser	Gly	Asn	Val	Gly	Val	Gly
			420					425					430		
Asn	Ile	Gly	Asn	Asp	Asn	Ile	Gly	Asn	Ala	Asn	Ile	Gly	Phe	Gly	Asn
		435					440					445			
Arg	Gly	Asp	Ala	Asn	Ile	Gly	Ile	Gly	Asn	Ile	Gly	Asp	Arg	Asn	Leu
	450					455					460				
Gly	Ile	Gly	Asn	Thr	Gly	Asn	Trp	Asn	Ile	Gly	Ile	Gly	Ile	Thr	Gly
	465				470					475				480	
Asn	Gly	Gln	Ile	Gly	Phe	Gly	Lys	Pro	Ala	Asn	Pro	Asp	Val	Leu	Val
			485						490					495	
Val	Gly	Asn	Gly	Gly	Pro	Gly	Val	Thr	Ala	Leu	Val	Met	Gly	Gly	Thr
			500					505					510		
Asp	Ser	Leu	Leu	Pro	Leu	Pro	Asn	Ile	Pro	Leu	Leu	Glu	Tyr	Ala	Ala
		515					520					525			
Arg	Phe	Ile	Thr	Pro	Val	His	Pro	Gly	Tyr	Thr	Ala	Thr	Phe	Leu	Glu
	530					535					540				
Thr	Pro	Ser	Gln	Phe	Phe	Pro	Phe	Thr	Gly	Leu	Asn	Ser	Leu	Thr	Tyr
	545				550				555						560
Asp	Val	Ser	Val	Ala	Gln	Gly	Val	Thr	Asn	Leu	His	Thr	Ala	Ile	Met
			565					570						575	
Ala	Gln	Leu	Ala	Ala	Gly	Asn	Glu	Val	Val	Val	Phe	Gly	Thr	Ser	Gln
			580					585					590		
Ser	Ala	Thr	Ile	Ala	Thr	Phe	Glu	Met	Arg	Tyr	Leu	Gln	Ser	Leu	Pro
		595					600					605			
Ala	His	Leu	Arg	Pro	Gly	Leu	Asp	Glu	Leu	Ser	Phe	Thr	Leu	Thr	Gly
	610				615						620				
Asn	Pro	Asn	Arg	Pro	Asp	Gly	Gly	Ile	Leu	Thr	Arg	Phe	Gly	Phe	Ser
	625				630				635					640	
Ile	Pro	Gln	Leu	Gly	Phe	Thr	Leu	Ser	Gly	Ala	Thr	Pro	Ala	Asp	Ala
			645					650						655	
Tyr	Pro	Thr	Val	Asp	Tyr	Ala	Phe	Gln	Tyr	Asp	Gly	Val	Asn	Asp	Phe
		660					665						670		
Pro	Lys	Tyr	Pro	Leu	Asn	Val	Phe	Ala	Thr	Ala	Asn	Ala	Ile	Ala	Gly
		675					680					685			
Ile	Leu	Phe	Leu	His	Ser	Gly	Leu	Ile	Ala	Leu	Pro	Pro	Asp	Leu	Ala
	690					695					700				
Ser	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Val	Ser	Ser	Pro	Asp	Val	Leu	Thr	Thr	Tyr
	705				710				715						720
Ile	Leu	Leu	Pro	Ser	Gln	Asp	Leu	Pro	Leu	Leu	Val	Pro	Leu	Arg	Ala
			725					730						735	
Ile	Pro	Leu	Leu	Gly	Asn	Pro	Leu	Ala	Asp	Leu	Ile	Gln	Pro	Asp	Leu
		740					745					750			
Arg	Val	Leu	Val	Glu	Leu	Gly	Tyr	Asp	Arg	Thr	Ala	His	Gln	Asp	Val
		755					760					765			
Pro	Ser	Pro	Phe	Gly	Leu	Phe	Pro	Asp	Val	Asp	Trp	Ala	Glu	Val	Ala
	770					775					780				
Ala	Asp	Leu	Gln	Gln	Gly	Ala	Val	Gln	Gly	Val	Asn	Asp	Ala	Leu	Ser
	785				790				795					800	
Gly	Leu	Gly	Leu	Pro	Pro	Pro	Trp	Gln	Pro	Ala	Leu	Pro	Arg	Leu	Phe
			805					810						815	
Ser	Thr	Phe	Ser	Arg	Pro	Gly	Leu	Pro	Val	Glu	Tyr	Leu	Gln	Val	Pro
			820				825						830		
Ser	Pro	Ser	Met	Gly	Arg	Asp	Ile	Lys	Val	Gln	Phe	Gln	Ser	Gly	Gly
		835					840					845			
Asn	Asn	Ser	Pro	Ala	Val	Tyr	Leu	Leu	Asp	Gly	Leu	Arg	Ala	Gln	Asp
	850					855					860				
Asp	Tyr	Asn	Gly	Trp	Asp	Ile	Asn	Thr	Pro	Ala	Phe	Glu	Trp	Tyr	Tyr
	865				870				875					880	
Gln	Ser	Gly	Leu	Ser	Ile	Val	Met	Pro	Val	Gly	Gly	Gln	Ser	Ser	Phe
			885					890						895	

Tyr	Ser	Asp	Trp	Tyr	Ser	Pro	Ala	Cys	Gly	Lys	Ala	Gly	Cys	Gln	Thr
			900					905					910		
Tyr	Lys	Trp	Glu	Thr	Phe	Leu	Thr	Ser	Glu	Leu	Pro	Gln	Trp	Leu	Ser
		915					920					925			
Ala	Asn	Arg	Ala	Val	Lys	Pro	Thr	Gly	Ser	Ala	Ala	Ile	Gly	Leu	Ser
	930					935					940				
Met	Ala	Gly	Ser	Ser	Ala	Met	Ile	Leu	Ala	Ala	Tyr	His	Pro	Gln	Gln
945					950					955					960
Phe	Ile	Tyr	Ala	Gly	Ser	Leu	Ser	Ala	Leu	Leu	Asp	Pro	Ser	Gln	Gly
			965						970					975	
Met	Gly	Pro	Ser	Leu	Ile	Gly	Leu	Ala	Met	Gly	Asp	Ala	Gly	Gly	Tyr
		980						985					990		
Lys	Ala	Ala	Asp	Met	Trp	Gly	Pro	Ser	Ser	Asp	Pro	Ala	Trp	Glu	Arg
	995						1000					1005			
Asn	Asp	Pro	Thr	Gln	Gln	Ile	Pro	Lys	Leu	Val	Ala	Asn	Asn	Thr	Arg
	1010					1015					1020				
Leu	Trp	Val	Tyr	Cys	Gly	Asn	Gly	Thr	Pro	Asn	Glu	Leu	Gly	Gly	Ala
1025					1030					1035					1040
Asn	Ile	Pro	Ala	Glu	Phe	Leu	Glu	Asn	Phe	Val	Arg	Ser	Ser	Asn	Leu
			1045						1050					1055	
Lys	Phe	Gln	Asp	Ala	Tyr	Asn	Ala	Ala	Gly	Gly	His	Asn	Ala	Val	Phe
		1060						1065					1070		
Asn	Phe	Pro	Pro	Asn	Gly	Thr	His	Ser	Trp	Glu	Tyr	Trp	Gly	Ala	Gln
		1075				1080						1085			
Leu	Asn	Ala	Met	Lys	Gly	Asp	Leu	Gln	Ser	Ser	Leu	Gly	Ala	Gly	
	1090					1095					1100				

<210> 252

<211> 3597

5 <212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 252

atgggcagca	gccatcatca	tcacatcac	agcagcggcc	tgggtccgcg	cggcagccat	60
atgaccatca	actatcaatt	cggggacgtc	gacgctcacg	gcgccatgat	ccgcgctcag	120
gccgggtcgc	tggaggccga	gcacatcgcc	atcatttctg	atgtgttgac	cgcgagtgc	180
ttttggggcg	gcgcgggttc	ggcgccctgc	cagggggtca	ttaccagct	ggcccgtaac	240
ttccaggtga	tctacgagca	ggccaacgcc	cacgggcaga	aggtgcaggc	tgccggcaac	300
aacatggcac	aaaccgacag	cgccgtcgcc	tccagctggg	ccgtacccca	tctcgccaac	360
ggttcgtatg	cggaaatcat	gatgtcggaa	attgccgggt	tgcctatccc	tccgattatc	420
cattacgggg	cgattgccta	tgcctccagc	ggcgcgctcg	gcaaagcgtg	gcaccagcgc	480
acaccggcgc	gagcagagca	agtcgcacta	gaaaagtgcg	gtgacaagac	ttgcaaagtg	540
gttagtcgct	tcaccaggtg	cgccgcggtc	gcctacaacg	gctcgaaata	ccaaggcgga	600
accggactca	cgcccgccgc	ggcagaagac	gacgccgtga	accgactcga	aggcgggcgg	660
atcgtcaact	ggcgctgcaa	cgagctcatg	acctcgcggt	ttatgacgga	tccgcacgcg	720
atgcgggaca	tggcgggccg	ttttgaggtg	cacgcccaga	cggtggagga	cgaggctcgc	780
cggtatgtgg	cgtccgcgca	aaacatctcg	ggcgcgggct	ggagtggcat	ggccgaggcg	840
acctcgctag	acaccatgac	ccagatgaat	caggcggttc	gcaacatcgt	gaacatgctg	900
cacgggtgct	gtgacgggct	ggttcgcgac	gccaacaact	acgaacagca	agagcaggcc	960
tcccagcaga	tectcagcag	cgctcgacatc	aatttcgccg	ttttgccgcc	ggaggtgaat	1020
tcggcgcgca	tattcgccgg	tgcgggcctg	ggcccaatgc	tggcgggcgg	gtcggcctgg	1080
gacgggttgg	ccgaggagtt	gcatgccgcg	gcgggctcgt	tcgcgtcggt	gaccaccggg	1140
ttggcgggcg	acgcgtggca	tggctccggcg	tcgctggcga	tgaccgcgcg	ggccagcccg	1200
tatgtggggt	ggttgaacac	ggcggcgggt	caggccgcgc	aggcgggcgg	ccaggcgccg	1260
ctagcggcgc	gcgcgttcga	ggcgacgctg	gcggccaccg	tgtctccagc	gatggtcgcg	1320
gccaaccgga	cacggtggc	gtcgctggtg	gcagccaact	tgtggtggca	gaacgccccg	1380
gcgatcgccg	cccgaggagg	tgaatacag	cagatatggg	cccaggacgt	ggccgcgatg	1440
ttcggtatc	actccgccgc	gtcggcgggtg	gccacgcagc	tggcgccctat	tcaagagggt	1500
ttgcagcagc	agctgcaaaa	cgtgctggcc	cagttggcta	gcgggaacct	gggcagcgga	1560
aatgtggggc	tcggcaacat	cggcaacgac	aacattggca	acgcaaacat	cggcttcgga	1620
aatcgaggcg	acgccaacat	cggcatcggg	aatatcgggc	acagaaacct	cggcattggg	1680
aacaccggca	attggaatat	cggcatcggc	atcaccggca	acggacaaat	cggcttcggc	1740

