

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043052**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.20

(51) Int. Cl. **C07K 16/28** (2006.01)

(21) Номер заявки
201990817

(22) Дата подачи заявки
2017.09.25

(54) АНТИ-CD27 АНТИТЕЛА

(31) 62/399,837; 62/546,214

(32) 2016.09.26; 2017.08.16

(33) US

(43) 2019.08.30

(86) PCT/US2017/053204

(87) WO 2018/058022 2018.03.29

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕРК ШАРП И ДОУМ ЭлЭлСи (US);
МЕРК ШАРП И ДОУМ Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:
Биб Эми М., Чеунг Джейсон Ка
Джен, Цзюань Вероника, Фаядат-
Дилман Лоренс, Садекова Светлана,
Вонг Джерелин, Фишманн Тьерри
Оливер, Просизе Винифред В. (US),
Ван Эненнам Ханс, Ван Элсас Андреа,
Гюлен Ларс (NL)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2013138586

WO-A2-2011130434

WO-A1-2012004367

OBMOLOVA GALINA ET AL.: "Epitope-dependent mechanisms of CD27 neutralization revealed by X-ray crystallography", MOLECULAR IMMUNOLOGY, PERGAMON, GB, vol. 83, 21 January 2017 (2017-01-21), pages 92-99, XP029925306, ISSN: 0161-5890, DOI:10.1016/J.MOLIMM.2017.01.005

ALEXEY TEPLYAKOV ET AL.: "Crystal structure of CD27 in complex with a neutralizing noncompeting antibody", ACTA CRYSTALLOGRAPHICA SECTION F STRUCTURAL BIOLOGY COMMUNICATIONS, vol. 73, no. 5, 1 May 2017 (2017-05-01), pages 294-299, XP055435718, DOI: 10.1107/S2053230X17005957, the whole document

KOEN VAN DE VEN ET AL.: "Targeting the T-cell co-stimulatory CD27/CD70 pathway in cancer immunotherapy: rationale and potential", IMMUNOTHERAPY, vol. 7, no. 6, 1 July 2015 (2015-07-01), pages 655-667, XP55410285, GB ISSN: 1750-743X, DOI: 10.2217/imt.15.32

(57) Изобретение относится к анти-CD27 антителам, а также к применению таких антител для лечения заболеваний, таких как рак и инфекционное заболевание.

B1

043052

043052

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к лечению состояний, которые могут быть ослаблены за счет стимуляции иммунного ответа, в частности, за счет стимуляции антиген-специфических Т-лимфоцитов. Различные аспекты настоящего изобретения подходят для лечения любого состояния, которое, как известно, или предположительно, может быть ослаблено за счет стимуляции CD27⁺ иммунных клеток или за счет ингибирования одного или более белков - иммунных контрольных точек. Состояния, подходящие для лечения с помощью изобретения, представляют собой такие состояния, которые могут быть ослаблены за счет стимуляции иммунной системы, например, инфекционные заболевания и рак. Более конкретно, настоящее изобретение относится к анти-CD27 антителам, а также к применению этих антител в лечении таких заболеваний, как рак и инфекционное заболевание.

Предпосылки создания изобретения

CD27, представитель семейства рецепторов TNF, был идентифицирован, как мембранная молекула на человеческих Т-клетках (van Lier et al., 1987, J. Immunol. 139:1589-96). Согласно современным данным CD27 имеет единственный лиганд, CD70, который также является представителем семейства TNF (Goodwin et al., 1993, Cell 73:447-56).

CD27 экспрессируется исключительно гемопоэтическими клетками, в частности клетками лимфоцитарной линии дифференцировки, то есть Т-, В- и NK-клетками. CD27 исходно был определен как ко-стимулирующая молекула человеческих Т-клеток, которая увеличивает пролиферативный ответ на стимуляцию TCR (van Lier et al., 1987, J. Immunol. 139:1589-96). Присутствие CD70, лиганда для CD27, определяет время и персистенцию опосредованной CD27 ко-стимуляции.

Трансгенной экспрессии CD70 в незрелых дендритных клетках было достаточно для превращения иммунологической толерантности к вирусам или опухолям в восприимчивость CD8⁺ Т-клеток.

Аналогично, агонистический растворимый CD70 стимулировал CD8⁺ Т-клеточный ответ при иммунизации таким пептидом (Rowley et al., 2004, J Immunol 172:6039-6046), и у трансгенных по CD70 мышей образование CD4⁺ и CD8⁺ эффекторных клеток в ответ на стимуляцию TCR было значительно стимулировано (Arens et al., 2001, Immunity 15:801-12; Tesselaar et al., 2003, Nat Immunol 4:49-54; Keller et al., 2008, Immunity 29:334-346). В мышинных моделях лимфомы отторжение опухолей происходило в большей степени в случае трансгенной экспрессии CD70 или инъекции антитела против CD27 мыши (Arens et al., 2003, J Exp Med 199:1595-1605; French et al., 2007, Blood 109: 4810-15; Sakanishi and Yagita, 2010, Biochem. Biophys. Res. Comm. 393:829-835; WO 2008/051424; WO 2012/004367).

В WO 2012/004367 описано первое агонистическое антитело против человеческого белка (обозначенное hCD27.15), для которого не требуется перекрестное связывание для активации опосредованной CD27 ко-стимуляции иммунного ответа. Кроме того, описано антитело против человеческого CD27, обозначенное 1F5, которое активирует CD27 при перекрестном связывании (WO 2011/130434 и Vitale et al., Clin. Cancer Res, 2012, 18(14):3812-3821). Однако в данной области все еще сохраняется потребность в разработке антител против человеческого CD27, которые имеют улучшенные характеристики, включая способность к связыванию человеческого CD27, имеющего A59T ОНП, и CD27 яванского макака.

Сущность изобретения

Изобретение относится к анти-CD27 антителам и их антигенсвязывающим фрагментам, имеющим структурные и функциональные признаки, указанные ниже.

В другом варианте осуществления изобретение относится к антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, которое связывается с CD27 человека, содержащему вариabельную область тяжелой цепи и вариabельную область легкой цепи, содержащие:

- (i) CDR1 вариabельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;
- (ii) CDR2 вариabельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; и
- (iii) CDR3 вариabельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.

В одном варианте осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, содержит:

- (i) CDR1 вариabельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где X₁=M;
- (ii) CDR2 вариabельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, где X₁=N, X₂=T, X₃=N и X₄=T; и
- (iii) CDR3 вариabельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, где X₁=M.

В одном варианте осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, необязательно, имеет по меньшей мере одну из следующих характеристик: связывается с CD27 человека с величиной EC₅₀ менее 100 пМ или менее 200 пМ в клеточном анализе ELISA, связывается с CD27 человека A59T с величиной EC₅₀ менее 150 пМ или менее 250 пМ в клеточном анализе ELISA; связывается с CD27 резуса с величиной EC₅₀ менее 100 пМ или менее 150 пМ в клеточном анализе ELISA; связывается с CD27 человека и CD27 человека (A59T) с двухвалентным значением K_D примерно 5-10 нМ при определении ме-

тодом поверхностного плазмонного резонанса (например, BIACORE) или аналогичным методом (например, KinExa или OCTET); перекрестно реагирует с CD27 яванского макака или резуса; блокирует связывание человеческого CD27 с человеческим CD70; повышает активацию Т-клеток; стимулирует антиген-специфическое продуцирование Т-клетками IL-2 и IFN γ ; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 человека клетках с величиной EC₅₀ менее 5 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 человека A59T клетках с величиной EC₅₀ менее 10 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 резуса клетках с величиной EC₅₀ менее 1 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; имеет величину EC₅₀ менее 0,5 нМ для связывания человеческого CD27 на CD8⁺ или CD4⁺ Т-клетках; повышает активацию CD8⁺ Т-клеток, находясь в растворимой форме, и увеличивает индуцируемое анти-CD3 продуцирование IFN γ в культуре опухоли человека. В одном варианте осуществления клетки, экспрессирующие CD27 человека, CD27 человека A59T или CD27 резуса, представляют собой клетки HEK293FT эмбриональной почки человека, содержащие плазмиды NF- κ B-люциферазного репортерного конструкта с CD27, временно введенные трансфекцией. В одном варианте осуществления активацию CD8⁺ Т-клеток измеряют на основании % доли CD8⁺ Т-клеток, имеющих фенотип CD25⁺CD69⁺, и имеет место в среднем примерно 1,5-2-кратное повышение активации CD8⁺ Т-клеток. В другом варианте осуществления индуцированное анти-CD3 продуцирование IFN γ увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза при концентрации 20 мкг/мл анти-CD27 антитела и концентрации 10 нг/мл анти-CD3 антитела.

В другом варианте осуществления изобретение относится к антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, которое связывается с CD27 человека, содержащему вариательную область тяжелой цепи и вариательную область легкой цепи, содержащие:

(i) CDR1 вариательной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, где X₁=M;

(ii) CDR2 вариательной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, где X₁=D и X₂=T; и

(iii) CDR3 вариательной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, где X₁=W, X₂=N и X₃=S.

В одном варианте осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, необязательно имеет по меньшей мере одну из следующих характеристик: связывается с CD27 человека с величиной EC₅₀ менее 100 пМ или менее 200 пМ в клеточном анализе ELISA, связывается с CD27 человека A59T с величиной EC₅₀ менее 150 пМ или менее 250 пМ в клеточном анализе ELISA; связывается с CD27 резуса с величиной EC₅₀ менее 100 пМ или менее 150 пМ в клеточном анализе ELISA; связывается с CD27 человека и CD27 человека (A59T) с двухвалентным значением K_D примерно 5-10 нМ при определении методом поверхностного плазмонного резонанса (например, BIACORE) или аналогичным методом (например, KinExa или OCTET); перекрестно реагирует с CD27 яванского макака или резуса; блокирует связывание человеческого CD27 с человеческим CD70; повышает активацию Т-клеток; стимулирует антиген-специфическое продуцирование Т-клетками IL-2 и IFN γ ; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 человека клетках с величиной EC₅₀ менее 5 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 человека A59T клетках с величиной EC₅₀ менее 10 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 резуса клетках с величиной EC₅₀ менее 1 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; имеет величину EC₅₀ менее 0,5 нМ для связывания человеческого CD27 на CD8⁺ или CD4⁺ Т-клетках; повышает активацию CD8⁺ Т-клеток, находясь в растворимой форме, и увеличивает индуцируемое анти-CD3 продуцирование IFN γ в культуре опухоли человека. В одном варианте осуществления клетки, экспрессирующие CD27 человека, CD27 человека A59T или CD27 резуса, представляют собой клетки HEK293FT эмбриональной почки человека, содержащие плазмиды NF- κ B-люциферазного репортерного конструкта с CD27, временно введенные трансфекцией. В одном варианте осуществления активацию CD8⁺ Т-клеток измеряют на основании % доли CD8⁺ Т-клеток, имеющих фенотип CD25⁺CD69⁺, и имеет место в среднем примерно 1,5-2-кратное повышение активации CD8⁺ Т-клеток. В другом варианте осуществления индуцированное анти-CD3 продуцирование IFN γ увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза при концентрации 20 мкг/мл анти-CD27 антитела и концентрации 10 нг/мл анти-CD3 антитела.

В другом варианте осуществления изобретения антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, содержит вариательную область тяжелой цепи и вариательную область легкой цепи, содержащие

CDR1 вариательной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где X₁=M; или

аминокислотную последовательность, отличающуюся от указанной последовательности 1, 2 или 3 консервативными заменами;

CDR2 вариательной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, где X₁=N, X₂=T, X₃=N и X₄=T, или аминокислотную последовательность, отличающуюся от

указанной последовательности 1, 2 или 3 консервативными заменами;

CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, где $X_1=M$, или аминокислотную последовательность, отличающуюся от указанной последовательности 1, 2 или 3 консервативными заменами;

CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, где $X_1=M$, или аминокислотную последовательность, отличающуюся от указанной последовательности 1, 2 или 3 консервативными заменами;

CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, где $X_1=D$ и $X_2=T$, или аминокислотную последовательность, отличающуюся от указанной последовательности 1, 2 или 3 консервативными заменами; и

CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, где $X_1=W$, $X_2=N$ и $X_3=S$, или аминокислотную последовательность, отличающуюся от указанной последовательности 1, 2 или 3 консервативными заменами.

В одном варианте осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, необязательно, имеет по меньшей мере одну из следующих характеристик: связывается с CD27 человека с величиной EC_{50} менее 100 пМ или менее 200 пМ в клеточном анализе ELISA, связывается с CD27 человека A59T с величиной EC_{50} менее 150 пМ или менее 250 пМ в клеточном анализе ELISA; связывается с CD27 резуса с величиной EC_{50} менее 100 пМ или менее 150 пМ в клеточном анализе ELISA; связывается с CD27 человека и CD27 человека (A59T) с двухвалентным значением KD примерно 5-10 нМ при определении методом поверхностного плазмонного резонанса (например, BIACORE) или аналогичным методом (например, KinExa или OCTET); перекрестно реагирует с CD27 яванского макака или резуса; блокирует связывание человеческого CD27 с человеческим CD70; повышает активацию Т-клеток; стимулирует антиген-специфическое продуцирование Т-клетками IL-2 и IFN γ ; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 человека клетках с величиной EC_{50} менее 5 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 человека A59T клетках с величиной EC_{50} менее 10 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 резуса клетках с величиной EC_{50} менее 1 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; имеет величину EC_{50} менее 0,5 нМ для связывания человеческого CD27 на CD8 $^{+}$ или CD4 $^{+}$ Т-клетках; повышает активацию CD8 $^{+}$ Т-клеток, находясь в растворимой форме, и увеличивает индуцируемое анти-CD3 продуцирование IFN γ в культуре опухоли человека. В одном варианте осуществления клетки, экспрессирующие CD27 человека, CD27 человека A59T или CD27 резуса, представляют собой клетки HEK293FT эмбриональной почки человека, содержащие плазмиды NF- κ B-люциферазного репортерного конструкта с CD27, временно введенные трансфекцией. В одном варианте осуществления активацию CD8 $^{+}$ Т-клеток измеряют на основании % доли CD8 $^{+}$ Т-клеток, имеющих фенотип CD25 $^{+}$ CD69 $^{+}$, и имеет место в среднем примерно 1,5-2-кратное повышение активации CD8 $^{+}$ Т-клеток. В другом варианте осуществления индуцированное анти-CD3 продуцирование IFN γ увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза при концентрации 20 мкг/мл анти-CD27 антитела и концентрации 10 нг/мл анти-CD3 антитела.

В другом варианте осуществления изобретения антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, включает антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с CD27 человека, содержащее варибельную область легкой цепи иммуноглобулина, варибельную область тяжелой цепи иммуноглобулина или варибельную область как легкой цепи, так и тяжелой цепи, иммуноглобулина, выбранное из группы, состоящей из антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7 или аминокислотную последовательность, отличающуюся от SEQ ID NO: 7 1, 2 или 3 консервативными заменами, и/или варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8 или аминокислотную последовательность, отличающуюся от SEQ ID NO: 8 1, 2 или 3 консервативными заменами; антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9 или аминокислотную последовательность, отличающуюся от SEQ ID NO: 9 1, 2 или 3 консервативными заменами, и/или варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14 или аминокислотную последовательность, отличающуюся от SEQ ID NO: 14 1, 2 или 3 консервативными заменами; антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32 или аминокислотную последовательность, отличающуюся от SEQ ID NO: 32 1, 2 или 3 консервативными заменами, и/или варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33 или аминокислотную последовательность, отличающуюся от SEQ ID NO: 33 1, 2 или 3 консервативными заменами; антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34 или аминокислотную последовательность, отличающуюся от SEQ ID NO: 34 1, 2 или 3 консервативными заменами, и/или варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID

NO: 35 или аминокислотную последовательность, отличающуюся от SEQ ID NO: 35 1, 2 или 3 консервативными заменами; антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39 или аминокислотную последовательность, отличающуюся от SEQ ID NO: 39 1, 2 или 3 консервативными заменами, и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40 или аминокислотную последовательность, отличающуюся от SEQ ID NO: 40 1, 2 или 3 консервативными заменами; антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 10-13, или аминокислотную последовательность, отличающуюся от последовательностей SEQ ID NO: 10-13 1, 2 или 3 консервативными заменами, и/или вариабельную область легкой цепи, выбранную из группы, состоящей из любой из SEQ ID NO: 15-18, или аминокислотную последовательность, отличающуюся от последовательностей SEQ ID NO: 15-18 1, 2 или 3 консервативными заменами; антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10 или аминокислотную последовательность, отличающуюся от SEQ ID NO: 10 1, 2 или 3 консервативными заменами, и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15 или аминокислотную последовательность, отличающуюся от SEQ ID NO: 15 1, 2 или 3 консервативными заменами. В одном варианте осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, необязательно имеет по меньшей мере одну из следующих характеристик: связывается с CD27 человека с величиной EC_{50} менее 100 пМ или менее 200 пМ в клеточном анализе ELISA, связывается с CD27 человека A59T с величиной EC_{50} менее 150 пМ или менее 250 пМ в клеточном анализе ELISA; связывается с CD27 резуса с величиной EC_{50} менее 100 пМ или менее 150 пМ в клеточном анализе ELISA; связывается с CD27 человека и CD27 человека (A59T) с двухвалентным значением KD примерно 5-10 нМ при определении методом поверхностного плазмонного резонанса (например, BIACORE) или аналогичным методом (например, KinExa или OCTET); перекрестно реагирует с CD27 яванского макака или резуса; блокирует связывание человеческого CD27 с человеческим CD70; повышает активацию Т-клеток; стимулирует антиген-специфическое продуцирование Т-клетками IL-2 и IFN γ ; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 человека клетках с величиной EC_{50} менее 5 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 человека A59T клетках с величиной EC_{50} менее 10 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 резуса клетках с величиной EC_{50} менее 1 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; имеет величину EC_{50} менее 0,5 нМ для связывания человеческого CD27 на CD8 $^{+}$ или CD4 $^{+}$ Т-клетках; повышает активацию CD8 $^{+}$ Т-клеток, находясь в растворимой форме, и увеличивает индуцируемое анти-CD3 продуцирование IFN γ в культуре опухоли человека. В одном варианте осуществления клетки, экспрессирующие CD27 человека, CD27 человека A59T или CD27 резуса, представляют собой клетки HEK293FT эмбриональной почки человека, содержащие плазмиды NF- κ B-люциферазного репортерного конструкта с CD27, временно введенные трансфекцией. В одном варианте осуществления активацию CD8 $^{+}$ Т-клеток измеряют на основании % доли CD8 $^{+}$ Т-клеток, имеющих фенотип CD25 $^{+}$ CD69 $^{+}$, и имеет место в среднем примерно 1,5-2-кратное повышение активации CD8 $^{+}$ Т-клеток. В другом варианте осуществления индуцированное анти-CD3 продуцирование IFN γ увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза при концентрации 20 мкг/мл анти-CD27 антитела и концентрации 10 нг/мл анти-CD3 антитела.

В другом варианте осуществления изобретение относится к антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, которое связывается с CD27 человека, содержащему вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, содержащие:

- (i) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;
- (ii) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2;
- (iii) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3;
- (iv) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;
- (v) CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и
- (vi) CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

В другом варианте осуществления изобретение относится к антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, которое связывается с CD27 человека, содержащему вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, содержащие:

- (i) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где $X_1=M$;

(ii) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, где $X_1=N$, $X_2=T$, $X_3=N$ и $X_4=T$;

(iii) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, где $X_1=M$;

(iv) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, где $X_1=M$;

(v) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, где $X_1=D$ и $X_2=T$; и

(vi) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, где $X_1=W$, $X_2=N$ и $X_3=S$.

В одном варианте осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, является гуманизированным. В одном варианте осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, содержит варибельную область тяжелой цепи, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 9, 10, 11, 12, 13, 32, 34 и 39; и варибельную область легкой цепи, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, 15, 16, 17, 18, 33, 35 и 40. В одном варианте осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, содержит варибельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с любой из SEQ ID NO: 10, 11, 12 или 13; и варибельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с любой из SEQ ID NO: 15, 16, 17 или 18. В одном варианте осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, содержит варибельную область тяжелой цепи, имеющую 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотных замен относительно любой из SEQ ID NO: 10, 11, 12 или 13; и варибельную область легкой цепи, имеющую 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотных замен относительно любой из SEQ ID NO: 15, 16, 17 или 18. В одном варианте осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, необязательно, имеет по меньшей мере одну из следующих характеристик: связывается с CD27 человека с величиной EC_{50} менее 100 пМ или менее 200 пМ в клеточном анализе ELISA, связывается с CD27 человека A59T с величиной EC_{50} менее 150 пМ или менее 250 пМ в клеточном анализе ELISA; связывается с CD27 резуса с величиной EC_{50} менее 100 пМ или менее 150 пМ в клеточном анализе ELISA; связывается с CD27 человека и CD27 человека (A59T) с двухвалентным значением K_D примерно 5-10 нМ при определении методом поверхностного плазмонного резонанса (например, BIACORE) или аналогичным методом (например, KinExa или OCTET); перекрестно реагирует с CD27 яванского макака или резуса; блокирует связывание человеческого CD27 с человеческим CD70; повышает активацию Т-клеток; стимулирует антиген-специфическое продуцирование Т-клетками IL-2 и IFN γ ; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 человека клетках с величиной EC_{50} менее 5 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 человека A59T клетках с величиной EC_{50} менее 10 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 резуса клетках с величиной EC_{50} менее 1 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; имеет величину EC_{50} менее 0,5 нМ для связывания человеческого CD27 на CD8⁺ или CD4⁺ Т-клетках; повышает активацию CD8⁺ Т-клеток, находясь в растворимой форме, и увеличивает индуцируемое анти-CD3 продуцирование IFN γ в культуре опухоли человека. В одном варианте осуществления клетки, экспрессирующие CD27 человека, CD27 человека A59T или CD27 резуса, представляют собой клетки HEK293FT эмбриональной почки человека, содержащие плазмиды NF- κ B-люциферазного репортерного конструкта с CD27, временно введенные трансфекцией. В одном варианте осуществления активацию CD8⁺ Т-клеток измеряют на основании % доли CD8⁺ Т-клеток, имеющих фенотип CD25⁺CD69⁺, и имеет место в среднем примерно 1,5-2-кратное повышение активации CD8⁺ Т-клеток. В другом варианте осуществления индуцированное анти-CD3 продуцирование IFN γ увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза при концентрации 20 мкг/мл анти-CD27 антитела и концентрации 10 нг/мл анти-CD3 антитела.

В другом варианте осуществления изобретение относится к антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, которое связывается с CD27 человека, содержащему варибельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с любой из SEQ ID NO: 10, 11, 12 или 13; и варибельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с любой из SEQ ID NO: 15, 16, 17 или 18. В одном варианте осуществления предложенные вариации последовательностей имеют место лишь в каркасных областях антитела.

В другом варианте осуществления изобретение относится к антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, которое связывается с CD27 человека, содержащему варибельную область тяжелой цепи и варибельную область легкой цепи, содержащие:

(i) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;

(ii) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2;

(iii) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 3;

(iv) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;

(v) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и

(vi) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6; при этом антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, содержит варибельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с варибельной областью тяжелой цепи, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 9-13, и варибельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с варибельной областью легкой цепи, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14-18. В данном вышеуказанном варианте осуществления вариации последовательностей имеют место в каркасных областях, и антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, содержит:

(i) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где $X_1=M$;

(ii) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, где $X_1=N$, $X_2=T$, $X_3=N$ и $X_4=T$;

(iii) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, где $X_1=M$;

(iv) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, где $X_1=M$;

(v) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, где $X_1=D$ и $X_2=T$; и

(vi) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, где $X_1=W$, $X_2=N$ и $X_3=S$. В одном варианте осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, необязательно, имеет по меньшей мере одну из следующих характеристик: связывается с CD27 человека с величиной EC_{50} менее 100 пМ или менее 200 пМ в клеточном анализе ELISA, связывается с CD27 человека A59T с величиной EC_{50} менее 150 пМ или менее 250 пМ в клеточном анализе ELISA; связывается с CD27 резуса с величиной EC_{50} менее 100 пМ или менее 150 пМ в клеточном анализе ELISA; связывается с CD27 человека и CD27 человека (A59T) с двухвалентным значением K_D примерно 5-10 нМ при определении методом поверхностного плазмонного резонанса (например, BIACORE) или аналогичным методом (например, KinExa или OCTET); перекрестно реагирует с CD27 яванского макака или резуса; блокирует связывание человеческого CD27 с человеческим CD70; повышает активацию Т-клеток; стимулирует антиген-специфическое продуцирование Т-клетками IL-2 и IFN γ ; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 человека клетках с величиной EC_{50} менее 5 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 человека A59T клетках с величиной EC_{50} менее 10 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 резуса клетках с величиной EC_{50} менее 1 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; имеет величину EC_{50} менее 0,5 нМ для связывания человеческого CD27 на CD8 $^+$ или CD4 $^+$ Т-клетках; повышает активацию CD8 $^+$ Т-клеток, находясь в растворимой форме, и увеличивает индуцируемое анти-CD3 продуцирование IFN γ в культуре опухоли человека. В одном варианте осуществления клетки, экспрессирующие CD27 человека, CD27 человека A59T или CD27 резуса, представляют собой клетки HEK293FT эмбриональной почки человека, содержащие плазмиды NF- κ B-люциферазного репортерного конструкта с CD27, временно введенные трансфекцией. В одном варианте осуществления активацию CD8 $^+$ Т-клеток измеряют на основании % доли CD8 $^+$ Т-клеток, имеющих фенотип CD25 $^+$ CD69 $^+$, и имеет место в среднем примерно 1,5-2-кратное повышение активации CD8 $^+$ Т-клеток. В другом варианте осуществления индуцированное анти-CD3 продуцирование IFN γ увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза при концентрации 20 мкг/мл анти-CD27 антитела и концентрации 10 нг/мл анти-CD3 антитела.

В следующем варианте осуществления изобретение относится к антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, которое связывается с CD27 человека, содержащему варибельную область как легкой цепи, так и тяжелой цепи, иммуноглобулина, выбранному из группы, состоящей из: антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14; антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего варибельную область тяжелой цепи, содержащую ами-

ноокислотную последовательность SEQ ID NO: 34, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 10-13, и вариабельную область легкой цепи, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 15-18; антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15; антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего вариабельную область тяжелой цепи с любой из SEQ ID NO: 10-12 и вариабельную область легкой цепи с любой из SEQ ID NO: 15-17; и антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 13 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 18.

В одном варианте осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, необязательно, имеет по меньшей мере одну из следующих характеристик: связывается с CD27 человека с величиной EC_{50} менее 100 пМ или менее 200 пМ в клеточном анализе ELISA; связывается с CD27 человека A59T с величиной EC_{50} менее 150 пМ или менее 250 пМ в клеточном анализе ELISA; связывается с CD27 резуса с величиной EC_{50} менее 100 пМ или менее 150 пМ в клеточном анализе ELISA; связывается с CD27 человека и CD27 человека (A59T) с двухвалентным значением K_D примерно 5-10 нМ при определении методом поверхностного плазмонного резонанса (например, BIACORE) или аналогичным методом (например, KinExa или OCTET); перекрестно реагирует с CD27 яванского макака или резуса; блокирует связывание человеческого CD27 с человеческим CD70; повышает активацию Т-клеток; стимулирует антиген-специфическое продуцирование Т-клетками IL-2 и IFN γ ; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 человека клетках с величиной EC_{50} менее 5 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 человека A59T клетках с величиной EC_{50} менее 10 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 резуса клетках с величиной EC_{50} менее 1 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; имеет величину EC_{50} менее 0,5 нМ для связывания человеческого CD27 на CD8 $^{+}$ или CD4 $^{+}$ Т-клетках; повышает активацию CD8 $^{+}$ Т-клеток, находясь в растворимой форме, и увеличивает индуцируемое анти-CD3 продуцирование IFN γ в культуре опухоли человека. В одном варианте осуществления клетки, экспрессирующие CD27 человека, CD27 человека A59T или CD27 резуса, представляют собой клетки HEK293FT эмбриональной почки человека, содержащие плазмиды NF- κ B-люциферазного репортерного конструкта с CD27, временно введенные трансфекцией. В одном варианте осуществления активацию CD8 $^{+}$ Т-клеток измеряют на основании % доли CD8 $^{+}$ Т-клеток, имеющих фенотип CD25 $^{+}$ CD69 $^{+}$, и имеет место в среднем примерно 1,5-2-кратное повышение активации CD8 $^{+}$ Т-клеток. В другом варианте осуществления индуцированное анти-CD3 продуцирование IFN γ увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза при концентрации 20 мкг/мл анти-CD27 антитела и концентрации 10 нг/мл анти-CD3 антитела.

В другом варианте осуществления изобретение относится к антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, содержащему: вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, при этом антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, связывается с CD27 человека.

В одном варианте осуществления изобретение относится к выделенному антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, которое связывается с CD27 человека, содержащему: тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7 или ее вариант, имеющий до 25 аминокислотных замен, и/или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8 или ее вариант, имеющий до 25 аминокислотных замен. В одном варианте осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, необязательно, имеет по меньшей мере одну из следующих характеристик: связывается с CD27 человека с величиной EC_{50} менее 100 пМ или менее 200 пМ в клеточном анализе ELISA; связывается с CD27 человека A59T с величиной EC_{50} менее 150 пМ или менее 250 пМ в клеточном анализе ELISA; связывается с CD27 резуса с величиной EC_{50} менее 100 пМ или менее 150 пМ в клеточном анализе ELISA; связывается с CD27 человека и CD27 человека (A59T) с двухвалентным значением K_D примерно 5-10 нМ при определении методом поверхностного плазмонного резонанса (например, BIACORE) или аналогичным методом (например, KinExa или OCTET); перекрестно реагирует с CD27 яванского макака или резуса; блокирует связывание человеческого CD27 с человеческим CD70; повышает активацию Т-клеток; стимулирует антиген-специфическое продуцирование Т-клетками IL-2 и IFN γ ; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 человека клетках с величиной EC_{50} менее 5 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 человека A59T клетках с величиной EC_{50} менее 10 нМ, когда антитело, или его

фрагмент, находится в растворимой форме; индуцирует активацию NF-κB в экспрессирующих CD27 резуса клетках с величиной EC_{50} менее 1 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; имеет величину EC_{50} менее 0,5 нМ для связывания человеческого CD27 на CD8⁺ или CD4⁺ Т-клетках; повышает активацию CD8⁺ Т-клеток, находясь в растворимой форме, и увеличивает индуцируемое анти-CD3 продуцирование IFNγ в культуре опухоли человека. В одном варианте осуществления клетки, экспрессирующие CD27 человека, CD27 человека A59T или CD27 резуса, представляют собой клетки HEK293FT эмбриональной почки человека, содержащие плазмиды NF-κB-люциферазного репортерного конструкта с CD27, временно введенные трансфекцией. В одном варианте осуществления активацию CD8⁺ Т-клеток измеряют на основании % доли CD8⁺ Т-клеток, имеющих фенотип CD25⁺CD69⁺, и имеет место в среднем примерно 1,5-2-кратное повышение активации CD8⁺ Т-клеток. В другом варианте осуществления индуцированное анти-CD3 продуцирование IFNγ увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза при концентрации 20 мкг/мл анти-CD27 антитела и концентрации 10 нг/мл анти-CD3 антитела.

В любом из вышеуказанных вариантов осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, может быть выделенным.

В любом из вышеуказанных вариантов осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, представляет собой рекомбинантное антитело.

В любом из вышеуказанных вариантов осуществления антитело может быть полноразмерным антителом.

В любом из вышеуказанных вариантов осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, может представлять собой гуманизированное антитело.

В любом из вышеуказанных вариантов осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, может представлять собой гуманизированное антитело, содержащее две тяжелые цепи и две легкие цепи, и, необязательно, представляет собой интактное IgG антитело. В одном варианте осуществления тяжелые цепи имеют изотип IgG. В другом варианте осуществления тяжелые цепи имеют изотип IgG1. В другом варианте осуществления тяжелые цепи имеют изотип IgG2. В другом варианте осуществления тяжелые цепи имеют изотип IgG4. В другом варианте осуществления тяжелые цепи имеют изотип IgM. В одном варианте осуществления антитело содержит константный домен тяжелой цепи с SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 28.

В другом аспекте изобретения антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, содержащие:

(i) CDR1 переменной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где $X_1=M$;

(ii) CDR2 переменной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, где $X_1=N$, $X_2=T$, $X_3=N$ и $X_4=T$;

(iii) CDR3 переменной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, где $X_1=M$;

(iv) CDR1 переменной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, где $X_1=M$;

(v) CDR2 переменной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, где $X_1=D$ и $X_2=T$; и

(vi) CDR3 переменной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, где $X_1=W$, $X_2=N$ и $X_3=S$, и

константный домен тяжелой цепи имеет изотип IgG1 или IgG4.

В одном варианте осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, необязательно, имеет по меньшей мере одну из следующих характеристик: связывается с CD27 человека с величиной EC_{50} менее 100 пМ или менее 200 пМ в клеточном анализе ELISA; связывается с CD27 человека A59T с величиной EC_{50} менее 150 пМ или менее 250 пМ в клеточном анализе ELISA; связывается с CD27 резуса с величиной EC_{50} менее 100 пМ или менее 150 пМ в клеточном анализе ELISA; связывается с CD27 человека и CD27 человека (A59T) с двухвалентным значением K_D примерно 5-10 нМ при определении методом поверхностного плазмонного резонанса (например, BIACORE) или аналогичным методом (например, KinExa или OCTET); перекрестно реагирует с CD27 яванского макака или резуса; блокирует связывание человеческого CD27 с человеческим CD70; повышает активацию Т-клеток; стимулирует антиген-специфическое продуцирование Т-клетками IL-2 и IFNγ; индуцирует активацию NF-κB в клетках, экспрессирующих CD27 человека, с величиной EC_{50} менее 5 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; индуцирует активацию NF-κB в клетках, экспрессирующих CD27 человека A59T, с величиной EC_{50} менее 10 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; индуцирует активацию NF-κB в клетках, экспрессирующих CD27 резуса, с величиной EC_{50} менее 1 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; имеет величину EC_{50} менее 0,5 нМ для связывания человеческого CD27 на CD8⁺ или CD4⁺ Т-клетках; повышает активацию CD8⁺ Т-клеток, находясь в растворимой форме, и увеличивает индуцируемое анти-CD3 продуцирование IFNγ в культуре опухоли человека. В одном варианте осуществления клетки, экспрессирующие CD27 человека,

CD27 человека A59T или CD27 резуса, представляют собой клетки HEK293FT эмбриональной почки человека, содержащие плазмиды NF-κB-люциферазного репортерного конструкта с CD27, временно введенные трансфекцией. В одном варианте осуществления активацию CD8⁺ Т-клеток измеряют на основании % доли CD8⁺ Т-клеток, имеющих фенотип CD25⁺CD69⁺, и имеет место в среднем примерно 1,5-2-кратное повышение активации CD8⁺ Т-клеток. В другом варианте осуществления индуцированное анти-CD3 продуцирование IFNγ увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза при концентрации 20 мкг/мл анти-CD27 антитела и концентрации 10 нг/мл анти-CD3 антитела.

В любом из вышеуказанных вариантов осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению может содержать область тяжелой цепи, состоящую из:

(a) любой из вариабельных областей тяжелой цепи, описанных выше, и

(b) лидерного пептида (например, лидерного пептида с SEQ ID NO: 26). В любом из вышеуказанных вариантов осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению может содержать область легкой цепи, состоящую из:

(a) любой из вариабельных областей легкой цепи, описанных выше, и

(b) лидерного пептида (например, лидерного пептида с SEQ ID NO: 27).

В любом из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, может представлять собой антитело, содержащее любую из вариабельных областей тяжелой цепи, описанных выше, и любой константный домен тяжелой цепи антитела человека. В одном варианте осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, имеет изотип IgG, и содержит константный домен тяжелой цепи IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 человека. В одном варианте осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению содержит константный домен тяжелой цепи IgG1 человека (SEQ ID NO: 30) или его вариант, который имеет до 20 аминокислотных замен относительно SEQ ID NO: 30. В другом варианте осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, содержит константный домен тяжелой цепи IgG4 человека, в котором была произведена замена аминокислоты в положении 228 (в соответствии с системой нумерации EU) с Ser на Pro (SEQ ID NO: 28). В другом варианте осуществления тяжелые цепи имеют изотип IgM.

В любом из вышеуказанных вариантов осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, может содержать любую из вариабельных областей легкой цепи, описанных выше, и константный домен легкой цепи антитела человека. В одном варианте осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, содержит константный домен легкой цепи каппа антитела человека, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29.

В одном варианте осуществления анти-CD27 антитело по изобретению имеет полную тетрамерную структуру с двумя легкими цепями и двумя тяжелыми цепями, при этом каждая легкая цепь содержит: вариабельную область, содержащую любую из SEQ ID NO: 14-18, 33, 35 и 40, и константную область легкой цепи каппа антитела человека или легкой цепи лямбда антитела человека; и каждая тяжелая цепь содержит: вариабельную область, содержащую любую из SEQ ID NO: 9-13, 32, 34 и 39, и константную область IgG1 человека (SEQ ID NO: 30).

В одном варианте осуществления анти-CD27 антитело по изобретению имеет полную тетрамерную структуру с двумя легкими цепями и двумя тяжелыми цепями, при этом каждая легкая цепь содержит: вариабельную область, содержащую любую из SEQ ID NO: 14-18, 33, 35 и 40, и константную область легкой цепи каппа антитела человека или легкой цепи лямбда антитела человека; и каждая тяжелая цепь содержит вариабельную область, содержащую любую из SEQ ID NO: 9-13, 32, 34 и 39, и константную область IgM человека.

В одном варианте осуществления анти-CD27 антитело по изобретению имеет полную тетрамерную структуру с двумя легкими цепями и двумя тяжелыми цепями, при этом каждая легкая цепь содержит: вариабельную область, содержащую любую из SEQ ID NO: 14-18, 33, 35 и 40, и константную область легкой цепи каппа антитела человека или легкой цепи лямбда антитела человека; и каждая тяжелая цепь содержит: вариабельную область, содержащую любую из SEQ ID NO: 9-13, 32, 34 и 39, и константную область IgG2 человека.

В одном варианте осуществления анти-CD27 антитело по изобретению содержит две легкие цепи и две тяжелые цепи, при этом каждая легкая цепь состоит из SEQ ID NO: 36; и каждая тяжелая цепь состоит из SEQ ID NO: 37.

В одном варианте осуществления анти-CD27 антитело по изобретению состоит из двух легких цепей и двух тяжелых цепей, при этом каждая легкая цепь состоит из SEQ ID NO: 36 и каждая тяжелая цепь состоит из SEQ ID NO: 37.

В одном варианте осуществления анти-CD27 антитело по изобретению содержит две легкие цепи и две тяжелые цепи, при этом каждая легкая цепь состоит из SEQ ID NO: 36 и каждая тяжелая цепь состоит из SEQ ID NO: 38.

В одном варианте осуществления анти-CD27 антитело по изобретению состоит из двух легких цепей и двух тяжелых цепей, при этом каждая легкая цепь состоит из SEQ ID NO: 36 и каждая тяжелая цепь состоит из SEQ ID NO: 38.

В одном варианте осуществления анти-CD27 антитело по изобретению содержит две легкие цепи и две тяжелые цепи, при этом каждая легкая цепь состоит из вариательной области, содержащей любую из SEQ ID NO: 14-18, 33, 35 и 40, и константного домена легкой цепи каппа антитела человека или легкой цепи лямбда антитела человека; и каждая тяжелая цепь состоит из: вариательной области, состоящей из любой из SEQ ID NO: 9-13, 32, 34 и 39, и константной области IgM человека.

В одном варианте осуществления анти-CD27 антитело по изобретению состоит из двух легких цепей и двух тяжелых цепей, при этом каждая легкая цепь состоит из: вариательной области, содержащей любую из SEQ ID NO: 14-18, 33, 35 и 40, и константного домена легкой цепи каппа антитела человека или легкой цепи лямбда антитела человека; и каждая тяжелая цепь состоит из вариательной области, состоящей из любой из SEQ ID NO: 9-13, 32, 34 и 39, и константной области IgM человека.

В одном варианте осуществления анти-CD27 антитело по изобретению содержит две легкие цепи и две тяжелые цепи, при этом каждая легкая цепь состоит из вариательной области, состоящей из любой из SEQ ID NO: 14-18, 33, 35 и 40, и константного домена легкой цепи каппа антитела человека или легкой цепи лямбда антитела человека; и каждая тяжелая цепь состоит из: вариательной области, содержащей любую из SEQ ID NO: 9-13, 32, 34 и 39, и константной области IgG1 человека.

В одном варианте осуществления анти-CD27 антитело по изобретению состоит из двух легких цепей и двух тяжелых цепей, при этом каждая легкая цепь состоит из: вариательной области, состоящей из любой из SEQ ID NO: 14-18, 33, 35 и 40, и константного домена легкой цепи каппа антитела человека или легкой цепи лямбда антитела человека; и каждая тяжелая цепь состоит из: вариательной области, содержащей любую из SEQ ID NO: 9-13, 32, 34 и 39, и константной области IgG1 человека.

В другом аспекте изобретения любое из вышеуказанных антител, или антигенсвязывающих фрагментов, имеет паттерн гликозилирования, характерный для экспрессии в клетке млекопитающего или в клетке CHO.

В конкретных вариантах осуществления анти-CD27 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгировано с по меньшей мере одним терапевтическим средством. В одном варианте осуществления терапевтическое средство представляет собой второе антитело, или его фрагмент, иммуномодулятор, гормон, цитотоксическое средство, фермент, радиоактивный изотоп, второе антитело, конъюгированное с по меньшей мере одним иммуномодулятором, ферментом, радиоактивной меткой, гормоном, антисмысловым олигонуклеотидом или цитотоксическим средством, либо их сочетанием.

Изобретение также относится к выделенным полипептидам, содержащим любую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 1-18, 32-40 и 44-45 или фрагмент любой из указанных последовательностей.

Изобретение также относится к выделенным нуклеиновым кислотам, кодирующим любое из анти-CD27 антител, или антигенсвязывающих фрагментов, по изобретению. В одном варианте осуществления изобретение относится к выделенным нуклеиновым кислотам, кодирующим любой из полипептидов с SEQ ID NO: 1-18, 32-40 и 44-45, при этом указанные полипептиды могут, необязательно, содержать лидерную последовательность. В другом варианте осуществления изобретение относится к выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей SEQ ID NO: 46 или SEQ ID NO: 47, или обе последовательности. Изобретение также относится к экспрессионным векторам, содержащим нуклеиновую кислоту, кодирующую любой из полипептидов с SEQ ID NO: 1-18, 32-40 и 44-45 (при этом указанные полипептиды могут, необязательно, содержать лидерную последовательность), или нуклеиновую кислоту, содержащую SEQ ID NO: 46 или SEQ ID NO: 47, или обе последовательности. Эти выделенные нуклеиновые кислоты и содержащие их экспрессионные векторы могут быть использованы для экспрессии антител, или их антигенсвязывающих фрагментов, по изобретению в рекомбинантных клетках-хозяевах. Таким образом, изобретение также относится к клеткам-хозяевам, содержащим нуклеиновые кислоты, кодирующие любой из полипептидов с SEQ ID NO: 1-18, 32-40 и 44-45 (при этом указанные полипептиды могут, необязательно, содержать лидерную последовательность), или нуклеиновую кислоту, содержащую SEQ ID NO: 46 или SEQ ID NO: 47, или обе последовательности. В одном варианте осуществления клетка-хозяин представляет собой бактериальную клетку, клетку человека, клетку млекопитающего, клетку *Pichia*, растительную клетку, клетку HEK293 или клетку яичника китайского хомяка. В одном варианте осуществления клетка-хозяин представляет собой клетку яичника китайского хомяка. В одном варианте осуществления клетка-хозяин представляет собой дрожжевую клетку, например, клетку *Pichia* или клетку-хозяина *Pichia pastoris*.

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. В одном варианте осуществления композиция содержит дополнительное терапевтическое средство. В одном варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство выбирают из группы, состоящей из анти-LAG3 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-TIGIT антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-VISTA антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-BTLA антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-TIM3 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-CTLA4 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-HVEM антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-CD70 антитела, или его антигенсвязывающего

фрагмента; анти-ОХ40 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-CD28 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-PD1 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-PDL1 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-PDL2 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-GITR антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-ICOS антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-SIRP α антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-ILT2 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-ILT3 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-ILT4 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; и анти-ILT5 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-4-1BB (CD137) антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-NKG2A антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-NKG2C антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-NKG2E антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-TSLP антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-IL-10 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; IL-10 или пегилированного IL-10; агониста STING; антагониста CXCR2 и ингибитора PARP.

В одном варианте осуществления фармацевтических композиций по изобретению анти-CD27 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, содержащие:

(i) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность

(ii) CDR2, варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2;

(iii) CDR2, варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность

(iv) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;

(v) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и

(vi) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность

Изобретение также охватывает комбинацию, включающую анти-CD27 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению в сочетании с одним, двумя или более терапевтическими средствами; при этом второе терапевтическое средство выбирают из группы, состоящей из анти-LAG3 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-TIGIT антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-VISTA антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-BTLA антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-TIM3 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-CTLA4 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-HVEM антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-CD70 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-OX40 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-CD28 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-PD1 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-PDL1 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-PDL2 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-GITR антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-ICOS антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-SIRP α антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-ILT2 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-ILT3 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-ILT4 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-ILT5 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-4-1BB антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-NKG2A антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-NKG2C антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-NKG2E антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-TSLP антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-IL-10 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; IL-10 или пегилированного IL-10; агониста STING; антагониста CXCR2 и ингибитора PARP.

В одном варианте осуществления комбинаций по изобретению анти-CD27 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению содержит варируемую область тяжелой цепи и варируемую область легкой цепи, содержащие:

(i) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;

(ii) CDR2, варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность

(iii) CDR3, варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность

(iv) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность

(v) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и

(vi) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

Изобретение также относится к резервуару или инъекционному устройству, содержащему любое из анти-CD27 антител, или антигенсвязывающих фрагментов, по изобретению. В одном варианте осуществления анти-CD27 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению содержит варибельную область тяжелой цепи и варибельную область легкой цепи, содержащие:

(i) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;

(ii) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2;

(iii) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3;

(iv) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;

(v) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и

(vi) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

В другом варианте осуществления изобретение относится к антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, которое связывается с CD27 человека, содержащему варибельную область тяжелой цепи и варибельную область легкой цепи, содержащие:

(i) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где $X_1=M$;

(ii) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, где $X_1=N$, $X_2=T$, $X_3=N$ и $X_4=T$;

(iii) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, где $X_1=M$;

(iv) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, где $X_1=M$;

(v) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, где $X_1=D$ и $X_2=T$; и

(vi) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, где $X_1=W$, $X_2=N$ и $X_3=S$.

Изобретение также относится к способу получения анти-CD27 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, по изобретению, включающему: культивирование клетки-хозяина, содержащей полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь и/или легкую цепь антитела (или его антигенсвязывающего фрагмента) по изобретению, в условиях, благоприятных для экспрессии полинуклеотида; и, необязательно, извлечение антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, из клетки-хозяина и/или культуральной среды. В одном варианте осуществления полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь, и полинуклеотид, кодирующий легкую цепь, находятся в одном векторе. В другом варианте осуществления полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь, и полинуклеотид, кодирующий легкую цепь, находятся в разных векторах. В одном варианте осуществления полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь, и полинуклеотид, кодирующий легкую цепь, кодируют антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:

(i) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;

(ii) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2;

(iii) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3;

(iv) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;

(v) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и

(vi) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

В другом варианте осуществления изобретение относится к полинуклеотиду, кодирующему тяжелую цепь, и полинуклеотиду, кодирующему легкую цепь, из антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, которое связывается с CD27 человека, содержащего:

(i) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где $X_1=M$;

(ii) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 2, где $X_1=N$, $X_2=T$, $X_3=N$ и $X_4=T$;

(iii) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, где $X_1=M$;

(iv) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, где $X_1=M$;

(v) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, где $X_1=D$ и $X_2=T$; и

(vi) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, где $X_1=W$, $X_2=N$ и $X_3=S$.

Изобретение также относится к способу лечения злокачественного новообразования у пациента, включающему введение пациенту эффективного количества анти-CD27 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, по изобретению, необязательно, в сочетании с дополнительным терапевтическим средством или терапевтической процедурой. В одном варианте осуществления субъект, получающий лечение, является субъектом-человеком. В одном варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство выбирают из группы, состоящей из анти-LAG3 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-TIGIT антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-VISTA антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-BTLA антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-TIM3 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-CTLA4 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-HVEM антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-CD70 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-OX40 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-CD28 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-PD1 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-PDL1 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-PDL2 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-GITR антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-ICOS антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-SIRP α антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-ILT2 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-ILT3 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-ILT4 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-ILT5 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; и анти-4-1BB антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-NKG2A антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-NKG2C антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-NKG2E антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-TSLP антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-IL-10 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; IL-10 или пегилированного IL-10; агониста STING; антагониста CXCR2 и ингибитора PARP.

В одном варианте осуществления анти-CD27 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению содержит варибельную область тяжелой цепи и варибельную область легкой цепи, содержащие:

(i) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;

(ii) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2;

(iii) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3;

(iv) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;

(v) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и

(vi) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

В другом варианте осуществления изобретение относится к антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, которое связывается с CD27 человека, содержащему варибельную область тяжелой цепи и варибельную область легкой цепи, содержащие:

(i) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где $X_1=M$;

(ii) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, где $X_1=N$, $X_2=T$, $X_3=N$ и $X_4=T$;

(iii) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, где $X_1=M$;

(iv) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, где $X_1=M$;

(v) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, где $X_1=D$ и $X_2=T$; и

(vi) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 6, где $X_1=W$, $X_2=N$ и $X_3=S$.

В одном варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей:

- (i) анти-CD27 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению; и
- (ii) анти-PD1 антитело, содержащее последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 53 и последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 48.

В другом варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей:

- (a) анти-CD27 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению; и
- (b) анти-PD1 антитело, содержащее последовательность вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 52 и последовательность вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 78. В одном варианте осуществления анти-PD1 антитело вводят до введения анти-CD27 антитела.

В одном варианте осуществления анти-PD1 антитело вводят за 4-10 дней до введения анти-CD27 антитела. В одном варианте осуществления предварительное введение анти-PD1 антитела может вызывать модуляцию иммунцитов, что приводит к усилению Fc-опосредованной функции анти-CD27 антител. В одном варианте осуществления анти-CD27 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, содержащие:

- (i) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;
- (ii) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2;
- (iii) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3;
- (iv) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;
- (v) CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и
- (vi) CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

Изобретение также относится к способу лечения инфекции или инфекционного заболевания у субъекта, включающему введение пациенту эффективного количества антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, по изобретению, необязательно, в сочетании с дополнительным терапевтическим средством или терапевтической процедурой. В одном варианте осуществления субъект, получающий лечение, является субъектом-человеком. В одном варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство выбирают из группы, состоящей из анти-LAG3 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-TIGIT антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-VISTA антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-BTLA антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-TIM3 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-CTLA4 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-HVEM антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-CD70 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-OX40 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-CD28 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-PD1 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-PDL1 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-PDL2 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-GITR антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-ICOS антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-SIRP α антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-ILT2 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-ILT3 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-ILT4 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-ILT5 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; и анти-4-1BB антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-NKG2A антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-NKG2C антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-NKG2E антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-TSLP антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; анти-IL-10 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; IL-10 или пегилированного IL-10; агониста STING; антагониста CXCR2 и ингибитора PARP.

В одном варианте осуществления анти-CD27 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, содержащие:

- (i) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;
- (ii) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2;
- (iii) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3;
- (iv) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;

(v) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и

(vi) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

В другом варианте осуществления изобретение относится к антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, которое связывается с CD27 человека, содержащему варибельную область тяжелой цепи и варибельную область легкой цепи, содержащие:

(i) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где $X_1=M$;

(ii) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, где $X_1=N$, $X_2=T$, $X_3=N$ и $X_4=T$;

(iii) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, где $X_1=M$;

(iv) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, где $X_1=M$;

(v) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, где $X_1=D$ и $X_2=T$; и

(vi) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, где $X_1=W$, $X_2=N$ и $X_3=S$.

Изобретение также относится к вакцине, содержащей антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению. В одном варианте осуществления анти-CD27 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению содержит варибельную область тяжелой цепи и варибельную область легкой цепи, содержащие:

(i) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;

(ii) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2;

(iii) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3;

(iv) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;

(v) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и

(vi) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

В другом варианте осуществления изобретение относится к антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, которое связывается с CD27 человека, содержащему варибельную область тяжелой цепи и варибельную область легкой цепи, содержащие:

(i) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где $X_1=M$;

(ii) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, где $X_1=N$, $X_2=T$, $X_3=N$ и $X_4=T$;

(iii) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, где $X_1=M$; (iv) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, где $X_1=M$;

(v) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, где $X_1=D$ и $X_2=T$; и

(vi) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, где $X_1=W$, $X_2=N$ и $X_3=S$.

В одном варианте осуществления вакцина дополнительно содержит антиген.

Изобретение также относится к способу обнаружения присутствия пептида CD27, или его фрагмента, в образце, включающему создание контакта образца с антителом, или его антигенсвязывающим фрагментом, по изобретению и обнаружения присутствия комплекса между антителом, или фрагментом, и пептидом; при этом обнаружение комплекса указывает на присутствие пептида CD27. В одном варианте осуществления анти-CD27 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению содержит:

(i) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;

(ii) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2;

(iii) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3;

(iv) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;

(v) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и

(vi) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

В другом варианте осуществления изобретение относится к антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, которое связывается с CD27 человека, содержащему:

(i) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где $X_1=M$;

(ii) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, где $X_1=N$, $X_2=T$, $X_3=N$ и $X_4=T$;

(iii) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, где $X_1=M$;

(iv) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, где $X_1=M$;

(v) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, где $X_1=D$ и $X_2=T$; и

(vi) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, где $X_1=W$, $X_2=N$ и $X_3=S$.

Изобретение также относится к способу повышения активности иммуноцита, включающему создание контакта иммуноцита с любым из антител, или антигенсвязывающих фрагментов, по изобретению. В одном варианте осуществления изобретение относится к способу повышения активности иммуноцита, включающему введение пациенту, эффективного количества антитела, или антигенсвязывающих фрагментов по изобретению. В одном варианте осуществления способ используют для лечения злокачественного новообразования, лечения инфекции или инфекционного заболевания, или для добавления в вакцину адъюванта. В одном варианте осуществления повышение активности иммуноцита можно обнаруживать путем измерения пролиферации иммуноцита. Например, повышение активности Т-клетки можно обнаруживать путем измерения пролиферации Т-клетки. В одном варианте осуществления повышение активности иммуноцита можно обнаруживать путем измерения активации Т-клеток *ex vivo* в образце, полученном от субъекта. В одном варианте осуществления повышение активности Т-клетки определяют путем:

(i) измерения реакций смешанной культуры лимфоцитов или прямой стимуляции с помощью анти-CD3 мАт сигнализации Т-клеточного рецептора (TCR) для индукции продуцирования цитокина, выбранного из группы, состоящей из: IL-2, TNF α , IL-17, IFN γ , IL-1 β , GM-CSF, RANTES, IL-6, IL-8, IL-5 и IL-13;

(ii) измерения индуцированного SEB продуцирования одного или более цитокинов, выбранных из группы, состоящей из: IL-2, TNF α , IL-17, IFN γ , GM-CSF, RANTES, IL-6, IL-8, IL-5 и IL-13; или

(iii) измерения индуцированного ТТ продуцирования цитокина, выбранного из группы, состоящей из: IL-2, TNF α , IL-17, IFN γ , GM-CSF, RANTES, IL-6, IL-8, IL-5 и IL-13.

В одном варианте осуществления анти-CD27 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению содержит варибельную область тяжелой цепи и варибельную область легкой цепи, содержащие:

(i) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;

(ii) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2;

(iii) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3;

(iv) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;

(v) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и

(vi) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

В другом варианте осуществления изобретение относится к антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, которое связывается с CD27 человека, содержащему варибельную область тяжелой цепи и варибельную область легкой цепи, содержащие:

(i) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где $X_1=M$;

(ii) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 2, где $X_1=N$, $X_2=T$, $X_3=N$ и $X_4=T$;

(iii) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, где $X_1=M$;

(iv) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, где $X_1=M$;

(v) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, где $X_1=D$ и $X_2=T$; и

(vi) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, где $X_1=W$, $X_2=N$ и $X_3=S$.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 показано, что антитело hCD27.15 не связывается с CD27 A59T. CD27 и CD27 A59T были экспрессированы на CHO-K1 путем временной трансфекции. Связывание hCD27.15 (гуманизированные 6B) и Fc-mCD70 с CD27 и CD27 A59T измеряли методом проточной цитометрии. При том, что Fc-mCD70 связывает и CD27, и CD27 A59T, hCD27.15 связывает только CD27.

На фиг. 2 показано, что антитело hCD27.15 не связывается с CD27 *Macaca mulatta*. HsCD27 и MmCD27 были экспрессированы на CHO-K1 путем временной трансфекции. Связывание hCD27.15 (химерные с-4) с HsCD27 и MmCD27 измеряли методом проточной цитометрии.

На фиг. 3А-3В показано выравнивание варибельных областей тяжелой цепи и легкой цепи разных анти-CD27 антител по изобретению с последовательностями зародышевой линии VH и VL:

131AVH6 (SEQ ID NO: 10), 131AVH7 (SEQ ID NO: 11), 131A, родительская VH (SEQ ID NO: 7), 131AVH8 (SEQ ID NO: 12), 131AVH9 (SEQ ID NO: 13), VH1-102 (SEQ ID NO: 64), VH1-146 (SEQ ID NO: 65);

131AVL6 (SEQ ID NO: 15), 131AVL7 (SEQ ID NO: 16), 131A, родительская VL (SEQ ID NO: 8), 131AVL8 (SEQ ID NO: 17), 131AVL9 (SEQ ID NO: 18), VK1-02 (SEQ ID NO: 66), VK3-L6 (SEQ ID NO: 67).

На фиг. 4 показана противоопухолевая активность 131AVH6VL6-huIgG1 в сравнении с 1F5-huIgG1 у нокин-мышей по гену huCD27, несущих опухоли MC38, на основании измерения объема опухоли в течение нескольких дней после лечения.

На фиг. 5 показана противоопухолевая активность 131AVH6VL6-huIgG1 в сочетании с анти-PD-1 у нокин-мышей по гену huCD27, несущих опухоли MB49.

Фиг. 6А-6С: hCD27.131AVH6VL6-huIgG1 индуцирует активацию NF-κB в экспрессирующих CD27 клетках 293FT. Клетки эмбриональной почки человека, содержащие NF-κB-люциферазный репортерный конструкт (293FT-NF-κB-люциферазные клетки), временно трансфицировали плазмидами, кодирующими человеческий белок ДТ, А59Т или CD27 резуса. Клетки стимулировали в течение 16-20 ч в присутствии или в отсутствие антител против человеческого CD27, затем анализировали на активацию NF-κB путем определения люциферазной активности. Показаны значения кратности изменения люциферазной активности относительно не стимулированных клеток после стимуляции клеток HEK293FT, экспрессирующих (А) hCD27 ДТ, (В) hCD27 А59Т или (С) CD27 резуса, при помощи мАТ hCD27.131AVH6VHL6 huIgG1, 1F5 huIgG1 или hCD27.15-4В IgG4. Данные представляют результаты измерений в тройном повторе в 1 эксперименте (+SD). Данные являются репрезентативными для 3-6 независимых экспериментов.

Фиг. 7А и 7В: Гуманизированные варианты hCD27.131A IgG1 и IgG4 индуцируют активацию NF-κB в экспрессирующих CD27 клетках 293FT. Клетки эмбриональной почки человека, содержащие NF-κB-люциферазный репортерный конструкт (293FT-NF-κB-люциферазные клетки), временно трансфицировали плазмидой, кодирующей CD27 человека ДТ. Клетки стимулировали в течение 16-20 ч в присутствии и в отсутствие антител против человеческого CD27, затем анализировали на активацию NF-κB путем определения люциферазной активности. Показаны значения кратности изменения люциферазной активности относительно не стимулированных клеток после стимуляции гуманизированными антителами hCD27.131A на каркасах (А) IgG1 или (В) IgG4 человека.

Фиг. 8: Биологическая активность 131AVH6VL6-IgG1 в культурах ОИЛ первичной опухоли человека. Ткани опухолей человека (N=20, 16 NSCLC, 3 RCC и 1 H&N), полученные при хирургической резекции, расщепляли до одноклеточной суспензии с использованием коллагеназы I типа и ДНКазы I. Обогащенные живые клетки, содержащие смесь опухолевых клеток разных типов, обрабатывали 0,1, 1, 10 или 20 мкг/мл 131AVH6VL6-hIgG1 в присутствии 10 нг/мл анти-CD3. Варианты обработки также включали контроль по изотипу (IgG1 и IgG4, 20 мкг/мл) и 10 мкг/мл анти-PD-1 (пембролизумаб). Супернатанты собирали для измерения уровня интерферона-гамма (IFNγ) в день 6. Приведены средние уровни IFNγ и стандартная ошибка среднего. Р-значения для сравнения групп воздействия с группами контроля по изотипу определяли с использованием парного параметрического двустороннего критерия Стьюдента. IFNγ=интерферон-гамма; IgG1=иммуноглобулин G, подкласс 1; IgG4=иммуноглобулин G, подкласс 4; SEM=стандартная ошибка среднего.

Фиг. 9: Сравнение биологической активности 131AVH6VL6-IgG1 с активностью hCD27.15-4BIgG4

и IF5-IgG1 в культурах ОИЛ первичной опухоли человека. Одновременно, разделенные расщеплением человеческие опухолевые клетки 13 опухолей (12 NSCLC и 1 H&N) из 20 также тестировали с hCD27.15-4BIgG4 и IF5-IgG1. Обогащенные живые клетки, содержащие смесь опухолевых клеток разных типов, обрабатывали 0,1, 1, 10 или 20 мкг/мл 131AVH6VL6-hIgG1, hCD27.15-4BIgG4 и IF5-IgG1, включая контроль по изотипу (IgG1 и IgG4, 20 мкг/мл) и 10 мкг/мл контрольных анти-PD1 (пембролизумаб). Растворимые анти-CD3 в концентрации 10 нг/мл (BioLegend, клон ОКТ3) использовали для стимуляции. Супернатанты собирали для измерения уровня интерферона-гамма (IFN γ) в день 6. Приведены средние уровни IFN γ и стандартная ошибка среднего. Р-значения для сравнения групп воздействия с группами контроля по изотипу определяли с использованием парного параметрического двустороннего критерия Стьюдента. IFN γ =интерферон-гамма; IgG1=иммуноглобулин G, подкласс 1; IgG4=иммуноглобулин G, подкласс 4; SEM=стандартная ошибка среднего.

Фиг. 10: Определенное методом проточной цитометрии связывание мышиного hCD27.131A (IgG1 мыши), гуманизированного hCD27.15 (IgG4 человека, клон 6B), 1A4 (Beckman Coulter IM2034, клон 1A4CD27, IgG1 мыши), 9F4 (Sanquin PeliCluster CD27; артикульный № M1455, клон CLB-CD27/1, 9F4, IgG2a мыши) и 1F5IgG1 с алалиновыми мутантами hCD27, экспрессированными на клетках CHO-K1. Перечислены протестированные варианты hCD27. Аминокислоты соответствуют последовательности UniProt P26842-1. Аминокислоты 1-20 соответствуют сигнальному пептиду. Связывание выражено в виде геометрического среднего сигнала FITC относительно связывания антитела с hCD27, которое было принято за 100%.

Фиг. 11: Сравнение структур комплекса 131AVH6VL6Fab-CD27 и M2177Fab-CD27 (Obmolova et al., Mol Immunol. 2017 Mar; 83:92-99, 2017): координаты показаны в виде ленты после наложения структур антигена; CD27 показан черными жирными линиями и Fab показаны тонкими линиями, черными и светло-серыми для 131AVH6VL6Fab и M2177Fab, соответственно. Координаты для комплекса M2177-CD27 взяты из PDB 5TLK с использованием цепей A, B и X для легкой цепи, тяжелой цепи Fab и антигена, соответственно.

Фиг. 12A и 12B: Сравнение структур комплекса 131AVH6VL6Fab-CD27 (A) и M2177Fab-CD27 (B) крупным планом: вводные модели и ориентация чертежа такие же, как на фиг. 11, но увеличено изображение поверхности контакта Fab-антиген для лучшего сравнительного показа. Использовано такое же представление в виде ленты, те же цвета и толщина линий, которые использованы для фиг. 11 (за исключением того, что совместная структура M2177-CD27 окрашена в светло-серый цвет), но боковые цепи остатков, вовлеченных в полярные взаимодействия, изображены палочками. Н-связи и солевые мосты с порогом отсечения по расстоянию 3,30 Å показаны пунктирными линиями, с использованием более коротких штрихов для изображения солевых мостов.

Фиг. 13A и 13B: Мышиное анти-hCD27 антитело клона hCD27.131A не конкурирует с 1F5IgG1 за связывание с hCD27 в клеточных анализах ELISA. Мышиное антитело hCD27.131A и мышиное антитело hCD27.15 тестировали на конкуренцию с 1F5IgG1 за связывание с hCD27. (A) Левая панель: План эксперимента. Правая панель: Данные по конкурентному связыванию, полученные при использовании серийно разведенного 1F5IgG1, с последующим добавлением 1 мкг/мл мышиного hCD27.131A, мышиного hCD27.15 или мышиного IgG1 в качестве контроля по изотипу. (B) Левая панель: План эксперимента. Правая панель: Данные по конкурентному связыванию, полученные при использовании серийно разведенных: мышиного hCD27.131A, мышиного hCD27.15 или мышиного IgG1 в качестве контроля по изотипу, с последующим добавлением 1 мкг/мл 1F5IgG1. Точки данных с планками погрешностей представляют средние значения, измеренные в двойном повторе с диапазоном.

Фиг. 14: Биологическая активность 131AVH6VL6-hIgG1 и 1F5-hIgG1 в анализе костимуляции с первичными CD8 T-клетками.

Подробное описание изобретения

Сокращения

В тексте подробного описания и примеров изобретения использованы следующие сокращения:

ADCC - Антителозависимая клеточная цитотоксичность.

CDC - Комплементзависимая цитотоксичность.

CDR - Определяющая комплементарность область в переменных областях иммуноглобулина, определенная с использованием системы нумерации Kabat.

CHO - Яичник китайского хомяка.

ELISA - Твердофазный иммуноферментный анализ.

FR - Каркасная область антитела: переменные области иммуноглобулина за исключением областей CDR.

HRP - Пероксидаза хрена.

IFN - Интерферон.

IC - Концентрация, приводящая к 50% ингибированию.

IgG - Иммуноглобулин G.

Kabat - Система выравнивания и нумерации остатков иммуноглобулинов, впервые предложенная

Elvin A. Kabat ((1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.).

мАт или Мат или Моноклональное антитело Мат.

SEB - Стафилококковый энтеротоксин В.

TCR - Т-клеточный рецептор.

ТТ - Столбнячный анатоксин.

V - область.

Сегмент цепей Ig, последовательность которого варьируется в разных антителах. Он продолжается до остатка 107 по системе Kabat в легкой цепи и остатка 113 в тяжелой цепи.

VH - Вариабельная область тяжелой цепи иммуноглобулина.

VK - Вариабельная область легкой цепи каппа иммуноглобулина.

Определения

Для облегчения понимания изобретения ниже приведено разъяснение некоторых технических и научных терминов. Если в данном документе специально не указано иное, все другие технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то значение, которое им обычно придают специалисты в области, к которой относится данное изобретение.

При использовании в настоящем документе, включая прилагаемую формулу изобретения, термины в единственном числе включают соответствующие термины во множественном числе, если из контекста четко не следует иное.

Термины "введение" и "воздействие" применительно к животному, человеку, экспериментальному пациенту, клетке, ткани, органу или биологической жидкости означают создание контакта экзогенного фармацевтического, терапевтического, диагностического средства или композиции с животным, человеком, субъектом, клеткой, тканью, органом или биологической жидкостью. Воздействие на клетку включает создание контакта реагента с клеткой, а также создание контакта реагента с жидкостью, когда жидкость находится в контакте с клеткой. Термины "введение" и "воздействие" также означают *in vitro* и *ex vivo* воздействие, например, на клетку, реагентом, диагностическим, связывающим соединением или другой клеткой.

Термины "лечить" или "лечение" означают введение терапевтического средства, такого как композиция, содержащая любое из антител, или антигенсвязывающих фрагментов, по настоящему изобретению, внутренним или внешним путем введения пациенту или пациенту, имеющему один или более симптомов заболевания, или предположительно имеющему заболевание, в отношении которого средство обладает терапевтической активностью. Как правило, средство вводят в количестве, эффективном для ослабления одного или более симптомов заболевания у получающего лечение субъекта или группы субъектов, за счет либо вызывания регрессии, либо ингибирования прогрессирования такого симптома(ов) до какой-либо клинически измеримой степени. Количество терапевтического средства, которое эффективно для ослабления какого-либо конкретного симптома заболевания, может варьироваться в зависимости от таких факторов, как состояние заболевания, возраст и масса тела пациента, а также способность лекарственного средства вызывать желательный ответ у субъекта. Произошло ли ослабление симптома, можно оценивать путем измерений любых клинических показателей, как правило, используемых врачами или другим квалифицированным медицинским персоналом для оценки степени тяжести или состояния прогрессирования симптома.

CD27

В одном из вариантов осуществления изобретения аминокислотная последовательность человеческого CD27 представляет собой аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 20 (которая идентична SEQ ID NO: 19, но содержит ОНП - A59T. Общая средняя частота встречаемости аллеля rs25680 (обычно называемого A59T) согласно базе данных ExAC составляет 19,78%.

В одном из вариантов осуществления изобретения аминокислотная последовательность CD27 яванского макака, например, *Macaca fascicularis* или *Macaca Mulatta* CD27 (mmCD27), представляет собой аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 21.

Анти-CD27 антитела и их антигенсвязывающие фрагменты

Настоящее изобретение относится к антителам, или их антигенсвязывающим фрагментам, которые связывают CD27 человека, и вариантам применения таких антител или фрагментов. В некоторых вариантах осуществления анти-CD27 антитела являются выделенными.

В некоторых вариантах осуществления анти-CD27 антитела, или антигенсвязывающие фрагменты, по изобретению связывают CD27 человека (SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 20) с величиной K_D примерно 5-10 нМ. В одном варианте осуществления антитело по изобретению, которое связывается с CD27 человека, также перекрестно реагирует с mmCD27. Используемый в настоящем документе термин "перекрестная реактивность" означает способность антитела взаимодействовать с гомологичным белком из других биологических видов. Связывает ли антитело CD27 человека или mmCD27, можно определять с использованием любых анализов, известных в данной области. Примеры анализов, известных в данной области, для определения аффинности связывания включают анализ методом поверхностного плазмонного резонанса (например, BIACORE) или аналогичным методом (например, KinExa или OCTET).

Настоящее изобретение относится к анти-CD27 антителам и способам их применения. Используемый в настоящем документе термин "антитело" относится к любой форме антитела, обладающей желательной биологической активностью. Таким образом, он используется в самом широком смысле и, в частности, охватывает, но не ограничивается ими, моноклональные антитела (в том числе полноразмерные моноклональные антитела, содержащие две легкие цепи и две тяжелые цепи), поликлональные антитела, мультиспецифические антитела (например, биспецифические антитела), гуманизированные антитела, полностью человеческие антитела и химерные антитела.

Настоящее изобретение включает анти-CD27 антигенсвязывающие фрагменты и способы их применения. При использовании в настоящем документе, если нет иных указаний, термины "фрагмент антитела" или "антигенсвязывающий фрагмент" означают антигенсвязывающие фрагменты антител, то есть фрагменты антител, сохраняющие способность специфически связываться с антигеном, который связывает полноразмерное антитело, например, фрагменты, которые сохраняют одну или более областей CDR. Примеры антигенсвязывающих фрагментов включают, но не ограничиваются ими, Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv фрагменты; диатела; линейные антитела; одноцепочечные молекулы антител, например, scFv; а также мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

Настоящее изобретение включает анти-CD27 Fab-фрагменты и способы их применения. "Fab-фрагмент" состоит из одной легкой цепи, а также CH1 и переменных областей одной тяжелой цепи. Тяжелая цепь молекулы Fab не может образовывать дисульфидную связь с другой молекулой тяжелой цепи. "Fab-фрагмент" может представлять собой продукт расщепления антитела папаином.

Настоящее изобретение включает анти-CD27 антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие Fc-область, а также способы их применения. "Fc"-область содержит два фрагмента тяжелой цепи, содержащие CH3 и CH2 домены антитела. Два фрагмента тяжелой цепи удерживаются вместе двумя или более дисульфидными связями и гидрофобными взаимодействиями CH3 доменов.

Настоящее изобретение включает анти-CD27 Fab'-фрагменты и способы их применения. "Fab'-фрагмент" содержит одну легкую цепь и часть или фрагмент одной тяжелой цепи, содержащий VH домен и CH1 домен, а также область между CH1 и CH2 доменами, так, что может быть образована межцепочечная дисульфидная связь между двумя тяжелыми цепями двух Fab'-фрагментов, с образованием молекулы F(ab')₂.

Настоящее изобретение включает анти-CD27 F(ab')₂-фрагменты и способы их применения. "F(ab')₂-фрагмент" содержит две легкие цепи и две тяжелые цепи, содержащие часть константной области между CH1 и CH2 доменами, так, что образуется межцепочечная дисульфидная связь между двумя тяжелыми цепями. Таким образом, F(ab')₂-фрагмент состоит из двух Fab'-фрагментов, которые удерживаются вместе дисульфидной связью между двумя тяжелыми цепями. "F(ab')₂-фрагмент" может быть продуктом расщепления антитела пепсином.

Настоящее изобретение включает анти-CD27 Fv-фрагменты и способы их применения. "Fv-область" содержит переменные области как тяжелых, так и легких цепей, но не содержит константные области.

Настоящее изобретение включает анти-CD27 scFv-фрагменты и способы их применения. Термин "одноцепочечные Fv", или "scFv", антитела означает фрагменты антитела, содержащие VH и VL домены антитела, причем эти домены находятся на одной полипептидной цепи. Как правило, полипептид Fv дополнительно содержит полипептидный линкер между VH и VL доменами, который позволяет scFv образовывать структуру, необходимую для связывания антигена. Для обзора, посвященного scFv, смотри Pluckthun (1994) *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds. Springer-Verlag, New York, pp. 269-315. См. также публикацию международной патентной заявки № WO 88/01649 и патенты США №№ 4946778 и 5260203.

Настоящее изобретение включает анти-CD27 двухвалентные антитела и способы их применения. "Двухвалентное антитело" содержит два антигенсвязывающих сайта. В некоторых случаях два связывающих сайта имеют одну и ту же антигенную специфичность. Однако двухвалентные антитела могут быть биспецифическими (смотри ниже).

Настоящее изобретение включает анти-CD27 диатела и способы их применения. Используемый в настоящем документе термин "диатела" означает небольшие фрагменты антител с двумя антигенсвязывающими сайтами, при этом фрагменты содержат переменный домен тяжелой цепи (VH), связанный с переменным доменом легкой цепи (VL) в одной и той же полипептидной цепи (VH-VL или VL-VH). В результате использования линкера, который является слишком коротким, чтобы допустить спаривание между двумя доменами на одной и той же цепи, домены вынужденно образуют пары с комплементарными доменами другой цепи, с образованием двух антигенсвязывающих сайтов. Диатела описаны более подробно, например, в EP 404097, WO 93/11161 и Holliger et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448. Для обзора, посвященного рекомбинантным вариантам антител, в основном, смотри Holliger and Hudson (2005) *Nat. Biotechnol.* 23:1126-1136.

Как правило, или антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению, которое некоторым образом модифицировано, сохраняет по меньшей мере 10% от его активности связывания (в сравнении с родительским антителом), в молярном выражении. Предпочтительно, антитело, или антигенсвязываю-

щий фрагмент, по изобретению сохраняет по меньшей мере 20%, 50%, 70%, 80%, 90%, 95% или 100% или более аффинности связывания для CD27 от аффинности родительского антитела. Также предусмотрено, что антитело, или антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению может иметь консервативные или не консервативные аминокислотные замены (такие варианты называют "консервативные варианты" или "функционально консервативные варианты" антитела), которые существенно не изменяют его биологическую активность.

Настоящее изобретение включает выделенные анти-CD27 антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, а также способы их применения. "Выделенные" антитела, или их антигенсвязывающие фрагменты, являются по меньшей мере частично свободными от других биологических молекул из клеток или клеточных культур, в которых они продуцируются. Такие биологические молекулы включают нуклеиновые кислоты, белки, липиды, углеводы или другой материал, такой как клеточный детрит и ростовая среда. Кроме того, выделенное антитело, или антигенсвязывающий фрагмент, может быть по меньшей мере частично свободным от компонентов системы экспрессии, таких как биологические молекулы из их клетки-хозяина или ростовая среда. Как правило, термин "выделенные" не должен означать полное отсутствие таких биологических молекул или отсутствие воды, буферов или солей, или компонентов фармацевтического препарата, содержащего антитела или фрагменты.

Настоящее изобретение включает анти-CD27 химерные антитела (например, человеческий константный домен/мышинный вариабельный домен) и способы их применения. Используемый в настоящем документе термин "химерное антитело" означает антитело, имеющее вариабельный домен из первого антитела и константный домен из второго антитела, при этом первое и второе антитела получены от разных биологических видов. (Патент США № 4816567; и Morrison et al. (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855). Как правило, вариабельные домены получают из антитела экспериментального животного ("родительское антитело"), такого как грызун, и последовательности константного домена получают из антител человека, чтобы полученное химерное антитело с меньшей вероятностью вызывало неблагоприятный иммунный ответ у человека, чем родительское (например, мышинное) антитело.

Настоящее изобретение включает анти-CD27 гуманизированные антитела и их антигенсвязывающие фрагменты (например, крысиные или мышинные антитела, которые были гуманизированы), а также способы их применения. Изобретение включает любой гуманизированный вариант антитела 131A. В настоящем документе термины "антитело 131A" и "hCD27.131A" используют взаимозаменяемо для обозначения антитела, содержащего область VH с SEQ ID NO: 7 и область VL с SEQ ID NO: 8. Используемый в настоящем документе термин "гуманизированное антитело" относится к формам антител, которые содержат последовательности как человеческих, так и отличных от человеческих (например, мышинных или крысиных), антител. В целом, гуманизированное антитело будет содержать практически все из по меньшей мере одного и, как правило, двух вариабельных доменов, в которых все или практически все из гипервариабельных петель соответствуют таковым из не принадлежащего человеку иммуноглобулина, а все или практически все из каркасных (FR) областей являются областями последовательности человеческого иммуноглобулина.

Гуманизированное антитело может, необязательно, содержать по меньшей мере часть константной области (Fc) человеческого иммуноглобулина. Для более подробной информации о гуманизированных антителах, см., например, Jones et al., Nature, 321:522-525 (1986); Reichmann et al., Nature, 332:323-329 (1988); Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2:593-596 (1992); и Clark, Immunol. Today 21: 397-402 (2000).

Как правило, структурная единица основного антитела представляет собой тетрамер. Каждый тетрамер содержит две идентичные пары полипептидных цепей, каждая пара содержит одну "легкую" (примерно 25 кДа) и одну "тяжелую" (примерно 50-70 кДа) цепь. Аминоконцевая часть каждой цепи содержит вариабельную область из примерно 100-110 или более аминокислот, играющую основную роль в узнавании антигена. Карбоксиконцевая часть тяжелой цепи может содержать константную область, играющую основную роль в эффекторной функции. Как правило, легкие цепи антитела человека классифицируют как легкие цепи каппа и ламбда. Кроме того, тяжелые цепи антитела человека, как правило, классифицируют как цепи мю, дельта, гамма, альфа или эpsilon, и они определяют изотип антитела как IgM, IgD, IgG, IgA и IgE соответственно. В составе легких и тяжелых цепей вариабельные и константные области связаны "J"-областью из примерно 12 или более аминокислот, при этом тяжелая цепь также содержит "D"-область еще из примерно 10 аминокислот. Смотри, в основном, Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd Ed., Raven Press, N.Y. (1989)).

Вариабельные области каждой пары легкой/тяжелой цепей образуют связывающий сайт антитела. Таким образом, как правило, интактное антитело имеет два связывающих сайта. За исключением бифункциональных или биспецифических антител, два связывающих сайта являются, как правило, одинаковыми.

Как правило, вариабельные домены тяжелой и легкой цепей содержат три гипервариабельные области, также называемые определяющими комплементарность областями (CDR), находящиеся среди относительно консервативных каркасных областей (FR). Области CDR, как правило, расположены в ряд с каркасными областями, что создает возможность для связывания конкретного эпитопа. Как правило, от N-конца к C-концу вариабельные домены как легкой, так и тяжелой, цепи содержат FR1, CDR1, FR2,

CDR2, FR3, CDR3 и FR4. Обычно аминокислоты относят к каждому домену в соответствии с определениями, приведенными в публикациях Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, et al., National Institutes of Health, Bethesda, Md.; 5th Ed.; NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat, 1978, Adv. Prot. Chem. 32:1-75; Kabat, et al., 1977, J. Biol. Chem. 252:6609-6616; Chothia et al., 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917 или Chothia et al., 1989, Nature 342:878-883.

Используемый в настоящем документе термин "каркасные", или "FR", остатки относится к остаткам варибельного домена, отличным от остатков гиперварибельной области, определяемых в настоящем документе, как остатки CDR.

Используемый в настоящем документе термин "гиперварибельная область" означает аминокислотные остатки антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, которые отвечают за связывание антигена. Гиперварибельная область содержит аминокислотные остатки из CDR (то есть, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 в варибельном домене легкой цепи и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 в варибельном домене тяжелой цепи). См. Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (определение областей CDR антитела на основании последовательности); см. также Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917 (определение областей CDR антитела на основании структуры).

Термины "выделенная молекула нуклеиновой кислоты" или "выделенный полинуклеотид" означают полинуклеотид ДНК или РНК геномного, мРНК, кДНК или синтетического происхождения, или некоторые их сочетания, который не связан с полноразмерным, или частичным, полинуклеотидом, в котором выделенный полинуклеотид встречается в природе, или связан с полинуклеотидом, с которым он не связан в природе. Для целей настоящего изобретения следует понимать, что термин "молекула нуклеиновой кислоты, содержащая" конкретную нуклеотидную последовательность, не охватывает интактные хромосомы. Выделенные молекулы нуклеиновой кислоты, "содержащие" конкретные нуклеотидные последовательности, могут содержать, в дополнение к указанным последовательностям, кодирующие последовательности до десяти или даже до двадцати или более других белков, либо их частей или фрагментов, или могут содержать функционально связанные регуляторные последовательности, контролирующие экспрессию кодирующей области указанных нуклеотидных последовательностей, и/или могут содержать векторные последовательности.