10

aagcctgcc aacccgacgt cttggtggtg ggcaacggcg gcccgaggat aaccgcgttg 1800
gtcatgggcg gcaccgacag cctactgccg ctgcccaca tccccttact cgagtacgct 1860
gcgcggttca tcaccccggt gcatcccgga tacaccgcta cgttcctgga aacgccatcg 1920
cagtttttcc cattcaccgg gctgaatagc ctgacctatg acgtctccgt ggcccagggc 1980
gtaacgaatc tgcaacccgc gatcatggcg caactcgcg cggaacga agtcgtcgtc 2040
ttcggcacct cccaaagcgc cacgatagcc acctcgaaa tgcgctatct gcaatccctg 2100
ccagcacacc tgcgtccggg tctcgacgaa ttgtccttta cgttgaccgg caatcccaac 2160
cggcccgcag gtggcattct tacgcgtttt ggcttctcca taccgcagtt gggtttcaca 2220
ttgtccggcg cgacgcccgc cgacgcctac cccaccgtcg attacgcgtt ccagtacgac 2280
ggcgtcaacg acttcccaaa ataccgcgtg aatgtcttcg cgaccgcaa cgcgatcgcg 2340
ggcatccttt tctcgactc cgggttgatt gcgttgccgc ccgatcttgc ctccggcggtg 2400
gttcaaccgg tgtcctcacc ggcagtcctg accacctaca tctgtctgcc cagccaagat 2460
ctgcccgtgc tggcccgct gcgtgctatc cccctgctgg gaaaccgct tgcgcacctc 2520
atccagccgg acttcggggt gctcgtcgag ttgggttatg accgcaccgc ccaccaggac 2580
gtgcccagcc cgttcggact gtttccggac gtgcattggg ccgaggtggc cgcggacctg 2640
cagcaaggcg ccgtgcaagg cgtcaacgac gccctgtccg gactggggct gccgccgcg 2700
tggcagccgg cgtaccgcc acttttcagt actttctccc ggccggggct gccggtcgag 2760
tacctcagg tccgtcgcc gtcgatgggc cgcgacatca aggttcagtt ccagagcgg 2820
gggaacaact cacctcggtt ttatctgctc gacggcctgc gcgcccaaga cgactacaac 2880
ggctgggata tcaacacccc ggcgttcgag tgggtactacc agtcgggact gtcgatagtc 2940
atgccggtcg gcgggcagtc cagcttctac agcgactggt acagcccggc ctgcccgttaag 3000
gctggctgcc agacttaca gtgggaaacc ttctgacca gcgagctgcc gcaatgggtg 3060
tccgccaaac ggcccgtaga gccaccgcgc agcgtcgcaa tcggcttgtc gatggccggc 3120
tcgtcgga tgatcttggc gcgctaccac cccagcagc tcatctacgc cggctcgtg 3180
tcggccctgc tggaccctc tcaggggatg gggcctagcc tgatcgccct cgcgatgggt 3240
gacgccggcg gttacaaggc cgcagacatg tggggtccct cgagtgacct ggcagggag 3300
cgcaaccgac ctacgcagca gatcccaag ctggctgcaa acaacacccg gctatgggtt 3360
tattgcggga acggcaccac gaacgagttg ggcggtgcca acataccgc cgagttcttg 3420
gagaacttcg ttcgtagcag caacctgaag ttccaggatg cgtacaacgc cgcgggcccgg 3480
cacaacgcgc tgttcaactt cccgcccaac ggcacgcaca gctgggagta ctggggcgct 3540
cagctcaacg ccatgaaggg tgacctgcag agttcgtag gcgccggctg aaagctt 3597

<210> 253

<211> 33

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador

10

<400> 253

caattagtcg acatgaattt gcgcgttttg ccg 33

15 <210> 254

<211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> Cebador

<400> 254

25 caattaaagc ttttaagtac tgaaaagtcg gggtagcgcc gg 42

<210> 255

<211> 47

<212> ADN

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador

35 <400> 255

cggcgctacc ccgacttttc agtactttct cccggccggg gctgccg 47

<210> 256

<211> 32
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> Cebador

<400> 256

10 gatatcaagc tttagccgg cgctaacga ac 32

<210> 257
<211> 1196
<212> PRT

15 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 257

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

20

Met Leu Ala Ala Ala Ser Ala Trp Asp Gly Leu Ala Glu Glu Leu His
 355 360 365
 Ala Ala Ala Gly Ser Phe Ala Ser Val Thr Thr Gly Leu Ala Gly Asp
 370 375 380
 Ala Trp His Gly Pro Ala Ser Leu Ala Met Thr Arg Ala Ala Ser Pro
 385 390 395 400
 Tyr Val Gly Trp Leu Asn Thr Ala Ala Gly Gln Ala Ala Gln Ala Ala
 405 410 415
 Gly Gln Ala Arg Leu Ala Ala Ser Ala Phe Glu Ala Thr Leu Ala Ala
 420 425 430
 Thr Val Ser Pro Ala Met Val Ala Ala Asn Arg Thr Arg Leu Ala Ser
 435 440 445
 Leu Val Ala Ala Asn Leu Leu Gly Gln Asn Ala Pro Ala Ile Ala Ala
 450 455 460
 Ala Glu Ala Glu Tyr Glu Gln Ile Trp Ala Gln Asp Val Ala Ala Met
 465 470 475 480
 Phe Gly Tyr His Ser Ala Ala Ser Ala Val Ala Thr Gln Leu Ala Pro
 485 490 495
 Ile Gln Glu Gly Leu Gln Gln Gln Leu Gln Asn Val Leu Ala Gln Leu
 500 505 510
 Ala Ser Gly Asn Leu Gly Ser Gly Asn Val Gly Val Gly Asn Ile Gly
 515 520 525
 Asn Asp Asn Ile Gly Asn Ala Asn Ile Gly Phe Gly Asn Arg Gly Asp
 530 535 540
 Ala Asn Ile Gly Ile Gly Asn Ile Gly Asp Arg Asn Leu Gly Ile Gly
 545 550 555 560
 Asn Thr Gly Asn Trp Asn Ile Gly Ile Gly Ile Thr Gly Asn Gly Gln
 565 570 575
 Ile Gly Phe Gly Lys Pro Ala Asn Pro Asp Val Leu Val Val Gly Asn
 580 585 590
 Gly Gly Pro Gly Val Thr Ala Leu Val Met Gly Gly Thr Asp Ser Leu
 595 600 605
 Leu Pro Leu Pro Asn Ile Pro Leu Leu Glu Tyr Ala Ala Arg Phe Ile
 610 615 620
 Thr Pro Val His Pro Gly Tyr Thr Ala Thr Phe Leu Glu Thr Pro Ser
 625 630 635 640
 Gln Phe Phe Pro Phe Thr Gly Leu Asn Ser Leu Thr Tyr Asp Val Ser
 645 650 655
 Val Ala Gln Gly Val Thr Asn Leu His Thr Ala Ile Met Ala Gln Leu
 660 665 670
 Ala Ala Gly Asn Glu Val Val Val Phe Gly Thr Ser Gln Ser Ala Thr
 675 680 685
 Ile Ala Thr Phe Glu Met Arg Tyr Leu Gln Ser Leu Pro Ala His Leu
 690 695 700
 Arg Pro Gly Leu Asp Glu Leu Ser Phe Thr Leu Thr Gly Asn Pro Asn
 705 710 715 720
 Arg Pro Asp Gly Gly Ile Leu Thr Arg Phe Gly Phe Ser Ile Pro Gln
 725 730 735
 Leu Gly Phe Thr Leu Ser Gly Ala Thr Pro Ala Asp Ala Tyr Pro Thr
 740 745 750
 Val Asp Tyr Ala Phe Gln Tyr Asp Gly Val Asn Asp Phe Pro Lys Tyr
 755 760 765
 Pro Leu Asn Val Phe Ala Thr Ala Asn Ala Ile Ala Gly Ile Leu Phe
 770 775 780
 Leu His Ser Gly Leu Ile Ala Leu Pro Pro Asp Leu Ala Ser Gly Val
 785 790 795 800
 Val Gln Pro Val Ser Ser Pro Asp Val Leu Thr Thr Tyr Ile Leu Leu
 805 810 815
 Pro Ser Gln Asp Leu Pro Leu Leu Val Pro Leu Arg Ala Ile Pro Leu
 820 825 830
 Leu Gly Asn Pro Leu Ala Asp Leu Ile Gln Pro Asp Leu Arg Val Leu
 835 840 845
 Val Glu Leu Gly Tyr Asp Arg Thr Ala His Gln Asp Val Pro Ser Pro

850		855		860
Phe Gly Leu Phe Pro Asp Val Asp Trp Ala Glu Val Ala Ala Asp Leu				
865		870		875
Gln Gln Gly Ala Val Gln Gly Val Asn Asp Ala Leu Ser Gly Leu Gly				
	885		890	895
Leu Pro Pro Pro Trp Gln Pro Ala Leu Pro Arg Leu Phe Ser Thr Phe				
	900		905	910
Ser Arg Pro Gly Leu Pro Val Glu Tyr Leu Gln Val Pro Ser Pro Ser				
	915		920	925
Met Gly Arg Asp Ile Lys Val Gln Phe Gln Ser Gly Gly Asn Asn Ser				
	930		935	940
Pro Ala Val Tyr Leu Leu Asp Gly Leu Arg Ala Gln Asp Asp Tyr Asn				
945		950		955
Gly Trp Asp Ile Asn Thr Pro Ala Phe Glu Trp Tyr Tyr Gln Ser Gly				
	965		970	975
Leu Ser Ile Val Met Pro Val Gly Gly Gln Ser Ser Phe Tyr Ser Asp				
	980		985	990
Trp Tyr Ser Pro Ala Cys Gly Lys Ala Gly Cys Gln Thr Tyr Lys Trp				
	995		1000	1005
Glu Thr Phe Leu Thr Ser Glu Leu Pro Gln Trp Leu Ser Ala Asn Arg				
	1010		1015	1020
Ala Val Lys Pro Thr Gly Ser Ala Ala Ile Gly Leu Ser Met Ala Gly				
1025		1030		1035
Ser Ser Ala Met Ile Leu Ala Ala Tyr His Pro Gln Gln Phe Ile Tyr				
	1045		1050	1055
Ala Gly Ser Leu Ser Ala Leu Leu Asp Pro Ser Gln Gly Met Gly Pro				
	1060		1065	1070
Ser Leu Ile Gly Leu Ala Met Gly Asp Ala Gly Gly Tyr Lys Ala Ala				
	1075		1080	1085
Asp Met Trp Gly Pro Ser Ser Asp Pro Ala Trp Glu Arg Asn Asp Pro				
	1090		1095	1100
Thr Gln Gln Ile Pro Lys Leu Val Ala Asn Asn Thr Arg Leu Trp Val				
1105		1110		1115
Tyr Cys Gly Asn Gly Thr Pro Asn Glu Leu Gly Gly Ala Asn Ile Pro				
	1125		1130	1135
Ala Glu Phe Leu Glu Asn Phe Val Arg Ser Ser Asn Leu Lys Phe Gln				
	1140		1145	1150
Asp Ala Tyr Asn Ala Ala Gly Gly His Asn Ala Val Phe Asn Phe Pro				
	1155		1160	1165
Pro Asn Gly Thr His Ser Trp Glu Tyr Trp Gly Ala Gln Leu Asn Ala				
	1170		1175	1180
Met Lys Gly Asp Leu Gln Ser Ser Leu Gly Ala Gly				
1185		1190		1195

<210> 258

<211> 2379

5 <212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 258

catatgcatc	accatcacca	tcacatgccg	gacaccatgg	tgaccaccga	tgatcatcaag	60
agcgcggtgc	agttggcctg	ccgcgcaccg	tcgctccaca	acagccagcc	ctggcgctgg	120
atagccgagg	accacacggt	tgcgctgttc	ctcgacaagg	atcggtgtgt	ttacgcgacc	180
gaccactccg	gcccgggaagc	gctgctgggg	tgccggcgccg	tactcgacca	ctttcggggtg	240
gcgatggcgg	ccgcgggtac	caccgcgaat	gtggaacggt	ttcccaaccc	caacgatcct	300
ttgcatctgg	cgtaattga	cttcagcccg	gccgatttcg	tcaccgaggg	ccaccgtcta	360
agggcggtatg	cgatcctact	gcgcgcgtacc	gaccggctgc	ctttcgccga	gccgcgggat	420
tgggacttgg	tggagtgcga	gttgcgcacg	accgtcaccg	ccgacacggt	gcgcatcgac	480
gtcatcgccg	acgatatgcg	tcccgaactg	gcggcgcgct	ccaaactcac	cgaatcgctg	540
cggctctacg	attcgctgta	tcatgccgaa	ctcttttggt	ggacaggggc	ttttgagact	600
tctgagggca	taccgcacag	ttcattggta	tcggcgggccg	aaagtgaccg	ggtcaccttc	660
ggacgcgact	tcccggctcg	cgccaacacc	gataggcgcc	cggagtgttg	ccacgaccgc	720

10

```

tctaaggtcc tgggtgctctc cacctacgac aacgaacgcg ccagcctact gcgctgcggc 780
gagatgcttt ccgccgtatt gcttgacgcc accatggtcg ggcttgccac ctgcacgctg 840
acccacatca ccgaactgca cgccagccga gacctggtcg cagcgtgat tgggcagccc 900
gcaactccgc aagccttggg tgcggtcggt ctggcccccg agatggaaga gccgccaccg 960
gcaacgcctc ggcgaccaat cgatgaagtg ttccacgttc gggctaagga tcaccggggt 1020
ggttctggcg gtacgggatt catgggcgat ctgggtggcc cgggctgcgc ggaatacgcg 1080
gcagccaatc ccactgggcc ggccctcggtg cagggaatgt cgcaggaccc ggtcgcggtg 1140
gcggcctcga acaatccgga gttgacaacg ctgacggctg cactgtcggg ccagctcaat 1200
ccgcaagtaa acctgggtga caccctcaac agcggtcagt acacgggtgt cgcaccgacc 1260
aacgcggcat ttagcaagct gccggcatcc acgatcgacg agctcaagac caattcgtca 1320
ctgctgacca gcatcctgac ctaccacgta gtggccggcc aaaccagccc ggccaacgct 1380
gtcggcaccg gtcagaccct ccaggcgccc agcgtgacgg tgaccgggtca gggtaacagc 1440
ctcaaggctg gtaacgcgga cgtcgtctgt ggtggggtgt ctaccgcaa cgcgacgggt 1500
tacatgattg acagcgtgct aatgcctccg gcgggcggaa gcggcgggtc tgaattcatg 1560
ctccccgaga caaatcagga tgagggtccag cccaacgcac ccgttgccct ggtgacgggt 1620
gaaatccgtc acccgacaac ggattcgtc accgaatcag cgaaccggga gctcaaacac 1680
ctgcttatca atgatctacc gatcgaacgc caggcgacag acgtcagctg ggggatgacg 1740
gcgcccggtg gagccccac ccgggtcgcg gatcgtttcg ttcgttatgt caatcgcgat 1800
aacaccaccg ccgcttcaat gaagaaccag gcgatagtcg tggagaccac cgcctaccgc 1860
agctttgagg cctttaccga cgttgtgatg cgggtcgtgg atgctcgcgc gcaggtctcg 1920
tcaatcgttg ggttgaggcg tatcggctctt cgtttgttc tggagatccg cgtccccgcg 1980
ggtgtcgacg gccggatcac gtggagcaac tggatcgacg agcagctgct cgggccgcag 2040
cgtttcaact ccggcggcct ggtcctgacc gagtggcagg gtgcgcagat ctaccgtgag 2100
ctacaaccag gcaaatcgct catcgtgcgc tacggcccgg gtatgggcca agcgtttgat 2160
cccaattacc atctgcgcgg aataaacacc gcccaaaccg gaccattctt cctgctggac 2220
atcgatagct tttggactcc cagtggcggc tccattcccc agtacaacag ggacgcctta 2280
gtgtcgacat tccaggacct gtacgggtcg gccaggtcg tgtttcagga gatgatcacc 2340
agtcgcctga aagatgagct gcttcgccag taaaagctt 2379

```

<210> 259

<211> 50

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador

10

<400> 259

gatacacata tgcaccatca ccatcaccac atgccggaca ccatggtgac 50

15 <210> 260

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> Cebador

<400> 260

25 catggatccg ctaccgccag aaccaccccg gtgatcctta gcccgaaac 48

<210> 261

<211> 45

<212> ADN

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador

35 <400> 261

ggtggtctg gcggtagcgg attcatgggc gatctggtga gcccg 45

<210> 262

40 <211> 47

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador

5 <400> 262

catgaattca gaaccgccgc ttccgcccgc cggaggcatt agcacgc 47

<210> 263

10 <211> 45

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Cebador

<400> 263

ggcgggaagcg gcggttctga attcatgctc cccgagacaa atcag 45

20 <210> 264

<211> 35

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<223> Cebador

<400> 264

30 <210> 265

<211> 790

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

35 <400> 265

<210> 265

<211> 790

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 265

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

195	200	205
Leu Val Ser Ala Ala Glu Ser Asp Arg Val Thr Phe Gly Arg Asp Phe		
210	215	220
Pro Val Val Ala Asn Thr Asp Arg Arg Pro Glu Phe Gly His Asp Arg		
225	230	235
Ser Lys Val Leu Val Leu Ser Thr Tyr Asp Asn Glu Arg Ala Ser Leu		
245	250	255
Leu Arg Cys Gly Glu Met Leu Ser Ala Val Leu Leu Asp Ala Thr Met		
260	265	270
Ala Gly Leu Ala Thr Cys Thr Leu Thr His Ile Thr Glu Leu His Ala		
275	280	285
Ser Arg Asp Leu Val Ala Ala Leu Ile Gly Gln Pro Ala Thr Pro Gln		
290	295	300
Ala Leu Val Arg Val Gly Leu Ala Pro Glu Met Glu Glu Pro Pro Pro		
305	310	315
Ala Thr Pro Arg Arg Pro Ile Asp Glu Val Phe His Val Arg Ala Lys		
325	330	335
Asp His Arg Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Phe Met Gly Asp Leu Val		
340	345	350
Gly Pro Gly Cys Ala Glu Tyr Ala Ala Asn Pro Thr Gly Pro Ala		
355	360	365
Ser Val Gln Gly Met Ser Gln Asp Pro Val Ala Val Ala Ala Ser Asn		
370	375	380
Asn Pro Glu Leu Thr Thr Leu Thr Ala Ala Leu Ser Gly Gln Leu Asn		
385	390	395
Pro Gln Val Asn Leu Val Asp Thr Leu Asn Ser Gly Gln Tyr Thr Val		
405	410	415
Phe Ala Pro Thr Asn Ala Ala Phe Ser Lys Leu Pro Ala Ser Thr Ile		
420	425	430
Asp Glu Leu Lys Thr Asn Ser Ser Leu Leu Thr Ser Ile Leu Thr Tyr		
435	440	445
His Val Val Ala Gly Gln Thr Ser Pro Ala Asn Val Val Gly Thr Arg		
450	455	460
Gln Thr Leu Gln Gly Ala Ser Val Thr Val Thr Gly Gln Gly Asn Ser		
465	470	475
Leu Lys Val Gly Asn Ala Asp Val Val Cys Gly Gly Val Ser Thr Ala		
485	490	495
Asn Ala Thr Val Tyr Met Ile Asp Ser Val Leu Met Pro Pro Ala Gly		
500	505	510
Gly Ser Gly Gly Ser Glu Phe Met Leu Pro Glu Thr Asn Gln Asp Glu		
515	520	525
Val Gln Pro Asn Ala Pro Val Ala Leu Val Thr Val Glu Ile Arg His		
530	535	540
Pro Thr Thr Asp Ser Leu Thr Glu Ser Ala Asn Arg Glu Leu Lys His		
545	550	555
Leu Leu Ile Asn Asp Leu Pro Ile Glu Arg Gln Ala Gln Asp Val Ser		
565	570	575
Trp Gly Met Thr Ala Pro Gly Gly Ala Pro Thr Pro Val Ala Asp Arg		
580	585	590
Phe Val Arg Tyr Val Asn Arg Asp Asn Thr Thr Ala Ala Ser Leu Lys		
595	600	605
Asn Gln Ala Ile Val Val Glu Thr Thr Ala Tyr Arg Ser Phe Glu Ala		
610	615	620
Phe Thr Asp Val Val Met Arg Val Val Asp Ala Arg Ala Gln Val Ser		
625	630	635
Ser Ile Val Gly Leu Glu Arg Ile Gly Leu Arg Phe Val Leu Glu Ile		
645	650	655
Arg Val Pro Ala Gly Val Asp Gly Arg Ile Thr Trp Ser Asn Trp Ile		
660	665	670
Asp Glu Gln Leu Leu Gly Pro Gln Arg Phe Thr Pro Gly Gly Leu Val		
675	680	685
Leu Thr Glu Trp Gln Gly Ala Ala Val Tyr Arg Glu Leu Gln Pro Gly		
690	695	700

Lys Ser Leu Ile Val Arg Tyr Gly Pro Gly Met Gly Gln Ala Leu Asp
 705 710 715 720
 Pro Asn Tyr His Leu Arg Arg Ile Thr Pro Ala Gln Thr Gly Pro Phe
 725 730 735
 Phe Leu Leu Asp Ile Asp Ser Phe Trp Thr Pro Ser Gly Gly Ser Ile
 740 745 750
 Pro Glu Tyr Asn Arg Asp Ala Leu Val Ser Thr Phe Gln Asp Leu Tyr
 755 760 765
 Gly Pro Ala Gln Val Val Phe Gln Glu Met Ile Thr Ser Arg Leu Lys
 770 775 780
 Asp Glu Leu Leu Arg Gln
 785 790