Термин "последовательности контроля" относится к последовательностям ДНК, необходимым для экспрессии функционально связанной кодирующей последовательности в конкретном организме-хозяине. Последовательности контроля, которые являются подходящими для прокариот, например, включают последовательность промотора, необязательно, оператора, и сайт связывания рибосомы. Известно, что в эукариотических клетках используются промоторы, сигналы полиаденилирования и энхансеры.

Нуклеиновая кислота, или полинуклеотид, является "функционально связанной", когда она находится в функциональной связи с другой нуклеотидной последовательностью. Например, ДНК для последовательности или секреторной лидерной последовательности функционально связана с ДНК для полипептида, если она экспрессируется в виде пребелка, который участвует в секреции полипептида; промотор или энхансер функционально связан с кодирующей последовательностью, если он влияет на транскрипцию последовательности; или сайт связывания рибосомы функционально связан с кодирующей последовательностью, если он расположен так, чтобы способствовать трансляции. Как правило, но не всегда, термин "функционально связанные" означает, что связанные последовательности ДНК являются смежными, и, в случае секреторной лидерной последовательности, являются смежными и в фазе считывания. Однако энхансеры не обязательно должны быть смежными. Связывание осуществляют путем лигирования в удобные сайты рестрикции. Если такие сайты отсутствуют, используют синтетические олигонуклеотидные адаптеры или линкеры в соответствии с общепринятой практикой.

В настоящем документе термины "клетка", "линия клеток" и "культура клеток" используют взаимозаменяемо, и все такие определения включают клеточное потомство. Таким образом, термины "трансформанты" и "трансформированные клетки" включают первичную указанную клетку и культуры, полученные из нее, без учета количества пересевов. Следует также понимать, что не все потомки будут иметь абсолютно идентичную ДНК вследствие преднамеренных или непреднамеренных мутаций. Мутантное потомство, имеющее такую же функцию или биологическую активность, на которую был проведен скрининг исходной трансформированной клетки, охвачено данными терминами. Там, где предполагаются четкие обозначения, это будет ясно из контекста.

Используемый в настоящем документе термин "последовательность зародышевой линии" относится к последовательности не перегруппированных последовательностей ДНК иммуноглобулина. Можно использовать любой подходящий источник не перегруппированных последовательностей иммуноглобулина.

Последовательности зародышевой линии белков человека можно получать, например, из баз данных последовательностей зародышевой линии JOINSOLVER на вебсайте Национального института артрита и скелетно-мышечных и кожных болезней Национальных институтов здоровья США. Последовательности зародышевой линии белков мыши можно получать, например, как описано в статье Giudicelli

et al., 2005, Nucleic Acids Res. 33:D256-D261.

Физические и функциональные свойства иллюстративных анти-CD27 антител

Настоящее изобретение относится к анти-CD27 антителам и их антигенсвязывающим фрагментам, имеющим указанные структурные и функциональные свойства, а также к способам применения антител, или их антигенсвязывающих фрагментов, в лечении или предотвращении заболевания (например, злокачественного новообразования или инфекционного заболевания).

"Анти-CD27 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по настоящему изобретению" включает любое антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, описанное в настоящем документе (например, hCD27.131A или его гуманизированные варианты, приведенные в табл. 12), или его вариант (например, с вариантной последовательностью или функциональный вариант); любое антитело, или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее любую одну или более из областей CDR, приведенных в табл. 12.

Как указано выше, антитела и фрагменты, которые связывают тот же эпитоп, что и любое из анти-CD27 антител, или их антигенсвязывающих фрагментов, по настоящему изобретению, также являются частью настоящего изобретения. В одном варианте осуществления изобретение относится к антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, которое связывает тот же эпитоп человеческого CD27, что и антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи с SEQ ID NO: 10 и вариабельную область легкой цепи с SEQ ID NO: 15. В другом варианте осуществления изобретение относится к антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, которое связывает тот же эпитоп человеческого CD27, что и антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи с SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи с SEQ ID NO: 8. Известно несколько методов картирования эпитопов антитела на антигенах-мишенях, включая ВДО масс-спектрометрию, рентгеновскую кристаллографию, анализ перскап, сканирование аланином, футпринтинг гидроксильными радикалами и сайт-направленный мутагенез. Например, ВДО (водородно-дейтериевый обмен) в сочетании с протеолизом и масс-спектрометрией можно использовать для определения эпитопов антитела на специфическом антигене Y. Метод ВДО-МС основан на точном измерении и сравнении степени включения дейтерия антигеном при инкубации в D₂O в отсутствие и в присутствии антитела к нему через разные временные интервалы. Дейтерий обменивается с водородом на амидном каркасе белков в открытых областях, в то время как области связывания антигена с антителом будут защищены и будут демонстрировать меньшую степень, или отсутствие, обмена после анализа методом ЖХ-МС/МС протеолитических фрагментов. В одном варианте осуществления эпитоп определяют путем решения методом рентгеновской дифракции кристаллической структуры комплекса между CD27, или его фрагментом, и анти-CD27 антителом, или его фрагментом, и идентификации одного или более остатков CD27, находящихся на расстоянии в пределах 4Å от остатков анти-CD27 антитела. В другом варианте осуществления эпитоп включает, например, остатки CD27, которые контактируют за счет ван-дер-ваальсовых сил, полярного взаимодействия, солевых мостов или водородных связей с остатками анти-CD27 антитела. В другом варианте осуществления эпитоп определяют путем мутагенеза (например, аланин-сканирующего) остатков CD27 и анализа потери связывания с анти-CD27 антителом в результате мутагенеза.

Изобретение относится к антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, которое при связывании с человеческим CD27 связывает по меньшей мере один остаток, выбранный из группы, состоящей из Leu18, Asp34, Gln35 и Lys38 в SEQ ID NO: 19. В одном варианте осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, связывает по меньшей мере один, два, три или четыре остатка, выбранных из группы, состоящей из Leu18, Asp34, Gln35 и Lys38 в SEQ ID NO: 19. Изобретение также относится к антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, которое при связывании с человеческим CD27 связывает по меньшей мере один остаток, выбранный из группы, состоящей из Gln35 и Lys38 в SEQ ID NO: 19. В одном варианте осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, связывает по меньшей мере Gln35 и Lys38 в SEQ ID NO: 19.

В другом варианте осуществления вышеуказанных вариантов осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, дополнительно связывает один или более остатков (один, два, три, четыре, пять или шесть остатков), выбранных из группы, состоящей из Pro8, Glu9, His11, Lys17, His36 и Arg37 в SEQ ID NO: 19. В следующем варианте осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, дополнительно связывает один или более остатков (один, два, три или четыре остатка), выбранных из группы, состоящей из Glu9, Lys17, His36 и Arg37 в SEQ ID NO: 19. В другом аспекте изобретения антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, связывает остатки Pro8, Glu9, His11, Lys17, Leu18, Asp34, Gln35, His36, Arg37 и Lys38 в SEQ ID NO: 19. В следующем варианте осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, связывает остатки Glu9, Lys17, Leu18, Asp34, Gln35, His36, Arg37 и Lys38 в SEQ ID NO: 19.

В одном варианте осуществления вышеуказанных вариантов осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, необязательно, имеет по меньшей мере одну из следующих характеристик: связывается с CD27 человека с величиной EC₅₀ менее 100 пМ или менее 200 пМ в клеточном анализе ELISA; связывается с CD27 человека A59T с величиной EC₅₀ менее 150 пМ или менее 250 пМ в клеточном анализе ELISA; связывается с CD27 резуса с величиной EC₅₀ менее 100 пМ или менее 150 пМ в кле-

точном анализе ELISA; связывается с CD27 человека и CD27 человека (A59T) с двухвалентным значением K_D примерно 5-10 нМ при определении методом поверхностного плазмонного резонанса (например, BIACORE) или аналогичным методом (например, KinExa или OCTET); перекрестно реагирует с CD27 яванского макака или резуса; блокирует связывание человеческого CD27 с человеческим CD70; повышает активацию Т-клеток; стимулирует антиген-специфическое продуцирование Т-клетками IL-2 и IFN γ ; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 человека клетках с величиной EC_{50} менее 5 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 человека A59T клетках с величиной EC_{50} менее 10 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 резуса клетках с величиной EC_{50} менее 1 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; имеет величину EC_{50} менее 0,5 нМ для связывания человеческого CD27 на CD8 $^+$ или CD4 $^+$ Т-клетках; повышает активацию CD8 $^+$ Т-клеток, находясь в растворимой форме, и увеличивает индуцируемое анти-CD3 продуцирование IFN γ в культуре опухоли человека. В одном варианте осуществления клетки, экспрессирующие CD27 человека, CD27 человека A59T или CD27 резуса, представляют собой клетки HEK293FT эмбриональной почки человека, содержащие плазмиды NF- κ B-люциферазного репортерного конструкта с CD27, временно введенные трансфекцией. В одном варианте осуществления активацию CD8 $^+$ Т-клеток измеряют на основании % доли CD8 $^+$ Т-клеток, имеющих фенотип CD25 $^+$ CD69 $^+$, и имеет место в среднем примерно 1,5-2-кратное повышение активации CD8 $^+$ Т-клеток. В другом варианте осуществления индуцированное анти-CD3 продуцирование IFN γ увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза при концентрации 20 мкг/мл анти-CD27 антитела и концентрации 10 нг/мл анти-CD3 антитела.

Примеры иммуноглобулиновых цепей анти-CD27 антител по изобретению, а также их областей CDR, включают, но не ограничиваются ими, те, которые приведены в табл. 12 (SEQ ID NO: 7-18 и 32-40). Настоящее изобретение включает любой полипептид, содержащий, или состоящий из аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: 7-18 и 32-40, и 44-45, а также рекомбинантные нуклеотиды, кодирующие такие полипептиды.

В объем настоящего изобретения входят выделенные анти-CD27 антитела и их антигенсвязывающие фрагменты (например, гуманизированные антитела), содержащие вариант иммуноглобулиновой цепи, приведенной в настоящем документе, например, любой из SEQ ID NO: 7-18, 32-40 и 44-45; при этом вариант проявляет одно или более из следующих свойств: связывается с CD27 человека с величиной EC_{50} менее 100 пМ или менее 200 пМ в клеточном анализе ELISA, связывается с CD27 человека A59T с величиной EC_{50} менее 150 пМ или менее 250 пМ в клеточном анализе ELISA; связывается с CD27 резуса с величиной EC_{50} менее 100 пМ или менее 150 пМ в клеточном анализе ELISA; связывается с CD27 человека и CD27 человека (A59T) с двухвалентным значением K_D примерно 5-10 нМ при определении методом поверхностного плазмонного резонанса (например, BIACORE) или аналогичным методом (например, KinExa или OCTET); перекрестно реагирует с CD27 яванского макака или резуса; блокирует связывание человеческого CD27 с человеческим CD70; повышает активацию Т-клеток; стимулирует антиген-специфическое продуцирование Т-клетками IL-2 и IFN γ ; индуцирует активацию NF- κ B в клетках, экспрессирующих CD27 человека, с величиной EC_{50} менее 5 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 человека A59T клетках с величиной EC_{50} менее 10 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 резуса клетках с величиной EC_{50} менее 1 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; имеет величину EC_{50} менее 0,5 нМ для связывания человеческого CD27 на CD8 $^+$ или CD4 $^+$ Т-клетках; повышает активацию CD8 $^+$ Т-клеток, находясь в растворимой форме, и увеличивает индуцируемое анти-CD3 продуцирование IFN γ в культуре опухоли человека. В одном варианте осуществления клетки, экспрессирующие CD27 человека, CD27 человека A59T или CD27 резуса, представляют собой клетки HEK293FT эмбриональной почки человека, содержащие плазмиды NF- κ B-люциферазного репортерного конструкта с CD27, временно введенные трансфекцией. В одном варианте осуществления активацию CD8 $^+$ Т-клеток измеряют на основании % доли CD8 $^+$ Т-клеток, имеющих фенотип CD25 $^+$ CD69 $^+$, и имеет место в среднем примерно 1,5-2-кратное повышение активации CD8 $^+$ Т-клеток. В другом варианте осуществления индуцированное анти-CD3 продуцирование IFN γ увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза при концентрации 20 мкг/мл анти-CD27 антитела и концентрации 10 нг/мл анти-CD3 антитела. В одном варианте осуществления вариант имеет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 аминокислотных замен относительно любой из SEQ ID NO: 7-18, 32-40 и 44-45.

В других вариантах осуществления изобретение относится к антителам, или их антигенсвязывающим фрагментам, которые связывают CD27 человека (например, гуманизированным антителам) и содержат VL домены и VH домены, имеющие по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 7-18 и 32-40; при этом вариант демонстрирует желаемые параметры связывания и свойства, например связывается с CD27 человека с величиной EC_{50} менее 100 пМ или менее 200 пМ в клеточном анализе ELISA, связывается с CD27 человека A59T с величиной EC_{50} менее 150 пМ или менее 250 пМ в клеточном анализе ELISA; свя-

зывается с CD27 резуса с величиной EC_{50} менее 100 пМ или менее 150 пМ в клеточном анализе ELISA; связывается с CD27 человека и CD27 человека (A59T) с двухвалентным значением K_D примерно 5-10 нМ при определении методом поверхностного плазмонного резонанса (например, BIACORE) или аналогичным методом (например, KinExa или OCTET); перекрестно реагирует с CD27 яванского макака или резуса; блокирует связывание человеческого CD27 с человеческим CD70; повышает активацию Т-клеток; стимулирует антиген-специфическое продуцирование Т-клетками IL-2 и IFN γ ; индуцирует активацию NF- κ B в клетках, экспрессирующих CD27 человека, с величиной EC_{50} менее 5 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; индуцирует активацию NF- κ B в клетках, экспрессирующих CD27 человека A59T, с величиной EC_{50} менее 10 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; индуцирует активацию NF- κ B в экспрессирующих CD27 резуса клетках с величиной EC_{50} менее 1 нМ, когда антитело, или его фрагмент, находится в растворимой форме; имеет величину EC_{50} менее 0,5 нМ для связывания человеческого CD27 на CD8 $^{+}$ или CD4 $^{+}$ Т-клетках; повышает активацию CD8 $^{+}$ Т-клеток, находясь в растворимой форме, и увеличивает индуцируемое анти-CD3 продуцирование IFN γ в культуре опухоли человека. В одном варианте осуществления клетки, экспрессирующие CD27 человека, CD27 человека A59T или CD27 резуса, представляют собой клетки HEK293FT эмбриональной почки человека, содержащие плазмиды NF- κ B-люциферазного репортерного конструкта с CD27, временно введенные трансфекцией. В одном варианте осуществления активацию CD8 $^{+}$ Т-клеток измеряют на основании % доли CD8 $^{+}$ Т-клеток, имеющих фенотип CD25 $^{+}$ CD69 $^{+}$, и имеет место в среднем примерно 1,5-2-кратное повышение активации CD8 $^{+}$ Т-клеток. В другом варианте осуществления индуцированное анти-CD3 продуцирование IFN γ увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза при концентрации 20 мкг/мл анти-CD27 антитела и концентрации 10 нг/мл анти-CD3 антитела.

В других вариантах осуществления изобретение относится к антителам, или их антигенсвязывающим фрагментам, которые связывают CD27 человека (например, гуманизированным антителам) и содержат VL домены и VH домены, имеющие по меньшей мере 95% идентичности последовательности с любым из VL доменов с SEQ ID NO: 8, 14-18, 33, 35 и 40, и любым из VH доменов с SEQ ID NO: 7, 9-13, 32, 34 и 39. В других вариантах осуществления изобретение относится к антителам, или их антигенсвязывающим фрагментам, которые связывают CD27 человека (например, гуманизированным антителам) и содержат VL домены и VH домены, представляющие собой любой из VL доменов с SEQ ID NO: 8, 14-18, 33, 35 и 40, и любой из VH доменов с SEQ ID NO: 7, 9-13, 32, 34, и 39. В других вариантах осуществления изобретение относится к антителам, или их антигенсвязывающим фрагментам, которые связывают CD27 человека (например, гуманизированным антителам) и содержат VL домены и VH домены, имеющие по меньшей мере 99% идентичности последовательности с любым из VL доменов с SEQ ID NO: 8, 14-18, 33, 35 и 40, и любым из VH доменов с SEQ ID NO: 7, 9-13, 32, 34 и 39.

Термины "консервативно модифицированные варианты" или "консервативная замена" относятся к заменам аминокислот в белке другими аминокислотами, имеющими аналогичные характеристики (например, заряд, размер боковой цепи, гидрофобность/гидрофильность, конформацию и жесткость каркаса и так далее), так что изменения часто могут быть произведены без изменения биологической активности белка. Специалисты в данной области понимают, что, как правило, одиночные аминокислотные замены в несущественных областях полипептида не приводят к значительным изменениям биологической активности (смотри, например, Watson et al. (1987) *Molecular Biology of the Gene*, The Benj amin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Ed.)). Кроме того, замены на структурно или функционально аналогичные аминокислоты с меньшей вероятностью приводят к нарушению биологической активности. Иллюстративные консервативные замены приведены в табл. 1.

Таблица 1. Иллюстративные консервативные аминокислотные замены

Исходный остаток	Консервативная замена
Ala (A)	Gly; Ser
Arg (R)	Lys; His
Asn (N)	Gln; His
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln
Ile (I)	Leu; Val
Leu (L)	Ile; Val
Lys (K)	Arg; His
Met (M)	Leu; Ile; Tyr
Phe (F)	Tyr; Met; Leu
Pro (P)	Ala

Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe
Val (V)	Ile; Leu

Функционально консервативные варианты антител по изобретению также предусмотрены по настоящему изобретению. Используемый в настоящем документе термин "функционально консервативные варианты" относится к антителам, или их фрагментам, в которых один или более аминокислотных остатков были заменены без изменения желаемого свойства, такого как аффинность и/или специфичность в отношении антигена. Такие варианты включают, но не ограничиваются ими, варианты с заменой аминокислоты на аминокислоту, имеющую аналогичные свойства, например, варианты с консервативными аминокислотными заменами, приведенными в табл. 1. Также предложены выделенные полипептиды, содержащие VL домены анти-CD27 антител по изобретению (например, SEQ ID NO: 8, 14-18, 33, 35 и 40), и выделенные полипептиды, содержащие VH домены анти-CD27 антител по изобретению (например, SEQ ID NO: 7, 9-13, 32, 34 и 39), имеющие 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более аминокислотных замен.

В другом варианте осуществления предложено антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с CD27 и содержит VL домены и VH домены, имеющие по меньшей мере 99% 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%, 80% или 75% идентичности последовательности с одним или более из VL доменов или VH доменов, описанных в настоящем документе, и демонстрирует специфическое связывание с CD27. В другом варианте осуществления связывающее антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по настоящему изобретению содержит VL и VH домены (с сигнальной последовательностью или без нее), имеющие вплоть до 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или более аминокислотных замен, и демонстрирует специфическое связывание с CD27.

Полинуклеотиды и полипептиды

Настоящее изобретение также относится к полинуклеотидам, кодирующим любые из полипептидов или иммуноглобулиновых цепей анти-CD27 антител и их антигенсвязывающих фрагментов по изобретению. Например, настоящее изобретение относится к полинуклеотидам, кодирующим любые аминокислотные последовательности из SEQ ID NO: 1-18, 32-40 и 44-45. В другом варианте осуществления изобретение относится к выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей SEQ ID NO: 46 или SEQ ID NO: 47, или обе последовательности.

В одном варианте осуществления предложен выделенный полинуклеотид, например ДНК, кодирующий полипептидные цепи выделенных антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе. В одном варианте осуществления выделенный полинуклеотид кодирует антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее по меньшей мере один зрелый вариационный домен легкой цепи иммуноглобулина (VL) по изобретению и/или по меньшей мере один зрелый вариационный домен тяжелой цепи иммуноглобулина (VH) по изобретению. В некоторых вариантах осуществления выделенный полинуклеотид кодирует как легкую цепь, так и тяжелую цепь, на одной полинуклеотидной молекуле, и в других вариантах осуществления легкая и тяжелая цепи закодированы на отдельных полинуклеотидных молекулах. В другом варианте осуществления полинуклеотид также кодирует сигнальную последовательность.

В одном варианте осуществления изобретение относится к выделенному полинуклеотиду, кодирующему VH домен, или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий CDR-H1 (SEQ ID NO: 1), CDR-H2 (SEQ ID NO: 2) и CDR-H3 (SEQ ID NO: 3).

В одном варианте осуществления изобретение относится к выделенному полинуклеотиду, кодирующему VL домен, или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий CDR-L1 (SEQ ID NO: 4), CDR-L2 (SEQ ID NO: 5) и CDR-L3 (SEQ ID NO: 6).

В одном варианте осуществления изобретение относится к выделенному полинуклеотиду, кодирующему VH домен с SEQ ID NO: 7.

В одном варианте осуществления изобретение относится к выделенному полинуклеотиду, кодирующему VL домен с SEQ ID NO: 8.

В одном варианте осуществления изобретение относится к выделенному полинуклеотиду, кодирующему VH домен с любой из SEQ ID NO: 10-13.

В одном варианте осуществления изобретение относится к выделенному полинуклеотиду, кодирующему VH домен с SEQ ID NO: 10.

В одном варианте осуществления изобретение относится к выделенному полинуклеотиду, кодирующему VL домен с любой из SEQ ID NO: 15-18.

В одном варианте осуществления изобретение относится к выделенному полинуклеотиду, кодирующему VL домен с SEQ ID NO: 15.

Настоящее изобретение также относится к векторам, например экспрессионным векторам, таким как плазмиды, содержащим выделенные полинуклеотиды по изобретению, при этом полинуклеотид

функционально связан с последовательностями контроля, которые узнаются клеткой-хозяином, когда клетку-хозяина трансфицируют вектором. Также предложены клетки-хозяева, содержащие вектор по настоящему изобретению, и способы получения антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, или полипептида, раскрытых в настоящем документе, включающие культивирование клетки-хозяина, содержащей экспрессионный вектор или нуклеиновую кислоту, кодирующую иммуноглобулиновые цепи антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, в культуральной среде, и выделение антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, из клетки-хозяина или культуральной среды.

Настоящее изобретение также включает полипептиды, например, полипептиды иммуноглобулина, содержащие аминокислотные последовательности, которые по меньшей мере примерно на 75% идентичны, 80% идентичны, более предпочтительно по меньшей мере примерно на 90% идентичны и наиболее предпочтительно по меньшей мере примерно на 95% (например, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%) идентичны с аминокислотными последовательностями антител, приведенными в настоящем документе, при сравнении с использованием алгоритма BLAST, когда параметры алгоритма выбраны для достижения наибольшего соответствия между соответствующими последовательностями по всей длине соответствующих эталонных последовательностей (например, порог ожидания: 10; размер слова: 3; максимальное количество совпадений в диапазоне запроса: 0; матрица BLOSUM 62; штрафы за делецию: внесение 11, продолжение 1; условная композиционная корректировка матрицы замен).

"Идентичность последовательностей" означает степень, в которой аминокислоты двух полипептидов являются одинаковыми в эквивалентных положениях при оптимальном выравнивании двух последовательностей.

Следующие литературные источники посвящены описанию алгоритмов BLAST, часто используемых для анализа последовательностей: BLAST ALGORITHMS: Altschul et al. (2005) FEBS J. 272 (20):5101-5109; Altschul, S.F., et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410; Gish, W., et al. (1993) Nature Genet. 3:266-272; Madden, T.L., et al. (1996) Meth. Enzymol. 266:131-141; Altschul, S.F., et al. (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402; Zhang, J., et al. (1997) Genome Res. 7:649-656; Wootton, J.C., et al. (1993) Comput. Chem. 17:149-163; Hancock, J.M. et al. (1994) Comput. Appl. Biosci. 10:67-70; ALIGNMENT SCORING SYSTEMS: Dayhoff, M.O., et al., "A model of evolutionary change in proteins", в: Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3. M.O. Dayhoff (ed.), pp. 345-352, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC; Schwartz, R.M., et al., "Matrices for detecting distant relationships", в: Atlas of Protein Sequence and Structure (1978) vol. 5, suppl. 3. M.O. Dayhoff (ed.), pp. 353-358, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC; Altschul, S.F. (1991) J. Mol. Biol. 219:555-565; States, D.J., et al. (1991) Methods 3:66-70; Henikoff, S., et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915-10919; Altschul, S.F., et al. (1993) J. Mol. Evol. 36:290-300; ALIGNMENT STATISTICS: Karlin, S., et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268; Karlin, S., et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877; Dembo, A., et al. (1994) Ann. Prob. 22:2022-2039; и Altschul, S.F. "Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments", в: Theoretical and Computational Methods in Genome Research (S. Suhai, ed.), (1997) pp. 1-14, Plenum, New York.

Аффинность связывания

В качестве примера, но не ограничения, антитела и антигенсвязывающие фрагменты, раскрытые в настоящем документе, могут связывать CD27 человека или CD27 A59T (SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 20) с двухвалентным значением K_D , составляющим 10×10^{-9} М или ниже, при определении методом поверхностного плазмонного резонанса (например, BIACORE) или аналогичным методом (например, KinExa или OCTET) и измерении с человеческим слитым белком CD27-Fc или человеческим слитым белком CD27 A59T-Fc. В одном варианте осуществления антитела и антигенсвязывающие фрагменты, раскрытые в настоящем документе, могут связывать CD27 человека или CD27 A59T с двухвалентным значением K_D примерно $5-10 \times 10^{-9}$ М при определении методом поверхностного плазмонного резонанса (например, BIACORE) или аналогичным методом (например, KinExa или OCTET) и измерении с человеческим слитым белком CD27-FC или человеческим слитым белком CD27 A59T-FC.

Активация иммунцитов

В некоторых вариантах осуществления антитела, или антигенсвязывающие фрагменты, по изобретению способствуют повышению активности иммунocyта. Повышение активности иммунocyта можно обнаруживать любым методом, известным в данной области. В одном варианте осуществления повышение активности иммунocyта можно обнаруживать путем измерения пролиферации иммунocyта. Например, повышение активности Т-клетки можно обнаруживать путем измерения пролиферации Т-клетки или событий сигнальной трансдукции, таких как фосфорилирование остатков тирозина иммунных рецепторов или действующих позже киназ, которые передают сигналы регуляторам транскрипции. В других вариантах осуществления повышение активности иммунocyта можно обнаруживать путем определения цитотоксического действия CTL или NK-клеток на специфические клетки-мишени или ответов в виде продуцирования цитокина IFN γ , которые связаны со стимуляцией противоопухолевого иммунитета. В других вариантах осуществления повышение активности иммунocyта можно обнаруживать путем измерения активации Т-клеток ex vivo в образце, полученном от субъекта. В одном варианте осуществления повышение активности Т-клеток определяют путем:

(i) измерения индуцированного SEB (стафилококковый энтеротоксин В) продуцирования одного или более провоспалительных цитокинов, выбранных из группы, состоящей из: IL-2, TNF α , IL-17, IFN γ , IL-1 β , GM-CSF, RANTES, IL-6, IL-8, IL-5 и IL-13; или

(ii) измерения реакций смешанной культуры лимфоцитов или прямой стимуляции с помощью анти-CD3 мАт сигнализации TCR для индукции продуцирования цитокина, выбранного из группы, состоящей из: IL-2, TNF α , IL-17, IFN γ , IL-1 β , GM-CSF, RANTES, IL-6, IL-8, IL-5 и IL-13.

В конкретных вариантах осуществления анти-CD27 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по настоящему изобретению будет стимулировать увеличение по меньшей мере в 1,5 раза антиген-специфического продуцирования Т-клетками IL-2 и/или IFN γ .

В некоторых вариантах осуществления способность антитела, или антигенсвязывающие фрагменты, по изобретению повышать активность иммуноцита можно обнаруживать по увеличению экспрессии CD25 и CD69 методом проточной цитометрии.

Способность анти-hCD27 антител блокировать связывание с hCD70

В некоторых вариантах осуществления анти-CD27 антитела, или антигенсвязывающие фрагменты, по изобретению способны блокировать связывание человеческого CD27 с человеческим CD70. Способность блокировать связывание человеческого CD27 с человеческим CD70 можно определять любым методом, известным в данной области. В одном варианте осуществления способность антитела блокировать связывание человеческого CD27 с человеческим CD70 определяют с использованием анализа ELISA.

Способы получения антител и их антигенсвязывающих фрагментов

Таким образом, настоящее изобретение относится к способам получения анти-CD27 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, по настоящему изобретению, включающим культивирование клеток гибридомы, экспрессирующих антитело, или фрагмент, в условиях, благоприятных для такой экспрессии, и, необязательно, выделение антитела, или фрагмента, из гибридомы и/или ростовой среды (например, культуральной среды).

Анти-CD27 антитела, раскрытые в настоящем документе, также можно получать рекомбинантными методами (например, в экспрессионной системе *E. coli*/T7, экспрессионной системе клеток млекопитающих или экспрессионной системе низших эукариот). В данном варианте осуществления нуклеиновые кислоты, кодирующие молекулы антитела по изобретению (например, VH или VL), могут быть вставлены в плазмиду на основе pET и экспрессированы в системе *E. coli*/T7. Например, настоящее изобретение включает способы экспрессии антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, или его иммуноглобулиновой цепи, в клетке-хозяине (например, бактериальной клетке-хозяине, такой как *E. coli*, например, BL21 или BL21DE3), включающие экспрессию T7 РНК-полимеразы в клетке, также содержащей полинуклеотид, кодирующий иммуноглобулиновую цепь, который функционально связан с промотором T7. Например, в одном из вариантов осуществления изобретения бактериальная клетка-хозяин, такая как *E. coli*, содержит полинуклеотид, кодирующий T7 РНК-полимеразу, функционально связанный с лас-промотором, и экспрессия полимеразы и цепи индуцируется путем инкубации клетки-хозяина с IPTG (изопропил-бета-D-тиогалактопиранозид).

В данной области известно несколько методов получения рекомбинантных антител. Один пример метода получения рекомбинантных антител приведен в патенте США № 4816567.

Трансформацию можно выполнять любым известным методом введения полинуклеотидов в клетку-хозяина. Методы введения гетерологичных полинуклеотидов в клетки млекопитающих хорошо известны в данной области и включают опосредованную декстраном трансфекцию, осаждение фосфатом кальция, опосредованную полибромом трансфекцию, слияние протопластов, электропорацию, инкапсуляцию полинуклеотида(ов) в липосомы, биолистическую инъекцию и прямую микроинъекцию ДНК в ядро. Кроме того, молекулы нуклеиновой кислоты можно вводить в клетки млекопитающих с помощью вирусных векторов. Способы трансформации клеток хорошо известны в данной области. См., например, патенты США №№ 4399216, 4912040, 4740461 и 4959455.

Таким образом, настоящее изобретение включает рекомбинантные способы получения анти-CD27 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, или его иммуноглобулиновой цепи по настоящему изобретению, включающие введение полинуклеотида, кодирующего одну или более иммуноглобулиновых цепей антитела или фрагмента (например, тяжелую и/или легкую иммуноглобулиновую цепь); культивирование клетки-хозяина (например, CHO или *Pichia*, или *Pichia pastoris*) в условиях, благоприятных для такой экспрессии, и, необязательно, выделение антитела или фрагмента, или цепи из клетки-хозяина и/или среды, в которой растет клетка-хозяин.

Анти-CD27 антитела также можно синтезировать любым из способов, изложенных в патенте США № 6331415.

Эукариотические и прокариотические клетки-хозяева, включая клетки млекопитающих, в качестве хозяев для экспрессии антител или фрагментов, или иммуноглобулиновых цепей, раскрытых в настоящем документе, хорошо известны в данной области и включают многие иммортализованные линии клеток, доступные от Американской коллекции типовых культур (ATCC). К ним относятся, в частности, клетки яичника китайского хомяка (CHO), клетки NSO, клетки SP2, клетки HeLa, клетки почки новоро-

жденного хомяка (ВНК), клетки почки обезьяны (COS), клетки печеночно-клеточной карциномы человека (например, HepG2), клетки A549, клетки 3T3, клетки НЕК-293 и целый ряд других линий клеток. Клетки-хозяева млекопитающих включают клетки человека, мыши, крысы, собаки, обезьяны, свиньи, козы, быка, лошади и хомяка. Особенно предпочтительные линии клеток выбирают, определяя линии клеток с высокими уровнями экспрессии. Другие линии клеток, которые можно использовать, включают линии клеток насекомых, такие как клетки Sf9, клетки амфибий, клетки бактерий, клетки растений и клетки грибов. Клетки грибов включают клетки дрожжей и клетки нитчатых грибов, в том числе, например,

Pichia pastoris, *Pichia finlandica*, *Pichia trehalophila*, *Pichia koclamae*, *Pichia membranaefaciens*, *Pichia minuta* (*Ogataea minuta*, *Pichia lindneri*), *Pichia opuntiae*, *Pichia thermotolerans*, *Pichia salictaria*, *Pichia quercuum*, *Pichia pijperi*, *Pichia stiptis*, *Pichia methanolica*, *Pichia* sp., *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces* sp., *Hansenula polymorpha*, *Kluyveromyces* sp., *Kluyveromyces lactis*, *Candida albicans*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*, *Trichoderma reesei*, *Chrysosporium lucknowense*, *Fusarium* sp., *Fusarium gramineum*, *Fusarium venenatum*, *Physcomitrella patens* и *Neurospora crassa*, *Pichia* sp., любые *Saccharomyces* sp., *Hansenula polymorpha*, любые *Kluyveromyces* sp., *Candida albicans*, любые *Aspergillus* sp., *Trichoderma reesei*, *Chrysosporium lucknowense*, любые *Fusarium* sp., *Yarrowia lipolytica* и *Neurospora crassa*.

Когда рекомбинантные экспрессионные векторы, кодирующие тяжелую цепь, либо ее антигенсвязывающую часть или фрагмент, легкую цепь и/или ее антигенсвязывающий фрагмент, вводят в клетки-хозяева млекопитающих, антитела продуцируются при культивировании клеток-хозяев в течение периода времени, достаточного для экспрессии антитела или фрагмента, или цепи в клетках-хозяевах, либо секретируют их в культуральную среду, в которой растут клетки-хозяева.

Антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, и иммуноглобулиновые цепи можно извлекать из культуральной среды с использованием стандартных методов очистки белков. Кроме того, экспрессию антител и их антигенсвязывающих фрагментов, и иммуноглобулиновых цепей по изобретению (или других их фрагментов) в линии клеток-продуцентов можно повышать с использованием ряда известных методов. Например, использование экспрессионной системы гена глутаминсинтетазы (система GS) является общепринятым подходом для повышения экспрессии в определенных условиях. Система GS описано полностью или частично в Европейских патентах №№ 0216846, 0256055 и 0323997, и Европейской патентной заявке № 89303964.4. Таким образом, в одном из вариантов осуществления изобретения клетки-хозяева млекопитающих (например, СНО) лишены гена глутаминсинтетазы и растут в отсутствие глутаминсина в среде, однако при этом полинуклеотид, кодирующий иммуноглобулиновую цепь, содержит ген глутаминсинтетазы, который восполняет отсутствие гена в клетке-хозяине.

Как правило, гликопротеины, продуцируемые в конкретной линии клеток или трансгенном животном, будут иметь паттерн гликозилирования, характерный для гликопротеинов, продуцируемых в линии клеток или трансгенном животном. Таким образом, конкретный паттерн гликозилирования антитела будет зависеть от конкретной линии клеток или трансгенного животного, которые используют для продуцирования антитела. Однако все антитела, закодированные молекулами нуклеиновой кислоты, предложенными в настоящем документе, или содержащие аминокислотные последовательности, предложенные в настоящем документе, включены в настоящее изобретение, независимо от паттерна гликозилирования, который антитела могут иметь. Аналогично, в конкретных вариантах осуществления антитела с паттерном гликозилирования, включающим только не фукозилированные N-гликаны, могут быть предпочтительными, поскольку показано, что такие антитела, как правило, являются более эффективными, чем их фукозилированные аналоги, как *in vitro*, так и *in vivo* (см., например, Shinkawa et al., J. Biol. Chem. 278:3466-3473 (2003); патенты США № 6946292 и 7214775). Данные антитела с не фукозилированными N-гликанами вряд ли будут иммуногенными, поскольку их углеводные структуры являются обычным компонентом популяции, существующей в IgG человеческой сыворотки.

Настоящее изобретение включает биспецифические и бифункциональные антитела и антигенсвязывающие фрагменты, имеющие специфичность связывания для CD27 и другого антигена, такого как, например, PD-1, PD-L1 или LAG-3, а также способы их применения. В одном из вариантов осуществления изобретения цепи анти-CD27 содержат любую из последовательностей VH/VL, приведенных в табл. 12, и цепи анти-PD1 содержат аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48 и 53 или SEQ ID NO: 78

и 52 (или антигенсвязывающий фрагмент любой из указанных последовательностей). Биспецифическое или бифункциональное антитело представляет собой искусственное гибридное антитело, имеющее две разные пары тяжелая/легкая цепь и два разных сайта связывания. Биспецифические антитела можно получать разными способами, включая слияние гибридом или связывание Fab'-фрагментов. См., например, Songsivilai, et al. (1990) Clin. Exp. Immunol. 79:315-321, Kostelny, et al. (1992) J Immunol. 148:1547-1553. Кроме того, биспецифические антитела могут быть получены в виде "диател" (Holliger, et al. (1993) PNAS USA 90:6444-6448) или в виде "янусинов" (Traunecker, et al. (1991) EMBO J. 10:3655-3659 и Traunecker, et al. (1992) Int. J. Cancer Suppl. 7:51-52).

Настоящее изобретение также включает анти-CD27 антигенсвязывающие фрагменты анти-CD27 антител, раскрытых в настоящем документе. Фрагменты антитела включают F(ab)₂-фрагменты, которые могут быть получены путем ферментативного расщепления IgG, например, пепсином. Fab-фрагменты могут быть получены, например, путем восстановления F(ab)₂ дитиотреитолом или меркаптоэтиламинном.

Иммуноглобулины могут быть отнесены к разным классам в зависимости от аминокислотных последовательностей константного домена их тяжелых цепей. В некоторых вариантах осуществления разные константные домены могут быть присоединены к гуманизированным областям VL и VH, полученным из областей CDR, приведенных в настоящем документе. Существуют по меньшей мере пять основных классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, и некоторые из них могут быть дополнительно разделены на подклассы (изотипы), например, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4; IgA1 и IgA2. Изобретение включает антитела и антигенсвязывающие фрагменты любого из этих классов или подклассов антител.

В одном варианте осуществления антитело, или антигенсвязывающий фрагмент, содержит константную область тяжелой цепи, например, человеческую константную область, такую как человеческая константная область тяжелой цепи γ , γ 2, γ 3 или γ 4, или ее вариант. В другом варианте осуществления антитело, или антигенсвязывающий фрагмент, содержит константную область легкой цепи, например, человеческую константную область легкой цепи, такую как человеческая константная область легкой цепи лямбда или каппа, или ее вариант. В качестве примера, но не ограничения, человеческая константная область тяжелой цепи может представлять собой γ 4, и человеческая константная область легкой цепи может представлять собой каппа. В альтернативном варианте осуществления Fc-область антитела представляет собой γ 4 с мутацией Ser228Pro (Schuurman, J et. al., Mol. Immunol. 38:1-8, 2001).

В одном варианте осуществления антитело, или антигенсвязывающий фрагмент, имеет константную область тяжелой цепи подтипа IgG1. В одном варианте осуществления антитело, или антигенсвязывающий фрагмент, имеет константную область тяжелой цепи подтипа IgG2. В одном варианте осуществления антитело, или антигенсвязывающий фрагмент, имеет константную область тяжелой цепи подтипа IgG4.

Конструирование антитела

В настоящее изобретение дополнительно включены варианты осуществления, в которых анти-CD27 антитела и их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой рекомбинантные антитела с модификациями каркасных остатков в переменных доменах родительского моноклонального антитела hCD27.131A, например, для улучшения свойств антитела или фрагмента. Как правило, такие модификации каркаса осуществляют для уменьшения иммуногенности антитела или фрагмента. Это, как правило, осуществляют путем замены не находящихся в CDR остатков переменных доменов (то есть, каркасных остатков) в родительском антителе, или фрагменте (например, грызуна), аналогичными остатками из иммунного репертуара биологического вида, для которого будет использовано антитело, например, остатками из иммуноглобулина человека в случае терапевтических антител для человека. Такое антитело, или фрагмент, называют "гуманизированным" антителом или фрагментом. В некоторых случаях желательно повышать аффинность или изменять специфичность рекомбинантного (например, гуманизированного) антитела. Одним из подходов является "обратная мутация" одного или более каркасных остатков в соответствующие остатки последовательности зародышевой линии. Более конкретно, антитело, или фрагмент, в котором произошла соматическая мутация, может содержать каркасные остатки, отличающиеся от остатков последовательности зародышевой линии, из которой антитело получено. Такие остатки могут быть идентифицированы путем сравнения каркасных последовательностей антитела, или фрагмента, с последовательностями зародышевой линии, из которых было получено антитело, или фрагмент. Другой подход заключается в возвращении к оригинальному остатку родительского антитела (например, антитела грызуна) в одном или более положениях в рекомбинантном (например, гуманизированном) антителе, например, для восстановления аффинности связывания, которая могла быть потеряна в процессе замены каркасных остатков. (Смотри, например, патент США № 5693762, патент США № 5585089 и патент США № 5530101).

В конкретных вариантах осуществления анти-CD27 антитела и их антигенсвязывающие фрагменты являются рекомбинантными (например, гуманизированными) с модификациями в каркасе и/или областях CDR для улучшения их свойств. Такие рекомбинантные изменения могут быть основаны на результатах молекулярного моделирования. Молекулярная модель переменной области родительской (не принад-

лежащей человеку) последовательности антитела может быть сконструирована для понимания структурных особенностей антитела и использована для идентификации потенциальных областей на антителе, которые могут взаимодействовать с антигеном. Обычно области CDR определяют на основании выравнивания последовательностей иммуноглобулинов и идентификации переменных областей. Kabat et al. (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Kabat, et al., National Institutes of Health, Bethesda, Md.; 5th ed.; NIH Publ. No. 91-3242; Kabat (1978) *Adv. Prot. Chem.* 32:1-75; Kabat, et al. (1977) *J. Biol. Chem.* 252:6609-6616. Chothia с соавторами тщательно изучили конформации петель в кристаллических структурах антител и предложили понятие "гипервариабельные петли". Chothia, et al. (1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-917 или Chothia, et al. (1989) *Nature* 342:878-883. Существуют различия между областями, классифицируемыми как области "CDR" и "гипервариабельные петли". В более поздних исследованиях (Raghunathan et al. (2012) *J. Mol. Recog.* 25, 3, 103-113) были проанализированы несколько кристаллических комплексов антитело-антиген и установлено, что антигенсвязывающие области в антителах не обязательно точно соответствуют остаткам "CDR" или "гипервариабельным" петлям. Молекулярной моделью переменной области не принадлежащего человеку антитела можно руководствоваться при выборе областей, которые потенциально могут связывать антиген. На практике, потенциальные антигенсвязывающие области, определенные на основании модели, отличаются от общепринятых областей "CDR" или "гипервариабельных" петель. Для молекулярного моделирования можно использовать коммерческие научные компьютерные программы, такие как MOE (Chemical Computing Group). Человеческие каркасные последовательности можно выбирать на основании наилучшего соответствия последовательности антитела, не принадлежащего человеку, как в каркасных областях, так и в областях CDR. В случае FR4 (каркас 4) в VH сравнивают области VJ человеческих последовательностей зародышевой линии с соответствующей областью не принадлежащего человеку антитела. В случае FR4 (каркас 4) в VL сравнивают области J-каппа и J-лямбда человеческих последовательностей зародышевой линии с соответствующей областью не принадлежащего человеку антитела. После идентификации подходящих человеческих каркасных последовательностей области CDR прививают на выбранные человеческие каркасные последовательности. В некоторых случаях конкретные остатки на поверхности контакта VL-VH могут быть сохранены такими, как в не принадлежащей человеку (родительской) последовательности.

Молекулярные модели также можно использовать для идентификации остатков, которые потенциально могут изменять конформации CDR, и, следовательно, связывание антигена. В некоторых случаях эти остатки сохраняют такими, как в не принадлежащей человеку (родительской) последовательности. Молекулярные модели также можно использовать для идентификации экспонированных для растворителя аминокислот, что может приводить к таким нежелательным последствиям, как гликозилирование, деаμιрирование и окисление. Фильтры, позволяющие оценивать вероятность создания эффективных антител, можно использовать на ранних этапах стадии разработки для устранения/сведения к минимуму этих потенциальных проблем.

Другой вид модификации каркасной области включает мутацию одного или более остатков в каркасной области, или даже в одной или более областях CDR, для удаления Т-клеточных эпитопов с целью уменьшения потенциальной иммуногенности антитела. Такой подход также называют "лишением иммуногенности", он описан более подробно в патенте США № 7125689.

В конкретных вариантах осуществления будет желательной замена некоторых аминокислот, содержащих экспонированные боковые цепи, на другой аминокислотный остаток для обеспечения большей химической стабильности конечного антитела, чтобы избежать деаμιрирования или изомеризации. Деаμιрирование остатка аспарагина может происходить в последовательностях NG, DG, NG, NS, NA, NT, QG или QS и приводить к созданию остатка изоаспарагиновой кислоты, который вносит изгиб в полипептидную цепь и уменьшает ее стабильность (эффект изоаспарагиновой кислоты). Изомеризация может происходить в последовательностях DG, DS, DA или DT. В конкретных вариантах осуществления антитела по настоящему изобретению не содержат сайтов деаμιрирования или аспарагиновой изомеризации.

Например, остаток аспарагина (Asn) может быть заменен на Gln или Ala для уменьшения вероятности образования изоаспартата в любых последовательностях Asn-Gly, особенно в CDR. Аналогичная проблема может возникать в последовательности Asp-Gly. Reissner and Aswad (2003) *Cell. Mol. Life Sci.* 60:1281. Образование изоаспартата может приводить к ослаблению или полному исчезновению связывания антитела с его целевым антигеном. Смотри, Presta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol.* 116:731-734. В одном варианте осуществления остаток аспарагина заменяют на остаток глутамин (Gln). Также может быть желательной замена аминокислоты, соседней с остатком аспарагина (Asn) или глутамин (Gln), для уменьшения вероятности деаμιрирования, которое происходит более часто, когда небольшие аминокислоты находятся рядом с остатком аспарагина или глутамин. См., Bischoff & Kolbe (1994) *J. Chromatog.* 662:261. Кроме того, любые остатки метионина (как правило, экспонированные для растворителя остатки Met) в областях CDR можно заменять на Lys, Leu, Ala или Phe, или другие аминокислоты для уменьшения вероятности того, что сера метионина будет окисляться, что может приводить к уменьшению аффинности связывания антигена и, кроме того, вносить вклад в молекулярную гетерогенность в конечном препарате антитела, та же ссылка. Кроме того, для предотвращения или сведения к минимуму

потенциально расщепляемых пептидных связей Asn-Pro может быть желательным изменение любых сочетаний Asn-Pro, обнаруженных в CDR, на Gln-Pro, Ala-Pro или Asn-Ala. Антитела с такими заменами впоследствии подвергают скринингу для подтверждения того, что замены не привели к уменьшению аффинности или специфичности антитела для CD27, либо другой желательной биологической активности, до неприемлемых уровней.

Таблица 2. Иллюстративные стабилизирующие варианты CDR

Остаток CDR	Последовательность стабилизирующего варианта
Asn-Gly (N-G)	Gln-Gly, Ala-Gly или Asn-Ala (Q-G), (A-G) или (N-A)
Asp-Gly (D-G)	Glu-Gly, Ala-Gly или Asp-Ala (E-G), (A-G) или (D-A)
Met (M)	Lys, Leu, Ala или Phe (K), (L), (A) или (F)
Asn (N)	Gln или Ala (Q) или (A)
Asn-Pro (N-P)	Gln-Pro, Ala-Pro или Asn-Ala (Q-P), (A-P) или (N-A)

Модификация Fc-области антитела

Антитела (например, гуманизированные антитела) и их антигенсвязывающие фрагменты, раскрытые в настоящем документе (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты), также могут быть генетически модифицированы для внесения изменений в Fc-область, как правило, для изменения одного или более свойств антитела, таких как время полужизни в сыворотке, фиксация комплемента, связывание Fc-рецептора и/или эффекторная функция (например, антигензависимая клеточная цитотоксичность). Кроме того, антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, раскрытые в настоящем документе (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты) могут быть химически модифицированы (например, один или более химических фрагментов могут быть присоединены к антителу) или быть модифицированы для изменения паттерна гликозилирования, опять-таки, для изменения одного или более свойств антитела или фрагмента. Каждый из таких вариантов осуществления описан более подробно ниже. Нумерация остатков в Fc-области соответствует EU-индексу Kabat.

Антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, раскрытые в настоящем документе (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты), также включают антитела и фрагменты с Fc-областями, модифицированными (или блокированными) для изменения эффекторных функций. Смотри, например, патент США № 5624821, WO 2003/086310, WO 2005/120571, WO 2006/0057702. Такие модификации можно использовать для усиления или подавления различных реакций иммунной системы, с возможными полезными эффектами в диагностике и терапии. Изменения Fc-области включают аминокислотные изменения (замены, делеции и вставки), гликозилирование или дегликозилирование, а также добавление нескольких Fc-областей. Изменения Fc также могут приводить к изменению времени полужизни антител в случае терапевтических антител, что позволяет уменьшать частоту дозирования и, таким образом, повышать удобство и сокращать количество используемого материала. Смотри Presta, 2005, J. Allergy Clin. Immunol. 116:731, 734-35.

В одном варианте осуществления антитело, или антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты) представляет собой антитело, или фрагмент, IgG4 изотипа, имеющий мутацию остатка серина на остаток пролина в положении, соответствующем положению 228 (S228P; нумерация по EU-индексу) в шарнирной области константной области тяжелой цепи. Сообщают, что данная мутация приводит к устранению гетерогенности дисульфидных мостов между тяжелыми цепями в шарнирной области (Angal et al., выше; положение 241 определено по системе нумерации Kabat).

В одном варианте осуществления изобретения шарнирная область CH1 модифицирована так, что число остатков цистеина в шарнирной области увеличено или уменьшено. Такой подход подробно описан в патенте США № 5677425. Число остатков цистеина в шарнирной области CH1 изменяют, например, для облегчения сборки легкой и тяжелой цепей, либо для увеличения или уменьшения стабильности антитела.

В другом варианте осуществления шарнирную область Fc антитела, или антигенсвязывающего фрагмента, по изобретению (например, антитела 131A и его гуманизированных вариантов) подвергают мутации для уменьшения биологического времени полужизни антитела, или фрагмента. Более конкретно, одну или более аминокислотных мутаций вводят в область зоны контакта доменов CH2-CH3 Fc-шарнирного фрагмента так, что у антитела, или фрагмента, нарушается связывание с стафилококковым белком А (SpA), относительно связывания естественного Fc-шарнирного домена с SpA. Такой подход описан более подробно в патенте США № 6165745.

В другом варианте осуществления антитело, или антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты) модифицируют для увеличения его биоло-

гического времени полужизни. Возможны различные подходы. Например, можно вносить одну или более из следующих мутаций: T252L, T254S, T256F, как описано в патенте США № 6277375. Альтернативно, для увеличения биологического времени полужизни антитело может быть изменено в CH1 или CL области для содержания эпитопа, связывающего рецептор реутилизации, взятого из двух петель CH2 домена Fc-области IgG, как описано в патентах США №№ 5869046 и 6121022.

В других вариантах осуществления Fc-область изменяют путем замены по меньшей мере одного аминокислотного остатка другим аминокислотным остатком для изменения эффекторной функции(ий) антитела или антигенсвязывающего фрагмента. Например, одну или более аминокислот, выбранных из аминокислотных остатков 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320 и 322, можно заменять другим аминокислотным остатком таким образом, что изменяется аффинность антитела для эффекторного лиганда и сохраняется антигенсвязывающая способность родительского антитела.

Эффекторный лиганд, аффинность к которому изменяется, может представлять собой, например, Fc-рецептор или компонент C1 комплемента. Такой подход описан более подробно в патентах США №№ 5624821 и 5648260.

В другом примере одна или более аминокислот, выбранных из аминокислотных остатков 329, 331 и 322, могут быть заменены другим аминокислотным остатком таким образом, что изменяется связывание антитела с C1q и/или уменьшается или устраняется комплементзависимая цитотоксичность (CDC). Такой подход описан более подробно в патенте США № 6194551.

В другом примере один или более аминокислотных остатков в аминокислотных положениях 231 и 239 изменяют, чтобы таким образом изменить способность антитела фиксировать комплемент. Такой подход более подробно описан в публикации международной патентной заявки № WO 94/29351.

В другом примере Fc-область модифицируют для уменьшения способности антитела, или антигенсвязывающего фрагмента, по изобретению (например, антитела 131A и его гуманизированных вариантов) опосредовать антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) и/или для уменьшения аффинности антитела, или фрагмента, для Fcγ-рецептора за счет изменения одной или более аминокислот в следующих положениях: 238, 239, 243, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 264, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 315, 320, 322, 324, 326, 327, 329, 330, 331, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 или 439. Данный подход более подробно описан в PCT публикации WO 00/42072. Кроме того, сайты связывания на IgG1 человека для FcγRI, FcγRII, FcγRIII и FcRn были картированы, и были описаны варианты, отличающиеся более сильным связыванием (смотри Shields et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:6591-6604).

В одном варианте осуществления изобретения Fc-область модифицируют для уменьшения способности антитела по изобретению (например, антитела 131A и его гуманизированных вариантов) опосредовать эффекторную функцию и/или для усиления противовоспалительных свойств за счет модификации остатков 243 и 264. В одном варианте осуществления Fc-область антитела или фрагмента модифицируют путем изменения остатков в положениях 243 и 264 на аланин. В одном варианте осуществления Fc-область модифицируют для уменьшения способности антитела или фрагмента опосредовать эффекторную функцию и/или для усиления противовоспалительных свойств за счет модификации остатков 243, 264, 267 и 328.

Изменение эффекторной функции

В некоторых вариантах осуществления Fc-область анти-CD27 антитела модифицируют для увеличения или уменьшения способности антитела, или антигенсвязывающего фрагмента, опосредовать эффекторную функцию и/или для усиления/ослабления их связывания с Fcγ-рецепторами (FcγR).

Используемый в настоящем документе термин "эффекторная функция" должен означать одно или более из: антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксической активности (ADCC), комплементопосредованной цитотоксической активности (CDC), Fc-опосредованного фагоцитоза или антителозависимого клеточного фагоцитоза (ADCP), а также рециркуляции антитела через FcRn-рецептор.

Считается, что взаимодействие между константной областью антигенсвязывающего белка и различными Fc-рецепторами (FcR), включая FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) и FcγRIII (CD16), опосредует эффекторные функции, такие как ADCC и CDC, антигенсвязывающего белка. Fc-рецептор также важен для перекрестного связывания антитела, что может быть важно для противоопухолевого иммунитета.

Эффекторную функцию можно измерять разными способами, в том числе, например, посредством связывания FcγRIII с клетками естественными киллерами или посредством связывания FcγRI с моноцитами/макрофагами для измерения эффекторной функции ADCC. Например, антигенсвязывающий белок по настоящему изобретению можно оценивать на эффекторную функцию ADCC в анализе с клетками - естественными киллерами. Примеры таких анализов можно найти в публикациях Shields et al., 2001 J. Biol. Chem., Vol. 276, p. 6591-6604; Chappel et al., 1993 J. Biol. Chem. Vol. 268, p. 25124-25131; Lazar et al., 2006, PNAS, 103:4005-4010.

Показано, что константные области IgG1 человека, имеющие определенные мутации или измененное гликозилирование на остатке Asn297, отличаются пониженным связыванием с Fc-рецепторами. В

других случаях также было показано, что мутации приводят к усилению ADCC и CDC (Lazar et al., 2006, PNAS, 103:4005-4010; Shields et al., J Biol Chem 2001, 276:6591-6604; Nechansky et al., Mol Immunol 2007, 44:1815-1817).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения такие мутации имеют место в одном или более из положений, выбранных из 239, 332 и 330 (IgG1), или в эквивалентных положениях в IgG других изоформ. Примерами соответствующих мутаций являются S239D, I332E и A330L. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий белок по изобретению, описанный в настоящем документе, имеет мутации в положениях 239 и 332, например, S239D и I332E, или в следующем варианте осуществления имеет мутации в трех или более положениях, выбранных из 239, 332 и 330, например, S239D, I332E и A330L. (Нумерация по EU-индексу).

В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения предложено антитело, содержащее константную область тяжелой цепи с измененным профилем гликозилирования, в результате чего антигенсвязывающий белок имеет усиленную эффекторную функцию. Например, при этом антитело имеет усиленную ADCC или усиленную CDC, или при этом оно имеет обе усиленные эффекторные функции, как ADCC, так и CDC. Примеры соответствующих методологий для получения антигенсвязывающих белков с измененным профилем гликозилирования описаны в WO 2003011878, WO 2006014679 и EP 1229125.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к "не фукозилированным" или "афукозилированным" антителам. Не фукозилированные антитела содержат в Fc-области структуру триманнозного ядра N-гликанов сложного типа без остатков фукозы. Такие антитела с модифицированным паттерном гликозилирования, лишенные остатка фукозы в ядре N-гликанов Fc-области, могут проявлять более сильную ADCC, чем фукозилированные аналоги, из-за усиления способности к связыванию FcγRIIIa.

Настоящее изобретение также относится к способу получения антитела по изобретению, включающему этапы:

- а) культивирование рекомбинантной клетки-хозяина, содержащей экспрессионный вектор, содержащий выделенную нуклеиновую кислоту, описанную в настоящем документе, при этом рекомбинантная клетка-хозяин не содержит альфа-1,6-фукозилтрансферазу; и
- б) извлечение антигенсвязывающего белка.

Рекомбинантная клетка-хозяин может исходно не содержать ген, кодирующий альфа-1,6-фукозилтрансферазу (например, дрожжевые клетки-хозяева, такие как *Pichia* sp.), или может быть генетически модифицирована для инактивации гена альфа-1,6-фукозилтрансферазы. Рекомбинантные клетки-хозяева, генетически модифицированные для инактивации гена FUT8, кодирующего альфа-1,6-фукозилтрансферазу, доступны.

См., например, технологическую систему POTELLIGENT™, поставляемую компанией BioWa, Inc. (Princeton, N.J.), в которой клетки CHOK1SV, лишенные функциональной копии гена FUT8, продуцируют моноклональные антитела, имеющие повышенную антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксическую (ADCC) активность, которая увеличена относительно активности идентичного моноклонального антитела, продуцируемого в клетке с функциональным геном FUT8. Аспекты технологической системы POTELLIGENT™ описаны в US 7214775, US 6946292, WO 0061739 и WO 0231240. Специалисты в данной области известны и другие соответствующие системы.

Специалисты в данной области понимают, что такие модификации могут быть использованы не только отдельно, но могут быть использованы и в сочетании с любыми другими модификациями для дополнительного усиления или ослабления эффекторной функции.

Получение антител с модифицированным гликозилированием

В другом варианте осуществления антитела, или антигенсвязывающие фрагменты, по изобретению (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты) имеют конкретный паттерн гликозилирования. Например, может быть получено афукозилированное или агликозилированное антитело, или фрагмент (то есть, антитело, лишенное фукозы или гликозилирования, соответственно). Паттерн гликозилирования антитела, или фрагмента, может быть изменен, например, для повышения аффинности или avidности антитела, или фрагмента, в отношении антигена CD27. Такие модификации можно осуществлять, например, путем изменения одного или более сайтов гликозилирования в последовательности антитела или фрагмента. Например, можно производить одну или более аминокислотных замен, которые приводят к удалению одного или более сайтов гликозилирования каркаса вариабельной области, чтобы устранить гликозилирование в этом сайте. Такое агликозилирование может приводить к повышению аффинности или avidности антитела, или фрагмента, для антигена. См., например, патенты США №№ 5714350 и 6350861.

Антитела и антигенсвязывающие фрагменты, раскрытые в настоящем документе (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты) могут также включать те, которые получены в клетках-хозяевах низших эукариот, в частности, клетках-хозяевах грибов, таких как дрожжи и нитчатые грибы, которые были генетически модифицированы для продуцирования гликопротеинов, имеющих паттерны гликозилирования, характерные для млекопитающих или человека (смотри, например, Choi et al. (2003)

Proc. Natl. Acad. Sci. 100:5022-5027; Hamilton et al. (2003) Science 301:1244-1246; Hamilton et al. (2006) Science 313:1441-1443; Nett et al., Yeast 28(3):237-52 (2011); Hamilton et al., Curr Opin Biotechnol. Oct;18(5):387-92 (2007)). Особым преимуществом этих генетически модифицированных клеток-хозяев перед используемыми в настоящее время линиями клеток млекопитающих является способность контролировать профиль гликозилирования гликопротеинов, которые продуцируются в клетках, в результате чего могут быть получены композиции гликопротеинов, в которых преобладает конкретная структура N-гликанов (смотри, например, патент США № 7029872 и патент США № 7449308). Такие генетически модифицированные клетки-хозяева были использованы для продуцирования антител, у которых преобладают конкретные структуры N-гликанов (см., например, Li et al. (2006) Nat. Biotechnol. 24:210-215).

В конкретных вариантах осуществления антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, раскрытые в настоящем документе (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты), дополнительно включают те, которые получены в клетках-хозяевах низших эукариот и которые содержат фукозилированные и не фукозилированные гибридные и сложные N-гликаны, в том числе бисектные и полиантенные разновидности, включая, но без ограничения, такие N-гликаны, как $\text{GlcNAc}_{(1-4)}\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$; $\text{Gal}_{(1-4)}\text{GlcNAc}_{(1-4)}\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$; $\text{NANA}_{(1-4)}\text{Gal}_{(1-4)}\text{GlcNAc}_{(1-4)}\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$.

В конкретных вариантах осуществления антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, предложенные в настоящем документе (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты), могут включать антитела, или фрагменты, имеющие по меньшей мере один гибридный N-гликан, выбранный из группы, состоящей из $\text{GlcNAcMan}_3\text{GlcNAc}_2$; $\text{GalGlcNAcMan}_3\text{GlcNAc}_2$ и $\text{NANAGalGlcNAcMan}_3\text{GlcNAc}_2$.

В конкретных аспектах гибридный N-гликан является преобладающим видом N-гликанов в композиции.

В конкретных вариантах осуществления антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, предложенные в настоящем документе (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты), включают антитела и фрагменты, имеющие по меньшей мере один сложный N-гликан, выбранный из группы, состоящей из

$\text{GlcNAcMan}_3\text{GlcNAc}_2$; $\text{GalGlcNAcMan}_3\text{GlcNAc}_2$; $\text{NANAGalGlcNAcMan}_3\text{GlcNAc}_2$;
 $\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$; $\text{GalGlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$; $\text{Gal}_2\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$;
 $\text{NANAGal}_2\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ и $\text{NANA}_2\text{Gal}_2\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$.

В конкретных аспектах сложный N-гликан является преобладающим видом N-гликанов в композиции. В следующих аспектах сложный N-гликан представляет собой определенный вид N-гликана, составляющий примерно 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% от сложных N-гликанов в композиции. В одном варианте осуществления антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, предложенные в настоящем документе, содержат сложные N-гликаны, при этом по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% сложных N-гликанов содержат структуру $\text{NANA}_2\text{Gal}_2\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$, причем такая структура является афукозилированной. Такие структуры могут быть получены, например, в рекомбинантных клетках-хозяевах *Pichia pastoris*.

В конкретных вариантах осуществления N-гликан является фукозилированным. Как правило, фукоза находится в $\alpha 1,3$ -связи с GlcNAc на восстанавливающем конце N-гликана, $\alpha 1,6$ -связи с GlcNAc на восстанавливающем конце N-гликана, $\alpha 1,2$ -связи с Gal на невосстанавливающем конце N-гликана, $\alpha 1,3$ -связи с GlcNAc на невосстанавливающем конце N-гликана или $\alpha 1,4$ -связи с GlcNAc на невосстанавливающем конце N-гликана.

Таким образом, в конкретных аспектах вышеуказанных композиций гликопротеинов гликоформа включает $\alpha 1,3$ -связанную или $\alpha 1,6$ -связанную фукозу, с образованием гликоформы, выбранной из группы, состоящей из

$\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc})$, $\text{GlcNAcMan}_3\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc})$,
 $\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc})$, $\text{GlcNAcMan}_3\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc})$, $\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc})$,
 $\text{GalGlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc})$, $\text{Gal}_2\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc})$,
 $\text{NANAGal}_2\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc})$ и $\text{NANA}_2\text{Gal}_2\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc})$;

$\alpha 1,3$ -связанную или $\alpha 1,4$ -связанную фукозу, с образованием гликоформы, выбранной из группы, состоящей из

$\text{GlcNAc}(\text{Fuc})\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$, $\text{GlcNAc}(\text{Fuc})\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$, $\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc}_{1-2})\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$,
 $\text{GalGlcNAc}_2(\text{Fuc}_{1-2})\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$, $\text{Gal}_2\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc}_{1-2})\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$,
 $\text{NANAGal}_2\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc}_{1-2})\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ и
 $\text{NANA}_2\text{Gal}_2\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc}_{1-2})\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$;

или $\alpha 1,2$ -связанную фукозу, с образованием гликоформы, выбранной из группы, состоящей из

$\text{Gal}(\text{Fuc})\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$, $\text{Gal}_2(\text{Fuc}_{1-2})\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$,
 $\text{NANAGal}_2(\text{Fuc}_{1-2})\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ и $\text{NANA}_2\text{Gal}_2(\text{Fuc}_{1-2})\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$.

В следующих аспектах антитела (например, гуманизированные антитела), или их антигенсвязывающие фрагменты, содержат высокоманнозные N-гликаны, включая, но без ограничения,

$\text{Man}_8\text{GlcNAc}_2$, $\text{Man}_7\text{GlcNAc}_2$, $\text{Man}_6\text{GlcNAc}_2$, $\text{Man}_5\text{GlcNAc}_2$, $\text{Man}_4\text{GlcNAc}_2$,

или N-гликаны, состоящие из N-гликановой структуры $\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$.

В следующих аспектах вышеописанные сложные N-гликаны дополнительно включают фукозилированные и не фукозилированные бисектные и полиантенные разновидности.

В настоящем документе термины "N-гликан" и "гликоформа" используются взаимозаменяемо и относятся к N-связанному олигосахариду, например, присоединенному с помощью аспарагин-N-ацетилглюкозаминовой связи к остатку аспарагина полипептида. N-связанные гликопротеины содержат остаток N-ацетилглюкозамина, связанный с атомом азота амидной группы остатка аспарагина в белке. Преобладающими сахарами на гликопротеинах являются глюкоза, галактоза, манноза, фукоза, N-ацетилгалактозамин (GalNAc), N-ацетилглюкозамин (GlcNAc) и сиаловая кислота (например, N-ацетилнейраминная кислота (NANA)). Процессинг сахарных групп происходит котрансляционно в просвете ЭР и продолжается посттрансляционно в аппарате Гольджи в случае N-связанных гликопротеинов.

N-гликаны имеют общее пентасахаридное ядро из $\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ ("Man" означает маннозу; "Glc" означает глюкозу и "NAc" означает N-ацетил; GlcNAc означает N-ацетилглюкозамин). Как правило, N-гликановые структуры представляют с невосстанавливающим концом слева и восстанавливающим концом справа. Восстанавливающий конец N-гликана представляет собой конец, который присоединен к остатку Asn, входящему в сайт гликозилирования на белке. N-гликаны различаются в зависимости от числа ветвей (антенн), содержащих периферические сахара (например, GlcNAc, галактозу, фукозу и сиаловую кислоту), которые дополняют структуру ядра из $\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ ("Man₃"), также называемую "триманнозным ядром", "пентасахаридным ядром" или "пауциманнозным ядром". N-гликаны классифицируют по их разветвленным компонентам (например, высокоманнозные, сложные или гибридные). N-гликан "высокоманнозного" типа имеет пять или более остатков маннозы.

N-гликан "сложного" типа, как правило, имеет по меньшей мере один GlcNAc, присоединенный к 1,3-маннозному плечу, и по меньшей мере один GlcNAc, присоединенный к 1,6-маннозному плечу "триманнозного" ядра. Сложные N-гликаны также могут содержать остатки галактозы ("Gal") или N-ацетилгалактозамина ("GalNAc"), которые, необязательно, модифицированы сиаловой кислотой или производными (например, "NANA" или "NeuAc", где "Neu" означает нейраминную кислоту и "Ac" означает ацетил). Сложные N-гликаны также могут иметь внутрицепочечные замены, включающие "бисектный" GlcNAc и фукозу ядра ("Fuc"). Сложные N-гликаны также могут иметь несколько антенн на "триманнозном ядре", их часто называют "полиантенные гликаны". "Гибридный" N-гликан содержит по меньшей мере один GlcNAc на конце 1,3-маннозного плеча триманнозного ядра и ноль или более остатков маннозы на 1,6-маннозном плече триманнозного ядра. Различные N-гликаны также называют "гликоформами".

Применительно к сложным N-гликанам термины "G-2", "G-1", "G0", "G1", "G2", "A1" и "A2" означают следующее:

"G-2" означает N-гликановую структуру, которая может быть охарактеризована как $\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$;

термин "G-1" означает N-гликановую структуру, которая может быть охарактеризована как $\text{GlcNAcMan}_3\text{GlcNAc}_2$;

термин "G0" означает N-гликановую структуру, которая может быть охарактеризована как $\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$;

термин "G1" означает N-гликановую структуру, которая может быть охарактеризована как $\text{GalGlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$;

термин "G2" означает N-гликановую структуру, которая может быть охарактеризована как $\text{Gal}_2\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$;

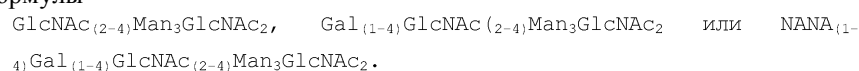
термин "A1" означает N-гликановую структуру, которая может быть охарактеризована как $\text{NANAGal}_2\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$;

и термин "A2" означает N-гликановую структуру, которая может быть охарактеризована как $\text{NANA}_2\text{Gal}_2\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$.

Если нет иных указаний, термины "G-2", "G-1", "G0", "G1", "G2", "A1" и "A2" означают виды N-гликанов, которые лишены остатков фукозы, присоединенных к остатку GlcNAc на восстанавливающем конце N-гликана. Если термин включает "F", то "F" указывает на то, что вид N-гликана содержит остаток фукозы на остатке GlcNAc на восстанавливающем конце N-гликана. Например, все из обозначений G0F, G1F, G2F, A1F и A2F указывают на то, что N-гликан дополнительно содержит остаток фукозы, присоединенный к остатку GlcNAc на восстанавливающем конце N-гликана. Низшие эукариоты, такие как дрожжи и нитчатые грибы, обычно не продуцируют N-гликаны, содержащие фукозу.

В случае полиантенных N-гликанов термин "полиантенный N-гликан" означает N-гликаны, которые дополнительно содержат остаток GlcNAc на остатке маннозы, входящем в невосстанавливающий конец 1,6-плеча или 1,3-плеча N-гликана, или остаток GlcNAc на каждом из остатков маннозы, входящих в не-

восстанавливающий конец 1,6-плеча или 1,3-плеча N-гликана. Таким образом, полиантенные N-гликаны могут иметь формулы



Термин "1-4" означает 1, 2, 3 или 4 остатка.

В случае бисектных N-гликанов термин "бисектный N-гликан" означает N-гликаны, в которых остаток GlcNAc связан с остатком маннозы на восстанавливающем конце N-гликана. Бисектный N-гликан может иметь формулу $\text{GlcNAc}_3\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$, где каждый остаток маннозы связан на невосстанавливающем конце с остатком GlcNAc. Напротив, если полиантенный N-гликан имеет формулу $\text{GlcNAc}_3\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$, формула указывает на то, что два остатка GlcNAc связаны с остатком маннозы на невосстанавливающем конце одного из двух плеч N-гликанов и один остаток GlcNAc связан с остатком маннозы на невосстанавливающем конце другого плеча N-гликана.

Физические свойства антител

Антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, раскрытые в настоящем документе (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты), могут дополнительно содержать один или более сайтов гликозилирования в вариабельной области либо легкой, либо тяжелой цепи иммуноглобулина. Такие сайты гликозилирования могут приводить к повышению иммуногенности антитела, или фрагмента, или изменению pK антитела вследствие изменения связывания антигена (Marshall et al. (1972) *Annu Rev Biochem* 41:673-702; Gala and Morrison (2004) *J. Immunol* 172:5489-94; Wallick et al. (1988) *J. Exp. Med.* 168:1099-109; Spiro (2002) *Glycobiology* 12:43R-56R; Parekh et al. (1985) *Nature* 316:452-7; Mimura et al. (2000) *Mol. Immunol* 37:697-706). Известно, что гликозилирование имеет место на фрагментах, содержащих последовательность N-X-S/T.

Каждое антитело, или антигенсвязывающий фрагмент (например, 131A или его гуманизированные варианты), будет иметь уникальную изоэлектрическую точку (pI), которая, как правило, попадает в диапазон pH от 6 до 9,5. Значение pI для IgG1 антитела, как правило, попадает в диапазон pH 7-9,5 и значение pI для IgG4 антитела, как правило, попадает в диапазон pH 6-8.

Каждое антитело, или антигенсвязывающий фрагмент (например, 131A или его гуманизированные варианты), будет иметь характерную температуру плавления, при этом более высокая температура плавления свидетельствует о более высокой общей стабильности *in vivo* (Krishnamurthy R. and Manning MC (2002) *Curr Pharm Biotechnol* 3:361-71). Как правило, T_{M1} (температура начального разворачивания) может быть более 60°C, более 65°C или более 70°C. Температуру плавления антитела, или фрагмента, можно измерять методом дифференциальной сканирующей калориметрии (Chen et al. (2003) *Pharm Res* 20:1952-60; Ghirlando et al. (1999) *Immunol Lett* 68:47-52) или кругового дихроизма (Murray et al. (2002) *J. Chromatogr Sci* 40:343-9).

В следующем варианте осуществления выбирают антитела и их антигенсвязывающие фрагменты (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты), которые не распадаются быстро. Распад антитела, или фрагмента, можно измерять методом капиллярного электрофореза (КЭ) и МАЛДИ-МС (Alexander A.J. and Hughes DE (1995) *Anal Chem* 67:3626-32).

В следующем варианте осуществления выбирают антитела (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты) и их антигенсвязывающие фрагменты, имеющие минимальные эффекты агрегации, которая может приводить к инициации нежелательного иммунного ответа и/или измененным или неблагоприятным фармакокинетическим свойствам. Как правило, приемлемыми являются антитела и фрагменты с агрегацией 25% или менее, 20% или менее, 15% или менее, 10% или менее, или 5% или менее. Агрегацию можно определять несколькими методами, включая эксклюзионную хроматографию (ЭХ) на колонке, высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и рассеяние света.

Конъюгаты антител

Анти-CD27 антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, раскрытые в настоящем документе (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты), также могут быть конъюгированы с химическим фрагментом. Химический фрагмент может представлять собой, в частности, полимер, радиоактивный изотоп или цитотоксический фактор. В конкретных вариантах осуществления химический фрагмент представляет собой полимер, который увеличивает время полужизни антитела или фрагмента в организме субъекта. Подходящие полимеры включают, без ограничения, гидрофильные полимеры, которые включают, но не ограничиваются ими, полиэтиленгликоль (ПЭГ) (например, ПЭГ с молекулярной массой 2 кДа, 5 кДа, 10 кДа, 12 кДа, 20 кДа, 30 кДа или 40 кДа), декстран и монометоксиполиэтиленгликоль (мПЭГ). В публикации Lee, et al. (1999) (*Bioconj. Chem.* 10:973-981) описаны конъюгированные с ПЭГ одноцепочечные антитела. В публикации Wen, et al. (2001) (*Bioconj. Chem.* 12:545-553) описана конъюгация антител с ПЭГ, который связан с хелатором радиоактивных металлов (диэтилтриаминпентауксусной кислотой (ДТПК)).

Антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, раскрытые в настоящем документе (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты), также могут быть конъюгированы с метками, такими как ^{99}Tc , ^{90}Y , ^{111}In , ^{32}P , ^{14}C , ^{125}I , ^3H , ^{131}I , ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N , ^{18}F , ^{35}S , ^{51}Cr , ^{57}Co , ^{226}Ra , ^{60}Co , ^{59}Fe , ^{57}Se , ^{152}Eu , ^{67}Cu ,

^{217}Ci , ^{211}At , ^{212}Pb , ^{47}Sc , ^{109}Pd , ^{234}Th , и ^{40}K , ^{157}Td , ^{55}Mn , ^{52}Tl и ^{56}Fe .

Антитела и антигенсвязывающие фрагменты, раскрытые в настоящем документе (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты), также могут быть пегилированы, например, для увеличения их биологического времени полужизни (например, в сыворотке). Для пегилирования антитела или фрагмента, как правило, проводят реакцию антитела или фрагмента с реакционноспособной формой полиэтиленгликоля (ПЭГ), такой как реакционноспособное сложноэфирное или альдегидное производное ПЭГ, в условиях, в которых одна или более групп ПЭГ присоединяются к антителу или фрагменту антитела. В конкретных вариантах осуществления пегилирование осуществляют путем реакции ацилирования или реакции алкилирования с реакционноспособной молекулой ПЭГ (или аналогичным реакционноспособным водорастворимым полимером). Используемый в настоящем документе термин "полиэтиленгликоль" охватывает любые формы ПЭГ, которые используют для дериватизации других белков, например моно($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)алкокси- или арилоксиполиэтиленгликоль или полиэтиленгликоль-малеимид. В конкретных вариантах осуществления антитело, или фрагмент, которое пегилируют, представляет собой агликозилированное антитело, или фрагмент. Методы пегилирования белков известны в данной области и могут быть применены к антителам по изобретению. См. например, EP 0154316 и EP 0401384.

Антитела и антигенсвязывающие фрагменты, раскрытые в настоящем документе (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты), также могут быть конъюгированы с флуоресцентными или хемилюминесцентными метками, включая флуорофоры, например, хелаты редкоземельных элементов, флуоресцеин и его производные, родамин и его производные, изотиоцианат, фикоэритрин, фикоцианин, аллофикоцианин, о-фталевый альдегид, флуорескамин, ^{152}Eu , дансил, умбеллиферон, люциферин, люминальные метки, изолюминальные метки, метки в виде ароматического сложного эфира акридиния, имидазольные метки, метки в виде соли акридиния, оксалатные сложноэфирные метки, эквориновые метки, 2,3-дигидрофталазиндионы, биотин/авидин, спиновые метки и стабильные свободные радикалы.

Антитела и их антигенсвязывающие фрагменты по изобретению (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты) также могут быть конъюгированы с цитотоксическим фактором, таким как дифтерийный токсин, А-цепь экзотоксина *Pseudomonas aeruginosa*, А-цепь рицина, А-цепь абрина, А-цепь модецина, альфа-сарцин, белки и соединения (например, жирные кислоты) *Aleurites fordii*, диантиновые белки, белки RAPI, RAPII и RAP-S *Phytolacca americana*, ингибитор из *Momordica charantia*, курцин, кротин, ингибитор из *Saponaria officinalis*, митогеллин, рестриктоцин, феномицин и эномицин.

Можно использовать любой метод, известный в данной области, для конъюгации антител и их антигенсвязывающих фрагментов по изобретению (например, антитела 131A и его гуманизированных вариантов) с различными фрагментами, включая методы, описанные в публикациях Hunter et al., 1962, Nature 144:945; David et al., 1974, Biochemistry 13:1014; Pain et al., 1981, J. Immunol. Meth. 40:219 и Nygren, 1982, Histochem. and Cytochem. 30:407. Методы конъюгации антител и фрагментов являются обычными и очень хорошо известны в данной области.

Терапевтическое применение анти-CD27 антител

Также предложены способы лечения пациентов, включая людей, которые нуждаются в лечении, с использованием выделенных антител, или их антигенсвязывающих фрагментов, раскрытых в настоящем документе (например, антитела 131A и его гуманизированных вариантов). В одном варианте осуществления изобретения такой субъект страдает от инфекции или инфекционного заболевания. По изобретению также предложено антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, для использования в лечении злокачественного новообразования, либо лечения инфекции или инфекционного заболевания. По изобретению также предложено применение антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, для производства лекарственного препарата, предназначенного для повышения активации иммунцитов; лечения злокачественного новообразования, либо лечения инфекции или инфекционного заболевания.

В другом варианте осуществления изобретения такой субъект страдает злокачественным новообразованием. В одном варианте осуществления рак представляет собой, например, остеосаркому, рабдомиосаркому, нейробластому, рак почки, лейкоз, переходно-клеточный рак почки, рак мочевого пузыря, опухоль Вильмса, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак кости, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого), рак желудка, колоректальный рак, рак шейки матки, синовиальную саркому, рак головы и шеи, плоскоклеточную карциному, множественную миелому, почечно-клеточный рак, ретинобластому, гепатобластому, печеночно-клеточную карциному, меланому, рабдоидную опухоль почки, саркому Юинга, хондросаркому, рак мозга, глиобластому, менингиому, аденому гипофиза, вестибулярную шванному, примитивную нейроэктодермальную опухоль, медуллобластому, астроцитому, анапластическую астроцитому, олигодендроглиому, эпендимому, папиллому хориоидного сплетения, истинную полицитемию, тромбоцитемию, идиопатический миелофиброз, саркому мягких тканей, рак щитовидной железы, рак эндометрия, карциноидный рак или рак печени, рак молочной железы или рак желудка. В одном из вариантов осуществления изобретения рак представляет собой метастатическую форму злокачественного новообразования, например видов злокачественного новообразования, перечисленных выше.