<210> 266
 <211> 2622
 <212> ADN
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 266

atgggcagca gccatcatca tcatcatcac agcagcgccc tgggtgccgcg cggcagccat 60
 atgcataagg cgtcaccaatc gatgatcacg cccaccaccc agatcgcccg cggcggggtg 120
 ctgggaaacg acagaaagcc ggatgagtcg tgcgcgcgtg cggcggccgc ggccgatccg 180
 gggccaccga cccgaccagc gcacaatgcg gcgggagtcg gcccgagat ggtgcaggtg 240
 ccggcggagg cgcagcgcat cgtggtgctc tccggtgacc agctcgacgc gctgtgcgcg 300
 ctgggcctgc aatcgcggtat cgtcgccgcc gcgttgccga acagctcctc aagtcaacct 360
 tcctatctgg gcacgaccgt gcatgatctg cccggtgctg gtactcgacg cggcccccgc 420
 ctgcccgcga ttgcggcgcc tcaaccggat ctgatcctgg gttcgccaggg tttgacgcgc 480
 cagttgtatc cgcagctggc ggcatcgccc ccgacgggtg ttaccgcggc accgggcgcg 540
 gactgggaaa ataacctgcg tgggtgctcg gcccgcacgg cccgtatcgc cgcggtggac 600
 gcgctgatca ccgggttcgc cgaacacgcc acccaggtcg ggaccaagca tgacgcgacc 660
 cacttccaag cgtcgatcgt gcagctgacc gccaacacca tgcgggtata cggcgccaac 720
 aacttcccgg ccagcgtgct gagcgcggtc ggctcgacc gaccgcccgc tcaacgggtc 780
 accgacaagg cctacatcga gatcgacc accggccgcg acctggcgaa atcaccggac 840
 ttctcggcgg cctacgcgca tatcgtctac ctgtcgtcgc cgtcggaagc agccgcggaa 900
 cgcgcggccg tcatcctgga tagcgacca tggcgcaagc tgtccgcaa ccgtgacaac 960
 cgggtcttcg tctcaacga ccaggtatgg cagaccggcg agggatgggt cgtgcccgc 1020
 ggcattgtcg atgatctgcg ctgggtcgac gcgcccgatc acgagctcgg aggttctggt 1080
 ggaagcgcgt gcaaaacggt gacgttgacc gtgcacggaa ccgcgatcgc ggtgaccacg 1140
 atgaaatcgc ggggtgatcga catcgtcgaa gagaacgggt tctcagtcga cgaccgcgac 1200
 gacctgtatc ccgcggcccg cgtgcaggtc catgacggcg acaccatcgt gctgcggcgt 1260
 agccgtccgc tgcagatctc gctggatggt cagcagcta agcaggtgtg gacgaccgcg 1320
 tcgacggtgg acgagcgct ggcaccaact cgcgatgacc acacggcgcc ggccgcggct 1380
 tctcgcgcca gcccgctccc gctgtccggg atggcgctac cggctcgtcag cgccaagacg 1440
 gtgcagctca acgacggcg gttggtgcgc acggtgcaact tgcggccccc caatgtcgcg 1500
 gggctgctga gtgcggcccg cgtgccgctg ttgcaaagcg accacgtgggt gcccgcgcg 1560
 accgccccga tgcgcgaagg catgcagatc caggtgacc gcaatcggat caagaaggtc 1620
 accgagcggc tgccgctgcc gccgaacgcg cgtcgtgtcg aggaccggga gatgaacatg 1680
 agccgggagg tgcgcgaaga cccgggggtt ccggggaccc aggatgtgac gttcgcggta 1740
 gctgaggtca acggcgtcga gaccggccgt ttgcccgtcg ccaacgtcgt ggtgacccc 1800
 gccacgaag ccgtggtgcg ggtgggcacc aagcccgtg ccgaggtgcc cccggtgatc 1860
 gacggaagca tctgggacgc gatcgccggc tgtgagggcg gtggcaactg ggcatcaac 1920
 accggcaacg ggtattacg tgggtgtcag tttgaccagg gcacctggga ggccaacggc 1980
 gggctgcggt atgcacccc cgtgacctc gccaccgcg aagagcagat cgcggttgc 2040
 gaggtgaccc gactgcgtca aggttggggc gcctggccgg tatgtgctgc acgagcgggt 2100
 gcgcgcgaat ccggtggaag cggaggttct atgacggcaa tctcgtgctc accgcgaccc 2160
 aggtatgctt cccgaatgcc agttttgagc aagaccgtcg aggtcacccg cgacgcggca 2220
 tcgatcatgg ccacgttgc cgatatcgag cgctaccag agtggaatga aggggtcaag 2280
 ggcgcaggg tgcctcgtcg ctacgatgac gggcgtccca gccaggtgcg gctcgacacc 2340
 gctgttcaag gcacagagg cacctatctc cagcccggtg actaccagg cgaaaaccag 2400
 attcaaacgc tcatgcagca ggtgaaactg tttgccaagc aggagcagct gttcagtggt 2460
 gtggcaaccg gcgcgcgag cttgctcacg gtggacatgg acgtccaggt caccatgccg 2520
 gtgcccagag cgatggtgaa gatgctgctc aacaacgtcc tggagcatct cgccgaaaat 2580
 ctcaagcagc gcgcccagca gctggcgggc agctaaaagc tt 2622

<210> 267
 <211> 52
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador
 <400> 267

5 gatacacata tgcacatca ccatcaccac atgggcagca gccatcatca tc 52
 <210> 268
 <211> 32
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Cebador

15 <400> 268
 catatcgagc tcgtgatcg gcgcgtcgac cc 32
 <210> 269
 20 <211> 53
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 25 <223> Cebador
 <400> 269
 atcaacgagc tcggagggtc tgggtgaagc gcatgcaaaa cggtgacgtt gac 53
 30 <210> 270
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 35 <220>
 <223> Cebador
 <400> 270
 40 catatcgaat tcgcgcgcac ccgctcgtgc agc 33
 <210> 271
 <211> 52
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Cebador
 50 <400> 271
 catgtcgaat tcggtggaag cggaggttct atgacggcaa tctcgtgctc ac 52
 55 <210> 272
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 60 <220>
 <223> Cebador
 <400> 272
 65 catatcaagc ttttagctgg ccgccagctg ctc 33

<210> 273
 <211> 871
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

5

<400> 273

```

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

```

```

Val Leu Arg Arg Ser Arg Pro Leu Gln Ile Ser Leu Asp Gly His Asp
420 425 430
Ala Lys Gln Val Trp Thr Thr Ala Ser Thr Val Asp Glu Ala Leu Ala
435 440 445
Gln Leu Ala Met Thr Asp Thr Ala Pro Ala Ala Ser Arg Ala Ser
450 455 460
Arg Val Pro Leu Ser Gly Met Ala Leu Pro Val Val Ser Ala Lys Thr
465 470 475 480
Val Gln Leu Asn Asp Gly Gly Leu Val Arg Thr Val His Leu Pro Ala
485 490 495
Pro Asn Val Ala Gly Leu Leu Ser Ala Ala Gly Val Pro Leu Leu Gln
500 505 510
Ser Asp His Val Val Pro Ala Ala Thr Ala Pro Ile Val Glu Gly Met
515 520 525
Gln Ile Gln Val Thr Arg Asn Arg Ile Lys Lys Val Thr Glu Arg Leu
530 535 540
Pro Leu Pro Pro Asn Ala Arg Arg Val Glu Asp Pro Glu Met Asn Met
545 550 555 560
Ser Arg Glu Val Val Glu Asp Pro Gly Val Pro Gly Thr Gln Asp Val
565 570 575
Thr Phe Ala Val Ala Glu Val Asn Gly Val Glu Thr Gly Arg Leu Pro
580 585 590
Val Ala Asn Val Val Val Thr Pro Ala His Glu Ala Val Val Arg Val
595 600 605
Gly Thr Lys Pro Gly Thr Glu Val Pro Pro Val Ile Asp Gly Ser Ile
610 615 620
Trp Asp Ala Ile Ala Gly Cys Glu Ala Gly Gly Asn Trp Ala Ile Asn
625 630 635 640
Thr Gly Asn Gly Tyr Tyr Gly Gly Val Gln Phe Asp Gln Gly Thr Trp
645 650 655
Glu Ala Asn Gly Gly Leu Arg Tyr Ala Pro Arg Ala Asp Leu Ala Thr
660 665 670
Arg Glu Glu Gln Ile Ala Val Ala Glu Val Thr Arg Leu Arg Gln Gly
675 680 685
Trp Gly Ala Trp Pro Val Cys Ala Ala Arg Ala Gly Ala Arg Glu Phe
690 695 700
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Met Thr Ala Ile Ser Cys Ser Pro Arg Pro
705 710 715 720
Arg Tyr Ala Ser Arg Met Pro Val Leu Ser Lys Thr Val Glu Val Thr
725 730 735
Ala Asp Ala Ala Ser Ile Met Ala Ile Val Ala Asp Ile Glu Arg Tyr
740 745 750
Pro Glu Trp Asn Glu Gly Val Lys Gly Ala Trp Val Leu Ala Arg Tyr
755 760 765
Asp Asp Gly Arg Pro Ser Gln Val Arg Leu Asp Thr Ala Val Gln Gly
770 775 780
Ile Glu Gly Thr Tyr Ile His Ala Val Tyr Tyr Pro Gly Glu Asn Gln
785 790 795 800
Ile Gln Thr Val Met Gln Gln Gly Glu Leu Phe Ala Lys Gln Glu Gln
805 810 815
Leu Phe Ser Val Val Ala Thr Gly Ala Ala Ser Leu Leu Thr Val Asp
820 825 830
Met Asp Val Gln Val Thr Met Pro Val Pro Glu Pro Met Val Lys Met
835 840 845
Leu Leu Asn Asn Val Leu Glu His Leu Ala Glu Asn Leu Lys Gln Arg
850 855 860
Ala Glu Gln Leu Ala Ala Ser
865 870

```

<210> 274

<211> 3171

5 <212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 274

catatgcacc atcaccatca ccacatgga aaaatgtcac atgatccgat cgctgccgac 60
attggcacgc aagtgaagcga caacgctctg cagggcgatga cggccggctc gacggcgctg 120
acgttcggtga ccgggctggt tcccgcgggg gccgatgagg tctccgcca agcggcgacg 180
gcgttcacat cggagggcat ccaattgctg gcttccaatg catcgcccca agaccagctc 240
caccgtgcgg gcgaagcggg gcccgacacat attcgcaaat cgacgacggc 300
gccgcccggc tcttcgcgga agagctcggg ggttcgggtg gaagcatgct gtggcacgca 360
atgccaccgg agctaaatac cgcacggctg atggccggcg cgggtccggc tccaatgctt 420
gcgccgggccc cgggatggca gacgctttcg cgggctctgg acgctcaggc cgtcgagttg 480
accgcgcgcc tgaactctct gggagaagcc tggactggag gtggcagcga caaggcgctt 540
gcggtcgcaa cgccgatggt ggtctggcta caaacccgct caacacaggc caagaccgct 600
gcatgacagg cgacggcgca agcccgggca tacaccagc ccatggccac gacgcccgtc 660
ctgccgggaga tgcgcgcca ccacatcacc caggccgctc ttacggccac caacttcttc 720
ggtatcaaca ccatcccgat cgcgttgacc gagatggatt atttcatccg tatgtggaac 780
caggcagccc tgccaatgga ggtctaccag gtcgagaccg cgggttaacac gcttttcgag 840
aagctcgagc ccatggcgct gatccttgat cccggcgcgga gccagagcac gacgaacccg 900
atcttcggaa tgcctcccc tggcagctca acaccggtt gccagttgcc gccggcggtc 960
accagacccc tcggccaact ggttgagatg agcgcccgga tgcagcagct gacccagccc 1020
ctgcagcagg gtcagccag gttcagccag gtcggcgcca cggcgcgcg caaccagccc 1080
gacgaggaag ccgagcagat gggcctgctc ggcaccagtc cgtgtcgaa ccatccgctg 1140
gctgggtgat caggccccag cgcggcgcg ggcctgctgc gcgagagtc gctacctggc 1200
gcaggtgggt cgttgacccc cagcccgctg atgtctcagc tgatcgaata gccggttgc 1260
ccctcggatg tgcggcgcg tgcctcgga tgcctcgga cgggtggcg cgtccgggtg 1320
ggtgcgggag cgtatggcca ggtgcgcaa tccggcggt ccaccagccc ggtctggtc 1380
gcccgggac cgtcgcgca ggagcgtgaa gaagacgac aggacgact ggacgaagag 1440
gacgactggg aattcgggtg cagtggagga tcatgacag agcagcagtg gaatttcgag 1500
ggtatcgagg ccgcggaag cgcaatccag ggaaatgtca cgtccattca tccctctctt 1560
gacgagggga agcagtcct gaccaagctc gcagcgccct gggcggtag cgttcggag 1620
gagtagcagg gtgtccagca aaaatgggac gccacggcta ccgagctgaa caacgagctg 1680
cagaacctgg cgcggacgat cagcgaagcc ggtcaggcaa tggcttcgac cgaaggaac 1740
gtcactggga tgttcgcagc tagcggaggt tccggtgga gcatgacgca gtcgagacc 1800
gtgacggtgg atcagcaaga gatcttgaac agggccaac aggtgaggg cccgatggc 1860
gacccaccca ctgatgtcc catcacacc tgccaactca cggcggttaa aaacgccc 1920
caacagctgg tattgtccgc cgacaacat cgggaatacc tggcgccgg tgccaaagag 1980
cggcagcgtc tggcgacct cgtgcgaac gcggccaagg cgtatggcga ggttgatgag 2040
gaggctgcga ccgctgga caacgaggg gaaggaact tgcaggcaga atcgccggg 2100
gccgtcgag gggacagtt ccgcaacta accgatacgc cgaggtggc cagggccgt 2160
gaacccaact tcatggatct caaagaagcg gcaaggaag tcaaaacgg cgaccaaggc 2220
gcatcgctcg cgcactttgc ggtgggtgg aacactttca acctgacgt gcaaggcgac 2280
gtcaagcgtt tccgggggt tgacaactgg gaaggcgat cggctaccgc ttgcgaggct 2340
tcgctcgatc aacaacggca atggatact ccatggcca aattgagcgc tgcgatggc 2400
aagcaggtc aatatgtcgc gcagctgcac gtgtgggcta gggcggaaca tccgacttat 2460
gaagacatag tccggctcga acgcttttac gcggaaaacc ctccgccc cgaacaaatt 2520
ctcccggtgt acgaggagta tcagcagagg tcggagaagg tgcagaccga atacaacaac 2580
aagcagccc tggaacgggt aaacccccc aagcctccc ccgcatcaa gatcgaccg 2640
ccccgcctc cgcaagagca gggattgat cctggcttc tgatgccgc gctgacggc 2700
tccggtgtga ctcccggtac cgggatgcca gccgcaccga tggttccgc taccggatc 2760
ccgggtggtg gcctccggc tgacacggcg gcacagctga cgtcggctg gcgggaagc 2820
gcagcgtgt cgggygacgt ggcggtcaaa gcggcatcg tcggtggyg tggagggcg 2880
gggtgcgct cggcgccgt gggatccgc atcggggcg ccgaatcgg gcggcccgt 2940
ggcgtggtg acattgccg cttaggccag ggaagggcg gcggcgccg cgcgctggc 3000
ggcgtggtg tgggaatgcc gatgggtgcc gcgcatcag gacaagggg cccaagtc 3060
aaggttctc agcaggaaga cgagggctc tacaccagg atcgggcat gaccgaggc 3120
gtcattggta accgtcggc ccaggacagt aaggagtcga agtgaaagt t 3171

<210> 275
<211> 52
5 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador

10 <400> 275

gatacacata tgcaccatca ccatcaccac atggaaaaaa tgcacatga tc 52

15 <210> 276
<211> 34
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador

 <400> 276
 5 gatacatgag ctcttcggcg aagacgccgg cggc 34

 <210> 277
 <211> 50
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador

 15 <400> 277

 gatacagagc tcggagggtc cgggtggaagc atgctgtggc acgcaatgcc 50

 <210> 278
 20 <211> 34
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 25 <223> Cebador

 <400> 278

 gatacagaat tcccagtcgt cctcttcgtc ccag 34
 30
 <210> 279
 <211> 49
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 35
 <220>
 <223> Cebador

 <400> 279
 40
 gacagaattc ggtggcagtg gaggatctat gacagagcag cagtggaat 49

 <210> 280
 <211> 35
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador
 50
 <400> 280

 catatcagct agctgcgaac atcccagtg cgttg 35
 55
 <210> 281
 <211> 52
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 60
 <220>
 <223> Cebador

 <400> 281
 65 catatcagct agcggagggt ccggtggaag catgacgcag tcgcagaccg tg 52

<210> 282
 <211> 34
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador

<400> 282

catatcaaag ctttcacttc gactccttac tgtc 34

<210> 283
 <211> 1054
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 283

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

Pro Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Val Gly Gln Leu Pro Pro Ala Ala
 305 310 315 320
 Thr Gln Thr Leu Gly Gln Leu Gly Glu Met Ser Gly Pro Met Gln Gln
 325 330 335
 Leu Thr Gln Pro Leu Gln Gln Val Thr Ser Leu Phe Ser Gln Val Gly
 340 345 350
 Gly Thr Gly Gly Gly Asn Pro Ala Asp Glu Glu Ala Ala Gln Met Gly
 355 360 365
 Leu Leu Gly Thr Ser Pro Leu Ser Asn His Pro Leu Ala Gly Gly Ser
 370 375 380
 Gly Pro Ser Ala Gly Ala Gly Leu Leu Arg Ala Glu Ser Leu Pro Gly
 385 390 395 400
 Ala Gly Gly Ser Leu Thr Arg Thr Pro Leu Met Ser Gln Leu Ile Glu
 405 410 415
 Lys Pro Val Ala Pro Ser Val Met Pro Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ser
 420 425 430
 Ala Thr Gly Gly Ala Ala Pro Val Gly Ala Gly Ala Met Gly Gln Gly
 435 440 445
 Ala Gln Ser Gly Gly Ser Thr Arg Pro Gly Leu Val Ala Pro Ala Pro
 450 455 460
 Leu Ala Gln Glu Arg Glu Glu Asp Asp Glu Asp Asp Trp Asp Glu Glu
 465 470 475 480
 Asp Asp Trp Glu Phe Gly Gly Ser Gly Gly Ser Met Thr Glu Gln Gln
 485 490 495
 Trp Asn Phe Ala Gly Ile Glu Ala Ala Ala Ser Ala Ile Gln Gly Asn
 500 505 510
 Val Thr Ser Ile His Ser Leu Leu Asp Glu Gly Lys Gln Ser Leu Thr
 515 520 525
 Lys Leu Ala Ala Ala Trp Gly Gly Ser Gly Ser Glu Ala Tyr Gln Gly
 530 535 540
 Val Gln Gln Lys Trp Asp Ala Thr Ala Thr Glu Leu Asn Asn Ala Leu
 545 550 555 560
 Gln Asn Leu Ala Arg Thr Ile Ser Glu Ala Gly Gln Ala Met Ala Ser
 565 570 575
 Thr Glu Gly Asn Val Thr Gly Met Phe Ala Ala Ser Gly Gly Ser Gly
 580 585 590
 Gly Ser Met Thr Gln Ser Gln Thr Val Thr Val Asp Gln Gln Glu Ile
 595 600 605
 Leu Asn Arg Ala Asn Glu Val Glu Ala Pro Met Ala Asp Pro Pro Thr
 610 615 620
 Asp Val Pro Ile Thr Pro Cys Glu Leu Thr Ala Ala Lys Asn Ala Ala
 625 630 635 640
 Gln Gln Leu Val Leu Ser Ala Asp Asn Met Arg Glu Tyr Leu Ala Ala
 645 650 655
 Gly Ala Lys Glu Arg Gln Arg Leu Ala Thr Ser Leu Arg Asn Ala Ala
 660 665 670
 Lys Ala Tyr Gly Glu Val Asp Glu Glu Ala Ala Thr Ala Leu Asp Asn
 675 680 685
 Asp Gly Glu Gly Thr Val Gln Ala Glu Ser Ala Gly Ala Val Gly Gly
 690 695 700
 Asp Ser Ser Ala Glu Leu Thr Asp Thr Pro Arg Val Ala Thr Ala Gly
 705 710 715 720
 Glu Pro Asn Phe Met Asp Leu Lys Glu Ala Ala Arg Lys Leu Glu Thr
 725 730 735
 Gly Asp Gln Gly Ala Ser Leu Ala His Phe Ala Asp Gly Trp Asn Thr
 740 745 750
 Phe Asn Leu Thr Leu Gln Gly Asp Val Lys Arg Phe Arg Gly Phe Asp
 755 760 765
 Asn Trp Glu Gly Asp Ala Ala Thr Ala Cys Glu Ala Ser Leu Asp Gln
 770 775 780
 Gln Arg Gln Trp Ile Leu His Met Ala Lys Leu Ser Ala Ala Met Ala
 785 790 795 800
 Lys Gln Ala Gln Tyr Val Ala Gln Leu His Val Trp Ala Arg Arg Glu

				805						810					815
His	Pro	Thr	Tyr	Glu	Asp	Ile	Val	Gly	Leu	Glu	Arg	Leu	Tyr	Ala	Glu
			820					825					830		
Asn	Pro	Ser	Ala	Arg	Asp	Gln	Ile	Leu	Pro	Val	Tyr	Ala	Glu	Tyr	Gln
		835				840						845			
Gln	Arg	Ser	Glu	Lys	Val	Leu	Thr	Glu	Tyr	Asn	Asn	Lys	Ala	Ala	Leu
	850					855					860				
Glu	Pro	Val	Asn	Pro	Pro	Lys	Pro	Pro	Pro	Ala	Ile	Lys	Ile	Asp	Pro
865						870				875					880
Pro	Pro	Pro	Pro	Gln	Glu	Gln	Gly	Leu	Ile	Pro	Gly	Phe	Leu	Met	Pro
				885						890					895
Pro	Ser	Asp	Gly	Ser	Gly	Val	Thr	Pro	Gly	Thr	Gly	Met	Pro	Ala	Ala
			900					905						910	
Pro	Met	Val	Pro	Pro	Thr	Gly	Ser	Pro	Gly	Gly	Gly	Leu	Pro	Ala	Asp
		915				920						925			
Thr	Ala	Ala	Gln	Leu	Thr	Ser	Ala	Gly	Arg	Glu	Ala	Ala	Ala	Leu	Ser
930						935					940				
Gly	Asp	Val	Ala	Val	Lys	Ala	Ala	Ser	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly
945					950					955					960
Gly	Val	Pro	Ser	Ala	Pro	Leu	Gly	Ser	Ala	Ile	Gly	Gly	Ala	Glu	Ser
				965						970					975
Val	Arg	Pro	Ala	Gly	Ala	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Leu	Gly	Gln	Gly	Arg
			980						985					990	
Ala	Gly	Gly	Gly	Ala	Ala	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Met	Gly	Met	Pro	Met
		995					1000					1005			
Gly	Ala	Ala	His	Gln	Gly	Gln	Gly	Gly	Ala	Lys	Ser	Lys	Gly	Ser	Gln
1010						1015					1020				
Gln	Glu	Asp	Glu	Ala	Leu	Tyr	Thr	Glu	Asp	Arg	Ala	Trp	Thr	Glu	Ala
1025						1030					1035				1040
Val	Ile	Gly	Asn	Arg	Arg	Gln	Asp	Ser	Lys	Glu	Ser	Lys			
				1045					1050						