Виды злокачественного новообразования, которые можно лечить антителами или антигенсвязывающими фрагментами, композициями и способами по изобретению, включают, но без ограничения рак

сердца: саркому (ангиосаркому, фибросаркому, рабдомиосаркому, липосаркому), миксому, рабдомиому, фиброму, липому и тератому; рак легкого: бронхогенную карциному (плоскоклеточную, недифференцированную мелкоклеточную, недифференцированную крупноклеточную аденокарциному), альвеолярную (бронхиолярную) карциному, бронхиальную аденому, саркому, лимфому, хондроматозную гамартому, мезотелиому; рак желудочно-кишечного тракта: пищевода (плоскоклеточную карциному, аденокарциному, лейомиосаркому, лимфому), желудка (карциному, лимфому, лейомиосаркому), поджелудочной железы (протоковую аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли, випому), тонкого кишечника (аденокарциному, лимфому, карциноидные опухоли, саркому Капоши, лейомиому, гемангиому, липому, нейрофиброму, фиброму), толстого кишечника (аденокарциному, трубчатую аденому, ворсинчатую аденому, гамартому, лейомиому), колоректальный рак; рак мочеполовых путей: почки (аденокарциному, опухоль Вильмса [нефробластому], лимфому, лейкоз), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточную карциному, переходно-клеточную карциному, аденокарциному), предстательной железы (аденокарциному, саркому), яичек (семиному, тератому, эмбриональную карциному, тератокарциному, хориокарциному, саркому, карциному из интерстициальных клеток, фиброму, фиброаденому, аденоматоидные опухоли, липому); рак печени: гепатому (печеночно-клеточную карциному), холангиокарциному, гепатобластому, ангиосаркому, печеночно-клеточную аденому, гемангиому; рак кости: остеогенную саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (ретикулосаркому), множественную миелому, злокачественную гигантоклеточную опухоль хордому, остеохондрома (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественную хондрому, хондробластому, хондромиксофиброму, остеоид-остеоид и гигантоклеточные опухоли; рак нервной системы: черепа (остеоид, гемангиому, гранулему, ксантому, деформирующий остеоит), мягких мозговых оболочек (менингиому, менингиосаркому, глиоматоз), головного мозга (астроцитому, медуллобластому, глиому, эпендимому, герминому [пинеалому], полиморфную глиобластому, олигодендроглиому, шванному, ретинобластому, врожденные опухоли), спинного мозга (нейрофиброму, менингиому, глиому, саркому); гинекологический рак: тела матки (эндометриальную карциному), шейки матки (карциному шейки матки, предопухолевую дисплазию шейки матки), яичника (карциному яичника [серозную цистаденокарциному, муцинозную цистаденокарциному, неклассифицированную карциному], гранулезоклеточные опухоли, опухоль из сертоли-лейдиговских клеток, дисгерминому, злокачественную тератому), вульвы (плоскоклеточную карциному, интраэпителиальную карциному, аденокарциному, фибросаркому, меланому), влагалища (светлоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, гроздевидную саркому (эмбриональную рабдомиосаркому), фаллопиевых труб (карциному), молочной железы; гематологический рак: крови (миелоидный лейкоз [острый и хронический], острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественную миелому, миелодиспластический синдром), болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому [злокачественную лимфому]; рак кожи: злокачественную меланому, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, диспластический невус, липому, ангиому, дерматофиброму, келоиды, псориаз; и рак надпочечников: нейробластому. Таким образом, при использовании в настоящем документе термин "раковая клетка" включает клетку, пораженную одним из вышеуказанных заболеваний.

В одном варианте осуществления виды злокачественного новообразования, которые можно лечить антителами, или их антигенсвязывающими фрагментами, раскрытыми в настоящем документе, композициями и способами по изобретению, включают, но без ограничения: рак легкого, рак поджелудочной железы, рак толстого кишечника, колоректальный рак, миелоидный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, рак щитовидной железы, миелодиспластический синдром, карциному мочевого пузыря, эпидермальную карциному, меланому, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак головы и шеи, рак яичника, рак головного мозга, рак мезенхимального происхождения, саркомы, тетракарциномы, нейробластомы, карциномы почки, гепатомы, неходжкинскую лимфому, множественную миелому и анапластическую карциному щитовидной железы.

В одном из вариантов осуществления изобретения предложены способы лечения субъектов с использованием анти-CD27 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, по изобретению (например, антитела 131A и его гуманизированных вариантов), при этом субъект страдает от вирусной инфекции. В одном варианте осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызываемую вирусом, выбранным из группы, состоящей из вируса иммунодефицита человека (HIV), вируса гепатита (A, B или C), вируса герпеса (например, VZV, HSV-I, HAV-6, HSV-II и CMV, вируса Эпштейна-Барр), аденовируса, вируса гриппа, флавивирусов, эховируса, риновируса, вируса Коксаки, коронавируса, респираторно-синцитиального вируса, вируса свинки, ротавируса, вируса кори, вируса краснухи, парвовируса, вируса осповакцины, вируса HTLV, вируса лихорадки Денге, папилломавируса, вируса контагиозного моллюска, вируса полиомиелита, вируса бешенства, вируса JC или вируса арбовирусного энцефалита.

В одном из вариантов осуществления изобретения предложены способы лечения субъектов с использованием анти-CD27 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, по изобретению, при этом

субъект страдает от бактериальной инфекции. В одном варианте осуществления бактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызываемую бактерией, выбранной из группы, состоящей из Chlamydia, риккетсий, микобактерий, стафилококков, стрептококков, пневмококков, менингококков и гонококков,

Klebsiella, Proteus, Serratia, Pseudomonas, Legionella, Corynebacterium diphtheriae, Salmonella, bacilli, Vibrio cholerae, Clostridium tetan, Clostridium botulinum, Bacillus anthracis, Yersinia pestis, Mycobacterium leprae, Mycobacterium lepromatosis и *Borriella*.

В одном из вариантов осуществления изобретения предложены способы лечения субъектов с использованием анти-CD27 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, по изобретению, при этом субъект страдает от грибковой инфекции. В одном варианте осуществления грибковая инфекция представляет собой инфекцию, вызываемую грибом, выбранным из группы, состоящей из

Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis и так далее), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (fumigatus, niger и так далее), рода *Mucorales* (*mucor, absidia, rhizopus*), *Sporothrix schenkii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*.

В одном из вариантов осуществления изобретения предложены способы лечения субъектов с использованием анти-CD27 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, по изобретению, при этом субъект страдает от паразитарной инфекции. В одном варианте осуществления паразитарная инфекция представляет собой инфекцию, вызываемую паразитом, выбранным из группы, состоящей из

Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleria fowleri, Acanthamoeba, Giardia lamblia, Cryptosporidium, Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondii и *Nippostrongylus brasiliensis*.

"Субъект" может быть млекопитающим, таким как человек, собака, кошка, лошадь, корова, мышь, крыса, обезьяна (например, яванский макак, например, *Macaca fascicularis*) или кролик. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения субъект является человеком.

Выражение "в сочетании с" указывает на то, что компоненты, вводимые в способе по настоящему изобретению, например, анти-CD27 антитело (например, гуманизированное антитело), или его антигенсвязывающий фрагмент (например, антитело 131A или его гуманизированный вариант), вместе с противораковым средством, могут быть сформулированы в одной композиции для одновременной доставки или сформулированы раздельно в двух или более композициях (например, в наборе). Каждый компонент можно вводить пациенту в иное время, чем время введения другого компонента; например каждое введение можно выполнять не одновременно (например, раздельно или последовательно) с некоторыми интервалами на протяжении конкретного периода времени. Кроме того, отдельные компоненты можно вводить пациенту одним и тем же или разными путями введения.

В конкретных вариантах осуществления антитела, или их антигенсвязывающие фрагменты, раскрытые в настоящем документе (например, антитело 131A или его гуманизированные варианты), могут быть использованы отдельно или в сочетании с другими, дополнительными терапевтическими средствами и/или терапевтическими процедурами, для лечения или предотвращения любого заболевания, такого как рак, например, описанный в настоящем документе, у субъекта, который нуждается в таком лечении или предотвращении. Композиции, например, фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель, содержащий такие антитела и фрагменты в сочетании с дополнительными терапевтическими средствами, также являются частью настоящего изобретения.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественного новообразования у человека, включающему введение пациенту эффективного количества антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, раскрытых в настоящем документе, необязательно, в сочетании с дополнительным терапевтическим средством или терапевтической процедурой. Настоящее изобретение также относится к способу лечения инфекции или инфекционного заболевания у человека, включающему введение пациенту эффективного количества антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, раскрытых в настоящем документе, необязательно, в сочетании с дополнительным терапевтическим средством или терапевтической процедурой. Настоящее изобретение также относится к способу повышения активности иммунита, включающему введение пациенту, эффективного количества антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, раскрытых в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ используют для: лечения злокачественного новообразования; лечения инфекции или инфекционного

заболевания; или для добавления в вакцину адъюванта. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, по изобретению, для использования с целью лечения злокачественного новообразования; повышения активности иммуночита; либо лечения инфекции или инфекционного заболевания в сочетании с дополнительным терапевтическим средством. В следующем варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, по изобретению для производства лекарственного препарата, предназначенного для повышения активации иммуночитов, лечения злокачественного новообразования, либо лечения инфекции или инфекционного заболевания в сочетании с дополнительным терапевтическим средством. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, по изобретению и дополнительного терапевтического средства для лечения злокачественного новообразования; повышения активности иммуночитов; либо лечения инфекции или инфекционного заболевания.

В других вариантах осуществления изобретение относится к способу лечения злокачественного новообразования, либо лечения инфекции или инфекционного заболевания у человека, включающему введение пациенту эффективного количества антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, по изобретению, или экспрессионного вектора, или клетки-хозяина по изобретению, необязательно, в сочетании с дополнительным терапевтическим средством или терапевтической процедурой.

В конкретных вариантах осуществления антитела, или их антигенсвязывающие фрагменты, раскрытые в настоящем документе (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты), могут быть использованы отдельно или в сочетании с противоопухолевыми вакцинами. Примеры противоопухолевых вакцин включают, но не ограничиваются ими, вакцины против инфекции папилломавируса человека (HPV), вызывающей рак, такие как гардасил®, гардасил® и церварикс®; вакцины, которые предотвращают вызываемый вирусом гепатита В рак печени, такие как энджерикс-В® и рекомбивакс HB®; онколитическую вирусную терапию, которая инициирует иммунный ответ, такую как имлигик®; ДНК-вакцины, такие как плазмидная ДНК-вакцина Synchrotopre MA2M и ZYC101; ДНК-вакцина против маммоглобина а (см. *Clinical Cancer Res.* 2014 20(23):5964-75); вакцины на основе вектора, такие как PSA-TRICOM (протвак), PANVAC-VF, вакцину против PSA на основе *Listeria monocytogenes* (см. *Therapeutic Advances in Vaccines*, 2014, 2(5) 137-148), *Listeria*-мезотелин Adeno-CEA; аллогенные вакцины, такие как GVAX, BLP-25 (анти-Ankara-муцин 1), белагенпуматучел-L, TG4010, вакцину на основе эпидермального фактора роста цимавакс, NY-ESO, GM.CD40L-CCL21; аутологичные вакцины, такие как: Adeno-CD40L, BCG, INGN-225, вакцины на основе дендритных клеток, такие как провенге® (сипулеуцел-T), rF-CEA-MUC1-TRICOM (панвак-DC); вакцины на основе антигенов, таких как MUC-1 (стимувакс), NY-ESO-1, GP-100, MAGE-A3 (кодирующий антиген меланомы ген A3), INGN-225 (см. *Pharmacology & Therapeutics* 153 (2015) 1-9).

В конкретных вариантах осуществления антитела, или их антигенсвязывающие фрагменты, раскрытые в настоящем документе (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты), могут быть использованы отдельно или в сочетании с химиотерапевтическими средствами.

В конкретных вариантах осуществления антитела, или их антигенсвязывающие фрагменты, раскрытые в настоящем документе (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты), могут быть использованы отдельно или в сочетании с лучевой терапией.

В конкретных вариантах осуществления антитела, или их антигенсвязывающие фрагменты, раскрытые в настоящем документе (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты), могут быть использованы отдельно или в сочетании с препаратами таргетированной терапии. Примеры таргетированных терапевтических средств включают: гормональные терапевтические средства, ингибиторы сигнальной трансдукции (например, ингибиторы EGFR, такие как цетуксимаб (эрбитукс) и эрлотиниб (тарцева)); ингибиторы HER2 (например, трастузумаб (герцептин) и пертузумаб (перьета)); ингибиторы BCR-ABL (такие как иматиниб (гливек) и дазатиниб (сприцел)); ингибиторы ALK (такие как кризотиниб (ксалкори) и церитиниб (зикадия)); ингибиторы BRAF (такие как вемурафениб (зелбораф) и дабрафениб (тафинлар)), модуляторы генной экспрессии, индукторы апоптоза (например, бортезомиб (велкейд) и карфилзомиб (кипролис)), ингибиторы ангиогенеза (например, бевацизумаб (авастин) и рамуцирумаб (цирамза), моноклональные антитела, связанные с токсинами (например, брентуксимаб ведотин (адцетрис) и адо-трастузумаб эмтанзин (кадсила)).

В конкретных вариантах осуществления анти-CD27 антитела, или их антигенсвязывающие фрагменты, по изобретению (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты) могут быть использованы в сочетании с противораковым терапевтическим средством или иммуномодулирующим терапевтическим средством, таким как иммуномодулирующий ингибитор рецептора, например, антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с рецептором.

В одном из вариантов осуществления изобретения анти-CD27 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты) используют в сочетании с одним или более из: анти-PD1 антитела, анти-PDL1 антитела, анти-TIGIT антитела, анти-CTLA4 антитела, анти-CS1 антитела (например, элотузумаба), анти-KIR2DL1/2/3 антитела (напри-

ингибитор CD22, ингибитор CD7 9b, ингибитор ErbB2 или ингибитор фарнезил-протеинтрансферазы.

В одном из вариантов осуществления изобретения анти-CD27 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению (например, антитело 131A или его гуманизированный вариант) используют в сочетании с одним или более из: 13-цис-ретиноевой кислоты, 3-[5-(метилсульфонилпиперадинметил)индолил]хинолона, 4-гидрокситамоксифена, 5-дезоксидефлуридина, 5-фторурацила, 6-меркаптопурина, 7-гидрокситаурополирина, А-443654, абиратеронацетата, абраксана, АВТ-578, аколбифена, ADS-100380, ALT-110, алтретамина, мифостина, аминоглутетимида, амрубицина, амсакрина, анагрелида, анастрозола, ангиостатина, AP-23573, ARQ-197, арзоксифена, AS-252424, AS-605240, аспарагиназы, AT-9263, атрасентана, акситиниба, AZD1152, вакцины на основе бациллы Кальметта-Герена (BCG), батабулина, BC-210, бесодутоса, бевацизумаба, бикалутамида, Bio111, BIO140, блеомицина, BMS-214662, BMS-247550, BMS-275291, BMS-310705, бортезомиба, бузелина, бусульфана, кальцитриола, камптотецина, канертиниба, капцитабина, карбоплатина, кармустина, CC8490, цедираниба, CG-1521, CG-781, хламидоцина, хлорамбуцила, хлоротоксина, циленгитида, цимитидина, цисплатина, кладрибина, клодроната, COL-3, CP-724714, циклофосфамида, ципротерона, ципротеронацетата, цитарабина, цитозинарабинозида, дакарбазина, дациноста, дактиномицина, далотузумаба, данусертиба, дазатаниба, даунорубицина, декатаниба, дегуелина, денилейкина, дезоксикоформина, депсипептида, диарилпропионитрила, диэтилстилбестрола, дифтитокса, доцетаксела, довитиниба, доксорубицина, дролоксифена, эдотекарина, меченого иттрием-90 эдотреотида, эдотреотида, ЕКВ-569, EMD121974, эндостатина, энзалутамида, энзастаурина, эпирубицина, эпителина В, ERA-923, эрбитукса, эрлотиниба, эстрадиола, эстрамустина, этопозид, эверолимуса, экземестана, фиклатузумаба, финастерида, флавопиридола, флоксуридина, флударабина, флуорокортизона, флуоксиместерона, флутамида, режима FOLFOX, фулвестранта, галетерона, гелитиниба, гемцитабина, гиматекана, гозерелина, гозерелин ацетата, госсипола, GSK461364, GSK690693, HMR-3339, гидроксипрогестеронкапроата, гидроксимочевина, IC87114, идарубицина, идоксифена, ифосфамида, IM862, иматиниба, IMC-1C11, INCB24360, INO1001, интерферона, интерлейкина-12, ипилимумаба, иринотекана, JNJ-16241199, кетоназола, KRX-0402, лапатиниба, лазофоксифена, лектрозола, лейковорина, леупролида, леупролид ацетата, левамизола, заключенного в липосомы паклитаксела, ломустина, лонафарниба, луантона, LY292223, LY292696, LY293646, LY293684, LY294002, LY317615, маримастата, мехлорэтамидина, медроксипрогестеронацетата, магестролацетата, мелфалана, меркаптопурина, месны, метотрексата, митрамицина, митомицина, митотана, митоксантрона, тозасертиба, MLN8054, неовастата, нератиниба, нейрадиба, нилотиниба, нилутимида, нолатрекседа, NVP-BE2235, облимерсена, октреотида, офатумумаба, олапариба, ореговумаба, ортеронела, оксалиплатина, паклитаксела, палбоциклиба, памидроната, панитумумаба, пазопаниба, PD0325901, PD184352, ПЭГ-интерферона, пеметрекседа, пентостатина, перифозина, фенилаланиниприта, PI-103, пиктилисиба, PIK-75, пипендоксифена, PKI-166, пликмицина, порфимера, преднизона, прокарбазина, прогестинов, PX-866, R-763, ралоксифена, ралтитрекседа, разоксина, ридифоллимуса, ритуксимаба, ромидеписина, RTA744, рубитекана, скриптаида, Sdx102, селициклиба, селуметиниба, семаксаниба, SF1126, сироллимуса, SN36093, сорафениба, спиронолактона, свкаламина, SR13668, стрептозоцина, SU6668, суберойланилид-гидроксамовой кислоты, сунитиниба, синтетического эстрогена, талампанела, талимоген лагерпарепвека, тамоксифена, темозололмида, темсироллимуса, тенипозид, тесмилифена, тестостерона, тетрандрин, TGX-221, талидомида, тиогуанина, тиотепы, тицилимумаба, типифарниба, тивозаниба, TKI-258, TLK286, топотекана, торемифен цитрата, трабектедина, трастузумаба, третиноина, трихостатина А, трицирибинфосфата моногидрата, трипторелин памоата, TSE-424, урамустина, вальпроевой кислоты, валрубицина, вандетаниба, ваталаниба, ловушки VEGF, винбластин, винкристин, виндизина, винорелбина, витаксина, витеспана, вориностата, VX-745, вортманнина, Xr311, заноллимумаба, ZK186619, ZK-304709, ZM336372, ZSTK474.

Неограничивающие примеры подходящих противораковых средств для использования в сочетании с анти-CD27 антителом, или его антигенсвязывающим фрагментом, по изобретению включают цитостатические средства, цитотоксические средства, таргетированные лекарственные средства (низкомолекулярные средства, биологические средства, кРНК и мРНК) против злокачественного новообразования и неопластических заболеваний:

- 1) антиметаболиты (такие как метотрексат, 5-фторурацил, гемцитабин, флударабин, капцитабин);
- 2) алкилирующие средства, такие как темозололмид, циклофосфамид;
- 3) взаимодействующие с ДНК и повреждающие ДНК средства, такие как цисплатин, оксалиплатин, доксорубин;
- 4) ионизирующее излучение, например, лучевую терапию;
- 5) ингибиторы топоизомеразы II, такие как этопозид, доксорубин;
- 6) ингибиторы топоизомеразы I, такие как иринотекан, топотекан;
- 7) взаимодействующие с тубулином средства, такие как паклитаксел, доцетаксел, абраксан, эпотилоны;
- 8) ингибиторы белка веретена деления кинезина;
- 9) ингибиторы контрольных точек веретена деления;
- 10) ингибиторы поли(АЦФ-рибоза)-полимеразы (PARP), такие как олапариб, нирапариб и велипа-

риб;

- 11) ингибиторы матриксной металлопротеиназы (MMP);
- 12) ингибиторы протеазы, такие как ингибиторы катепсина D и катепсина K;
- 13) ингибиторы протеасомы или убиквитинирования, такие как бортезомиб;
- 14) активатор мутанта p53 для восстановления его активности p53 дикого типа;
- 15) аденовирусный белок - p53;
- 16) ингибиторы Bcl-2, такие как ABT-263;
- 17) модуляторы белка теплового шока (HSP), такие как гелданамицин и 17-AAG;
- 18) ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), такие как вориностат (SAHA);
- 19) средства, модулирующие действие половых гормонов; а. антиэстрогены, такие как тамоксифен, фулвестрант,
 - б) селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (SERM), такие как ралоксифен,
 - в) антиандрогены, такие как бикалутамид, флутамид,
 - г) агонисты LHRH, такие как леупролид,
 - д) ингибиторы 5 α -редуктазы, такие как финастерид,
 - е) цитохром P450 C17 лиазу (CYP450c17, также называемую 17 α C),
 - ж) ингибиторы ароматазы, такие как лектрозол, анастрозол, экземестан,
- 20) ингибиторы EGFR-киназы, такие как гефтиниб, эрлотиниб, лапатиниб;
- 21) двойные ингибиторы erbB1 и erbB2, такие как лапатиниб;
- 22) многоцелевые ингибиторы киназы (серин/треонин и/или тирозинкиназы);
 - а) ингибиторы ABL-киназы, иматиниб и нилотиниб, дазатиниб,
 - б) ингибиторы VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR, KDR, FLT, c-Kit, Tie2, Raf, MEK и ERK, такие как сунитиниб, сорафениб, вандетаниб, пазопаниб, PLX-4032, акситиниб, PTK787, GSK-1120212,
 - в) ингибиторы Polo-подобной киназы,
 - г) ингибиторы киназы Аюгоа,
 - д) ингибитор JAK,
 - е) ингибиторы c-MET киназы,
 - ж) ингибиторы PI3K и mTOR, такие как GDC-0941, BEZ-235, BKM-120 и AZD-8055,
 - з) рапамицин и его аналоги, такие как темсиролиму, эверолимус и дефоролимус,
 - и) агонист STING (стимулятор генов интерферона),
 - к) ингибитор CXCR (хемокинового рецептора CXCR), антагонист CXCR2,
- 23) и другие противораковые (также известные как анти-неопластические) средства, включая, но без ограничения, ага-С, адриамицин, цитоксан, карбоплатин, урамустин, клорметин, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилендиофосфорамин, бусульфид, кармусти, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, флоксурин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабин фосфат, пентостатин, винбластин, винкристин, виндизин, винорелбин, навелбин, блеомицин, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубицин, тенипозид, цитарабин, пеметрексед, идарубин, митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназа, тенипозид, этинилэстрадиол, диэтилстилбестрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, дромостанолон пропионат, тестолактон, магестролацетат, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортриамизен, гидроксипрогестерон, аминоклутетимид, эстрамустин, флутамид, медроксипрогестеронацетат, торемифен, гозерелин, карбоплатин, гидроксимочевину, амсакрин, прокарбазин, митотан, митоксантрон, левамизол, дроллоксафин, гексаметилмеламин, бексар, зевалин, тризенокс, профимер, тиотепу, алтретамин, доксил, онтак, депоцит, аранесп, нейпоген, неуласту, кепиванс;
- 24) ингибиторы фарнезил-протеинтрансферазы, такие как сарасарTM (4-[2-[4-[(11R)-3,10-дибром-8-хлор-6,11-дигидро-5H-бензо[5,6]циклогепта[1,2-b]пиридин-11-ил]-1-пиперидинил]-2-оксоэтил]пиперидинкарбоксамида, типифарниб;
- 25) интерфероны, такие как интрон А, пэг-интрон;
- 26) анти-erbB1 антитела, такие как цетуксимаб, панитумумаб;
- 27) анти-erbB2 антитела, такие как трастузумаб;
- 28) анти-CD52 антитела, такие как алемтузумаб;
- 29) анти-CD20 антитела, такие как ритуксимаб;
- 30) анти-CD33 антитела, такие как гемтузумаб озагомицин;
- 31) анти-VEGF антитела, такие как авастин;
- 32) лиганды TRAIL, такие как лексатумумаб, мапатумумаб и AMG-655;
- 33) анти-CTLA-4 антитела, такие как ипилимумаб;
- 34) антитела против CTA1, CEA, CD5, CD19, CD22, CD30, CD44, CD44V6, CD55, CD56, EpCAM, FAP, MHCII, HGF, IL-6, MUC1, PSMA, TAL6, TAG-72, TRAILR, VEGFR, IGF-2, FGF;
- 35) анти-IGF-1R антитела, такие как далотузумаб (MK-0646) и робатумумаб (SCH 717454).

Термин "модуляторы рецепторов эстрогенов" относится к соединениям, которые препятствуют или ингибируют связывание эстрогенов с рецептором, независимо от механизма. Примеры модуляторов рецепторов эстрогенов включают, но без ограничения, тамоксифен, ралоксифен, идоксифен, LY353381,

LY117081, торемифен, фулвестрант, 4-[7-(2,2-диметил-1-оксопропокси-4-метил-2-[4-[2-(1-пиперидинил)этокси]фенил]-2Н-1-бензопиран-3-ил)фенил-2,2-диметилпропаноат, 4,4'-дигидроксibenзофенон-2,4-динитрофенилгидразон и SH646.

Термин "модуляторы рецепторов андрогенов" относится к соединениям, которые препятствуют или ингибируют связывание андрогенов с рецептором, независимо от механизма. Примеры модуляторов рецепторов андрогенов включают финастерид и другие ингибиторы 5 α -редуктазы, нилутамид, флутамид, бикалутамид, лиарозол и абиратерон ацетат.

Термин "модуляторы ретиноидных рецепторов" относится к соединениям, которые препятствуют или ингибируют связывание ретиноидов с рецептором, независимо от механизма. Примеры таких модуляторов ретиноидных рецепторов включают бексаротен, третиноин, 13-цис-ретиноевую кислоту, 9-цис-ретиноевую кислоту, α -дифторметилорнитин, ILX23-7553, транс-N-(4'-гидроксифенил)ретинамид и N-4-карбоксихенилретинамид.

Термин "цитотоксические/цитостатические средства" относится к соединениям, которые вызывают гибель клеток или ингибируют пролиферацию клеток, главным образом, за счет прямого препятствия функционированию клеток, либо за счет ингибирования или создания препятствия митозу клеток, и охватывает алкилирующие средства, факторы некроза опухоли, интеркалирующие средства, активируемые гипоксией соединения, ингибиторы микротрубочек/стабилизаторы микротрубочек, ингибиторы митотических кинезинов, ингибиторы гистондеацетилазы, ингибиторы киназ, участвующих в прогрессировании митоза, ингибиторы киназ, участвующих в путях сигнальной трансдукции фактора роста и цитокинов, антиметаболиты, модификаторы биологического ответа, гормональные/антигормональные лекарственные средства, гемопоэтические факторы роста, направляемые моноклональными антителами лекарственные средства, ингибиторы топоизомеразы, ингибиторы протеасомы, ингибиторы убиквитин-лигазы и ингибиторы киназы Aurora.

Примеры цитотоксических/цитостатических средств включают, но без ограничения, комплексные соединения платины, сертенеф, кахектин, ифосфамид, тасонермин, лонидамин, карбоплатин, алтретамин, преднемустин, дибромдольцитол, ранимустин, фотемустин, недаплатин, оксалиплатин, темозололмид, гептаплатин, эстрамустин, импросульфат тозилат, трофосфамид, нимустин, диброспидия хлорид, пумитепу, лобоплатин, сатраплатин, профиромицин, цисплатин, ирофулвен, дексифосфамид, цис-аминдихлор(2-метилпиперидин)платину, бензилгуанин, глюфосфамид, GPX100, (транс, транс, транс)-бис-му-(гексан-1,6-диамин)-му-[диаминплатина(II)]бис[диамин(хлор)платины (II)] тетрагидрид, диаризидинилспермин, триоксид мышьяка, 1-(11-додециламино-10-гидроксиундецил)-3,7-диметилксантин, зорубицин, идарубицин, даунорубицин, бисантрен, митоксантрон, пирарубицин, пинафид, валрубицин, амрубицин, антинеопластон, 3'-деамино-3'-морфолино-13-деоксо-10-гидроксикарминомицин, аннамицин, галарубицин, элинафид, MEN10755, 4-деметокси-3-деамино-3-азиридирил-4-метилсульфонил-даунорубицин (см. WO 00/50032).

Примером активируемых гипоксией соединений является тирапазамин.

Примеры ингибиторов протеасомы включают, но не ограничиваются ими, лактацистин и MLN-341 (велкейд).

Примеры ингибиторов микротрубочек/стабилизаторов микротрубочек включают, в целом, таксаны. Конкретные соединения включают паклитаксел (таксол®), виндезинсульфат, 3',4'-дидегидро-4'-дезоксиг-8'-норвинкалеукобластин, доцетаксел (таксотер®), ризоксин, доластатин, мивобулин изетионат, ауристатин, цемадотин, RPR109881, BMS184476, винфлюнин, криптофицин, 2,3,4,5,6-пентафтор-N-(3-фтор-4-метоксифенил)бензолсульфонамид, ангидровинбластин, N,N-диметил-L-валил-L-валил-N-метил-L-валил-L-пролил-L-пролин-т-бутиламид, (SEQ ID NO: 68), TDX258, эпотилоны (см., например, патенты США №№ 6284781 и 6288237) и BMS188797.

Некоторыми примерами ингибиторов топоизомеразы являются топотекан, гикаптамин, иринотекан, рубитекан, 6-этоксипропионил-3',4'-О-эксобензилиденчартреузин, 9-метокси-N,N-диметил-5-нитропиразоло[3,4,5-кл]акридин-2-(6Н)пропанамин, 1-амино-9-этил-5-фтор-2,3-дигидро-9-гидрокси-4-метил-1Н,12Н-бензо[де]пирано[3',4':b,7]индолизино[1,2b]хинолин-10,13(9Н,15Н)дион, луртотекан, 7-[2-(N-изопропиламино)этил]-(20S)кампотетин, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, этопозид фосфат, тенипозид, собузоксан, 2'-диметиламино-2'-дезоксиптопозид, GL331, N-[2-(диметиламино)этил]-9-гидрокси-5,6-диметил-6Н-пиридо[4,3-b]карбазол-1-карбоксамида, азулакрин, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(диметиламино)этил]-N-метиламино]этил]-5-[4-гидрокси-3,5-диметоксифенил]-5,5a,6,8,8a,9-гексогидрофу-ро(3',4':6,7)нафто(2,3-d)-1,3-диоксол-6-он, 2,3-(метилendioкси)-5-метил-7-гидрокси-8-метоксибензо[c]-фенантридиний, 6,9-бис[(2-аминоэтил)амино]бензо[g]изогвинолин-5,10-дион, 5-(3-аминопропиламино)-7,10-дигидрокси-2-(2-гидроксиэтиламинметил)-6Н-пиразоло[4,5,1-де]акридин-6-он, N-[1-[2(диэтиламино)этиламино]-7-метокси-9-оксо-9Н-тиоксантен-4-илметил]формамид, N-(2-(диметиламино)этил)акридин-4-карбоксамида, 6-[[2-(диметиламино)этил]амино]-3-гидрокси-7Н-индено[2,1-c]хинолин-7-он и димесна.

Примеры ингибиторов митотических кинезинов и, в частности, митотического кинезина KSP человека, описаны в публикациях WO 03/039460, WO 03/050064, WO 03/050122, WO 03/049527, WO

03/049679, WO 03/049678, WO 04/039774, WO 03/079973, WO 03/099211, WO 03/105855, WO 03/106417, WO 04/037171, WO 04/058148, WO 04/058700, WO 04/126699, WO 05/018638, WO 05/019206, WO 05/019205, WO 05/018547, WO 05/017190, US 2005/0176776. В одном из вариантов осуществления ингибиторы митотических кинезинов включают, но без ограничения, ингибиторы KSP, ингибиторы MKLP1, ингибиторы CENP-E, ингибиторы MCAK и ингибиторы Rab6-KIFL.

Примеры "ингибиторов гистондеацетилазы" включают, но без ограничения, SAHA, TSA, оксамфлутин, PXD101, MG98 и скриптаид.

Дополнительную информацию по другим ингибиторам гистондеацетилазы можно найти в следующей публикации: Miller, T.A. et al., J. Med. Chem. 46 (24):5097-5116 (2003).

"Ингибиторы киназ, участвующих в прогрессировании митоза" включают, но без ограничения, ингибиторы киназы Аугоа, ингибиторы Polo-подобной киназы (PLK; в частности, ингибиторы PLK-1), ингибиторы bub-1 и ингибиторы bub-R1. Примером "ингибитора киназы Аугоа" является VX-680.

"Антипролиферативные средства" включают антисмысловые РНК и ДНК олигонуклеотиды, такие как G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231, и INX3001, и антиметаболиты, такие как эноцитабин, кармофур, тегафур, пентостатин, доксифлуридин, триметрексат, флударабин, капецитабин, галоцитабин, цитарабин оксфосфат, фостеобин натрия гидрат, ралтитрексид, палтитрексид, эмитефур, тиазофуридин, децитабин, нолатрексед, пеметрексед, нелзарабин, 2'-дезоксид-2'-метилиденцитидин, 2'-фторметилден-2'-дезоксидцитидин, N-[5-(2,3-дигидробензофурил)сульфонил]-N'-(3,4-дихлорфенил)мочевина, N6-[4-дезоксид-4-[N2-[2(E),4(E)-тетрадекадиэноил]глициламино]-L-глицеро-В-Л-манногептопиранозил]аденин, аплидин, эктеинасцидин, троксацитабин, 4-[2-амино-4-оксо-4,6,7,8-тетрагидро-3Н-пиримидино[5,4-Ь][1,4]тиазин-6-ил-(S)-этил]-2,5-тиэноил-L-глутаминовая кислота, аминоптерин, 5-флуороурацил, аланозин, 11-ацетил-8-(карбамоилоксиметил)-4-формил-6-метокси-14-окса-1,11-диазатетрацикло(7,4,1,0,0)тетрадека-2,4,6-триен-9-ил уксусной кислоты сложный эфир, сваинсонин, лометрексол, дексразоксан, метиониназа, 2'-циано-2'-дезоксид-N4-пальмитоил-1-В-D-арабинофуранозилцитозин, 3-аминопиридин-2-карбоксальдегидтиосемикарбазон и трастузумаб.

Примеры направляемых моноклональным антителом лекарственных средств включают те лекарственные средства, в которых цитотоксические средства или радиоактивные изотопы присоединены к специфическому для раковой клетки или специфическому для клетки-мишени моноклональному антителу. Примеры включают бексар.

Термин "ингибитор пренилпротеинтрансферазы" относится к соединению, которое ингибирует любой один из, или любое сочетание, ферментов пренилпротеинтрансфераз, включая фарнезил-протеинтрансферазу (ФПТазу), геранилгеранилпротеинтрансферазу I типа (ГГПТазу-I) и геранилгеранилпротеинтрансферазу II типа (ГГПТазу-II, также называемую Rab ГГПТазой).

Примеры ингибиторов пренил-протеинтрансфераз можно найти в следующих публикациях и патентах: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, патент США № 5420245, патент США № 5523430, патент США № 5532359, патент США № 5510510, патент США № 5589485, патент США № 5602098, Европейская патентная публикация 0618221, Европейская патентная публикация 0675112, Европейская патентная публикация 0604181, Европейская патентная публикация 0696593, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, патент США № 5661152, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, патент США № 5571792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436 и патент США № 5532359. Пример влияния ингибитора пренил-протеинтрансферазы на ангиогенез можно найти в European J. of Cancer, Vol. 35, No. 9, pp. 1394-1401 (1999).

Термин "ингибиторы ангиогенеза" относится к соединениям, которые ингибируют образование новых кровеносных сосудов, независимо от механизма. Примеры ингибиторов ангиогенеза включают, но без ограничения, ингибиторы тирозинкиназы, такие как ингибиторы рецепторов тирозинкиназы Flt-1 (VEGFR1) и Flk-1/KDR (VEGFR2), ингибиторы эпидермального, фибробластного или тромбоцитарного факторов роста, ингибиторы ММР (матриксной металлопротеиназы), блокаторы интегринов, интерферон-α, интерлейкин-12, пентозанполисульфат, ингибиторы циклооксигеназы, включая нестероидные противовоспалительные средства (НСПВС), такие как аспирин и ибупрофен, а также селективные ингибиторы циклооксигеназы 2, такие как целекоксиб и рофекоксиб (PNAS, Vol. 89, p. 7384 (1992); JNCI, Vol. 69, p. 475 (1982); Arch. Ophthalmol., Vol. 108, p.573 (1990); Anat. Rec, Vol. 238, p. 68 (1994); FEBS Letters, Vol. 372, p. 83 (1995); Clin. Orthop. Vol. 313, p. 76 (1995); J. Mol. Endocrinol., Vol. 16, p.107 (1996); Jpn. J. Pharmacol., Vol. 75, p. 105 (1997); Cancer Res., Vol. 57, p. 1625 (1997); Cell, Vol. 93, p. 705 (1998); Intl. J. Mol. Med., Vol. 2, p. 715 (1998); J. Biol. Chem., Vol. 274, p. 9116 (1999)), стероидные противовоспалительные средства (такие как кортикостероиды, минералокортикоиды, дексаметазон, преднизон, преднизолон, метилпред, бетаметазон), карбоксиамидотриазол, комбретагистин А-4, свкаламин, 6-О-

хлорацетилкарбонил)фумагиллол, талидомид, ангиостатин, тропонин 1, антагонисты ангиотензина II (смотри Fernandez et al., J. Lab. Clin. Med. 105:141-145 (1985)) и антитела к VEGF (см., Nature Biotechnology, Vol. 17, pp. 963-968 (October 1999); Kim et al., Nature, 362, 841-844 (1993); WO 00/44777 и WO 00/61186).

Другие примеры ингибиторов ангиогенеза включают, но без ограничения, эндостатин, украин, ран-пирназу, IM862, 5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5]окт-6-ил(хлорацетил)карбамат, ацетилдиналин, 5-амино-1-[[3,5-дихлор-4-(4-хлорбензоил)фенил]метил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, CM101, свкаламид, комбретастантин, RPI4610, NX31838, сульфированный маннопентозофосфат, 7,7-(карбонил-бис[имино-N-метил-4,2-пирролокарбонилимино[N-метил-4,2-пиррол]карбонилимино]бис(1,3-нафталиндисульфонат) и 3-[(2,4-диметилпиррол-5-ил)метил]-2-индолинон (SU5416).

Другие терапевтические средства, которые модулируют или ингибируют ангиогенез и также могут быть использованы в сочетании с соединениями по настоящему изобретению, включают средства, модулирующие или ингибирующие системы свертывания крови и фибринолиза (см. обзор в Clin. Chem. Med. 38:679-692 (2000)). Примеры таких средств, модулирующих или ингибирующих пути свертывания крови и фибринолиза, включают, но без ограничения, гепарин (см. Thromb. Haemost. 80:10-23 (1998)), ингибиторы низкомолекулярных гепаринов и карбоксипептидазы U (также известные как ингибиторы активируемого активным тромбином ингибитора фибринолиза [TAFIa]) (см. Thrombosis Res. 101:329-354 (2001)). Ингибиторы TAFIa описаны в патентных заявках США с серийными номерами 60/310927 (поданной 8 августа 2001 г.) и 60/349925 (поданной 18 января 2002 г.).

Термин "средства, препятствующие действию рецепторных тирозинкиназ (RTK)" относится к соединениям, которые ингибируют RTK и, следовательно, механизмы, вовлеченные в онкогенез и прогрессирование опухолей. Такие средства включают ингибиторы c-Kit, Eph, PDGF, Flt3 и c-Met. Дополнительные средства включают ингибиторы RTK, описанные в публикации Bume-Jensen and Hunter, Nature, 411:355-365, 2001.

Термин "ингибиторы пролиферации клеток и сигнального пути выживания" относится к соединениям, которые ингибируют каскады сигнальной трансдукции, действующие после рецепторов клеточной поверхности по ходу передачи сигнала. Такие средства включают ингибиторы серин/треонинкиназы (включая, но без ограничения, ингибиторы Akt, такие как те, которые описаны в WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140, US 2004-0116432, WO 02/083138, US2004-0102360, WO 03/086404, WO 03/086279, WO 03/086394, WO 03/084473, WO 03/086403, WO 2004/041162, WO 2004/096131, WO 2004/096129, WO 2004/096135, WO 2004/096130, WO 2005/100356, WO 2005/100344, US 2005/029941, US 2005/44294, US 2005/43361, 60/734188, 60/652737, 60/670469), ингибиторы Raf киназы (например, PLX-4032), ингибиторы MEK (например, Argy-162, RO-4987655 и GSK-1120212), ингибиторы mTOR (например, AZD-8055, BEZ-235 и эверолимус) и ингибиторы PI3K (например, GDC-0941, BKM-120).

Как указано выше, термин "блокаторы интегринов" относится к соединениям, которые селективно препятствуют, ингибируют или противодействуют связыванию физиологического лиганда с интегрином $\alpha_v\beta_3$, к соединениям, которые селективно препятствуют, ингибируют или противодействуют связыванию физиологического лиганда с интегрином $\alpha_v\beta_5$, к соединениям, которые селективно препятствуют, ингибируют или противодействуют связыванию физиологического лиганда как с интегрином $\alpha_v\beta_3$, так и с интегрином $\alpha_v\beta_5$, и к соединениям, которые селективно препятствуют, ингибируют или противодействуют активности конкретного интегрин(ов), экспрессируемого на эндотелиальных клетках капилляров. Термин также относится к антагонистам интегринов $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ и $\alpha_6\beta_4$. Термин также относится к антагонистам любого сочетания из интегринов $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ и $\alpha_6\beta_4$.

Некоторые конкретные примеры ингибиторов тирозинкиназы включают N-(трифторметилфенил)-5-метилизоксазол-4-карбоксамид, 3-[(2,4-диметилпиррол-5-ил)метилен]индолин-2-он, 17-(аллиламино)-17-деметоксигелданамицин, 4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7-метокси-6-[3-(4-морфолинил)пропоксил]хиназолин, N-(3-этинилфенил)-6,7-бис(2-метоксиэтокси)-4-хиназолинамин, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-гексагидро-10-(гидроксиметил)-10-гидрокси-9-метил-9,12-эпокси-1H-дииндол[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]пирроло[3,4-i][1,6]бензодиазацин-1-он, SH268, генистеин, STI571, CEP2563, 4-(3-хлорфениламино)-5,6-диметил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидинметансульфонат, 4-(3-бром-4-гидроксифенил)амино-6,7-диметоксихиназолин, 4-(4'-гидроксифенил)амино-6,7-диметоксихиназолин, SU6668, STI571A, N-4-хлорфенил-4-(4-пиридилметил)-1-фталазинамин и EMD121974.

Сочетание описанных в настоящей заявке антител, или антигенсвязывающих фрагментов с агонистами PPAR- γ (то есть, PPAR-гамма) и агонистами PPAR- δ (то есть, PPAR-дельта) могут быть полезным в лечении некоторых злокачественных новообразований. PPAR- γ и PPAR- δ представляют собой активируемые пролифератором пероксисом рецепторы γ и δ . О экспрессии PPAR- γ на эндотелиальных клетках и его участии в ангиогенезе сообщалось в литературе (см. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998; 31:909-913; J. Biol. Chem. 1999;274:9116-9121; Invest. Ophthalmol Vis. Sci. 2000; 41:2309-2317). Недавно было показано, что агонисты PPAR- γ ингибируют ангиогенный ответ на VEGF *in vitro*; как троглитазон, так и росиглитазон малеат, ингибируют развитие неоваскуляризации сетчатки у мышей. (Arch. Ophthalmol. 2001; 119:709-717). Примеры агонистов PPAR- γ и PPAR- γ/α включают, но без ограничения, линпарзу®, рукапариб®, талазопариб®, нирапариб®, велипариб®, тиазолидиндионы (такие как DRF2725, CS-011, троглитазон, росиглитазон и пиоглитазон), фенофибрат, гемфиброзил, клофибрат, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, 2-[(5,7-дипропил-3-трифторметил-1,2-бензизоксазол-6-ил)окс]-2-метилпропионовую кислоту и 2(R)-7-(3-(2-хлор-4-(4-фторфенокси)фенокси)пропокси)-2-этилхроман-2-карбоновую кислоту.

Антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по настоящему изобретению также может быть полезным для лечения или предотвращения злокачественного новообразования молочной железы в сочетании с ингибиторами ароматазы. Примеры ингибиторов ароматазы включают, но не ограничиваются ими: анастрозол, лектрозол и экземестан.

Антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по настоящему изобретению также может быть полезным для лечения злокачественного новообразования в сочетании со следующими химиотерапевтическими средствами: абареликс (пленаксис депо®); альдеслейкин (прокин®); альдеслейкин (пролейкин®); алемтузумаб (кампат®); алитретиноин (панретин®); аллопуринол (зилоприм®); алтреамин (гексален®); амифостин (этиол®); анастрозол (аримидекс®); триоксид мышьяка (тризенекс®); аспарагиназа (элспар®); азацитидин (видаза®); бендамустин гидрохлорид (треанда®); бевацизумаб (авастин®); бексаротен капсулы (таргретин®); бексаротен гель (таргретин®); блеомицин (бленоксан®); бортезомиб (велкейд®); брефелдин А; бусульфан внутривенный (бусульфекс®); бусульфан пероральный (милеран®); калюстерон (метосарб®); капецитабин (кселода®); карбоплатин (параплатин®); кармустин (BCNU®, ViCNU®); кармустин (глиадел®); кармустин с полифепрозаном 20 имплантат (глиадел капсулы®); целекоксиб (целебрекс®); цетуксимаб (эрбитукс®); хлорамбуцил (лейкеран®); цисплатин (платинол®); кладрибин (леустатин®, 2-CdA®); клофарабин (клолар®); циклофосфамид (цитоксан®, неосар®); циклофосфамид (цитоксан инъекция®); циклофосфамид (цитоксан таблетки®); цитарабин (цитозар-U®); цитарабин липосомный (депоцит®); дакарбазин (DTIC-дом®); дактиномицин, актиномицин D (космеген®); дальтепарин натрия инъекция (фрагмин®); дарбэпозитин альфа (аранесп®); дазатиниб (спрайцел®); даунорубицин липосомный (дануоксом®); даунорубицин, дауномицин (даунорубицин®); даунорубицин, дауномицин (церубидин®); дегареликс (фирмагон®); денилейкин дифтитокс (онтак®); дексразоксан (зинекард®); дексразоксан гидрохлорид (тотект®); дидемнин В; 17-DMAG; доцетаксел (таксотер®); доксорубицин (адриамицин PFS®); доксорубицин (адриамицин®, рубекс®); доксорубицин (адриамицин PFS инъекция®); доксорубицин липосомный (доксил®); дромостанолон пропионат (дромостанолон®); дромостанолон пропионат (мастерон инъекция®); экулизумаб инъекция (солирис®); раствор Эллиота В (раствор Эллиота В®); элтромбопаг (промакта®); эпирубицин (элленс®); эпоэтин альфа (эпоген®); эрлотиниб (тарцева®); эстрамустин (эмцит®); этинил эстрадиол; этопозид фосфат (этопофос®); этопозид, VP-16 (вепезид®); эверолимус таблетки (афинитор®); экземестан (аромазин®); ферумокситол (ферагем инъекция®); филграстим (нейпоген®); флоксуридин (внутриартериальный) (FUDR®); флударабин (флудара®); фторурацил, 5-FU (адруцил®); фулвестрант (фаслодекс®); гефитиниб (пресса®); гелданамицин; гемцитабин (гемзар®); гемтузумаб озагомицин (милотарг®); гозерелин ацетат (золадекс имплантат®); гозерелин ацетат (золадекс®); гистрелин ацетат (гистрелин имплантат®); гидроксимочевина (гидреа®); ибритумаб тиуксетан (зевалин®); идарубицин (идамицин®); ифосфамид (ифекс®); иматиниб мезилат (гливек®); интерферон альфа-2а (роферон А®); интерферон альфа-2b (интрон А®); иобенгуан I 123 инъекция (адревью®); иринотекан (камптосар®); иксабепилон (иксемпра®); лапатиниб таблетки (тайкерб®); леналидомид (ревлид®); лектрозол (фемара®); лейковорин (велковорин®, лейковорин®); леупролид ацетат (элигард®); левамизол (эргамизол®); ломустин, CCNU (СееBU®); меклоретамин, азотистый иприт (мустарген®); магестрол ацетат (мегас®); мелфалан, L-PAM (алкеран®); меркаптопурин, 6-MP (пуринтол®); месна (меснекс®); месна (меснекс таблетки®); метотрексат (метотрексат®); метоксален (увадекс®); 8-метоксипсорален; митомицин С (мутамицин®); митотан (лизодрен®); митоксантрон (новантрон®); митрамицин; нандролон фенпропионат (дураболин-50®); неларабин (арранон®); нилотиниб (тасигна®); нофетумаб (верлума®); офатумаб (арзерра®); опрелвекин (неумега®); оксалиплатин (элоксатин®); паклитаксел (паксен®); паклитаксел (таксол®); паклитаксел белок-связанные частицы (абраксан®); палифермин (кепиванс®); памидронат (аредиа®); пани-

тумумаб (вектибикс®); пазопаниб таблетки (вотриент®); пегадемаза (адаген (пегадемаза бычья)®); пегаспаргаза (онкаспар®); пегфилграстим (неуласта®); пеметрексед динарий (алимта®); пентостатин (нипент®); пипоброман (верцит®); плериксафор (мозобил®); пликамицин, митрамицин (митрацин®); порфирмер натрий (фотофрин®); пралатрексат инъекция (фолотин®); прокарбазин (матулан®); хинакрин (атабрин®); рапамицин; расбуриказа (элитек®); ралоксифен гидрохлорид (эвиста®); ритуксимаб (ритуксан®); ромидепсин (истодакс®); ромиплостим (энплейт®); сарграмоустим (лейкин®); сарграмоустим (прокин®); сорафениб (нексавар®); стрептозоцин (заносар®); сунитиниб малеат (сутент®); тальк (склерозол®); тамоксифен (нолвадекс®); темозололмид (темодар®); темсиролимус (торисел®); тенипозид, VM-26 (вумон®); тестолактон (теслак®); тиогуанин, 6-TG (тиогуанин®); тиопурин; тиотепа (тиоплекс®); топотекан (гикамтин®); торемифен (фарестон®); тозитумомаб (бексар®); тозитумомаб/I-131 тозитумомаб (бексар®); транс-ретиноевая кислота; трастузумаб (герцептин®); третиноин, атра (везаноид®); триэтиленмеламин; урамустин (урамустин капсулы®); валрубицин (валстар®); винбластин (велбан®); винкристин (онковин®); винорелбин (навелбин®); вориностат (золинза®); вортманнин и золедронат (зомета®).

В одном из вариантов осуществления изобретения анти-CD27 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению (например, антитело 131A или его гуманизированный вариант) используют в сочетании с одним или более из противораковых средств, включают, но без ограничения: касопитант (GlaxoSmithKline), нетупитант (MGI-Helsinn) и другие антагонисты рецепторов NK-1, палоносетрон (продаваемый под названием алокси от MGI Pharma), апрепитант (продаваемый под названием эменд от Merck and Co.; Rahway, NJ), дифенгидрамин (продаваемый под названием бена드릴® от Pfizer; New York, NY), гидроксизин (продаваемый под названием атаракс® от Pfizer; New York, NY), метоклопрамид (продаваемый под названием реглан® от AN Robins Co.; Richmond, VA), лоразепам (продаваемый под названием ативан® от Wyeth; Madison, NJ), альпразолам (продаваемый под названием занакс® от Pfizer; New York, NY), галоперидол (продаваемый под названием галдол® от Ortho-McNeil; Raritan, NJ), дропериол (инапсин®), дронабинол (продаваемый под названием Маринол® от Solvay Pharmaceuticals, Inc.; Marietta, GA), дексаметазон (продаваемый под названием декадрон® от Merck and Co.; Rahway, NJ), метилпреднизолон (продаваемый под названием медрол® от Pfizer; New York, NY), прохлорперазин (продаваемый под названием компазин® от Glaxosmithkline; Research Triangle Park, NC), гранизетрон (продаваемый под названием китрил® от Hoffmann-La Roche Inc.; Nutley, NJ), ондансетрон (продаваемый под названием зофран® от Glaxosmithkline; Research Triangle Park, NC), долазетрон (продаваемый под названием анземет® от Sanofi-Aventis; New York, NY), трописетрон (продаваемый под названием навобан® от Novartis; East Hanover, NJ).

Другие побочные эффекты противораковой терапии включают дефицит красных и белых клеток крови. Соответственно, в одном из вариантов осуществления изобретения анти-CD27 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент (например, антитело 131A или его гуманизированный вариант), используют в сочетании со средством, которое лечит или предотвращает такой дефицит, таким как, например, филграстим, пегфилграстим, эритропозтин, эпоэтин альфа или дарбэпоэтин альфа.

В одном из вариантов осуществления изобретения анти-CD27 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению (например, антитело 131A или его гуманизированный вариант) вводят в сочетании с противораковой лучевой терапией. Например, в одном из вариантов осуществления изобретения лучевая терапия представляет собой наружную дистанционную лучевую терапию (ДЛТ): способ доставки пучка высокоэнергетического рентгеновского излучения к месту расположения опухоли. Пучок создают вне тела пациента (например, с помощью линейного ускорителя) и направляют в зону опухоли. Это рентгеновское излучение может разрушать раковые клетки, и тщательное планирование воздействия позволяет избегать повреждения соседних тканей. Никакие радиоактивные источники не размещают в теле пациента. В одном из вариантов осуществления изобретения лучевая терапия представляет собой протонную терапию: вид конформной терапии, при которой пораженную ткань бомбардируют протонами вместо рентгеновского излучения. В одном из вариантов осуществления изобретения лучевая терапия представляет собой конформную наружную лучевую терапию: процедуру, в которой используют передовую технологию для адаптации лучевой терапии к структурам тела индивидуума. В одном из вариантов осуществления изобретения лучевая терапия представляет собой брахитерапию: временное размещение радиоактивных материалов в теле, обычно используемое для введения дополнительной дозы или бустерной дозы излучения в конкретную область тела.

В одном из вариантов осуществления изобретения в сочетании с анти-CD27 антителом, или его антигенсвязывающим фрагментом (например, антителом 131A или его гуманизированным вариантом), используют хирургическую процедуру, например, хирургическое иссечение опухоли.

В следующем варианте осуществления пациенту проводят инфузию аутологичных Т-клеток, размноженных ex vivo, в сочетании со специфическими анти-CD27 антителами, или их антигенсвязывающими фрагментами. В другом варианте осуществления пациенту вводят аутологичные Т-клетки со специфическими анти-CD27 антителами, или их антигенсвязывающими фрагментами. В другом варианте

осуществления пациента вакцинируют противораковой вакциной и вводят инфузией аутологичные Т-клетки, размноженные *ex vivo*, со специфическими анти-CD27 антителами, или их антигенсвязывающими фрагментами. Аутологичные Т-клетки могут представлять собой аутологичные инфильтрирующие лимфоциты, Т-клетки, трансдуцированные высокоаффинными Т-клеточными рецепторами для опухолевых антигенов, или Т-клетки, трансдуцированные химерными антигенными рецепторами, состоящими из гибридов легких цепей иммуноглобулина с эндодоменами Т-клеточных сигнальных молекул. См. Kalos M. and June C. H., *Immunity*, 39, 2013, p. 49-60; Wu R. et al., *Cancer J.* 2012; 18(2):160-175; и June, C. H., *J. Clin. Invest.* 117:1466-1476 (2007).

Экспериментальные и диагностические варианты применения Анти-CD27 антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, раскрытые в настоящем документе (например, антитело 131А или его гуманизированный вариант), можно использовать в качестве аффинных средств для очистки. В данном способе анти-CD27 антитела и их антигенсвязывающие фрагменты иммобилизуют на твердой фазе, такой как Sephadex®, стекло, агарозная смола или фильтровальная бумага, методами, хорошо известными в данной области. Иммобилизованное антитело, или фрагмент, контактирует с образцом, содержащим белок CD27 (или его фрагмент), который предстоит очищать, затем подложку промывают соответствующим растворителем, который будет удалять практически весь материал в образце, за исключением белка CD27, связанного с иммобилизованным антителом или фрагментом. В завершение, подложку промывают растворителем, который элюирует связанный CD27 (например, белком А). Такие иммобилизованные антитела и фрагменты являются частью настоящего изобретения.

Предложены также антигены для получения вторичных антител, полезных, например, для проведения вестерн-блот анализов и других иммуноанализов, описанных в настоящем документе.

Анти-CD27 антитела (например, гуманизированные антитела) и их антигенсвязывающие фрагменты также могут быть полезны в диагностических анализах на белок CD27, например, для обнаружения его экспрессии в определенных клетках, тканях или сыворотке, например, клетках опухолей, таких как клетки меланомы. Такие диагностические методы могут быть полезны в диагностике различных заболеваний.

Настоящее изобретение включает анализ ELISA (твердофазный иммуноферментный анализ), в котором используют анти-CD27 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, раскрытое в настоящем документе (например, антитело 131А или его гуманизированный вариант).

Например, такой способ включает следующие этапы:

- (а) покрытие субстрата (например, поверхности лунки планшета для микротитрования, например, пластикового планшета) анти-CD27 антителом, или его антигенсвязывающим фрагментом;
- (b) нанесение образца, тестируемого на присутствие CD27, на субстрат;
- (с) промывание планшета, при этом несвязанный материал в образце удаляется;
- (d) нанесение меченых детектируемой меткой антител (например, связанных с ферментом антител), которые также специфичны в отношении антигена CD27;
- (е) промывание субстрата, при этом несвязанные меченые антитела удаляются;
- (f) если меченые антитела связаны с ферментом, наносят химический реагент, который при взаимодействии с ферментом генерирует флуоресцентный сигнал; и
- (g) обнаружение присутствия меченого антитела. Обнаружение метки, связанной с субстратом, указывает на присутствие белка CD27.

В следующем варианте осуществления меченое антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, содержит в качестве метки пероксидазу, которая взаимодействует с ABTS (например, 2,2'-азинобис(3-этилбензтиазолин-6-сульфоновой кислотой)) или 3,3',5,5'-тетраметилбензидином, при этом происходит изменение окраски, которое поддается обнаружению. Альтернативно, меченое антитело, или фрагмент, содержит в качестве метки детектируемый радиоизотоп (например, ³H), который можно обнаруживать в сцинтилляционном счетчике в присутствии сцинтиллятора.

Анти-CD27 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению (например, антитело 131А или его гуманизированный вариант) можно использовать в методе вестерн-блоттинга или иммунного обнаружения белка на блоте. Такой метод является частью настоящего изобретения и включает, например, этапы:

- (1) необязательно, перенесения белков из образца, тестируемого на присутствие CD27 (например, после электрофоретического разделения белков образца в ПААГ или SDS-ПААГ), на мембрану или другой твердый субстрат методом, известным в данной области (например, полусухим блоттингом или блоттингом в резервуаре); создания контакта мембраны или другого твердого субстрата, тестируемого на присутствие связанного CD27 или его фрагмента, с анти-CD27 антителом, или его антигенсвязывающим фрагментом, по изобретению.

Такая мембрана может представлять собой нитроцеллюлозную или виниловую (например, из поливинилиденфторида (ПВДФ)) мембрану, на которую были перенесены белки, тестируемые на присутствие CD27, после не денатурирующего электрофореза в ПААГ (электрофореза в полиакриламидном геле) или электрофореза в SDS-ПААГ (электрофореза в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия) (например, после электрофоретического разделения в геле). Перед контактированием мембраны с анти-

CD27 антителом, или фрагментом, мембрану, необязательно, блокируют, например, раствором обезжиренного сухого молока или тому подобного, для блокирования сайтов неспецифического связывания белков на мембране.

(2) промывания мембраны один или более раз для удаления несвязанного анти-CD27 антитела, или фрагмента, а также других несвязанных веществ; и

(3) обнаружения связанного анти-CD27 антитела, или фрагмента.

Обнаружение связанного антитела, или фрагмента, указывает на то, что белок CD27 присутствует на мембране или субстрате и в образце. Обнаруживать связанное антитело, или фрагмент, можно путем связывания антитела, или фрагмента, с вторичным антителом (антителом против иммуноглобулинов), меченым детектируемой меткой, с последующим обнаружением присутствия вторичного антитела.

Анти-CD27 антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, раскрытые в настоящем документе (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты), также можно использовать для иммуногистохимического анализа. Такой способ является частью настоящего изобретения и включает, например,

(1) создание контакта клетки (например, клетки опухоли, такой как клетка меланомы), тестируемой на присутствие белка CD27, с анти-CD27 антителом, или его антигенсвязывающим фрагментом, по изобретению; и

(2) обнаружение антитела или фрагмента на или в клетке. Если антитело, или фрагмент, само мечено детектируемой меткой, его можно обнаруживать непосредственно. Альтернативно, антитело, или фрагмент, может быть связано меченым детектируемой меткой вторичным антителом, которое обнаруживают.

Некоторые анти-CD27 антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, раскрытые в настоящем документе (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты), также можно использовать для *in vivo* визуализации опухоли. Такой способ может включать инъекцию радиоактивно меченого анти-CD27 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, в тело пациента, тестируемого на наличие опухоли, связанной с экспрессией CD27 (например, которая экспрессирует CD27, например, на поверхности клетки опухоли), с последующей визуализацией методом томографии тела пациента для обнаружения присутствия меченого антитела, или фрагмента, например, в локусах, содержащих в высокой концентрации антитело, или фрагмент, связанное с опухолью. Обнаружение локусов указывает на присутствие CD27⁺ опухоли и опухолевых клеток.

Методы визуализации включают ОЭКТ-визуализацию (однофотонную эмиссионную компьютерную томографию) или ПЭТ-визуализацию (позитронную эмиссионную томографию). Метки включают, например, иод-123 (¹²³I) и технеций-99m (^{99m}Tc), например, в сочетании с ОЭКТ-визуализацией или ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O или ¹⁸F, или индий-111, например, в сочетании с ПЭТ-визуализацией (смотри, например, Gordon et al. (2005) *International Rev. Neurobiol.* 67:385-440).

Фармацевтические композиции и введение

Для получения фармацевтических или стерильных композиций анти-CD27 антител и антигенсвязывающих фрагментов по изобретению (например, антитела 131A и его гуманизированных вариантов) антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, смешивают с фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом. Смотри, например, Remington's Pharmaceutical Sciences и U.S. Pharmacopeia: National Formulary, Mack Publishing Company, Easton, PA (1984).

Препараты терапевтических и диагностических средств можно получать путем смешивания с приемлемыми носителями, эксципиентами или стабилизаторами, например, в форме лиофилизированных порошков, густых суспензий, водных растворов или суспензий (см., например, Hardman, et al. (2001) Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill, New York, NY; Gennaro (2000) Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott, Williams and Wilkins, New York, NY; Avis, et al. (eds.) (1993) *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (eds.) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (eds.) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie (2000) *Excipient Toxicity and Safety*, Marcel Dekker, Inc., New York, NY).

Токсичность и терапевтическую эффективность антител по изобретению, вводимых отдельно или в сочетании с другим терапевтическим средством, можно определять стандартными фармацевтическими методами с использованием клеточных культур или экспериментальных животных, например, для определения LD₅₀ (дозы, летальной для 50% популяции) и ED₅₀ (дозы, терапевтически эффективной для 50% популяции). Отношение доз для токсического и терапевтического эффектов называют терапевтическим индексом (LD₅₀/ED₅₀). Данные, полученные из этих анализов клеточных культур и исследований на животных, можно использовать для определения диапазона доз, используемых для человека. Доза таких соединений предпочтительно лежит в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают ED₅₀ с небольшой токсичностью, или без нее. В этом диапазоне дозы могут варьироваться в зависимости от используемой лекарственной формы и пути введения.

В следующем варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство вводят пациенту в сочетании с анти-CD27 антителом, или его антигенсвязывающим фрагментом, по изобретению (например, антителом 131A или его гуманизированными вариантами) в соответствии с Physicians' Desk Refer-

ence 2003 (Thomson Healthcare; 57th edition (November 1, 2002)).

Способ введения может варьироваться. Пути введения включают пероральный, ректальный, транс-мукозальный, кишечный, парентеральный; внутримышечный, подкожный, внутрикожный, интрамедуллярный, интратекальный, прямой интравентрикулярный, внутривенный, внутрибрюшинный, интраназальный, внутриглазной, ингаляцию, инсуффляцию, топический, кожный, чрескожный или внутриартериальный.

В конкретных вариантах осуществления анти-CD27 антитела, или их антигенсвязывающие фрагменты, по изобретению (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты) можно вводить инвазивным путем, например, инъекцией. В следующих вариантах осуществления изобретения анти-CD27 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, или его фармацевтическую композицию вводят внутривенно, подкожно, внутримышечно, внутриартериально, внутрь опухоли, либо путем ингаляции, аэрозольной доставки. Введение неинвазивными путями (например, перорально; например, в виде пилюли, капсулы или таблетки) также входит в объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение относится к сосуду (например, пластиковому или стеклянному флакону, например, с крышкой, или хроматографической колонке, полый игле или цилиндру шприца), содержащему любое из антител, или антигенсвязывающих фрагментов, по изобретению (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты), или его фармацевтическую композицию. Настоящее изобретение также относится к инъекционному устройству, содержащему любое из антител, или антигенсвязывающих фрагментов, по изобретению (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты), или его фармацевтическую композицию. Инъекционное устройство представляет собой устройство, которое вводит вещество в тело пациента парентеральным путем введения, например, внутримышечным, подкожным или внутривенным. Например, инъекционное устройство может представлять собой шприц (например, предварительно заполненный фармацевтической композицией, такой как автоматический медицинский шприц), который, например, включает цилиндр или корпус для содержания инъецируемой жидкости (например, антитела или фрагмента, или его фармацевтической композиции), иглу для прокалывания кожи и/или кровеносных сосудов для инъекции жидкости и поршень для выталкивания жидкости из цилиндра через отверстие иглы. В одном из вариантов осуществления изобретения инъекционное устройство, содержащее антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по настоящему изобретению, или его фармацевтическую композицию, представляет собой инъекционное устройство для внутривенного (в/в) введения. Такое устройство содержит антитело, или фрагмент, или его фармацевтическую композицию, в канюле или троакаре/игле, которая может быть соединена с трубкой, которая может быть соединена с мешком или резервуаром для содержания жидкости (например, солевого раствора или раствора Рингера лактата, содержащего NaCl, натрия лактат, KCl, CaCl₂ и, необязательно, содержащего глюкозу), вводимой в тело пациента через канюлю или троакар/иглу. Антитело, или фрагмент, или его фармацевтическую композицию в одном из вариантов осуществления изобретения можно вводить в устройство после того, как троакар и канюля введены в вену субъекта и троакар удален из введенной канюли. Устройство для в/в введения можно, например, вводить в периферическую вену (например, в предплечье или плече); верхнюю полую вену или нижнюю полую вену, или в правое предсердие сердца (например, в центральную вену), или в подключичную, внутреннюю яремную или бедренную вену и, например, продвигать в направлении сердца, пока оно не достигнет верхней полых вен или правого предсердия (например, центральной венозной линии). В одном из вариантов осуществления изобретения инъекционное устройство представляет собой автоматический медицинский шприц, безыгольный шприц или внешний инфузионный насос. В безыгольном шприце используется узкая струя жидкости под высоким давлением, которая проникает в эпидермис, доставляя антитело, или фрагмент, или его фармацевтическую композицию в тело пациента. Внешние инфузионные насосы представляют собой медицинские устройства, доставляющие антитело, или фрагмент, или его фармацевтическую композицию в тело пациента в контролируемых количествах. Внешние инфузионные насосы могут быть электрическими или механическими. Разные насосы действуют по-разному, например, шприцевой насос удерживает жидкость в резервуаре шприца, а подвижный поршневой элемент контролирует доставку жидкости, эластомерный насос удерживает жидкость в растяжимом шарообразном резервуаре, и давление от эластичных стенок шара обеспечивает доставку жидкости. В перистальтическом насосе ролики, прокатываясь по гибкой трубке, сдвигают ее, проталкивая жидкость вперед. В многоканальном насосе жидкости могут доставляться из нескольких резервуаров с разными скоростями.

Фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, также можно вводить безыгольным устройством для подкожных инъекций, таким как устройства, описанные в патентах США №№ 6620135; 6096002; 5399163; 5383851; 5312335; 5064413; 4941880; 4790824 или 4596556. Такие безыгольные устройства, содержащие фармацевтическую композицию, также являются частью настоящего изобретения. Фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, также можно вводить путем инфузии. Примеры хорошо известных имплантатов и модулей для введения фармацевтических композиций включают те, которые описаны в: патенте США № 4487603, в котором описан имплантируемый микроинфузионный насос для введения медикаментов с контролируемой скоростью; патенте США № 4447233, в котором описан инфузионный насос для доставки медикаментов с точной скоростью инфу-

зии; патенте США № 4447224, в котором описан имплантируемый инфузионный аппарат переменного потока для продолжительной доставки лекарственного средства; патенте США № 4439196, в котором описана осмотическая система доставки лекарственного средства, имеющая многокамерное строение. Множество других таких имплантатов, систем и модулей для доставки хорошо известны специалистам в данной области, и те, которые содержат фармацевтические композиции по настоящему изобретению, входят в объем настоящего изобретения.

Альтернативно, можно вводить анти-CD27 антитело, или антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты) локальным, а не системным путем, например, вводя инъекцией антитело, или фрагмент, непосредственно в опухоль, например, CD27⁺ опухоль. Кроме того, можно вводить антитело, или фрагмент, с помощью системы таргетированной доставки лекарственного средства, например, в липосоме, покрытой тканеспецифическим антителом, нацеленным, например, на опухоль, например, CD27⁺ опухоль, например, характеризующуюся иммунопатологией. Липосомы будут направлены к пораженной ткани и будут избирательно поглощаться этой тканью. Такие способы и липосомы являются частью настоящего изобретения.

Режим введения зависит от нескольких факторов, включая скорость оборота терапевтического антитела, или антигенсвязывающего фрагмента, в сыворотке или ткани, уровень симптомов, иммуногенность терапевтического антитела и доступность клеток-мишеней в биологическом матриксе.

Предпочтительно, режим введения обеспечивает доставку достаточного количества терапевтического антитела, или фрагмента, для облегчения подвергаемого лечению заболевания, при этом с минимальными нежелательными побочными эффектами. Соответственно, количество доставляемого биологического средства частично зависит от конкретного терапевтического антитела и степени тяжести состояния, подвергаемого лечению. Руководство по выбору соответствующих доз терапевтических антител, или фрагментов, доступно (смотри, например, Wawrzynczak, (1996) *Antibody Therapy*, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina (ed.) (1991) *Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis*, Marcel Dekker, New York, NY; Bach (ed.) (1993) *Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases*, Marcel Dekker, New York, NY; Baert, et al., 2003, *New Engl. J. Med.* 348:601-608; Milgrom et al., 1999, *New Engl. J. Med.* 341:1966-1973; Slamon et al., 2001, *New Engl. J. Med.* 344:783-792; Beniaminovitz et al., 2000, *New Engl. J. Med.* 342:613-619; Ghosh et al., 2003, *New Engl. J. Med.* 348:24-32; Lipsky et al., 2000, *New Engl. J. Med.* 343:1594-1602).

Соответствующую дозу определяет клиницист, например, с использованием параметров или факторов, известных или предполагаемых в данной области для целей лечения заболевания. Как правило, дозирование начинают с количества, которое немного меньше оптимальной дозы, а затем дозу увеличивают с небольшими приращениями до достижения желаемого или оптимального эффекта относительно любых отрицательных побочных эффектов. Важные диагностические меры включают определение симптомов, например, воспаления или уровня продуцирования воспалительных цитокинов. Как правило, желательно, чтобы используемое биологическое средство имело происхождение от того же биологического вида, что и животное, которое предстоит лечить, в этом случае сводится к минимуму любой иммунный ответ на реагент. В случае субъектов-людей, например, может быть желательно использовать гуманизированные и полностью человеческие антитела.

Антитела, или их антигенсвязывающие фрагменты, раскрытые в настоящем документе (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты), можно вводить непрерывной инфузией или дозами, вводя, например, один раз в день, 1-7 раз в неделю, раз в неделю, раз в две недели, раз в месяц, раз в два месяца, раз в квартал, раз в полгода, раз в год и так далее. Дозы можно вводить, например, внутривенно, подкожно, топически, перорально, назально, ректально, внутримышечно, интрацеребрально, интраспинально или путем ингаляции. Общая недельная доза, как правило, составляет по меньшей мере 0,05 мкг/кг массы тела, чаще по меньшей мере 0,2 мкг/кг, 0,5 мкг/кг, 1 мкг/кг, 10 мкг/кг, 100 мкг/кг, 0,25 мг/кг, 1,0 мг/кг, 2,0 мг/кг, 5,0 мг/мл, 10 мг/кг, 25 мг/кг, 50 мг/кг или более (см., например, Yang, et al., 2003, *New Engl. J. Med.* 349:427-434; Herold, et al., 2002, *New Engl. J. Med.* 346:1692-1698; Liu, et al., 1999, *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 67:451-456; Portielji, et al., 2003, *Cancer Immunol. Immunother.* 52:151-144). Также можно вводить дозы, позволяющие достигать заранее определенной целевой концентрации анти-CD27 антитела в сыворотке субъекта, например 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30, 100, 300 мкг/мл или более. В других вариантах осуществления анти-CD27 антитело по настоящему изобретению вводят, например, подкожно или внутривенно, раз в неделю, раз в две недели, раз в 4 недели, раз в месяц, раз в два месяца или раз в квартал в дозе 10, 20, 50, 80, 100, 200, 500, 1000 или 2500 мг/субъекта.

Используемый в настоящем документе термин "эффективное количество" означает количество анти-CD27 антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, по изобретению (например, антитела 131A и его гуманизированных вариантов), которое, при введении отдельно или в сочетании с дополнительным терапевтическим средством в клетку, ткань или в тело субъекта, является эффективным для вызывания измеримого ослабления одного или более симптомов заболевания, например, злокачественного новообразования, или прогрессирования злокачественного новообразования. "Эффективная доза" также означает количество антитела, или фрагмента, достаточное для, по меньшей мере, частичного ослабления симптомов, например, уменьшения размеров или элиминации опухоли, прекращения роста опухоли, увели-

чения срока выживания. В случае, если индивидуальный активный ингредиент вводят отдельно, термин "эффективная доза" относится к данному отдельному ингредиенту. Если ингредиенты используют в сочетании, термин "эффективная доза" относится к суммарному количеству активных ингредиентов, которое приводит к терапевтическому эффекту при введении в сочетании, последовательно или одновременно. Эффективное количество терапевтического средства будет приводить к улучшению диагностического показателя, или параметра, на по меньшей мере 10%; как правило, на по меньшей мере 20%; предпочтительно, по меньшей мере примерно 30%; более предпочтительно, по меньшей мере 40%, и наиболее предпочтительно, на по меньшей мере 50%. Эффективное количество также может приводить к улучшению субъективных показателей в случаях, когда субъективные показатели используют для оценки степени тяжести заболевания.

Наборы

Также предложены наборы, содержащие один или более компонентов, которые включают, но не ограничиваются ими, анти-CD27 антитело, или антигенсвязывающий фрагмент, описанное настоящим документе (например, антитело 131A или его гуманизированный вариант), в сочетании с одним или более дополнительными компонентами, в том числе, но без ограничения, фармацевтически приемлемым носителем и/или терапевтическим средством, описанным в настоящем документе. Антитело, или фрагмент, и/или терапевтическое средство можно формулировать в виде чистой композиции или в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем в фармацевтической композиции.

В одном варианте осуществления набор включает анти-CD27 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению (например, антитело 131A или его гуманизированный вариант), или его фармацевтическую композицию в одном контейнере (например, в стерильном стеклянном или пластиковом флаконе) и/или терапевтическое средство и его фармацевтическую композицию в другом контейнере (например, в стерильном стеклянном или пластиковом флаконе).

В другом варианте осуществления набор содержит комбинацию по изобретению, включающую анти-CD27 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению (например, гуманизованное 131A) вместе с фармацевтически приемлемым носителем, необязательно, в сочетании с одним или более терапевтическими средствами, сформулированными вместе, необязательно, в фармацевтической композиции в одном общем контейнере.

Если набор включает фармацевтическую композицию для парентерального введения пациенту, набор может включать устройство для выполнения такого введения. Например, набор может включать одну или более игл для подкожных инъекций или другие инъекционные устройства, описанные выше.

Набор может включать вкладыш в упаковку, содержащий информацию о фармацевтических композициях и лекарственных формах в наборе. Как правило, такая информация помогает пациентам и врачам использовать входящие в набор фармацевтические композиции и лекарственные формы эффективно и безопасно. Например, вкладыш может содержать следующую информацию о комбинации по изобретению: показатели фармакокинетики и фармакодинамики, результаты клинических исследований, параметры эффективности, показания к применению, противопоказания, предостережения, меры предосторожности, побочные реакции, сведения о передозировке, надлежащие дозы и способ введения, описание поставляемой формы, надлежащие условия хранения, литературные источники, информацию о производителе/дистрибьютере и патентную информацию.

Наборы для обнаружения и наборы для терапии

Для удобства, анти-CD27 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по изобретению (например, антитело 131A и его гуманизированные варианты) можно предоставлять в наборе, то есть, в виде упакованной комбинации реагентов в заранее определенных количествах с инструкциями по проведению диагностики или анализа на обнаружение. Если антитело, или фрагмент, содержит в качестве метки фермент, набор будет включать субстраты и кофакторы, необходимые для фермента (например, предшественник субстрата, создающий поддающийся обнаружению хромофор или флуорофор). Кроме того, могут быть включены другие добавки, такие как стабилизаторы, буферы (например, блокирующий буфер или лизирующий буфер) и тому подобное. Относительные количества различных реагентов могут варьироваться в широких пределах для создания концентраций реагентов в растворе, которые существенно оптимизируют чувствительность анализа. В частности, реагенты могут быть предоставлены в виде сухих порошков, как правило, лиофилизированных, включая эксципиенты, которые при растворении образуют раствор реагента, имеющий соответствующую концентрацию.

Также предложены реагенты для диагностики или обнаружения и наборы, содержащие один или более таких реагентов, для использования в разных обнаруживающих анализах, включая, например, иммуноанализы, такие как ELISA (в формате "сэндвич" или конкурентного анализа). Компоненты набора могут быть заранее связаны с твердой подложкой или могут быть нанесены на поверхность твердой подложки при использовании набора. В некоторых вариантах осуществления изобретения средства для генерирования сигнала могут быть предоставлены предварительно связанными с антителом, или фрагментом, по изобретению или может потребоваться их объединение с одним или более компонентами, например, буферами, конъюгатами антитело-фермент, ферментными субстратами, или тому подобным, перед использованием. Наборы также могут включать дополнительные реагенты, например, блокирую-

щие реагенты для уменьшения неспецифического связывания с поверхностью твердой фазы, промывающие реагенты, ферментные субстраты и тому подобное. Поверхность твердой фазы может иметь форму трубки, гранулы, планшета для микротитрования, микросферы или других материалов, подходящих для иммобилизации белков, пептидов или полипептидов. В конкретных аспектах фермент, катализирующий образование хемилюминесцентного или хромогенного продукта, либо восстановление хемилюминесцентного или хромогенного субстрата, является компонентом средства генерирования сигнала. Такие ферменты хорошо известны в данной области. Наборы могут включать любые из захватывающих средств и обнаруживающих реагентов, описанных в настоящем документе. Необязательно, набор также может включать инструкции по осуществлению способов по изобретению.

Также предложен набор, включающий анти-CD27 антитело (например, гуманизированное антитело), или его антигенсвязывающий фрагмент, упакованное в контейнере, таком как флакон или бутылка, и дополнительно включающий этикетку, прикрепленную к контейнеру или упакованную вместе с ним; на этикетке указано содержание контейнера и приведены предписания и/или инструкции, относящиеся к использованию содержимого контейнера для предотвращения/лечения одного или более болезненных состояний, описанных в настоящем документе.

В одном аспекте набор предназначен для лечения злокачественного новообразования и содержит анти-CD27 антитело (например, гуманизированное антитело), или его антигенсвязывающий фрагмент, и дополнительное терапевтическое средство или вакцину. Набор также может, необязательно, включать шприц для парентерального, например, внутривенного, введения. В другом аспекте набор включает анти-CD27 антитело (например, гуманизированное антитело), или его антигенсвязывающий фрагмент, и этикетку, прикрепленную к контейнеру или упакованную вместе с ним, содержащую информацию об использовании антитела, или фрагмента, вместе с вакциной или дополнительным терапевтическим средством. В другом аспекте набор включает вакцину или дополнительное терапевтическое средство и этикетку, прикрепленную к контейнеру или упакованную вместе с ним, содержащую информацию об использовании вакцины или дополнительного терапевтического средства с анти-CD27 антителом, или фрагментом. В конкретных вариантах осуществления анти-CD27 антитело и вакцина или дополнительное терапевтическое средство находятся в разных флаконах или объединены в одной и той же фармацевтической композиции. В дополнение к противоопухолевым вакцинам, описанным выше, в сочетании с анти-CD27 антителом, или его антигенсвязывающим фрагментом, можно использовать вакцины против инфекционного заболевания, например, комвакс®, М-М-Р® II, педвакс НВ®, пневмовакс® 23, проквад®, ротатек®, варивакс® и zostавакс®.

Как описано выше в разделе, посвященном комбинированной терапии, для одновременного введения двух терапевтических средств необязательно вводить средства в одно и то же время или одним и тем же путем введения при условии, что имеет место перекрывание периодов времени, в течение которых средства оказывают свое терапевтическое действие. Предусмотрено одновременное или последовательное введение, а также введение в разные дни или недели.

Также могут быть изготовлены наборы для терапии и обнаружения, раскрытые в настоящем документе, включающие по меньшей мере одно антитело, пептид, антигенсвязывающий фрагмент или полинуклеотид, раскрытые в настоящем документе, и инструкции по использованию композиции в качестве обнаруживающего реагента или терапевтического средства. Контейнеры, используемые в таких наборах, как правило, могут представлять собой по меньшей мере один флакон, пробирку, колбу, бутылку, шприц или другой подходящий контейнер, в который одна или более из обнаруживающих и/или терапевтических композиций могут быть помещены и, предпочтительно, разделены на соответствующие аликвоты. В случае дополнительного предоставления второго терапевтического средства набор также может включать второй контейнер, в который может быть помещена вторая обнаруживающая и/или терапевтическая композиция. Альтернативно, несколько соединений могут быть приготовлены в одной фармацевтической композиции и могут быть упакованы в одном контейнере, таком как флакон, колба, шприц, бутылка или другой подходящий одиночный контейнер. Наборы, раскрытые в настоящем документе, как правило, также будут включать средства для содержания флакона(ов) в плотной защитной оболочке для коммерческой продажи, такие как, например, изготовленные методом литья под давлением или литья с раздувом пластиковые контейнеры, в которых содержатся нужные флаконы. Если в набор включена радиоактивная, хромогенная, флуорогенная или другая детектируемая метка, или обнаруживающее средство, средство для мечения либо может быть предоставлено в том же контейнере, что и сама обнаруживающая или терапевтическая композиция, либо, альтернативно, может быть помещено во второй отдельный контейнер, в который эта вторая композиция может быть помещена и разделена на соответствующие аликвоты. Альтернативно, обнаруживающий реагент и метку можно готовить в одном контейнере и, в большинстве случаев, набор, как правило, также будет включать средства для содержания флакона(ов) в плотной защитной оболочке для коммерческой продажи и/или удобную упаковку и средство доставки.

Также предложено устройство, или аппарат, для осуществления способов обнаружения или мониторинга, описанных в настоящем документе. Такой аппарат может включать камеру или пробирку, в которую может быть помещен образец, систему подачи жидкости, необязательно, включающую клапаны

или насосы для направления потока образца через устройство, необязательно, фильтры для отделения плазмы или сыворотки от форменных элементов крови, смесительные камеры для добавления улавливающих реагентов или обнаруживающих реагентов и, необязательно, обнаруживающее устройство для определения количества детектируемой метки, связанной с иммунным комплексом улавливающего реагента. Поток образца может быть пассивным (например, под действием капиллярных, гидростатических или других сил, которые не требуют дальнейших манипуляций с устройством после нанесения образца) или активным (например, за счет применения силы, создаваемой механическими насосами, электроосмотическими насосами, центробежной силой или повышением давления воздуха), или может создаваться за счет сочетания активных и пассивных сил.

В следующих вариантах осуществления также предложен процессор, машиночитаемое устройство памяти и подпрограмма, хранящаяся на машиночитаемом устройстве памяти и адаптированная к выполнению на процессоре, для осуществления любых способов, описанных в настоящем документе. Примеры подходящих компьютерных систем, оборудования и/или конфигураций включают персональные компьютеры, серверные компьютеры, портативные и переносные устройства, многопроцессорные системы, микропроцессорные системы, телевизионные приставки, программируемые бытовые электронные устройства, сетевые ПК, миникомпьютеры, универсальные вычислительные машины, распространяемое вычислительное оборудование, которое включает любые из вышеперечисленных систем или устройств, или любые другие системы, известные в данной области.

Общие методы

Стандартные методы молекулярной биологии описаны в Sambrook, Fritsch and Maniatis (1982, 1989, 2nd Ed., и 2001, 3rd Ed.) *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Sambrook and Russell (2001) *Molecular Cloning*, 3rd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Wu (1993) *Recombinant DNA*, Vol. 217, Academic Press, San Diego, CA). Стандартные методы также описаны в сборнике Ausbel et al. (2001) *Current Protocols in Molecular Biology*, Vols. 1-4, John Wiley and Sons, Inc. New York, NY, в котором описано клонирование в бактериальных клетках и мутагенез ДНК (том 1), клонирование в клетках млекопитающих и дрожжей (том 2), гликоконъюгаты и экспрессия белка (том 3) и биоинформатика (том 4).

Методы очистки белков, включая иммунопреципитацию, хроматографию, электрофорез, центрифугирование и кристаллизацию, описаны (Coligan, et al. (2000) *Current Protocols in Protein Science*, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York). Методы химического анализа, химической модификации, посттрансляционной модификации, продуцирования слитых белков, гликозилирования белков описаны (смотри, например, Coligan, et al. (2000) *Current Protocols in Protein Science*, Vol. 2, John Wiley and Sons, Inc., New York; Ausubel, et al. (2001) *Current Protocols in Molecular Biology*, Vol. 3, John Wiley and Sons, Inc., NY, NY, pp. 16.0.5-16.22.17; Sigma-Aldrich, Co. (2001) *Products for Life Science Research*, St. Louis, MO; pp. 45-89; Amersham Pharmacia Biotech (2001) *BioDirectory*, Piscataway, N.J., pp. 384-391). Методы получения, очистки и фрагментации поликлональных и моноклональных антител описаны (Coligan, et al. (2001) *Current Protocols in Immunology*, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York; Harlow and Lane (1999) *Using Antibodies*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Harlow and Lane, выше). Стандартные методы характеристики взаимодействий лиганд/рецептор описаны (смотри, например, Coligan, et al. (2001) *Current Protocols in Immunology*, Vol. 4, John Wiley, Inc., New York).

Методы получения моноклональных, поликлональных и гуманизированных антител описаны (смотри, например, Sheperd and Dean (eds.) (2000) *Monoclonal Antibodies*, Oxford Univ. Press, New York, NY; Kontermann and Dubel (eds.) (2001) *Antibody Engineering*, Springer-Verlag, New York; Harlow and Lane (1988) *Antibodies A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, pp. 139-243; Carpenter, et al. (2000) *J. Immunol.* 165:6205; He et al. (1998) *J. Immunol.* 160:1029; Tang et al. (1999) *J. Biol. Chem.* 274:27371-27378; Baca et al. (1997) *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684; Chothia et al. (1989) *Nature* 342:877-883; Foote and Winter (1992) *J. Mol. Biol.* 224:487-499; патент США № 6329511).

Альтернативой гуманизации является использование библиотек человеческих антител, экспонированных на фаге, или библиотек человеческих антител в трансгенных мышах (Vaughan et al. (1996) *Nature Biotechnol.* 14:309-314; Barbas (1995) *Nature Medicine* 1:837-839; Mendez et al. (1997) *Nature Genetics* 15:146-156; Hoogenboom and Chames (2000) *Immunol. Today* 21:371-377; Barbas et al. (2001) *Phage Display: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York; Kay et al. (1996) *Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual*, Academic Press, San Diego, CA; de Bruin et al. (1999) *Nature Biotechnol.* 17:397-399).

Одноцепочечные антитела и диатела описаны (смотри, например, Malecki et al., 2002, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:213-218; Conrath et al., 2001, *J. Biol. Chem.* 276:7346-7350; Desmyter et al., 2001, *J. Biol. Chem.* 276:26285-26290; Hudson and Kortt, 1999, *J. Immunol. Methods* 231:177-189 и патент США № 4946778). Бифункциональные антитела описаны (смотри, например, Mack, et al. (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92:7021-7025; Carter (2001) *J. Immunol. Methods* 248:7-15; Volk, et al. (2001) *Protein Engineering* 14:815-823; Segal, et al. (2001) *J. Immunol. Methods* 248:1-6; Brennan, et al. (1985) *Science* 229:81-83; Raso, et al. (1997) *J. Biol. Chem.* 272:27623; Morrison (1985) *Science* 229:1202-1207; Traunecker, et al. (1991) *EMBO J.* 10:3655-3659 и патенты США №№ 5932448, 5532210 и 6129914).

Биспецифические антитела также описаны (смотри, например, Azzoni et al. (1998) *J. Immunol.* 161:3493; Kita et al. (1999) *J. Immunol.* 162:6901; Merchant et al. (2000) *J. Biol. Chem.* 275:38633; Zheng et al. (2001) *J. Biol. Chem.* 276:12999; Propst et al. (2000) *J. Immunol.* 165:2214; Long (1999) *Ann. Rev. Immunol.* 17:875).

Для получения антител антиген очищать необязательно. Животных можно иммунизировать клетками, несущими интересующий антиген. Затем можно получать спленоциты от иммунизированных животных, и можно проводить слияние спленоцитов с линией клеток миеломы для получения гибридомы (смотри, например, Meyaard et al. (1997) *Immunity* 7:283-290; Wright et al. (2000) *Immunity* 13:233-242; Preston et al., выше; Kaithamana et al. (1999) *J. Immunol.* 163:5157-5164).

Антитела могут быть конъюгированы, например, с низкомолекулярными лекарственными средствами, ферментами, липосомами, полиэтиленгликолем (ПЭГ). Антитела полезны для терапии, диагностики, использования в наборе или других целей, и включают антитела, связанные, например, с красителями, радиоизотопами, ферментами или металлами, например, коллоидным золотом (смотри, например, Le Doussal et al. (1991) *J. Immunol.* 146:169-175; Gibellini et al. (1998) *J. Immunol.* 160:3891-3898; Hsing and Bishop (1999) *J. Immunol.* 162:2804-2811; Everts et al. (2002) *J. Immunol.* 168:883-889).

Методы проточной цитометрии, включая активированную флуоресценцией сортировку клеток (FACS), описаны (смотри, например, Owens, et al. (1994) *Flow Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice*, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ; Givan (2001) *Flow Cytometry*, 2nd Ed.; Wiley-Liss, Hoboken, NJ; Shapiro (2003) *Practical Flow Cytometry*, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ). Флуоресцентные реагенты, подходящие для модификации нуклеиновых кислот, включая нуклеотидные праймеры и зонды, полипептидов и антител, для использования, например, в качестве диагностических реагентов, доступны (Molecular Probes (2003) каталог, Molecular Probes, Inc., Eugene, OR; Sigma-Aldrich (2003) каталог, St. Louis, MO).

Стандартные методы гистологии иммунной системы описаны (смотри, например, Muller-Harmelink (ed.) (1986) *Human Thymus: Histopathology and Pathology*, Springer Verlag, New York, NY; Hiatt, et al. (2000) *Color Atlas of Histology*, Lippincott, Williams, and Wilkins, Phila, PA; Louis, et al. (2002) *Basic Histology: Text and Atlas*, McGraw-Hill, New York, NY).

Пакеты программ и базы данных для определения, например, антигенных фрагментов, лидерных последовательностей, сворачивания белка, функциональных доменов, сайтов гликозилирования и выравнивания последовательностей, are доступны (смотри, например, GenBank, Vector NTI® Suite (Informax, Inc, Bethesda, MD); GCG Wisconsin Package (Accelrys, Inc., San Diego, CA); DeCypher® (TimeLogic Corp., Crystal Bay, Nevada); Menne, et al. (2000) *Bioinformatics* 16:741-742; Menne, et al. (2000) *Bioinformatics Applications Note* 16:741-742; Wren, et al. (2002) *Comput. Methods Programs Biomed.* 68: 177-181; von Heijne (1983) *Eur. J. Biochem.* 133:17-21; von Heijne (1986) *Nucleic Acids Res.* 14:4683-4690).

Пример 1. Иммунизация и отбор анти-CD27 антител

Иммунизация мышей кДНК CD27

Для получения анти-hCD27 антител кДНК, кодирующую полноразмерную открытую рамку считывания hCD27, субклонировали в вектор pCI-neo (Promega, Madison, WI). Экспрессию полученного вектора проверяли путем временной трансфекции pCI-neo-hCD27 в клетки CHO-K1 (Американская коллекция типовых культур, Manassas, VA) и применения метода проточной цитометрии с использованием мышиного анти-hCD27 IgG1 в концентрации 10 мкг/мл (BD Pharmingen № 555439), а затем конъюгата с FITC антитела козы против мышиных IgG1 (1:100) (Southern Biotechnology, Birmingham, AL).

Мышей иммунизировали при помощи генной пушки, используя генную пушку Helios (BioRad, Hercules, CA) и покрытые ДНК золотые "пули" (BioRad) в соответствии с инструкциями производителя. Вкратце, 1-мкм золотые частицы покрывали кДНК pCI-neo-hCD27 и коммерческими экспрессионными векторами для Flt3L мыши и GM-CSF мыши в соотношении 2:1:1 (оба вектора от компании Aldevtron, Fargo, ND). Всего 1 мкг плазмидной ДНК использовали для покрытия 50 0 мкг золотых частиц.

Конкретно, самок мышей BALB/c в возрасте 7-8 недель иммунизировали в уши с помощью генной пушки, проводя по 3 цикла введения в оба уха. После двух иммунизаций ДНК в сыворотке мышей определяли титр анти-hCD27 примерно 1:4000 в клеточном анализе ELISA. При проведении клеточного анализа ELISA после всех этапов инкубации следовал этап промывывания PBST (PBS с 0,01% Tween 20). Родительские клетки CHO-K1 или CHO-K1.hCD27 высевали (40000 клеток/лунку) в планшеты для культивирования тканей и инкубировали в течение ночи при 37°C. На следующий день культуральную среду удаляли, и клетки инкубировали в течение 1 ч с мышиной сывороткой (в разведениях) при 37°C. Затем клетки промывали PBST и инкубировали в течение 1 ч при 37°C с конъюгатом антител козы против мышиных IgG-HRP в разведении 1:1000 (Southern Biotechnology, № 1030-05).

Затем клетки промывали 6 раз PBST и визуализировали анти-hCD27 иммунореактивность при помощи 100 мкл субстрата OptiEIA TMB (BD Biosciences, Franklin Lake, NJ). Реакцию останавливали 100 мкл 0,5 М H₂SO₄ и поглощение считывали при длине волны 460 и 620 нм. Мышей, у которых были обнаружены антитела против hCD27, иммунизировали в последний, четвертый, раз и умерщвляли через четыре дня.

Истощенные по эритроцитам популяции клеток селезенки получали, как описано ранее (Steenbakkers et al., 1992, J. Immunol. Meth. 152:69-77; Steenbakkers et al., 1994, Mol. Biol. Rep. 19:125-134), и замораживали при -140°C .

Отбор продуцирующих анти-hCD27 антитело В-клеток

Для отбора В-клеточных клонов, продуцирующих анти-hCD27 антитела, $1,5 \times 10^7$ истощенных по эритроцитам спленоцитов истощали по моноцитам. hCD27-специфические В-клетки отбирали путем связывания при 4°C или 37°C на облученных (3000 рад) трансфектантах CHO-K1.hCD27, которые были выращены до конфлюэнтности в матрасе T25. После интенсивного промывания для удаления неспецифических В-клеток связавшиеся В-клетки собирали путем обработки трипсином в соответствии с инструкциями производителя (Invitrogen, каталожный № 25200-056). Затем В-клетки культивировали, как описано в публикации Steenbakkers et al., 1994, Mol. Biol. Rep. 19:125-134. Вкратце, выбранные В-клетки смешивали с 7,5% (по объему) Т-клеточным супернатантом и 50000 облученных (2500 рад) клеток-"кормильцев" EL-4 В5 в конечном объеме 200 мкл DMEM F12/P/S/10% BCS в 96-луночных плоскодонных планшетах для культивирования тканей.

На восьмой день проводили скрининг супернатантов методом клеточного анализа ELISA на реакционную способность в отношении hCD27, как описано выше. Кроме того, hCD27-реактивные супернатанты тестировали на связывание с CD27 Macaca Mulatta (mmCD27), экспрессированным на клетках CHO-K1. [CD27 Macaca Mulatta, регистрационный № в Genbank gil09095214]. При проведении клеточного анализа ELISA после всех этапов инкубации следовал этап промывания PBST (PBS с 0,01% Tween 20). Родительские клетки CHO-K1, CHO-K1.hCD27 или CHO-K1.mmCD27 высевали (40000 клеток/лунку) в планшеты для культивирования тканей и инкубировали в течение ночи при 37°C . На следующий день культуральную среду удаляли, и клетки инкубировали в течение 1 ч с В-клеточными супернатантами (в разведениях) при 37°C . Затем клетки промывали PBST и инкубировали в течение 1 ч при 37°C с конъюгатом антител козы против мышиных IgG-HRP в разведении 1:1000 (Southern Biotechnology, № 1030-05). После этого клетки промывали 6 раз PBST и визуализировали анти-hCD27 иммунореактивность при помощи 100 мкл стабилизированного хромогена TMB (Invitrogen, каталожный № SB02). Реакцию останавливали 100 мкл 0,5 М H_2SO_4 , и поглощение считывали при длине волны 460 и 620 нм.

Затем 64 В-клеточных клона, супернатанты которых продемонстрировали связывание с hCD27 и mmCD27, иммортализовали путем мини-электрослияния, используя опубликованные методы (Steenbakkers et al., 1992, J. Immunol. Meth. 152:69-77; Steenbakkers et al., 1994, Mol. Biol. Rep. 19:125-34). В частности, В-клетки смешивали с 10^6 клеток миеломы Sp2/0-Ag14, и сыворотку удаляли промыванием средой DMEM F12. Клетки обрабатывали раствором проназы (Calbiochem, каталожный № 4308070.536) в течение 3 мин и промывали изомолярным буфером для электрослияния (Eppendorf, каталожный № 53702).

Электрослияние выполняли в 50-мкл камере слияния путем приложения переменного электрического поля с параметрами 30 с, 2 МГц, 400 В/см, с последующим прямоугольным импульсом высокой интенсивности с параметрами 10 мкс, 3 кВ/см, а затем вновь переменного электрического поля с параметрами 30 с, 2 МГц, 400 В/см.

Содержимое камеры переносили в селективную среду для гибридом и высевали в 96-луночный планшет в серийных разведениях. В день 8 или 9 после слияния проводили скрининг супернатантов гибридом на реактивность в отношении hCD27, как описано выше. Супернатанты гибридом тестировали методом клеточного анализа ELISA на связывание с клетками CHO-K1.mmCD27 или CHO-K1, экспрессирующими hCD27 (A59T), как описано выше. Кроме того, изучали перекрестную конкуренцию супернатантов гибридом с антителом hCD27.15 в анализе гомогенной флуоресценции с временным разрешением (ГФВР). Антитело hCD27.15 описано в WO 2012/004367 как антитело, продуцируемое гибридомой, депонированной в ATCC под регистрационным номером депозита PTA-11008, и имеющее область VH с SEQ ID NO: 3 и область VL с SEQ ID NO: 4 (применительно к SEQ ID NO в WO 2012/004367). В данном анализе 0,6 нМ биотинилированное hCD27.15 инкубировали с 1,2 нМ rhCD27-Fc (R&D systems, 382-CD-100), 1,33 нМ стрептавидином К (акцептор) и 1,25 нМ антителом против Fc-D2 человека (донор). Добавляли супернатанты в серийном разведении. Перекрестная конкуренция с hCD27.15 приводит к уменьшению переноса энергии от донора к акцептору, которое выражают в виде дельта F ((соотношение 665/615 образца - соотношение 665/615 фона)/соотношение 665/615 фона, где фон определяют без добавления rhCD27-Fc). Флуоресценцию измеряли на спектрофотометре Victor2 (PerkinElmer) при длине волны 615 и 665 нм.

И в завершение, супернатанты гибридом тестировали на их способность инициировать сигнализацию CD27. Клетки НЕК293Т, совместно трансфицированные hCD27-pcDNA и NF-κB-люциферазным репортерным конструктом, подвергали воздействию супернатантов гибридом в серийных разведениях в течение 24 ч. Люциферазную активность измеряли с использованием системы Steady Lite Plus High Sensitivity Luminescence Reporter Gene Assay (PerkinElmer, 6016757) и спектрофотометра Victor (PerkinElmer).

Затем выбирали 46 гибридом для субклонирования в одном раунде серийного разведения. После скрининга супернатантов от клеток после серийного разведения на связывание с CHO-K1.hCD27, отби-

рали клоны для замораживания и хранения. Дополнительный анализ супернатантов от клеток после серийного разведения на связывание с CHO-K1.hCD27, перекрестную конкуренцию с hCD27.15 и стимуляцию NF-κB, как описано выше, позволил выбрать 16 гибридом для продуцирования антител в бессывороточной среде.

Пример 2. Очистка и характеристика анти-hCD27 антител

Стабильные гибридомы культивировали в бессывороточной среде в течение 7 дней и собирали супернатанты. Антитела очищали путем смешивания со смолой Mab Select SuRe Prot A (GE Healthcare 17-5438) и элюции с хроматографических колонок Poly-prep (BioRad 731-1550) в соответствии с инструкциями производителя. Затем антитела обессоливали, повторно вносили в буфер PBS, pH 7,4, (Gibco) с использованием обессоливающих колонок Zeba Spin (Life Technologies 89889) и количественно определяли методом спектрофотометрии.

Затем очищенные антитела характеризовали в серии экспериментов. Как описано выше, их способность связываться с CHO-K1.hCD27 и CHO-K1.mmCD27 определяли методом клеточного анализа ELISA. Также было изучено, конкурируют ли они перекрестно с hCD27.15 в анализе ГФБР, а также способны ли они индуцировать сигнализацию CD27 в анализе с NF-κB люциферазным репортером. Кроме того, изучали, обладают ли антитела стимулирующим эффектом на необученные человеческие CD8⁺ Т-клетки, следующим образом. Необученные CD8⁺ Т-клетки выделяли из лейкоцитной пленки с использованием коктейля RosetteSep для обогащения по человеческим CD8⁺ Т-клеткам (StemCell 15063) и центрифугирования в градиенте плотности фиколла, с последующей отрицательной селекцией на основе MACS с использованием набора BD IMagTM для обогащения по человеческим необученным CD8⁺ Т-клеткам (BD, каталожный номер 558569), в основном, в соответствии с инструкциями производителя. Выделенные CD8⁺ Т-клетки проверяли на чистоту и необученность методом проточной цитометрии с использованием анти-CD8 и анти-CD45RA антител. Затем их высевали в 96-луночные планшеты в концентрации $1,5 \times 10^5$ клеток/лунку. Клетки стимулировали растворимым анти-CD3 мАт (ОКТ-3) в конечной концентрации 0,125 мкг/мл и анти-CD28 мАт (Sanquin, клон 15E8) в конечной концентрации 1,0 мкг/мл в присутствии серийно разведенных очищенных антител. Через 4 дня определяли жизнеспособность клеток с использованием пропидий иодида (PI), и число активированных клеток определяли методом проточной цитометрии.

На основании результатов, полученных в вышеописанных экспериментах, антитело hCD27.131A было выбрано для дальнейшего анализа. Антитело hCD27.131A (или "мышинное родительское антитело 131A") представляет собой мышинное IgG1 антитело, имеющее область VH с SEQ ID NO: 7 и область VL с SEQ ID NO: 8.

Пример 3. Аффинность антитела hCD27.15 в отношении hCD27 (A59T) и mmCD27

Ранее агонистическое антитело hCD27.15 было выделено, как описано в WO 2012/004367. hCD27.15 было гуманизировано для получения hCD27.15-6B (гуманизированного варианта hCD27.15, описанного в WO 2012/004367, с идентичными областями CDR, SEQ ID NO: 24 и 25), и химерного hCD27.15-c4 (вариабельные области мышинного hCD27.15 и константная область человеческого IgG4, SEQ ID NO: 22 и 23). Как показано на фиг. 1 и 2, соответственно, эти варианты антитела hCD27.15 не связывают hCD27 с часто встречающимся ОНП (A59T) и не связывают CD27 яванского макака (также называемый в настоящем документе MmCD27 или CD27 Macaca mulatta). Напротив, антитело hCD27.131A было специально выбрано для связывания как hCD27 с часто встречающимся ОНП (A59T), так и CD27 яванского макака.

Пример 4. Гуманизация антитела hCD27.131A

Мышное антитело hCD27.131A было гуманизировано с использованием способов, описанных в спецификации. Из мышного антитела hCD27.131A были сконструированы следующие гуманизированные вариабельные области тяжелой цепи: 131AVH6, 131AVH7, 131AVH8, 131AVH9 (SEQ ID NO: 10-13); и были сконструированы следующие гуманизированные вариабельные области легкой цепи: 131AVL6, 131AVL7, 131AVL8, 131AVL9 (SEQ ID NO: 15-18). Были получены антитела 131AVH6VL6, 131AVH6VL7, 131AVH6VL8, 131AVH7VL6, 131AVH7VL7, 131AVH7VL8, 131AVH8VL6, 131AVH8VL7, 131AVH8VL8 и 131AVH9VL9 с константными областями либо IgG1, IgG2, либо IgG4 человека.

Пример 5. Связывание с CD27 на клеточной поверхности

Антитела 131AVH6VL6-hIgG1 и 131AVH6VL6-hIgG2 были экспрессированы в клетках CHO-EXP1 или клетках HEK293EXP1. Антитело 1F5 hIgG1 (или "1F5", или "1F5IgG1", имеет вариабельные области 1F5, описанного в US2011/0274685) было экспрессировано в клетках HEK293EXP1. Очищенные антитела анализировали на связывание с экспрессирующими CD27 человека клетками CHO-K1, экспрессирующими CD27 человека A59T клетками CHO-K1, и на перекрестную реактивность с экспрессирующими CD27 резуса клетками CHO-K1 в клеточном анализе ELISA. Экспрессирующие CD27 человека клетки CHO-K1, экспрессирующие CD27 человека A59T клетки CHO-K1 и экспрессирующие CD27 резуса клетки CHO-K1 высевали в 96-луночные планшеты для культивирования тканей в 50 мкл среды DMEM/F12, содержащей 10% ТС и гентамицин (среда CHO-K1). Клетки высевали либо при плотности 2×10^4 клеток/лунку за два дня до проведения анализа, либо при плотности 4×10^4 клеток/лунку за один день до

проведения анализа. Среду удаляли из лунок перед проведением анализа, с последующей инкубацией клеток в 100 мкл свежей культуральной среды с МАТ, имеющими начальную концентрацию 10 мкг/мл и разбавленными 1:4 в 8 шагах серийного разведения. Антитела инкубировали в течение 30-60 мин при комнатной температуре и клетки промывали 3 раза PBS/0,05% Tween 20, используя протокол промывания для клеточного анализа ELISA, на устройстве для промывания планшетов Biotek EL405x Select CW. Пятьдесят микролитров обнаруживающего антитела (HRP-конъюгированного антитела козы против IgG человека (Jackson, каталожный № 109-036-098)), добавляли в разведении 1:5000 в среду CHO-K1 и инкубировали при комнатной температуре в течение 30-60 мин. Аналитические планшеты промывали, как описано выше, добавляли ТМВ для развития окраски и останавливали реакцию раствором для остановки реакции ТМВ (KPL, каталожный № 50-85-06) или 0,1 Н фосфорной кислотой. Лунки планшета просчитывали на планшетном ридере Molecular Devices VersaMax при длине волны 450 нм/650 нм. Кривые титрования использовали для определения полумаксимальной эффективной концентрации (EC_{50}).

Кровь от здоровых людей-добровольцев собирали, частично в рамках программы добровольного донорства крови в Palo Alto, в пробирки, содержащие K2-ЭДТА (BD vacutainer, BD Biosciences, каталожный № 367863). Кровь от обезьян резусов собирали в лаборатории компании Bioreclamation в пробирки, содержащие K2-ЭДТА (BD vacutainer, BD Biosciences, каталожный № 367863), пробирки осторожно переворачивали, хранили при 4°C и перевозили при 4°C в течение ночи в Merck Research Laboratories, Palo Alto, CA. Проводили визуальный осмотр крови после получения для подтверждения отсутствия очевидных признаков лизиса или сгустков. Сто микролитров крови инкубировали в 96-луночных блоках (Costar, каталожный № 3960) с коктейлем антител для определения фенотипа и тестируемым или контрольным антителом в указанных концентрациях в течение 30 мин при 4°C в темноте. Затем лизировали красные клетки крови (ККК) путем инкубации с 1,7 мл лизирующего раствора для красных клеток крови, содержащего аммоний-хлорид-калий (ACK) (Life Technologies, каталожный № A10492-01), в течение 5 мин. Этап лизиса повторяли еще раз с 2 мл лизирующего раствора ACK, а затем вновь с 300 мкл лизирующего раствора ACK. Затем клетки промывали, добавляя 1,7 мл фосфатно-солевого буфера (PBS) (Hyclone, каталожный № SH30028.02). Клетки ресуспендировали в 100 мкл PBS, содержащего 0,1 мкл красителя Fixable Viability Dye eFluor506 (eBioscience, каталожный № 65-0866-18), и инкубировали в темноте при 4°C в течение 30 мин. Меченые клетки промывали, ресуспендируя их в 2 мл буфера для окрашивания (SB), содержащего 2% эмбриональной бычьей сыворотки (SAFC, каталожный № 12103C) и 2 mM ЭДТА (Life technologies, каталожный № 15575-038) в фосфатно-солевом буфере (PBS) (Hyclone, каталожный № SH30028.02), с последующим центрифугированием при 1300 об/мин в течение 5 мин. Этап промывания повторяли с SB, как описано, а затем клетки фиксировали путем инкубации с 1% раствором параформальдегида (Electron Microscopy Sciences, каталожный № 15710) в PBS в течение 15 мин при 4°C в темноте. После последнего промывания в SB образцы вносили в проточный цитометр LSR-Fortessa (BD Biosciences) с использованием высокопроизводительного пробоотборника, и данные анализировали при помощи программы FlowJo (Tree Star Inc).

Таблица 3. Связывание 131AVH6VL6-hIgG1 и 1F5-hIgG1 с CD27 на клеточной поверхности

Антитело	Мишень	кELISA на трансфектантах CD27-CHO		СИФ методом проточной цитометрии на Т-клетках периферической крови			
				CD8+ Т-клетки		CD4+ Т-клетки	
		$EC_{50} \pm SD$ (нМ)	n	$EC_{50} \pm SD$ (нМ)	n	$EC_{50} \pm SD$ (нМ)	n
131AVH6V L6-hIgG1	CD27 человека	0,072±0,013	2	0,30±0,07	4	0,32±0,07	4
	CD27 человека A59T	0,097±0,008	2	Не тестировали		Не тестировали	
	CD27 резуса	0,054±0,005	2	0,22±0,08	4	0,17±0,07	4
1F5-hIgG1	CD27 человека	0,325±0,068	2	1,30±0,595	4	1,54±0,789	4
	CD27 человека A59T	0,326±0,049	2	Не тестировали		Не тестировали	
	CD27 резуса	0,193±0,063	2	1,92±3,81		1,58±0,289	4
EC_{50} = полумаксимальная эффективная концентрация; SD=стандартное отклонение; СИФ=средняя интенсивность флуоресценции							

Значения EC_{50} для связывания с человеческим CD27 на клеточной поверхности трансфицированных клеток CHO (кELISA) или первичных Т-клетках (проточная цитометрия) были примерно в 4-раза ниже для 131AVH6VL6-hIgG1 в сравнении с 1F5-hIgG1 (табл. 3).

Гуманизированные варианты антитела 131A-hIgG1 и 131A-hIgG4 были экспрессированы в клетках CHO-EXPI или клетках HEK293EXPI. Очищенные антитела анализировали на связывание с экспрессирующими CD27 человека клетками CHOK1 в клеточном анализе ELISA. Экспрессирующие CD27

человека клетки CHO-K1 высевали в 96-луночные планшеты для культивирования тканей в 50 мкл среды DMEM/F12, содержащей 10% ТС (телячья сыворотка) (среда CHO-K1). Клетки высевали либо при плотности 2×10^4 клеток/лунку за два дня до проведения анализа, либо при плотности 4×10^4 клеток/лунку за один день до проведения анализа. Среда удаляли из лунок перед проведением анализа, с последующей инкубацией клеток в 100 мкл свежей культуральной среды с мАт, имеющими начальную концентрацию 10 мкг/мл и разбавленными 1:5 в 8 шагах серийного разведения (антитела hIgG4), или имеющими начальную концентрацию 50 мкг/мл и разбавленными 1:5 в 8 шагах серийного разведения (антитела hIgG1). Инкубацию с антителами проводили в течение 30-60 мин при комнатной температуре и клетки промывали 3 раза PBS/0,05% Tween 20, используя протокол промывания для клеточного анализа ELISA, на устройстве для промывания планшетов Biotek EL405x Select CW. Пятьдесят микролитров обнаруживающего антитела (HRP-конъюгированного антитела козы против IgG человека (Southern Biotech, каталожный № 2014-05) добавляли в разведении 1:2000 в среду CHO-K1 и инкубировали при комнатной температуре в течение 30-60 мин. Аналитические планшеты промывали, как описано выше, добавляли ТМВ для развития окраски и останавливали реакцию раствором для остановки реакции ТМВ (KPL каталожный № 50-85-06) или 0,1 Н фосфорной кислотой. Лунки планшета просчитывали на планшетном ридере Molecular Devices SpectraMax Plus 384 при длине волны 450 нм/650 нм. Кривые титрования использовали для определения полумаксимальной эффективной концентрации (EC_{50}).

Таблица 4. Связывание с CD27 на клеточной поверхности гуманизированных анти-CD27 антител 131A

Тяжелая и легкая цепи антитела	$\kappa ELISA$, EC_{50} (пМ)	
	hIgG1	hIgG4
131A VH7/VL6	162	42
131A VH7/VL7	207	84
131A VH7/VL8	144	86
131A VH6/VL6	155	101
131A VH6/VL7	130	132
131A VH6/VL8	131	103
131A VH8/VL6	298	97
131A VH8/VL7	262	88
131A VH8/VL8	145	129
131A VH9/VL9	111	130

Все гуманизированные варианты антитела 131A-hIgG1 и 131A-hIgG4 имели значения EC_{50} для связывания с человеческим CD27 на клеточной поверхности трансфицированных клеток CHO ($\kappa ELISA$), которые находились в пределах 2-кратного значения EC_{50} для 131AVH6VL6-hIgG1 (табл. 4), при том, что значение EC_{50} для 1F5-hIgG1 было примерно в 4 раза выше в сравнении со значением для 131AVH6VL6-hIgG1 (табл. 3).

Кровь от здоровых людей-добровольцев собирали в виде лейкоцитной пленки в центре донорства крови в Stanford, и мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) выделяли центрифугированием в градиенте плотности с использованием Ficoll-Plaque Plus (GE healthcare, № 17-1440-03). Оставшиеся красные клетки крови (ККК) во фракции МКПК лизировали путем инкубации с 2 мл лизирующего раствора для красных клеток крови, содержащего аммоний-хлорид-калий (ACK) (Life Technologies, каталожный № A10492-01), в течение 5 мин при комнатной температуре, а затем промывали клетки в 10 мл буфера для окрашивания (SB), содержащего 2% эмбриональной бычьей сыворотки (SAFC, каталожный № 12103C) и 2 мМ ЭДТА (Life technologies, каталожный № 15575-038) в фосфатно-солевом буфере (PBS) (Hyclone, каталожный № SH30028.02), с последующим центрифугированием при 300 g в течение 5 мин. Затем клетки подсчитывали при помощи автоматического счетчика клеток Vicell (Beckman Coulter, каталожный № 383556) и вносили в 96-луночный планшет по 2×10^5 клеток на лунку с U-образным дном. Клетки ресуспендировали в 100 мкл PBS, содержащего 0,1 мкл красителя Fixable Viability Dye eFluor506 (eBioscience, каталожный № 65-08 66-18), и инкубировали в темноте при 4°C в течение 30 мин. Меченые клетки промывали, ресуспендируя их в 150 мкл буфера для окрашивания (SB), с последующим центрифугированием при 300 g в течение 5 мин. Затем клетки ресуспендировали в 100 мкл SB, содержащего первичные анти-CD27 антитела в разных концентрациях, инкубировали в темноте при 4°C в течение 30 мин, с последующими этапами промывания и центрифугирования, описанными выше. Затем клетки окрашивали вторичным мышинным антителом против IgG1 человека, конъюгированным с PE (Southern biotech, каталожный № HP6001), для обнаружения клонов гуманизированных анти-CD27 или антителом ослика против иммуноглобулинов мыши, конъюгированным с Alexa555 (Thermofisher, каталожный № A-31570), для обнаружения родительского мышинового анти-CD27 антитела. Клетки инкубировали в течение 30 мин при 4°C в темноте, с последующими этапами промывания и центрифугирования. Затем

клетки окрашивали для определения фенотипа коктейлем антител против поверхностных маркеров (CD3, CD4, CD8, CD11b) и инкубировали в течение 30 мин при 4°C в темноте, с последующими этапами промывания и центрифугирования. В завершение, клетки фиксировали путем инкубации с 100 мкл BD Cytofix (BD biosciences каталожный № 554655) в течение 10 мин при 4°C в темноте, с последующими этапами промывания и центрифугирования. Образцы вносили в проточный цитометр LSR-Fortessa (BD Biosciences) с использованием высокопроизводительного пробоотборника, и данные анализировали при помощи программы FlowJo (Tree Star Inc).

Таблица 5. Связывание гуманизированных анти-CD27 антител 131A с CD27 на клеточной поверхности человеческих Т-клеток

Антитело	Мишень	EC ₅₀ (нМ) ±SD CD4+ клетки*	EC ₅₀ (нМ) ±SD CD8+ клетки*
Гуманизированное анти-CD27 131A VH6/VL6-hIgG1	CD27 человека	0,1371±0,00509	0,1234±0,0349
Гуманизированное анти-CD27 131A VH6/VL7-hIgG1	CD27 человека	0,1235±0,00014	0,1097±0,03
Гуманизированное анти-CD27 131A VH6/VL8-hIgG1	CD27 человека	0,12625±0,00714	0,1240±0,018
Гуманизированное анти-CD27 131A VH7/VL6-hIgG1	CD27 человека	0,12815±0,00361	0,1269±0,0314
Гуманизированное анти-CD27 131A VH7/VL7-hIgG1	CD27 человека	0,11345±0,00191	0,1113±0,0249
Гуманизированное анти-CD27 131A VH7/VL8-hIgG1	CD27 человека	0,11825±0,00163	0,1180±0,0130
Гуманизированное анти-CD27 131A VH8/VL6-hIgG1	CD27 человека	0,12445±0,00785	0,1127±0,0203
Гуманизированное анти-CD27 131A VH8/VL7-hIgG1	CD27 человека	0,11475±0,00728	0,1105±0,0178
Гуманизированное анти-CD27 131A VH8/VL8-hIgG1	CD27 человека	0,13465±0,00431	0,1312±0,0293
Гуманизированное анти-CD27 131A VH9/VL9-hIgG1	CD27 человека	0,07736±0,00467	0,0721±0,0174
Химерное мышиное-человеческое анти-CD27 131A-hIgG1	CD27 человека	0,06644±0,00157	0,0649±0,0186
Мышиное родительское 131A	CD27 человека	0,06446±0,0102	0,0194±0,0145

EC₅₀=полумаксимальная эффективная концентрация;

SD=стандартное отклонение;

СИФ=средняя интенсивность флуоресценции

*СИФ методом проточной цитометрии на Т-клетках периферической крови (N=2 донора).

Все гуманизированные варианты антитела 131A-hIgG1 имели значения EC₅₀ для связывания с первичными Т-клетками (проточная цитометрия), которые были сопоставимыми (в пределах 10%) или более низкими, чем значение EC₅₀ для 131AVH6VL6-hIgG1 (табл. 5), при том, что значение EC₅₀ для 1F5-hIgG1 было примерно в 5 раз выше в сравнении со значением для 131AVH6VL6-hIgG1 (табл. 3).

Пример 6. Определение аффинности связывания анти-CD27 антител с рекомбинантным человеческим белком CD27

Кинетику связывания антител против человеческого CD27 131AVH6VL6-hIgG1 и 131AVH6VL6-hIgG2 измеряли методом поверхностного плазмонного резонанса с использованием системы Biacore T200 (Biacore, GE Healthcare, Piscataway, NJ). Примерно 400 ЕО человеческого слитого белка CD27-Fc, примерно 2000 ЕО человеческого слитого белка CD27 A59T-Fc или примерно 300 ЕО слитого белка CD27-Fc макаки резуса иммобилизовали методом связывания через аминокислоты на сенсорном чипе CM5 серии S, каталожный номер BR-1005-30. HBS-EP⁺ буфер (BR-1006-69) использовали в качестве подвижного буфера при скорости потока 50 мкл/мин. Антитела 131AVH6VL6-hIgG1 и 131AVH6VL6-hIgG2 в разных концентрациях, в диапазоне от 4,1 до 400 нМ, инжестировали над поверхностями с антителами. Инъекции антител продолжали 180 с и после инъекции диссоциацию контролировали в течение 900 с. После каждого цикла инъекции поверхность с антигеном регенерировали путем 30-секундной инъекции 3 М MgCl₂.

Сенсограммы "дважды корректировали относительно контроля", вычитая ответ от пустой поверхности и ответ от поверхности при инъекции буфера, и использовали для анализа константы скорости ассоциации (k_a) и диссоциации (k_d), а также равновесной константы диссоциации K_D. Набор полученных данных аппроксимировали к модели связывания 1:1 Ленгмюра с использованием программы Biacore T200 BIAevaluation (версия 2.0). В табл. 6 приведены показатели аффинности связывания антител против человеческого CD27 с человеческим слитым белком CD27-FC, человеческим слитым белком CD27 A59T-Fc и слитым белком CD27-FC макаки резуса.

Таблица 6. Измерение аффинности связывания антител против человеческого CD27 с антигеном CD27 в системе BiAcore

Антитело	Антиген	BiAcore, k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	BiAcore, k_d (s^{-1})	BiAcore, K_D (нМ)
131AVH6VL6-hIgG1	huCD27	2,2E+05	1,1E-03	5,1
131AVH6VL6-hIgG2	huCD27	2,4E+05	1,5E-03	6,4
131AVH6VL6-hIgG1	huCD27 A59T	1,5E+05	1,1E-03	7,3
131AVH6VL6-hIgG2	huCD27 A59T	1,4E+05	1,2E-03	8,2
131AVH6VL6-hIgG1	rhCD27	2,3E+05	1,0E-03	4,3
131AVH6VL6-hIgG2	rhCD27	2,6E+05	1,4E-03	5,5

Эксперименты методом поверхностного плазмонного резонанса (ППР) проводили с использованием системы BiAcore 4000 (BiAcore, GE Healthcare, Piscataway, NJ) для определения кинетики связывания гуманизированных вариантов анти-CD27.131A hIgG1 и hIgG4 с содержащими His9G-метку рекомбинантными белками CD27 человека и яванского макака (последовательность "His9G" приведена в SEQ ID NO: 69) (проведенная в собственной лаборатории временная трансфекция плазмиды клеток HEK293). Поверхность сенсорного чипа CM5 серии S (GE/Biacore, каталожный № BR-1005-30) подготавливали путем связывания через аминокислотные группы мышиного антитела против IgG (Fc) человека (набор для захвата человеческих антител, GE/Biacore, каталожный № BR-1008-39) в соответствии с протоколом производителя, получая примерно 9000 ЕО иммобилизованного антитела. Анализы проводили при 25°C в фильтрованном и дегазированном подвижном буфере HBS-EP⁺, pH 7,4 (GE/Biacore, каталожный № 1006-69). Анти-CD27 131A химеры и варианты захватывали при концентрации 6,6 нМ (1 мкг/мл) в течение 120 с при скорости потока 10 мкл/мин. Поверхности в проточной ячейке, модифицированные антителом против Fc человека, но без внесенных антител против CD27, использовали в качестве контроля. 2-кратно разведенные в серии из пяти шагов (от 3,13 нМ до 50 нМ) His9G-меченые белки CD27 человека и яванского макака (последовательность "His9G" приведена в SEQ ID NO: 69) инжестировали над поверхностью с антителом в течение 180 с (фаза ассоциации) со скоростью 30 мкл/мин, с последующим пропуском буфера в течение 600 с (фаза диссоциации). Поверхность чипа регенерировали 30-секундной инъекцией 3 М MgCl₂ после каждого цикла инъекции.

Данные "дважды корректировали относительно контроля", вычитая ответ от пустой поверхности и ответ от поверхности при инъекции буфера, и использовали для анализа константы скорости ассоциации (k_a) и диссоциации (k_d), а также равновесной константы диссоциации K_D . Набор полученных данных аппроксимировали к модели связывания 1:1 Ленгмюра с использованием программы BiAcore 4000 BIAevaluation, версия 1.0 (GE/Biacore). В табл. 7 приведены показатели аффинности связывания гуманизированных вариантов анти-CD27.131A hIgG1 и hIgG4 с белками CD27/His человека и яванского макака.

Таблица 7. Показатели аффинности взаимодействия гуманизированных вариантов анти-CD27.131A hlgG1 и hlgG4 с His9G-меченым CD27 человека и яванского макака (последовательность "His9G" приведена в SEQ ID NO: 69)

Гуманизированные варианты анти-CD27	K _D (M)	
	CD27 человека/His	CD27/His макака
131A химера huIgG1	2,92E-08	4,04E-08
hCD27. 131A VH6VL6 huIgG1	6,52E-08	5,15E-08
hCD27. 131A VH6VL7 huIgG1	7,17E-08	4,19E-08
hCD27. 131A VH6VL8 huIgG1	6,82E-08	5,65E-08
hCD27. 131A VH7VL6 huIgG1	4,13E-08	3,48E-08
hCD27. 131A VH7VL7 huIgG1	3,89E-08	3,17E-08
hCD27. 131A VH7VL8 huIgG1	4,49E-08	3,65E-08
hCD27. 131A VH8VL6 huIgG1	6,44E-08	4,66E-08
hCD27. 131A VH8VL7 huIgG1	6,33E-08	4,41E-08
hCD27. 131A VH8VL8 huIgG1	6,10E-08	3,23E-08
hCD27. 131A VH9VL9 huIgG1	6,22E-08	1,05E-07
131A химерное huIgG4	4,34E-08	3,12E-08
hCD27. 131A VH6VL6 huIgG4	1,68E-07	7,30E-08
hCD27. 131A VH6VL7 huIgG4	1,08E-07	8,20E-08
hCD27. 131A VH6VL8 huIgG4	9,91E-08	5,52E-08
hCD27. 131A VH7VL6 huIgG4	6,57E-08	5,82E-08
hCD27. 131A VH7VL7 huIgG4	8,24E-08	3,67E-08
hCD27. 131A VH7VL8 huIgG4	5,85E-08	4,01E-08
hCD27. 131A VH8VL6 huIgG4	1,32E-07	5,97E-08
hCD27. 131A VH8VL7 huIgG4	8,93E-08	7,68E-08
hCD27. 131A VH8VL8 huIgG4	1,10E-07	9,67E-08
hCD27. 131A VH9VL9 huIgG4	1,04E-07	7,29E-08

Пример 7. Противоопухолевая активность 131AVH6VL6-hlgG1 в сравнении с 1F5-hlgG1 в мышинной модели опухоли

Мыши: мышей В 6. Cg-Cd27^{tm1(CD27)^{Jbo}}/Tac (мышь huCD27KI) получали путем замены гена внеклеточного домена мышиногo CD27 геном внеклеточного домена человеческого CD27, с последующим обратным скрещиванием с мышами фонового генотипа C56BL/6 до того времени, когда ОНП анализ 1449 показал наличие 97,95%-98,99% реципиентного генома C57BL/6. Самок мышей huCD27KI в возрасте примерно восемь-двенадцать недель со средней массой тела 20,3 г (диапазон 17,5-23,5 г) получали из принадлежащей компании Merck разводимой колонии мышей, поддерживаемой в Taconic Laboratory (Germantown, NY). Обычный корм и воду предоставляли животным без ограничения.

Реагенты - антитела:

Моноклональные антитела получали из внутренних источников в виде замороженных (-80°C) маточных растворов. Антитела 131AVH6VL6-hlgG1 и 1F5-hlgG1 были продуцированы в рекомбинантных линиях клеток. Мышиное контрольное по изотипу IgG2a антитело (контроль по изотипу) было получено из культуры клеток гибридомы и было специфическим для вируса инфекционного бурсита VP2-4-3_GV.

Препараты реагентов - антител:

Буферы формулирования были специфическими для каждого антитела с целью стабилизации белков и предотвращения осаждения. Препараты были следующими: контроль по изотипу: 20 mM ацетат натрия, 9% сахарозы, pH 5,5; 131AVH6VL6-hlgG1: 20 mM ацетат натрия, 9% сахарозы, pH 5,5; 1F5-hlgG1: 10 mM Na-фосфат+75 mM NaCl+3% сахарозы, pH 7,4.

Получение и имплантация линии опухолевых клеток:

MC38 представляет собой линию клеток, полученную из аденокарциномы толстой кишки мыши C57BL6/J. Клетки MC38 из замороженного стока поддерживали in vitro в виде монослойной культуры в среде DMEM (Cellgro, каталожный № 10-013CV), содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки (Nuclope, каталожный № SH30088.03), при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в воздухе. 1×10⁶ клеток MC38 в логарифмической фазе роста из субконфлюэнтного слоя вводили подкожной (п/к) инъекцией в объеме 100 мкл базовой среды DMEM в дорсальную часть правого бока каждой мыши. Мышей предварительно выбривали с помощью машинки для стрижки в области, используемой для имплантации.

Измерения опухолей и массы тела:

Опухоли измеряли за день до введения первой дозы и дважды в неделю после этого. Длину и ширину опухоли измеряли с использованием электронного штангенциркуля и объем опухоли определяли по формуле:

$$\text{объем (мм}^3\text{)}=0,5\times\text{длина}\times\text{ширину}^2,$$

где длина представляет собой большее из двух измерений. Мышей взвешивали периодически для контроля общего состояния здоровья. Перед проведением лечения мышей взвешивали и измеряли опу-

холи отдельных мышей. Для предотвращения систематической ошибки оценки любых животных с сильным отклонением в массе тела или объеме опухоли исключали, а остальных мышей распределяли в группы лечения с эквивалентными средними размерами опухолей. Когда средний объем опухолей у мышей, несущих опухоль MC38, достигал $\sim 85 \text{ мм}^3$ (диапазон $70\text{-}100 \text{ мм}^3$), примерно через 5 дней после имплантации, начинали введение доз. Животным вводили антитела, как описано ниже.

Приготовление раствора для дозирования, введение и анализ:

Замороженные маточные растворы антител, которые предстояло тестировать в животной модели, размораживали и переносили на влажный лед. Во избежание повторного цикла замораживания-размораживания каждый флакон маточного раствора размораживали один раз и хранили при 4°C . После размораживания антитела использовали в течение месяца. Перед каждым введением дозы маточный раствор каждого антитела разбавляли до номинальной концентрации соответствующим разбавителем и немедленно вводили животным. Аликвоты растворов для дозирования быстро замораживали в сухом льду и хранили при -80°C до проведения анализа. Растворы для дозирования оценивали с использованием платформы Meso Scale Discovery (MSD®, Rockville, MD), основанной на технологии множественных матриц, с сочетанием электрохемилюминесцентной детекции и структурированных матриц.

Введение доз и результаты:

Несущим опухоль MC38 нокин-мышам по гену huCD27 вводили 131AVH6VL6-hIgG1, 1F5-hIgG1 или контроль по изотипу в дозе 5 мг/кг , в/б, каждые 3-4 дня, всего 7 доз. После введения доз продолжали контролировать животных и измерять объем опухоли два раза в неделю. Результаты, представленные на фиг. 4, показали, что противоопухолевый ответ в случае введения 131AVH6VL6-hIgG1 был выше, чем противоопухолевый ответ в случае введения 1F5-hIgG1.

Пример 8. Противоопухолевая активность 131AVH6VL6-hIgG1 в сочетании с анти-PD-1 антителом в мышинной модели опухоли

Мыши:

Самок мышей B6.Cg-Cd27^{tm1(CD27)^{flbo}}/Tac (huCD27KI) в возрасте примерно десять-тринадцать недель со средней массой тела $21,21 \text{ г}$ (диапазон $18,06\text{-}23,21 \text{ грамм}$) получали из разводимой колонии мышей, поддерживаемой в Taconic Laboratory (Germantown, NY). Обычный корм и воду предоставляли животным без ограничения.

Реагенты - антитела: Моноклональные антитела получали из внутренних источников в виде замороженных (-80°C) маточных растворов. Антитела 131AVH6VL6-hIgG1 и мышинное IgG1 антитело против мышинного PD-1 (muDX400) были продуцированы в рекомбинантных линиях клеток. Контролем по изотипу служило мышинное IgG2a антитело, специфическое для вируса инфекционного бурсита, VP2-4-3_GV, которое было продуцировано в культуре клеток гибридомы.

Препараты реагентов - антител:

Все антитела были сформулированы в 20 мМ ацетате натрия, 9% сахарозы, pH 5,5, для стабилизации белков и предотвращения осаждения.

Получение и имплантация линии опухолевых клеток: MB49 представляет собой линию опухолевых клеток, полученную из карциномы мочевого пузыря мыши C57BL6/J. Клетки MB49 из замороженного стока поддерживали *in vitro* в виде монослойной культуры в среде DMEM (Cellgro, каталожный № 10-013CV), содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки (Hyclone, каталожный № SH30088.03), при 37°C в атмосфере $5\% \text{ CO}_2$ в воздухе. 5×10^5 клеток MB49 в логарифмической фазе роста из субконфлюэнтного слоя вводили подкожной (п/к) инъекцией в объеме 100 мкл базовой среды DMEM в дорсальную часть правого бока каждой мыши. Мышей предварительно выбривали с помощью машинки для стрижки в области, используемой для имплантации.

Измерения опухолей и массы тела:

Опухоли измеряли за день до введения первой дозы и дважды в неделю после этого. Длину и ширину опухоли измеряли с использованием электронного штангенциркуля и объем опухоли определяли по формуле:

$$\text{объем (мм}^3\text{)} = 0,5 \times \text{длина} \times \text{ширину}^2,$$

где длина представляет собой большее из двух измерений. Мышей взвешивали периодически для контроля общего состояния здоровья. Перед проведением лечения мышей взвешивали и измеряли опухоли отдельных мышей. Для предотвращения систематической ошибки оценки любых животных с сильным отклонением в массе тела или объеме опухоли исключали, а остальных мышей распределяли в группы лечения с эквивалентными средними размерами опухолей. Когда средний объем опухолей у мышей, несущих опухоль MB49, достигал $\sim 91,56 \text{ мм}^3$ (диапазон $80,94\text{-}102,89 \text{ мм}^3$), примерно через 7 дней после имплантации, начинали введение доз. Животным вводили антитела, как описано ниже.

Приготовление раствора для дозирования, введение и анализ: Замороженные маточные растворы антител, которые предстояло тестировать в животной модели, размораживали и переносили на влажный лед. Во избежание повторного цикла замораживания-размораживания каждый флакон маточного раствора размораживали один раз, и аликвоты отмеряли в объемах, достаточных для однократного применения. Для этой цели использовали полипропиленовые низкоадгезионные пробирки. Аликвоты быстро замора-

живали в сухом льду и хранили при -80°C . Перед каждым введением доз одну аликвоту размораживали, разбавляли до номинальной концентрации соответствующим разбавителем и немедленно вводили животным. Аликвоты растворов для дозирования быстро замораживали в сухом льду и хранили при -80°C до проведения анализа. Растворы для дозирования оценивали с использованием платформы Meso Scale Discovery (MSD®, Rockville, MD), основанной на технологии множественных матриц; с сочетанием электрохемилюминесцентной детекции и структурированных матриц.

Введение доз и результаты:

Несущим опухоль MB49 нокин-мышам по гену huCD27 вводили 131AVH6VL6-hIgG1, muDX400, 131AVH6VL6-hIgG1+muDX400 или контроль по изотипу в дозе 5 мг/кг, в/б. 131AVH6VL6-hIgG1 вводили каждые 3-4 дня, всего 6 доз. muDX400 вводили еженедельно, всего 4 дозы. После введения доз продолжали контролировать животных и измерять объем опухоли два раза в неделю. Результаты, представленные на фиг. 5, показали, что противоопухолевый ответ в случае введения только 131AVH6VL6-hIgG1 или muDX400 был минимальным, однако комбинированная терапия 131AVH6VL6-hIgG1+muDX400 приводила к значительному увеличению противоопухолевой эффективности.

Пример 9. Анализ активации NF-κB

Клетки: Клетки HEK293FT эмбриональной почки человека, содержащие NF-κB-люциферазный репортерный конструктор (pNiFty2-Luc, Invivogen), ранее были созданы методами стабильной трансфекции с селекцией при помощи лекарственного средства зеоцина (293FT-NF-κB-люциферазные клетки).

Культивирование клеток: 293FT-NF-κB-люциферазные клетки выращивали в среде DMEM+2 mM глутамин, (Cellgro), содержащей 10% инактивированной нагреванием эмбриональной бычьей сыворотки (Hyclone), 1× смесь пенициллин/стрептомицин/глутамин (Cellgro) и 200 мкг/мл зеоцина (Life Technologies).

Антитела: hCD27.131A IgG1 и IgG4 антитела получали путем временной экспрессии либо в клетках CHO-EXPI, либо в клетках 293-EXPI. 1F5 IgG1 получали путем временной экспрессии в клетках 293-EXPI. hCD27.15-4B IgG4 получали путем стабильной экспрессии в клетках CHO. Все антитела очищали стандартным методом с использованием белка A.

Трансфекции: Полноразмерные молекулы кДНК, кодирующие белок человеческого CD27 ДТ (индекс последовательности: NP_001233), вариант человеческого CD27 p.Ala59Thr ("A59T", частота встречаемости аллеля: 0,2, индекс последовательности: rs25680) или CD27 резуса/яванского макака (индекс последовательности: XP_001104337.1/XP_005569963.1), клонировали в экспрессионный вектор pCI-neo. Плазмиды CD27 временно трансфицировали в 293FT-NF-κB-люциферазные клетки с использованием липофектамина 2000 (Life Technologies). Использовали метод проточной цитометрии для подтверждения поверхностной экспрессии всех конструкторов CD27.

Стимуляция антителами: Через примерно 16-20 ч после временной трансфекции конструкторами CD27 клетки собирали при помощи буфера для диссоциации клеток (Millipore) или TrypLE Express (Life), подсчитывали, высевали в среде Opti-MEM (Life Technologies) при плотности 5000-10000 клеток в лунку в 96-лучночные планшеты с прозрачным дном для определения люминесценции (Corning) и оставляли для адаптации/прикрепления на 30-180 мин при 37°C перед проведением стимуляции растворимыми анти-CD27 антителами. Затем к клеткам добавляли растворимые анти-hCD27 антитела hCD27.131A IgG1 или hCD27.131A IgG4 (максимальная доза 10 мкг/мл), 1F5 IgG1 (максимальная доза 10 мкг/мл) и hCD27.15-4B IgG4 (максимальная доза 160 мкг/мл) в тройном повторе в сериях из 4-кратных или 10-кратных разведений, как указано, клетки инкубировали в течение 16-20 ч при 37°C .

Анализ на активность NF-κB: После инкубации с антителами в течение 16-20 ч при 37°C клетки оставляли при комнатной температуре на 5 мин перед добавлением Bright-Glo (Promega). Затем планшеты защищали от света и инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре перед проведением анализа на люминометре/люминесцентном планшетном ридере (Molecular Device-LJL BioSystem или Envision system). Значения кратности изменения показателей при добавлении антитела рассчитывали относительно условий без добавления антитела. Значения кратности изменения показателей использовали для построения нелинейных кривых зависимости доза-ответ с использованием программы GraphPad Prism [модель: log(агонист) против ответа - вариабельный наклон (четыре параметра) без ограничений].

При сравнении активности антител в растворе для разных изоформ CD27 антитело hCD27.131A VH6VL6 huIgG1 демонстрировало наивысший потенциал для индукции активности NF-κB в случае всех изоформ (фиг. 6). hCD27.131A VH6VL6 huIgG1 демонстрировало сопоставимую эффективность для человеческого CD27 ДТ и A59T (средние значения EC_{50} 2,22 и 4,72 нМ, соответственно), и примерно в 7 раз более сильную активность для CD27 резуса (среднее значение 0,29 нМ) (табл. 8). Напротив, 1F5 huIgG1 не всегда было активно в растворимой форме и, таким образом, значения EC_{50} невозможно было рассчитать для 1F5 huIgG1 (фиг. 6).

Антитело hCD27.15-4B IgG4 (гуманизированный вариант hCD27.15, описанного в WO 2012/004367, с идентичными областями CDR, SEQ ID NO: 41 и 42) устойчиво демонстрировало активность против клеток, экспрессирующих hCD27 ДТ, но не клеток, экспрессирующих CD27 A59T или экспрессирующих CD27 резуса. Это свидетельствовало о том, что hCD27.15-4B не будет активным в случае A59T аллеля

CD27, повсеместно присутствующего с частотой встречаемости 20%. Та же тенденция была заметна для родительского клона hCD27.15 (данные не представлены). Кроме того, hCD27.15-4B IgG4 мАт является менее эффективным для индукции активности NF-κB в сравнении с hCD27.131A VH6VL6-huIgG1. В этих экспериментах hCD27.15-4B IgG4 не приводило к появлению плато в сигнализации NF-κB даже при дозах 160 мкг/мл и, таким образом, невозможно было рассчитать значение EC_{50} . В табл. 9 приведены значения кратности изменения активации NF-κB в случае одной концентрации 2,5 мкг/мл для иллюстрации различий в активности при низких дозах. Например, при концентрации 2,5 мкг/мл в клетках, экспрессирующих CD27 ДТ, hCD27.131A VH6VL6 huIgG1 демонстрировало более высокую эффективность в сравнении с hCD27.15-4B IgG4 (средняя кратность изменения: $2,52 \pm 0,45$ против $1,82 \pm 0,38$, парный критерий Стьюдента, р-значение: 0,01) или в сравнении с 1F5 huIgG1 (кратность изменения: $1,34 \pm 0,29$, р-значение: 0,001). В целом, эти данные показывают, что hCD27.131A VH6VL6 huIgG1 вызывает четкую NF-κB-люциферазную активность в случае CD27 ДТ и второстепенного аллельного варианта CD27 A59T, а также CD27 резуса, и показывают, что hCD27.131A VH6VL6 huIgG1 имеет более высокую активность в сравнении с 1F5 huIgG1 и более высокую активность в сравнении с hCD27.15-4B IgG4.

Несколько гуманизированных вариантов hCD27.131A были протестированы на CD27-индуцируемую NF-κB-люциферазную активность (фиг. 7). Все гуманизированные варианты продемонстрировали более высокую активность, чем 1F5 IgG1. Прямое сравнение химерных мышиных-человеческих антител hCD27.131A показало аналогичную активацию NF-κB-люциферазной активности в случае химерных каркасов huIgG1 или huIgG4 (фиг. 7A). В целом, все гуманизированные варианты hCD27.131A huIgG1 действовали сходным образом, приводя к отчетливо более высокой NF-κB-люциферазной активности в сравнении с 1F5 huIgG1 (10 мкг/мл, средняя кратность изменения: 5,32 против 2,23, фиг. 7A). Аналогично, все гуманизированные варианты hCD27.131A IgG4 демонстрировали более высокую активность относительно 1F5 huIgG1 (10 мкг/мл, средняя кратность изменения: 3,06 против 1,73), с более широким диапазоном активности, наблюдаемым среди отдельных 131A IgG4 антител (фиг. 7B).

Таблица 8. Биологическая активность hCD27.131A VH6VL6 huIgG1, 1F5 huIgG1, hCD27.15-4B IgG4 в анализе с NF-κB-люциферазным репортером: значения EC_{50} и E_{max} получены на основании соответствующих кривых доза-ответ

Антитело	Мишень	$EC_{50} \pm SD$ (нМ)	$E_{max} \pm SD$ (кратность изменения)	N=число поддающихся определению соответствий кривой
hCD27.131A VH6VL6 huIgG1	CD27 человека	$2,22 \pm 2,17$	$2,955 \pm 0,362$	6
	CD27 человека A59T	$4,72 \pm 1,87$	$3,220 \pm 0,445$	5
	CD27 резуса	$0,29 \pm 0,16$	$2,111 \pm 0,193$	5
1F5 huIgG1	CD27 человека	н/о (низкая активность)	$1,482 \pm 0,266$	5
	CD27 человека A59T	н/о (низкая активность)	$1,299 \pm 0,220$	5
	CD27 резуса	н/о (низкая активность)	$1,333 \pm 0,218$	3
hCD27.15-4B IgG4	CD27 человека	н/о (нет плато)	н/о (нет плато)	0
	CD27 человека A59T	н/о (низкая активность)	н/о (низкая активность)	0
	CD27 резуса	н/о (низкая активность)	н/о (низкая активность)	0

Таблица 9. Биологическая активность hCD27.131A VH6VL6 huIgG1, 1F5 huIgG1, hCD27.15-4B IgG4 в анализе с NF-κB-люциферазным репортером: значения кратности изменения при концентрации 2,5 мкг/мл.

Антитело	Мишень	Значения кратности изменения при концентрации 2,5 мкг/мл ± SD	n
hCD27.131A VH6VL6 huIgG1	CD27 человека	2,52±0,45	6
	CD27 человека A59T	2,61±0,58	5
	CD27 резуса	2,11±0,35	5
1F5 huIgG1	CD27 человека	1,34±0,29	6
	CD27 человека A59T	1,23±0,22	5
	CD27 резуса	1,22±0,13	5
hCD27.15-4B IgG4	CD27 человека	1,82±0,38	3
	CD27 человека A59T	0,97±0,02	2
	CD27 резуса	0,99±0,06	2

Пример 10. Биологическая активность в анализах костимуляции первичных Т-клеток человека и резуса

Человеческие обогащенные CD8⁺ Т-клетки получали из лейкоцитных пленок с использованием коктейля RosetteSep для обогащения по человеческим CD8⁺ Т-клеткам (StemCell Technologies, Vancouver, Canada) в соответствии с инструкциями производителя. Вкратце, лейкоцитную пленку инкубировали с коктейлем антител, разбавленным PBS+2% ЭБС, затем центрифугировали в среде с градиентом плавучей плотности Ficoll-Paque Plus (GE Healthcare, United Kingdom) для осаждения нежелательных клеток, наряду с ККК. Обогащенные CD8⁺ Т-клетки затем извлекали из границы раздела между плазмой и средой, тщательно промывали и лизировали лизирующим буфером ACK (Thermo Fisher, MA, USA). Необученные CD8⁺ Т-клетки выделяли путем дальнейшей обработки образца с использованием набора для обогащения по человеческим необученным CD8⁺ Т-клеткам (BD Biosciences, CA, USA). Клетки либо использовали свежими, либо замораживали для использования в будущих экспериментах.

Для анализа активации необученные CD8⁺ клетки ресуспендировали до плотности $7,5 \times 10^5$ клеток/мл в среде DMEM-F12 (Gibco, CA, USA), содержащей 5% инактивированной нагреванием человеческой сыворотки (Sigma, MO, USA), 50 мкМ 2-меркаптоэтанол (Sigma, MO, USA), 100 Ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (Lonza, Switzerland). $1,5 \times 10^5$ клеток культивировали в присутствии субоптимальной дозы αCD3 (0,025-0,05 мкг/мл клон OKT3, Biolegend, CA, USA) и αCD28 (1 мкг/мл клон 15E8, Cell Sciences, MA, USA) с растворимыми 131AVH6VL6-hIgG1, 1F5-hIgG1, контролем по изотипу или только анти-CD3/анти-CD28 в плоскодонном 96-луночном планшете в течение 3 дней в инкубаторе при температуре 37°C, 5% CO₂. После стимуляции клетки промывали PBS, а затем окрашивали красителем Fixable Viability Dye (eBioscience, CA, USA) в течение 30 мин при 4°C. Избыток красителя удаляли промыванием, и клетки блокировали TruStain FcX (Biolegend, CA, USA). Затем клетки инкубировали с антителами для определения фенотипа (конъюгированные с FITC антитела мыши против CD69 человека (клон FN50, BD Biosciences, CA, USA), PE/CF594 антитела мыши против CD4 человека (клон L200, BD Biosciences, CA, USA), PE/Cy7 антитела мыши против CD25 человека (клон M-A251, BD Biosciences, CA, USA), конъюгированные с Pacific Blue антитела мыши против CD3 человека (клон SP34-2, BD Biosciences, CA, USA) и APC/Cy7 антитела мыши против CD8α человека (клон RPA-T8, Biolegend, CA, USA)) в течение 30 мин при 4°C, затем промывали и фиксировали 1% раствором параформальдегида. Активацию Т-клеток измеряли методом проточной цитометрии на BD LSRFortessa™ (BD Biosciences, CA, USA), определяя поверхностные маркеры CD25 и CD69. Активацию CD8⁺ Т-клеток определяли на основании % доли CD8⁺ Т-клеток, имеющих фенотип CD25⁺CD69⁺.

Антитело 131AVH6VL6-hIgG1 проявляло активность в растворимой форме в анализе с первичными CD8⁺ Т-клетками (в среднем, 2,3-кратное увеличение относительно контроля по изотипу), в то время как 1F5-hIgG1 было неактивным (фиг. 14).

Таблица 10

мАт	Кратность изменения % доли активированных CD8 Т-клеток относительно контроля по изотипу									
	донор 87	донор 84	донор 91	донор 11	донор 49	донор 56	донор 816	донор 641	Сред нее	SD
131AVH 6VL6- hIgG1	1,55	2,98	1,63	1,96	1,64	0,98	2,43	3,87	2,13	0,93
1F5- hIgG1	1,30	0,96	0,99	1,18	1,05	0,62	0,74	1,13	1,00	0,23

Пример 11. Биологическая активность в культуре первичной опухоли человека

Образцы человеческих опухолей от пациентов с немелкоклеточной карциномой легких (NSCLC), почечно-клеточным раком (RCC) и карциномой головы и шеи (H&N) получали от коммерческих поставщиков в соответствии с государственными и федеральными правилами.

Расщепление человеческих опухолей для получения смешанной культуры ОИЛ из опухоли

Свежие ткани опухолей собирали в местах проведения хирургических операций и перевозили в среде AQIX (AQIX, UK) в течение ночи при 4°C в Merck Research Laboratories, Palo Alto, CA. Одиночные клетки получали из опухолей путем тщательного измельчения опухолей скальпелем, с последующей 30-минутной инкубацией при 37°C в расщепляющей среде, содержащей 10 мл модифицированной по способу Дульбекко среды Игла (DMEM) (Cellgro, каталожный № 10-013-CV), содержащей 100 мг/мл коллагеназы I типа (Invitrogen, каталожный № 1710 0-017) и 10000 Ед/мл ДНКазы I (Worthington Biochemical, каталожный № LS002060). Расщепленные образцы несколько раз перемешивали пипеткой в направлении вверх-вниз, фильтровали через 70-мкм фильтр и промывали полной средой DMEM. Если жизнеспособность клеток составляла менее 30%, проводили разделение в градиенте плотности фикола для обогащения по живым клеткам. Смешанные клетки, полученные после расщепления опухоли, наносили на среду Ficoll Paque Plus (GE Healthcare, каталожный № 17-1440-03) и проводили центрифугирование в градиенте плотности при 1000×g в течение 20 мин. Обогащенные живые клетки собирали с границы раздела среды и фикола и промывали 2 раза фосфатно-солевым буфером Дульбекко (DPBS).

Обнаружение IFN γ в культуральных супернатантах ОИЛ из опухолей для определения активации опухоль-инфильтрирующих Т-клеток

Всего $0,1 \times 10^6$ клеток из расщепленных опухолей/лунку культивировали в 96-луночных круглодонных планшетах и стимулировали их растворимым анти-CD3 в концентрации 10 нг/мл (BioLegend, клон ОКТ3, каталожный № 371304) в присутствии 131AVH6VL6-hIgG1 (временная трансфекция плазмидой клеток CHO-EXPI - суспензионная культура), анти-PD1 (пембролизумаб) или hCD27.15-4BIgG4, IF5-hIgG1, либо контроля по изотипу (анти-PCSK9, IgG1 и IgG4) в указанных концентрациях. Супернатанты собирали в день 6, и уровень IFN γ измеряли с использованием набора для определения IFN γ человека в культурах тканей (MSD, каталожный № K151AEB).

Поскольку CD27 экспрессируется на необученных Т-клетках, а также на Т-клетках памяти, авторы изобретения предположили, что 131AVH6VL6-hIgG1 может оказывать костимулирующие эффекты на инфильтрирующие опухоль Т-клетки памяти. Для оценки способности 131AVH6VL6-hIgG1 активировать Т-клетки в иммуносупрессирующем окружении человеческой опухоли авторы изобретения использовали для экспериментов смешанную популяцию клеток из расщепленной человеческой опухоли. 131AVH6VL6-hIgG1 в концентрации 0,1, 1, 10 и 20 мкг/мл добавляли к культуре одиночных клеток, полученных при расщеплении ткани опухоли, на 6 дней в присутствии 10 нг/мл анти-CD3. Уровень IFN γ измеряли в 6-дневных супернатантах. Результаты, полученные для 20 опухолей, приведены на фиг. 8. Антитело 131AVH6VL6-hIgG1 в концентрации 10 и 20 мкг/мл вызывало усиление анти-CD3-индуцированного продуцирования IFN γ ОИЛ из человеческой опухоли зависимым от дозы образом со статистически значимым изменением ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). Антитело 131AVH6VL6-hIgG1 также изучали путем сравнения его с двумя другими анти-CD27 мАт, h27.15-4BIgG4 и IF5-IgG1, в анализе продуцирования IFN γ ОИЛ из 13 опухолей (фиг. 9). 131AVH6VL6-hIgG1 было единственным мАт, вызывающим статистически значимое увеличение анти-CD3-индуцированного продуцирования IFN γ ($p < 0,05$).

Пример 12. Сканирование аланином для идентификации эпитопа анти-CD27 антител

Способность некоторых анти-hCD27 антител к связыванию с рядом аланиновых мутантов hCD27 определяли с использованием клеток CHO-K1, временно трансфицированных пустым вектором pCI-neo, pCI-neo.hCD27 и несколькими конструктами мутантов pCI-neo.CD27Ala. Трансфекцию выполняли в 6-луночных планшетах, используя по 4 мкг плазмидной ДНК и 10 мкл реагента липофектамина 2000 (Invitrogen, 11668-019) на лунку, оба компонента были разведены в OPTI-MEM (Gibco, каталожный № 31985), в соответствии с инструкциями производителя.

После инкубации трансфицированных клеток в течение одного дня в условиях 37°C и 5% CO₂ в ин-

кубаторе с увлажненной атмосферой клетки промывали один раз в DPBS, открепляли при помощи 400 мкл не содержащего фермент раствора для диссоциации клеток (Gibco, 13151-014) и собирали в 800 мкл ледяного MACS буфера (Miltenyi Biotec, 130-091-221). Открепленные клетки переносили в 96-луночные круглодонные планшеты в количестве примерно $1,2 \times 10^5$ клеток/лунку. После осаждения клеток центрифугированием, отбрасывания супернатантов и ресуспендирования клеток в остаточном объеме добавляли первичные антитела и инкубировали в течение 30 мин при 4°C. Клетки промывали три раза DPBS с 1% БСА, с последующим центрифугированием, отбрасыванием супернатантов и ресуспендированием в остаточном объеме. Связывание первичных антител обнаруживали путем окрашивания в течение 30 мин при 4°C конъюгированным с FITC антителом козы против IgG мыши (BD Bioscience, 349031, 2 мкл/лунку) или конъюгированным с FITC антителом козы против IgG человека (специфическим для γ -цепи) (SouthernBiotech, 2040-02, 2 мкл/лунку). После одного промывания связывание антитела обнаруживали на планшетном ридере HTS (FACS Canto II), и данные анализировали с использованием программы FlowJo. Детрит, мертвые клетки и дубли исключали из анализа. Связывание выражали в виде геометрического среднего сигнала FITC относительно показателя связывания антитела с hCD27, который был принят за 100%.

Как показано на фиг. 10, мутация аминокислот P8, H36, R37 и K38 приводила к потере связывания мышиного hCD27.131A с hCD27, что показано темной штриховкой. Антитело hCD27.131A имеет иной профиль связывания, чем hCD27.15, 1A4 и 1F5IgG1.

Пример 13. Картирование эпитопов CD27 и 131AVH6VL6-hIgG1 методом рентгеновской кристаллографии

Образование комплекса и очистка

Комплекс CD27/131AVH6VL6Fab получали путем инкубации в молярном соотношении 2:1 06AOV (CD27) и 01APN (Fab), соответственно, в течение 48 ч при 4°C. Затем реакционную смесь наносили на колонку Superdex 200 HiLoad 16/600 (120 мл), и полученные фракции объединяли на основании ЭХ-СЭЖХ анализа. Затем пул комплекса диализовали против 25 mM Tris, 100 mM NaCl, pH 8,0. Диализованный материал центрифугировали и фильтровали через 22-мкм шприцевой фильтр.

Метод кристаллизации CD27⁺Fab

Образцы для кристаллизации готовили, добавляя 6,25 мкл 40 mM маточного раствора хлорида кадмия к 25-мкл аликвоте комплекса CD27-Fab в буфере, состоящем из 25 mM Tris, pH 8,0, и 100 mM хлорида натрия. Конечная концентрация белка в образце составляла 12,6 мг/мл, и концентрация хлорида кадмия составляла 8,0 mM. Образцы выдерживали при комнатной температуре примерно в течение 1 ч до эксперимента.

Первичный скрининг проводили с использованием микрофлюидной системы со свободной межфазной диффузией Toraz, чипов 4.96 Toraz (Fluidigm) и коммерчески доступных экранов. Чипы готовили при комнатной температуре и впоследствии поддерживали при 18°C. Следующие условия были выбраны для перевода в систему диффузии пара:

Экран: Rigaku Wizard Cryo 1-2 (каталожный № 1008649) Осадитель: 0,1 M имидазол, pH 8,0, +40% (по объему) ПЭГ 400 Экран: Jena Bioscience Classic HTS1 (каталожный № CS-201L) Осадитель: 0,1 M Tris pH, 8,5, +30% (по объему) ПЭГ 3000 + 0,2 M сульфат лития.

Кристаллы для исследований методом рентгеновской дифракции получали с использованием метода диффузии пара в варианте "сидячей капли". Растворы в лунках планшета, состоящие из 100 mM Tris, pH 8,0-8,5, и ПЭГ 400 30-50% (по объему), распределяли с использованием прибора FormulatrixTM (Formulatrix). Капли, состоящие из равных объемов раствора в лунке и белка (0,22 мкл + 0,22 мкл) распределяли при комнатной температуре с использованием Oryx4 (Douglas Instruments) и впоследствии поддерживали при 18°C. Кристаллы росли в течение одного месяца.

Кристаллы также получали путем добавления затравочного стока, приготовленного в буфере, состоящем из 100 mM Tris pH, 8,5, и 40% (по объему) ПЭГ 400. Капли, состоящие из 0,30 мкл белка + 0,20 мкл раствора в лунке + 0,1 мкл затравочного стока, распределяли при комнатной температуре с использованием Oryx4 (Douglas Instruments) и впоследствии поддерживали при 18°C. Кристаллы росли в течение одного месяца.

Сбор кристаллов и получение данных

Кристалл из эксперимента по кристаллизации № 4482 drop F 1 собирали из кристаллизующейся капли с помощью Litholoop с 0,3-мм сеткой (Molecular Dimensions Ltd, Suffolk, UK) и замораживали в жидком азоте. Сбор данных производили на установке Промышленной ассоциации по кристаллографическому изучению макромолекул (IMCA), сектор 17 исследовательского центра Advanced Photon Source (APS) в Argonne National Laboratory (ANL, Lemont, IL). Данные получали при длине волны 1,0 Å с использованием детектора Pilatus 6M (Dectris AG, Baden-Dattwil, Switzerland). Данные обрабатывали при помощи автоматизированного программного обеспечения autoPROC с использованием опций XDS для индексирования и интегрирования, AIMLESS для масштабирования, POINTLESS для анализа данных и STARANISO для применения пределов анизотропной дифракции.

Параметры элементарной ячейки кристалла:

a=114,20,

b=126,10,

c=131,600,

$\alpha=90^\circ$,

$\beta=90^\circ$,

$\gamma=90^\circ$, пространственная группа C222(1).

Выяснение и уточнение структуры

Структура была решена путем молекулярной замены с помощью программы MOLREP. Учетные записи 2XTJ и 5TLS в базе данных PDB использовали в качестве поисковых зондов для Fab и антигена, соответственно. Используя параметры по умолчанию, сначала локализовали область VH+VL ($R_f/\sigma=7,91$, $TT/\sigma=10,83$), затем фрагмент CH1+CL, с использованием вариабельной области в качестве фиксированной вводной модели для трансляции ($R_f/\sigma=11,56$, $TT/\sigma=23,70$). Однако на данной стадии антиген невозможно было разместить однозначно (наилучшее "решение" $R_f=4,73$, $Tf/\sigma=3,77$). Затем модель уточняли с использованием программы autoBUSTER. Хотя значения R_{free} и R_{work} были высокими (41,4 и 38,4% соответственно), карта электронной плотности показала соответствие с большинством замен и вставок или делеций в последовательности между Fab, используемым в качестве зонда, и конечной структурой. Коррекцию производили с использованием программы COOT. Полученную структуру вновь уточняли при помощи autoBUSTER до значений R_{free} и R_{work} , составляющих 34,3 и 30,8% соответственно. Вновь применяли молекулярную замену с использованием данной модели в качестве фиксированных координат, что привело к однозначному решению для функции трансляции ($TF/\sigma=17,67$). Дополнительные шаги по воссозданию и уточнению привели к получению конечных значений R_{free} и R_{work} , составляющих 22,4 и 20,0% соответственно. Конечная модель содержит остатки CD27 6-88 и 94-100, остатки легкой цепи Fab 1-212, остатки тяжелой цепи Fab 1-131 и 137-217, 6 катионов кадмия, одну молекулу ПЭГ 400 и 288 молекул воды. Упорядоченные сайты гликозилирования обнаружены не были.