<210> 284

<211> 2613

5 <212> ADN

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 284

```

catatggagc tggtcoggggt gaccgagggc ggagccatgg ccgcggggccg ctgggtaggc 60
cgcgccgaca aggagggcg gacggcgcg gcggtcgacg cgatgcgcga actgggtcaac 120
tcgggtttcca tgccgggggt ggtggtcatc ggccaaggcg aaaaggacca cgcaccaatg 180
ctctacaacg gcgaagaagt gggcaacggc gacggaccgg aatgcgactt tgccgtcgac 240
cccattgacg gcaccacgct gatgagcaag ggcataacca acgccatctc ggtgctggcg 300
gtagccgatc gcggcaccat gttcgaccgg tcggcggtgt tctacatgaa caaaatcgcc 360
gtcggccccg atccgcacac cgtgctggat atcaccgcgc cgatctcgga aaacatccga 420
gcggtcgcca aggtcaagga cctgtcggtg cgagacatga cgtgtgcat cctggacagg 480
ccgcggcacg cgcaactcat ccacgacgtc cgcgccaccg gggcccgat ccggtgatc 540
accgatggcg acgtcgccgg cgcgatctcg gcgtgccgac cgcactccgg caccgacctg 600
ctagctggga tcggcgccac cccggaggga atcatcgccg ccgcggcgat ccgctgcatg 660
ggcgggggcga tccaggcgca gctcgccccg cgcgacgacg cggaacggcg caaggcccta 720
gaagccggtt acgacctgaa ccaggtcttg accaccgaag atctgggtgc cggggaaaac 780
gtcttcttct gcgccactgg ggtcaccgac ggcgacctgc tcaaggaggt gcgttactac 840
cccggcggtc gcaccaccca ttcgatcggt atgcgctcga agtcgggcac cgtccggatg 900
atcgaggcct accaccggct ttcaaagctc aacgaatact ccgcgatcga cttcaccggc 960
gacagacgg ccgtgtacct attgccgga ggttctgggt gaagcgaatt cgtgcgatac 1020
agtactcat accacacaac gggccgggtg cagccacgag cgtcgacaga agggtttccc 1080
atgggcgtca gcatcgaggt caacggacta acgaagtcct tcgggtcctc gaggatctgg 1140
gaagatgtca cgctaaccat ccccgccggg gaggtcagcg tgctgctggg cccatcgggg 1200
accggcaaat cgggtgttct gaaatctctg atcggcctcc tcgggccgga gcggcgctcg 1260
atcatcatcg accgcaccga catcatcgaa tgctcgccca aggagcttta cgagatccgc 1320
acattgttcg gcgtgctgtt tcaggacggg gccctgttcg ggtcgatgaa cctctacgac 1380
aacaccgcgt tccccctgcg tgagcacacc aagaaaaagg aaagcgagat ccgtgacatc 1440

```

10

```

gtcatggaga agctggccct agtcggcctg ggtggggacg agaagaagtt ccccggcgag 1500
atctccggcg ggatgcgtaa gcgtgccggc ctagcgcgtg ccctggtcct tgaccgcgag 1560
atcattctct gcgacgagcc cgactcgggt ctggaccggg ttcgtaccgc ctacctgagc 1620
cagctgatca tggacatcaa cgcccagatc gacgccacca tcctgatcgt gacgcacaac 1680
atcaacatcg cccgcaccgt gccggacaac atgggcatgt tgttccgcaa gcatttggtg 1740
atgttcgggc cgcgggaggt gctactcacc agcgacgagc cggtggtgcg gcagttcctc 1800
aacggccggc gcctcggccc gatcggcatg tccgaggaga aggacgaggc caccatggcc 1860
gaagagcagg ccctgctcga tgccggccac cagcgggcg gtgtcgagga aatcgagggc 1920
gtgccgcgcg agatcagcgc gacaccgggc atgccggagc gcaaagcggg cgcgcggcgt 1980
caggctcggg ttcgcgagat gttgcacacg ctgcccacaa aggcccgagg gcgcatcctc 2040
gacgatctcg agggcacgca caagtacgcg gtgcacgaaa tcggccaggg tggaaagcggc 2100
ggttctgagc tctgtggttg tgacaccacc atcaccatcg tcggaaatct gaccgctgac 2160
cccagctgac ggttcacccc gtccgggtgcg gccgtggcga atttcaccgt ggcgtcaacg 2220
cccggatct atgaccgtca gaccggcgaa tggaaaagac gcgaagcgt gtctctccgg 2280
tgcaatatct ggcgggagggc ggccgagaaac gtggccgaga gcctcaccgg gggggcacga 2340
gtcatcgtaa gcggggcggt taagcagcgg tcgtttgaaa cccgtgaggg cgagaagcgc 2400
accgtcatcg aggtcgaggt cgatgagatt gggccttcgc ttcggtacgc caccgccaag 2460
gtcaacaagg ccagccgcag cggcgggttt ggcagcggat cccgtccggc gccggcgagc 2520
accagcagcg cctcgggaga tgaccgcgtg ggacgcgcac cggcgtcggg ttcgttcggc 2580
ggcggcgatg acgaaccgcc attctgaaag ctt 2613

```

<210> 285

<211> 32

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador

10

<400> 285

taggatcca tatggagctg gtccgggtga cc 32

15 <210> 286

<211> 47

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> Cebador

<400> 286

25 cacgaattcg ctccaccag aacctccggg caatgggtac acggcgc 47

<210> 287

<211> 45

<212> ADN

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador

35 <400> 287

ggaggttctg gtggaagcga attcgtgcga tacagtgact catac 45

<210> 288

40 <211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

45 <223> Cebador

<400> 288

gccacgagct cagaaccgcc gctccaccc tggccgattt cgtgcaccgc 50

<210> 289
 <211> 50
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador

 10 <400> 289

 gccagggtgg aagcggcggt tctgagctcg tggctggtga caccaccatc 50

 <210> 290
 15 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 20 <223> Cebador

 <400> 290

 caattaaagc tttcagaatg gcggttcgtc atcgcc 36

 25 <210> 291
 <211> 887
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis

 30 <400> 291

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

260					265					270					
Asp	Leu	Val	Ser	Gly	Glu	Asn	Val	Phe	Phe	Cys	Ala	Thr	Gly	Val	Thr
275					280					285					
Asp	Gly	Asp	Leu	Leu	Lys	Gly	Val	Arg	Tyr	Tyr	Pro	Gly	Gly	Cys	Thr
290					295					300					
Thr	His	Ser	Ile	Val	Met	Arg	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Val	Arg	Met	Ile
305					310					315					
Glu	Ala	Tyr	His	Arg	Leu	Ser	Lys	Leu	Asn	Glu	Tyr	Ser	Ala	Ile	Asp
320					325					330					
Phe	Thr	Gly	Asp	Ser	Ser	Ala	Val	Tyr	Pro	Leu	Pro	Gly	Gly	Ser	Gly
335					340					345					
Gly	Ser	Glu	Phe	Val	Arg	Tyr	Ser	Asp	Ser	Tyr	His	Thr	Thr	Gly	Arg
350					355					360					
Trp	Gln	Pro	Arg	Ala	Ser	Thr	Glu	Gly	Phe	Pro	Met	Gly	Val	Ser	Ile
365					370					375					
Glu	Val	Asn	Gly	Leu	Thr	Lys	Ser	Phe	Gly	Ser	Ser	Arg	Ile	Trp	Glu
380					385					390					
Asp	Val	Thr	Leu	Thr	Ile	Pro	Ala	Gly	Glu	Val	Ser	Val	Leu	Leu	Gly
395					400					405					
Pro	Ser	Gly	Thr	Gly	Lys	Ser	Val	Phe	Leu	Lys	Ser	Leu	Ile	Gly	Leu
410					415					420					
Leu	Arg	Pro	Glu	Arg	Gly	Ser	Ile	Ile	Ile	Asp	Gly	Thr	Asp	Ile	Ile
425					430					435					
Glu	Cys	Ser	Ala	Lys	Glu	Leu	Tyr	Glu	Ile	Arg	Thr	Leu	Phe	Gly	Val
440					445					450					
Leu	Phe	Gln	Asp	Gly	Ala	Leu	Phe	Gly	Ser	Met	Asn	Leu	Tyr	Asp	Asn
455					460					465					
Thr	Ala	Phe	Pro	Leu	Arg	Glu	His	Thr	Lys	Lys	Glu	Ser	Glu	Ile	
470					475					480					
Arg	Asp	Ile	Val	Met	Glu	Lys	Leu	Ala	Leu	Val	Gly	Leu	Gly	Gly	Asp
485					490					495					
Glu	Lys	Lys	Phe	Pro	Gly	Glu	Ile	Ser	Gly	Gly	Met	Arg	Lys	Arg	Ala
500					505					510					
Gly	Leu	Ala	Arg	Ala	Leu	Val	Leu	Asp	Pro	Gln	Ile	Ile	Leu	Cys	Asp
515					520					525					
Glu	Pro	Asp	Ser	Gly	Leu	Asp	Pro	Val	Arg	Thr	Ala	Tyr	Leu	Ser	Gln
530					535					540					
Leu	Ile	Met	Asp	Ile	Asn	Ala	Gln	Ile	Asp	Ala	Thr	Ile	Leu	Ile	Val
545					550					555					
Thr	His	Asn	Ile	Asn	Ile	Ala	Arg	Thr	Val	Pro	Asp	Asn	Met	Gly	Met
560					565					570					
Leu	Phe	Arg	Lys	His	Leu	Val	Met	Phe	Gly	Pro	Arg	Glu	Val	Leu	Leu
575					580					585					
Thr	Ser	Asp	Glu	Pro	Val	Val	Arg	Gln	Phe	Leu	Asn	Gly	Arg	Arg	Ile
590					595					600					
Gly	Pro	Ile	Gly	Met	Ser	Glu	Glu	Lys	Asp	Glu	Ala	Thr	Met	Ala	Glu
605					610					615					
Glu	Gln	Ala	Leu	Leu	Asp	Ala	Gly	His	His	Ala	Gly	Gly	Val	Glu	Glu
620					625					630					
Ile	Glu	Gly	Val	Pro	Pro	Gln	Ile	Ser	Ala	Thr	Pro	Gly	Met	Pro	Glu
635					640					645					
Arg	Lys	Ala	Val	Ala	Arg	Arg	Gln	Ala	Arg	Val	Arg	Glu	Met	Leu	His
650					655					660					
Thr	Leu	Pro	Lys	Lys	Ala	Gln	Ala	Ala	Ile	Leu	Asp	Asp	Leu	Glu	Gly
665					670					675					
Thr	His	Lys	Tyr	Ala	Val	His	Glu	Ile	Gly	Gln	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
680					685					690					
Ser	Glu	Leu	Val	Ala	Gly	Asp	Thr	Thr	Ile	Thr	Ile	Val	Gly	Asn	Leu
695					700					705					
Thr	Ala	Asp	Pro	Glu	Leu	Arg	Phe	Thr	Pro	Ser	Gly	Ala	Ala	Val	Ala
710					715					720					
Asn	Phe	Thr	Val	Ala	Ser	Thr	Pro	Arg	Ile	Tyr	Asp	Arg	Gln	Thr	Gly
725					730					735					
740					745					750					
755					760					765					

Glu Trp Lys Asp Gly Glu Ala Leu Phe Leu Arg Cys Asn Ile Trp Arg
 770 775 780
 Glu Ala Ala Glu Asn Val Ala Glu Ser Leu Thr Arg Gly Ala Arg Val
 785 790 795 800
 Ile Val Ser Gly Arg Leu Lys Gln Arg Ser Phe Glu Thr Arg Glu Gly
 805 810 815
 Glu Lys Arg Thr Val Ile Glu Val Glu Val Asp Glu Ile Gly Pro Ser
 820 825 830
 Leu Arg Tyr Ala Thr Ala Lys Val Asn Lys Ala Ser Arg Ser Gly Gly
 835 840 845
 Phe Gly Ser Gly Ser Arg Pro Ala Pro Ala Gln Thr Ser Ser Ala Ser
 850 855 860
 Gly Asp Asp Pro Trp Gly Ser Ala Pro Ala Ser Gly Ser Phe Gly Gly
 865 870 875 880
 Gly Asp Asp Glu Pro Pro Phe
 885