Анализ взаимодействий Fab-антиген

В следующей таблице приведены все контакты между Fab и антигеном (H-связи указаны жирным шрифтом в виде "H", солевые мосты выделены жирным курсивом ("SB"), порог отсечения 3,30 Å использовали для полярных взаимодействий):

Таблица 11

Список контактов $\leq 4,0$ Å между антителом и CD27						
Легкая цепь Fab			Антиген			Расстояние (Å)
Tyr	31	Oh	Pro	8	Ca	3,82
Tyr	31	Oh	Pro	8	C	3,81
Tyr	31	Cz	Pro	8	Cb	3,74
Tyr	31	Ce2	Pro	8	Cb	3,73
Tyr	31	Ce1	Glu	9	N	3,93
Tyr	31	Oh	Glu	9	N	2,95H
Tyr	31	Cz	Glu	9	N	3,61
Tyr	31	Oh	Glu	9	Ca	3,77
Tyr	31	Oh	Glu	9	Cb	3,47
Trp	90	Ch2	His	11	Ce1	3,83
Trp	90	Ch2	His	11	Ne2	3,72

Trp	90	Cz3	His	11	Ne2	3,81
Asp	49	Od2	Arg	37	Cz	3,83
Asp	49	Od1	Arg	37	Cz	3,61
Trp	90	Cz2	Arg	37	Nh1	3,86
Asp	49	Od2	Arg	37	Nh1	3,78
Asp	49	Cg	Arg	37	Nh1	3,68
Asp	49	Od1	Arg	37	Nh1	2,81SB
Asp	49	Od2	Arg	37	Nh2	2,98SB
Asp	49	Cg	Arg	37	Nh2	3,66
Asp	49	Od1	Arg	37	Nh2	3,53
Tyr	93	Oh	Lys	38	Cd	3,47
Tyr	93	Oh	Lys	38	Ce	3,53
Tyr	93	Cz	Lys	38	Nz	3,98
Tyr	93	Oh	Lys	38	Nz	2,93H
Phe	95	Ce2	Lys	38	Nz	3,85
Phe	95	Cz	Lys	38	Nz	3,52
Тяжелая цепь Fab			Антиген			Расстояние (Å)
Asn	31	Nd2	Lys	17	Cd	3,60
Asn	31	Nd2	Lys	17	Ce	3,86
Asn	31	Od1	Lys	17	Nz	3,29H
Asn	31	Nd2	Lys	17	Nz	3,87
Asn	31	Cg	Lys	17	Nz	3,93
Asn	31	O	Leu	18	Cd2	3,32
Asn	31	Cb	Leu	18	Cd2	3,82
Thr	30	O	Asp	34	O	3,52
Asn	54	Cb	Asp	34	O	3,89
Asn	54	Od1	Asp	34	Cb	3,84
Asn	54	Cg	Asp	34	Cb	3,93
Asn	52	Nd2	Asp	34	Cg	3,85
Asn	52	Nd2	Asp	34	Od1	3,24H
Asn	52	Nd2	Asp	34	Od2	3,82
Asn	54	Od1	Asp	34	Od2	3,57
Thr	55	Cg2	Asp	34	Od2	3,30
Asn	54	Cb	Asp	34	Od2	3,90
Asn	31	O	Gln	35	Ca	3,50
Asn	31	O	Gln	35	C	3,61
Asn	52	Nd2	Gln	35	Cg	3,43
Asn	52	Od1	Gln	35	Cg	3,40
Asn	52	Cg	Gln	35	Cg	3,45
Gly	33	N	Gln	35	Cd	3,79

Thr	53	N	Gln	35	Cd	3,57
Asn	52	Od1	Gln	35	Cd	3,28
Tyr	32	C	Gln	35	Cd	3,94
Thr	53	Og1	Gln	35	Cd	3,64
Asn	52	Cg	Gln	35	Cd	3,68
Ile	51	O	Gln	35	Oe1	3,98
Gly	33	Ca	Gln	35	Oe1	3,12
Gly	33	N	Gln	35	Oe1	3,21H
Thr	53	N	Gln	35	Oe1	2,76H
Asn	52	Od1	Gln	35	Oe1	3,49
Asn	52	Cg	Gln	35	Oe1	3,75
Asn	52	C	Gln	35	Oe1	3,43
Thr	53	Ca	Gln	35	Oe1	3,79
Thr	53	Cb	Gln	35	Oe1	3,94
Tyr	32	C	Gln	35	Oe1	3,49
Tyr	32	O	Gln	35	Oe1	3,63
Asn	52	Ca	Gln	35	Oe1	3,29
Trp	50	Cz3	Gln	35	Oe1	3,81
Thr	53	Og1	Gln	35	Oe1	3,18H
Thr	53	N	Gln	35	Ne2	3,90
Asn	52	Od1	Gln	35	Ne2	3,65
Thr	53	Og1	Gln	35	Ne2	3,25H
Tyr	32	N	Gln	35	Ne2	3,83
Asn	31	C	Gln	35	Ne2	3,76
Asn	54	N	Gln	35	Ne2	3,57
Asn	54	Cb	Gln	35	Ne2	3,72
Thr	30	O	Gln	35	Ne2	2,87H
Thr	30	C	Gln	35	Ne2	3,67
Asn	31	O	His	36	N	2,88H
Asn	31	O	His	36	Ca	3,83
Tyr	32	Cd2	His	36	Cb	3,58
Asn	31	O	His	36	Cb	3,62
Tyr	32	Ce2	His	36	Cb	3,66
Tyr	32	Ce2	His	36	Cg	3,72
Asp	101	Od1	His	36	Cd2	3,87
Gly	100	C	His	36	Cd2	3,59
Gly	100	Ca	His	36	Cd2	3,78
Tyr	32	Ce2	His	36	Cd2	3,71
Tyr	32	Cd2	His	36	Cd2	3,97
Gly	100	O	His	36	Cd2	3,44
Asp	101	Od1	His	36	Ce1	3,65
Asp	101	Od1	His	36	Ne2	2,80SB
Asp	101	Cg	His	36	Ne2	3,95
Gly	100	O	His	36	Ne2	3,79
Gly	100	C	His	36	Ne2	3,92
Gly	100	O	Arg	37	Cd	3,74
Asp	101	Od1	Arg	37	Ne	3,47
Asp	101	Ca	Arg	37	Cz	3,99
Asp	101	Od1	Arg	37	Cz	3,65
Asp	101	Cg	Arg	37	Nh2	3,77
Asp	101	Od1	Arg	37	Nh2	3,44
Trp	50	Ch2	Lys	38	Cg	3,93
Trp	50	Ch2	Lys	38	Cd	3,85
Trp	50	Cz3	Lys	38	Cd	3,96
Trp	50	Cz3	Lys	38	Ce	3,80
Trp	50	Ch2	Lys	38	Ce	3,71
Trp	50	Cz2	Lys	38	Ce	3,81
Trp	50	Ce3	Lys	38	Ce	3,99
Trp	50	Ce2	Lys	38	Ce	3,99
Glu	99	Cg	Lys	38	Ce	3,89
Glu	99	Cg	Lys	38	Nz	3,82

Помимо многочисленных ван-дер-ваальсовых взаимодействий, несколько Н-связей и солевых мостов имеют место на поверхности контакта. Паратоп включает все 3 определяющие комплементарность области (CDR) из каждой легкой и тяжелой цепи. Однако эпитоп ограничен 1-м цистеин-богатым доменом (CRD). В дополнение к сегменту вблизи N-конца, остаткам 8-11 и остатку 17, все контакты происходят с остатками 34-38 (см. фиг. 11 и 12). Общая поверхность, скрываемая при образовании комплекса антиген-антитело, составляет $679 \text{ \AA}^2$ и $616 \text{ \AA}^2$ на доступных для растворителя поверхностях CD27 и Fab, соответственно (см. фиг. 11).

Пример 14. Исследование конкуренции анти-CD27 антител за связывание с hCD27

Клетки CHO-K1, стабильно экспрессирующие hCD27, высевали в 96-луночные планшеты (Nunc, 167008) при плотности 4×10^4 клеток/лунку и инкубировали в условиях 37°C и 5% CO_2 в инкубаторе с увлажненной атмосферой. Анти-hCD27 антитела в серийных разведениях оставляли для связывания на 2 ч в условиях 37°C и 5% CO_2 . Затем добавляли второе анти-hCD27 антитело в фиксированной концентрации и инкубировали в течение 1 ч в условиях 37°C и 5% CO_2 . Промывочное устройство ELx405 BioTEK использовали для промывания клеток три раза буфером DPBS/0,05% Tween. Связывание анти-hCD27 антитела, которое добавляли в фиксированной концентрации, обнаруживали, добавляя либо конъюгированное с HRP антитело козы против IgG человека (Jackson Immuno Research, 109-035-088, разведение 1:1000), либо конъюгированное с HRP антитело козы против IgG мыши (Southern Biotech, 1030-05, разведение 1:5000). Планшеты инкубировали в течение 1 ч в условиях 37°C и 5% CO_2 и промывали три раза, как описано выше. Добавляли стабилизированный хромоген TMB (Invitrogen, SB02), и клетки инкубировали в течение примерно 10 мин при комнатной температуре. Реакцию останавливали добавлением равного объема 0,5 М H_2SO_4 . В завершение, использовали планшетный ридер iEMS Reader MF (Labsystems) или планшетный ридер Envision (Perkin Elmer) для измерения поглощения при длине волны 460 и 620 нм.

Для определения того, способно ли мышинное антитело hCD27.131A и мышинное антитело hCD27.15 перекрестно конкурировать с 1F5IgG1 за связывание с hCD27, проводили конкурентный клеточный анализ ELISA. Антитело 1F5IgG1 в серийных разведениях оставляли для связывания с hCD27, экспрессированным на клетках CHO-K1. Затем определяли связывание мышинного антитела hCD27.131A или мышинного антитела hCD27.15. Также проводили обратный эксперимент, в котором мышинное антитело hCD27.131A или мышинное антитело hCD27.15 в серийных разведениях оставляли для связывания, с последующим определением связывания антитела 1F5IgG1. Как показано на фиг. 13, мышинное антитело hCD27.131A не препятствует связыванию 1F5IgG1, это свидетельствует, что эти два антитела связываются с разными эпитопами на hCD27. Аналогичные данные были получены для мышинного антитела hCD27.15, которое, как было показано, не конкурирует с 1F5IgG1 за связывание с hCD27. Только, когда первым связывалось антитело 1F5IgG1 в высокой концентрации, можно было наблюдать умеренное уменьшение связывания мышинного антитела hCD27.15.

По настоящей заявке испрашивается приоритет на основании предварительной патентной заявки США № 62/399837 и предварительной патентной заявки США № 62/546214, полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки. Все литературные источники, цитированные в настоящем документе, включены посредством ссылки в той же степени, как если было бы специально и индивидуально указано, что каждая отдельная публикация, информация в базе данных (например, последовательности в Genbank или записи в GeneID), патентная заявка или патент включены посредством ссылки. Данное заявление о включении посредством ссылки, согласно намерениям авторов заявки и в соответствии с 37 C.F.R. 1,57(b)(1), должно относиться ко всем, и к каждой отдельной публикации, информации в базе данных (например, последовательностям в Genbank или записям в GeneID), патентной заявке, или патенту, все из которых четко указаны в соответствии с 37 C.F.R. 1,57(b) (2), даже если цитирование такого источника не сопровождается непосредственно специальным заявлением о включении посредством ссылки. Наличие специальных заявлений о включении посредством ссылки, если они имеют место, в тексте спецификации никоим образом не ослабляет общего заявления о включении посредством ссылки. Цитирование в настоящем документе литературных источников не является признанием того, что литературный источник относится к предшествующему уровню техники, и не является каким-либо признанием содержания, или даты опубликования, данных публикаций или документов. Если в указанных публикациях приводится определение для заявленного термина, которое противоречит определению, приведенным в настоящей спецификации, то определения, приведенные в настоящей спецификации, должны быть использованы для интерпретации заявленного изобретения.

Объем настоящего изобретения не ограничен конкретными вариантами осуществления, описанными в настоящем документе. Действительно, различные модификации вариантов осуществления изобретения, в дополнение к тем, которые описаны в настоящем документе, станут очевидны для специалистов в данной области на основании вышеприведенного описания и сопроводительных фигур. Такие модификации должны входить в объем прилагаемой формулы изобретения.

Вышеприведенная письменная спецификация считается достаточной, чтобы специалист в данной области мог осуществить на практике настоящее изобретение. Различные модификации вариантов осу-

ществления изобретения, в дополнение к тем, которые описаны в настоящем документе, станут очевидны для специалистов в данной области на основании вышеприведенного описания, и они входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

Таблица 12. Информация о последовательностях

Описание	SEQ ID NO:	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
131A Н - CDR1	1	NYGX₁N X ₁ = M, V, L, I, G, A, S, T
131A Н - CDR2	2	WIX₁X₂X₃X₄ GEPTYAEFFKG X ₁ =N или любая аминокислота, кроме M, C X ₂ =T или любая аминокислота, кроме M, C X ₃ =N или любая аминокислота, кроме M, C X ₄ =T или любая аминокислота, кроме M, C
131A Н - CDR3	3	EGDAX₁DY X ₁ =M или любая аминокислота, кроме C
131A L - CDR1	4	SASSSVSYX₁H X ₁ =M, V, L, I, G, A, S, T
131A L - CDR2	5	X₁X₂SKLAS X ₁ =D или любая аминокислота, кроме M, C X ₂ =T или любая аминокислота, кроме M, C
131A L - CDR3	6	QQX₁X₂X₃YPFT X ₁ =W или любая аминокислота, кроме M, C X ₂ =N или любая аминокислота, кроме M, C, P X ₃ =S или любая аминокислота, кроме M, C, P
131A VH, РОДИТЕЛЬСКАЯ	7	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFT NYGMN WVKQAPGKG LKWMG WINTNTGEPTYAEFFKGR FAFSLETSATTAYLQINNLIK EDTATYFCARE EGDAMDY WGQTSVTSS
131 VL, РОДИТЕЛЬСКАЯ	8	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMT CSASSSVSYMH WYQQKSGTSPK RWIY DTSKLAS GVPARFSGSGSTSYSLTISSMEAEDAATYYC Q QWNSYPFT FGSGTKLEIK
131 VH, гуманизированный тип	9	EIQLVQSGAEVKKPGASVKX ₁ SKASGYTFT NYGX₂N WVX ₃ QAPG QGLKWX ₄ G IX₅IX₆X₇X₈X₉GEPTYAEFFKGR FTFTLX ₁₀ TSX ₁₁ X ₁₂ T AYX ₁₃ EX ₁₄ SSLRX ₁₅ EDTAVYYCARE EGX₁₆X₁₇X₁₈DY WGQGT'TTV

		SS $X_1 = V, I$ $X_2 = M, V, L, I, G, A, S, T$ $X_3 = K, R$ $X_4 = M, V, L, I$ $X_5 = W$ или любая аминокислота, кроме M или C $X_6 = N$ или любая аминокислота, кроме M, C $X_7 = T$ или любая аминокислота, кроме M, C $X_8 = N$ или любая аминокислота, кроме M, C $X_9 = T$ или любая аминокислота, кроме M, C $X_{10} = D, E$ $X_{11} = I, A$ $X_{12} = S, T$ $X_{13} = M, L, V, I$ $X_{14} = L, I$ $X_{15} = S, N$ $X_{16} = D$ или любая аминокислота, кроме M, C $X_{17} = A$ или любая аминокислота, кроме M, C $X_{18} = M$ или любая аминокислота, кроме C
131A VH6 (ГУМАНИЗИРОВАННАЯ)	10	EIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFT NYGMN WVKQAPGQG LKWMG WINTNTGEP TY AEEFKGR FTFTLDTSISTAYMELSSLRS EDTAVYYCARE EGDAMDY WGQGT ^{TV} TVSS
131A VH7 (ГУМАНИЗИРОВАННАЯ)	11	EIQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFT NYGMN WVKQAPGQG LKWMG WINTNTGEP TY AEEFKGR FTFTLDTSATTAYLEISLRS EDTAVYYCARE EGDAMDY WGQGT ^{TV} TVSS
131A VH8 (ГУМАНИЗИРОВАННАЯ)	12	EIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFT NYGMN WVKQAPGQG LKWMG WINTNTGEP TY AEEFKGR FTFTLDTSISTAYMELSSLRN EDTAVYYCARE EGDAMDY WGQGT ^{TV} TVSS
131A VH9 (ГУМАНИЗИРОВАННАЯ)	13	EIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFT NYGMN WVRQAPGQG LKWMG WINTNTGEP TY AEEFKGR FTFTLDTSASTAYMELSSLRS EDTAVYYCARE EGDAMDY WGQGT ^{TV} TVSS
131A VL, гуманизированный тип	14	$X_1 I X_2 L T Q S P X_3 T X_4 S X_5 S X_6 G X_7 R X_8 T X_9 X_{10} C S A S S S V S Y X_{11} H W Y$ $Q Q K P G X_{12} A P K R X_{13} I Y X_{14} X_{15} S K L A S G V P A R F S G S G S G T X_{16} Y X_{17}$ $L T I S S X_{18} X_{19} P E D X_{20} A X_{21} Y Y C Q Q X_{22} X_{23} X_{24} Y P F T F G Q G T K L E I K$ $X_1 = E, D,$ $X_2 = V, Q$ $X_3 = A, S$ $X_4 = L$ $X_5 = L, A$ $X_6 = P, V$ $X_7 = E, D$ $X_8 = A, V$

		$X_9=L, I$ $X_{10}=S, T$ $X_{11}=M, V, L, I, G, A, S, T$ $X_{12}=Q, K$ $X_{13}=W$ или любая аминокислота, кроме M, C $X_{14}=D$ или любая аминокислота, кроме M, C $X_{15}=T$ или любая аминокислота, кроме M, C $X_{16}=D, S$ $X_{17}=S, T$ $X_{18}=L, M, V, I$ $X_{19}=E, Q$ $X_{20}=F, V, L, I, T$ $X_{21}=V, T$ $X_{22}=W$ или любая аминокислота, кроме M, C $X_{23}=N$ или любая аминокислота, кроме M, C, P $X_{24}=S$ или любая аминокислота, кроме M, C, P
131A VL6 (ГУМАНИЗИРОВАННАЯ)	15	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMHWYQQKPGQAPK RWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYSLTISLLEPEDFAVYYCQ QWNSYPFTFGQGTKLEIK
131A VL7 (ГУМАНИЗИРОВАННАЯ)	16	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMHWYQQKPGQAPK RWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISLLEPEDFATYYCQ QWNSYPFTFGQGTKLEIK
131A VL8 (ГУМАНИЗИРОВАННАЯ)	17	EIVLTQSPATLSASPGERVTLSSASSSVSYMHWYQQKPGQAPK RWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYSLTISSEPEDFAVYYCQ QWNSYPFTFGQGTKLEIK
131A VL9 (ГУМАНИЗИРОВАННАЯ)	18	DIQLTQSPSTLSASVGDRTITCSASSSVSYMHWYQQKPGKAPK RWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQ QWNSYPFTFGQGTKLEIK
CD27 человека	19	TPAPKSCPERHYWAQGKLCCQMCEPGTFLVKDCDQHRKAAQCDP CIPGVSFSPDHHTRPHCESCRHCNSGLLVNCTITANAECACRN GWQCRDKECTECDPLNPSTLARSSQALSPHPQPTHLPYVSEML EARTAGHMOTLADFRQLPARTLSTHWPPQRSLSDFIRILVIF SGMFLVFTLAGALFLHQRRKYRSNKGESFVEPAEPCRYSCPRE EGSTIPIQEDYRKPEPACSP
CD27 человека (A59T)	20	TPAPKSCPERHYWAQGKLCCQMCEPGTFLVKDCDQHRKTAQCDP CIPGVSFSPDHHTRPHCESCRHCNSGLLVNCTITANAECACRN GWQCRDKECTECDPLNPSTLARSSQALSPHPQPTHLPYVSEML EARTAGHMOTLADFRQLPARTLSTHWPPQRSLSDFIRILVIF SGMFLVFTLAGALFLHQRRKYRSNKGESFVEPAEPCRYSCPRE EGSTIPIQEDYRKPEPACSP
mmCD27	21	TPAPKSCPERHYWAQGKLCCQMCEPGTFLVKDCDQHRKAAQCHP CIPGVSFSPDHHTRPHCESCRHCNSGLLIRNCTITANAVCACRN

		GWQCRDKECTECDPPFPNPSLTTWPSQALGPHFPQPHLPYVNEML EARTAGHMOTLADFRHLPARTLSTHWPQPSLCSDDFIRILVIF SGMFLVFTLAGTLFLHQQRKYRSNKGESPMPEAPEPCPYSCPRE EGSTIPIQEDYRKPEPASSP
C4-hCD27.15, химерное антитело, тяжелая цепь	22	EVRLQQSGADLVKPGASVKLSCTASGFIIKATYMHWVRQRPEQG LEWIGRIDPANGETKYDPKFQVKATITADTSSSTAYLQNLSTLS DDTAVYYCARYAWYFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVFSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
C4-hCD27.15 химерное антитело, легкая цепь	23	DIQMTQSPASLSASVGDVTITCRASENIYSFLAWYHQKGRSP QLLVYHAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQAEDFGSYIC QHYYGSPLTFGAGTKLEVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSS TLTSLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
hCD27.15 6B гуманизированное антитело, тяжелая цепь	24	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGFIIKATYMHWVRQAPGQR LEWMGRIDPANGETKYDPKFQVRVTITADTSASTAYMELSSLRS EDTAVYYCARYAWYFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVFSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
hCD27.15 6B гуманизированное антитело, легкая цепь	25	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASENIYSFLAWYQQKPGKAP KLLIYHAKTLAEGVTSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDSATYYC QHYYGSPLTFGQTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSS STLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Лидерная последовательность, тяжелые цепи	26	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS
Лидерная последовательность, легкие цепи	27	MSVPTQVLGLLLLWLT DARC

Константный домен тяжелой цепи - IgG4 S228P	28	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPFTVSWNSG ALTSGVHTFPFAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPQVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLGLK
Константный домен легкой цепи каппа	29	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Константный домен тяжелой цепи - IgG1	30	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPFTVSWNSG ALTSGVHTFPFAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKEVEPKCDKHTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPQVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Константный домен тяжелой цепи - IgG2	31	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPFTVSWNSG ALTSGVHTFPFAVLQSSGLYSLSSVTVFSSNFGTQTYTCNVDHK PSNTKVDKTVKRCCKVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPQVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
131 VH типа 1	32	Y ₁ IQLVQSGY ₂ EY ₃ KKPGY ₄ Y ₅ VKX ₁ SCKASGYTFT NYGX₂ MVX ₃ Q APGY ₆ GLKW ₄ GX ₅ IX₆X₇X₈X₉GEPTYAEFFKGR FY ₇ FY ₈ LX ₁₀ TSX ₁₁ X ₁₂ TAYX ₁₃ EX ₁₄ SSLRX ₁₅ EDTAVYYCARE EGX₁₆X₁₇X₁₈DYW GQG TY ₉ VTVSS Y ₁ =E или Q Y ₂ =A или P Y ₃ =V или L Y ₄ =A или E Y ₅ =S или T Y ₆ =Q или K Y ₇ =A или T Y ₈ =T или S Y ₉ =T или S X ₁ =V, I X ₂ =M, V, L, I, G, A, S, T

		$X_3 = K, R$ $X_4 = M, V, L, I$ $X_5 = W$ или любая аминокислота, кроме M или C $X_6 = N$ или любая аминокислота, кроме M, C $X_7 = T$ или любая аминокислота, кроме M, C $X_8 = N$ или любая аминокислота, кроме M, C $X_9 = T$ или любая аминокислота, кроме M, C $X_{10} = D, E$ $X_{11} = I, A$ $X_{12} = S, T$ $X_{13} = M, L, V, I$ $X_{14} = L, I$ $X_{15} = S, N$ $X_{16} = D$ или любая аминокислота, кроме M, C $X_{17} = A$ или любая аминокислота, кроме M, C $X_{18} = M$ или любая аминокислота, кроме C
131 VL типа 1	33	$X_1IX_2LTQSPX_3Y_1X_4SX_5SX_6GX_7Y_2X_8TX_9X_{10}CSASSSVSYX_{11}HW$ $YQQKY_3GX_{12}Y_4PKRX_{13}IYX_{14}X_{15}SKLASGVPARFSGSGSGTX_{16}Y$ $X_{17}LTISSX_{18}X_{19}Y_5EDX_{20}AX_{21}YYCQQX_{22}X_{23}X_{24}YPFTFGQGTKL$ EIK $Y_1 = T$ или I $Y_2 = K$ или R $Y_3 = P$ или S $Y_4 = A$ или S $Y_5 = A$ или P $X_1 = E, D, Q$ $X_2 = V, Q$ $X_3 = A, S$ $X_4 = L, M$ $X_5 = L, A$ $X_6 = P, V$ $X_7 = E, D$ $X_8 = A, V$ $X_9 = L, I, M$ $X_{10} = S, T$ $X_{11} = M, V, L, I, G, A, S, T$ $X_{12} = Q, K, T$ $X_{13} = W$ или любая аминокислота, кроме M, C $X_{14} = D$ или любая аминокислота, кроме M, C $X_{15} = T$ или любая аминокислота, кроме M, C $X_{16} = D, S$ $X_{17} = S, T$

		$X_{16}=L, M, V, I$ $X_{19}=E, Q$ $X_{20}=F, V, L, I, T, A$ $X_{21}=V, T$ $X_{22}=W$ или любая аминокислота, кроме M, C $X_{23}=N$ или любая аминокислота, кроме M, C, P $X_{24}=S$ или любая аминокислота, кроме M, C, P
131 VH типа 2	34	$Y_1IQLVQSGY_2EY_3KKPGY_4Y_5VKX_1SCKASGYTFTNYGX_2NVX_3Q$ $APGY_6GLY_7WX_4GX_5IX_6X_7X_8X_9GEPTYAEFFKGRFY_8FY_9LX_{10}TS$ $X_{11}X_{12}TAYX_{13}EX_{14}SSLRX_{15}EDTAVYYCAR$$EGX_1X_17X_{18}DYWGQ$ $GT Y_{10}VTVSS$ $Y_1=E$ или Q $Y_2=A$ или P $Y_3=V$ или L $Y_4=A$ или E $Y_5=S$ или T $Y_6=Q$ или K $Y_7=K$ или E $Y_8=A$ или T $Y_9=T$ или S $Y_{10}=T$ или S $X_1=V, I$ $X_2=M, V, L, I, G, A, S, T$ $X_3=K, R$ $X_4=M, V, L, I$ $X_5=W, F$, или Y $X_6=N$ или Q $X_7=T$ $X_8=N$ или Q $X_9=T$ $X_{10}=D, E$ $X_{11}=I, A$ $X_{12}=S, T$ $X_{13}=M, L, V, I$ $X_{14}=L, I$ $X_{15}=S, N$ $X_{16}=D$ $X_{17}=A$ $X_{18}=M, L, V, I$
131 VL типа 2	35	$X_1IX_2LTQSPX_3Y_1X_4SX_5SX_6GX_7Y_2X_8TX_9X_{10}CSASSSVSYX_{11}HW$ $YQOKY_3GX_{12}Y_4PKY_5X_{13}IYX_{14}X_{15}SKLASGVPARFSGSGGT X_{16}$ $YX_{17}LTISSX_{18}X_{19}Y_6EDX_{20}AX_{21}YYCQX_{22}X_{23}X_{24}YPFTFGQGTK$

		LEIK $Y_1 = \text{Т или I}$ $Y_2 = \text{K или R}$ $Y_3 = \text{P или S}$ $Y_4 = \text{A или S}$ $Y_5 = \text{R или L}$ $Y_6 = \text{A или P}$ $X_1 = \text{E, D, Q}$ $X_2 = \text{V, Q}$ $X_3 = \text{A, S}$ $X_4 = \text{L, M}$ $X_5 = \text{L, A}$ $X_6 = \text{P, V}$ $X_7 = \text{E, D}$ $X_8 = \text{A, V}$ $X_9 = \text{L, I, M}$ $X_{10} = \text{S, T}$ $X_{11} = \text{M, V, L, I, G, A, S, T}$ $X_{12} = \text{Q, K, T}$ $X_{13} = \text{W или L}$ $X_{14} = \text{D}$ $X_{15} = \text{T}$ $X_{16} = \text{D, S}$ $X_{17} = \text{S, T}$ $X_{18} = \text{L, M, V, I}$ $X_{19} = \text{E, Q}$ $X_{20} = \text{F, V, L, I, T, A}$ $X_{21} = \text{V, T}$ $X_{22} = \text{W, F, или Y}$ $X_{23} = \text{N или Q}$ $X_{24} = \text{S}$
131A6 (гуманизированная), легкая цепь	36	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMHVYQQKPGQAPK RWIYDTSKLASGVPARFSGSGSDYSLTISSLEPEDFAVYYCQ QWNSYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
131A6 IgG1 (гуманизированная), тяжелая цепь	37	EIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFFTNYGMNWVKQAPGQG LKWMGWINTNTGEPTYAEERKGRFTFTLDTISITAYMELSSLRS EDTAVYYCAREGDAMDYWGQGTFTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD

		VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPV LSDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
131A6 IgG2 (гуманизированная), тяжелая цепь	38	EIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYGMNWVKQAPGQG LKWGMWINTNTGEPTYAEFEKGRFTFTLDTSISTAYMELSSLRS EDTAVYYCAREGDAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
131 VH, гуманизированная консенсусная	39	EIQLVQSGAEVKKPGASVKX ₁ SKASGYTFT NYGX₂NWVX₃ QAPG QGLKWX ₄ GX ₅ IX₆X₇X₈X₉GEPTYAEFEKGRFTFTLX₁₀TSX₁₁X₁₂T AYX ₁₃ EX ₁₄ SSLRX ₁₅ EDTAVYYCARE EGX₁₆X₁₇X₁₈DYWGQGT TVTV SS X ₁ =V, I X ₂ =M X ₃ =K, R X ₄ =M X ₅ =W X ₆ =N X ₇ =T X ₈ =N X ₉ =T X ₁₀ =D X ₁₁ =I, A X ₁₂ =S, T X ₁₃ =M, L X ₁₄ =L, I X ₁₅ =S X ₁₆ =D X ₁₇ =A X ₁₈ =M
131 VL гуманизированная консенсусная	40	X ₁ IX ₂ LTQSPX ₃ TX ₄ SX ₅ SX ₆ GX ₇ RX ₈ TX ₉ X ₁₀ C SASSSVSYX₁₁HWY QOKPGX₁₂APKRX₁₃IYX₁₄X₁₅SKLAS GVPARFSGSGSGTX ₁₆ YX ₁₇ LTISX ₁₈ X ₁₉ PEDX ₂₀ AX ₂₁ YYC QQX₂₂X₂₃X₂₄YPFT FGQGTKLEIK X ₁ =E, D,

		$X_2 = V, Q$ $X_3 = A, S$ $X_4 = L$ $X_5 = L, A$ $X_6 = P, V$ $X_7 = E, D$ $X_8 = A, V$ $X_9 = L, I$ $X_{10} = S, T$ $X_{11} = M$ $X_{12} = Q, K$ $X_{13} = W$ $X_{14} = D$ $X_{15} = T$ $X_{16} = D, S$ $X_{17} = S, T$ $X_{18} = L, M$ $X_{19} = E, Q$ $X_{20} = F$ $X_{21} = V, T$ $X_{22} = W$ $X_{23} = N$ $X_{24} = S$
hCD27.15 4В, тяжелая цепь	41	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFIIKATYMHWVRQAPGQR LEWMGRIDPANGETKYDPKFQVRVTITADTSASTAYMELSSLS EDTAVYYCARYAWYFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
hCD27.15 4В, легкая цепь	42	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSFLAWYQQKPGKAP KLLIYHAKTLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QHYYGSPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
CD27 (06A0V)	43	TPAPKSCPERHYWAQGLCCQMCEPGTFLVKDCDQHRKAAQCDP CIPGVSFSPDHHTRPHCESCRHCNSGLLVNCTITANAECACRN GWQCRDKECTECDPLNPSTLARTSSQALSPHPQPTHLPYVSEML

		EARTAGHMQTLADFRQLPARTLSTHHHHHHHH
131AVN6VL6 Fab, тяжелая цепь	44	EIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFITNYGMNWVKQAPGQG LKWVGWINTNTGEPTYAEFEKGRFTFTLDTSSISTAYMELSSLSR EDTAVYYCAREGDAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHT
131AVN6VL6 Fab, легкая цепь	45	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMHVYQQKPGQAPK RWIYDTSKSLASGVPARFSGSGSDYSLTISSLEPEDFAVYYCQ QWNSYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSS TLTSLKADYEHKVKVACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Последовательность ДНК, кодирующая легкую цепь 131AVN6VL6 (сигнальный пептид подчеркнут)	46	<u>ATGGACATGCGGGTGCCAGCTCAGCTGCTGGGCTGCTGCTGCT</u> <u>GTGGCTGAGAGGCGCCAGATGCGAGATCGTGCTGACCCAGTCCC</u> CCGCCACCTGTCTCTGAGCCCTGGCGAGAGAGCCACCCTGAGC TGCTCCGCCTCCTCCTCCGTGTCCTACATGCACTGGTATCAGCA GAAGCCCGGCCAGGCCCCAAGCGGTGGATCTACGACACCTCCA AGCTGGCCTCCGGCGTGCCCGCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCT GGCACCGACTACTCCCTGACCATCTCCAGCCTGGAACCCGAGGA CTTCGCGGTGTACTACTGCCAGCAGTGGAACCTTACCCCTTCA CCTTCGGCCAGGGCACCAGCTGGAATCAAGCGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAAGTGCCTCTGTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATC CCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAA TCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGA CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAG ACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG <u>TTGA (стоп-кодон)</u>
Последовательность ДНК, кодирующая тяжелую цепь 131AVN6VL6 (сигнальный пептид подчеркнут)	47	<u>ATGGGCTCCACCGCCATCCTGGGACTGCTGCTGGCTGTGCTGCA</u> <u>GGGCGTGTGCGCCGAGATCCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAG</u> TGAAGAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCTGCAAGGCCTCC GGCTACACCTTACCAACTACGGCATGAACTGGGTGAAACAGGC CCCAGGCCAGGGCCTGAAGTGGATGGGCTGGATCAACACCAACA CCGGCGAGCCACCTACGCCGAAGAGTTCAAGGGCCGGTTACCC TTCACCCCTGGACACCTCCATCTCCACCGCCTACATGGAATGTC CTCCCTGCGGAGCGAGGACACCGCGTGTACTACTGCGCCCGAG AGGGCGACGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACAACCGTGACC GTGTCTCCGCTAGCACCAGGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGC ACCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCT GCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGG AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCCGT

		CCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCG TGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTTGAGCC CAAATCTTGTGACAAAACACACATGCCACCGTGCCAGCAC CTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCTCCCCCAAAA CCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGT CCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAA ACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTA CACCTGCCCCCATCCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGAC CACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTTACA GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (стоп- кодон)
VH1-102	64	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYFTFWVRQAPGQGLEWMG RVTMTTRDTSISITAYMELSLRLSDDTAVYYCAR
VH1-146	65	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYFTFWVRQAPGQGLEWMG RVTMTTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAR
VK1-O2	66	DIQMTQSPFSSLSASVGDRTVITCWYQQKPGKAPKLLIYGVPSTRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
VK3-L6	67	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCWYQQKPGQAPRLLIYGIPARF SGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYC

Таблица 13. Иллюстративные последовательности анти-PD-1 антитела

Описание антитела	Аминокислотная последовательность	SEQ ID NO.
Пембролизумаб, легкая цепь		
CDR1	RASKGVSTSGYSYLH	75
CDR2	LASYLES	76
CDR3	QHSRDLPLT	77
Вариабельная область	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYL ASYLESQVPAFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKV EIK	78
Легкая цепь	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYL ASYLESQVPAFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN	48

	SQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC	
Пембролизумаб, тяжелая цепь		
CDR1	NYMY	49
CDR2	GINPSNGGTNFNEKFKN	50
CDR3	RDYRFDMGFDY	51
Вариабельная область	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPS NGGTNFNEKFKNRVLTLDSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFD YWGGTTVTVSS	52
Тяжелая цепь	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPS NGGTNFNEKFKNRVLTLDSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFD YWGGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPEFPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLGLK	53
Ниволумаб, легкая цепь		
CDR1	RASQSVSSYLA	54
CDR2	DASNRAT	55
CDR3	QQSSNWPERT	56
Вариабельная область	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNR ATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQSSNWPERTFGQGTKEIK	57
Легкая цепь	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNR ATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQSSNWPERTFGQGTKEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	58
Ниволумаб, тяжелая цепь		
CDR1	NSGMH	59
CDR2	VIWYDGSKRYADSVKG	60
CDR3	NDDY	61
Вариабельная область	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKLEWVAWIYD GSKRYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGT LTVSS	62
Тяжелая цепь	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKLEWVAWIYD GSKRYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPEFPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW	63
	YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS IEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLGLK	

Таблица 14. Структурные координаты на основании кристаллической структуры комплекса 131AVH6VL6Fab и CD27 (в таблице приведены SEQ ID NO: 70-74, соответственно, в порядке появления)

```

ATOM 1 O SER A 6 -8,803 -39,519 13,045 1,00 82,60 O
ATOM 2 N SER A 6 -5,820 -40,853 12,360 1,00 85,52 N
ATOM 3 CA SER A 6 -7,246 -41,157 12,225 1,00 83,74 C
ATOM 4 C SER A 6 -8,079 -40,476 13,335 1,00 80,98 C
ATOM 5 CB SER A 6 -7,470 -42,668 12,227 1,00 86,62 C
ATOM 6 OG SER A 6 -7,019 -43,264 13,431 1,00 95,24 O
ATOM 7 N CYS A 7 -7,966 -40,963 14,593 1,00 69,90 N
ATOM 8 CA CYS A 7 -8,687 -40,428 15,760 1,00 65,48 C
ATOM 9 C CYS A 7 -7,716 -39,655 16,652 1,00 67,51 C
ATOM 10 O CYS A 7 -6,507 -39,865 16,540 1,00 67,71 O
ATOM 11 CB CYS A 7 -9,350 -41,557 16,550 1,00 61,81 C
ATOM 12 SG CYS A 7 -10,673 -42,420 15,667 1,00 65,96 S
ATOM 13 N PRO A 8 -8,230 -38,834 17,599 1,00 62,53 N
ATOM 14 CA PRO A 8 -7,327 -38,139 18,528 1,00 62,23 C
ATOM 15 C PRO A 8 -6,703 -39,122 19,538 1,00 62,80 C
ATOM 16 O PRO A 8 -6,993 -40,316 19,500 1,00 59,20 O
ATOM 17 CB PRO A 8 -8,219 -37,078 19,197 1,00 63,97 C
ATOM 18 CG PRO A 8 -9,601 -37,363 18,767 1,00 67,86 C
ATOM 19 CD PRO A 8 -9,537 -38,155 17,515 1,00 64,20 C
ATOM 20 N GLU A 9 -5,835 -38,624 20,428 1,00 60,43 N
ATOM 21 CA GLU A 9 -5,171 -39,468 21,426 1,00 58,00 C
ATOM 22 C GLU A 9 -6,208 -40,046 22,396 1,00 56,70 C
ATOM 23 O GLU A 9 -7,195 -39,377 22,702 1,00 55,78 O
ATOM 24 CB GLU A 9 -4,087 -38,688 22,193 1,00 60,92 C
ATOM 25 CG GLU A 9 -2,938 -39,562 22,668 1,00 75,31 C
ATOM 26 CD GLU A 9 -1,948 -39,953 21,584 1,00 104,77 C

```

ATOM 27 OE1 GLU A 9 -1,472 -39,051 20,857 1,00103,10 O
ATOM 28 OE2 GLU A 9 -1,631 -41,160 21,478 1,00 98,24 O
ATOM 29 N ARG A 10 -6,008 -41,310 22,814 1,00 50,38 N
ATOM 30 CA ARG A 10 -6,901 -42,064 23,701 1,00 47,14 C
ATOM 31 C ARG A 10 -8,282 -42,335 23,064 1,00 47,30 C
ATOM 32 O ARG A 10 -9,236 -42,621 23,782 1,00 44,44 O
ATOM 33 CB ARG A 10 -7,017 -41,411 25,101 1,00 48,88 C
ATOM 34 CG ARG A 10 -5,713 -41,472 25,872 1,00 61,89 C
ATOM 35 CD ARG A 10 -5,748 -40,691 27,166 1,00 73,75 C
ATOM 36 NE ARG A 10 -4,476 -40,821 27,885 1,00 85,72 N
ATOM 37 CZ ARG A 10 -4,204 -40,268 29,064 1,00 98,18 C
ATOM 38 NH1 ARG A 10 -5,119 -39,529 29,691 1,00 79,44 N
ATOM 39 NH2 ARG A 10 -3,018 -40,453 29,633 1,00 85,59 N
ATOM 40 N HIS A 11 -8,373 -42,304 21,715 1,00 45,23 N
ATOM 41 CA HIS A 11 -9,597 -42,625 20,976 1,00 44,43 C
ATOM 42 C HIS A 11 -9,295 -43,733 19,975 1,00 48,94 C
ATOM 43 O HIS A 11 -8,140 -43,927 19,608 1,00 50,15 O
ATOM 44 CB HIS A 11 -10,152 -41,421 20,206 1,00 46,11 C
ATOM 45 CG HIS A 11 -10,785 -40,363 21,043 1,00 49,09 C
ATOM 46 ND1 HIS A 11 -10,052 -39,624 21,948 1,00 50,70 N
ATOM 47 CD2 HIS A 11 -12,040 -39,866 20,990 1,00 51,51 C
ATOM 48 CE1 HIS A 11 -10,893 -38,754 22,472 1,00 51,05 C
ATOM 49 NE2 HIS A 11 -12,102 -38,849 21,907 1,00 51,94 N
ATOM 50 N TYR A 12 -10,336 -44,426 19,504 1,00 44,82 N
ATOM 51 CA TYR A 12 -10,199 -45,497 18,520 1,00 45,01 C
ATOM 52 C TYR A 12 -11,328 -45,442 17,496 1,00 52,06 C
ATOM 53 O TYR A 12 -12,419 -44,954 17,799 1,00 50,50 O
ATOM 54 CB TYR A 12 -10,161 -46,868 19,208 1,00 42,79 C
ATOM 55 CG TYR A 12 -11,478 -47,277 19,826 1,00 41,00 C
ATOM 56 CD1 TYR A 12 -11,886 -46,756 21,048 1,00 40,15 C
ATOM 57 CD2 TYR A 12 -12,293 -48,223 19,217 1,00 42,89 C
ATOM 58 CE1 TYR A 12 -13,087 -47,144 21,633 1,00 38,61 C
ATOM 59 CE2 TYR A 12 -13,516 -48,589 19,772 1,00 42,98 C
ATOM 60 CZ TYR A 12 -13,906 -48,054 20,989 1,00 45,55 C
ATOM 61 OH TYR A 12 -15,099 -48,416 21,564 1,00 42,17 O
ATOM 62 N TRP A 13 -11,058 -45,961 16,291 1,00 51,96 N

ATOM 63 CA TRP A 13 -12,029 -46,011 15,206 1,00 55,00 C
ATOM 64 C TRP A 13 -12,959 -47,196 15,465 1,00 59,39 C
ATOM 65 O TRP A 13 -12,486 -48,326 15,551 1,00 59,17 O
ATOM 66 CB TRP A 13 -11,296 -46,159 13,868 1,00 57,28 C
ATOM 67 CG TRP A 13 -12,151 -46,037 12,647 1,00 61,73 C
ATOM 68 CD1 TRP A 13 -12,304 -46,971 11,665 1,00 67,19 C
ATOM 69 CD2 TRP A 13 -12,844 -44,867 12,200 1,00 63,42 C
ATOM 70 NE1 TRP A 13 -13,063 -46,459 10,641 1,00 69,98 N
ATOM 71 CE2 TRP A 13 -13,420 -45,173 10,948 1,00 70,88 C
ATOM 72 CE3 TRP A 13 -13,052 -43,594 12,744 1,00 64,03 C
ATOM 73 CZ2 TRP A 13 -14,203 -44,257 10,240 1,00 72,61 C
ATOM 74 CZ3 TRP A 13 -13,830 -42,685 12,046 1,00 68,06 C
ATOM 75 CH2 TRP A 13 -14,389 -43,015 10,804 1,00 71,93 C
ATOM 76 N ALA A 14 -14,270 -46,935 15,619 1,00 56,55 N
ATOM 77 CA ALA A 14 -15,274 -47,957 15,920 1,00 56,51 C
ATOM 78 C ALA A 14 -16,317 -48,081 14,818 1,00 64,02 C
ATOM 79 O ALA A 14 -16,631 -47,090 14,156 1,00 65,10 O
ATOM 80 CB ALA A 14 -15,981 -47,596 17,216 1,00 55,00 C
ATOM 81 N GLN A 15 -16,865 -49,305 14,630 1,00 62,17 N
ATOM 82 CA GLN A 15 -17,957 -49,591 13,685 1,00 65,61 C
ATOM 83 C GLN A 15 -17,720 -49,083 12,241 1,00 73,48 C
ATOM 84 O GLN A 15 -18,682 -49,002 11,474 1,00 76,16 O
ATOM 85 CB GLN A 15 -19,279 -48,979 14,223 1,00 66,71 C
ATOM 86 CG GLN A 15 -19,626 -49,315 15,687 1,00 78,93 C
ATOM 87 CD GLN A 15 -20,419 -50,593 15,843 1,00100,32 C
ATOM 88 OE1 GLN A 15 -21,419 -50,817 15,153 1,00 97,14 O
ATOM 89 NE2 GLN A 15 -20,050 -51,429 16,809 1,00 93,09 N
ATOM 90 N GLY A 16 -16,462 -48,773 11,855 1,00 70,23 N
ATOM 91 CA GLY A 16 -16,157 -48,222 10,534 1,00 73,11 C
ATOM 92 C GLY A 16 -16,801 -46,837 10,313 1,00 77,68 C
ATOM 93 O GLY A 16 -17,189 -46,543 9,185 1,00 80,88 O
ATOM 94 N LYS A 17 -16,930 -45,997 11,376 1,00 71,01 N
ATOM 95 CA LYS A 17 -17,599 -44,684 11,248 1,00 71,20 C
ATOM 96 C LYS A 17 -17,369 -43,660 12,400 1,00 70,85 C
ATOM 97 O LYS A 17 -17,370 -42,463 12,109 1,00 71,77 O
ATOM 98 CB LYS A 17 -19,126 -44,858 11,030 1,00 74,62 C

ATOM 99 CG LYS A 17 -19,751 -46,059 11,754 1,00 83,72 C
ATOM 100 CD LYS A 17 -21,061 -45,782 12,501 1,00 89,88 C
ATOM 101 CE LYS A 17 -22,179 -46,715 12,096 1,00 99,90 C
ATOM 102 NZ LYS A 17 -23,332 -46,635 13,031 1,00105,06 N
ATOM 103 N LEU A 18 -17,239 -44,092 13,673 1,00 63,17 N
ATOM 104 CA LEU A 18 -17,067 -43,180 14,817 1,00 60,28 C
ATOM 105 C LEU A 18 -15,676 -43,242 15,444 1,00 61,62 C
ATOM 106 O LEU A 18 -15,061 -44,302 15,437 1,00 60,54 O
ATOM 107 CB LEU A 18 -18,060 -43,566 15,930 1,00 58,45 C
ATOM 108 CG LEU A 18 -19,518 -43,752 15,549 1,00 64,20 C
ATOM 109 CD1 LEU A 18 -20,310 -44,282 16,718 1,00 62,59 C
ATOM 110 CD2 LEU A 18 -20,120 -42,474 15,073 1,00 67,55 C
ATOM 111 N CYS A 19 -15,231 -42,134 16,073 1,00 57,40 N
ATOM 112 CA CYS A 19 -14,017 -42,113 16,893 1,00 56,18 C
ATOM 113 C CYS A 19 -14,558 -42,153 18,324 1,00 54,32 C
ATOM 114 O CYS A 19 -15,261 -41,229 18,706 1,00 53,32 O
ATOM 115 CB CYS A 19 -13,153 -40,875 16,660 1,00 59,52 C
ATOM 116 SG CYS A 19 -12,060 -40,981 15,212 1,00 67,70 S
ATOM 117 N CYS A 20 -14,304 -43,237 19,079 1,00 47,18 N
ATOM 118 CA CYS A 20 -14,785 -43,396 20,461 1,00 43,78 C
ATOM 119 C CYS A 20 -13,637 -43,186 21,402 1,00 43,86 C
ATOM 120 O CYS A 20 -12,522 -43,552 21,050 1,00 41,32 O
ATOM 121 CB CYS A 20 -15,364 -44,794 20,661 1,00 43,12 C
ATOM 122 SG CYS A 20 -16,797 -45,180 19,633 1,00 48,76 S
ATOM 123 N GLN A 21 -13,903 -42,707 22,636 1,00 40,51 N
ATOM 124 CA GLN A 21 -12,846 -42,621 23,647 1,00 39,59 C
ATOM 125 C GLN A 21 -12,604 -44,033 24,119 1,00 40,37 C
ATOM 126 O GLN A 21 -13,565 -44,777 24,325 1,00 39,21 O
ATOM 127 CB GLN A 21 -13,240 -41,788 24,880 1,00 41,38 C
ATOM 128 CG GLN A 21 -12,957 -40,314 24,748 1,00 64,78 C
ATOM 129 CD GLN A 21 -14,126 -39,437 25,123 1,00 83,23 C
ATOM 130 OE1 GLN A 21 -14,726 -39,596 26,194 1,00 80,48 O
ATOM 131 NE2 GLN A 21 -14,459 -38,470 24,265 1,00 73,73 N
ATOM 132 N MET A 22 -11,338 -44,391 24,336 1,00 36,78 N
ATOM 133 CA MET A 22 -10,980 -45,711 24,845 1,00 36,42 C
ATOM 134 C MET A 22 -11,432 -45,844 26,301 1,00 39,59 C

ATOM 135 O MET A 22 -11,712 -44,845 26,972 1,00 38,93 O
ATOM 136 CB MET A 22 -9,454 -45,921 24,795 1,00 38,78 C
ATOM 137 CG MET A 22 -8,878 -45,994 23,402 1,00 44,78 C
ATOM 138 SD MET A 22 -7,091 -46,261 23,563 1,00 50,58 S
ATOM 139 CE MET A 22 -6,482 -45,469 22,164 1,00 49,85 C
ATOM 140 N CYS A 23 -11,460 -47,073 26,792 1,00 36,74 N
ATOM 141 CA CYS A 23 -11,785 -47,338 28,191 1,00 35,73 C
ATOM 142 C CYS A 23 -10,649 -46,865 29,056 1,00 36,92 C
ATOM 143 O CYS A 23 -9,498 -47,012 28,673 1,00 35,59 O
ATOM 144 CB CYS A 23 -12,044 -48,822 28,415 1,00 36,05 C
ATOM 145 SG CYS A 23 -13,586 -49,417 27,700 1,00 41,15 S
ATOM 146 N GLU A 24 -10,964 -46,331 30,229 1,00 34,16 N
ATOM 147 CA GLU A 24 -9,950 -45,886 31,179 1,00 34,33 C
ATOM 148 C GLU A 24 -9,256 -47,092 31,827 1,00 35,25 C
ATOM 149 O GLU A 24 -9,836 -48,180 31,837 1,00 32,32 O
ATOM 150 CB GLU A 24 -10,605 -45,049 32,295 1,00 36,84 C
ATOM 151 CG GLU A 24 -11,093 -43,686 31,819 1,00 52,17 C
ATOM 152 CD GLU A 24 -10,002 -42,654 31,608 1,00 82,21 C
ATOM 153 OE1 GLU A 24 -9,189 -42,452 32,539 1,00 87,94 O
ATOM 154 OE2 GLU A 24 -9,970 -42,030 30,521 1,00 83,01 O
ATOM 155 N PRO A 25 -8,053 -46,898 32,420 1,00 33,02 N
ATOM 156 CA PRO A 25 -7,392 -47,965 33,173 1,00 32,41 C
ATOM 157 C PRO A 25 -8,331 -48,393 34,301 1,00 34,90 C
ATOM 158 O PRO A 25 -9,005 -47,546 34,873 1,00 33,20 O
ATOM 159 CB PRO A 25 -6,141 -47,284 33,739 1,00 34,85 C
ATOM 160 CG PRO A 25 -5,887 -46,136 32,862 1,00 38,86 C
ATOM 161 CD PRO A 25 -7,170 -45,723 32,250 1,00 35,27 C
ATOM 162 N GLY A 26 -8,426 -49,690 34,577 1,00 32,28 N
ATOM 163 CA GLY A 26 -9,314 -50,180 35,629 1,00 32,48 C
ATOM 164 C GLY A 26 -10,737 -50,440 35,161 1,00 34,53 C
ATOM 165 O GLY A 26 -11,589 -50,726 35,992 1,00 34,04 O
ATOM 166 N THR A 27 -10,993 -50,381 33,846 1,00 30,91 N
ATOM 167 CA THR A 27 -12,302 -50,696 33,268 1,00 31,44 C
ATOM 168 C THR A 27 -12,086 -51,594 32,038 1,00 35,38 C
ATOM 169 O THR A 27 -10,942 -51,852 31,650 1,00 35,01 O
ATOM 170 CB THR A 27 -13,102 -49,401 32,910 1,00 33,54 C

ATOM 171 OG1 THR A 27 -12,552 -48,797 31,743 1,00 33,25 O
ATOM 172 CG2 THR A 27 -13,142 -48,377 34,046 1,00 26,78 C
ATOM 173 N PHE A 28 -13,178 -52,084 31,443 1,00 31,97 N
ATOM 174 CA PHE A 28 -13,122 -52,897 30,227 1,00 31,35 C
ATOM 175 C PHE A 28 -14,306 -52,547 29,352 1,00 36,32 C
ATOM 176 O PHE A 28 -15,330 -52,105 29,859 1,00 36,35 O
ATOM 177 CB PHE A 28 -13,080 -54,403 30,520 1,00 32,57 C
ATOM 178 CG PHE A 28 -14,347 -54,983 31,102 1,00 34,95 C
ATOM 179 CD1 PHE A 28 -14,618 -54,885 32,464 1,00 37,23 C
ATOM 180 CD2 PHE A 28 -15,246 -55,675 30,301 1,00 37,68 C
ATOM 181 CE1 PHE A 28 -15,787 -55,432 33,002 1,00 38,93 C
ATOM 182 CE2 PHE A 28 -16,416 -56,219 30,841 1,00 41,16 C
ATOM 183 CZ PHE A 28 -16,673 -56,101 32,188 1,00 38,96 C
ATOM 184 N LEU A 29 -14,177 -52,792 28,056 1,00 35,00 N
ATOM 185 CA LEU A 29 -15,199 -52,441 27,074 1,00 36,44 C
ATOM 186 C LEU A 29 -16,403 -53,371 27,033 1,00 42,33 C
ATOM 187 O LEU A 29 -16,258 -54,578 26,833 1,00 43,83 O
ATOM 188 CB LEU A 29 -14,563 -52,362 25,676 1,00 37,20 C
ATOM 189 CG LEU A 29 -15,406 -51,618 24,627 1,00 42,73 C
ATOM 190 CD1 LEU A 29 -14,775 -50,323 24,246 1,00 42,68 C
ATOM 191 CD2 LEU A 29 -15,627 -52,456 23,414 1,00 44,91 C
ATOM 192 N VAL A 30 -17,604 -52,793 27,202 1,00 39,41 N
ATOM 193 CA VAL A 30 -18,871 -53,513 27,085 1,00 41,21 C
ATOM 194 C VAL A 30 -19,482 -53,213 25,707 1,00 46,02 C
ATOM 195 O VAL A 30 -19,950 -54,128 25,034 1,00 47,76 O
ATOM 196 CB VAL A 30 -19,837 -53,135 28,228 1,00 45,82 C
ATOM 197 CG1 VAL A 30 -21,221 -53,759 28,016 1,00 47,98 C
ATOM 198 CG2 VAL A 30 -19,263 -53,567 29,566 1,00 45,02 C
ATOM 199 N LYS A 31 -19,509 -51,938 25,316 1,00 41,83 N
ATOM 200 CA LYS A 31 -20,091 -51,500 24,052 1,00 43,31 C
ATOM 201 C LYS A 31 -19,307 -50,299 23,527 1,00 43,94 C
ATOM 202 O LYS A 31 -18,775 -49,519 24,321 1,00 41,40 O
ATOM 203 CB LYS A 31 -21,564 -51,086 24,305 1,00 48,54 C
ATOM 204 CG LYS A 31 -22,522 -51,318 23,139 1,00 71,10 C
ATOM 205 CD LYS A 31 -23,697 -52,236 23,506 1,00 87,51 C
ATOM 206 CE LYS A 31 -23,296 -53,686 23,667 1,00 96,81 C

ATOM 207 NZ LYS A 31 -24,467 -54,549 23,980 1,00106,62 N
ATOM 208 N ASP A 32 -19,256 -50,127 22,202 1,00 40,83 N
ATOM 209 CA ASP A 32 -18,613 -48,948 21,603 1,00 40,22 C
ATOM 210 C ASP A 32 -19,469 -47,713 21,890 1,00 45,15 C
ATOM 211 O ASP A 32 -20,641 -47,833 22,274 1,00 44,59 O
ATOM 212 CB ASP A 32 -18,503 -49,092 20,069 1,00 43,48 C
ATOM 213 CG ASP A 32 -17,539 -50,151 19,586 1,00 50,06 C
ATOM 214 OD1 ASP A 32 -16,467 -50,308 20,212 1,00 48,33 O
ATOM 215 OD2 ASP A 32 -17,808 -50,757 18,531 1,00 54,24 O
ATOM 216 N CYS A 33 -18,911 -46,523 21,639 1,00 43,00 N
ATOM 217 CA CYS A 33 -19,680 -45,287 21,764 1,00 43,55 C
ATOM 218 C CYS A 33 -20,714 -45,314 20,622 1,00 47,10 C
ATOM 219 O CYS A 33 -20,476 -45,974 19,607 1,00 47,00 O
ATOM 220 CB CYS A 33 -18,770 -44,056 21,690 1,00 43,96 C
ATOM 221 SG CYS A 33 -18,121 -43,687 20,036 1,00 49,80 S
ATOM 222 N ASP A 34 -21,875 -44,677 20,824 1,00 43,01 N
ATOM 223 CA ASP A 34 -22,940 -44,589 19,811 1,00 44,20 C
ATOM 224 C ASP A 34 -22,996 -43,161 19,209 1,00 48,29 C
ATOM 225 O ASP A 34 -23,871 -42,862 18,387 1,00 48,66 O
ATOM 226 CB ASP A 34 -24,308 -45,011 20,406 1,00 46,75 C
ATOM 227 CG ASP A 34 -24,754 -44,274 21,661 1,00 57,67 C
ATOM 228 OD1 ASP A 34 -24,019 -43,373 22,118 1,00 58,91 O
ATOM 229 OD2 ASP A 34 -25,801 -44,641 22,221 1,00 60,93 O
ATOM 230 N GLN A 35 -22,065 -42,278 19,638 1,00 42,81 N
ATOM 231 CA GLN A 35 -21,969 -40,893 19,188 1,00 43,04 C
ATOM 232 C GLN A 35 -20,485 -40,598 18,935 1,00 45,91 C
ATOM 233 O GLN A 35 -19,647 -40,986 19,741 1,00 43,23 O
ATOM 234 CB GLN A 35 -22,510 -39,951 20,277 1,00 43,90 C
ATOM 235 CG GLN A 35 -23,986 -40,127 20,619 1,00 41,63 C
ATOM 236 CD GLN A 35 -24,919 -39,587 19,576 1,00 51,47 C
ATOM 237 OE1 GLN A 35 -25,450 -38,489 19,713 1,00 49,14 O
ATOM 238 NE2 GLN A 35 -25,221 -40,364 18,548 1,00 46,18 N
ATOM 239 N HIS A 36 -20,166 -39,904 17,842 1,00 45,31 N
ATOM 240 CA HIS A 36 -18,788 -39,563 17,482 1,00 44,53 C
ATOM 241 C HIS A 36 -18,101 -38,713 18,574 1,00 47,23 C
ATOM 242 O HIS A 36 -18,690 -37,769 19,090 1,00 45,88 O

ATOM 243 CB HIS A 36 -18,790 -38,846 16,126 1,00 47,91 C
ATOM 244 CG HIS A 36 -17,451 -38,404 15,633 1,00 51,77 C
ATOM 245 ND1 HIS A 36 -16,450 -39,309 15,324 1,00 52,55 N
ATOM 246 CD2 HIS A 36 -17,005 -37,156 15,386 1,00 54,50 C
ATOM 247 CE1 HIS A 36 -15,436 -38,581 14,881 1,00 53,18 C
ATOM 248 NE2 HIS A 36 -15,732 -37,276 14,894 1,00 54,90 N
ATOM 249 N ARG A 37 -16,864 -39,087 18,935 1,00 44,51 N
ATOM 250 CA ARG A 37 -16,036 -38,444 19,963 1,00 43,70 C
ATOM 251 C ARG A 37 -16,686 -38,429 21,363 1,00 47,06 C
ATOM 252 O ARG A 37 -16,444 -37,518 22,160 1,00 47,70 O
ATOM 253 CB ARG A 37 -15,581 -37,047 19,522 1,00 45,20 C
ATOM 254 CG ARG A 37 -14,521 -37,113 18,440 1,00 48,90 C
ATOM 255 CD ARG A 37 -13,864 -35,772 18,225 1,00 49,68 C
ATOM 256 NE ARG A 37 -12,902 -35,824 17,124 1,00 50,76 N
ATOM 257 CZ ARG A 37 -11,978 -34,901 16,869 1,00 65,51 C
ATOM 258 NH1 ARG A 37 -11,881 -33,816 17,634 1,00 55,67 N
ATOM 259 NH2 ARG A 37 -11,146 -35,053 15,848 1,00 60,89 N
ATOM 260 N LYS A 38 -17,442 -39,486 21,684 1,00 42,28 N
ATOM 261 CA LYS A 38 -18,019 -39,683 23,013 1,00 41,17 C
ATOM 262 C LYS A 38 -17,441 -40,974 23,596 1,00 43,23 C
ATOM 263 O LYS A 38 -16,715 -41,701 22,911 1,00 42,89 O
ATOM 264 CB LYS A 38 -19,555 -39,684 22,981 1,00 43,69 C
ATOM 265 CG LYS A 38 -20,156 -38,361 22,520 1,00 43,89 C
ATOM 266 CD LYS A 38 -19,885 -37,206 23,482 1,00 42,15 C
ATOM 267 CE LYS A 38 -20,455 -35,924 22,978 1,00 36,14 C
ATOM 268 NZ LYS A 38 -19,792 -34,752 23,603 1,00 41,15 N
ATOM 269 N ALA A 39 -17,700 -41,223 24,871 1,00 39,17 N
ATOM 270 CA ALA A 39 -17,129 -42,380 25,560 1,00 37,31 C
ATOM 271 C ALA A 39 -17,765 -43,711 25,213 1,00 41,29 C
ATOM 272 O ALA A 39 -18,984 -43,808 25,053 1,00 42,27 O
ATOM 273 CB ALA A 39 -17,192 -42,166 27,067 1,00 37,51 C
ATOM 274 N ALA A 40 -16,926 -44,756 25,145 1,00 37,60 N
ATOM 275 CA ALA A 40 -17,382 -46,141 24,997 1,00 36,76 C
ATOM 276 C ALA A 40 -18,008 -46,529 26,340 1,00 39,81 C
ATOM 277 O ALA A 40 -17,688 -45,906 27,355 1,00 37,62 O
ATOM 278 CB ALA A 40 -16,195 -47,061 24,707 1,00 35,94 C

ATOM 279 N GLN A 41 -18,897 -47,535 26,359 1,00 37,98 N
ATOM 280 CA GLN A 41 -19,507 -47,988 27,610 1,00 37,92 C
ATOM 281 C GLN A 41 -18,517 -48,991 28,230 1,00 39,59 C
ATOM 282 O GLN A 41 -18,250 -50,031 27,638 1,00 36,25 O
ATOM 283 CB GLN A 41 -20,886 -48,626 27,360 1,00 41,38 C
ATOM 284 CG GLN A 41 -21,717 -48,786 28,636 1,00 59,82 C
ATOM 285 CD GLN A 41 -22,262 -50,180 28,824 1,00 80,54 C
ATOM 286 OE1 GLN A 41 -21,904 -50,886 29,773 1,00 78,64 O
ATOM 287 NE2 GLN A 41 -23,147 -50,605 27,931 1,00 71,47 N
ATOM 288 N CYS A 42 -17,903 -48,622 29,363 1,00 37,80 N
ATOM 289 CA CYS A 42 -16,889 -49,436 30,005 1,00 37,75 C
ATOM 290 C CYS A 42 -17,290 -49,772 31,424 1,00 41,34 C
ATOM 291 O CYS A 42 -17,585 -48,858 32,192 1,00 41,87 O
ATOM 292 CB CYS A 42 -15,541 -48,716 29,983 1,00 37,77 C
ATOM 293 SG CYS A 42 -15,030 -48,137 28,345 1,00 42,12 S
ATOM 294 N ASP A 43 -17,211 -51,059 31,800 1,00 37,48 N
ATOM 295 CA ASP A 43 -17,531 -51,521 33,159 1,00 37,21 C
ATOM 296 C ASP A 43 -16,249 -51,620 33,983 1,00 37,85 C
ATOM 297 O ASP A 43 -15,192 -51,862 33,412 1,00 35,75 O
ATOM 298 CB ASP A 43 -18,213 -52,907 33,130 1,00 40,32 C
ATOM 299 CG ASP A 43 -19,722 -52,906 32,975 1,00 55,05 C
ATOM 300 OD1 ASP A 43 -20,321 -51,809 32,955 1,00 59,52 O
ATOM 301 OD2 ASP A 43 -20,303 -54,002 32,841 1,00 59,29 O
ATOM 302 N PRO A 44 -16,333 -51,504 35,321 1,00 35,04 N
ATOM 303 CA PRO A 44 -15,117 -51,616 36,138 1,00 33,83 C
ATOM 304 C PRO A 44 -14,507 -53,016 36,211 1,00 37,49 C
ATOM 305 O PRO A 44 -15,222 -54,021 36,168 1,00 37,52 O
ATOM 306 CB PRO A 44 -15,595 -51,212 37,536 1,00 36,41 C
ATOM 307 CG PRO A 44 -17,038 -51,530 37,556 1,00 41,52 C
ATOM 308 CD PRO A 44 -17,529 -51,281 36,164 1,00 36,85 C
ATOM 309 N CYS A 45 -13,196 -53,069 36,466 1,00 34,81 N
ATOM 310 CA CYS A 45 -12,497 -54,322 36,755 1,00 35,43 C
ATOM 311 C CYS A 45 -12,849 -54,662 38,213 1,00 37,20 C
ATOM 312 O CYS A 45 -13,441 -53,836 38,916 1,00 36,50 O
ATOM 313 CB CYS A 45 -10,986 -54,181 36,570 1,00 35,93 C
ATOM 314 SG CYS A 45 -10,456 -53,899 34,863 1,00 39,57 S

ATOM 315 N ILE A 46 -12,483 -55,852 38,673 1,00 33,32 N
ATOM 316 CA ILE A 46 -12,824 -56,299 40,028 1,00 34,48 C
ATOM 317 C ILE A 46 -11,638 -56,144 40,981 1,00 38,11 C
ATOM 318 O ILE A 46 -10,671 -56,889 40,827 1,00 37,43 O
ATOM 319 CB ILE A 46 -13,317 -57,764 39,960 1,00 38,33 C
ATOM 320 CG1 ILE A 46 -14,418 -57,947 38,887 1,00 38,73 C
ATOM 321 CG2 ILE A 46 -13,786 -58,241 41,335 1,00 39,59 C
ATOM 322 CD1 ILE A 46 -15,654 -57,116 39,054 1,00 47,23 C
ATOM 323 N PRO A 47 -11,712 -55,225 41,992 1,00 36,72 N
ATOM 324 CA PRO A 47 -10,594 -55,057 42,940 1,00 37,81 C
ATOM 325 C PRO A 47 -10,144 -56,388 43,545 1,00 41,77 C
ATOM 326 O PRO A 47 -10,973 -57,120 44,084 1,00 42,22 O
ATOM 327 CB PRO A 47 -11,154 -54,108 44,017 1,00 40,91 C
ATOM 328 CG PRO A 47 -12,248 -53,380 43,361 1,00 44,71 C
ATOM 329 CD PRO A 47 -12,804 -54,272 42,279 1,00 38,78 C
ATOM 330 N GLY A 48 -8,854 -56,735 43,375 1,00 38,47 N
ATOM 331 CA GLY A 48 -8,281 -57,975 43,910 1,00 39,27 C
ATOM 332 C GLY A 48 -8,430 -59,204 42,993 1,00 42,73 C
ATOM 333 O GLY A 48 -7,886 -60,242 43,332 1,00 43,38 O
ATOM 334 N VAL A 49 -9,156 -59,100 41,854 1,00 40,03 N
ATOM 335 CA VAL A 49 -9,382 -60,230 40,925 1,00 40,03 C
ATOM 336 C VAL A 49 -8,969 -59,918 39,489 1,00 40,57 C
ATOM 337 O VAL A 49 -8,412 -60,789 38,830 1,00 39,24 O
ATOM 338 CB VAL A 49 -10,860 -60,693 41,005 1,00 45,05 C
ATOM 339 CG1 VAL A 49 -11,158 -61,823 40,016 1,00 45,50 C
ATOM 340 CG2 VAL A 49 -11,206 -61,101 42,427 1,00 46,81 C
ATOM 341 N SER A 50 -9,234 -58,705 38,990 1,00 35,94 N
ATOM 342 CA SER A 50 -8,838 -58,347 37,633 1,00 33,71 C
ATOM 343 C SER A 50 -8,374 -56,902 37,528 1,00 35,99 C
ATOM 344 O SER A 50 -8,600 -56,099 38,434 1,00 36,25 O
ATOM 345 CB SER A 50 -9,968 -58,657 36,655 1,00 36,17 C
ATOM 346 OG SER A 50 -11,095 -57,827 36,872 1,00 38,18 O
ATOM 347 N PHE A 51 -7,659 -56,583 36,445 1,00 32,04 N
ATOM 348 CA PHE A 51 -7,095 -55,250 36,261 1,00 29,14 C
ATOM 349 C PHE A 51 -6,901 -54,890 34,799 1,00 32,56 C
ATOM 350 O PHE A 51 -6,971 -55,746 33,935 1,00 31,66 O

ATOM 351 CB PHE A 51 -5,739 -55,175 36,993 1,00 29,13 C
ATOM 352 CG PHE A 51 -4,630 -55,964 36,343 1,00 28,17 C
ATOM 353 CD1 PHE A 51 -4,511 -57,333 36,554 1,00 29,81 C
ATOM 354 CD2 PHE A 51 -3,696 -55,338 35,529 1,00 27,50 C
ATOM 355 CE1 PHE A 51 -3,504 -58,066 35,922 1,00 29,84 C
ATOM 356 CE2 PHE A 51 -2,716 -56,079 34,867 1,00 28,98 C
ATOM 357 CZ PHE A 51 -2,619 -57,435 35,078 1,00 27,36 C
ATOM 358 N SER A 52 -6,631 -53,620 34,533 1,00 29,38 N
ATOM 359 CA SER A 52 -6,296 -53,147 33,189 1,00 29,06 C
ATOM 360 C SER A 52 -5,409 -51,902 33,393 1,00 32,84 C
ATOM 361 O SER A 52 -5,882 -50,907 33,934 1,00 32,41 O
ATOM 362 CB SER A 52 -7,539 -52,889 32,342 1,00 30,73 C
ATOM 363 OG SER A 52 -8,389 -51,920 32,922 1,00 37,68 O
ATOM 364 N PRO A 53 -4,098 -52,008 33,095 1,00 29,99 N
ATOM 365 CA PRO A 53 -3,162 -50,916 33,381 1,00 30,41 C
ATOM 366 C PRO A 53 -3,249 -49,652 32,542 1,00 35,49 C
ATOM 367 O PRO A 53 -2,704 -48,641 32,978 1,00 35,51 O
ATOM 368 CB PRO A 53 -1,783 -51,567 33,197 1,00 32,77 C
ATOM 369 CG PRO A 53 -2,002 -52,773 32,375 1,00 35,90 C
ATOM 370 CD PRO A 53 -3,438 -53,136 32,400 1,00 30,40 C
ATOM 371 N ASP A 54 -3,868 -49,678 31,363 1,00 34,35 N
ATOM 372 CA ASP A 54 -3,878 -48,483 30,524 1,00 36,60 C
ATOM 373 C ASP A 54 -5,175 -48,300 29,750 1,00 38,50 C
ATOM 374 O ASP A 54 -6,066 -49,142 29,842 1,00 38,49 O
ATOM 375 CB ASP A 54 -2,668 -48,523 29,570 1,00 41,23 C
ATOM 376 CG ASP A 54 -1,990 -47,160 29,419 1,00 62,91 C
ATOM 377 OD1 ASP A 54 -2,649 -46,223 28,921 1,00 63,05 O
ATOM 378 OD2 ASP A 54 -0,827 -47,016 29,872 1,00 76,03 O
ATOM 379 N HIS A 55 -5,282 -47,179 29,010 1,00 33,79 N
ATOM 380 CA HIS A 55 -6,426 -46,889 28,145 1,00 33,82 C
ATOM 381 C HIS A 55 -6,454 -47,966 27,055 1,00 36,99 C
ATOM 382 O HIS A 55 -5,406 -48,281 26,495 1,00 37,92 O
ATOM 383 CB HIS A 55 -6,320 -45,480 27,517 1,00 35,97 C
ATOM 384 CG HIS A 55 -6,435 -44,397 28,536 1,00 39,79 C
ATOM 385 ND1 HIS A 55 -5,336 -43,965 29,260 1,00 42,24 N
ATOM 386 CD2 HIS A 55 -7,530 -43,735 28,969 1,00 41,07 C

ATOM 387 CE1 HIS A 55 -5,795 -43,065 30,110 1,00 42,04 C
ATOM 388 NE2 HIS A 55 -7,108 -42,880 29,956 1,00 42,15 N
ATOM 389 N HIS A 56 -7,606 -48,587 26,817 1,00 32,75 N
ATOM 390 CA HIS A 56 -7,665 -49,715 25,896 1,00 33,13 C
ATOM 391 C HIS A 56 -9,080 -49,974 25,395 1,00 37,42 C
ATOM 392 O HIS A 56 -10,019 -49,303 25,805 1,00 37,11 O
ATOM 393 CB HIS A 56 -7,122 -50,983 26,615 1,00 32,46 C
ATOM 394 CG HIS A 56 -8,064 -51,522 27,648 1,00 33,84 C
ATOM 395 ND1 HIS A 56 -8,814 -52,647 27,409 1,00 34,70 N
ATOM 396 CD2 HIS A 56 -8,447 -50,985 28,830 1,00 34,33 C
ATOM 397 CE1 HIS A 56 -9,559 -52,816 28,487 1,00 33,79 C
ATOM 398 NE2 HIS A 56 -9,361 -51,844 29,372 1,00 33,76 N
ATOM 399 N THR A 57 -9,211 -50,968 24,520 1,00 35,36 N
ATOM 400 CA THR A 57 -10,474 -51,373 23,912 1,00 36,44 C
ATOM 401 C THR A 57 -10,748 -52,884 24,091 1,00 40,44 C
ATOM 402 O THR A 57 -11,658 -53,395 23,436 1,00 42,37 O
ATOM 403 CB THR A 57 -10,449 -50,990 22,418 1,00 39,91 C
ATOM 404 OG1 THR A 57 -9,388 -51,692 21,770 1,00 42,78 O
ATOM 405 CG2 THR A 57 -10,273 -49,506 22,204 1,00 36,11 C
ATOM 406 N ARG A 58 -10,019 -53,597 24,984 1,00 36,40 N
ATOM 407 CA ARG A 58 -10,256 -55,047 25,161 1,00 36,92 C
ATOM 408 C ARG A 58 -11,596 -55,265 25,871 1,00 40,95 C
ATOM 409 O ARG A 58 -11,891 -54,528 26,812 1,00 40,53 O
ATOM 410 CB ARG A 58 -9,116 -55,740 25,960 1,00 34,53 C
ATOM 411 CG ARG A 58 -7,699 -55,544 25,419 1,00 35,34 C
ATOM 412 CD ARG A 58 -7,592 -55,879 23,949 1,00 43,83 C
ATOM 413 NE ARG A 58 -7,909 -57,298 23,720 1,00 49,81 N
ATOM 414 CZ ARG A 58 -8,709 -57,793 22,775 1,00 59,77 C
ATOM 415 NH1 ARG A 58 -9,312 -56,980 21,905 1,00 47,98 N
ATOM 416 NH2 ARG A 58 -8,909 -59,102 22,686 1,00 50,31 N
ATOM 417 N PRO A 59 -12,387 -56,280 25,471 1,00 38,74 N
ATOM 418 CA PRO A 59 -13,675 -56,527 26,131 1,00 38,89 C
ATOM 419 C PRO A 59 -13,581 -57,357 27,434 1,00 41,04 C
ATOM 420 O PRO A 59 -14,534 -58,047 27,805 1,00 41,72 O
ATOM 421 CB PRO A 59 -14,495 -57,223 25,036 1,00 42,78 C
ATOM 422 CG PRO A 59 -13,492 -57,974 24,269 1,00 48,48 C

ATOM 423 CD PRO A 59 -12,275 -57,075 24,230 1,00 42,93 C
ATOM 424 N HIS A 60 -12,463 -57,243 28,155 1,00 35,45 N
ATOM 425 CA HIS A 60 -12,248 -57,925 29,423 1,00 34,60 C
ATOM 426 C HIS A 60 -11,118 -57,219 30,162 1,00 38,20 C
ATOM 427 O HIS A 60 -10,394 -56,403 29,580 1,00 36,57 O
ATOM 428 CB HIS A 60 -11,878 -59,419 29,190 1,00 36,05 C
ATOM 429 CG HIS A 60 -10,628 -59,598 28,379 1,00 38,86 C
ATOM 430 ND1 HIS A 60 -10,683 -59,824 27,021 1,00 41,96 N
ATOM 431 CD2 HIS A 60 -9,330 -59,468 28,741 1,00 38,40 C
ATOM 432 CE1 HIS A 60 -9,427 -59,872 26,608 1,00 40,51 C
ATOM 433 NE2 HIS A 60 -8,578 -59,662 27,614 1,00 38,97 N
ATOM 434 N CYS A 61 -10,957 -57,573 31,432 1,00 37,29 N
ATOM 435 CA CYS A 61 -9,859 -57,125 32,279 1,00 36,48 C
ATOM 436 C CYS A 61 -8,856 -58,274 32,319 1,00 37,87 C
ATOM 437 O CYS A 61 -9,229 -59,415 32,092 1,00 37,13 O
ATOM 438 CB CYS A 61 -10,354 -56,790 33,684 1,00 37,27 C
ATOM 439 SG CYS A 61 -11,404 -55,331 33,760 1,00 41,49 S
ATOM 440 N GLU A 62 -7,606 -57,977 32,650 1,00 34,49 N
ATOM 441 CA GLU A 62 -6,542 -58,977 32,805 1,00 33,63 C
ATOM 442 C GLU A 62 -6,763 -59,657 34,142 1,00 36,33 C
ATOM 443 O GLU A 62 -7,114 -58,982 35,102 1,00 34,77 O
ATOM 444 CB GLU A 62 -5,164 -58,291 32,836 1,00 33,97 C
ATOM 445 CG GLU A 62 -4,864 -57,415 31,631 1,00 36,09 C
ATOM 446 CD GLU A 62 -4,928 -58,187 30,334 1,00 43,71 C
ATOM 447 OE1 GLU A 62 -6,009 -58,203 29,706 1,00 37,36 O
ATOM 448 OE2 GLU A 62 -3,937 -58,878 30,015 1,00 34,40 O
ATOM 449 N SER A 63 -6,557 -60,975 34,227 1,00 33,89 N
ATOM 450 CA SER A 63 -6,722 -61,674 35,493 1,00 33,61 C
ATOM 451 C SER A 63 -5,503 -61,426 36,363 1,00 37,78 C
ATOM 452 O SER A 63 -4,378 -61,525 35,871 1,00 37,22 O
ATOM 453 CB SER A 63 -6,867 -63,178 35,265 1,00 37,53 C
ATOM 454 OG SER A 63 -8,072 -63,491 34,590 1,00 44,08 O
ATOM 455 N CYS A 64 -5,715 -61,139 37,654 1,00 35,84 N
ATOM 456 CA CYS A 64 -4,615 -61,014 38,609 1,00 38,42 C
ATOM 457 C CYS A 64 -3,997 -62,394 38,798 1,00 43,03 C
ATOM 458 O CYS A 64 -4,741 -63,369 38,902 1,00 43,07 O

ATOM 459 CB CYS A 64 -5,112 -60,488 39,953 1,00 41,22 C
ATOM 460 SG CYS A 64 -5,968 -58,900 39,863 1,00 45,41 S
ATOM 461 N ARG A 65 -2,659 -62,474 38,917 1,00 40,94 N
ATOM 462 CA ARG A 65 -1,981 -63,739 39,226 1,00 42,73 C
ATOM 463 C ARG A 65 -2,246 -64,060 40,699 1,00 50,59 C
ATOM 464 O ARG A 65 -2,498 -63,143 41,488 1,00 47,96 O
ATOM 465 CB ARG A 65 -0,462 -63,660 38,966 1,00 42,53 C
ATOM 466 CG ARG A 65 0,328 -62,666 39,849 1,00 44,59 C
ATOM 467 CD ARG A 65 1,821 -62,847 39,684 1,00 47,03 C
ATOM 468 NE ARG A 65 2,234 -62,737 38,282 1,00 41,68 N
ATOM 469 CZ ARG A 65 2,512 -61,615 37,620 1,00 45,98 C
ATOM 470 NH1 ARG A 65 2,432 -60,431 38,231 1,00 35,56 N
ATOM 471 NH2 ARG A 65 2,872 -61,664 36,345 1,00 34,94 N
ATOM 472 N HIS A 66 -2,181 -65,350 41,064 1,00 53,75 N
ATOM 473 CA HIS A 66 -2,415 -65,809 42,436 1,00 57,95 C
ATOM 474 C HIS A 66 -1,089 -66,172 43,088 1,00 60,73 C
ATOM 475 O HIS A 66 -0,259 -66,829 42,457 1,00 60,16 O
ATOM 476 CB HIS A 66 -3,344 -67,033 42,446 1,00 62,92 C
ATOM 477 CG HIS A 66 -4,512 -66,902 41,518 1,00 67,42 C
ATOM 478 ND1 HIS A 66 -4,607 -67,669 40,365 1,00 70,55 N
ATOM 479 CD2 HIS A 66 -5,569 -66,057 41,571 1,00 69,55 C
ATOM 480 CE1 HIS A 66 -5,726 -67,288 39,768 1,00 69,97 C
ATOM 481 NE2 HIS A 66 -6,340 -66,318 40,459 1,00 69,56 N
ATOM 482 N CYS A 67 -0,895 -65,750 44,350 1,00 57,25 N
ATOM 483 CA CYS A 67 0,307 -66,047 45,120 1,00 58,83 C
ATOM 484 C CYS A 67 -0,065 -67,179 46,096 1,00 71,24 C
ATOM 485 O CYS A 67 -0,155 -66,958 47,301 1,00 72,76 O
ATOM 486 CB CYS A 67 0,800 -64,797 45,851 1,00 57,41 C
ATOM 487 SG CYS A 67 1,035 -63,346 44,781 1,00 57,53 S
ATOM 488 N ASN A 68 -0,340 -68,383 45,546 1,00 72,87 N
ATOM 489 CA ASN A 68 -0,744 -69,550 46,358 1,00 78,32 C
ATOM 490 C ASN A 68 0,421 -70,074 47,203 1,00 87,39 C
ATOM 491 O ASN A 68 1,429 -70,522 46,652 1,00 87,06 O
ATOM 492 CB ASN A 68 -1,361 -70,678 45,504 1,00 83,46 C
ATOM 493 CG ASN A 68 -0,515 -71,155 44,343 1,00111,51 C
ATOM 494 OD1 ASN A 68 -0,601 -70,625 43,227 1,00104,57 O

ATOM 495 ND2 ASN A 68 0,353 -72,132 44,589 1,00105,22 N
ATOM 496 O SER A 69 2,613 -68,877 50,926 1,00 97,30 O
ATOM 497 N SER A 69 0,300 -69,956 48,545 1,00 88,43 N
ATOM 498 CA SER A 69 1,305 -70,337 49,557 1,00 92,23 C
ATOM 499 C SER A 69 2,319 -69,208 49,775 1,00 94,76 C
ATOM 500 CB SER A 69 1,998 -71,668 49,246 1,00 99,50 C
ATOM 501 OG SER A 69 3,179 -71,523 48,471 1,00108,86 O
ATOM 502 N GLY A 70 2,846 -68,613 48,684 1,00 86,65 N
ATOM 503 CA GLY A 70 3,782 -67,497 48,762 1,00 84,70 C
ATOM 504 C GLY A 70 3,085 -66,235 49,284 1,00 85,99 C
ATOM 505 O GLY A 70 1,851 -66,166 49,320 1,00 85,72 O
ATOM 506 N LEU A 71 3,885 -65,232 49,669 1,00 79,59 N
ATOM 507 CA LEU A 71 3,368 -63,971 50,216 1,00 77,19 C
ATOM 508 C LEU A 71 3,142 -62,997 49,049 1,00 72,56 C
ATOM 509 O LEU A 71 3,509 -63,311 47,915 1,00 69,12 O
ATOM 510 CB LEU A 71 4,316 -63,344 51,275 1,00 79,65 C
ATOM 511 CG LEU A 71 5,393 -64,243 51,941 1,00 87,68 C
ATOM 512 CD1 LEU A 71 6,771 -63,964 51,355 1,00 87,45 C
ATOM 513 CD2 LEU A 71 5,451 -64,021 53,438 1,00 93,95 C
ATOM 514 N LEU A 72 2,537 -61,832 49,333 1,00 65,30 N
ATOM 515 CA LEU A 72 2,279 -60,794 48,341 1,00 61,42 C
ATOM 516 C LEU A 72 3,191 -59,606 48,602 1,00 63,54 C
ATOM 517 O LEU A 72 3,126 -59,005 49,673 1,00 64,71 O
ATOM 518 CB LEU A 72 0,814 -60,330 48,397 1,00 60,90 C
ATOM 519 CG LEU A 72 -0,196 -61,290 47,770 1,00 64,83 C
ATOM 520 CD1 LEU A 72 -1,363 -61,547 48,701 1,00 67,47 C
ATOM 521 CD2 LEU A 72 -0,695 -60,772 46,446 1,00 61,31 C
ATOM 522 N VAL A 73 4,035 -59,268 47,626 1,00 57,45 N
ATOM 523 CA VAL A 73 4,911 -58,099 47,696 1,00 57,01 C
ATOM 524 C VAL A 73 4,038 -56,887 47,373 1,00 55,93 C
ATOM 525 O VAL A 73 4,194 -55,834 47,989 1,00 55,91 O
ATOM 526 CB VAL A 73 6,101 -58,213 46,708 1,00 60,68 C
ATOM 527 CG1 VAL A 73 6,954 -56,943 46,721 1,00 61,41 C
ATOM 528 CG2 VAL A 73 6,955 -59,435 47,033 1,00 62,36 C
ATOM 529 N ARG A 74 3,143 -57,041 46,376 1,00 48,50 N
ATOM 530 CA ARG A 74 2,212 -56,004 45,944 1,00 45,91 C

ATOM 531 C ARG A 74 0,851 -56,650 45,712 1,00 49,19 C
ATOM 532 O ARG A 74 0,779 -57,679 45,044 1,00 48,25 O
ATOM 533 CB ARG A 74 2,721 -55,363 44,646 1,00 42,04 C
ATOM 534 CG ARG A 74 2,239 -53,942 44,375 1,00 48,38 C
ATOM 535 CD ARG A 74 2,887 -53,406 43,099 1,00 51,48 C
ATOM 536 NE ARG A 74 2,348 -54,060 41,899 1,00 44,28 N
ATOM 537 CZ ARG A 74 3,001 -54,265 40,749 1,00 52,67 C
ATOM 538 NH1 ARG A 74 4,269 -53,880 40,610 1,00 38,62 N
ATOM 539 NH2 ARG A 74 2,394 -54,874 39,735 1,00 32,16 N
ATOM 540 N ASN A 75 -0,221 -56,060 46,258 1,00 46,73 N
ATOM 541 CA ASN A 75 -1,582 -56,565 46,042 1,00 46,00 C
ATOM 542 C ASN A 75 -2,053 -56,170 44,652 1,00 46,93 C
ATOM 543 O ASN A 75 -1,578 -55,172 44,105 1,00 44,44 O
ATOM 544 CB ASN A 75 -2,563 -55,972 47,063 1,00 50,08 C
ATOM 545 CG ASN A 75 -2,362 -56,476 48,469 1,00 78,19 C
ATOM 546 OD1 ASN A 75 -2,311 -57,685 48,705 1,00 72,92 O
ATOM 547 ND2 ASN A 75 -2,295 -55,574 49,446 1,00 75,87 N
ATOM 548 N CYS A 76 -3,031 -56,913 44,113 1,00 43,83 N
ATOM 549 CA CYS A 76 -3,631 -56,569 42,837 1,00 42,07 C
ATOM 550 C CYS A 76 -4,596 -55,401 43,046 1,00 44,28 C
ATOM 551 O CYS A 76 -5,402 -55,433 43,972 1,00 45,68 O
ATOM 552 CB CYS A 76 -4,344 -57,754 42,188 1,00 42,61 C
ATOM 553 SG CYS A 76 -4,559 -57,561 40,392 1,00 45,25 S
ATOM 554 N THR A 77 -4,504 -54,385 42,184 1,00 38,93 N
ATOM 555 CA THR A 77 -5,386 -53,218 42,158 1,00 37,81 C
ATOM 556 C THR A 77 -6,042 -53,265 40,782 1,00 37,95 C
ATOM 557 O THR A 77 -5,600 -54,044 39,940 1,00 34,24 O
ATOM 558 CB THR A 77 -4,589 -51,912 42,354 1,00 47,00 C
ATOM 559 OG1 THR A 77 -3,827 -51,635 41,183 1,00 52,34 O
ATOM 560 CG2 THR A 77 -3,669 -51,957 43,564 1,00 48,24 C
ATOM 561 N ILE A 78 -7,052 -52,423 40,526 1,00 34,74 N
ATOM 562 CA ILE A 78 -7,727 -52,440 39,221 1,00 32,87 C
ATOM 563 C ILE A 78 -6,832 -51,967 38,054 1,00 34,22 C
ATOM 564 O ILE A 78 -7,246 -52,115 36,919 1,00 31,53 O
ATOM 565 CB ILE A 78 -9,084 -51,696 39,222 1,00 35,74 C
ATOM 566 CG1 ILE A 78 -8,952 -50,234 39,719 1,00 35,66 C

ATOM 567 CG2 ILE A 78 -10,114 -52,489 40,041 1,00 36,24 C
ATOM 568 CD1 ILE A 78 -10,064 -49,391 39,304 1,00 39,66 C
ATOM 569 N THR A 79 -5,607 -51,459 38,309 1,00 31,55 N
ATOM 570 CA THR A 79 -4,687 -51,066 37,244 1,00 30,47 C
ATOM 571 C THR A 79 -3,338 -51,805 37,296 1,00 34,54 C
ATOM 572 O THR A 79 -2,495 -51,553 36,439 1,00 35,67 O
ATOM 573 CB THR A 79 -4,466 -49,536 37,282 1,00 35,81 C
ATOM 574 OG1 THR A 79 -3,816 -49,184 38,504 1,00 37,07 O
ATOM 575 CG2 THR A 79 -5,763 -48,750 37,150 1,00 32,44 C
ATOM 576 N ALA A 80 -3,107 -52,680 38,277 1,00 30,96 N
ATOM 577 CA ALA A 80 -1,819 -53,347 38,406 1,00 31,21 C
ATOM 578 C ALA A 80 -1,958 -54,767 38,929 1,00 35,69 C
ATOM 579 O ALA A 80 -2,756 -55,035 39,831 1,00 35,56 O
ATOM 580 CB ALA A 80 -0,918 -52,540 39,332 1,00 32,83 C
ATOM 581 N ASN A 81 -1,122 -55,665 38,395 1,00 31,83 N
ATOM 582 CA ASN A 81 -1,123 -57,068 38,775 1,00 31,50 C
ATOM 583 C ASN A 81 -0,544 -57,282 40,171 1,00 34,61 C
ATOM 584 O ASN A 81 0,219 -56,452 40,677 1,00 33,14 O
ATOM 585 CB ASN A 81 -0,322 -57,899 37,756 1,00 31,63 C
ATOM 586 CG ASN A 81 -0,760 -59,340 37,647 1,00 35,72 C
ATOM 587 OD1 ASN A 81 -1,474 -59,868 38,492 1,00 31,77 O
ATOM 588 ND2 ASN A 81 -0,309 -60,026 36,625 1,00 31,52 N
ATOM 589 N ALA A 82 -0,883 -58,425 40,777 1,00 32,98 N
ATOM 590 CA ALA A 82 -0,312 -58,828 42,056 1,00 33,88 C
ATOM 591 C ALA A 82 1,136 -59,211 41,803 1,00 36,40 C
ATOM 592 O ALA A 82 1,468 -59,646 40,701 1,00 34,67 O
ATOM 593 CB ALA A 82 -1,058 -60,032 42,630 1,00 35,42 C
ATOM 594 N GLU A 83 1,997 -59,032 42,804 1,00 34,63 N
ATOM 595 CA GLU A 83 3,398 -59,444 42,733 1,00 35,26 C
ATOM 596 C GLU A 83 3,664 -60,360 43,922 1,00 45,22 C
ATOM 597 O GLU A 83 3,365 -59,978 45,052 1,00 45,33 O
ATOM 598 CB GLU A 83 4,335 -58,241 42,709 1,00 35,74 C
ATOM 599 CG GLU A 83 4,312 -57,536 41,361 1,00 38,29 C
ATOM 600 CD GLU A 83 4,982 -58,293 40,227 1,00 39,60 C
ATOM 601 OE1 GLU A 83 6,020 -58,944 40,471 1,00 37,67 O
ATOM 602 OE2 GLU A 83 4,464 -58,239 39,092 1,00 33,86 O

ATOM 603 N CYS A 84 4,176 -61,580 43,661 1,00 46,59 N
ATOM 604 CA CYS A 84 4,408 -62,600 44,689 1,00 50,51 C
ATOM 605 C CYS A 84 5,857 -62,692 45,154 1,00 56,34 C
ATOM 606 O CYS A 84 6,767 -62,144 44,535 1,00 54,93 O
ATOM 607 CB CYS A 84 3,930 -63,970 44,209 1,00 52,50 C
ATOM 608 SG CYS A 84 2,338 -63,963 43,346 1,00 55,78 S
ATOM 609 N ALA A 85 6,051 -63,457 46,239 1,00 56,45 N
ATOM 610 CA ALA A 85 7,354 -63,789 46,820 1,00 59,32 C
ATOM 611 C ALA A 85 7,234 -65,102 47,595 1,00 67,61 C
ATOM 612 O ALA A 85 6,138 -65,454 48,033 1,00 66,03 O
ATOM 613 CB ALA A 85 7,829 -62,683 47,746 1,00 61,11 C
ATOM 614 O CYS A 86 9,789 -65,864 50,035 1,00 80,95 O
ATOM 615 N CYS A 86 8,352 -65,823 47,747 1,00 70,04 N
ATOM 616 CA CYS A 86 8,406 -67,079 48,506 1,00 73,93 C
ATOM 617 C CYS A 86 8,999 -66,800 49,883 1,00 81,58 C
ATOM 618 CB CYS A 86 9,220 -68,131 47,758 1,00 75,75 C
ATOM 619 SG CYS A 86 8,510 -68,637 46,167 1,00 77,80 S
ATOM 620 O ARG A 87 10,966 -68,856 51,499 1,00 93,44 O
ATOM 621 N ARG A 87 8,628 -67,615 50,882 1,00 82,66 N
ATOM 622 CA ARG A 87 9,152 -67,478 52,247 1,00 86,62 C
ATOM 623 C ARG A 87 10,609 -67,957 52,266 1,00 93,77 C
ATOM 624 CB ARG A 87 8,311 -68,300 53,244 1,00 90,21 C
ATOM 625 CG ARG A 87 6,862 -67,814 53,373 1,00102,71 C
ATOM 626 CD ARG A 87 5,855 -68,945 53,538 1,00117,92 C
ATOM 627 NE ARG A 87 4,501 -68,533 53,151 1,00127,83 N
ATOM 628 CZ ARG A 87 3,660 -67,820 53,902 1,00144,91 C
ATOM 629 NH1 ARG A 87 4,016 -67,412 55,118 1,00137,73 N
ATOM 630 NH2 ARG A 87 2,454 -67,506 53,440 1,00128,40 N
ATOM 631 O ASN A 88 12,123 -69,760 54,308 1,00100,54 O
ATOM 632 N ASN A 88 11,451 -67,357 53,130 1,00 92,99 N
ATOM 633 CA ASN A 88 12,872 -67,726 53,238 1,00 95,23 C
ATOM 634 C ASN A 88 13,063 -69,146 53,806 1,00100,81 C
ATOM 635 CB ASN A 88 13,632 -66,706 54,103 1,00 99,16 C
ATOM 636 CG ASN A 88 15,124 -66,958 54,200 1,00131,25 C
ATOM 637 OD1 ASN A 88 15,760 -67,438 53,255 1,00126,92 O
ATOM 638 ND2 ASN A 88 15,729 -66,618 55,332 1,00127,85 N

ATOM 639 O ASP A 94 9,704 -67,692 39,489 1,00 73,11 O
ATOM 640 N ASP A 94 10,269 -69,594 36,923 1,00 76,76 N
ATOM 641 CA ASP A 94 9,121 -68,883 37,478 1,00 72,67 C
ATOM 642 C ASP A 94 9,610 -67,653 38,260 1,00 72,46 C
ATOM 643 CB ASP A 94 8,283 -69,836 38,368 1,00 75,16 C
ATOM 644 CG ASP A 94 6,962 -69,267 38,867 1,00 83,13 C
ATOM 645 OD1 ASP A 94 6,180 -68,756 38,033 1,00 82,79 O
ATOM 646 OD2 ASP A 94 6,687 -69,383 40,082 1,00 85,88 O
ATOM 647 O LYS A 95 9,445 -63,752 39,792 1,00 58,23 O
ATOM 648 N LYS A 95 9,918 -66,548 37,542 1,00 64,62 N
ATOM 649 CA LYS A 95 10,353 -65,294 38,179 1,00 61,76 C
ATOM 650 C LYS A 95 9,199 -64,628 38,960 1,00 59,06 C
ATOM 651 CB LYS A 95 10,930 -64,306 37,136 1,00 63,69 C
ATOM 652 CG LYS A 95 9,877 -63,631 36,254 1,00 61,55 C
ATOM 653 CD LYS A 95 10,458 -63,036 34,990 1,00 56,57 C
ATOM 654 CE LYS A 95 9,357 -62,586 34,067 1,00 47,71 C
ATOM 655 NZ LYS A 95 9,895 -61,924 32,850 1,00 44,34 N
ATOM 656 N GLU A 96 7,946 -65,028 38,670 1,00 51,16 N
ATOM 657 CA GLU A 96 6,767 -64,483 39,328 1,00 47,79 C
ATOM 658 C GLU A 96 6,452 -65,102 40,698 1,00 53,73 C
ATOM 659 O GLU A 96 5,500 -64,649 41,318 1,00 51,16 O
ATOM 660 CB GLU A 96 5,550 -64,578 38,385 1,00 46,46 C
ATOM 661 CG GLU A 96 5,723 -63,777 37,098 1,00 46,51 C
ATOM 662 CD GLU A 96 5,931 -62,283 37,282 1,00 56,44 C
ATOM 663 OE1 GLU A 96 5,605 -61,761 38,374 1,00 47,31 O
ATOM 664 OE2 GLU A 96 6,408 -61,627 36,326 1,00 40,33 O
ATOM 665 N CYS A 97 7,227 -66,111 41,186 1,00 54,71 N
ATOM 666 CA CYS A 97 7,038 -66,714 42,517 1,00 57,34 C
ATOM 667 C CYS A 97 5,582 -67,130 42,819 1,00 59,38 C
ATOM 668 O CYS A 97 5,113 -66,975 43,946 1,00 58,58 O
ATOM 669 CB CYS A 97 7,573 -65,776 43,594 1,00 59,57 C
ATOM 670 SG CYS A 97 9,187 -65,050 43,208 1,00 65,12 S
ATOM 671 N THR A 98 4,875 -67,628 41,798 1,00 56,33 N
ATOM 672 CA THR A 98 3,497 -68,101 41,922 1,00 56,86 C
ATOM 673 C THR A 98 3,531 -69,509 42,570 1,00 64,64 C
ATOM 674 O THR A 98 2,565 -69,898 43,231 1,00 64,61 O

ATOM 675 CB THR A 98 2,780 -68,010 40,550 1,00 67,68 C
ATOM 676 OG1 THR A 98 2,314 -66,665 40,377 1,00 69,41 O
ATOM 677 CG2 THR A 98 1,605 -68,975 40,412 1,00 69,92 C
ATOM 678 N GLU A 99 4,659 -70,249 42,387 1,00 63,98 N
ATOM 679 CA GLU A 99 4,902 -71,579 42,956 1,00 67,53 C
ATOM 680 C GLU A 99 6,206 -71,525 43,771 1,00 74,19 C
ATOM 681 O GLU A 99 7,172 -70,901 43,320 1,00 72,07 O
ATOM 682 CB GLU A 99 5,051 -72,635 41,842 1,00 70,22 C
ATOM 683 CG GLU A 99 3,904 -72,679 40,836 1,00 81,49 C
ATOM 684 CD GLU A 99 4,178 -72,104 39,455 1,00103,65 C
ATOM 685 OE1 GLU A 99 5,323 -72,237 38,962 1,00101,28 O
ATOM 686 OE2 GLU A 99 3,223 -71,582 38,834 1,00 92,97 O
ATOM 687 N CYS A 100 6,225 -72,166 44,967 1,00 74,67 N
ATOM 688 CA CYS A 100 7,392 -72,212 45,860 1,00 77,43 C
ATOM 689 C CYS A 100 7,622 -73,654 46,338 1,00 85,72 C
ATOM 690 O CYS A 100 7,952 -74,538 45,551 1,00 86,74 O
ATOM 691 CB CYS A 100 7,204 -71,267 47,048 1,00 77,96 C
ATOM 692 SG CYS A 100 6,750 -69,568 46,600 1,00 78,35 S
ATOM 693 CD CD A9901 -7,490 -41,157 31,507 0,50 62,49 CD
ATOM 694 CD CD A9902 -6,163 -59,542 27,858 1,00 39,29 CD
ATOM 695 N GLU B 1 -16,461 -26,648 36,434 1,00 66,26 N
ATOM 696 CA GLU B 1 -16,304 -25,892 35,191 1,00 63,97 C
ATOM 697 C GLU B 1 -14,864 -25,409 35,022 1,00 68,14 C
ATOM 698 O GLU B 1 -14,252 -24,969 35,997 1,00 70,24 O
ATOM 699 CB GLU B 1 -17,259 -24,686 35,173 1,00 64,42 C
ATOM 700 CG GLU B 1 -17,296 -23,947 33,847 1,00 72,66 C
ATOM 701 CD GLU B 1 -18,367 -22,878 33,729 1,00 92,40 C
ATOM 702 OE1 GLU B 1 -19,570 -23,226 33,767 1,00 83,52 O
ATOM 703 OE2 GLU B 1 -17,999 -21,696 33,539 1,00 84,58 O
ATOM 704 N ILE B 2 -14,352 -25,433 33,770 1,00 62,46 N
ATOM 705 CA ILE B 2 -13,013 -24,931 33,439 1,00 62,90 C
ATOM 706 C ILE B 2 -13,223 -23,594 32,711 1,00 63,43 C
ATOM 707 O ILE B 2 -13,939 -23,538 31,709 1,00 61,42 O
ATOM 708 CB ILE B 2 -12,071 -25,936 32,686 1,00 66,24 C
ATOM 709 CG1 ILE B 2 -11,426 -25,308 31,422 1,00 65,76 C
ATOM 710 CG2 ILE B 2 -12,747 -27,276 32,367 1,00 66,51 C

ATOM 711 CD1 ILE B 2 -10,366 -26,070 30,866 1,00 72,40 C
ATOM 712 N VAL B 3 -12,613 -22,522 33,235 1,00 59,20 N
ATOM 713 CA VAL B 3 -12,742 -21,176 32,690 1,00 57,38 C
ATOM 714 C VAL B 3 -11,638 -20,926 31,664 1,00 59,89 C
ATOM 715 O VAL B 3 -10,461 -21,101 31,983 1,00 61,71 O
ATOM 716 CB VAL B 3 -12,712 -20,125 33,834 1,00 63,01 C
ATOM 717 CG1 VAL B 3 -12,856 -18,704 33,291 1,00 62,18 C
ATOM 718 CG2 VAL B 3 -13,804 -20,412 34,865 1,00 62,58 C
ATOM 719 N LEU B 4 -12,020 -20,485 30,446 1,00 53,70 N
ATOM 720 CA LEU B 4 -11,085 -20,140 29,376 1,00 53,06 C
ATOM 721 C LEU B 4 -11,001 -18,612 29,315 1,00 58,51 C
ATOM 722 O LEU B 4 -12,030 -17,950 29,155 1,00 57,19 O
ATOM 723 CB LEU B 4 -11,559 -20,701 28,028 1,00 50,15 C
ATOM 724 CG LEU B 4 -11,644 -22,224 27,914 1,00 52,38 C
ATOM 725 CD1 LEU B 4 -12,192 -22,628 26,562 1,00 49,24 C
ATOM 726 CD2 LEU B 4 -10,294 -22,869 28,132 1,00 56,14 C
ATOM 727 N THR B 5 -9,787 -18,053 29,488 1,00 57,12 N
ATOM 728 CA THR B 5 -9,545 -16,612 29,492 1,00 57,49 C
ATOM 729 C THR B 5 -8,755 -16,226 28,244 1,00 62,49 C
ATOM 730 O THR B 5 -7,591 -16,606 28,115 1,00 64,71 O
ATOM 731 CB THR B 5 -8,829 -16,210 30,792 1,00 64,16 C
ATOM 732 OG1 THR B 5 -9,615 -16,656 31,899 1,00 61,62 O
ATOM 733 CG2 THR B 5 -8,622 -14,706 30,907 1,00 64,87 C
ATOM 734 N GLN B 6 -9,392 -15,478 27,330 1,00 57,23 N
ATOM 735 CA GLN B 6 -8,780 -15,010 26,088 1,00 57,57 C
ATOM 736 C GLN B 6 -8,200 -13,609 26,227 1,00 65,40 C
ATOM 737 O GLN B 6 -8,845 -12,745 26,822 1,00 65,16 O
ATOM 738 CB GLN B 6 -9,805 -15,033 24,948 1,00 55,44 C
ATOM 739 CG GLN B 6 -10,142 -16,440 24,518 1,00 58,07 C
ATOM 740 CD GLN B 6 -11,047 -16,457 23,319 1,00 61,09 C
ATOM 741 OE1 GLN B 6 -12,254 -16,645 23,435 1,00 50,30 O
ATOM 742 NE2 GLN B 6 -10,491 -16,247 22,143 1,00 50,28 N
ATOM 743 N SER B 7 -6,996 -13,377 25,655 1,00 64,70 N
ATOM 744 CA SER B 7 -6,319 -12,075 25,708 1,00 66,73 C
ATOM 745 C SER B 7 -5,802 -11,675 24,312 1,00 70,20 C
ATOM 746 O SER B 7 -5,273 -12,531 23,601 1,00 69,56 O

ATOM 747 CB SER B 7 -5,149 -12,106 26,693 1,00 73,95 C
ATOM 748 OG SER B 7 -5,320 -13,078 27,711 1,00 85,76 O
ATOM 749 N PRO B 8 -5,891 -10,382 23,933 1,00 67,08 N
ATOM 750 CA PRO B 8 -6,555 -9,260 24,611 1,00 66,41 C
ATOM 751 C PRO B 8 -8,047 -9,281 24,239 1,00 66,56 C
ATOM 752 O PRO B 8 -8,455 -10,091 23,401 1,00 63,39 O
ATOM 753 CB PRO B 8 -5,836 -8,040 24,029 1,00 69,44 C
ATOM 754 CG PRO B 8 -5,503 -8,455 22,641 1,00 73,38 C
ATOM 755 CD PRO B 8 -5,140 -9,917 22,751 1,00 69,21 C
ATOM 756 N ALA B 9 -8,852 -8,374 24,826 1,00 62,75 N
ATOM 757 CA ALA B 9 -10,283 -8,275 24,497 1,00 59,18 C
ATOM 758 C ALA B 9 -10,422 -7,798 23,048 1,00 60,93 C
ATOM 759 O ALA B 9 -11,145 -8,410 22,262 1,00 57,16 O
ATOM 760 CB ALA B 9 -10,985 -7,309 25,443 1,00 59,92 C
ATOM 761 N THR B 10 -9,679 -6,735 22,695 1,00 59,34 N
ATOM 762 CA THR B 10 -9,622 -6,197 21,336 1,00 58,27 C
ATOM 763 C THR B 10 -8,158 -6,209 20,896 1,00 63,97 C
ATOM 764 O THR B 10 -7,299 -5,732 21,640 1,00 66,81 O
ATOM 765 CB THR B 10 -10,212 -4,783 21,288 1,00 65,78 C
ATOM 766 OG1 THR B 10 -11,542 -4,832 21,810 1,00 64,14 O
ATOM 767 CG2 THR B 10 -10,233 -4,195 19,868 1,00 62,11 C
ATOM 768 N LEU B 11 -7,874 -6,767 19,709 1,00 58,45 N
ATOM 769 CA LEU B 11 -6,526 -6,820 19,147 1,00 59,88 C
ATOM 770 C LEU B 11 -6,550 -5,961 17,892 1,00 63,08 C
ATOM 771 O LEU B 11 -7,034 -6,403 16,848 1,00 61,01 O
ATOM 772 CB LEU B 11 -6,113 -8,276 18,833 1,00 59,83 C
ATOM 773 CG LEU B 11 -4,713 -8,487 18,236 1,00 66,84 C
ATOM 774 CD1 LEU B 11 -3,620 -7,868 19,113 1,00 69,57 C
ATOM 775 CD2 LEU B 11 -4,425 -9,967 18,049 1,00 68,76 C
ATOM 776 N SER B 12 -6,094 -4,700 18,022 1,00 60,82 N
ATOM 777 CA SER B 12 -6,085 -3,725 16,931 1,00 59,54 C
ATOM 778 C SER B 12 -4,750 -3,781 16,181 1,00 66,36 C
ATOM 779 O SER B 12 -3,742 -3,296 16,695 1,00 68,95 O
ATOM 780 CB SER B 12 -6,343 -2,321 17,473 1,00 61,03 C
ATOM 781 OG SER B 12 -7,545 -2,264 18,225 1,00 59,35 O
ATOM 782 N LEU B 13 -4,742 -4,389 14,972 1,00 61,99 N

ATOM 783 CA LEU B 13 -3,552 -4,515 14,115 1,00 64,21 C
ATOM 784 C LEU B 13 -3,915 -4,162 12,663 1,00 68,04 C
ATOM 785 O LEU B 13 -5,080 -4,297 12,288 1,00 63,88 O
ATOM 786 CB LEU B 13 -3,008 -5,948 14,169 1,00 64,67 C
ATOM 787 CG LEU B 13 -2,533 -6,450 15,532 1,00 70,50 C
ATOM 788 CD1 LEU B 13 -2,338 -7,955 15,506 1,00 69,97 C
ATOM 789 CD2 LEU B 13 -1,250 -5,748 15,966 1,00 76,02 C
ATOM 790 N SER B 14 -2,939 -3,681 11,859 1,00 68,35 N
ATOM 791 CA SER B 14 -3,173 -3,305 10,453 1,00 68,36 C
ATOM 792 C SER B 14 -3,015 -4,520 9,513 1,00 72,45 C
ATOM 793 O SER B 14 -2,397 -5,504 9,921 1,00 72,71 O
ATOM 794 CB SER B 14 -2,176 -2,235 10,012 1,00 76,14 C
ATOM 795 OG SER B 14 -2,104 -1,139 10,908 1,00 88,84 O
ATOM 796 N PRO B 15 -3,510 -4,442 8,241 1,00 69,11 N
ATOM 797 CA PRO B 15 -3,303 -5,542 7,286 1,00 69,65 C
ATOM 798 C PRO B 15 -1,819 -5,655 6,930 1,00 78,54 C
ATOM 799 O PRO B 15 -1,171 -4,641 6,663 1,00 80,10 O
ATOM 800 CB PRO B 15 -4,158 -5,144 6,079 1,00 69,78 C
ATOM 801 CG PRO B 15 -5,220 -4,292 6,634 1,00 71,64 C
ATOM 802 CD PRO B 15 -4,601 -3,552 7,789 1,00 68,61 C
ATOM 803 N GLY B 16 -1,278 -6,878 6,977 1,00 77,14 N
ATOM 804 CA GLY B 16 0,134 -7,142 6,736 1,00 80,94 C
ATOM 805 C GLY B 16 0,838 -7,494 8,053 1,00 86,59 C
ATOM 806 O GLY B 16 1,821 -8,232 8,019 1,00 89,09 O
ATOM 807 N GLU B 17 0,353 -6,967 9,209 1,00 81,49 N
ATOM 808 CA GLU B 17 0,953 -7,263 10,516 1,00 82,40 C
ATOM 809 C GLU B 17 0,663 -8,702 10,959 1,00 84,44 C
ATOM 810 O GLU B 17 -0,209 -9,370 10,401 1,00 81,35 O
ATOM 811 CB GLU B 17 0,466 -6,282 11,606 1,00 82,63 C
ATOM 812 CG GLU B 17 0,950 -4,853 11,438 1,00 93,06 C
ATOM 813 CD GLU B 17 0,713 -3,988 12,663 1,00 110,22 C
ATOM 814 OE1 GLU B 17 1,356 -4,242 13,708 1,00 100,30 O
ATOM 815 OE2 GLU B 17 -0,138 -3,072 12,588 1,00 101,98 O
ATOM 816 N ARG B 18 1,409 -9,166 11,968 1,00 82,58 N
ATOM 817 CA ARG B 18 1,280 -10,506 12,533 1,00 81,15 C
ATOM 818 C ARG B 18 0,391 -10,433 13,778 1,00 82,43 C

ATOM 819 O ARG B 18 0,608 -9,564 14,625 1,00 83,25 O
ATOM 820 CB ARG B 18 2,674 -11,074 12,872 1,00 83,89 C
ATOM 821 CG ARG B 18 2,660 -12,393 13,638 1,00 94,10 C
ATOM 822 CD ARG B 18 3,789 -13,313 13,217 1,00105,86 C
ATOM 823 NE ARG B 18 3,869 -14,499 14,073 1,00109,81 N
ATOM 824 CZ ARG B 18 4,557 -15,605 13,794 1,00126,65 C
ATOM 825 NH1 ARG B 18 5,243 -15,703 12,657 1,00120,71 N
ATOM 826 NH2 ARG B 18 4,561 -16,624 14,644 1,00112,23 N
ATOM 827 N ALA B 19 -0,605 -11,342 13,887 1,00 74,95 N
ATOM 828 CA ALA B 19 -1,521 -11,397 15,031 1,00 72,03 C
ATOM 829 C ALA B 19 -1,317 -12,678 15,822 1,00 75,61 C
ATOM 830 O ALA B 19 -1,129 -13,737 15,230 1,00 74,37 O
ATOM 831 CB ALA B 19 -2,959 -11,320 14,555 1,00 69,03 C
ATOM 832 N THR B 20 -1,358 -12,573 17,157 1,00 72,69 N
ATOM 833 CA THR B 20 -1,212 -13,702 18,069 1,00 73,06 C
ATOM 834 C THR B 20 -2,342 -13,556 19,104 1,00 74,31 C
ATOM 835 O THR B 20 -2,355 -12,600 19,882 1,00 73,95 O
ATOM 836 CB THR B 20 0,265 -13,789 18,581 1,00 90,30 C
ATOM 837 OG1 THR B 20 0,843 -15,022 18,139 1,00 92,46 O
ATOM 838 CG2 THR B 20 0,417 -13,666 20,106 1,00 91,87 C
ATOM 839 N LEU B 21 -3,350 -14,446 19,016 1,00 68,30 N
ATOM 840 CA LEU B 21 -4,521 -14,459 19,896 1,00 65,65 C
ATOM 841 C LEU B 21 -4,298 -15,577 20,900 1,00 68,48 C
ATOM 842 O LEU B 21 -4,028 -16,695 20,480 1,00 68,53 O
ATOM 843 CB LEU B 21 -5,800 -14,732 19,087 1,00 62,61 C
ATOM 844 CG LEU B 21 -6,278 -13,614 18,155 1,00 66,57 C
ATOM 845 CD1 LEU B 21 -5,452 -13,557 16,865 1,00 68,10 C
ATOM 846 CD2 LEU B 21 -7,744 -13,808 17,793 1,00 66,13 C
ATOM 847 N SER B 22 -4,389 -15,288 22,207 1,00 64,91 N
ATOM 848 CA SER B 22 -4,132 -16,278 23,255 1,00 66,06 C
ATOM 849 C SER B 22 -5,391 -16,739 23,990 1,00 67,57 C
ATOM 850 O SER B 22 -6,364 -15,995 24,088 1,00 64,89 O
ATOM 851 CB SER B 22 -3,117 -15,733 24,257 1,00 74,58 C
ATOM 852 OG SER B 22 -3,684 -14,816 25,180 1,00 85,87 O
ATOM 853 N CYS B 23 -5,343 -17,978 24,513 1,00 64,28 N
ATOM 854 CA CYS B 23 -6,405 -18,615 25,301 1,00 62,53 C

ATOM 855 C CYS B 23 -5,697 -19,297 26,483 1,00 68,85 C
ATOM 856 O CYS B 23 -4,734 -20,036 26,275 1,00 69,65 O
ATOM 857 CB CYS B 23 -7,191 -19,618 24,451 1,00 60,39 C
ATOM 858 SG CYS B 23 -8,582 -20,425 25,303 1,00 62,06 S
ATOM 859 N SER B 24 -6,126 -18,989 27,714 1,00 66,17 N
ATOM 860 CA SER B 24 -5,555 -19,540 28,941 1,00 67,93 C
ATOM 861 C SER B 24 -6,639 -20,319 29,684 1,00 69,58 C
ATOM 862 O SER B 24 -7,686 -19,750 29,989 1,00 67,28 O
ATOM 863 CB SER B 24 -5,025 -18,413 29,824 1,00 73,52 C
ATOM 864 OG SER B 24 -4,551 -18,904 31,068 1,00 85,22 O
ATOM 865 N ALA B 25 -6,384 -21,604 29,994 1,00 66,33 N
ATOM 866 CA ALA B 25 -7,331 -22,468 30,711 1,00 64,71 C
ATOM 867 C ALA B 25 -7,006 -22,520 32,207 1,00 72,28 C
ATOM 868 O ALA B 25 -5,835 -22,434 32,579 1,00 75,00 O
ATOM 869 CB ALA B 25 -7,293 -23,866 30,128 1,00 64,17 C
ATOM 870 N SER B 26 -8,036 -22,653 33,067 1,00 68,25 N
ATOM 871 CA SER B 26 -7,843 -22,730 34,522 1,00 70,50 C
ATOM 872 C SER B 26 -7,155 -24,046 34,917 1,00 76,92 C
ATOM 873 O SER B 26 -6,318 -24,047 35,823 1,00 79,16 O
ATOM 874 CB SER B 26 -9,172 -22,576 35,254 1,00 72,51 C
ATOM 875 OG SER B 26 -10,107 -23,553 34,832 1,00 78,97 O
ATOM 876 N SER B 27 -7,502 -25,155 34,230 1,00 72,77 N
ATOM 877 CA SER B 27 -6,878 -26,473 34,408 1,00 73,84 C
ATOM 878 C SER B 27 -6,429 -26,995 33,028 1,00 76,35 C
ATOM 879 O SER B 27 -6,773 -26,393 32,009 1,00 74,05 O
ATOM 880 CB SER B 27 -7,835 -27,446 35,093 1,00 76,56 C
ATOM 881 OG SER B 27 -9,062 -27,576 34,395 1,00 84,78 O
ATOM 882 N SER B 28 -5,640 -28,080 32,996 1,00 73,77 N
ATOM 883 CA SER B 28 -5,076 -28,614 31,747 1,00 72,82 C
ATOM 884 C SER B 28 -6,100 -29,091 30,694 1,00 72,96 C
ATOM 885 O SER B 28 -7,062 -29,774 31,031 1,00 70,71 O
ATOM 886 CB SER B 28 -4,096 -29,744 32,047 1,00 77,29 C
ATOM 887 OG SER B 28 -3,024 -29,279 32,849 1,00 89,12 O
ATOM 888 N VAL B 29 -5,851 -28,753 29,412 1,00 68,69 N
ATOM 889 CA VAL B 29 -6,670 -29,146 28,253 1,00 66,05 C
ATOM 890 C VAL B 29 -5,746 -29,659 27,149 1,00 71,82 C

ATOM 891 O VAL B 29 -4,564 -29,321 27,145 1,00 73,88 O
ATOM 892 CB VAL B 29 -7,616 -28,027 27,741 1,00 67,49 C
ATOM 893 CG1 VAL B 29 -8,763 -27,814 28,707 1,00 66,23 C
ATOM 894 CG2 VAL B 29 -6,877 -26,722 27,483 1,00 68,50 C
ATOM 895 N SER B 30 -6,287 -30,448 26,206 1,00 67,52 N
ATOM 896 CA SER B 30 -5,499 -31,109 25,163 1,00 68,55 C
ATOM 897 C SER B 30 -5,754 -30,627 23,725 1,00 71,50 C
ATOM 898 O SER B 30 -4,840 -30,063 23,114 1,00 75,11 O
ATOM 899 CB SER B 30 -5,713 -32,621 25,242 1,00 71,25 C
ATOM 900 OG SER B 30 -5,577 -33,110 26,567 1,00 85,11 O
ATOM 901 N TYR B 31 -6,952 -30,888 23,173 1,00 61,50 N
ATOM 902 CA TYR B 31 -7,275 -30,609 21,771 1,00 59,42 C
ATOM 903 C TYR B 31 -8,187 -29,371 21,642 1,00 61,50 C
ATOM 904 O TYR B 31 -9,401 -29,497 21,460 1,00 58,79 O
ATOM 905 CB TYR B 31 -7,920 -31,868 21,154 1,00 59,05 C
ATOM 906 CG TYR B 31 -6,937 -32,971 20,818 1,00 61,39 C
ATOM 907 CD1 TYR B 31 -6,432 -33,807 21,801 1,00 64,53 C
ATOM 908 CD2 TYR B 31 -6,607 -33,251 19,499 1,00 61,86 C
ATOM 909 CE1 TYR B 31 -5,566 -34,853 21,491 1,00 66,11 C
ATOM 910 CE2 TYR B 31 -5,743 -34,293 19,173 1,00 63,96 C
ATOM 911 CZ TYR B 31 -5,206 -35,080 20,174 1,00 71,35 C
ATOM 912 OH TYR B 31 -4,366 -36,127 19,869 1,00 73,45 O
ATOM 913 N MET B 32 -7,585 -28,171 21,737 1,00 58,11 N
ATOM 914 CA MET B 32 -8,303 -26,888 21,710 1,00 55,98 C
ATOM 915 C MET B 32 -8,949 -26,559 20,350 1,00 55,87 C
ATOM 916 O MET B 32 -8,293 -26,666 19,315 1,00 55,56 O
ATOM 917 CB MET B 32 -7,343 -25,753 22,121 1,00 60,50 C
ATOM 918 CG MET B 32 -8,010 -24,403 22,364 1,00 63,40 C
ATOM 919 SD MET B 32 -9,069 -24,377 23,829 1,00 66,79 S
ATOM 920 CE MET B 32 -7,881 -24,105 25,096 1,00 66,47 C
ATOM 921 N HIS B 33 -10,226 -26,122 20,372 1,00 48,77 N
ATOM 922 CA HIS B 33 -10,974 -25,722 19,175 1,00 46,33 C
ATOM 923 C HIS B 33 -11,124 -24,210 19,150 1,00 49,53 C
ATOM 924 O HIS B 33 -11,194 -23,588 20,208 1,00 49,20 O
ATOM 925 CB HIS B 33 -12,366 -26,366 19,146 1,00 44,26 C
ATOM 926 CG HIS B 33 -12,366 -27,863 19,196 1,00 46,92 C

ATOM 927 ND1 HIS B 33 -11,430 -28,613 18,506 1,00 49,65 N
ATOM 928 CD2 HIS B 33 -13,240 -28,702 19,793 1,00 47,01 C
ATOM 929 CE1 HIS B 33 -11,742 -29,878 18,740 1,00 48,36 C
ATOM 930 NE2 HIS B 33 -12,830 -29,978 19,497 1,00 47,24 N
ATOM 931 N TRP B 34 -11,168 -23,625 17,944 1,00 45,71 N
ATOM 932 CA TRP B 34 -11,312 -22,185 17,728 1,00 44,73 C
ATOM 933 C TRP B 34 -12,417 -21,920 16,710 1,00 47,48 C
ATOM 934 O TRP B 34 -12,510 -22,632 15,703 1,00 46,46 O
ATOM 935 CB TRP B 34 -10,004 -21,565 17,235 1,00 45,07 C
ATOM 936 CG TRP B 34 -8,893 -21,604 18,238 1,00 47,99 C
ATOM 937 CD1 TRP B 34 -8,023 -22,631 18,461 1,00 52,28 C
ATOM 938 CD2 TRP B 34 -8,451 -20,517 19,059 1,00 49,06 C
ATOM 939 NE1 TRP B 34 -7,091 -22,266 19,408 1,00 53,74 N
ATOM 940 CE2 TRP B 34 -7,335 -20,974 19,797 1,00 55,33 C
ATOM 941 CE3 TRP B 34 -8,917 -19,212 19,277 1,00 49,76 C
ATOM 942 CZ2 TRP B 34 -6,675 -20,166 20,728 1,00 56,59 C
ATOM 943 CZ3 TRP B 34 -8,246 -18,404 20,181 1,00 53,00 C
ATOM 944 CH2 TRP B 34 -7,133 -18,877 20,887 1,00 55,99 C
ATOM 945 N TYR B 35 -13,254 -20,894 16,975 1,00 42,77 N
ATOM 946 CA TYR B 35 -14,364 -20,516 16,103 1,00 40,95 C
ATOM 947 C TYR B 35 -14,249 -19,067 15,695 1,00 44,85 C
ATOM 948 O TYR B 35 -13,894 -18,229 16,516 1,00 44,61 O
ATOM 949 CB TYR B 35 -15,717 -20,727 16,809 1,00 39,67 C
ATOM 950 CG TYR B 35 -15,913 -22,159 17,231 1,00 40,42 C
ATOM 951 CD1 TYR B 35 -16,385 -23,110 16,334 1,00 41,22 C
ATOM 952 CD2 TYR B 35 -15,507 -22,594 18,486 1,00 41,05 C
ATOM 953 CE1 TYR B 35 -16,428 -24,458 16,668 1,00 41,70 C
ATOM 954 CE2 TYR B 35 -15,600 -23,932 18,850 1,00 41,03 C
ATOM 955 CZ TYR B 35 -16,067 -24,863 17,939 1,00 46,65 C
ATOM 956 OH TYR B 35 -16,164 -26,191 18,274 1,00 46,99 O
ATOM 957 N GLN B 36 -14,589 -18,767 14,439 1,00 41,80 N
ATOM 958 CA GLN B 36 -14,605 -17,397 13,930 1,00 41,65 C
ATOM 959 C GLN B 36 -16,048 -16,955 13,872 1,00 43,53 C
ATOM 960 O GLN B 36 -16,882 -17,731 13,413 1,00 42,02 O
ATOM 961 CB GLN B 36 -14,006 -17,316 12,516 1,00 43,16 C
ATOM 962 CG GLN B 36 -13,890 -15,873 11,994 1,00 46,31 C

ATOM 963 CD GLN B 36 -13,693 -15,826 10,500 1,00 54,64 C
ATOM 964 OE1 GLN B 36 -14,636 -16,029 9,731 1,00 47,51 O
ATOM 965 NE2 GLN B 36 -12,468 -15,577 10,046 1,00 43,33 N
ATOM 966 N GLN B 37 -16,342 -15,710 14,293 1,00 39,68 N
ATOM 967 CA GLN B 37 -17,684 -15,146 14,187 1,00 38,25 C
ATOM 968 C GLN B 37 -17,618 -13,721 13,644 1,00 43,10 C
ATOM 969 O GLN B 37 -16,907 -12,885 14,206 1,00 42,94 O
ATOM 970 CB GLN B 37 -18,438 -15,148 15,526 1,00 38,79 C
ATOM 971 CG GLN B 37 -19,927 -14,852 15,318 1,00 41,09 C
ATOM 972 CD GLN B 37 -20,759 -14,844 16,568 1,00 43,99 C
ATOM 973 OE1 GLN B 37 -20,293 -14,519 17,659 1,00 38,85 O
ATOM 974 NE2 GLN B 37 -22,047 -15,106 16,411 1,00 35,28 N
ATOM 975 N LYS B 38 -18,410 -13,433 12,592 1,00 39,87 N
ATOM 976 CA LYS B 38 -18,518 -12,090 12,009 1,00 39,92 C
ATOM 977 C LYS B 38 -19,883 -11,515 12,408 1,00 43,53 C
ATOM 978 O LYS B 38 -20,780 -12,304 12,713 1,00 40,65 O
ATOM 979 CB LYS B 38 -18,331 -12,142 10,484 1,00 42,03 C
ATOM 980 CG LYS B 38 -16,943 -12,663 10,102 1,00 46,18 C
ATOM 981 CD LYS B 38 -16,493 -12,203 8,731 1,00 50,59 C
ATOM 982 CE LYS B 38 -15,021 -12,437 8,512 1,00 55,26 C
ATOM 983 NZ LYS B 38 -14,685 -12,470 7,065 1,00 61,75 N
ATOM 984 N PRO B 39 -20,043 -10,154 12,456 1,00 42,90 N
ATOM 985 CA PRO B 39 -21,298 -9,524 12,922 1,00 42,12 C
ATOM 986 C PRO B 39 -22,591 -10,034 12,267 1,00 44,27 C
ATOM 987 O PRO B 39 -22,654 -10,162 11,045 1,00 43,72 O
ATOM 988 CB PRO B 39 -21,072 -8,028 12,646 1,00 44,44 C
ATOM 989 CG PRO B 39 -19,604 -7,869 12,564 1,00 49,12 C
ATOM 990 CD PRO B 39 -19,107 -9,129 11,945 1,00 44,70 C
ATOM 991 N GLY B 40 -23,605 -10,365 13,100 1,00 40,97 N
ATOM 992 CA GLY B 40 -24,905 -10,868 12,646 1,00 39,89 C
ATOM 993 C GLY B 40 -24,868 -12,255 11,987 1,00 42,71 C
ATOM 994 O GLY B 40 -25,853 -12,642 11,357 1,00 43,22 O
ATOM 995 N GLN B 41 -23,761 -13,011 12,134 1,00 37,37 N
ATOM 996 CA GLN B 41 -23,636 -14,344 11,548 1,00 36,16 C
ATOM 997 C GLN B 41 -23,334 -15,355 12,642 1,00 36,54 C
ATOM 998 O GLN B 41 -22,759 -15,013 13,672 1,00 36,09 O

ATOM 999 CB GLN B 41 -22,513 -14,381 10,502 1,00 38,18 C
ATOM 1000 CG GLN B 41 -22,705 -13,413 9,344 1,00 52,04 C
ATOM 1001 CD GLN B 41 -21,473 -13,371 8,470 1,00 77,06 C
ATOM 1002 OE1 GLN B 41 -20,890 -14,409 8,134 1,00 76,18 O
ATOM 1003 NE2 GLN B 41 -21,050 -12,177 8,064 1,00 70,40 N
ATOM 1004 N ALA B 42 -23,691 -16,610 12,393 1,00 32,84 N
ATOM 1005 CA ALA B 42 -23,420 -17,710 13,315 1,00 31,84 C
ATOM 1006 C ALA B 42 -21,902 -17,981 13,369 1,00 35,92 C
ATOM 1007 O ALA B 42 -21,218 -17,679 12,384 1,00 35,98 O
ATOM 1008 CB ALA B 42 -24,142 -18,971 12,841 1,00 31,79 C
ATOM 1009 N PRO B 43 -21,372 -18,578 14,477 1,00 32,48 N
ATOM 1010 CA PRO B 43 -19,945 -18,949 14,502 1,00 33,86 C
ATOM 1011 C PRO B 43 -19,633 -20,046 13,442 1,00 38,94 C
ATOM 1012 O PRO B 43 -20,540 -20,726 12,955 1,00 38,14 O
ATOM 1013 CB PRO B 43 -19,721 -19,477 15,931 1,00 35,40 C
ATOM 1014 CG PRO B 43 -20,847 -18,936 16,727 1,00 38,52 C
ATOM 1015 CD PRO B 43 -22,007 -18,816 15,789 1,00 32,73 C
ATOM 1016 N LYS B 44 -18,356 -20,181 13,086 1,00 36,90 N
ATOM 1017 CA LYS B 44 -17,843 -21,142 12,105 1,00 37,55 C
ATOM 1018 C LYS B 44 -16,636 -21,815 12,714 1,00 41,70 C
ATOM 1019 O LYS B 44 -15,783 -21,104 13,259 1,00 40,89 O
ATOM 1020 CB LYS B 44 -17,321 -20,391 10,853 1,00 42,52 C
ATOM 1021 CG LYS B 44 -18,255 -20,311 9,655 1,00 54,87 C
ATOM 1022 CD LYS B 44 -17,550 -19,585 8,497 1,00 57,24 C
ATOM 1023 CE LYS B 44 -18,292 -19,641 7,180 1,00 62,53 C
ATOM 1024 NZ LYS B 44 -19,476 -18,739 7,152 1,00 62,92 N
ATOM 1025 N ARG B 45 -16,496 -23,156 12,558 1,00 37,53 N
ATOM 1026 CA ARG B 45 -15,287 -23,856 13,001 1,00 37,89 C
ATOM 1027 C ARG B 45 -14,124 -23,303 12,160 1,00 43,62 C
ATOM 1028 O ARG B 45 -14,270 -23,152 10,947 1,00 42,49 O
ATOM 1029 CB ARG B 45 -15,439 -25,376 12,836 1,00 35,88 C
ATOM 1030 CG ARG B 45 -14,189 -26,180 13,215 1,00 38,81 C
ATOM 1031 CD ARG B 45 -14,300 -27,660 12,899 1,00 44,81 C
ATOM 1032 NE ARG B 45 -14,284 -27,916 11,454 1,00 49,62 N
ATOM 1033 CZ ARG B 45 -14,013 -29,087 10,877 1,00 57,98 C
ATOM 1034 NH1 ARG B 45 -13,730 -30,155 11,616 1,00 46,92 N

ATOM 1035 NH2 ARG B 45 -14,012 -29,196 9,553 1,00 41,99 N
ATOM 1036 N TRP B 46 -13,019 -22,914 12,817 1,00 43,32 N
ATOM 1037 CA TRP B 46 -11,867 -22,321 12,136 1,00 45,71 C
ATOM 1038 C TRP B 46 -10,631 -23,197 12,294 1,00 51,80 C
ATOM 1039 O TRP B 46 -10,094 -23,677 11,295 1,00 52,82 O
ATOM 1040 CB TRP B 46 -11,630 -20,887 12,650 1,00 44,76 C
ATOM 1041 CG TRP B 46 -11,049 -20,002 11,603 1,00 47,19 C
ATOM 1042 CD1 TRP B 46 -9,741 -19,642 11,470 1,00 52,39 C
ATOM 1043 CD2 TRP B 46 -11,719 -19,516 10,435 1,00 46,66 C
ATOM 1044 NE1 TRP B 46 -9,579 -18,869 10,345 1,00 52,63 N
ATOM 1045 CE2 TRP B 46 -10,771 -18,793 9,678 1,00 52,22 C
ATOM 1046 CE3 TRP B 46 -13,036 -19,601 9,963 1,00 46,11 C
ATOM 1047 CZ2 TRP B 46 -11,093 -18,168 8,475 1,00 51,50 C
ATOM 1048 CZ3 TRP B 46 -13,364 -18,952 8,784 1,00 47,71 C
ATOM 1049 CH2 TRP B 46 -12,398 -18,246 8,053 1,00 50,27 C
ATOM 1050 N ILE B 47 -10,195 -23,423 13,537 1,00 48,59 N
ATOM 1051 CA ILE B 47 -9,077 -24,311 13,847 1,00 49,89 C
ATOM 1052 C ILE B 47 -9,625 -25,312 14,846 1,00 53,75 C
ATOM 1053 O ILE B 47 -10,351 -24,923 15,755 1,00 51,44 O
ATOM 1054 CB ILE B 47 -7,819 -23,574 14,389 1,00 54,90 C
ATOM 1055 CG1 ILE B 47 -7,425 -22,418 13,442 1,00 55,55 C
ATOM 1056 CG2 ILE B 47 -6,641 -24,564 14,588 1,00 57,33 C
ATOM 1057 CD1 ILE B 47 -6,154 -21,702 13,785 1,00 60,87 C
ATOM 1058 N TYR B 48 -9,314 -26,598 14,661 1,00 52,51 N
ATOM 1059 CA TYR B 48 -9,753 -27,659 15,568 1,00 51,57 C
ATOM 1060 C TYR B 48 -8,586 -28,584 15,856 1,00 55,31 C
ATOM 1061 O TYR B 48 -7,604 -28,578 15,116 1,00 55,78 O
ATOM 1062 CB TYR B 48 -10,966 -28,422 15,011 1,00 51,70 C
ATOM 1063 CG TYR B 48 -10,680 -29,256 13,781 1,00 55,49 C
ATOM 1064 CD1 TYR B 48 -10,538 -28,669 12,530 1,00 58,03 C
ATOM 1065 CD2 TYR B 48 -10,578 -30,642 13,867 1,00 56,79 C
ATOM 1066 CE1 TYR B 48 -10,249 -29,431 11,400 1,00 59,64 C
ATOM 1067 CE2 TYR B 48 -10,309 -31,417 12,741 1,00 58,73 C
ATOM 1068 CZ TYR B 48 -10,143 -30,808 11,507 1,00 66,61 C
ATOM 1069 OH TYR B 48 -9,858 -31,552 10,383 1,00 69,66 O
ATOM 1070 N ASP B 49 -8,663 -29,323 16,971 1,00 51,22 N

ATOM 1071 CA ASP B 49 -7,619 -30,252 17,411 1,00 52,44 C
ATOM 1072 C ASP B 49 -6,282 -29,523 17,618 1,00 57,54 C
ATOM 1073 O ASP B 49 -5,219 -30,047 17,279 1,00 57,96 O
ATOM 1074 CB ASP B 49 -7,500 -31,454 16,434 1,00 54,46 C
ATOM 1075 CG ASP B 49 -8,690 -32,406 16,448 1,00 59,93 C
ATOM 1076 OD1 ASP B 49 -9,538 -32,292 17,359 1,00 57,16 O
ATOM 1077 OD2 ASP B 49 -8,763 -33,282 15,561 1,00 66,68 O
ATOM 1078 N THR B 50 -6,361 -28,279 18,153 1,00 54,10 N
ATOM 1079 CA THR B 50 -5,232 -27,382 18,429 1,00 56,18 C
ATOM 1080 C THR B 50 -4,659 -26,738 17,175 1,00 61,25 C
ATOM 1081 O THR B 50 -4,566 -25,518 17,142 1,00 60,88 O
ATOM 1082 CB THR B 50 -4,126 -28,075 19,260 1,00 62,52 C
ATOM 1083 OG1 THR B 50 -4,720 -28,630 20,430 1,00 62,24 O
ATOM 1084 CG2 THR B 50 -3,006 -27,126 19,665 1,00 59,52 C
ATOM 1085 N SER B 51 -4,217 -27,545 16,185 1,00 60,20 N
ATOM 1086 CA SER B 51 -3,523 -27,087 14,978 1,00 61,75 C
ATOM 1087 C SER B 51 -4,168 -27,443 13,624 1,00 65,82 C
ATOM 1088 O SER B 51 -3,609 -27,037 12,607 1,00 68,03 O
ATOM 1089 CB SER B 51 -2,103 -27,651 14,998 1,00 66,64 C
ATOM 1090 OG SER B 51 -2,114 -29,070 14,985 1,00 71,98 O
ATOM 1091 N LYS B 52 -5,289 -28,194 13,568 1,00 59,53 N
ATOM 1092 CA LYS B 52 -5,870 -28,542 12,264 1,00 58,69 C
ATOM 1093 C LYS B 52 -6,749 -27,413 11,740 1,00 63,24 C
ATOM 1094 O LYS B 52 -7,645 -26,962 12,448 1,00 61,69 O
ATOM 1095 CB LYS B 52 -6,664 -29,858 12,312 1,00 58,90 C
ATOM 1096 CG LYS B 52 -5,853 -31,056 12,784 1,00 67,94 C
ATOM 1097 CD LYS B 52 -6,698 -32,319 12,753 1,00 73,07 C
ATOM 1098 CE LYS B 52 -6,055 -33,486 13,455 1,00 79,98 C
ATOM 1099 NZ LYS B 52 -7,006 -34,620 13,605 1,00 87,87 N
ATOM 1100 N LEU B 53 -6,516 -26,974 10,495 1,00 62,00 N
ATOM 1101 CA LEU B 53 -7,309 -25,909 9,878 1,00 61,40 C
ATOM 1102 C LEU B 53 -8,542 -26,506 9,203 1,00 64,71 C
ATOM 1103 O LEU B 53 -8,455 -27,582 8,605 1,00 65,02 O
ATOM 1104 CB LEU B 53 -6,482 -25,145 8,830 1,00 63,57 C
ATOM 1105 CG LEU B 53 -5,140 -24,583 9,275 1,00 70,86 C
ATOM 1106 CD1 LEU B 53 -4,452 -23,882 8,121 1,00 72,90 C

ATOM 1107 CD2 LEU B 53 -5,298 -23,627 10,446 1,00 72,79 C
ATOM 1108 N ALA B 54 -9,689 -25,810 9,284 1,00 59,69 N
ATOM 1109 CA ALA B 54 -10,917 -26,261 8,621 1,00 58,17 C
ATOM 1110 C ALA B 54 -10,790 -26,015 7,104 1,00 64,70 C
ATOM 1111 O ALA B 54 -9,942 -25,221 6,684 1,00 64,60 O
ATOM 1112 CB ALA B 54 -12,119 -25,517 9,173 1,00 56,50 C
ATOM 1113 N SER B 55 -11,607 -26,702 6,285 1,00 62,64 N
ATOM 1114 CA SER B 55 -11,539 -26,554 4,822 1,00 64,02 C
ATOM 1115 C SER B 55 -11,875 -25,116 4,396 1,00 68,19 C
ATOM 1116 O SER B 55 -12,873 -24,546 4,854 1,00 66,10 O
ATOM 1117 CB SER B 55 -12,466 -27,547 4,127 1,00 67,64 C
ATOM 1118 OG SER B 55 -12,311 -27,509 2,717 1,00 78,36 O
ATOM 1119 N GLY B 56 -11,001 -24,520 3,565 1,00 66,16 N
ATOM 1120 CA GLY B 56 -11,144 -23,146 3,100 1,00 65,31 C
ATOM 1121 C GLY B 56 -10,328 -22,147 3,935 1,00 67,72 C
ATOM 1122 O GLY B 56 -10,112 -21,031 3,461 1,00 68,58 O
ATOM 1123 N VAL B 57 -9,859 -22,529 5,153 1,00 61,01 N
ATOM 1124 CA VAL B 57 -9,096 -21,625 6,021 1,00 59,84 C
ATOM 1125 C VAL B 57 -7,686 -21,461 5,431 1,00 65,21 C
ATOM 1126 O VAL B 57 -6,979 -22,458 5,339 1,00 65,74 O
ATOM 1127 CB VAL B 57 -9,067 -22,123 7,490 1,00 61,18 C
ATOM 1128 CG1 VAL B 57 -8,169 -21,243 8,361 1,00 61,69 C
ATOM 1129 CG2 VAL B 57 -10,480 -22,183 8,063 1,00 57,87 C
ATOM 1130 N PRO B 58 -7,278 -20,227 5,021 1,00 63,08 N
ATOM 1131 CA PRO B 58 -5,952 -20,011 4,412 1,00 65,68 C
ATOM 1132 C PRO B 58 -4,745 -20,491 5,234 1,00 70,54 C
ATOM 1133 O PRO B 58 -4,815 -20,562 6,460 1,00 68,54 O
ATOM 1134 CB PRO B 58 -5,914 -18,495 4,205 1,00 67,57 C
ATOM 1135 CG PRO B 58 -7,318 -18,108 4,068 1,00 69,05 C
ATOM 1136 CD PRO B 58 -8,033 -18,957 5,058 1,00 62,40 C
ATOM 1137 N ALA B 59 -3,632 -20,796 4,535 1,00 70,63 N
ATOM 1138 CA ALA B 59 -2,378 -21,291 5,132 1,00 73,06 C
ATOM 1139 C ALA B 59 -1,738 -20,325 6,141 1,00 76,94 C
ATOM 1140 O ALA B 59 -0,988 -20,775 7,012 1,00 77,91 O
ATOM 1141 CB ALA B 59 -1,371 -21,620 4,035 1,00 77,06 C
ATOM 1142 N ARG B 60 -2,010 -19,005 6,013 1,00 71,54 N

ATOM 1143 CA ARG B 60 -1,493 -17,995 6,944 1,00 71,68 C
ATOM 1144 C ARG B 60 -1,978 -18,201 8,384 1,00 73,05 C
ATOM 1145 O ARG B 60 -1,354 -17,669 9,298 1,00 74,05 O
ATOM 1146 CB ARG B 60 -1,822 -16,567 6,472 1,00 71,21 C
ATOM 1147 CG ARG B 60 -3,305 -16,208 6,461 1,00 74,34 C
ATOM 1148 CD ARG B 60 -3,505 -14,781 6,006 1,00 78,85 C
ATOM 1149 NE ARG B 60 -4,898 -14,493 5,674 1,00 77,99 N
ATOM 1150 CZ ARG B 60 -5,524 -14,853 4,555 1,00 87,93 C
ATOM 1151 NH1 ARG B 60 -4,881 -15,533 3,608 1,00 76,36 N
ATOM 1152 NH2 ARG B 60 -6,800 -14,533 4,370 1,00 67,82 N
ATOM 1153 N PHE B 61 -3,088 -18,948 8,588 1,00 66,10 N
ATOM 1154 CA PHE B 61 -3,597 -19,258 9,921 1,00 64,28 C
ATOM 1155 C PHE B 61 -2,885 -20,476 10,488 1,00 69,61 C
ATOM 1156 O PHE B 61 -2,547 -21,396 9,745 1,00 70,31 O
ATOM 1157 CB PHE B 61 -5,106 -19,540 9,894 1,00 62,73 C
ATOM 1158 CG PHE B 61 -5,943 -18,297 9,759 1,00 62,60 C
ATOM 1159 CD1 PHE B 61 -6,368 -17,604 10,883 1,00 64,47 C
ATOM 1160 CD2 PHE B 61 -6,301 -17,815 8,508 1,00 64,32 C
ATOM 1161 CE1 PHE B 61 -7,151 -16,457 10,758 1,00 64,38 C
ATOM 1162 CE2 PHE B 61 -7,079 -16,670 8,384 1,00 65,84 C
ATOM 1163 CZ PHE B 61 -7,497 -15,994 9,509 1,00 63,15 C
ATOM 1164 N SER B 62 -2,678 -20,487 11,806 1,00 66,32 N
ATOM 1165 CA SER B 62 -2,061 -21,614 12,499 1,00 67,24 C
ATOM 1166 C SER B 62 -2,434 -21,592 13,972 1,00 69,68 C
ATOM 1167 O SER B 62 -2,704 -20,526 14,521 1,00 69,05 O
ATOM 1168 CB SER B 62 -0,542 -21,602 12,332 1,00 74,31 C
ATOM 1169 OG SER B 62 0,052 -20,447 12,904 1,00 85,34 O
ATOM 1170 N GLY B 63 -2,459 -22,771 14,602 1,00 65,57 N
ATOM 1171 CA GLY B 63 -2,791 -22,909 16,014 1,00 64,13 C
ATOM 1172 C GLY B 63 -1,791 -23,831 16,702 1,00 70,06 C
ATOM 1173 O GLY B 63 -1,291 -24,772 16,088 1,00 70,03 O
ATOM 1174 N SER B 64 -1,483 -23,533 17,969 1,00 67,66 N
ATOM 1175 CA SER B 64 -0,557 -24,305 18,792 1,00 69,46 C
ATOM 1176 C SER B 64 -0,968 -24,184 20,254 1,00 72,46 C
ATOM 1177 O SER B 64 -1,911 -23,456 20,567 1,00 70,44 O
ATOM 1178 CB SER B 64 0,875 -23,801 18,600 1,00 77,56 C

ATOM 1179 OG SER B 64 1,076 -22,504 19,141 1,00 86,08 O
ATOM 1180 N GLY B 65 -0,266 -24,887 21,146 1,00 71,07 N
ATOM 1181 CA GLY B 65 -0,564 -24,838 22,572 1,00 70,85 C
ATOM 1182 C GLY B 65 -0,349 -26,161 23,270 1,00 75,44 C
ATOM 1183 O GLY B 65 -0,241 -27,212 22,635 1,00 74,06 O
ATOM 1184 N SER B 66 -0,318 -26,100 24,595 1,00 74,55 N
ATOM 1185 CA SER B 66 -0,084 -27,265 25,435 1,00 76,47 C
ATOM 1186 C SER B 66 -0,573 -26,987 26,858 1,00 81,99 C
ATOM 1187 O SER B 66 -0,439 -25,863 27,346 1,00 83,12 O
ATOM 1188 CB SER B 66 1,412 -27,586 25,451 1,00 83,75 C
ATOM 1189 OG SER B 66 1,732 -28,667 26,311 1,00 94,88 O
ATOM 1190 N GLY B 67 -1,130 -28,014 27,516 1,00 77,57 N
ATOM 1191 CA GLY B 67 -1,587 -27,938 28,901 1,00 77,30 C
ATOM 1192 C GLY B 67 -2,581 -26,821 29,210 1,00 78,60 C
ATOM 1193 O GLY B 67 -3,778 -27,002 29,010 1,00 74,79 O
ATOM 1194 N THR B 68 -2,084 -25,682 29,723 1,00 77,44 N
ATOM 1195 CA THR B 68 -2,912 -24,563 30,180 1,00 76,28 C
ATOM 1196 C THR B 68 -2,919 -23,336 29,241 1,00 79,65 C
ATOM 1197 O THR B 68 -3,811 -22,505 29,399 1,00 77,30 O
ATOM 1198 CB THR B 68 -2,471 -24,196 31,623 1,00 89,54 C
ATOM 1199 OG1 THR B 68 -3,619 -23,956 32,434 1,00 89,46 O
ATOM 1200 CG2 THR B 68 -1,510 -23,008 31,695 1,00 91,77 C
ATOM 1201 N ASP B 69 -1,945 -23,192 28,312 1,00 77,83 N
ATOM 1202 CA ASP B 69 -1,855 -22,026 27,418 1,00 77,02 C
ATOM 1203 C ASP B 69 -1,973 -22,433 25,949 1,00 78,50 C
ATOM 1204 O ASP B 69 -1,252 -23,329 25,511 1,00 80,10 O
ATOM 1205 CB ASP B 69 -0,532 -21,282 27,653 1,00 82,57 C
ATOM 1206 CG ASP B 69 -0,404 -20,722 29,054 1,00 96,01 C
ATOM 1207 OD1 ASP B 69 -1,224 -19,854 29,423 1,00 95,53 O
ATOM 1208 OD2 ASP B 69 0,510 -21,157 29,785 1,00106,12 O
ATOM 1209 N TYR B 70 -2,890 -21,780 25,197 1,00 70,97 N
ATOM 1210 CA TYR B 70 -3,147 -22,053 23,777 1,00 68,56 C
ATOM 1211 C TYR B 70 -3,176 -20,765 22,956 1,00 73,46 C
ATOM 1212 O TYR B 70 -3,391 -19,688 23,517 1,00 73,56 O
ATOM 1213 CB TYR B 70 -4,463 -22,830 23,619 1,00 65,52 C
ATOM 1214 CG TYR B 70 -4,297 -24,297 23,937 1,00 65,72 C

ATOM 1215 CD1 TYR B 70 -4,220 -24,739 25,252 1,00 67,72 C
ATOM 1216 CD2 TYR B 70 -4,123 -25,232 22,926 1,00 65,72 C
ATOM 1217 CE1 TYR B 70 -3,976 -26,073 25,551 1,00 67,27 C
ATOM 1218 CE2 TYR B 70 -3,886 -26,573 23,214 1,00 66,49 C
ATOM 1219 CZ TYR B 70 -3,828 -26,993 24,531 1,00 72,77 C
ATOM 1220 OH TYR B 70 -3,617 -28,316 24,842 1,00 73,72 O
ATOM 1221 N SER B 71 -2,924 -20,868 21,632 1,00 70,12 N
ATOM 1222 CA SER B 71 -2,878 -19,692 20,758 1,00 70,18 C
ATOM 1223 C SER B 71 -3,355 -19,946 19,329 1,00 71,24 C
ATOM 1224 O SER B 71 -3,308 -21,073 18,841 1,00 69,77 O
ATOM 1225 CB SER B 71 -1,452 -19,147 20,684 1,00 77,69 C
ATOM 1226 OG SER B 71 -0,894 -18,886 21,961 1,00 90,01 O
ATOM 1227 N LEU B 72 -3,774 -18,857 18,656 1,00 66,31 N
ATOM 1228 CA LEU B 72 -4,166 -18,827 17,245 1,00 64,79 C
ATOM 1229 C LEU B 72 -3,331 -17,692 16,640 1,00 70,72 C
ATOM 1230 O LEU B 72 -3,393 -16,572 17,149 1,00 71,03 O
ATOM 1231 CB LEU B 72 -5,676 -18,560 17,090 1,00 61,72 C
ATOM 1232 CG LEU B 72 -6,245 -18,564 15,651 1,00 64,98 C
ATOM 1233 CD1 LEU B 72 -7,662 -19,108 15,623 1,00 61,85 C
ATOM 1234 CD2 LEU B 72 -6,256 -17,157 15,027 1,00 66,99 C
ATOM 1235 N THR B 73 -2,517 -17,984 15,603 1,00 68,65 N
ATOM 1236 CA THR B 73 -1,624 -16,999 14,978 1,00 70,53 C
ATOM 1237 C THR B 73 -1,968 -16,754 13,501 1,00 73,74 C
ATOM 1238 O THR B 73 -2,367 -17,680 12,800 1,00 72,13 O
ATOM 1239 CB THR B 73 -0,162 -17,471 15,160 1,00 79,88 C
ATOM 1240 OG1 THR B 73 0,157 -17,433 16,549 1,00 81,62 O
ATOM 1241 CG2 THR B 73 0,857 -16,624 14,394 1,00 79,28 C
ATOM 1242 N ILE B 74 -1,778 -15,505 13,030 1,00 71,50 N
ATOM 1243 CA ILE B 74 -1,980 -15,113 11,628 1,00 71,40 C
ATOM 1244 C ILE B 74 -0,664 -14,464 11,194 1,00 79,41 C
ATOM 1245 O ILE B 74 -0,290 -13,440 11,761 1,00 79,98 O
ATOM 1246 CB ILE B 74 -3,197 -14,168 11,438 1,00 71,75 C
ATOM 1247 CG1 ILE B 74 -4,418 -14,696 12,228 1,00 68,88 C
ATOM 1248 CG2 ILE B 74 -3,526 -14,020 9,941 1,00 71,80 C
ATOM 1249 CD1 ILE B 74 -5,588 -13,837 12,206 1,00 73,61 C
ATOM 1250 N SER B 75 0,071 -15,090 10,252 1,00 78,64 N

ATOM 1251 CA SER B 75 1,388 -14,603 9,817 1,00 82,42 C
ATOM 1252 C SER B 75 1,347 -13,211 9,178 1,00 87,14 C
ATOM 1253 O SER B 75 2,162 -12,356 9,533 1,00 88,95 O
ATOM 1254 CB SER B 75 2,051 -15,607 8,875 1,00 87,62 C
ATOM 1255 OG SER B 75 1,248 -15,869 7,737 1,00 94,12 O
ATOM 1256 N SER B 76 0,401 -12,988 8,252 1,00 82,09 N
ATOM 1257 CA SER B 76 0,217 -11,700 7,567 1,00 82,20 C
ATOM 1258 C SER B 76 -1,282 -11,441 7,393 1,00 82,22 C
ATOM 1259 O SER B 76 -1,908 -12,063 6,537 1,00 80,72 O
ATOM 1260 CB SER B 76 0,920 -11,708 6,211 1,00 88,43 C
ATOM 1261 OG SER B 76 0,681 -10,512 5,486 1,00 96,36 O
ATOM 1262 N LEU B 77 -1,850 -10,528 8,209 1,00 76,84 N
ATOM 1263 CA LEU B 77 -3,283 -10,196 8,203 1,00 72,92 C
ATOM 1264 C LEU B 77 -3,815 -9,691 6,857 1,00 77,19 C
ATOM 1265 O LEU B 77 -3,216 -8,799 6,259 1,00 78,61 O
ATOM 1266 CB LEU B 77 -3,589 -9,118 9,261 1,00 72,06 C
ATOM 1267 CG LEU B 77 -3,456 -9,526 10,722 1,00 76,55 C
ATOM 1268 CD1 LEU B 77 -3,193 -8,312 11,600 1,00 77,54 C
ATOM 1269 CD2 LEU B 77 -4,691 -10,251 11,198 1,00 75,30 C
ATOM 1270 N GLU B 78 -4,972 -10,225 6,424 1,00 72,28 N
ATOM 1271 CA GLU B 78 -5,711 -9,801 5,229 1,00 71,21 C
ATOM 1272 C GLU B 78 -7,040 -9,187 5,736 1,00 70,61 C
ATOM 1273 O GLU B 78 -7,466 -9,537 6,843 1,00 68,30 O
ATOM 1274 CB GLU B 78 -6,026 -10,996 4,312 1,00 72,49 C
ATOM 1275 CG GLU B 78 -4,812 -11,635 3,656 1,00 87,48 C
ATOM 1276 CD GLU B 78 -4,022 -10,763 2,703 1,00112,73 C
ATOM 1277 OE1 GLU B 78 -4,620 -9,856 2,080 1,00110,91 O
ATOM 1278 OE2 GLU B 78 -2,805 -11,016 2,551 1,00112,15 O
ATOM 1279 N PRO B 79 -7,706 -8,302 4,944 1,00 65,02 N
ATOM 1280 CA PRO B 79 -8,970 -7,679 5,373 1,00 61,28 C
ATOM 1281 C PRO B 79 -10,086 -8,645 5,834 1,00 60,72 C
ATOM 1282 O PRO B 79 -10,835 -8,311 6,751 1,00 58,19 O
ATOM 1283 CB PRO B 79 -9,396 -6,879 4,140 1,00 62,94 C
ATOM 1284 CG PRO B 79 -8,135 -6,506 3,486 1,00 70,44 C
ATOM 1285 CD PRO B 79 -7,172 -7,637 3,736 1,00 68,02 C
ATOM 1286 N GLU B 80 -10,194 -9,824 5,203 1,00 56,30 N

ATOM 1287 CA GLU B 80 -11,226 -10,813 5,534 1,00 53,71 C
ATOM 1288 C GLU B 80 -11,016 -11,525 6,900 1,00 56,40 C
ATOM 1289 O GLU B 80 -11,966 -12,110 7,424 1,00 53,35 O
ATOM 1290 CB GLU B 80 -11,337 -11,857 4,403 1,00 55,59 C
ATOM 1291 CG GLU B 80 -10,193 -12,863 4,378 1,00 68,69 C
ATOM 1292 CD GLU B 80 -9,827 -13,412 3,013 1,00 97,64 C
ATOM 1293 OE1 GLU B 80 -8,829 -12,932 2,427 1,00100,61 O
ATOM 1294 OE2 GLU B 80 -10,516 -14,347 2,544 1,00 91,35 O
ATOM 1295 N ASP B 81 -9,797 -11,485 7,464 1,00 54,10 N
ATOM 1296 CA ASP B 81 -9,474 -12,158 8,733 1,00 53,36 C
ATOM 1297 C ASP B 81 -10,008 -11,455 9,967 1,00 56,43 C
ATOM 1298 O ASP B 81 -10,130 -12,090 11,016 1,00 55,62 O
ATOM 1299 CB ASP B 81 -7,949 -12,273 8,904 1,00 57,40 C
ATOM 1300 CG ASP B 81 -7,242 -12,953 7,763 1,00 64,20 C
ATOM 1301 OD1 ASP B 81 -7,891 -13,751 7,049 1,00 63,36 O
ATOM 1302 OD2 ASP B 81 -6,048 -12,665 7,554 1,00 71,18 O
ATOM 1303 N PHE B 82 -10,268 -10,151 9,878 1,00 52,95 N
ATOM 1304 CA PHE B 82 -10,706 -9,365 11,027 1,00 51,87 C
ATOM 1305 C PHE B 82 -12,131 -9,787 11,419 1,00 52,04 C
ATOM 1306 O PHE B 82 -13,036 -9,733 10,591 1,00 50,63 O
ATOM 1307 CB PHE B 82 -10,553 -7,861 10,735 1,00 54,14 C
ATOM 1308 CG PHE B 82 -9,102 -7,462 10,536 1,00 58,34 C
ATOM 1309 CD1 PHE B 82 -8,307 -7,110 11,615 1,00 62,40 C
ATOM 1310 CD2 PHE B 82 -8,537 -7,435 9,269 1,00 61,95 C
ATOM 1311 CE1 PHE B 82 -6,971 -6,754 11,435 1,00 65,79 C
ATOM 1312 CE2 PHE B 82 -7,199 -7,073 9,089 1,00 67,27 C
ATOM 1313 CZ PHE B 82 -6,428 -6,725 10,173 1,00 66,48 C
ATOM 1314 N ALA B 83 -12,285 -10,316 12,648 1,00 46,96 N
ATOM 1315 CA ALA B 83 -13,532 -10,898 13,174 1,00 44,03 C
ATOM 1316 C ALA B 83 -13,345 -11,212 14,673 1,00 47,01 C
ATOM 1317 O ALA B 83 -12,292 -10,889 15,225 1,00 48,83 O
ATOM 1318 CB ALA B 83 -13,837 -12,202 12,423 1,00 43,57 C
ATOM 1319 N VAL B 84 -14,340 -11,848 15,324 1,00 41,13 N
ATOM 1320 CA VAL B 84 -14,216 -12,290 16,722 1,00 40,65 C
ATOM 1321 C VAL B 84 -13,793 -13,754 16,685 1,00 44,54 C
ATOM 1322 O VAL B 84 -14,269 -14,500 15,831 1,00 43,86 O

ATOM 1323 CB VAL B 84 -15,510 -12,086 17,558 1,00 41,88 C
ATOM 1324 CG1 VAL B 84 -15,368 -12,686 18,961 1,00 41,89 C
ATOM 1325 CG2 VAL B 84 -15,860 -10,604 17,656 1,00 40,84 C
ATOM 1326 N TYR B 85 -12,893 -14,159 17,588 1,00 42,41 N
ATOM 1327 CA TYR B 85 -12,420 -15,541 17,671 1,00 42,97 C
ATOM 1328 C TYR B 85 -12,637 -16,085 19,063 1,00 48,03 C
ATOM 1329 O TYR B 85 -12,177 -15,468 20,020 1,00 49,51 O
ATOM 1330 CB TYR B 85 -10,939 -15,628 17,307 1,00 45,67 C
ATOM 1331 CG TYR B 85 -10,707 -15,379 15,838 1,00 45,85 C
ATOM 1332 CD1 TYR B 85 -10,551 -14,087 15,348 1,00 47,32 C
ATOM 1333 CD2 TYR B 85 -10,708 -16,426 14,926 1,00 45,53 C
ATOM 1334 CE1 TYR B 85 -10,359 -13,848 13,993 1,00 47,60 C
ATOM 1335 CE2 TYR B 85 -10,518 -16,201 13,567 1,00 46,72 C
ATOM 1336 CZ TYR B 85 -10,336 -14,909 13,102 1,00 53,44 C
ATOM 1337 OH TYR B 85 -10,188 -14,702 11,751 1,00 51,93 O
ATOM 1338 N TYR B 86 -13,323 -17,236 19,182 1,00 43,51 N
ATOM 1339 CA TYR B 86 -13,582 -17,888 20,470 1,00 43,19 C
ATOM 1340 C TYR B 86 -12,844 -19,192 20,544 1,00 47,49 C
ATOM 1341 O TYR B 86 -12,954 -19,977 19,609 1,00 45,45 O
ATOM 1342 CB TYR B 86 -15,072 -18,211 20,631 1,00 41,61 C
ATOM 1343 CG TYR B 86 -15,977 -17,004 20,629 1,00 40,75 C
ATOM 1344 CD1 TYR B 86 -16,332 -16,376 21,813 1,00 42,52 C
ATOM 1345 CD2 TYR B 86 -16,554 -16,546 19,450 1,00 39,56 C
ATOM 1346 CE1 TYR B 86 -17,226 -15,309 21,827 1,00 43,46 C
ATOM 1347 CE2 TYR B 86 -17,443 -15,475 19,448 1,00 39,13 C
ATOM 1348 CZ TYR B 86 -17,763 -14,845 20,638 1,00 46,08 C
ATOM 1349 OH TYR B 86 -18,644 -13,793 20,669 1,00 45,53 O
ATOM 1350 N CYS B 87 -12,158 -19,466 21,668 1,00 47,69 N
ATOM 1351 CA CYS B 87 -11,518 -20,760 21,891 1,00 48,62 C
ATOM 1352 C CYS B 87 -12,560 -21,608 22,630 1,00 49,15 C
ATOM 1353 O CYS B 87 -13,528 -21,055 23,154 1,00 46,52 O
ATOM 1354 CB CYS B 87 -10,190 -20,652 22,652 1,00 52,40 C
ATOM 1355 SG CYS B 87 -10,286 -19,868 24,288 1,00 57,94 S
ATOM 1356 N GLN B 88 -12,424 -22,936 22,593 1,00 45,22 N
ATOM 1357 CA GLN B 88 -13,372 -23,849 23,241 1,00 42,45 C
ATOM 1358 C GLN B 88 -12,691 -25,152 23,625 1,00 46,38 C