<210> 292

<211> 95

5 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 292

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

<210> 293

<211> 318

<212> ADN

15 <213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 293

catatgcatc accatcacca tcacatgaca gagcagcagt ggaatttcgc gggtatcgag 60
 gccgcggcaa gcgcaatcca gggaaatgtc acgtccattc attccctcct tgacgagggg 120
 aagcagttccc tgaccaagct cgcagcggcc tggggcggta gcggttcgga ggcgtaccag 180
 ggtgtccagc aaaaatggga cgccacggct accgagctga acaacgcgct gcagaacctg 240
 gcgcggacga tcagcgaagc cggtcaggca atggcttcga ccgaaggcaa cgtcactggg 300
 atgttcgcat aggaattc 318

<210> 294

<211> 102

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 294

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

ES 2 621 211 T3

50		55		60											
Trp	Asp	Ala	Thr	Ala	Thr	Glu	Leu	Asn	Asn	Ala	Leu	Gln	Asn	Leu	Ala
65				70					75						80
Arg	Thr	Ile	Ser	Glu	Ala	Gly	Gln	Ala	Met	Ala	Ser	Thr	Glu	Gly	Asn
			85						90					95	
Val	Thr	Gly	Met	Phe	Ala										
			100												

<210> 295

<211> 33

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador

10

<400> 295

caattacata tgagagtttt gttgctggga ccg 33

15 <210> 296

<211> 35

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> Cebador

<400> 296

25 caattaaagc ttctactttc cagagcccgcc aacgc 35

<210> 297

<211> 32

<212> ADN

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador

35 <400> 297

caattacata tgaccggccc caccaccgcg cc 32

<210> 298

40 <211> 36

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

45 <223> Cebador

<400> 298

caattaaagc tttcaggtgt cttgggtgt tccgag 36

50

<210> 299

<211> 33

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

55

<220>

<223> Cebador

<400> 299

60

caattacata tgagagtttt gttgctggga ccg 33

5 <210> 300
<211> 35
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Cebador
<400> 300

15 caattaaagc ttctactttc cagagcccg c aacgc 35
<210> 301
<211> 54
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Cebador
<400> 301

25 caattacata tgcacacca tcaccatcac gtggtggacc gcgatcccaa tacc 54
<210> 302
<211> 33
<212> ADN
30 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador

35 <400> 302

caattagaat tctcagcgat tctgtatctt gtg 33

40 <210> 303
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

45 <220>
<223> Cebador
<400> 303

50 ctggatccca tatggccttc ccggaatatt cgc 33
<210> 304
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

55 <220>
<223> Cebador
<400> 304

60 ctagctgaat tctcatccga cgtgtttccg ccg 33
<210> 305
<211> 33
65 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador

5 <400> 305

caattacata tggcgcccaa gacctactgc gag 33

<210> 306
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10

<220>
 <223> Cebador

15 <400> 306

caattaaagc ttctaggcca gcatcgagtc gatcgc 36

20

<210> 307
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

25

<220>
 <223> Cebador

30 <400> 307

caattacata tgcacaccca tcaccatcac atgcaattcg acgtgacat c 51

<210> 308
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

35

<220>
 <223> Cebador

40 <400> 308

caattagaat tctcagtgtg taccggcctt gaagcg 36

45

<210> 309
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

50

<220>
 <223> Cebador

55 <400> 309

caattacata tgcacaccca tcaccatcac acttccggcg atatgtcgag c 51

<210> 310
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

60

<220>
 <223> Cebador

65 <400> 310

caattagaat tctcagcgcg gaatactgc ctg 33

<210> 311
<211> 33
5 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador
10 <400> 311

gtgctagcca tatggaaaa atgtcacatg atc 33

15 <210> 312
<211> 35
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Cebador

<400> 312

25 ctggatcaa gcttctattc ggccaagacg ccggc 35

<210> 313
<211> 33
<212> ADN
30 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador

35 <400> 313

gtgctagcca tatgctgtgg cacgcaatgc cac 33

<210> 314
40 <211> 35
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
45 <223> Cebador

<400> 314

ctggatcaa gcttcacca gtcgtcctct tcgtc 35

50 <210> 315
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

55 <220>
<223> Cebador

<400> 315

60 caattacata tgcataccca tcaccatcac gtgaagcgag cgctcatcac c 51

<210> 316
<211> 35
65 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador
 5 <400> 316
 caattagaat tctcatgtcc ggccggcgat catcg 35
 <210> 317
 10 <211> 50
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 15 <223> Cebador
 <400> 317
 ccattacata tgcacacca tcacatcac atgacagagc agcagtggaa 50
 20 <210> 318
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 25 <220>
 <223> Cebador
 <400> 318
 30 ccattagaat tcctatgcga acatcccagt gac 33
 35

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un inmunoestimulante y una combinación de tres o más antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*, en donde la combinación de los tres o más antígenos comprende la SEQ ID NO: 26 (Rv2608), la SEQ ID NO: 51 (Rv3620), y la SEQ ID NO: 16 (Rv1813) o comprende un antígeno que tiene al menos un 90% de identidad con la SEQ ID NO: 26, un antígeno que tiene al menos un 90% de identidad con la SEQ ID NO: 51, y un antígeno que tiene al menos un 90% de identidad con la SEQ ID NO: 16.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde la combinación de los tres o más antígenos se selecciona entre el grupo que consiste en:
 - (a) una combinación que comprende la SEQ ID NO: 16 (Rv1813); la SEQ ID NO: 51 (Rv3620), la SEQ ID NO: 26 (Rv2608) y la SEQ ID NO: 21 (Rv2389), o una combinación que comprende un antígeno que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la SEQ ID NO: 16, un antígeno que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la SEQ ID NO: 51, un antígeno que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la SEQ ID NO: 26 y un antígeno que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la SEQ ID NO: 21;
 - (b) una combinación que comprende la SEQ ID NO: 26 (Rv2608), la SEQ ID NO: 16 (Rv1813), la SEQ ID NO: 51 (Rv3620) y la SEQ ID NO: 46 (Rv3619), o una combinación que comprende un antígeno que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la SEQ ID NO: 26, un antígeno que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la SEQ ID NO: 16, un antígeno que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la SEQ ID NO: 51 y un antígeno que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la SEQ ID NO: 46; y
 - (c) una combinación que comprende la SEQ ID NO: 16 (Rv1813); la SEQ ID NO: 51 (Rv3620), la SEQ ID NO: 26 (Rv2608) y la SEQ ID NO: 145 (Rv1886), o una combinación que comprende un antígeno que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la SEQ ID NO: 16, un antígeno que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la SEQ ID NO: 51, un antígeno que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la SEQ ID NO: 26 y un antígeno que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la SEQ ID NO: 145.
3. La composición de la reivindicación 2, en donde la combinación comprende la SEQ ID NO: 26 (Rv2608), la SEQ ID NO: 16 (Rv1813), la SEQ ID NO: 51 (Rv3620) y la SEQ ID NO: 46 (Rv3619).
4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde los tres o más antígenos, o fragmentos inmunogénicos de los mismos, están unidos covalentemente en forma de un polipéptido de fusión.
5. La composición de la reivindicación 4, en donde el polipéptido de fusión comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en: la SEQ ID NO: 91 (ID83); la SEQ ID NO: 95 (ID94); la SEQ ID NO: 226 (ID93); la SEQ ID NO: 251 (ID114); la SEQ ID NO: 257 (ID125); o comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90% de identidad con la SEQ ID NO: 91, la SEQ ID NO: 95, la SEQ ID NO: 226, la SEQ ID NO: 251, o SEQ ID NO: 257.
6. La composición de la reivindicación 5, en donde el polipéptido de fusión comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 226 (ID93).
7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el inmunoestimulante se selecciona entre el grupo que consiste en GLA, AS-2, ENHANZYN, MPL, 3D-MPL, IFA, QS21, CWS, TDM, AGPs, oligonucleótidos que contienen CpG, agonistas de receptor de tipo Toll, LeIF, saponinas, miméticos de saponina, y lípido A biológico y sintético, imiquimod, gardiquimod, resiquimod, poli I:C, flagelina, o una combinación de los mismos.
8. Un polipéptido de fusión aislado que comprende una combinación de tres o más antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* unidos covalentemente, o fragmentos inmunogénicos de los mismos, en donde la combinación de los dos o más antígenos comprende la SEQ ID NO: 26 (Rv2608), la SEQ ID NO: 51 (Rv3620), y la SEQ ID NO: 16 (Rv1813) o comprende un antígeno que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la SEQ ID NO: 26, un antígeno que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la SEQ ID NO: 51, y un antígeno que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la SEQ ID NO: 16.
9. El polipéptido de fusión aislado de la reivindicación 8, en donde la combinación de los tres o más antígenos se selecciona entre el grupo que consiste en:
 - (a) una combinación que comprende la SEQ ID NO: 16 (Rv1813); la SEQ ID NO: 51 (Rv3620), la SEQ ID NO: 26 (Rv2608) y la SEQ ID NO: 21 (Rv2389), o una combinación que comprende un antígeno que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la SEQ ID NO: 16, un antígeno que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la SEQ ID NO: 51, un antígeno que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la SEQ ID NO: 26 y un antígeno que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la SEQ ID NO: 21;
 - (b) una combinación que comprende la SEQ ID NO: 26 (Rv2608), la SEQ ID NO: 16 (Rv1813), la SEQ ID NO: 51 (Rv3620) y la SEQ ID NO: 46 (Rv3619), o una combinación que comprende un antígeno que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la SEQ ID NO: 26, un antígeno que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la SEQ ID NO: 16, un antígeno que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la SEQ ID NO: 51 y un

antígeno que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la SEQ ID NO: 46; y

(c) una combinación que comprende la SEQ ID NO: 16 (Rv1813); la SEQ ID NO: 51 (Rv3620), la SEQ ID NO: 26 (Rv2608) y la SEQ ID NO: 145 (Rv1886), o una combinación que comprende un antígeno que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la SEQ ID NO: 16, un antígeno que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la SEQ ID NO: 51, un antígeno que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la SEQ ID NO: 26 y un antígeno que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la SEQ ID NO: 145.

10. El polipéptido de fusión aislado de las reivindicaciones 8 o 9, en donde la proteína de fusión comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en: la SEQ ID NO: 91 (ID83); la SEQ ID NO: 95 (ID94); la SEQ ID NO: 226 (ID93); la SEQ ID NO: 251 (ID114); la SEQ ID NO: 257 (ID125); o comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90% de identidad con la SEQ ID NO: 91, la SEQ ID NO: 95, la SEQ ID NO: 226, la SEQ ID NO: 251, o SEQ ID NO: 257.

11. El polipéptido de fusión aislado de la reivindicación 10, en donde la combinación comprende la SEQ ID NO: 226.

12. Un polinucleótido aislado que codifica un polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 8-11.

13. Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en un método para estimular una respuesta inmunitaria protectora contra *Mycobacterium tuberculosis* o antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* en un sujeto.

14. Un método para producir un polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 8-11, que comprende cultivar una célula hospedadora que expresa el polipéptido de fusión, y recuperar el polipéptido de fusión producido por la célula hospedadora.