ATOM 1359 O GLN B 88 -11,897 -25,674 22,843 1,00 47,02 O
ATOM 1360 CB GLN B 88 -14,529 -24,155 22,280 1,00 40,68 C
ATOM 1361 CG GLN B 88 -15,647 -25,055 22,846 1,00 42,62 C
ATOM 1362 CD GLN B 88 -15,772 -26,410 22,162 1,00 51,06 C
ATOM 1363 OE1 GLN B 88 -15,816 -26,515 20,933 1,00 42,02 O
ATOM 1364 NE2 GLN B 88 -15,948 -27,479 22,927 1,00 41,44 N
ATOM 1365 N GLN B 89 -13,041 -25,708 24,797 1,00 42,41 N
ATOM 1366 CA GLN B 89 -12,504 -26,993 25,248 1,00 42,78 C
ATOM 1367 C GLN B 89 -13,621 -28,045 25,323 1,00 45,27 C
ATOM 1368 O GLN B 89 -14,790 -27,709 25,533 1,00 42,06 O
ATOM 1369 CB GLN B 89 -11,731 -26,856 26,583 1,00 45,86 C
ATOM 1370 CG GLN B 89 -12,566 -26,473 27,816 1,00 48,91 C
ATOM 1371 CD GLN B 89 -13,360 -27,612 28,428 1,00 58,10 C
ATOM 1372 OE1 GLN B 89 -12,980 -28,785 28,353 1,00 50,12 O
ATOM 1373 NE2 GLN B 89 -14,473 -27,295 29,079 1,00 46,79 N
ATOM 1374 N TRP B 90 -13,240 -29,317 25,149 1,00 43,48 N
ATOM 1375 CA TRP B 90 -14,143 -30,472 25,206 1,00 42,34 C
ATOM 1376 C TRP B 90 -13,533 -31,605 26,079 1,00 48,13 C
ATOM 1377 O TRP B 90 -13,926 -32,759 25,939 1,00 47,04 O
ATOM 1378 CB TRP B 90 -14,479 -30,972 23,778 1,00 39,82 C
ATOM 1379 CG TRP B 90 -13,291 -31,452 22,996 1,00 42,22 C
ATOM 1380 CD1 TRP B 90 -12,282 -30,690 22,486 1,00 46,21 C
ATOM 1381 CD2 TRP B 90 -12,984 -32,808 22,650 1,00 42,49 C
ATOM 1382 NE1 TRP B 90 -11,355 -31,487 21,862 1,00 46,65 N
ATOM 1383 CE2 TRP B 90 -11,761 -32,794 21,946 1,00 47,73 C
ATOM 1384 CE3 TRP B 90 -13,644 -34,033 22,834 1,00 43,26 C
ATOM 1385 CZ2 TRP B 90 -11,184 -33,957 21,427 1,00 47,77 C
ATOM 1386 CZ3 TRP B 90 -13,064 -35,187 22,333 1,00 45,41 C
ATOM 1387 CH2 TRP B 90 -11,848 -35,143 21,641 1,00 47,43 C
ATOM 1388 N ASN B 91 -12,614 -31,261 27,004 1,00 47,97 N
ATOM 1389 CA ASN B 91 -11,971 -32,226 27,903 1,00 50,26 C
ATOM 1390 C ASN B 91 -12,892 -32,662 29,018 1,00 54,80 C
ATOM 1391 O ASN B 91 -12,780 -33,797 29,489 1,00 53,62 O
ATOM 1392 CB ASN B 91 -10,692 -31,638 28,519 1,00 54,00 C
ATOM 1393 CG ASN B 91 -9,549 -31,598 27,549 1,00 78,58 C
ATOM 1394 OD1 ASN B 91 -9,320 -30,601 26,869 1,00 75,71 O

ATOM 1395 ND2 ASN B 91 -8,840 -32,704 27,422 1,00 73,65 N
ATOM 1396 O SER B 92 -15,973 -30,214 29,820 1,00 53,47 O
ATOM 1397 N SER B 92 -13,750 -31,747 29,497 1,00 52,61 N
ATOM 1398 CA SER B 92 -14,671 -32,051 30,590 1,00 52,75 C
ATOM 1399 C SER B 92 -15,962 -31,270 30,446 1,00 53,91 C
ATOM 1400 CB SER B 92 -14,018 -31,722 31,930 1,00 58,69 C
ATOM 1401 OG SER B 92 -13,721 -30,337 32,038 1,00 67,43 O
ATOM 1402 N TYR B 93 -17,048 -31,801 31,019 1,00 49,07 N
ATOM 1403 CA TYR B 93 -18,350 -31,144 31,006 1,00 47,17 C
ATOM 1404 C TYR B 93 -18,430 -30,177 32,203 1,00 50,89 C
ATOM 1405 O TYR B 93 -17,932 -30,514 33,281 1,00 51,68 O
ATOM 1406 CB TYR B 93 -19,496 -32,162 31,091 1,00 47,60 C
ATOM 1407 CG TYR B 93 -19,624 -33,024 29,857 1,00 48,53 C
ATOM 1408 CD1 TYR B 93 -19,987 -32,475 28,633 1,00 48,47 C
ATOM 1409 CD2 TYR B 93 -19,428 -34,399 29,922 1,00 50,28 C
ATOM 1410 CE1 TYR B 93 -20,128 -33,267 27,495 1,00 48,36 C
ATOM 1411 CE2 TYR B 93 -19,573 -35,205 28,793 1,00 50,27 C
ATOM 1412 CZ TYR B 93 -19,929 -34,636 27,580 1,00 52,39 C
ATOM 1413 OH TYR B 93 -20,053 -35,409 26,449 1,00 47,02 O
ATOM 1414 N PRO B 94 -19,053 -28,994 32,034 1,00 45,75 N
ATOM 1415 CA PRO B 94 -19,670 -28,475 30,807 1,00 43,75 C
ATOM 1416 C PRO B 94 -18,618 -27,971 29,813 1,00 46,73 C
ATOM 1417 O PRO B 94 -17,566 -27,486 30,232 1,00 47,63 O
ATOM 1418 CB PRO B 94 -20,561 -27,334 31,324 1,00 45,47 C
ATOM 1419 CG PRO B 94 -19,843 -26,838 32,548 1,00 51,32 C
ATOM 1420 CD PRO B 94 -19,241 -28,071 33,172 1,00 47,46 C
ATOM 1421 N PHE B 95 -18,877 -28,116 28,496 1,00 40,21 N
ATOM 1422 CA PHE B 95 -17,969 -27,570 27,485 1,00 39,48 C
ATOM 1423 C PHE B 95 -18,007 -26,068 27,663 1,00 43,23 C
ATOM 1424 O PHE B 95 -19,069 -25,524 27,959 1,00 41,42 O
ATOM 1425 CB PHE B 95 -18,397 -27,951 26,059 1,00 39,28 C
ATOM 1426 CG PHE B 95 -18,239 -29,399 25,644 1,00 40,62 C
ATOM 1427 CD1 PHE B 95 -17,686 -30,340 26,511 1,00 44,44 C
ATOM 1428 CD2 PHE B 95 -18,659 -29,827 24,394 1,00 41,19 C
ATOM 1429 CE1 PHE B 95 -17,507 -31,660 26,107 1,00 45,39 C
ATOM 1430 CE2 PHE B 95 -18,494 -31,153 24,001 1,00 43,39 C

ATOM 1431 CZ PHE B 95 -17,911 -32,057 24,857 1,00 42,95 C
ATOM 1432 N THR B 96 -16,855 -25,407 27,572 1,00 41,95 N
ATOM 1433 CA THR B 96 -16,784 -23,968 27,795 1,00 42,74 C
ATOM 1434 C THR B 96 -16,094 -23,273 26,668 1,00 47,87 C
ATOM 1435 O THR B 96 -15,230 -23,845 26,011 1,00 48,17 O
ATOM 1436 CB THR B 96 -16,095 -23,646 29,123 1,00 48,68 C
ATOM 1437 OG1 THR B 96 -14,905 -24,428 29,244 1,00 48,40 O
ATOM 1438 CG2 THR B 96 -16,998 -23,889 30,307 1,00 47,75 C
ATOM 1439 N PHE B 97 -16,462 -22,013 26,477 1,00 43,76 N
ATOM 1440 CA PHE B 97 -15,899 -21,142 25,466 1,00 43,33 C
ATOM 1441 C PHE B 97 -15,188 -20,007 26,161 1,00 50,88 C
ATOM 1442 O PHE B 97 -15,564 -19,625 27,271 1,00 51,63 O
ATOM 1443 CB PHE B 97 -17,023 -20,552 24,605 1,00 42,06 C
ATOM 1444 CG PHE B 97 -17,737 -21,534 23,708 1,00 40,37 C
ATOM 1445 CD1 PHE B 97 -17,321 -21,728 22,397 1,00 40,99 C
ATOM 1446 CD2 PHE B 97 -18,901 -22,164 24,129 1,00 39,39 C
ATOM 1447 CE1 PHE B 97 -18,026 -22,572 21,542 1,00 39,83 C
ATOM 1448 CE2 PHE B 97 -19,613 -22,996 23,267 1,00 39,99 C
ATOM 1449 CZ PHE B 97 -19,163 -23,206 21,985 1,00 37,63 C
ATOM 1450 N GLY B 98 -14,202 -19,425 25,494 1,00 49,49 N
ATOM 1451 CA GLY B 98 -13,544 -18,227 26,001 1,00 51,19 C
ATOM 1452 C GLY B 98 -14,500 -17,039 25,742 1,00 52,41 C
ATOM 1453 O GLY B 98 -15,479 -17,187 25,010 1,00 47,63 O
ATOM 1454 N GLN B 99 -14,237 -15,881 26,362 1,00 50,95 N
ATOM 1455 CA GLN B 99 -15,097 -14,696 26,206 1,00 48,95 C
ATOM 1456 C GLN B 99 -15,001 -14,060 24,797 1,00 51,79 C
ATOM 1457 O GLN B 99 -15,858 -13,248 24,437 1,00 50,22 O
ATOM 1458 CB GLN B 99 -14,835 -13,670 27,332 1,00 51,64 C
ATOM 1459 CG GLN B 99 -13,528 -12,869 27,232 1,00 68,39 C
ATOM 1460 CD GLN B 99 -12,368 -13,491 27,964 1,00 85,35 C
ATOM 1461 OE1 GLN B 99 -12,224 -14,721 28,017 1,00 76,51 O
ATOM 1462 NE2 GLN B 99 -11,464 -12,665 28,473 1,00 81,45 N
ATOM 1463 N GLY B 100 -13,963 -14,416 24,017 1,00 48,68 N
ATOM 1464 CA GLY B 100 -13,786 -13,935 22,652 1,00 47,98 C
ATOM 1465 C GLY B 100 -12,769 -12,800 22,563 1,00 54,37 C
ATOM 1466 O GLY B 100 -12,646 -11,999 23,490 1,00 55,57 O

ATOM 1467 N THR B 101 -12,051 -12,737 21,434 1,00 51,18 N
ATOM 1468 CA THR B 101 -11,072 -11,694 21,142 1,00 52,85 C
ATOM 1469 C THR B 101 -11,459 -11,061 19,815 1,00 55,49 C
ATOM 1470 O THR B 101 -11,479 -11,759 18,800 1,00 54,25 O
ATOM 1471 CB THR B 101 -9,657 -12,288 21,088 1,00 59,98 C
ATOM 1472 OG1 THR B 101 -9,238 -12,578 22,418 1,00 58,56 O
ATOM 1473 CG2 THR B 101 -8,639 -11,352 20,423 1,00 60,05 C
ATOM 1474 N LYS B 102 -11,749 -9,752 19,808 1,00 51,10 N
ATOM 1475 CA LYS B 102 -12,081 -9,066 18,561 1,00 49,56 C
ATOM 1476 C LYS B 102 -10,785 -8,679 17,860 1,00 55,44 C
ATOM 1477 O LYS B 102 -10,052 -7,823 18,352 1,00 56,75 O
ATOM 1478 CB LYS B 102 -12,957 -7,818 18,794 1,00 50,04 C
ATOM 1479 CG LYS B 102 -13,420 -7,168 17,489 1,00 50,49 C
ATOM 1480 CD LYS B 102 -14,335 -5,972 17,713 1,00 55,49 C
ATOM 1481 CE LYS B 102 -14,869 -5,432 16,407 1,00 63,54 C
ATOM 1482 NZ LYS B 102 -15,701 -4,212 16,594 1,00 70,94 N
ATOM 1483 N LEU B 103 -10,503 -9,321 16,718 1,00 51,50 N
ATOM 1484 CA LEU B 103 -9,348 -8,997 15,892 1,00 52,92 C
ATOM 1485 C LEU B 103 -9,859 -7,856 15,011 1,00 56,83 C
ATOM 1486 O LEU B 103 -10,659 -8,077 14,099 1,00 55,12 O
ATOM 1487 CB LEU B 103 -8,896 -10,225 15,088 1,00 53,04 C
ATOM 1488 CG LEU B 103 -7,818 -10,012 14,047 1,00 59,35 C
ATOM 1489 CD1 LEU B 103 -6,578 -9,370 14,644 1,00 62,10 C
ATOM 1490 CD2 LEU B 103 -7,470 -11,318 13,391 1,00 60,99 C
ATOM 1491 N GLU B 104 -9,461 -6,624 15,368 1,00 54,35 N
ATOM 1492 CA GLU B 104 -9,941 -5,362 14,801 1,00 52,67 C
ATOM 1493 C GLU B 104 -8,902 -4,667 13,895 1,00 59,92 C
ATOM 1494 O GLU B 104 -7,704 -4,819 14,125 1,00 62,89 O
ATOM 1495 CB GLU B 104 -10,306 -4,472 16,000 1,00 53,24 C
ATOM 1496 CG GLU B 104 -11,095 -3,228 15,665 1,00 60,41 C
ATOM 1497 CD GLU B 104 -10,419 -1,909 15,975 1,00 77,51 C
ATOM 1498 OE1 GLU B 104 -9,176 -1,816 15,854 1,00 73,51 O
ATOM 1499 OE2 GLU B 104 -11,143 -0,959 16,346 1,00 65,92 O
ATOM 1500 N ILE B 105 -9,352 -3,948 12,844 1,00 55,66 N
ATOM 1501 CA ILE B 105 -8,434 -3,263 11,918 1,00 58,22 C
ATOM 1502 C ILE B 105 -7,838 -2,002 12,552 1,00 63,24 C

ATOM 1503 O ILE B 105 -8,589 -1,115 12,955 1,00 61,14 O
ATOM 1504 CB ILE B 105 -9,109 -2,922 10,556 1,00 60,89 C
ATOM 1505 CG1 ILE B 105 -9,492 -4,210 9,816 1,00 60,92 C
ATOM 1506 CG2 ILE B 105 -8,161 -2,075 9,682 1,00 64,50 C
ATOM 1507 CD1 ILE B 105 -10,268 -4,039 8,503 1,00 70,71 C
ATOM 1508 N LYS B 106 -6,495 -1,884 12,551 1,00 63,25 N
ATOM 1509 CA LYS B 106 -5,810 -0,686 13,041 1,00 65,26 C
ATOM 1510 C LYS B 106 -5,658 0,221 11,842 1,00 70,42 C
ATOM 1511 O LYS B 106 -5,169 -0,195 10,787 1,00 71,21 O
ATOM 1512 CB LYS B 106 -4,453 -0,972 13,683 1,00 70,36 C
ATOM 1513 CG LYS B 106 -3,914 0,227 14,467 1,00 85,15 C
ATOM 1514 CD LYS B 106 -2,697 -0,113 15,335 1,00 99,27 C
ATOM 1515 CE LYS B 106 -2,774 0,524 16,703 1,00 111,93 C
ATOM 1516 NZ LYS B 106 -1,600 0,181 17,549 1,00 126,28 N
ATOM 1517 N ARG B 107 -6,111 1,453 12,007 1,00 66,11 N
ATOM 1518 CA ARG B 107 -6,185 2,465 10,973 1,00 65,54 C
ATOM 1519 C ARG B 107 -5,486 3,722 11,451 1,00 70,00 C
ATOM 1520 O ARG B 107 -5,151 3,820 12,635 1,00 70,45 O
ATOM 1521 CB ARG B 107 -7,676 2,770 10,767 1,00 63,82 C
ATOM 1522 CG ARG B 107 -8,080 2,936 9,334 1,00 71,44 C
ATOM 1523 CD ARG B 107 -9,246 3,880 9,209 1,00 69,88 C
ATOM 1524 NE ARG B 107 -8,786 5,273 9,205 1,00 77,15 N
ATOM 1525 CZ ARG B 107 -9,155 6,218 8,338 1,00 91,04 C
ATOM 1526 NH1 ARG B 107 -10,041 5,954 7,382 1,00 76,11 N
ATOM 1527 NH2 ARG B 107 -8,647 7,441 8,431 1,00 81,81 N
ATOM 1528 N THR B 108 -5,310 4,706 10,559 1,00 66,82 N
ATOM 1529 CA THR B 108 -4,753 5,990 10,971 1,00 69,09 C
ATOM 1530 C THR B 108 -5,872 6,696 11,738 1,00 71,48 C
ATOM 1531 O THR B 108 -7,053 6,506 11,419 1,00 67,72 O
ATOM 1532 CB THR B 108 -4,261 6,817 9,772 1,00 79,28 C
ATOM 1533 OG1 THR B 108 -5,305 6,925 8,800 1,00 76,46 O
ATOM 1534 CG2 THR B 108 -3,018 6,225 9,135 1,00 81,09 C
ATOM 1535 N VAL B 109 -5,512 7,458 12,777 1,00 69,90 N
ATOM 1536 CA VAL B 109 -6,497 8,166 13,592 1,00 67,67 C
ATOM 1537 C VAL B 109 -7,332 9,092 12,703 1,00 70,41 C
ATOM 1538 O VAL B 109 -6,775 9,815 11,872 1,00 72,05 O

ATOM 1539 CB VAL B 109 -5,821 8,935 14,758 1,00 73,33 C
ATOM 1540 CG1 VAL B 109 -6,773 9,952 15,396 1,00 71,74 C
ATOM 1541 CG2 VAL B 109 -5,293 7,959 15,806 1,00 73,97 C
ATOM 1542 N ALA B 110 -8,662 9,040 12,867 1,00 62,90 N
ATOM 1543 CA ALA B 110 -9,602 9,877 12,127 1,00 61,06 C
ATOM 1544 C ALA B 110 -10,496 10,573 13,134 1,00 64,18 C
ATOM 1545 O ALA B 110 -11,096 9,905 13,968 1,00 63,18 O
ATOM 1546 CB ALA B 110 -10,440 9,018 11,196 1,00 59,63 C
ATOM 1547 N ALA B 111 -10,567 11,904 13,086 1,00 62,07 N
ATOM 1548 CA ALA B 111 -11,396 12,672 14,016 1,00 61,29 C
ATOM 1549 C ALA B 111 -12,875 12,567 13,619 1,00 61,25 C
ATOM 1550 O ALA B 111 -13,164 12,492 12,424 1,00 59,38 O
ATOM 1551 CB ALA B 111 -10,972 14,135 14,006 1,00 64,06 C
ATOM 1552 N PRO B 112 -13,809 12,588 14,595 1,00 57,11 N
ATOM 1553 CA PRO B 112 -15,230 12,525 14,248 1,00 54,57 C
ATOM 1554 C PRO B 112 -15,769 13,860 13,745 1,00 57,94 C
ATOM 1555 O PRO B 112 -15,499 14,899 14,349 1,00 57,84 O
ATOM 1556 CB PRO B 112 -15,907 12,145 15,577 1,00 55,27 C
ATOM 1557 CG PRO B 112 -14,998 12,664 16,619 1,00 61,79 C
ATOM 1558 CD PRO B 112 -13,617 12,460 16,055 1,00 59,47 C
ATOM 1559 N SER B 113 -16,571 13,819 12,672 1,00 52,50 N
ATOM 1560 CA SER B 113 -17,291 14,996 12,197 1,00 51,51 C
ATOM 1561 C SER B 113 -18,548 14,963 13,071 1,00 51,97 C
ATOM 1562 O SER B 113 -19,288 13,970 13,036 1,00 49,85 O
ATOM 1563 CB SER B 113 -17,653 14,872 10,720 1,00 53,97 C
ATOM 1564 OG SER B 113 -16,477 14,810 9,930 1,00 66,05 O
ATOM 1565 N VAL B 114 -18,716 15,965 13,939 1,00 46,85 N
ATOM 1566 CA VAL B 114 -19,819 16,000 14,894 1,00 45,32 C
ATOM 1567 C VAL B 114 -20,995 16,802 14,324 1,00 48,58 C
ATOM 1568 O VAL B 114 -20,784 17,830 13,683 1,00 48,53 O
ATOM 1569 CB VAL B 114 -19,346 16,530 16,277 1,00 50,19 C
ATOM 1570 CG1 VAL B 114 -20,440 16,375 17,338 1,00 48,89 C
ATOM 1571 CG2 VAL B 114 -18,077 15,805 16,728 1,00 51,02 C
ATOM 1572 N PHE B 115 -22,231 16,308 14,534 1,00 44,22 N
ATOM 1573 CA PHE B 115 -23,459 16,971 14,082 1,00 42,95 C
ATOM 1574 C PHE B 115 -24,507 16,871 15,190 1,00 46,54 C

ATOM 1575 O PHE B 115 -24,619 15,819 15,812 1,00 46,20 O
ATOM 1576 CB PHE B 115 -24,014 16,310 12,798 1,00 43,15 C
ATOM 1577 CG PHE B 115 -23,038 16,204 11,651 1,00 44,57 C
ATOM 1578 CD1 PHE B 115 -22,203 15,101 11,526 1,00 46,42 C
ATOM 1579 CD2 PHE B 115 -22,924 17,228 10,718 1,00 47,28 C
ATOM 1580 CE1 PHE B 115 -21,272 15,022 10,490 1,00 47,73 C
ATOM 1581 CE2 PHE B 115 -21,996 17,145 9,676 1,00 50,26 C
ATOM 1582 CZ PHE B 115 -21,177 16,043 9,569 1,00 48,05 C
ATOM 1583 N ILE B 116 -25,284 17,940 15,425 1,00 42,16 N
ATOM 1584 CA ILE B 116 -26,345 17,930 16,435 1,00 41,52 C
ATOM 1585 C ILE B 116 -27,683 18,171 15,742 1,00 44,82 C
ATOM 1586 O ILE B 116 -27,770 19,015 14,854 1,00 45,21 O
ATOM 1587 CB ILE B 116 -26,083 18,901 17,620 1,00 45,51 C
ATOM 1588 CG1 ILE B 116 -27,075 18,616 18,773 1,00 44,96 C
ATOM 1589 CG2 ILE B 116 -26,120 20,383 17,175 1,00 47,17 C
ATOM 1590 CD1 ILE B 116 -26,788 19,383 20,097 1,00 50,62 C
ATOM 1591 N PHE B 117 -28,719 17,415 16,130 1,00 40,34 N
ATOM 1592 CA PHE B 117 -30,047 17,523 15,528 1,00 38,63 C
ATOM 1593 C PHE B 117 -31,083 17,841 16,607 1,00 45,82 C
ATOM 1594 O PHE B 117 -31,190 17,089 17,580 1,00 45,97 O
ATOM 1595 CB PHE B 117 -30,411 16,208 14,822 1,00 37,51 C
ATOM 1596 CG PHE B 117 -29,438 15,813 13,741 1,00 37,97 C
ATOM 1597 CD1 PHE B 117 -29,533 16,356 12,467 1,00 39,10 C
ATOM 1598 CD2 PHE B 117 -28,463 14,852 13,978 1,00 39,97 C
ATOM 1599 CE1 PHE B 117 -28,676 15,942 11,445 1,00 40,25 C
ATOM 1600 CE2 PHE B 117 -27,605 14,436 12,954 1,00 42,48 C
ATOM 1601 CZ PHE B 117 -27,710 14,993 11,696 1,00 40,72 C
ATOM 1602 N PRO B 118 -31,841 18,946 16,455 1,00 45,09 N
ATOM 1603 CA PRO B 118 -32,879 19,259 17,437 1,00 45,31 C
ATOM 1604 C PRO B 118 -34,092 18,334 17,227 1,00 49,18 C
ATOM 1605 O PRO B 118 -34,194 17,684 16,182 1,00 46,92 O
ATOM 1606 CB PRO B 118 -33,210 20,730 17,150 1,00 47,56 C
ATOM 1607 CG PRO B 118 -32,884 20,932 15,748 1,00 51,11 C
ATOM 1608 CD PRO B 118 -31,803 19,959 15,378 1,00 46,29 C
ATOM 1609 N PRO B 119 -35,008 18,255 18,209 1,00 48,02 N
ATOM 1610 CA PRO B 119 -36,187 17,422 17,994 1,00 47,42 C

ATOM 1611 C PRO B 119 -37,046 18,010 16,858 1,00 50,41 C
ATOM 1612 O PRO B 119 -37,065 19,219 16,645 1,00 51,03 O
ATOM 1613 CB PRO B 119 -36,912 17,449 19,350 1,00 50,01 C
ATOM 1614 CG PRO B 119 -36,196 18,448 20,190 1,00 55,19 C
ATOM 1615 CD PRO B 119 -35,195 19,151 19,367 1,00 50,65 C
ATOM 1616 N SER B 120 -37,724 17,149 16,127 1,00 46,48 N
ATOM 1617 CA SER B 120 -38,611 17,562 15,045 1,00 45,63 C
ATOM 1618 C SER B 120 -39,898 18,135 15,638 1,00 50,81 C
ATOM 1619 O SER B 120 -40,253 17,812 16,769 1,00 49,99 O
ATOM 1620 CB SER B 120 -38,947 16,366 14,161 1,00 45,74 C
ATOM 1621 OG SER B 120 -39,828 15,466 14,817 1,00 48,70 O
ATOM 1622 N ASP B 121 -40,604 18,967 14,868 1,00 49,41 N
ATOM 1623 CA ASP B 121 -41,889 19,536 15,296 1,00 50,62 C
ATOM 1624 C ASP B 121 -42,951 18,443 15,395 1,00 53,32 C
ATOM 1625 O ASP B 121 -43,837 18,535 16,245 1,00 54,69 O
ATOM 1626 CB ASP B 121 -42,348 20,651 14,339 1,00 53,45 C
ATOM 1627 CG ASP B 121 -41,474 21,893 14,384 1,00 66,85 C
ATOM 1628 OD1 ASP B 121 -40,793 22,109 15,419 1,00 66,32 O
ATOM 1629 OD2 ASP B 121 -41,474 22,656 13,391 1,00 75,46 O
ATOM 1630 N AGLU B 122 -42,837 17,400 14,554 0,50 48,70 N
ATOM 1631 CA AGLU B 122 -43,751 16,256 14,541 0,50 48,23 C
ATOM 1632 C AGLU B 122 -43,694 15,516 15,884 0,50 50,26 C
ATOM 1633 O AGLU B 122 -44,740 15,186 16,440 0,50 50,69 O
ATOM 1634 CB AGLU B 122 -43,392 15,278 13,399 0,50 48,42 C
ATOM 1635 CG AGLU B 122 -43,555 15,861 12,003 0,50 55,52 C
ATOM 1636 CD AGLU B 122 -42,272 16,342 11,353 0,50 61,34 C
ATOM 1637 OE1AGLU B 122 -41,715 17,363 11,819 0,50 43,76 O
ATOM 1638 OE2AGLU B 122 -41,822 15,699 10,379 0,50 49,62 O
ATOM 1639 N BGLU B 122 -42,864 17,408 14,539 0,50 48,39 N
ATOM 1640 CA BGLU B 122 -43,791 16,274 14,564 0,50 47,80 C
ATOM 1641 C BGLU B 122 -43,703 15,544 15,913 0,50 49,98 C
ATOM 1642 O BGLU B 122 -44,740 15,234 16,497 0,50 50,33 O
ATOM 1643 CB BGLU B 122 -43,486 15,294 13,414 0,50 47,88 C
ATOM 1644 CG BGLU B 122 -44,538 14,210 13,232 0,50 52,69 C
ATOM 1645 CD BGLU B 122 -44,305 13,277 12,061 0,50 64,91 C
ATOM 1646 OE1BGLU B 122 -43,199 13,317 11,474 0,50 52,72 O

ATOM 1647 OE2BGLU B 122 -45,226 12,492 11,739 0,50 61,22 O
ATOM 1648 N GLN B 123 -42,475 15,278 16,402 1,00 45,06 N
ATOM 1649 CA GLN B 123 -42,270 14,580 17,678 1,00 44,94 C
ATOM 1650 C GLN B 123 -42,759 15,406 18,858 1,00 50,36 C
ATOM 1651 O GLN B 123 -43,385 14,847 19,762 1,00 49,32 O
ATOM 1652 CB GLN B 123 -40,796 14,206 17,902 1,00 44,97 C
ATOM 1653 CG GLN B 123 -40,619 13,279 19,109 1,00 44,15 C
ATOM 1654 CD GLN B 123 -39,195 12,935 19,425 1,00 47,60 C
ATOM 1655 OE1 GLN B 123 -38,258 13,662 19,082 1,00 40,87 O
ATOM 1656 NE2 GLN B 123 -39,013 11,867 20,187 1,00 35,78 N
ATOM 1657 N LEU B 124 -42,482 16,722 18,848 1,00 48,30 N
ATOM 1658 CA LEU B 124 -42,917 17,624 19,909 1,00 50,36 C
ATOM 1659 C LEU B 124 -44,442 17,657 20,030 1,00 57,38 C
ATOM 1660 O LEU B 124 -44,938 17,783 21,146 1,00 58,17 O
ATOM 1661 CB LEU B 124 -42,358 19,042 19,688 1,00 50,61 C
ATOM 1662 CG LEU B 124 -40,841 19,179 19,840 1,00 54,63 C
ATOM 1663 CD1 LEU B 124 -40,359 20,491 19,260 1,00 54,80 C
ATOM 1664 CD2 LEU B 124 -40,419 19,070 21,288 1,00 57,16 C
ATOM 1665 N LYS B 125 -45,189 17,457 18,916 1,00 54,79 N
ATOM 1666 CA LYS B 125 -46,656 17,407 18,967 1,00 55,96 C
ATOM 1667 C LYS B 125 -47,149 16,200 19,817 1,00 57,32 C
ATOM 1668 O LYS B 125 -48,211 16,288 20,432 1,00 59,10 O
ATOM 1669 CB LYS B 125 -47,261 17,374 17,549 1,00 59,50 C
ATOM 1670 CG LYS B 125 -48,772 17,633 17,519 1,00 82,76 C
ATOM 1671 CD LYS B 125 -49,194 18,695 16,493 1,00 95,44 C
ATOM 1672 CE LYS B 125 -49,106 18,211 15,065 1,00104,43 C
ATOM 1673 NZ LYS B 125 -49,641 19,222 14,112 1,00113,34 N
ATOM 1674 N SER B 126 -46,357 15,112 19,890 1,00 50,44 N
ATOM 1675 CA SER B 126 -46,663 13,934 20,718 1,00 49,24 C
ATOM 1676 C SER B 126 -46,230 14,108 22,209 1,00 53,01 C
ATOM 1677 O SER B 126 -46,458 13,198 23,015 1,00 51,52 O
ATOM 1678 CB SER B 126 -46,032 12,678 20,119 1,00 49,01 C
ATOM 1679 OG SER B 126 -44,662 12,539 20,458 1,00 53,59 O
ATOM 1680 N GLY B 127 -45,596 15,254 22,560 1,00 51,44 N
ATOM 1681 CA GLY B 127 -45,198 15,597 23,932 1,00 52,67 C
ATOM 1682 C GLY B 127 -43,856 15,027 24,410 1,00 54,98 C

ATOM 1683 O GLY B 127 -43,618 14,986 25,615 1,00 56,14 O
ATOM 1684 N THR B 128 -42,966 14,666 23,479 1,00 49,82 N
ATOM 1685 CA THR B 128 -41,624 14,131 23,754 1,00 48,90 C
ATOM 1686 C THR B 128 -40,599 14,858 22,875 1,00 50,82 C
ATOM 1687 O THR B 128 -40,967 15,427 21,846 1,00 48,54 O
ATOM 1688 CB THR B 128 -41,577 12,640 23,439 1,00 55,72 C
ATOM 1689 OG1 THR B 128 -42,047 12,433 22,100 1,00 52,09 O
ATOM 1690 CG2 THR B 128 -42,389 11,825 24,407 1,00 55,78 C
ATOM 1691 N ALA B 129 -39,318 14,815 23,264 1,00 47,60 N
ATOM 1692 CA ALA B 129 -38,259 15,497 22,523 1,00 46,69 C
ATOM 1693 C ALA B 129 -36,966 14,717 22,577 1,00 50,52 C
ATOM 1694 O ALA B 129 -36,382 14,585 23,650 1,00 52,29 O
ATOM 1695 CB ALA B 129 -38,043 16,889 23,103 1,00 48,80 C
ATOM 1696 N SER B 130 -36,518 14,203 21,416 1,00 44,66 N
ATOM 1697 CA SER B 130 -35,260 13,478 21,268 1,00 42,46 C
ATOM 1698 C SER B 130 -34,256 14,415 20,612 1,00 45,91 C
ATOM 1699 O SER B 130 -34,575 15,046 19,603 1,00 45,83 O
ATOM 1700 CB SER B 130 -35,440 12,256 20,380 1,00 42,20 C
ATOM 1701 OG SER B 130 -36,417 11,377 20,904 1,00 42,28 O
ATOM 1702 N VAL B 131 -33,057 14,520 21,184 1,00 41,62 N
ATOM 1703 CA VAL B 131 -31,980 15,360 20,659 1,00 39,96 C
ATOM 1704 C VAL B 131 -30,892 14,375 20,300 1,00 40,80 C
ATOM 1705 O VAL B 131 -30,533 13,549 21,143 1,00 39,10 O
ATOM 1706 CB VAL B 131 -31,480 16,397 21,698 1,00 45,31 C
ATOM 1707 CG1 VAL B 131 -30,610 17,444 21,022 1,00 45,09 C
ATOM 1708 CG2 VAL B 131 -32,645 17,070 22,422 1,00 45,92 C
ATOM 1709 N VAL B 132 -30,429 14,392 19,040 1,00 38,45 N
ATOM 1710 CA VAL B 132 -29,446 13,429 18,543 1,00 37,72 C
ATOM 1711 C VAL B 132 -28,118 14,116 18,237 1,00 43,59 C
ATOM 1712 O VAL B 132 -28,091 15,139 17,553 1,00 40,69 O
ATOM 1713 CB VAL B 132 -29,994 12,652 17,308 1,00 39,35 C
ATOM 1714 CG1 VAL B 132 -28,916 11,770 16,662 1,00 37,62 C
ATOM 1715 CG2 VAL B 132 -31,214 11,812 17,691 1,00 38,39 C
ATOM 1716 N CYS B 133 -27,022 13,516 18,726 1,00 43,57 N
ATOM 1717 CA CYS B 133 -25,663 13,933 18,441 1,00 45,44 C
ATOM 1718 C CYS B 133 -25,055 12,811 17,612 1,00 45,60 C

ATOM 1719 O CYS B 133 -25,119 11,649 18,026 1,00 43,13 O
ATOM 1720 CB CYS B 133 -24,872 14,159 19,721 1,00 49,38 C
ATOM 1721 SG CYS B 133 -23,190 14,764 19,439 1,00 56,38 S
ATOM 1722 N LEU B 134 -24,495 13,142 16,438 1,00 41,51 N
ATOM 1723 CA LEU B 134 -23,869 12,158 15,544 1,00 39,97 C
ATOM 1724 C LEU B 134 -22,366 12,407 15,505 1,00 44,72 C
ATOM 1725 O LEU B 134 -21,950 13,543 15,305 1,00 44,75 O
ATOM 1726 CB LEU B 134 -24,470 12,265 14,124 1,00 38,04 C
ATOM 1727 CG LEU B 134 -23,730 11,552 12,969 1,00 40,51 C
ATOM 1728 CD1 LEU B 134 -23,798 10,045 13,114 1,00 38,88 C
ATOM 1729 CD2 LEU B 134 -24,311 11,972 11,627 1,00 40,63 C
ATOM 1730 N LEU B 135 -21,565 11,345 15,704 1,00 41,00 N
ATOM 1731 CA LEU B 135 -20,098 11,363 15,605 1,00 41,97 C
ATOM 1732 C LEU B 135 -19,822 10,484 14,404 1,00 44,74 C
ATOM 1733 O LEU B 135 -20,012 9,274 14,496 1,00 43,15 O
ATOM 1734 CB LEU B 135 -19,441 10,746 16,840 1,00 42,81 C
ATOM 1735 CG LEU B 135 -19,313 11,619 18,065 1,00 47,57 C
ATOM 1736 CD1 LEU B 135 -20,682 11,976 18,646 1,00 45,53 C
ATOM 1737 CD2 LEU B 135 -18,423 10,926 19,092 1,00 52,20 C
ATOM 1738 N ASN B 136 -19,447 11,078 13,266 1,00 42,96 N
ATOM 1739 CA ASN B 136 -19,294 10,330 12,020 1,00 42,15 C
ATOM 1740 C ASN B 136 -17,857 10,054 11,580 1,00 47,55 C
ATOM 1741 O ASN B 136 -17,021 10,958 11,585 1,00 49,26 O
ATOM 1742 CB ASN B 136 -20,029 11,085 10,904 1,00 41,37 C
ATOM 1743 CG ASN B 136 -20,616 10,190 9,844 1,00 51,90 C
ATOM 1744 OD1 ASN B 136 -21,276 9,205 10,146 1,00 44,17 O
ATOM 1745 ND2 ASN B 136 -20,409 10,507 8,581 1,00 47,56 N
ATOM 1746 N ASN B 137 -17,602 8,804 11,148 1,00 43,79 N
ATOM 1747 CA ASN B 137 -16,358 8,338 10,532 1,00 45,11 C
ATOM 1748 C ASN B 137 -15,088 8,625 11,325 1,00 50,60 C
ATOM 1749 O ASN B 137 -14,222 9,361 10,858 1,00 52,71 O
ATOM 1750 CB ASN B 137 -16,248 8,922 9,112 1,00 47,23 C
ATOM 1751 CG ASN B 137 -17,433 8,599 8,231 1,00 61,25 C
ATOM 1752 OD1 ASN B 137 -18,151 7,618 8,456 1,00 50,10 O
ATOM 1753 ND2 ASN B 137 -17,680 9,421 7,214 1,00 51,12 N
ATOM 1754 N PHE B 138 -14,945 7,980 12,488 1,00 46,69 N

ATOM 1755 CA PHE B 138 -13,786 8,163 13,358 1,00 48,08 C
ATOM 1756 C PHE B 138 -13,085 6,847 13,723 1,00 51,74 C
ATOM 1757 O PHE B 138 -13,678 5,771 13,650 1,00 49,10 O
ATOM 1758 CB PHE B 138 -14,216 8,908 14,630 1,00 49,40 C
ATOM 1759 CG PHE B 138 -15,186 8,155 15,508 1,00 48,95 C
ATOM 1760 CD1 PHE B 138 -14,729 7,316 16,511 1,00 52,66 C
ATOM 1761 CD2 PHE B 138 -16,557 8,273 15,321 1,00 48,13 C
ATOM 1762 CE1 PHE B 138 -15,619 6,613 17,321 1,00 51,64 C
ATOM 1763 CE2 PHE B 138 -17,449 7,570 16,135 1,00 49,29 C
ATOM 1764 CZ PHE B 138 -16,974 6,755 17,136 1,00 48,25 C
ATOM 1765 N TYR B 139 -11,817 6,959 14,130 1,00 51,54 N
ATOM 1766 CA TYR B 139 -10,994 5,830 14,574 1,00 52,33 C
ATOM 1767 C TYR B 139 -9,969 6,356 15,622 1,00 57,69 C
ATOM 1768 O TYR B 139 -9,383 7,406 15,374 1,00 57,85 O
ATOM 1769 CB TYR B 139 -10,264 5,159 13,385 1,00 54,15 C
ATOM 1770 CG TYR B 139 -9,572 3,896 13,834 1,00 56,42 C
ATOM 1771 CD1 TYR B 139 -10,269 2,697 13,924 1,00 55,93 C
ATOM 1772 CD2 TYR B 139 -8,299 3,945 14,397 1,00 59,79 C
ATOM 1773 CE1 TYR B 139 -9,700 1,567 14,503 1,00 56,81 C
ATOM 1774 CE2 TYR B 139 -7,735 2,831 15,012 1,00 61,40 C
ATOM 1775 CZ TYR B 139 -8,426 1,633 15,036 1,00 66,36 C
ATOM 1776 OH TYR B 139 -7,844 0,526 15,609 1,00 67,92 O
ATOM 1777 N PRO B 140 -9,736 5,656 16,768 1,00 54,87 N
ATOM 1778 CA PRO B 140 -10,313 4,383 17,238 1,00 52,80 C
ATOM 1779 C PRO B 140 -11,744 4,520 17,769 1,00 56,42 C
ATOM 1780 O PRO B 140 -12,290 5,621 17,803 1,00 55,80 O
ATOM 1781 CB PRO B 140 -9,315 3,940 18,314 1,00 56,32 C
ATOM 1782 CG PRO B 140 -8,826 5,225 18,901 1,00 62,48 C
ATOM 1783 CD PRO B 140 -8,750 6,185 17,735 1,00 58,28 C
ATOM 1784 N ARG B 141 -12,342 3,389 18,183 1,00 52,96 N
ATOM 1785 CA ARG B 141 -13,720 3,330 18,693 1,00 51,71 C
ATOM 1786 C ARG B 141 -13,925 4,112 19,999 1,00 57,68 C
ATOM 1787 O ARG B 141 -15,039 4,571 20,265 1,00 55,60 O
ATOM 1788 CB ARG B 141 -14,138 1,862 18,916 1,00 50,28 C
ATOM 1789 CG ARG B 141 -15,639 1,653 19,145 1,00 57,39 C
ATOM 1790 CD ARG B 141 -15,895 1,022 20,500 1,00 77,69 C

ATOM 1791 NE ARG B 141 -17,298 0,667 20,723 1,00 85,89 N
ATOM 1792 CZ ARG B 141 -17,925 -0,385 20,195 1,00 91,53 C
ATOM 1793 NH1 ARG B 141 -17,288 -1,202 19,358 1,00 73,57 N
ATOM 1794 NH2 ARG B 141 -19,200 -0,618 20,484 1,00 73,45 N
ATOM 1795 N GLU B 142 -12,866 4,260 20,810 1,00 57,75 N
ATOM 1796 CA GLU B 142 -12,949 4,945 22,103 1,00 59,18 C
ATOM 1797 C GLU B 142 -13,297 6,418 21,896 1,00 64,31 C
ATOM 1798 O GLU B 142 -12,537 7,142 21,260 1,00 65,59 O
ATOM 1799 CB GLU B 142 -11,636 4,801 22,903 1,00 63,33 C
ATOM 1800 CG GLU B 142 -11,400 3,400 23,459 1,00 70,25 C
ATOM 1801 CD GLU B 142 -11,058 2,319 22,450 1,00 79,12 C
ATOM 1802 OE1 GLU B 142 -10,233 2,590 21,547 1,00 62,08 O
ATOM 1803 OE2 GLU B 142 -11,634 1,210 22,544 1,00 65,27 O
ATOM 1804 N ALA B 143 -14,482 6,830 22,375 1,00 60,05 N
ATOM 1805 CA ALA B 143 -14,992 8,195 22,251 1,00 60,25 C
ATOM 1806 C ALA B 143 -15,937 8,492 23,413 1,00 64,55 C
ATOM 1807 O ALA B 143 -16,697 7,613 23,808 1,00 63,46 O
ATOM 1808 CB ALA B 143 -15,748 8,343 20,935 1,00 58,79 C
ATOM 1809 N LYS B 144 -15,902 9,717 23,954 1,00 63,21 N
ATOM 1810 CA LYS B 144 -16,783 10,102 25,057 1,00 63,15 C
ATOM 1811 C LYS B 144 -17,698 11,234 24,606 1,00 64,62 C
ATOM 1812 O LYS B 144 -17,220 12,234 24,074 1,00 64,21 O
ATOM 1813 CB LYS B 144 -15,965 10,524 26,288 1,00 68,96 C
ATOM 1814 CG LYS B 144 -16,710 10,327 27,611 1,00 89,48 C
ATOM 1815 CD LYS B 144 -16,363 9,010 28,347 1,00101,00 C
ATOM 1816 CE LYS B 144 -17,045 7,757 27,817 1,00107,47 C
ATOM 1817 NZ LYS B 144 -16,234 6,991 26,826 1,00113,21 N
ATOM 1818 N VAL B 145 -19,015 11,060 24,803 1,00 58,70 N
ATOM 1819 CA VAL B 145 -20,027 12,058 24,465 1,00 56,79 C
ATOM 1820 C VAL B 145 -20,631 12,553 25,776 1,00 61,26 C
ATOM 1821 O VAL B 145 -20,996 11,734 26,627 1,00 61,28 O
ATOM 1822 CB VAL B 145 -21,111 11,474 23,537 1,00 57,49 C
ATOM 1823 CG1 VAL B 145 -22,171 12,525 23,217 1,00 56,36 C
ATOM 1824 CG2 VAL B 145 -20,485 10,928 22,259 1,00 56,26 C
ATOM 1825 N GLN B 146 -20,742 13,884 25,934 1,00 57,91 N
ATOM 1826 CA GLN B 146 -21,286 14,498 27,141 1,00 58,76 C

ATOM 1827 C GLN B 146 -22,366 15,513 26,749 1,00 60,79 C
ATOM 1828 O GLN B 146 -22,095 16,424 25,970 1,00 60,97 O
ATOM 1829 CB GLN B 146 -20,138 15,151 27,937 1,00 63,02 C
ATOM 1830 CG GLN B 146 -20,525 15,781 29,273 1,00 81,67 C
ATOM 1831 CD GLN B 146 -21,055 14,769 30,256 1,00101,31 C
ATOM 1832 OE1 GLN B 146 -20,292 14,067 30,923 1,00 99,91 O
ATOM 1833 NE2 GLN B 146 -22,371 14,695 30,410 1,00 90,85 N
ATOM 1834 N TRP B 147 -23,594 15,322 27,255 1,00 55,77 N
ATOM 1835 CA TRP B 147 -24,729 16,209 26,985 1,00 54,82 C
ATOM 1836 C TRP B 147 -24,811 17,330 28,040 1,00 61,88 C
ATOM 1837 O TRP B 147 -24,635 17,056 29,229 1,00 63,01 O
ATOM 1838 CB TRP B 147 -26,055 15,413 26,994 1,00 51,74 C
ATOM 1839 CG TRP B 147 -26,329 14,639 25,743 1,00 50,01 C
ATOM 1840 CD1 TRP B 147 -26,211 13,293 25,565 1,00 51,63 C
ATOM 1841 CD2 TRP B 147 -26,789 15,172 24,497 1,00 48,35 C
ATOM 1842 NE1 TRP B 147 -26,571 12,953 24,281 1,00 48,77 N
ATOM 1843 CE2 TRP B 147 -26,909 14,092 23,597 1,00 50,07 C
ATOM 1844 CE3 TRP B 147 -27,063 16,468 24,037 1,00 49,60 C
ATOM 1845 CZ2 TRP B 147 -27,342 14,265 22,280 1,00 47,70 C
ATOM 1846 CZ3 TRP B 147 -27,501 16,634 22,736 1,00 49,20 C
ATOM 1847 CH2 TRP B 147 -27,636 15,541 21,872 1,00 48,13 C
ATOM 1848 N LYS B 148 -25,130 18,566 27,610 1,00 58,30 N
ATOM 1849 CA LYS B 148 -25,332 19,712 28,510 1,00 60,71 C
ATOM 1850 C LYS B 148 -26,619 20,443 28,111 1,00 65,11 C
ATOM 1851 O LYS B 148 -26,851 20,668 26,921 1,00 63,98 O
ATOM 1852 CB LYS B 148 -24,155 20,703 28,479 1,00 63,88 C
ATOM 1853 CG LYS B 148 -22,779 20,072 28,617 1,00 77,60 C
ATOM 1854 CD LYS B 148 -21,693 21,133 28,765 1,00 88,29 C
ATOM 1855 CE LYS B 148 -20,333 20,627 28,351 1,00 99,31 C
ATOM 1856 NZ LYS B 148 -19,256 21,605 28,660 1,00112,28 N
ATOM 1857 N VAL B 149 -27,450 20,799 29,105 1,00 62,45 N
ATOM 1858 CA VAL B 149 -28,714 21,515 28,916 1,00 61,78 C
ATOM 1859 C VAL B 149 -28,569 22,808 29,737 1,00 66,99 C
ATOM 1860 O VAL B 149 -28,625 22,746 30,965 1,00 67,90 O
ATOM 1861 CB VAL B 149 -29,905 20,624 29,360 1,00 65,16 C
ATOM 1862 CG1 VAL B 149 -31,217 21,396 29,334 1,00 65,00 C

ATOM 1863 CG2 VAL B 149 -30,003 19,375 28,480 1,00 62,45 C
ATOM 1864 N ASP B 150 -28,293 23,951 29,059 1,00 63,79 N
ATOM 1865 CA ASP B 150 -27,964 25,252 29,682 1,00 66,94 C
ATOM 1866 C ASP B 150 -26,665 25,100 30,502 1,00 76,26 C
ATOM 1867 O ASP B 150 -26,588 25,507 31,664 1,00 78,68 O
ATOM 1868 CB ASP B 150 -29,124 25,835 30,533 1,00 69,01 C
ATOM 1869 CG ASP B 150 -30,327 26,308 29,741 1,00 71,79 C
ATOM 1870 OD1 ASP B 150 -30,173 26,595 28,530 1,00 70,87 O
ATOM 1871 OD2 ASP B 150 -31,419 26,423 30,336 1,00 74,21 O
ATOM 1872 N ASN B 151 -25,658 24,442 29,883 1,00 74,05 N
ATOM 1873 CA ASN B 151 -24,336 24,155 30,457 1,00 76,87 C
ATOM 1874 C ASN B 151 -24,361 23,221 31,701 1,00 83,21 C
ATOM 1875 O ASN B 151 -23,322 23,066 32,348 1,00 85,06 O
ATOM 1876 CB ASN B 151 -23,579 25,462 30,764 1,00 82,11 C
ATOM 1877 CG ASN B 151 -22,138 25,425 30,321 1,00 113,45 C
ATOM 1878 OD1 ASN B 151 -21,777 25,941 29,256 1,00 105,66 O
ATOM 1879 ND2 ASN B 151 -21,294 24,762 31,101 1,00 110,93 N
ATOM 1880 N ALA B 152 -25,511 22,568 32,002 1,00 78,34 N
ATOM 1881 CA ALA B 152 -25,645 21,670 33,147 1,00 78,90 C
ATOM 1882 C ALA B 152 -25,420 20,232 32,672 1,00 81,83 C
ATOM 1883 O ALA B 152 -26,232 19,696 31,913 1,00 78,13 O
ATOM 1884 CB ALA B 152 -27,028 21,809 33,771 1,00 79,41 C
ATOM 1885 N LEU B 153 -24,301 19,625 33,113 1,00 80,85 N
ATOM 1886 CA LEU B 153 -23,903 18,248 32,772 1,00 79,40 C
ATOM 1887 C LEU B 153 -25,063 17,260 32,979 1,00 80,64 C
ATOM 1888 O LEU B 153 -25,703 17,290 34,031 1,00 81,20 O
ATOM 1889 CB LEU B 153 -22,686 17,812 33,622 1,00 82,41 C
ATOM 1890 CG LEU B 153 -21,589 17,104 32,849 1,00 87,34 C
ATOM 1891 CD1 LEU B 153 -20,707 18,102 32,106 1,00 88,51 C
ATOM 1892 CD2 LEU B 153 -20,736 16,229 33,765 1,00 92,60 C
ATOM 1893 N GLN B 154 -25,344 16,410 31,973 1,00 74,56 N
ATOM 1894 CA GLN B 154 -26,447 15,443 32,030 1,00 72,41 C
ATOM 1895 C GLN B 154 -25,960 14,033 32,365 1,00 76,58 C
ATOM 1896 O GLN B 154 -24,771 13,734 32,220 1,00 76,89 O
ATOM 1897 CB GLN B 154 -27,204 15,429 30,692 1,00 70,53 C
ATOM 1898 CG GLN B 154 -27,877 16,755 30,338 1,00 75,29 C

ATOM 1899 CD GLN B 154 -29,096 17,045 31,190 1,00 85,67 C
ATOM 1900 OE1 GLN B 154 -30,108 16,341 31,118 1,00 78,23 O
ATOM 1901 NE2 GLN B 154 -29,056 18,105 31,993 1,00 79,95 N
ATOM 1902 N SER B 155 -26,891 13,167 32,816 1,00 72,43 N
ATOM 1903 CA SER B 155 -26,583 11,771 33,149 1,00 71,75 C
ATOM 1904 C SER B 155 -27,849 10,909 33,296 1,00 73,00 C
ATOM 1905 O SER B 155 -28,813 11,331 33,942 1,00 72,41 O
ATOM 1906 CB SER B 155 -25,758 11,695 34,435 1,00 79,51 C
ATOM 1907 OG SER B 155 -24,402 11,392 34,151 1,00 91,92 O
ATOM 1908 N GLY B 156 -27,826 9,692 32,704 1,00 67,51 N
ATOM 1909 CA GLY B 156 -28,912 8,717 32,819 1,00 65,86 C
ATOM 1910 C GLY B 156 -30,145 8,940 31,943 1,00 67,02 C
ATOM 1911 O GLY B 156 -31,125 8,218 32,123 1,00 66,32 O
ATOM 1912 N ASN B 157 -30,118 9,907 31,008 1,00 62,63 N
ATOM 1913 CA ASN B 157 -31,252 10,154 30,101 1,00 60,49 C
ATOM 1914 C ASN B 157 -30,831 10,095 28,615 1,00 61,02 C
ATOM 1915 O ASN B 157 -31,612 10,498 27,748 1,00 59,01 O
ATOM 1916 CB ASN B 157 -31,960 11,480 30,454 1,00 60,32 C
ATOM 1917 CG ASN B 157 -31,079 12,704 30,469 1,00 74,28 C
ATOM 1918 OD1 ASN B 157 -29,851 12,635 30,290 1,00 59,89 O
ATOM 1919 ND2 ASN B 157 -31,692 13,857 30,718 1,00 67,62 N
ATOM 1920 N SER B 158 -29,620 9,551 28,325 1,00 55,90 N
ATOM 1921 CA SER B 158 -29,101 9,406 26,967 1,00 53,60 C
ATOM 1922 C SER B 158 -28,739 7,946 26,689 1,00 56,48 C
ATOM 1923 O SER B 158 -28,461 7,193 27,621 1,00 57,31 O
ATOM 1924 CB SER B 158 -27,880 10,295 26,752 1,00 56,49 C
ATOM 1925 OG SER B 158 -26,738 9,800 27,431 1,00 63,69 O
ATOM 1926 N GLN B 159 -28,744 7,555 25,409 1,00 49,85 N
ATOM 1927 CA GLN B 159 -28,380 6,204 24,990 1,00 48,14 C
ATOM 1928 C GLN B 159 -27,501 6,279 23,760 1,00 48,42 C
ATOM 1929 O GLN B 159 -27,720 7,117 22,882 1,00 46,22 O
ATOM 1930 CB GLN B 159 -29,618 5,333 24,746 1,00 48,47 C
ATOM 1931 CG GLN B 159 -30,077 4,623 26,008 1,00 60,61 C
ATOM 1932 CD GLN B 159 -31,061 3,531 25,698 1,00 74,74 C
ATOM 1933 OE1 GLN B 159 -31,915 3,676 24,823 1,00 65,28 O
ATOM 1934 NE2 GLN B 159 -30,957 2,403 26,391 1,00 69,75 N

ATOM 1935 N GLU B 160 -26,495 5,413 23,723 1,00 43,16 N
ATOM 1936 CA GLU B 160 -25,484 5,376 22,688 1,00 42,59 C
ATOM 1937 C GLU B 160 -25,624 4,142 21,805 1,00 44,01 C
ATOM 1938 O GLU B 160 -26,049 3,083 22,277 1,00 40,63 O
ATOM 1939 CB GLU B 160 -24,101 5,372 23,360 1,00 46,21 C
ATOM 1940 CG GLU B 160 -23,067 6,266 22,717 1,00 59,67 C
ATOM 1941 CD GLU B 160 -22,110 6,871 23,721 1,00 82,32 C
ATOM 1942 OE1 GLU B 160 -22,489 7,872 24,371 1,00 76,02 O
ATOM 1943 OE2 GLU B 160 -20,996 6,323 23,882 1,00 81,97 O
ATOM 1944 N SER B 161 -25,250 4,289 20,522 1,00 40,24 N
ATOM 1945 CA SER B 161 -25,218 3,192 19,555 1,00 39,43 C
ATOM 1946 C SER B 161 -24,028 3,427 18,640 1,00 43,55 C
ATOM 1947 O SER B 161 -23,806 4,559 18,232 1,00 42,87 O
ATOM 1948 CB SER B 161 -26,502 3,125 18,740 1,00 41,55 C
ATOM 1949 OG SER B 161 -26,503 1,948 17,952 1,00 46,47 O
ATOM 1950 N VAL B 162 -23,255 2,375 18,342 1,00 40,28 N
ATOM 1951 CA VAL B 162 -22,059 2,460 17,501 1,00 40,87 C
ATOM 1952 C VAL B 162 -22,214 1,456 16,365 1,00 45,52 C
ATOM 1953 O VAL B 162 -22,662 0,336 16,602 1,00 44,96 O
ATOM 1954 CB VAL B 162 -20,769 2,153 18,308 1,00 45,94 C
ATOM 1955 CG1 VAL B 162 -19,534 2,668 17,582 1,00 46,43 C
ATOM 1956 CG2 VAL B 162 -20,845 2,737 19,715 1,00 47,46 C
ATOM 1957 N THR B 163 -21,814 1,834 15,146 1,00 42,14 N
ATOM 1958 CA THR B 163 -21,870 0,920 14,011 1,00 40,76 C
ATOM 1959 C THR B 163 -20,678 -0,015 14,098 1,00 46,05 C
ATOM 1960 O THR B 163 -19,743 0,236 14,866 1,00 46,24 O
ATOM 1961 CB THR B 163 -21,794 1,696 12,670 1,00 44,21 C
ATOM 1962 OG1 THR B 163 -20,598 2,475 12,635 1,00 42,58 O
ATOM 1963 CG2 THR B 163 -22,983 2,594 12,448 1,00 39,52 C
ATOM 1964 N GLU B 164 -20,681 -1,064 13,258 1,00 42,71 N
ATOM 1965 CA GLU B 164 -19,534 -1,959 13,127 1,00 43,35 C
ATOM 1966 C GLU B 164 -18,502 -1,185 12,300 1,00 48,75 C
ATOM 1967 O GLU B 164 -18,853 -0,214 11,630 1,00 47,54 O
ATOM 1968 CB GLU B 164 -19,905 -3,258 12,382 1,00 43,58 C
ATOM 1969 CG GLU B 164 -20,941 -4,126 13,070 1,00 47,89 C
ATOM 1970 CD GLU B 164 -20,526 -4,753 14,386 1,00 69,07 C

ATOM 1971 OE1 GLU B 164 -19,318 -4,727 14,717 1,00 62,05 O
ATOM 1972 OE2 GLU B 164 -21,417 -5,296 15,078 1,00 66,26 O
ATOM 1973 N GLN B 165 -17,250 -1,629 12,315 1,00 48,38 N
ATOM 1974 CA GLN B 165 -16,171 -0,980 11,560 1,00 49,62 C
ATOM 1975 C GLN B 165 -16,509 -1,009 10,055 1,00 55,31 C
ATOM 1976 O GLN B 165 -16,901 -2,058 9,546 1,00 55,76 O
ATOM 1977 CB GLN B 165 -14,849 -1,691 11,865 1,00 52,40 C
ATOM 1978 CG GLN B 165 -13,627 -0,826 11,689 1,00 60,35 C
ATOM 1979 CD GLN B 165 -12,393 -1,435 12,293 1,00 67,84 C
ATOM 1980 OE1 GLN B 165 -12,333 -2,632 12,593 1,00 56,87 O
ATOM 1981 NE2 GLN B 165 -11,353 -0,635 12,425 1,00 63,60 N
ATOM 1982 N ASP B 166 -16,427 0,145 9,366 1,00 53,07 N
ATOM 1983 CA ASP B 166 -16,826 0,258 7,955 1,00 53,01 C
ATOM 1984 C ASP B 166 -16,078 -0,676 6,977 1,00 59,36 C
ATOM 1985 O ASP B 166 -14,854 -0,792 7,029 1,00 60,34 O
ATOM 1986 CB ASP B 166 -16,709 1,704 7,468 1,00 55,20 C
ATOM 1987 CG ASP B 166 -17,418 1,949 6,151 1,00 59,71 C
ATOM 1988 OD1 ASP B 166 -18,669 1,950 6,142 1,00 59,68 O
ATOM 1989 OD2 ASP B 166 -16,722 2,130 5,129 1,00 59,98 O
ATOM 1990 N SER B 167 -16,835 -1,292 6,050 1,00 56,31 N
ATOM 1991 CA SER B 167 -16,315 -2,227 5,049 1,00 57,19 C
ATOM 1992 C SER B 167 -15,273 -1,608 4,105 1,00 61,95 C
ATOM 1993 O SER B 167 -14,359 -2,317 3,690 1,00 62,89 O
ATOM 1994 CB SER B 167 -17,466 -2,827 4,244 1,00 60,76 C
ATOM 1995 OG SER B 167 -18,241 -1,811 3,629 1,00 73,16 O
ATOM 1996 N LYS B 168 -15,388 -0,293 3,791 1,00 58,37 N
ATOM 1997 CA LYS B 168 -14,447 0,403 2,905 1,00 59,84 C
ATOM 1998 C LYS B 168 -13,346 1,174 3,653 1,00 63,38 C
ATOM 1999 O LYS B 168 -12,168 0,911 3,422 1,00 64,86 O
ATOM 2000 CB LYS B 168 -15,198 1,351 1,946 1,00 62,47 C
ATOM 2001 CG LYS B 168 -14,269 2,264 1,131 1,00 83,02 C
ATOM 2002 CD LYS B 168 -14,900 2,799 -0,158 1,00 94,89 C
ATOM 2003 CE LYS B 168 -14,596 4,264 -0,391 1,00 110,05 C
ATOM 2004 NZ LYS B 168 -14,582 4,617 -1,832 1,00 121,69 N
ATOM 2005 N ASP B 169 -13,724 2,163 4,483 1,00 58,13 N
ATOM 2006 CA ASP B 169 -12,754 3,035 5,171 1,00 58,45 C

ATOM 2007 C ASP B 169 -12,375 2,593 6,608 1,00 58,86 C
ATOM 2008 O ASP B 169 -11,598 3,297 7,226 1,00 59,24 O
ATOM 2009 CB ASP B 169 -13,230 4,514 5,153 1,00 59,93 C
ATOM 2010 CG ASP B 169 -14,593 4,792 5,768 1,00 66,31 C
ATOM 2011 OD1 ASP B 169 -14,877 4,252 6,856 1,00 65,52 O
ATOM 2012 OD2 ASP B 169 -15,355 5,594 5,187 1,00 67,95 O
ATOM 2013 N SER B 170 -12,892 1,457 7,130 1,00 52,83 N
ATOM 2014 CA SER B 170 -12,551 0,920 8,468 1,00 51,74 C
ATOM 2015 C SER B 170 -12,756 1,893 9,683 1,00 54,52 C
ATOM 2016 O SER B 170 -12,112 1,713 10,719 1,00 54,26 O
ATOM 2017 CB SER B 170 -11,121 0,376 8,475 1,00 56,38 C
ATOM 2018 OG SER B 170 -10,912 -0,598 7,465 1,00 61,79 O
ATOM 2019 N THR B 171 -13,678 2,870 9,581 1,00 50,06 N
ATOM 2020 CA THR B 171 -13,979 3,788 10,688 1,00 49,35 C
ATOM 2021 C THR B 171 -15,274 3,377 11,383 1,00 51,64 C
ATOM 2022 O THR B 171 -16,048 2,563 10,867 1,00 49,92 O
ATOM 2023 CB THR B 171 -14,165 5,245 10,192 1,00 53,05 C
ATOM 2024 OG1 THR B 171 -15,281 5,301 9,296 1,00 45,64 O
ATOM 2025 CG2 THR B 171 -12,905 5,831 9,567 1,00 51,38 C
ATOM 2026 N TYR B 172 -15,518 4,001 12,534 1,00 48,20 N
ATOM 2027 CA TYR B 172 -16,731 3,847 13,322 1,00 46,06 C
ATOM 2028 C TYR B 172 -17,550 5,127 13,218 1,00 48,04 C
ATOM 2029 O TYR B 172 -17,003 6,203 12,962 1,00 47,47 O
ATOM 2030 CB TYR B 172 -16,375 3,648 14,800 1,00 47,86 C
ATOM 2031 CG TYR B 172 -15,664 2,347 15,070 1,00 50,29 C
ATOM 2032 CD1 TYR B 172 -14,281 2,249 14,961 1,00 54,19 C
ATOM 2033 CD2 TYR B 172 -16,373 1,207 15,436 1,00 49,40 C
ATOM 2034 CE1 TYR B 172 -13,622 1,046 15,205 1,00 56,13 C
ATOM 2035 CE2 TYR B 172 -15,726 0,002 15,687 1,00 50,21 C
ATOM 2036 CZ TYR B 172 -14,353 -0,080 15,553 1,00 58,65 C
ATOM 2037 OH TYR B 172 -13,732 -1,266 15,836 1,00 57,48 O
ATOM 2038 N SER B 173 -18,853 5,005 13,449 1,00 42,52 N
ATOM 2039 CA SER B 173 -19,781 6,128 13,554 1,00 41,39 C
ATOM 2040 C SER B 173 -20,567 5,872 14,829 1,00 44,26 C
ATOM 2041 O SER B 173 -20,687 4,717 15,243 1,00 42,74 O
ATOM 2042 CB SER B 173 -20,688 6,231 12,336 1,00 42,46 C

ATOM 2043 OG SER B 173 -19,968 6,785 11,247 1,00 48,33 O
ATOM 2044 N LEU B 174 -21,067 6,926 15,473 1,00 41,73 N
ATOM 2045 CA LEU B 174 -21,758 6,794 16,750 1,00 41,45 C
ATOM 2046 C LEU B 174 -22,885 7,807 16,895 1,00 45,24 C
ATOM 2047 O LEU B 174 -22,722 8,965 16,500 1,00 44,85 O
ATOM 2048 CB LEU B 174 -20,711 6,948 17,870 1,00 43,33 C
ATOM 2049 CG LEU B 174 -21,169 6,802 19,328 1,00 48,59 C
ATOM 2050 CD1 LEU B 174 -20,045 6,224 20,192 1,00 50,45 C
ATOM 2051 CD2 LEU B 174 -21,589 8,146 19,925 1,00 52,10 C
ATOM 2052 N SER B 175 -24,022 7,377 17,494 1,00 40,43 N
ATOM 2053 CA SER B 175 -25,159 8,257 17,785 1,00 39,27 C
ATOM 2054 C SER B 175 -25,413 8,287 19,306 1,00 43,68 C
ATOM 2055 O SER B 175 -25,371 7,237 19,955 1,00 44,00 O
ATOM 2056 CB SER B 175 -26,419 7,749 17,098 1,00 39,91 C
ATOM 2057 OG SER B 175 -26,842 6,540 17,710 1,00 46,16 O
ATOM 2058 N SER B 176 -25,725 9,460 19,850 1,00 39,04 N
ATOM 2059 CA SER B 176 -26,103 9,626 21,255 1,00 39,59 C
ATOM 2060 C SER B 176 -27,460 10,313 21,229 1,00 43,39 C
ATOM 2061 O SER B 176 -27,584 11,352 20,588 1,00 42,69 O
ATOM 2062 CB SER B 176 -25,083 10,467 22,009 1,00 44,01 C
ATOM 2063 OG SER B 176 -25,406 10,533 23,388 1,00 53,29 O
ATOM 2064 N THR B 177 -28,494 9,694 21,813 1,00 39,57 N
ATOM 2065 CA THR B 177 -29,853 10,234 21,800 1,00 38,89 C
ATOM 2066 C THR B 177 -30,309 10,614 23,207 1,00 45,78 C
ATOM 2067 O THR B 177 -30,455 9,739 24,061 1,00 46,82 O
ATOM 2068 CB THR B 177 -30,820 9,242 21,152 1,00 42,72 C
ATOM 2069 OG1 THR B 177 -30,292 8,833 19,885 1,00 41,05 O
ATOM 2070 CG2 THR B 177 -32,216 9,833 20,964 1,00 40,93 C
ATOM 2071 N LEU B 178 -30,578 11,912 23,423 1,00 44,32 N
ATOM 2072 CA LEU B 178 -31,063 12,457 24,691 1,00 45,67 C
ATOM 2073 C LEU B 178 -32,572 12,606 24,560 1,00 51,59 C
ATOM 2074 O LEU B 178 -33,017 13,348 23,691 1,00 50,54 O
ATOM 2075 CB LEU B 178 -30,421 13,829 24,939 1,00 46,50 C
ATOM 2076 CG LEU B 178 -30,877 14,609 26,178 1,00 51,65 C
ATOM 2077 CD1 LEU B 178 -30,287 14,020 27,432 1,00 52,40 C
ATOM 2078 CD2 LEU B 178 -30,473 16,062 26,066 1,00 55,19 C

ATOM 2079 N THR B 179 -33,359 11,906 25,400 1,00 50,94 N
ATOM 2080 CA THR B 179 -34,823 11,978 25,341 1,00 51,02 C
ATOM 2081 C THR B 179 -35,379 12,693 26,588 1,00 54,86 C
ATOM 2082 O THR B 179 -35,180 12,233 27,712 1,00 54,95 O
ATOM 2083 CB THR B 179 -35,427 10,576 25,091 1,00 62,65 C
ATOM 2084 OG1 THR B 179 -34,903 10,049 23,857 1,00 67,28 O
ATOM 2085 CG2 THR B 179 -36,950 10,604 24,996 1,00 60,77 C
ATOM 2086 N LEU B 180 -36,077 13,813 26,374 1,00 50,66 N
ATOM 2087 CA LEU B 180 -36,713 14,588 27,429 1,00 52,20 C
ATOM 2088 C LEU B 180 -38,189 14,686 27,132 1,00 52,81 C
ATOM 2089 O LEU B 180 -38,622 14,406 26,020 1,00 49,03 O
ATOM 2090 CB LEU B 180 -36,147 16,020 27,458 1,00 53,77 C
ATOM 2091 CG LEU B 180 -34,650 16,163 27,669 1,00 59,65 C
ATOM 2092 CD1 LEU B 180 -34,262 17,619 27,663 1,00 61,07 C
ATOM 2093 CD2 LEU B 180 -34,213 15,535 28,986 1,00 63,66 C
ATOM 2094 N SER B 181 -38,962 15,152 28,107 1,00 52,27 N
ATOM 2095 CA SER B 181 -40,374 15,437 27,886 1,00 52,01 C
ATOM 2096 C SER B 181 -40,429 16,787 27,163 1,00 56,45 C
ATOM 2097 O SER B 181 -39,449 17,538 27,208 1,00 55,99 O
ATOM 2098 CB SER B 181 -41,117 15,518 29,217 1,00 55,17 C
ATOM 2099 OG SER B 181 -40,678 16,608 30,012 1,00 55,33 O
ATOM 2100 N LYS B 182 -41,550 17,091 26,483 1,00 53,85 N
ATOM 2101 CA LYS B 182 -41,731 18,386 25,811 1,00 53,81 C
ATOM 2102 C LYS B 182 -41,730 19,486 26,880 1,00 59,10 C
ATOM 2103 O LYS B 182 -41,168 20,556 26,641 1,00 58,25 O
ATOM 2104 CB LYS B 182 -43,045 18,404 25,009 1,00 55,66 C
ATOM 2105 CG LYS B 182 -43,313 19,643 24,163 1,00 60,45 C
ATOM 2106 CD LYS B 182 -44,810 19,791 23,894 1,00 74,61 C
ATOM 2107 CE LYS B 182 -45,160 20,802 22,829 1,00 90,09 C
ATOM 2108 NZ LYS B 182 -46,478 20,502 22,212 1,00 104,17 N
ATOM 2109 N ALA B 183 -42,314 19,206 28,075 1,00 57,91 N
ATOM 2110 CA ALA B 183 -42,348 20,175 29,186 1,00 60,15 C
ATOM 2111 C ALA B 183 -40,933 20,547 29,645 1,00 63,82 C
ATOM 2112 O ALA B 183 -40,628 21,728 29,711 1,00 64,74 O
ATOM 2113 CB ALA B 183 -43,155 19,624 30,354 1,00 62,70 C
ATOM 2114 N ASP B 184 -40,057 19,551 29,888 1,00 59,31 N

ATOM 2115 CA ASP B 184 -38,658 19,805 30,266 1,00 59,12 C
ATOM 2116 C ASP B 184 -37,892 20,439 29,114 1,00 59,87 C
ATOM 2117 O ASP B 184 -37,064 21,317 29,358 1,00 58,39 O
ATOM 2118 CB ASP B 184 -37,931 18,520 30,705 1,00 60,60 C
ATOM 2119 CG ASP B 184 -38,336 17,989 32,069 1,00 75,85 C
ATOM 2120 OD1 ASP B 184 -39,246 18,580 32,695 1,00 78,40 O
ATOM 2121 OD2 ASP B 184 -37,744 16,980 32,511 1,00 81,02 O
ATOM 2122 N TYR B 185 -38,163 20,001 27,858 1,00 54,33 N
ATOM 2123 CA TYR B 185 -37,502 20,561 26,681 1,00 52,13 C
ATOM 2124 C TYR B 185 -37,741 22,083 26,569 1,00 57,95 C
ATOM 2125 O TYR B 185 -36,799 22,842 26,347 1,00 56,10 O
ATOM 2126 CB TYR B 185 -37,919 19,823 25,390 1,00 50,32 C
ATOM 2127 CG TYR B 185 -37,251 20,371 24,146 1,00 48,96 C
ATOM 2128 CD1 TYR B 185 -35,883 20,192 23,937 1,00 48,51 C
ATOM 2129 CD2 TYR B 185 -37,948 21,152 23,239 1,00 49,40 C
ATOM 2130 CE1 TYR B 185 -35,246 20,747 22,829 1,00 45,64 C
ATOM 2131 CE2 TYR B 185 -37,335 21,666 22,096 1,00 49,58 C
ATOM 2132 CZ TYR B 185 -35,976 21,467 21,898 1,00 53,23 C
ATOM 2133 OH TYR B 185 -35,340 21,992 20,798 1,00 51,78 O
ATOM 2134 N GLU B 186 -38,984 22,526 26,783 1,00 57,91 N
ATOM 2135 CA GLU B 186 -39,346 23,944 26,712 1,00 59,03 C
ATOM 2136 C GLU B 186 -38,786 24,798 27,873 1,00 63,83 C
ATOM 2137 O GLU B 186 -38,666 26,010 27,707 1,00 63,68 O
ATOM 2138 CB GLU B 186 -40,869 24,107 26,593 1,00 61,14 C
ATOM 2139 CG GLU B 186 -41,381 23,633 25,240 1,00 71,13 C
ATOM 2140 CD GLU B 186 -42,880 23,453 25,094 1,00 96,57 C
ATOM 2141 OE1 GLU B 186 -43,583 23,317 26,122 1,00 96,32 O
ATOM 2142 OE2 GLU B 186 -43,345 23,410 23,932 1,00 90,42 O
ATOM 2143 N LYS B 187 -38,405 24,181 29,014 1,00 60,66 N
ATOM 2144 CA LYS B 187 -37,822 24,909 30,161 1,00 62,47 C
ATOM 2145 C LYS B 187 -36,365 25,392 29,933 1,00 65,88 C
ATOM 2146 O LYS B 187 -35,863 26,146 30,764 1,00 67,25 O
ATOM 2147 CB LYS B 187 -37,858 24,048 31,442 1,00 65,07 C
ATOM 2148 CG LYS B 187 -39,228 23,898 32,081 1,00 80,48 C
ATOM 2149 CD LYS B 187 -39,160 22,926 33,265 1,00 88,59 C
ATOM 2150 CE LYS B 187 -40,470 22,755 33,995 1,00 98,81 C

ATOM 2151 NZ LYS B 187 -41,385 21,808 33,306 1,00105,15 N
ATOM 2152 N HIS B 188 -35,667 24,929 28,867 1,00 60,49 N
ATOM 2153 CA HIS B 188 -34,268 25,306 28,622 1,00 60,34 C
ATOM 2154 C HIS B 188 -34,062 25,826 27,224 1,00 61,88 C
ATOM 2155 O HIS B 188 -34,881 25,566 26,341 1,00 59,68 O
ATOM 2156 CB HIS B 188 -33,350 24,109 28,873 1,00 60,80 C
ATOM 2157 CG HIS B 188 -33,661 23,424 30,155 1,00 66,48 C
ATOM 2158 ND1 HIS B 188 -34,364 22,237 30,181 1,00 67,83 N
ATOM 2159 CD2 HIS B 188 -33,429 23,822 31,423 1,00 70,78 C
ATOM 2160 CE1 HIS B 188 -34,511 21,935 31,457 1,00 68,91 C
ATOM 2161 NE2 HIS B 188 -33,964 22,865 32,239 1,00 71,45 N
ATOM 2162 N LYS B 189 -32,942 26,536 27,020 1,00 60,07 N
ATOM 2163 CA LYS B 189 -32,587 27,161 25,743 1,00 59,64 C
ATOM 2164 C LYS B 189 -31,446 26,439 25,010 1,00 61,56 C
ATOM 2165 O LYS B 189 -31,626 26,054 23,861 1,00 59,51 O
ATOM 2166 CB LYS B 189 -32,210 28,637 25,998 1,00 63,64 C
ATOM 2167 CG LYS B 189 -31,897 29,482 24,750 1,00 86,76 C
ATOM 2168 CD LYS B 189 -33,007 29,508 23,672 1,00100,09 C
ATOM 2169 CE LYS B 189 -34,381 29,919 24,164 1,00116,24 C
ATOM 2170 NZ LYS B 189 -34,390 31,269 24,792 1,00126,05 N
ATOM 2171 N VAL B 190 -30,279 26,270 25,660 1,00 59,07 N
ATOM 2172 CA VAL B 190 -29,086 25,696 25,022 1,00 57,13 C
ATOM 2173 C VAL B 190 -29,007 24,187 25,207 1,00 59,87 C
ATOM 2174 O VAL B 190 -29,004 23,721 26,339 1,00 60,57 O
ATOM 2175 CB VAL B 190 -27,775 26,351 25,534 1,00 62,46 C
ATOM 2176 CG1 VAL B 190 -26,594 25,966 24,641 1,00 61,26 C
ATOM 2177 CG2 VAL B 190 -27,903 27,877 25,631 1,00 63,39 C
ATOM 2178 N TYR B 191 -28,870 23,441 24,089 1,00 54,33 N
ATOM 2179 CA TYR B 191 -28,695 21,995 24,056 1,00 52,43 C
ATOM 2180 C TYR B 191 -27,375 21,755 23,359 1,00 55,56 C
ATOM 2181 O TYR B 191 -27,231 22,150 22,204 1,00 53,17 O
ATOM 2182 CB TYR B 191 -29,836 21,346 23,283 1,00 51,40 C
ATOM 2183 CG TYR B 191 -31,107 21,388 24,087 1,00 52,89 C
ATOM 2184 CD1 TYR B 191 -31,421 20,367 24,976 1,00 55,24 C
ATOM 2185 CD2 TYR B 191 -31,918 22,517 24,080 1,00 52,54 C
ATOM 2186 CE1 TYR B 191 -32,530 20,451 25,811 1,00 56,20 C

ATOM 2187 CE2 TYR B 191 -33,045 22,603 24,892 1,00 53,78 C
ATOM 2188 CZ TYR B 191 -33,343 21,567 25,764 1,00 60,22 C
ATOM 2189 OH TYR B 191 -34,444 21,607 26,576 1,00 57,44 O
ATOM 2190 N ALA B 192 -26,389 21,184 24,071 1,00 53,86 N
ATOM 2191 CA ALA B 192 -25,047 20,981 23,534 1,00 53,95 C
ATOM 2192 C ALA B 192 -24,563 19,554 23,704 1,00 58,41 C
ATOM 2193 O ALA B 192 -24,882 18,900 24,688 1,00 58,37 O
ATOM 2194 CB ALA B 192 -24,075 21,925 24,223 1,00 57,15 C
ATOM 2195 N CYS B 193 -23,760 19,100 22,745 1,00 55,78 N
ATOM 2196 CA CYS B 193 -23,131 17,791 22,738 1,00 56,08 C
ATOM 2197 C CYS B 193 -21,626 18,050 22,745 1,00 57,94 C
ATOM 2198 O CYS B 193 -21,149 18,719 21,839 1,00 56,41 O
ATOM 2199 CB CYS B 193 -23,554 17,011 21,493 1,00 55,44 C
ATOM 2200 SG CYS B 193 -22,629 15,479 21,250 1,00 59,78 S
ATOM 2201 N GLU B 194 -20,890 17,564 23,755 1,00 56,17 N
ATOM 2202 CA GLU B 194 -19,434 17,743 23,838 1,00 57,92 C
ATOM 2203 C GLU B 194 -18,767 16,390 23,593 1,00 60,48 C
ATOM 2204 O GLU B 194 -18,995 15,445 24,355 1,00 59,51 O
ATOM 2205 CB GLU B 194 -19,027 18,319 25,195 1,00 61,77 C
ATOM 2206 CG GLU B 194 -17,550 18,666 25,297 1,00 74,55 C
ATOM 2207 CD GLU B 194 -17,129 19,093 26,686 1,00 96,82 C
ATOM 2208 OE1 GLU B 194 -17,270 18,274 27,621 1,00 85,14 O
ATOM 2209 OE2 GLU B 194 -16,641 20,237 26,837 1,00 99,73 O
ATOM 2210 N VAL B 195 -17,935 16,313 22,536 1,00 56,28 N
ATOM 2211 CA VAL B 195 -17,273 15,088 22,087 1,00 54,95 C
ATOM 2212 C VAL B 195 -15,775 15,118 22,382 1,00 60,96 C
ATOM 2213 O VAL B 195 -15,094 16,053 21,963 1,00 60,69 O
ATOM 2214 CB VAL B 195 -17,532 14,890 20,567 1,00 56,65 C
ATOM 2215 CG1 VAL B 195 -16,738 13,705 20,011 1,00 56,05 C
ATOM 2216 CG2 VAL B 195 -19,027 14,741 20,283 1,00 53,80 C
ATOM 2217 N THR B 196 -15,261 14,055 23,039 1,00 59,14 N
ATOM 2218 CA THR B 196 -13,839 13,873 23,344 1,00 61,70 C
ATOM 2219 C THR B 196 -13,334 12,670 22,527 1,00 63,94 C
ATOM 2220 O THR B 196 -13,985 11,623 22,507 1,00 61,61 O
ATOM 2221 CB THR B 196 -13,644 13,679 24,850 1,00 74,19 C
ATOM 2222 OG1 THR B 196 -14,285 14,761 25,532 1,00 76,14 O