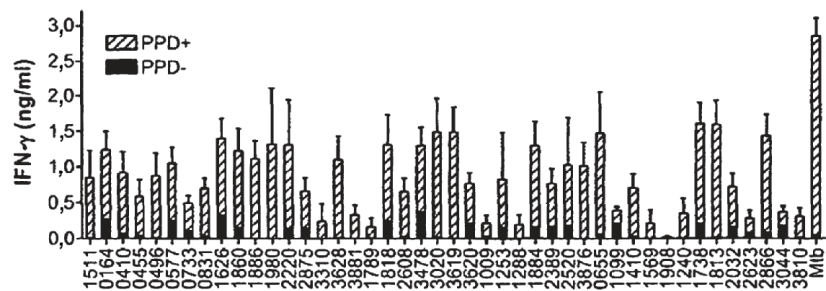


Figura 1. Niveles de IFN- γ liberado por PBMC humanas estimuladas con antígeno

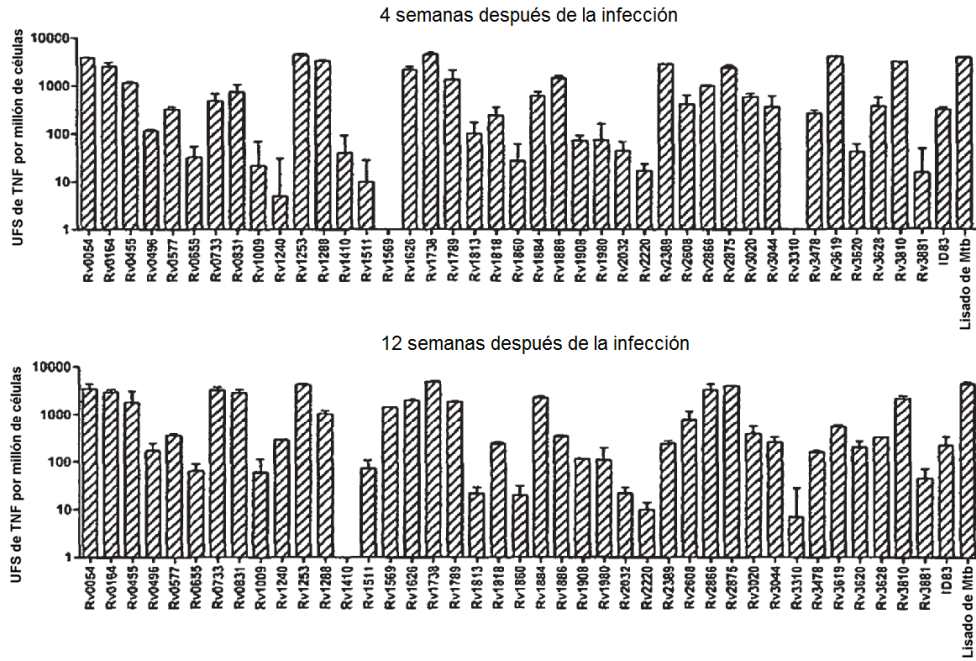


Figura 2. Esplenocitos murinos TNF⁺ tras la estimulación *in vitro* con antígeno con diferentes antígenos recombinantes de Mtb

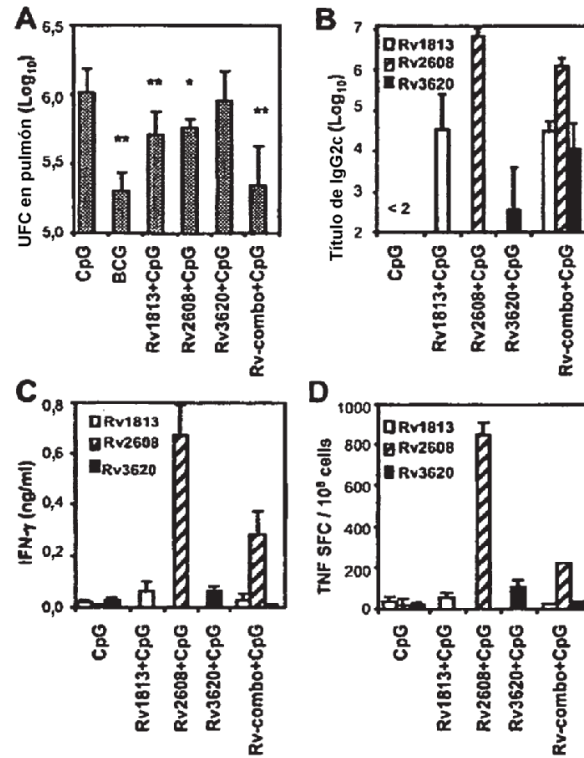


Figura 3. Respuestas inmunitarias contra Rv1813, Rv2608 y Rv3620 con CpG en ratones C57BL/6 y protección contra la exposición a Mtb en aerosol

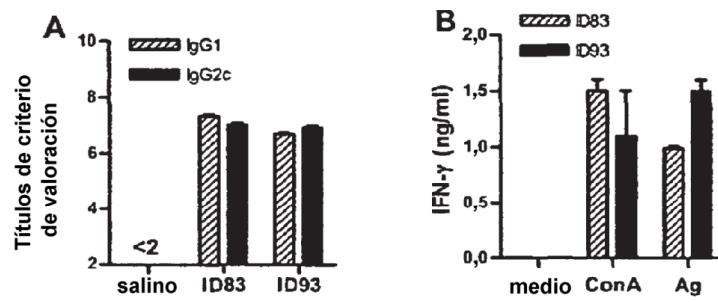


Figura 4. Respuestas inmunitarias a las proteínas de fusión ID83 e ID93 con GLA-SE en ratones C57BL/6

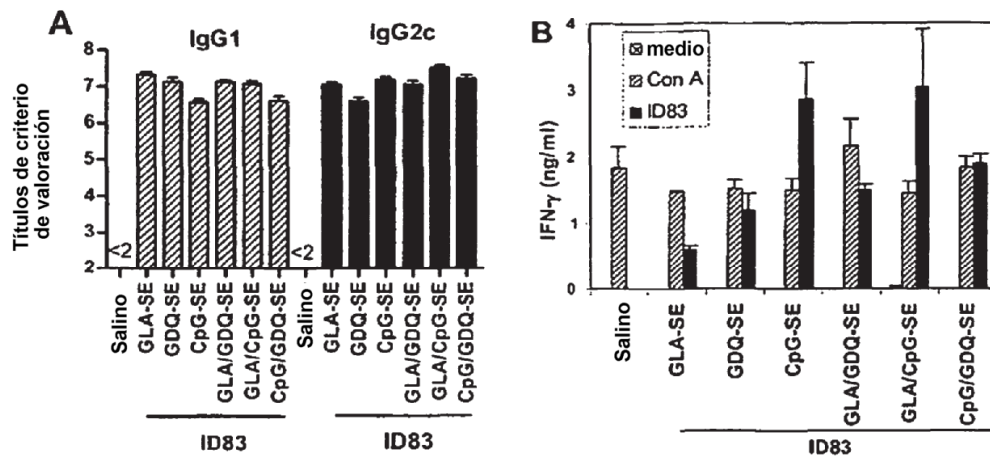


Figura 5. Respuestas inmunitarias a ID83 con diferentes formulaciones adyuvantes en ratones C57BL/6

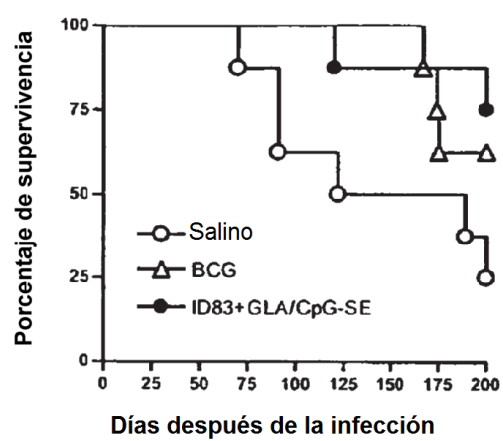


Figura 6. Supervivencia de cobayas infectadas con *Mtb* vacunadas con ID83 en diferentes formulaciones adyuvantes

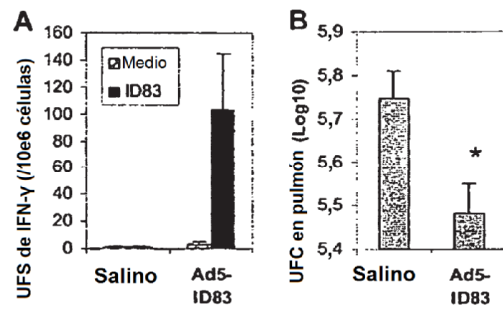


Figura 7. Respuestas de IFN- γ dependientes de Ad5-ID83 y protección contra *M. tuberculosis* en ratones C57BL/6.

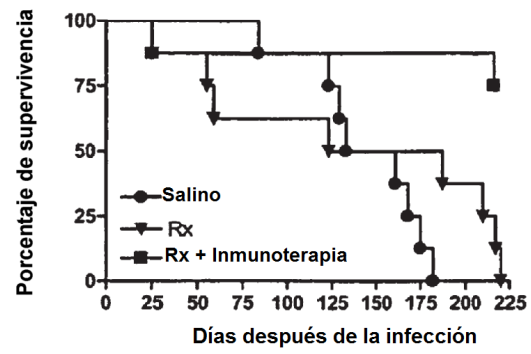


Figura 8. Supervivencia de ratones SWR infectados con Mtb después de antibióticos + inmunoterapia con Rv1813, Rv2608, Rv3620 con GLA-SE

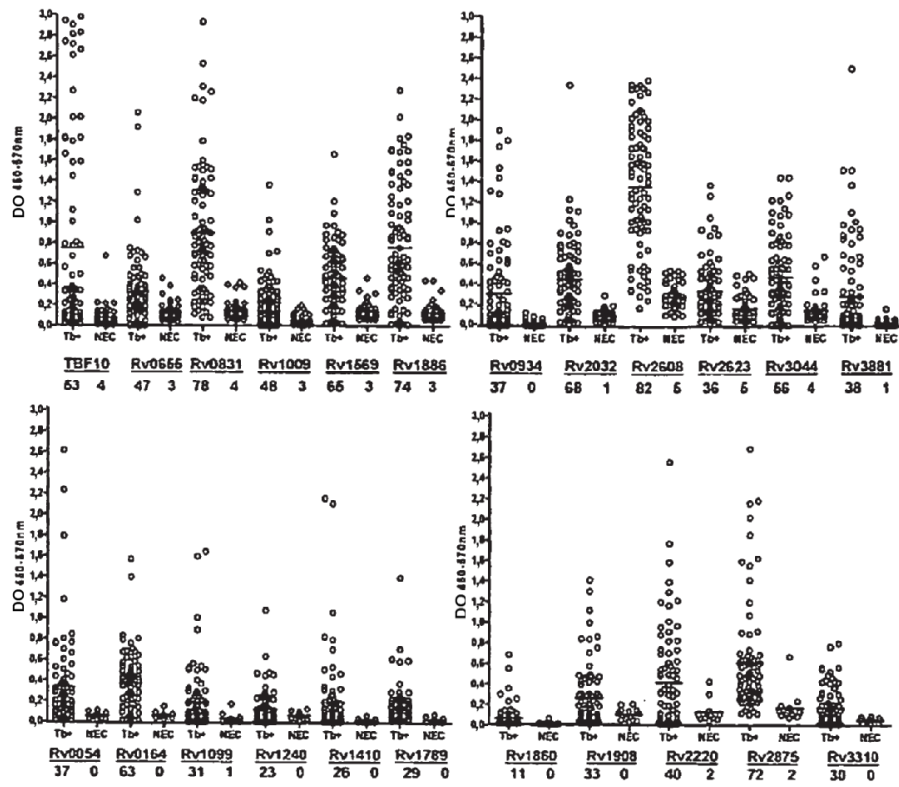


Figura 9. Diagnóstico serológico de TB