ATOM 2223 CG2 THR B 196 -12,172 13,614 25,251 1,00 75,74 C
ATOM 2224 N HIS B 197 -12,196 12,838 21,829 1,00 61,96 N
ATOM 2225 CA HIS B 197 -11,605 11,795 20,982 1,00 61,16 C
ATOM 2226 C HIS B 197 -10,122 12,097 20,682 1,00 68,85 C
ATOM 2227 O HIS B 197 -9,753 13,262 20,519 1,00 69,73 O
ATOM 2228 CB HIS B 197 -12,396 11,689 19,664 1,00 59,08 C
ATOM 2229 CG HIS B 197 -11,947 10,574 18,778 1,00 61,45 C
ATOM 2230 ND1 HIS B 197 -11,075 10,793 17,733 1,00 64,08 N
ATOM 2231 CD2 HIS B 197 -12,277 9,264 18,806 1,00 61,56 C
ATOM 2232 CE1 HIS B 197 -10,883 9,612 17,172 1,00 62,74 C
ATOM 2233 NE2 HIS B 197 -11,573 8,658 17,797 1,00 61,59 N
ATOM 2234 N GLN B 198 -9,292 11,039 20,580 1,00 67,35 N
ATOM 2235 CA GLN B 198 -7,847 11,117 20,282 1,00 70,53 C
ATOM 2236 C GLN B 198 -7,505 11,978 19,037 1,00 75,67 C
ATOM 2237 O GLN B 198 -6,481 12,657 19,038 1,00 78,55 O
ATOM 2238 CB GLN B 198 -7,258 9,684 20,165 1,00 72,19 C
ATOM 2239 CG GLN B 198 -5,966 9,542 19,350 1,00 91,00 C
ATOM 2240 CD GLN B 198 -5,167 8,296 19,647 1,00109,12 C
ATOM 2241 OE1 GLN B 198 -3,935 8,341 19,703 1,00106,91 O
ATOM 2242 NE2 GLN B 198 -5,818 7,144 19,790 1,00 99,27 N
ATOM 2243 N GLY B 199 -8,365 11,973 18,008 1,00 70,22 N
ATOM 2244 CA GLY B 199 -8,154 12,744 16,779 1,00 70,28 C
ATOM 2245 C GLY B 199 -8,398 14,255 16,928 1,00 74,85 C
ATOM 2246 O GLY B 199 -8,050 15,002 16,015 1,00 74,21 O
ATOM 2247 N LEU B 200 -8,999 14,700 18,056 1,00 72,59 N
ATOM 2248 CA LEU B 200 -9,288 16,108 18,346 1,00 73,59 C
ATOM 2249 C LEU B 200 -8,262 16,658 19,343 1,00 82,02 C
ATOM 2250 O LEU B 200 -7,944 15,975 20,320 1,00 81,96 O
ATOM 2251 CB LEU B 200 -10,692 16,226 18,961 1,00 71,26 C
ATOM 2252 CG LEU B 200 -11,825 15,587 18,164 1,00 72,51 C
ATOM 2253 CD1 LEU B 200 -13,085 15,475 19,002 1,00 70,73 C
ATOM 2254 CD2 LEU B 200 -12,068 16,347 16,875 1,00 74,05 C
ATOM 2255 N SER B 201 -7,761 17,893 19,113 1,00 82,62 N
ATOM 2256 CA SER B 201 -6,787 18,543 20,012 1,00 86,82 C
ATOM 2257 C SER B 201 -7,428 18,852 21,369 1,00 92,27 C
ATOM 2258 O SER B 201 -6,815 18,607 22,407 1,00 94,46 O

ATOM 2259 CB SER B 201 -6,240 19,826 19,389 1,00 92,04 C
ATOM 2260 OG SER B 201 -7,279 20,740 19,081 1,00 99,16 O
ATOM 2261 N SER B 202 -8,663 19,384 21,347 1,00 87,20 N
ATOM 2262 CA SER B 202 -9,465 19,681 22,538 1,00 86,89 C
ATOM 2263 C SER B 202 -10,922 19,245 22,249 1,00 86,91 C
ATOM 2264 O SER B 202 -11,279 19,145 21,072 1,00 84,09 O
ATOM 2265 CB SER B 202 -9,408 21,172 22,873 1,00 91,46 C
ATOM 2266 OG SER B 202 -9,888 21,971 21,804 1,00 97,96 O
ATOM 2267 N PRO B 203 -11,758 18,993 23,292 1,00 82,94 N
ATOM 2268 CA PRO B 203 -13,141 18,558 23,060 1,00 79,66 C
ATOM 2269 C PRO B 203 -13,979 19,502 22,171 1,00 81,40 C
ATOM 2270 O PRO B 203 -14,067 20,701 22,459 1,00 81,97 O
ATOM 2271 CB PRO B 203 -13,718 18,438 24,472 1,00 82,03 C
ATOM 2272 CG PRO B 203 -12,561 18,115 25,319 1,00 89,24 C
ATOM 2273 CD PRO B 203 -11,369 18,792 24,704 1,00 86,84 C
ATOM 2274 N VAL B 204 -14,577 18,950 21,086 1,00 74,31 N
ATOM 2275 CA VAL B 204 -15,402 19,710 20,144 1,00 71,83 C
ATOM 2276 C VAL B 204 -16,842 19,717 20,631 1,00 70,82 C
ATOM 2277 O VAL B 204 -17,394 18,656 20,932 1,00 68,32 O
ATOM 2278 CB VAL B 204 -15,288 19,152 18,703 1,00 75,22 C
ATOM 2279 CG1 VAL B 204 -16,276 19,839 17,757 1,00 73,55 C
ATOM 2280 CG2 VAL B 204 -13,865 19,315 18,185 1,00 77,39 C
ATOM 2281 N THR B 205 -17,456 20,911 20,681 1,00 66,25 N
ATOM 2282 CA THR B 205 -18,834 21,086 21,127 1,00 64,05 C
ATOM 2283 C THR B 205 -19,699 21,583 19,984 1,00 65,32 C
ATOM 2284 O THR B 205 -19,350 22,562 19,325 1,00 65,30 O
ATOM 2285 CB THR B 205 -18,915 22,066 22,306 1,00 68,69 C
ATOM 2286 OG1 THR B 205 -17,991 21,661 23,317 1,00 70,58 O
ATOM 2287 CG2 THR B 205 -20,319 22,147 22,902 1,00 62,87 C
ATOM 2288 N LYS B 206 -20,835 20,911 19,764 1,00 59,26 N
ATOM 2289 CA LYS B 206 -21,832 21,304 18,776 1,00 57,07 C
ATOM 2290 C LYS B 206 -23,101 21,561 19,579 1,00 59,72 C
ATOM 2291 O LYS B 206 -23,423 20,777 20,474 1,00 58,87 O
ATOM 2292 CB LYS B 206 -22,036 20,204 17,717 1,00 57,42 C
ATOM 2293 CG LYS B 206 -20,795 19,932 16,858 1,00 64,65 C
ATOM 2294 CD LYS B 206 -20,429 21,085 15,921 1,00 63,94 C

ATOM 2295 CE LYS B 206 -19,183 20,783 15,124 1,00 68,88 C
ATOM 2296 NZ LYS B 206 -19,039 21,682 13,948 1,00 79,66 N
ATOM 2297 N SER B 207 -23,775 22,691 19,327 1,00 56,17 N
ATOM 2298 CA SER B 207 -24,972 23,044 20,084 1,00 55,72 C
ATOM 2299 C SER B 207 -25,976 23,832 19,259 1,00 58,40 C
ATOM 2300 O SER B 207 -25,691 24,239 18,134 1,00 57,77 O
ATOM 2301 CB SER B 207 -24,577 23,847 21,327 1,00 61,27 C
ATOM 2302 OG SER B 207 -24,055 25,122 20,989 1,00 69,57 O
ATOM 2303 N PHE B 208 -27,165 24,024 19,829 1,00 54,71 N
ATOM 2304 CA PHE B 208 -28,222 24,838 19,236 1,00 53,49 C
ATOM 2305 C PHE B 208 -29,049 25,502 20,342 1,00 58,74 C
ATOM 2306 O PHE B 208 -29,086 25,008 21,477 1,00 57,67 O
ATOM 2307 CB PHE B 208 -29,126 24,013 18,304 1,00 52,41 C
ATOM 2308 CG PHE B 208 -29,924 22,933 18,997 1,00 52,75 C
ATOM 2309 CD1 PHE B 208 -31,149 23,219 19,587 1,00 54,84 C
ATOM 2310 CD2 PHE B 208 -29,460 21,627 19,044 1,00 52,67 C
ATOM 2311 CE1 PHE B 208 -31,873 22,227 20,244 1,00 54,65 C
ATOM 2312 CE2 PHE B 208 -30,193 20,634 19,683 1,00 54,36 C
ATOM 2313 CZ PHE B 208 -31,403 20,933 20,266 1,00 52,70 C
ATOM 2314 N ASN B 209 -29,718 26,609 19,993 1,00 56,87 N
ATOM 2315 CA ASN B 209 -30,626 27,327 20,883 1,00 58,08 C
ATOM 2316 C ASN B 209 -32,043 26,901 20,482 1,00 62,33 C
ATOM 2317 O ASN B 209 -32,355 26,913 19,292 1,00 60,45 O
ATOM 2318 CB ASN B 209 -30,446 28,834 20,727 1,00 58,83 C
ATOM 2319 CG ASN B 209 -29,077 29,323 21,146 1,00 79,26 C
ATOM 2320 OD1 ASN B 209 -28,414 28,737 22,010 1,00 68,87 O
ATOM 2321 ND2 ASN B 209 -28,625 30,428 20,566 1,00 75,32 N
ATOM 2322 N ARG B 210 -32,868 26,443 21,442 1,00 60,89 N
ATOM 2323 CA ARG B 210 -34,233 25,986 21,149 1,00 60,59 C
ATOM 2324 C ARG B 210 -35,012 27,071 20,368 1,00 69,52 C
ATOM 2325 O ARG B 210 -35,045 28,226 20,789 1,00 70,27 O
ATOM 2326 CB ARG B 210 -34,960 25,598 22,449 1,00 56,73 C
ATOM 2327 CG ARG B 210 -36,408 25,154 22,258 1,00 56,48 C
ATOM 2328 CD ARG B 210 -37,033 24,683 23,557 1,00 57,39 C
ATOM 2329 NE ARG B 210 -36,967 25,712 24,593 1,00 63,13 N
ATOM 2330 CZ ARG B 210 -37,759 26,782 24,679 1,00 77,20 C

ATOM 2331 NH1 ARG B 210 -38,730 26,977 23,789 1,00 65,86 N
ATOM 2332 NH2 ARG B 210 -37,591 27,662 25,660 1,00 59,34 N
ATOM 2333 N GLY B 211 -35,593 26,698 19,214 1,00 69,48 N
ATOM 2334 CA GLY B 211 -36,327 27,627 18,352 1,00 71,07 C
ATOM 2335 C GLY B 211 -35,357 28,440 17,492 1,00 78,25 C
ATOM 2336 O GLY B 211 -35,430 29,663 17,487 1,00 80,21 O
ATOM 2337 N GLU B 212 -34,461 27,747 16,772 1,00 76,19 N
ATOM 2338 CA GLU B 212 -33,428 28,309 15,888 1,00 76,94 C
ATOM 2339 C GLU B 212 -32,367 29,108 16,659 1,00 81,95 C
ATOM 2340 O GLU B 212 -32,603 30,233 17,092 1,00 82,60 O
ATOM 2341 CB GLU B 212 -34,032 29,140 14,735 1,00 78,34 C
ATOM 2342 CG GLU B 212 -35,167 28,457 13,985 1,00 91,48 C
ATOM 2343 CD GLU B 212 -34,833 27,101 13,398 1,00122,56 C
ATOM 2344 OE1 GLU B 212 -34,225 27,062 12,304 1,00124,80 O
ATOM 2345 OE2 GLU B 212 -35,199 26,079 14,022 1,00119,86 O
ATOM 2346 CD CD B9901 -18,857 6,410 6,358 1,00126,83 CD
ATOM 2347 CD CD B9902 -33,656 22,074 34,366 1,00101,06 CD
ATOM 2348 O1 2PE B9911 -22,872 -9,867 16,331 1,00 62,50 O
ATOM 2349 C2 2PE B9911 -22,071 -10,991 16,674 1,00 63,56 C
ATOM 2350 C3 2PE B9911 -21,935 -11,146 18,163 1,00 65,44 C
ATOM 2351 O4 2PE B9911 -20,834 -10,369 18,641 1,00 66,79 O
ATOM 2352 C5 2PE B9911 -21,040 -9,788 19,931 1,00 64,28 C
ATOM 2353 C6 2PE B9911 -19,727 -9,445 20,570 1,00 62,37 C
ATOM 2354 O7 2PE B9911 -19,494 -10,301 21,691 1,00 60,69 O
ATOM 2355 C8 2PE B9911 -18,188 -10,856 21,782 1,00 59,26 C
ATOM 2356 C9 2PE B9911 -17,274 -9,906 22,475 1,00 61,42 C
ATOM 2357 O10 2PE B9911 -15,949 -10,431 22,475 1,00 63,12 O
ATOM 2358 C11 2PE B9911 -14,979 -9,603 21,849 1,00 65,29 C
ATOM 2359 C12 2PE B9911 -14,612 -8,454 22,735 1,00 69,11 C
ATOM 2360 O13 2PE B9911 -14,469 -7,280 21,939 1,00 72,89 O
ATOM 2361 C14 2PE B9911 -14,725 -6,052 22,615 1,00 77,60 C
ATOM 2362 C15 2PE B9911 -15,447 -5,108 21,699 1,00 80,79 C
ATOM 2363 O16 2PE B9911 -16,827 -5,016 22,050 1,00 84,78 O
ATOM 2364 C17 2PE B9911 -17,094 -4,168 23,171 1,00 90,27 C
ATOM 2365 C18 2PE B9911 -18,054 -4,834 24,111 1,00 91,97 C
ATOM 2366 O19 2PE B9911 -17,687 -4,558 25,466 1,00 95,36 O

ATOM 2367 C20 2PE B9911 -17,491 -5,710 26,284 1,00 96,33 C
ATOM 2368 C21 2PE B9911 -18,803 -6,194 26,819 1,00 95,30 C
ATOM 2369 O22 2PE B9911 -18,660 -7,493 27,385 1,00 94,55 O
ATOM 2370 C23 2PE B9911 -19,090 -8,542 26,525 1,00 91,87 C
ATOM 2371 C24 2PE B9911 -18,693 -9,866 27,094 1,00 92,15 C
ATOM 2372 O25 2PE B9911 -19,003 -10,901 26,162 1,00 89,40 O
ATOM 2373 C26 2PE B9911 -18,469 -12,180 26,492 1,00 87,56 C
ATOM 2374 C27 2PE B9911 -19,251 -12,799 27,621 1,00 86,27 C
ATOM 2375 O28 2PE B9911 -19,209 -14,218 27,573 1,00 84,51 O
ATOM 2376 N GLU C 1 -22,618 -29,854 1,438 1,00 63,58 N
ATOM 2377 CA GLU C 1 -23,717 -30,821 1,519 1,00 63,31 C
ATOM 2378 C GLU C 1 -24,332 -30,855 2,927 1,00 61,30 C
ATOM 2379 O GLU C 1 -25,562 -30,934 3,036 1,00 61,09 O
ATOM 2380 CB GLU C 1 -23,250 -32,227 1,101 1,00 66,84 C
ATOM 2381 CG GLU C 1 -24,314 -33,319 1,157 1,00 82,05 C
ATOM 2382 CD GLU C 1 -25,611 -33,021 0,422 1,00109,67 C
ATOM 2383 OE1 GLU C 1 -25,551 -32,432 -0,682 1,00110,68 O
ATOM 2384 OE2 GLU C 1 -26,689 -33,395 0,940 1,00104,39 O
ATOM 2385 N ILE C 2 -23,504 -30,833 3,999 1,00 51,48 N
ATOM 2386 CA ILE C 2 -24,059 -30,861 5,352 1,00 47,04 C
ATOM 2387 C ILE C 2 -24,625 -29,480 5,729 1,00 47,71 C
ATOM 2388 O ILE C 2 -23,925 -28,470 5,624 1,00 45,78 O
ATOM 2389 CB ILE C 2 -23,058 -31,378 6,415 1,00 48,86 C
ATOM 2390 CG1 ILE C 2 -22,700 -32,866 6,161 1,00 49,65 C
ATOM 2391 CG2 ILE C 2 -23,644 -31,168 7,838 1,00 46,14 C
ATOM 2392 CD1 ILE C 2 -21,523 -33,450 7,026 1,00 47,83 C
ATOM 2393 N GLN C 3 -25,870 -29,453 6,222 1,00 43,58 N
ATOM 2394 CA GLN C 3 -26,493 -28,215 6,675 1,00 42,22 C
ATOM 2395 C GLN C 3 -27,422 -28,456 7,873 1,00 43,24 C
ATOM 2396 O GLN C 3 -28,128 -29,463 7,913 1,00 42,56 O
ATOM 2397 CB GLN C 3 -27,279 -27,571 5,520 1,00 44,23 C
ATOM 2398 CG GLN C 3 -27,799 -26,166 5,849 1,00 66,49 C
ATOM 2399 CD GLN C 3 -27,461 -25,147 4,789 1,00 94,56 C
ATOM 2400 OE1 GLN C 3 -26,284 -24,843 4,550 1,00 93,02 O
ATOM 2401 NE2 GLN C 3 -28,476 -24,556 4,160 1,00 84,87 N
ATOM 2402 N LEU C 4 -27,416 -27,515 8,839 1,00 37,54 N

043052

ATOM 2403 CA LEU C 4 -28,322 -27,497 9,987 1,00 35,69 C
ATOM 2404 C LEU C 4 -29,240 -26,293 9,752 1,00 37,93 C
ATOM 2405 O LEU C 4 -28,736 -25,183 9,626 1,00 34,85 O
ATOM 2406 CB LEU C 4 -27,554 -27,318 11,308 1,00 34,43 C
ATOM 2407 CG LEU C 4 -26,555 -28,411 11,693 1,00 39,46 C
ATOM 2408 CD1 LEU C 4 -26,104 -28,237 13,129 1,00 37,91 C
ATOM 2409 CD2 LEU C 4 -27,122 -29,796 11,492 1,00 41,20 C
ATOM 2410 N VAL C 5 -30,561 -26,514 9,621 1,00 35,79 N
ATOM 2411 CA VAL C 5 -31,519 -25,437 9,367 1,00 35,25 C
ATOM 2412 C VAL C 5 -32,391 -25,265 10,586 1,00 35,99 C
ATOM 2413 O VAL C 5 -33,154 -26,161 10,918 1,00 34,91 O
ATOM 2414 CB VAL C 5 -32,386 -25,701 8,102 1,00 40,70 C
ATOM 2415 CG1 VAL C 5 -33,389 -24,564 7,876 1,00 40,07 C
ATOM 2416 CG2 VAL C 5 -31,506 -25,886 6,869 1,00 41,08 C
ATOM 2417 N GLN C 6 -32,333 -24,097 11,211 1,00 33,06 N
ATOM 2418 CA GLN C 6 -33,158 -23,799 12,378 1,00 32,21 C
ATOM 2419 C GLN C 6 -34,440 -23,054 12,027 1,00 36,16 C
ATOM 2420 O GLN C 6 -34,502 -22,364 11,005 1,00 34,87 O
ATOM 2421 CB GLN C 6 -32,361 -22,988 13,389 1,00 31,67 C
ATOM 2422 CG GLN C 6 -31,222 -23,775 13,990 1,00 33,35 C
ATOM 2423 CD GLN C 6 -30,507 -22,998 15,048 1,00 37,99 C
ATOM 2424 OE1 GLN C 6 -29,304 -22,789 14,961 1,00 32,51 O
ATOM 2425 NE2 GLN C 6 -31,204 -22,608 16,108 1,00 34,83 N
ATOM 2426 N SER C 7 -35,442 -23,145 12,912 1,00 33,10 N
ATOM 2427 CA SER C 7 -36,714 -22,436 12,728 1,00 32,33 C
ATOM 2428 C SER C 7 -36,530 -20,904 12,916 1,00 34,33 C
ATOM 2429 O SER C 7 -35,486 -20,441 13,402 1,00 32,67 O
ATOM 2430 CB SER C 7 -37,790 -22,996 13,663 1,00 34,45 C
ATOM 2431 OG SER C 7 -37,340 -23,094 15,005 1,00 35,38 O
ATOM 2432 N GLY C 8 -37,536 -20,129 12,496 1,00 31,79 N
ATOM 2433 CA GLY C 8 -37,499 -18,664 12,499 1,00 30,41 C
ATOM 2434 C GLY C 8 -37,561 -17,981 13,867 1,00 36,01 C
ATOM 2435 O GLY C 8 -37,760 -18,623 14,905 1,00 34,46 O
ATOM 2436 N ALA C 9 -37,403 -16,640 13,835 1,00 33,40 N
ATOM 2437 CA ALA C 9 -37,415 -15,754 15,005 1,00 32,51 C
ATOM 2438 C ALA C 9 -38,680 -15,933 15,864 1,00 36,53 C

ATOM 2439 O ALA C 9 -39,776 -16,123 15,326 1,00 35,95 O
ATOM 2440 CB ALA C 9 -37,297 -14,299 14,553 1,00 32,54 C
ATOM 2441 N GLU C 10 -38,514 -15,861 17,196 1,00 32,54 N
ATOM 2442 CA GLU C 10 -39,591 -16,043 18,164 1,00 33,03 C
ATOM 2443 C GLU C 10 -39,707 -14,842 19,084 1,00 37,36 C
ATOM 2444 O GLU C 10 -38,696 -14,324 19,553 1,00 36,85 O
ATOM 2445 CB GLU C 10 -39,315 -17,292 19,032 1,00 34,31 C
ATOM 2446 CG GLU C 10 -39,313 -18,599 18,253 1,00 39,42 C
ATOM 2447 CD GLU C 10 -40,668 -19,160 17,863 1,00 50,94 C
ATOM 2448 OE1 GLU C 10 -41,708 -18,572 18,239 1,00 42,37 O
ATOM 2449 OE2 GLU C 10 -40,684 -20,185 17,146 1,00 50,90 O
ATOM 2450 N VAL C 11 -40,946 -14,421 19,373 1,00 35,06 N
ATOM 2451 CA VAL C 11 -41,231 -13,301 20,272 1,00 34,90 C
ATOM 2452 C VAL C 11 -42,306 -13,780 21,230 1,00 40,99 C
ATOM 2453 O VAL C 11 -43,376 -14,192 20,788 1,00 42,78 O
ATOM 2454 CB VAL C 11 -41,638 -12,035 19,496 1,00 36,50 C
ATOM 2455 CG1 VAL C 11 -41,698 -10,828 20,427 1,00 35,68 C
ATOM 2456 CG2 VAL C 11 -40,656 -11,786 18,359 1,00 35,29 C
ATOM 2457 N LYS C 12 -41,998 -13,797 22,526 1,00 38,39 N
ATOM 2458 CA LYS C 12 -42,875 -14,357 23,553 1,00 39,13 C
ATOM 2459 C LYS C 12 -43,030 -13,439 24,750 1,00 43,69 C
ATOM 2460 O LYS C 12 -42,196 -12,567 24,985 1,00 41,69 O
ATOM 2461 CB LYS C 12 -42,269 -15,685 24,050 1,00 40,54 C
ATOM 2462 CG LYS C 12 -42,082 -16,767 22,986 1,00 40,87 C
ATOM 2463 CD LYS C 12 -43,385 -17,464 22,642 1,00 43,40 C
ATOM 2464 CE LYS C 12 -43,234 -18,398 21,470 1,00 49,33 C
ATOM 2465 NZ LYS C 12 -44,526 -19,027 21,098 1,00 60,76 N
ATOM 2466 N LYS C 13 -44,084 -13,682 25,538 1,00 43,27 N
ATOM 2467 CA LYS C 13 -44,349 -12,946 26,772 1,00 44,58 C
ATOM 2468 C LYS C 13 -43,672 -13,730 27,900 1,00 48,51 C
ATOM 2469 O LYS C 13 -43,477 -14,941 27,741 1,00 47,08 O
ATOM 2470 CB LYS C 13 -45,860 -12,867 27,055 1,00 48,66 C
ATOM 2471 CG LYS C 13 -46,686 -12,183 25,969 1,00 54,31 C
ATOM 2472 CD LYS C 13 -46,569 -10,668 25,985 1,00 57,75 C
ATOM 2473 CE LYS C 13 -47,609 -10,047 25,081 1,00 65,70 C
ATOM 2474 NZ LYS C 13 -47,421 -8,585 24,928 1,00 75,98 N

ATOM 2475 N PRO C 14 -43,359 -13,079 29,052 1,00 46,94 N
ATOM 2476 CA PRO C 14 -42,788 -13,806 30,180 1,00 47,12 C
ATOM 2477 C PRO C 14 -43,771 -14,860 30,685 1,00 51,78 C
ATOM 2478 O PRO C 14 -44,981 -14,614 30,686 1,00 51,43 O
ATOM 2479 CB PRO C 14 -42,535 -12,708 31,217 1,00 49,87 C
ATOM 2480 CG PRO C 14 -42,284 -11,487 30,418 1,00 52,81 C
ATOM 2481 CD PRO C 14 -42,928 -11,667 29,071 1,00 47,65 C
ATOM 2482 N GLY C 15 -43,257 -16,053 31,042 1,00 48,78 N
ATOM 2483 CA GLY C 15 -44,082 -17,158 31,533 1,00 50,33 C
ATOM 2484 C GLY C 15 -44,502 -18,130 30,431 1,00 53,71 C
ATOM 2485 O GLY C 15 -44,949 -19,224 30,750 1,00 54,84 O
ATOM 2486 N ALA C 16 -44,368 -17,752 29,141 1,00 49,31 N
ATOM 2487 CA ALA C 16 -44,747 -18,631 28,027 1,00 48,16 C
ATOM 2488 C ALA C 16 -43,645 -19,659 27,746 1,00 49,44 C
ATOM 2489 O ALA C 16 -42,606 -19,656 28,407 1,00 47,16 O
ATOM 2490 CB ALA C 16 -45,003 -17,792 26,780 1,00 47,36 C
ATOM 2491 N SER C 17 -43,867 -20,529 26,757 1,00 46,84 N
ATOM 2492 CA SER C 17 -42,863 -21,495 26,317 1,00 45,71 C
ATOM 2493 C SER C 17 -42,603 -21,337 24,814 1,00 48,77 C
ATOM 2494 O SER C 17 -43,441 -20,803 24,076 1,00 47,69 O
ATOM 2495 CB SER C 17 -43,270 -22,926 26,675 1,00 51,76 C
ATOM 2496 OG SER C 17 -44,464 -23,326 26,024 1,00 66,12 O
ATOM 2497 N VAL C 18 -41,405 -21,746 24,378 1,00 44,66 N
ATOM 2498 CA VAL C 18 -40,986 -21,671 22,971 1,00 42,57 C
ATOM 2499 C VAL C 18 -40,295 -22,984 22,619 1,00 45,17 C
ATOM 2500 O VAL C 18 -39,628 -23,557 23,468 1,00 44,37 O
ATOM 2501 CB VAL C 18 -40,069 -20,431 22,706 1,00 44,23 C
ATOM 2502 CG1 VAL C 18 -38,754 -20,510 23,478 1,00 43,39 C
ATOM 2503 CG2 VAL C 18 -39,800 -20,240 21,221 1,00 42,49 C
ATOM 2504 N LYS C 19 -40,449 -23,445 21,376 1,00 42,15 N
ATOM 2505 CA LYS C 19 -39,828 -24,671 20,886 1,00 41,47 C
ATOM 2506 C LYS C 19 -39,072 -24,335 19,609 1,00 42,91 C
ATOM 2507 O LYS C 19 -39,684 -23,911 18,631 1,00 43,64 O
ATOM 2508 CB LYS C 19 -40,888 -25,751 20,634 1,00 45,01 C
ATOM 2509 CG LYS C 19 -40,308 -27,156 20,448 1,00 49,05 C
ATOM 2510 CD LYS C 19 -41,418 -28,215 20,426 1,00 60,62 C

ATOM 2511 CE LYS C 19 -40,902 -29,617 20,650 1,00 79,35 C
ATOM 2512 NZ LYS C 19 -42,009 -30,605 20,812 1,00 88,79 N
ATOM 2513 N VAL C 20 -37,738 -24,469 19,637 1,00 37,38 N
ATOM 2514 CA VAL C 20 -36,871 -24,175 18,489 1,00 35,44 C
ATOM 2515 C VAL C 20 -36,495 -25,507 17,860 1,00 38,00 C
ATOM 2516 O VAL C 20 -36,146 -26,430 18,585 1,00 36,91 O
ATOM 2517 CB VAL C 20 -35,611 -23,375 18,931 1,00 37,50 C
ATOM 2518 CG1 VAL C 20 -34,650 -23,152 17,759 1,00 36,60 C
ATOM 2519 CG2 VAL C 20 -36,016 -22,038 19,552 1,00 36,75 C
ATOM 2520 N SER C 21 -36,574 -25,615 16,531 1,00 34,47 N
ATOM 2521 CA SER C 21 -36,224 -26,848 15,830 1,00 34,87 C
ATOM 2522 C SER C 21 -34,903 -26,650 15,077 1,00 40,61 C
ATOM 2523 O SER C 21 -34,486 -25,518 14,820 1,00 39,50 O
ATOM 2524 CB SER C 21 -37,344 -27,262 14,883 1,00 37,26 C
ATOM 2525 OG SER C 21 -37,457 -26,351 13,803 1,00 48,80 O
ATOM 2526 N CYS C 22 -34,236 -27,757 14,773 1,00 37,95 N
ATOM 2527 CA CYS C 22 -32,951 -27,774 14,074 1,00 38,24 C
ATOM 2528 C CYS C 22 -32,951 -29,009 13,165 1,00 42,29 C
ATOM 2529 O CYS C 22 -32,783 -30,117 13,660 1,00 43,00 O
ATOM 2530 CB CYS C 22 -31,816 -27,820 15,100 1,00 38,86 C
ATOM 2531 SG CYS C 22 -30,172 -28,148 14,408 1,00 42,75 S
ATOM 2532 N LYS C 23 -33,185 -28,822 11,862 1,00 39,28 N
ATOM 2533 CA LYS C 23 -33,231 -29,916 10,893 1,00 39,83 C
ATOM 2534 C LYS C 23 -31,852 -30,134 10,289 1,00 43,79 C
ATOM 2535 O LYS C 23 -31,302 -29,223 9,686 1,00 42,31 O
ATOM 2536 CB LYS C 23 -34,254 -29,611 9,787 1,00 43,14 C
ATOM 2537 CG LYS C 23 -34,474 -30,785 8,825 1,00 52,94 C
ATOM 2538 CD LYS C 23 -35,742 -30,618 7,995 1,00 58,08 C
ATOM 2539 CE LYS C 23 -35,928 -31,725 6,979 1,00 60,42 C
ATOM 2540 NZ LYS C 23 -36,619 -32,901 7,555 1,00 59,48 N
ATOM 2541 N ALA C 24 -31,310 -31,351 10,425 1,00 42,99 N
ATOM 2542 CA ALA C 24 -29,998 -31,718 9,891 1,00 43,47 C
ATOM 2543 C ALA C 24 -30,144 -32,476 8,573 1,00 48,66 C
ATOM 2544 O ALA C 24 -31,098 -33,241 8,411 1,00 49,47 O
ATOM 2545 CB ALA C 24 -29,276 -32,604 10,890 1,00 44,42 C
ATOM 2546 N SER C 25 -29,178 -32,302 7,652 1,00 44,71 N

ATOM 2547 CA SER C 25 -29,148 -33,037 6,384 1,00 45,72 C
ATOM 2548 C SER C 25 -27,706 -33,238 5,922 1,00 50,57 C
ATOM 2549 O SER C 25 -26,822 -32,512 6,371 1,00 49,51 O
ATOM 2550 CB SER C 25 -29,960 -32,303 5,314 1,00 49,16 C
ATOM 2551 OG SER C 25 -29,436 -31,022 5,006 1,00 50,85 O
ATOM 2552 N GLY C 26 -27,468 -34,242 5,053 1,00 49,05 N
ATOM 2553 CA GLY C 26 -26,155 -34,522 4,467 1,00 49,32 C
ATOM 2554 C GLY C 26 -25,287 -35,531 5,217 1,00 53,45 C
ATOM 2555 O GLY C 26 -24,162 -35,785 4,780 1,00 54,80 O
ATOM 2556 N TYR C 27 -25,778 -36,114 6,324 1,00 48,38 N
ATOM 2557 CA TYR C 27 -25,002 -37,088 7,103 1,00 46,86 C
ATOM 2558 C TYR C 27 -25,932 -37,981 7,925 1,00 51,13 C
ATOM 2559 O TYR C 27 -27,143 -37,750 7,938 1,00 50,12 O
ATOM 2560 CB TYR C 27 -24,001 -36,349 8,015 1,00 45,84 C
ATOM 2561 CG TYR C 27 -24,643 -35,614 9,175 1,00 43,92 C
ATOM 2562 CD1 TYR C 27 -25,131 -34,323 9,024 1,00 44,44 C
ATOM 2563 CD2 TYR C 27 -24,730 -36,201 10,432 1,00 43,61 C
ATOM 2564 CE1 TYR C 27 -25,684 -33,627 10,100 1,00 43,30 C
ATOM 2565 CE2 TYR C 27 -25,284 -35,520 11,515 1,00 42,32 C
ATOM 2566 CZ TYR C 27 -25,766 -34,234 11,345 1,00 47,43 C
ATOM 2567 OH TYR C 27 -26,322 -33,590 12,424 1,00 44,79 O
ATOM 2568 N THR C 28 -25,363 -38,986 8,621 1,00 49,09 N
ATOM 2569 CA THR C 28 -26,132 -39,907 9,466 1,00 49,25 C
ATOM 2570 C THR C 28 -26,422 -39,195 10,792 1,00 51,29 C
ATOM 2571 O THR C 28 -25,548 -39,106 11,649 1,00 50,53 O
ATOM 2572 CB THR C 28 -25,378 -41,240 9,638 1,00 59,68 C
ATOM 2573 OG1 THR C 28 -25,036 -41,741 8,344 1,00 59,87 O
ATOM 2574 CG2 THR C 28 -26,197 -42,289 10,394 1,00 58,03 C
ATOM 2575 N PHE C 29 -27,644 -38,652 10,926 1,00 46,66 N
ATOM 2576 CA PHE C 29 -28,109 -37,880 12,083 1,00 44,45 C
ATOM 2577 C PHE C 29 -27,841 -38,536 13,439 1,00 46,44 C
ATOM 2578 O PHE C 29 -27,371 -37,866 14,353 1,00 44,51 O
ATOM 2579 CB PHE C 29 -29,618 -37,587 11,943 1,00 45,95 C
ATOM 2580 CG PHE C 29 -30,193 -36,720 13,040 1,00 45,40 C
ATOM 2581 CD1 PHE C 29 -29,801 -35,396 13,178 1,00 45,67 C
ATOM 2582 CD2 PHE C 29 -31,106 -37,239 13,954 1,00 46,43 C

ATOM 2583 CE1 PHE C 29 -30,325 -34,596 14,194 1,00 45,11 C
ATOM 2584 CE2 PHE C 29 -31,652 -36,430 14,951 1,00 47,75 C
ATOM 2585 CZ PHE C 29 -31,255 -35,117 15,069 1,00 44,49 C
ATOM 2586 N THR C 30 -28,108 -39,844 13,546 1,00 44,66 N
ATOM 2587 CA THR C 30 -27,971 -40,605 14,793 1,00 44,62 C
ATOM 2588 C THR C 30 -26,521 -40,998 15,170 1,00 46,75 C
ATOM 2589 O THR C 30 -26,341 -41,611 16,214 1,00 44,59 O
ATOM 2590 CB THR C 30 -28,879 -41,843 14,734 1,00 54,91 C
ATOM 2591 OG1 THR C 30 -28,458 -42,673 13,653 1,00 58,28 O
ATOM 2592 CG2 THR C 30 -30,354 -41,475 14,559 1,00 52,29 C
ATOM 2593 N ASN C 31 -25,495 -40,624 14,366 1,00 43,46 N
ATOM 2594 CA ASN C 31 -24,084 -40,936 14,667 1,00 43,21 C
ATOM 2595 C ASN C 31 -23,329 -39,787 15,353 1,00 44,04 C
ATOM 2596 O ASN C 31 -22,212 -39,999 15,817 1,00 44,02 O
ATOM 2597 CB ASN C 31 -23,344 -41,333 13,378 1,00 43,58 C
ATOM 2598 CG ASN C 31 -23,662 -42,722 12,874 1,00 59,56 C
ATOM 2599 OD1 ASN C 31 -24,315 -43,539 13,539 1,00 52,70 O
ATOM 2600 ND2 ASN C 31 -23,206 -43,018 11,674 1,00 53,16 N
ATOM 2601 N TYR C 32 -23,923 -38,584 15,414 1,00 40,04 N
ATOM 2602 CA TYR C 32 -23,294 -37,394 15,983 1,00 38,44 C
ATOM 2603 C TYR C 32 -24,233 -36,723 16,960 1,00 41,02 C
ATOM 2604 O TYR C 32 -25,401 -36,561 16,637 1,00 40,60 O
ATOM 2605 CB TYR C 32 -22,961 -36,394 14,850 1,00 38,37 C
ATOM 2606 CG TYR C 32 -22,034 -36,960 13,799 1,00 40,01 C
ATOM 2607 CD1 TYR C 32 -22,526 -37,722 12,745 1,00 41,48 C
ATOM 2608 CD2 TYR C 32 -20,662 -36,775 13,883 1,00 41,23 C
ATOM 2609 CE1 TYR C 32 -21,673 -38,280 11,796 1,00 41,39 C
ATOM 2610 CE2 TYR C 32 -19,796 -37,339 12,949 1,00 43,02 C
ATOM 2611 CZ TYR C 32 -20,306 -38,083 11,898 1,00 48,67 C
ATOM 2612 OH TYR C 32 -19,468 -38,606 10,938 1,00 49,51 O
ATOM 2613 N GLY C 33 -23,733 -36,290 18,125 1,00 37,23 N
ATOM 2614 CA GLY C 33 -24,545 -35,563 19,098 1,00 36,84 C
ATOM 2615 C GLY C 33 -24,838 -34,150 18,599 1,00 40,03 C
ATOM 2616 O GLY C 33 -24,157 -33,661 17,693 1,00 39,15 O
ATOM 2617 N MET C 34 -25,861 -33,501 19,173 1,00 35,88 N
ATOM 2618 CA MET C 34 -26,236 -32,144 18,797 1,00 34,40 C

ATOM 2619 C MET C 34 -26,134 -31,239 20,019 1,00 39,38 C
ATOM 2620 O MET C 34 -26,831 -31,463 21,009 1,00 40,01 O
ATOM 2621 CB MET C 34 -27,666 -32,111 18,229 1,00 35,96 C
ATOM 2622 CG MET C 34 -28,039 -30,776 17,579 1,00 37,38 C
ATOM 2623 SD MET C 34 -26,998 -30,373 16,152 1,00 39,09 S
ATOM 2624 CE MET C 34 -27,629 -31,496 14,976 1,00 35,89 C
ATOM 2625 N ASN C 35 -25,253 -30,232 19,949 1,00 35,27 N
ATOM 2626 CA ASN C 35 -25,070 -29,236 21,010 1,00 34,40 C
ATOM 2627 C ASN C 35 -26,072 -28,130 20,849 1,00 37,48 C
ATOM 2628 O ASN C 35 -26,507 -27,859 19,735 1,00 36,13 O
ATOM 2629 CB ASN C 35 -23,682 -28,578 20,927 1,00 32,88 C
ATOM 2630 CG ASN C 35 -22,531 -29,545 21,095 1,00 45,03 C
ATOM 2631 OD1 ASN C 35 -22,213 -29,971 22,211 1,00 36,36 O
ATOM 2632 ND2 ASN C 35 -21,893 -29,927 20,006 1,00 37,11 N
ATOM 2633 N TRP C 36 -26,393 -27,451 21,956 1,00 34,97 N
ATOM 2634 CA TRP C 36 -27,235 -26,258 21,970 1,00 33,48 C
ATOM 2635 C TRP C 36 -26,364 -25,194 22,617 1,00 35,71 C
ATOM 2636 O TRP C 36 -25,736 -25,477 23,633 1,00 35,70 O
ATOM 2637 CB TRP C 36 -28,554 -26,471 22,725 1,00 32,77 C
ATOM 2638 CG TRP C 36 -29,505 -27,349 21,972 1,00 34,47 C
ATOM 2639 CD1 TRP C 36 -29,633 -28,704 22,096 1,00 38,31 C
ATOM 2640 CD2 TRP C 36 -30,277 -26,977 20,822 1,00 33,76 C
ATOM 2641 NE1 TRP C 36 -30,519 -29,182 21,154 1,00 37,71 N
ATOM 2642 CE2 TRP C 36 -30,908 -28,147 20,343 1,00 37,56 C
ATOM 2643 CE3 TRP C 36 -30,552 -25,753 20,188 1,00 34,01 C
ATOM 2644 CZ2 TRP C 36 -31,801 -28,127 19,270 1,00 36,52 C
ATOM 2645 CZ3 TRP C 36 -31,473 -25,728 19,152 1,00 34,99 C
ATOM 2646 CH2 TRP C 36 -32,075 -26,905 18,693 1,00 36,19 C
ATOM 2647 N VAL C 37 -26,225 -24,029 21,962 1,00 31,77 N
ATOM 2648 CA VAL C 37 -25,368 -22,931 22,408 1,00 31,68 C
ATOM 2649 C VAL C 37 -26,214 -21,647 22,471 1,00 35,29 C
ATOM 2650 O VAL C 37 -26,931 -21,340 21,522 1,00 33,99 O
ATOM 2651 CB VAL C 37 -24,172 -22,788 21,412 1,00 34,93 C
ATOM 2652 CG1 VAL C 37 -23,336 -21,531 21,676 1,00 34,09 C
ATOM 2653 CG2 VAL C 37 -23,300 -24,046 21,423 1,00 35,24 C
ATOM 2654 N LYS C 38 -26,111 -20,898 23,574 1,00 33,55 N

ATOM 2655 CA LYS C 38 -26,828 -19,631 23,766 1,00 32,90 C
ATOM 2656 C LYS C 38 -25,879 -18,433 23,539 1,00 36,90 C
ATOM 2657 O LYS C 38 -24,732 -18,444 24,001 1,00 35,60 O
ATOM 2658 CB LYS C 38 -27,403 -19,567 25,201 1,00 34,99 C
ATOM 2659 CG LYS C 38 -28,113 -18,248 25,543 1,00 35,35 C
ATOM 2660 CD LYS C 38 -28,588 -18,249 26,978 1,00 39,90 C
ATOM 2661 CE LYS C 38 -29,184 -16,929 27,403 1,00 34,43 C
ATOM 2662 NZ LYS C 38 -29,763 -17,022 28,775 1,00 38,69 N
ATOM 2663 N GLN C 39 -26,384 -17,382 22,865 1,00 33,51 N
ATOM 2664 CA GLN C 39 -25,650 -16,136 22,683 1,00 32,91 C
ATOM 2665 C GLN C 39 -26,573 -14,967 23,027 1,00 36,70 C
ATOM 2666 O GLN C 39 -27,387 -14,546 22,200 1,00 35,72 O
ATOM 2667 CB GLN C 39 -25,074 -16,007 21,265 1,00 33,64 C
ATOM 2668 CG GLN C 39 -24,267 -14,717 21,087 1,00 35,85 C
ATOM 2669 CD GLN C 39 -23,282 -14,813 19,955 1,00 40,10 C
ATOM 2670 OE1 GLN C 39 -23,590 -15,333 18,884 1,00 34,17 O
ATOM 2671 NE2 GLN C 39 -22,099 -14,253 20,121 1,00 33,15 N
ATOM 2672 N ALA C 40 -26,462 -14,465 24,262 1,00 35,19 N
ATOM 2673 CA ALA C 40 -27,256 -13,328 24,726 1,00 35,91 C
ATOM 2674 C ALA C 40 -26,802 -12,042 23,985 1,00 42,15 C
ATOM 2675 O ALA C 40 -25,671 -12,015 23,489 1,00 41,64 O
ATOM 2676 CB ALA C 40 -27,120 -13,172 26,237 1,00 37,19 C
ATOM 2677 N PRO C 41 -27,681 -11,015 23,846 1,00 40,24 N
ATOM 2678 CA PRO C 41 -27,300 -9,803 23,094 1,00 40,39 C
ATOM 2679 C PRO C 41 -26,025 -9,141 23,636 1,00 44,02 C
ATOM 2680 O PRO C 41 -25,911 -8,909 24,837 1,00 44,30 O
ATOM 2681 CB PRO C 41 -28,538 -8,894 23,208 1,00 42,20 C
ATOM 2682 CG PRO C 41 -29,652 -9,805 23,576 1,00 46,06 C
ATOM 2683 CD PRO C 41 -29,025 -10,859 24,436 1,00 41,75 C
ATOM 2684 N GLY C 42 -25,036 -8,940 22,757 1,00 40,30 N
ATOM 2685 CA GLY C 42 -23,757 -8,345 23,127 1,00 40,77 C
ATOM 2686 C GLY C 42 -22,812 -9,293 23,876 1,00 45,52 C
ATOM 2687 O GLY C 42 -21,745 -8,838 24,279 1,00 48,05 O
ATOM 2688 N GLN C 43 -23,160 -10,596 24,043 1,00 39,62 N
ATOM 2689 CA GLN C 43 -22,328 -11,545 24,791 1,00 40,29 C
ATOM 2690 C GLN C 43 -21,691 -12,601 23,865 1,00 43,71 C

ATOM 2691 O GLN C 43 -21,931 -12,611 22,655 1,00 41,68 O
ATOM 2692 CB GLN C 43 -23,168 -12,233 25,898 1,00 42,01 C
ATOM 2693 CG GLN C 43 -23,863 -11,283 26,883 1,00 58,06 C
ATOM 2694 CD GLN C 43 -22,892 -10,511 27,738 1,00 86,83 C
ATOM 2695 OE1 GLN C 43 -22,255 -11,069 28,638 1,00 88,11 O
ATOM 2696 NE2 GLN C 43 -22,754 -9,211 27,490 1,00 80,98 N
ATOM 2697 N GLY C 44 -20,879 -13,487 24,455 1,00 42,03 N
ATOM 2698 CA GLY C 44 -20,186 -14,559 23,752 1,00 41,97 C
ATOM 2699 C GLY C 44 -21,034 -15,828 23,709 1,00 44,75 C
ATOM 2700 O GLY C 44 -22,256 -15,760 23,819 1,00 44,03 O
ATOM 2701 N LEU C 45 -20,378 -16,986 23,571 1,00 41,38 N
ATOM 2702 CA LEU C 45 -21,051 -18,286 23,471 1,00 38,74 C
ATOM 2703 C LEU C 45 -21,096 -19,009 24,820 1,00 41,07 C
ATOM 2704 O LEU C 45 -20,115 -19,017 25,558 1,00 41,06 O
ATOM 2705 CB LEU C 45 -20,354 -19,142 22,400 1,00 37,85 C
ATOM 2706 CG LEU C 45 -20,165 -18,444 21,029 1,00 40,26 C
ATOM 2707 CD1 LEU C 45 -19,302 -19,273 20,106 1,00 39,97 C
ATOM 2708 CD2 LEU C 45 -21,512 -18,127 20,365 1,00 39,04 C
ATOM 2709 N LYS C 46 -22,254 -19,604 25,137 1,00 36,64 N
ATOM 2710 CA LYS C 46 -22,491 -20,356 26,363 1,00 36,49 C
ATOM 2711 C LYS C 46 -23,068 -21,720 25,970 1,00 37,74 C
ATOM 2712 O LYS C 46 -24,114 -21,778 25,336 1,00 35,53 O
ATOM 2713 CB LYS C 46 -23,482 -19,579 27,259 1,00 38,67 C
ATOM 2714 CG LYS C 46 -23,730 -20,181 28,639 1,00 47,96 C
ATOM 2715 CD LYS C 46 -22,544 -20,014 29,567 1,00 59,13 C
ATOM 2716 CE LYS C 46 -22,893 -20,303 31,011 1,00 66,31 C
ATOM 2717 NZ LYS C 46 -21,727 -20,086 31,910 1,00 72,38 N
ATOM 2718 N TRP C 47 -22,391 -22,810 26,350 1,00 36,18 N
ATOM 2719 CA TRP C 47 -22,844 -24,174 26,054 1,00 35,61 C
ATOM 2720 C TRP C 47 -24,004 -24,522 26,986 1,00 39,00 C
ATOM 2721 O TRP C 47 -23,853 -24,431 28,197 1,00 39,05 O
ATOM 2722 CB TRP C 47 -21,693 -25,160 26,260 1,00 34,55 C
ATOM 2723 CG TRP C 47 -21,961 -26,568 25,810 1,00 35,04 C
ATOM 2724 CD1 TRP C 47 -21,904 -27,043 24,532 1,00 37,01 C
ATOM 2725 CD2 TRP C 47 -22,128 -27,714 26,658 1,00 35,28 C
ATOM 2726 NE1 TRP C 47 -22,099 -28,405 24,526 1,00 36,66 N

ATOM 2727 CE2 TRP C 47 -22,197 -28,848 25,820 1,00 38,90 C
ATOM 2728 CE3 TRP C 47 -22,225 -27,893 28,048 1,00 37,36 C
ATOM 2729 CZ2 TRP C 47 -22,360 -30,139 26,322 1,00 38,56 C
ATOM 2730 CZ3 TRP C 47 -22,374 -29,180 28,548 1,00 39,47 C
ATOM 2731 CH2 TRP C 47 -22,451 -30,283 27,690 1,00 39,81 C
ATOM 2732 N MET C 48 -25,164 -24,876 26,420 1,00 34,50 N
ATOM 2733 CA MET C 48 -26,359 -25,221 27,204 1,00 34,00 C
ATOM 2734 C MET C 48 -26,370 -26,703 27,577 1,00 38,45 C
ATOM 2735 O MET C 48 -26,899 -27,080 28,623 1,00 38,74 O
ATOM 2736 CB MET C 48 -27,624 -24,887 26,406 1,00 34,84 C
ATOM 2737 CG MET C 48 -27,707 -23,431 26,014 1,00 36,90 C
ATOM 2738 SD MET C 48 -29,006 -23,169 24,819 1,00 39,77 S
ATOM 2739 CE MET C 48 -30,444 -23,408 25,832 1,00 37,72 C
ATOM 2740 N GLY C 49 -25,787 -27,534 26,710 1,00 34,76 N
ATOM 2741 CA GLY C 49 -25,736 -28,969 26,881 1,00 34,43 C
ATOM 2742 C GLY C 49 -25,755 -29,614 25,502 1,00 37,75 C
ATOM 2743 O GLY C 49 -25,497 -28,945 24,496 1,00 36,33 O
ATOM 2744 N TRP C 50 -26,087 -30,892 25,449 1,00 35,13 N
ATOM 2745 CA TRP C 50 -26,178 -31,620 24,185 1,00 34,61 C
ATOM 2746 C TRP C 50 -27,186 -32,747 24,308 1,00 39,74 C
ATOM 2747 O TRP C 50 -27,604 -33,081 25,417 1,00 40,68 O
ATOM 2748 CB TRP C 50 -24,798 -32,163 23,758 1,00 33,36 C
ATOM 2749 CG TRP C 50 -24,315 -33,329 24,572 1,00 35,59 C
ATOM 2750 CD1 TRP C 50 -23,927 -33,312 25,879 1,00 38,84 C
ATOM 2751 CD2 TRP C 50 -24,170 -34,685 24,128 1,00 36,15 C
ATOM 2752 NE1 TRP C 50 -23,561 -34,572 26,280 1,00 39,22 N
ATOM 2753 CE2 TRP C 50 -23,711 -35,439 25,229 1,00 40,58 C
ATOM 2754 CE3 TRP C 50 -24,398 -35,340 22,908 1,00 37,44 C
ATOM 2755 CZ2 TRP C 50 -23,456 -36,813 25,144 1,00 40,47 C
ATOM 2756 CZ3 TRP C 50 -24,166 -36,707 22,829 1,00 39,61 C
ATOM 2757 CH2 TRP C 50 -23,704 -37,429 23,939 1,00 41,17 C
ATOM 2758 N ILE C 51 -27,582 -33,321 23,172 1,00 36,40 N
ATOM 2759 CA ILE C 51 -28,504 -34,444 23,143 1,00 36,37 C
ATOM 2760 C ILE C 51 -27,886 -35,575 22,345 1,00 40,89 C
ATOM 2761 O ILE C 51 -27,328 -35,348 21,267 1,00 37,88 O
ATOM 2762 CB ILE C 51 -29,929 -34,067 22,632 1,00 38,96 C

ATOM 2763 CG1 ILE C 51 -30,880 -35,296 22,714 1,00 40,23 C
ATOM 2764 CG2 ILE C 51 -29,903 -33,497 21,207 1,00 38,66 C
ATOM 2765 CD1 ILE C 51 -32,294 -34,955 22,868 1,00 42,97 C
ATOM 2766 N ASN C 52 -27,993 -36,803 22,887 1,00 39,50 N
ATOM 2767 CA ASN C 52 -27,517 -37,998 22,221 1,00 40,16 C
ATOM 2768 C ASN C 52 -28,559 -38,324 21,145 1,00 44,28 C
ATOM 2769 O ASN C 52 -29,687 -38,655 21,484 1,00 45,11 O
ATOM 2770 CB ASN C 52 -27,356 -39,143 23,230 1,00 40,73 C
ATOM 2771 CG ASN C 52 -26,756 -40,402 22,660 1,00 48,81 C
ATOM 2772 OD1 ASN C 52 -27,157 -40,886 21,593 1,00 40,43 O
ATOM 2773 ND2 ASN C 52 -25,828 -41,006 23,380 1,00 44,29 N
ATOM 2774 N THR C 53 -28,194 -38,208 19,866 1,00 40,01 N
ATOM 2775 CA THR C 53 -29,122 -38,445 18,759 1,00 40,61 C
ATOM 2776 C THR C 53 -29,458 -39,923 18,540 1,00 47,82 C
ATOM 2777 O THR C 53 -30,422 -40,206 17,835 1,00 49,05 O
ATOM 2778 CB THR C 53 -28,614 -37,778 17,481 1,00 42,11 C
ATOM 2779 OG1 THR C 53 -27,330 -38,317 17,157 1,00 40,46 O
ATOM 2780 CG2 THR C 53 -28,556 -36,254 17,619 1,00 36,13 C
ATOM 2781 N ASN C 54 -28,702 -40,858 19,145 1,00 45,92 N
ATOM 2782 CA ASN C 54 -28,969 -42,291 19,027 1,00 47,26 C
ATOM 2783 C ASN C 54 -29,991 -42,778 20,074 1,00 52,16 C
ATOM 2784 O ASN C 54 -30,904 -43,526 19,728 1,00 52,80 O
ATOM 2785 CB ASN C 54 -27,677 -43,085 19,172 1,00 46,35 C
ATOM 2786 CG ASN C 54 -27,825 -44,510 18,724 1,00 63,63 C
ATOM 2787 OD1 ASN C 54 -28,026 -45,408 19,535 1,00 57,04 O
ATOM 2788 ND2 ASN C 54 -27,739 -44,747 17,422 1,00 57,72 N
ATOM 2789 N THR C 55 -29,808 -42,393 21,350 1,00 49,15 N
ATOM 2790 CA THR C 55 -30,681 -42,799 22,467 1,00 49,96 C
ATOM 2791 C THR C 55 -31,715 -41,737 22,858 1,00 52,55 C
ATOM 2792 O THR C 55 -32,695 -42,079 23,519 1,00 53,10 O
ATOM 2793 CB THR C 55 -29,839 -43,107 23,716 1,00 55,75 C
ATOM 2794 OG1 THR C 55 -29,190 -41,906 24,149 1,00 52,46 O
ATOM 2795 CG2 THR C 55 -28,826 -44,217 23,482 1,00 53,38 C
ATOM 2796 N GLY C 56 -31,461 -40,455 22,541 1,00 47,53 N
ATOM 2797 CA GLY C 56 -32,335 -39,350 22,933 1,00 46,25 C
ATOM 2798 C GLY C 56 -31,983 -38,788 24,307 1,00 49,63 C

ATOM 2799 O GLY C 56 -32,654 -37,852 24,733 1,00 48,46 O
ATOM 2800 N GLU C 57 -30,936 -39,327 24,998 1,00 47,35 N
ATOM 2801 CA GLU C 57 -30,527 -38,851 26,326 1,00 47,15 C
ATOM 2802 C GLU C 57 -30,029 -37,401 26,231 1,00 48,06 C
ATOM 2803 O GLU C 57 -29,088 -37,147 25,471 1,00 45,81 O
ATOM 2804 CB GLU C 57 -29,398 -39,723 26,910 1,00 49,45 C
ATOM 2805 CG GLU C 57 -28,947 -39,321 28,314 1,00 64,29 C
ATOM 2806 CD GLU C 57 -27,633 -39,929 28,774 1,00 82,18 C
ATOM 2807 OE1 GLU C 57 -27,256 -41,002 28,252 1,00 71,99 O
ATOM 2808 OE2 GLU C 57 -26,986 -39,337 29,670 1,00 70,32 O
ATOM 2809 N PRO C 58 -30,625 -36,469 27,023 1,00 43,61 N
ATOM 2810 CA PRO C 58 -30,164 -35,082 27,019 1,00 41,79 C
ATOM 2811 C PRO C 58 -29,218 -34,848 28,196 1,00 45,66 C
ATOM 2812 O PRO C 58 -29,383 -35,454 29,263 1,00 43,86 O
ATOM 2813 CB PRO C 58 -31,459 -34,304 27,185 1,00 42,77 C
ATOM 2814 CG PRO C 58 -32,263 -35,157 28,134 1,00 48,63 C
ATOM 2815 CD PRO C 58 -31,883 -36,592 27,801 1,00 45,10 C
ATOM 2816 N THR C 59 -28,221 -33,981 28,001 1,00 40,90 N
ATOM 2817 CA THR C 59 -27,287 -33,608 29,057 1,00 40,69 C
ATOM 2818 C THR C 59 -27,391 -32,114 29,144 1,00 45,94 C
ATOM 2819 O THR C 59 -27,143 -31,444 28,145 1,00 44,05 O
ATOM 2820 CB THR C 59 -25,873 -34,060 28,718 1,00 48,14 C
ATOM 2821 OG1 THR C 59 -25,850 -35,490 28,612 1,00 49,83 O
ATOM 2822 CG2 THR C 59 -24,840 -33,583 29,745 1,00 45,08 C
ATOM 2823 N TYR C 60 -27,775 -31,584 30,306 1,00 44,41 N
ATOM 2824 CA TYR C 60 -27,914 -30,145 30,501 1,00 44,47 C
ATOM 2825 C TYR C 60 -26,797 -29,627 31,364 1,00 51,94 C
ATOM 2826 O TYR C 60 -26,498 -30,236 32,385 1,00 53,63 O
ATOM 2827 CB TYR C 60 -29,240 -29,845 31,204 1,00 45,68 C
ATOM 2828 CG TYR C 60 -30,431 -30,400 30,466 1,00 45,61 C
ATOM 2829 CD1 TYR C 60 -30,909 -29,785 29,314 1,00 45,81 C
ATOM 2830 CD2 TYR C 60 -31,038 -31,580 30,877 1,00 46,46 C
ATOM 2831 CE1 TYR C 60 -31,989 -30,309 28,613 1,00 45,64 C
ATOM 2832 CE2 TYR C 60 -32,123 -32,112 30,187 1,00 46,88 C
ATOM 2833 CZ TYR C 60 -32,601 -31,470 29,057 1,00 47,97 C
ATOM 2834 OH TYR C 60 -33,652 -31,990 28,339 1,00 44,87 O

ATOM 2835 N ALA C 61 -26,227 -28,462 31,013 1,00 49,04 N
ATOM 2836 CA ALA C 61 -25,216 -27,821 31,860 1,00 49,52 C
ATOM 2837 C ALA C 61 -25,974 -27,254 33,079 1,00 54,51 C
ATOM 2838 O ALA C 61 -27,166 -26,964 32,960 1,00 52,25 O
ATOM 2839 CB ALA C 61 -24,502 -26,713 31,092 1,00 49,03 C
ATOM 2840 N GLU C 62 -25,319 -27,159 34,251 1,00 55,04 N
ATOM 2841 CA GLU C 62 -25,946 -26,732 35,523 1,00 56,11 C
ATOM 2842 C GLU C 62 -26,909 -25,546 35,427 1,00 58,34 C
ATOM 2843 O GLU C 62 -28,005 -25,610 35,988 1,00 58,41 O
ATOM 2844 CB GLU C 62 -24,878 -26,431 36,598 1,00 59,36 C
ATOM 2845 CG GLU C 62 -24,475 -27,642 37,422 1,00 74,93 C
ATOM 2846 CD GLU C 62 -25,560 -28,214 38,315 1,00 98,93 C
ATOM 2847 OE1 GLU C 62 -26,317 -27,423 38,925 1,00 87,04 O
ATOM 2848 OE2 GLU C 62 -25,662 -29,460 38,394 1,00 96,62 O
ATOM 2849 N GLU C 63 -26,520 -24,486 34,702 1,00 53,32 N
ATOM 2850 CA GLU C 63 -27,346 -23,286 34,554 1,00 52,26 C
ATOM 2851 C GLU C 63 -28,607 -23,497 33,690 1,00 54,16 C
ATOM 2852 O GLU C 63 -29,485 -22,635 33,696 1,00 54,82 O
ATOM 2853 CB GLU C 63 -26,509 -22,127 33,975 1,00 53,10 C
ATOM 2854 CG GLU C 63 -25,405 -21,652 34,906 1,00 67,32 C
ATOM 2855 CD GLU C 63 -24,459 -20,632 34,303 1,00 93,33 C
ATOM 2856 OE1 GLU C 63 -24,904 -19,491 34,041 1,00 97,70 O
ATOM 2857 OE2 GLU C 63 -23,263 -20,960 34,126 1,00 87,08 O
ATOM 2858 N PHE C 64 -28,701 -24,618 32,951 1,00 47,53 N
ATOM 2859 CA PHE C 64 -29,822 -24,918 32,066 1,00 45,54 C
ATOM 2860 C PHE C 64 -30,636 -26,135 32,532 1,00 52,73 C
ATOM 2861 O PHE C 64 -31,354 -26,737 31,738 1,00 51,76 O
ATOM 2862 CB PHE C 64 -29,286 -25,087 30,626 1,00 44,42 C
ATOM 2863 CG PHE C 64 -28,575 -23,846 30,133 1,00 43,34 C
ATOM 2864 CD1 PHE C 64 -29,277 -22,826 29,511 1,00 44,21 C
ATOM 2865 CD2 PHE C 64 -27,227 -23,649 30,394 1,00 44,03 C
ATOM 2866 CE1 PHE C 64 -28,638 -21,645 29,125 1,00 44,23 C
ATOM 2867 CE2 PHE C 64 -26,579 -22,488 29,972 1,00 45,82 C
ATOM 2868 CZ PHE C 64 -27,285 -21,499 29,326 1,00 43,21 C
ATOM 2869 N LYS C 65 -30,582 -26,460 33,833 1,00 53,05 N
ATOM 2870 CA LYS C 65 -31,364 -27,563 34,386 1,00 54,38 C

ATOM 2871 C LYS C 65 -32,677 -26,997 34,922 1,00 60,28 C
ATOM 2872 O LYS C 65 -32,646 -26,027 35,682 1,00 61,57 O
ATOM 2873 CB LYS C 65 -30,594 -28,270 35,517 1,00 58,48 C
ATOM 2874 CG LYS C 65 -29,411 -29,071 35,006 1,00 70,31 C
ATOM 2875 CD LYS C 65 -28,699 -29,850 36,095 1,00 77,70 C
ATOM 2876 CE LYS C 65 -27,540 -30,631 35,525 1,00 83,81 C
ATOM 2877 NZ LYS C 65 -26,829 -31,422 36,565 1,00 97,06 N
ATOM 2878 N GLY C 66 -33,820 -27,585 34,527 1,00 56,71 N
ATOM 2879 CA GLY C 66 -35,135 -27,178 35,027 1,00 57,44 C
ATOM 2880 C GLY C 66 -36,113 -26,782 33,936 1,00 59,55 C
ATOM 2881 O GLY C 66 -37,103 -27,486 33,715 1,00 60,68 O
ATOM 2882 N ARG C 67 -35,852 -25,646 33,274 1,00 52,60 N
ATOM 2883 CA ARG C 67 -36,747 -25,085 32,262 1,00 50,96 C
ATOM 2884 C ARG C 67 -36,421 -25,479 30,817 1,00 51,95 C
ATOM 2885 O ARG C 67 -37,259 -25,241 29,957 1,00 50,60 O
ATOM 2886 CB ARG C 67 -36,782 -23,550 32,397 1,00 48,23 C
ATOM 2887 CG ARG C 67 -37,183 -23,066 33,795 1,00 48,48 C
ATOM 2888 CD ARG C 67 -37,270 -21,547 33,905 1,00 45,81 C
ATOM 2889 NE ARG C 67 -35,997 -20,907 33,543 1,00 47,15 N
ATOM 2890 CZ ARG C 67 -35,775 -20,114 32,491 1,00 57,65 C
ATOM 2891 NH1 ARG C 67 -36,767 -19,797 31,660 1,00 40,82 N
ATOM 2892 NH2 ARG C 67 -34,563 -19,614 32,276 1,00 39,93 N
ATOM 2893 N PHE C 68 -35,266 -26,137 30,556 1,00 46,54 N
ATOM 2894 CA PHE C 68 -34,836 -26,517 29,202 1,00 43,54 C
ATOM 2895 C PHE C 68 -35,079 -28,010 28,927 1,00 46,49 C
ATOM 2896 O PHE C 68 -34,752 -28,847 29,769 1,00 45,31 O
ATOM 2897 CB PHE C 68 -33,351 -26,153 28,985 1,00 43,64 C
ATOM 2898 CG PHE C 68 -33,079 -24,678 29,189 1,00 44,64 C
ATOM 2899 CD1 PHE C 68 -32,984 -24,140 30,471 1,00 48,34 C
ATOM 2900 CD2 PHE C 68 -32,999 -23,812 28,105 1,00 44,72 C
ATOM 2901 CE1 PHE C 68 -32,830 -22,767 30,662 1,00 48,00 C
ATOM 2902 CE2 PHE C 68 -32,821 -22,439 28,300 1,00 47,45 C
ATOM 2903 CZ PHE C 68 -32,756 -21,926 29,578 1,00 46,55 C
ATOM 2904 N THR C 69 -35,661 -28,338 27,746 1,00 42,97 N
ATOM 2905 CA THR C 69 -35,935 -29,722 27,352 1,00 43,22 C
ATOM 2906 C THR C 69 -35,421 -29,977 25,935 1,00 44,51 C

ATOM 2907 O THR C 69 -35,897 -29,348 24,990 1,00 43,05 O
ATOM 2908 CB THR C 69 -37,432 -30,054 27,479 1,00 50,82 C
ATOM 2909 OG1 THR C 69 -37,892 -29,634 28,757 1,00 50,33 O
ATOM 2910 CG2 THR C 69 -37,719 -31,541 27,326 1,00 50,08 C
ATOM 2911 N PHE C 70 -34,456 -30,900 25,788 1,00 40,32 N
ATOM 2912 CA PHE C 70 -33,929 -31,290 24,482 1,00 38,86 C
ATOM 2913 C PHE C 70 -34,630 -32,580 24,043 1,00 45,20 C
ATOM 2914 O PHE C 70 -34,671 -33,530 24,820 1,00 44,98 O
ATOM 2915 CB PHE C 70 -32,407 -31,524 24,536 1,00 39,78 C
ATOM 2916 CG PHE C 70 -31,544 -30,405 25,075 1,00 40,33 C
ATOM 2917 CD1 PHE C 70 -31,901 -29,072 24,888 1,00 42,65 C
ATOM 2918 CD2 PHE C 70 -30,340 -30,681 25,708 1,00 41,10 C
ATOM 2919 CE1 PHE C 70 -31,090 -28,040 25,378 1,00 42,65 C
ATOM 2920 CE2 PHE C 70 -29,536 -29,654 26,193 1,00 43,12 C
ATOM 2921 CZ PHE C 70 -29,910 -28,340 26,017 1,00 41,49 C
ATOM 2922 N THR C 71 -35,204 -32,607 22,823 1,00 43,02 N
ATOM 2923 CA THR C 71 -35,862 -33,804 22,275 1,00 43,93 C
ATOM 2924 C THR C 71 -35,455 -33,983 20,817 1,00 47,17 C
ATOM 2925 O THR C 71 -34,690 -33,169 20,291 1,00 44,33 O
ATOM 2926 CB THR C 71 -37,396 -33,742 22,437 1,00 50,03 C
ATOM 2927 OG1 THR C 71 -37,894 -32,582 21,770 1,00 48,76 O
ATOM 2928 CG2 THR C 71 -37,830 -33,748 23,891 1,00 44,13 C
ATOM 2929 N LEU C 72 -35,915 -35,087 20,196 1,00 45,85 N
ATOM 2930 CA LEU C 72 -35,616 -35,420 18,808 1,00 46,48 C
ATOM 2931 C LEU C 72 -36,822 -35,973 18,082 1,00 52,69 C
ATOM 2932 O LEU C 72 -37,747 -36,499 18,707 1,00 53,00 O
ATOM 2933 CB LEU C 72 -34,582 -36,559 18,737 1,00 47,11 C
ATOM 2934 CG LEU C 72 -33,302 -36,466 19,539 1,00 50,90 C
ATOM 2935 CD1 LEU C 72 -32,699 -37,828 19,682 1,00 51,59 C
ATOM 2936 CD2 LEU C 72 -32,297 -35,525 18,878 1,00 50,84 C
ATOM 2937 N ASP C 73 -36,732 -35,958 16,743 1,00 49,46 N
ATOM 2938 CA ASP C 73 -37,622 -36,664 15,826 1,00 51,42 C
ATOM 2939 C ASP C 73 -36,673 -37,173 14,740 1,00 55,97 C
ATOM 2940 O ASP C 73 -36,407 -36,476 13,757 1,00 55,22 O
ATOM 2941 CB ASP C 73 -38,765 -35,798 15,262 1,00 53,45 C
ATOM 2942 CG ASP C 73 -39,806 -36,585 14,472 1,00 63,69 C

ATOM 2943 OD1 ASP C 73 -39,536 -37,759 14,127 1,00 65,24 O
ATOM 2944 OD2 ASP C 73 -40,890 -36,028 14,199 1,00 68,96 O
ATOM 2945 N THR C 74 -36,089 -38,358 14,986 1,00 53,14 N
ATOM 2946 CA THR C 74 -35,080 -38,958 14,110 1,00 52,84 C
ATOM 2947 C THR C 74 -35,614 -39,316 12,732 1,00 56,08 C
ATOM 2948 O THR C 74 -34,821 -39,346 11,794 1,00 54,60 O
ATOM 2949 CB THR C 74 -34,404 -40,163 14,789 1,00 57,27 C
ATOM 2950 OG1 THR C 74 -35,399 -41,100 15,188 1,00 63,17 O
ATOM 2951 CG2 THR C 74 -33,574 -39,757 15,993 1,00 51,44 C
ATOM 2952 N SER C 75 -36,936 -39,548 12,584 1,00 54,66 N
ATOM 2953 CA SER C 75 -37,542 -39,841 11,274 1,00 55,95 C
ATOM 2954 C SER C 75 -37,401 -38,644 10,304 1,00 58,67 C
ATOM 2955 O SER C 75 -37,318 -38,858 9,098 1,00 59,17 O
ATOM 2956 CB SER C 75 -39,009 -40,248 11,419 1,00 59,94 C
ATOM 2957 OG SER C 75 -39,842 -39,153 11,766 1,00 65,14 O
ATOM 2958 N ILE C 76 -37,327 -37,404 10,833 1,00 53,62 N
ATOM 2959 CA ILE C 76 -37,127 -36,198 10,018 1,00 52,30 C
ATOM 2960 C ILE C 76 -35,811 -35,481 10,396 1,00 52,90 C
ATOM 2961 O ILE C 76 -35,688 -34,286 10,139 1,00 52,08 O
ATOM 2962 CB ILE C 76 -38,375 -35,265 10,064 1,00 55,25 C
ATOM 2963 CG1 ILE C 76 -38,765 -34,893 11,512 1,00 54,74 C
ATOM 2964 CG2 ILE C 76 -39,551 -35,936 9,346 1,00 57,07 C
ATOM 2965 CD1 ILE C 76 -39,674 -33,697 11,624 1,00 59,04 C
ATOM 2966 N SER C 77 -34,810 -36,228 10,941 1,00 47,96 N
ATOM 2967 CA SER C 77 -33,493 -35,716 11,360 1,00 45,97 C
ATOM 2968 C SER C 77 -33,567 -34,338 12,068 1,00 46,80 C
ATOM 2969 O SER C 77 -32,818 -33,422 11,725 1,00 44,01 O
ATOM 2970 CB SER C 77 -32,552 -35,642 10,159 1,00 48,90 C
ATOM 2971 OG SER C 77 -32,426 -36,897 9,513 1,00 55,71 O
ATOM 2972 N THR C 78 -34,488 -34,194 13,033 1,00 43,04 N
ATOM 2973 CA THR C 78 -34,685 -32,918 13,717 1,00 41,49 C
ATOM 2974 C THR C 78 -34,436 -33,027 15,224 1,00 43,81 C
ATOM 2975 O THR C 78 -34,818 -34,000 15,860 1,00 43,23 O
ATOM 2976 CB THR C 78 -36,075 -32,345 13,362 1,00 47,21 C
ATOM 2977 OG1 THR C 78 -36,103 -32,132 11,948 1,00 44,47 O
ATOM 2978 CG2 THR C 78 -36,375 -31,012 14,059 1,00 43,17 C

ATOM 2979 N ALA C 79 -33,777 -32,002 15,772 1,00 40,03 N
ATOM 2980 CA ALA C 79 -33,491 -31,853 17,191 1,00 39,14 C
ATOM 2981 C ALA C 79 -34,285 -30,622 17,640 1,00 40,85 C
ATOM 2982 O ALA C 79 -34,321 -29,621 16,915 1,00 38,22 O
ATOM 2983 CB ALA C 79 -32,000 -31,621 17,401 1,00 39,04 C
ATOM 2984 N TYR C 80 -34,936 -30,699 18,810 1,00 37,50 N
ATOM 2985 CA TYR C 80 -35,729 -29,592 19,343 1,00 36,80 C
ATOM 2986 C TYR C 80 -35,178 -29,102 20,655 1,00 41,15 C
ATOM 2987 O TYR C 80 -34,569 -29,860 21,410 1,00 40,69 O
ATOM 2988 CB TYR C 80 -37,183 -30,006 19,566 1,00 38,97 C
ATOM 2989 CG TYR C 80 -37,867 -30,508 18,320 1,00 40,94 C
ATOM 2990 CD1 TYR C 80 -38,435 -29,621 17,407 1,00 42,18 C
ATOM 2991 CD2 TYR C 80 -37,946 -31,865 18,046 1,00 42,77 C
ATOM 2992 CE1 TYR C 80 -39,058 -30,078 16,249 1,00 42,98 C
ATOM 2993 CE2 TYR C 80 -38,568 -32,336 16,895 1,00 44,82 C
ATOM 2994 CZ TYR C 80 -39,149 -31,441 16,009 1,00 52,02 C
ATOM 2995 OH TYR C 80 -39,785 -31,894 14,875 1,00 55,03 O
ATOM 2996 N MET C 81 -35,454 -27,842 20,952 1,00 38,31 N
ATOM 2997 CA MET C 81 -35,036 -27,209 22,185 1,00 38,86 C
ATOM 2998 C MET C 81 -36,239 -26,427 22,707 1,00 41,32 C
ATOM 2999 O MET C 81 -36,659 -25,461 22,070 1,00 39,90 O
ATOM 3000 CB MET C 81 -33,846 -26,290 21,900 1,00 40,92 C
ATOM 3001 CG MET C 81 -33,025 -25,970 23,109 1,00 46,42 C
ATOM 3002 SD MET C 81 -33,577 -24,533 24,001 1,00 53,17 S
ATOM 3003 CE MET C 81 -33,005 -23,230 22,863 1,00 48,11 C
ATOM 3004 N GLU C 82 -36,858 -26,913 23,796 1,00 37,33 N
ATOM 3005 CA GLU C 82 -38,014 -26,258 24,386 1,00 37,62 C
ATOM 3006 C GLU C 82 -37,588 -25,565 25,668 1,00 44,17 C
ATOM 3007 O GLU C 82 -36,774 -26,093 26,417 1,00 45,34 O
ATOM 3008 CB GLU C 82 -39,171 -27,238 24,636 1,00 40,33 C
ATOM 3009 CG GLU C 82 -40,395 -26,570 25,248 1,00 51,38 C
ATOM 3010 CD GLU C 82 -41,705 -27,317 25,105 1,00 76,33 C
ATOM 3011 OE1 GLU C 82 -41,691 -28,567 25,161 1,00 74,04 O
ATOM 3012 OE2 GLU C 82 -42,755 -26,648 24,973 1,00 77,13 O
ATOM 3013 N LEU C 83 -38,131 -24,377 25,906 1,00 40,98 N
ATOM 3014 CA LEU C 83 -37,829 -23,592 27,084 1,00 42,46 C

ATOM 3015 C LEU C 83 -39,148 -23,130 27,673 1,00 48,00 C
ATOM 3016 O LEU C 83 -39,932 -22,526 26,960 1,00 48,75 O
ATOM 3017 CB LEU C 83 -36,944 -22,413 26,673 1,00 41,74 C
ATOM 3018 CG LEU C 83 -36,536 -21,413 27,746 1,00 48,28 C
ATOM 3019 CD1 LEU C 83 -36,137 -22,094 29,047 1,00 50,54 C
ATOM 3020 CD2 LEU C 83 -35,436 -20,481 27,197 1,00 50,96 C
ATOM 3021 N SER C 84 -39,423 -23,482 28,936 1,00 44,74 N
ATOM 3022 CA SER C 84 -40,671 -23,138 29,624 1,00 46,15 C
ATOM 3023 C SER C 84 -40,465 -21,954 30,571 1,00 49,18 C
ATOM 3024 O SER C 84 -39,322 -21,561 30,811 1,00 47,21 O
ATOM 3025 CB SER C 84 -41,176 -24,344 30,411 1,00 49,92 C
ATOM 3026 OG SER C 84 -40,189 -24,773 31,333 1,00 60,20 O
ATOM 3027 N SER C 85 -41,577 -21,392 31,105 1,00 46,34 N
ATOM 3028 CA SER C 85 -41,566 -20,246 32,026 1,00 46,41 C
ATOM 3029 C SER C 85 -40,521 -19,203 31,589 1,00 47,84 C
ATOM 3030 O SER C 85 -39,610 -18,866 32,340 1,00 46,67 O
ATOM 3031 CB SER C 85 -41,324 -20,717 33,459 1,00 51,60 C
ATOM 3032 OG SER C 85 -42,365 -21,581 33,885 1,00 62,77 O
ATOM 3033 N LEU C 86 -40,622 -18,760 30,327 1,00 44,01 N
ATOM 3034 CA LEU C 86 -39,673 -17,809 29,741 1,00 42,04 C
ATOM 3035 C LEU C 86 -39,483 -16,535 30,581 1,00 47,78 C
ATOM 3036 O LEU C 86 -40,457 -15,984 31,097 1,00 48,21 O
ATOM 3037 CB LEU C 86 -40,082 -17,445 28,302 1,00 40,04 C
ATOM 3038 CG LEU C 86 -39,816 -18,512 27,241 1,00 41,12 C
ATOM 3039 CD1 LEU C 86 -40,629 -18,242 25,989 1,00 38,91 C
ATOM 3040 CD2 LEU C 86 -38,345 -18,569 26,870 1,00 38,83 C
ATOM 3041 N ARG C 87 -38,217 -16,110 30,738 1,00 44,37 N
ATOM 3042 CA ARG C 87 -37,793 -14,918 31,486 1,00 45,33 C
ATOM 3043 C ARG C 87 -37,173 -13,939 30,477 1,00 47,34 C
ATOM 3044 O ARG C 87 -36,679 -14,395 29,447 1,00 43,73 O
ATOM 3045 CB ARG C 87 -36,691 -15,291 32,500 1,00 46,43 C
ATOM 3046 CG ARG C 87 -37,122 -16,210 33,635 1,00 56,09 C
ATOM 3047 CD ARG C 87 -36,368 -15,919 34,923 1,00 77,75 C
ATOM 3048 NE ARG C 87 -34,995 -16,435 34,903 1,00 93,41 N
ATOM 3049 CZ ARG C 87 -34,611 -17,651 35,302 1,00 109,85 C
ATOM 3050 NH1 ARG C 87 -35,505 -18,530 35,754 1,00 94,20 N

ATOM 3051 NH2 ARG C 87 -33,330 -18,001 35,244 1,00 95,36 N
ATOM 3052 N SER C 88 -37,084 -12,628 30,806 1,00 45,15 N
ATOM 3053 CA SER C 88 -36,450 -11,653 29,900 1,00 43,88 C
ATOM 3054 C SER C 88 -34,957 -11,972 29,646 1,00 46,23 C
ATOM 3055 O SER C 88 -34,465 -11,716 28,554 1,00 44,31 O
ATOM 3056 CB SER C 88 -36,622 -10,224 30,414 1,00 48,56 C
ATOM 3057 OG SER C 88 -35,889 -10,005 31,604 1,00 62,20 O
ATOM 3058 N GLU C 89 -34,286 -12,630 30,618 1,00 44,67 N
ATOM 3059 CA GLU C 89 -32,879 -13,049 30,535 1,00 43,02 C
ATOM 3060 C GLU C 89 -32,670 -14,199 29,545 1,00 44,03 C
ATOM 3061 O GLU C 89 -31,520 -14,531 29,258 1,00 42,78 O
ATOM 3062 CB GLU C 89 -32,340 -13,468 31,914 1,00 45,89 C
ATOM 3063 CG GLU C 89 -32,405 -12,377 32,972 1,00 57,40 C
ATOM 3064 CD GLU C 89 -33,556 -12,509 33,951 1,00 82,31 C
ATOM 3065 OE1 GLU C 89 -34,719 -12,338 33,520 1,00 65,11 O
ATOM 3066 OE2 GLU C 89 -33,299 -12,783 35,145 1,00 88,49 O
ATOM 3067 N ASP C 90 -33,759 -14,826 29,045 1,00 39,75 N
ATOM 3068 CA ASP C 90 -33,675 -15,859 28,014 1,00 38,16 C
ATOM 3069 C ASP C 90 -33,601 -15,215 26,629 1,00 38,48 C
ATOM 3070 O ASP C 90 -33,443 -15,942 25,650 1,00 37,24 O
ATOM 3071 CB ASP C 90 -34,869 -16,822 28,076 1,00 40,23 C
ATOM 3072 CG ASP C 90 -35,003 -17,524 29,405 1,00 45,99 C
ATOM 3073 OD1 ASP C 90 -33,969 -17,957 29,954 1,00 46,86 O
ATOM 3074 OD2 ASP C 90 -36,147 -17,682 29,879 1,00 45,07 O
ATOM 3075 N THR C 91 -33,726 -13,876 26,522 1,00 35,50 N
ATOM 3076 CA THR C 91 -33,588 -13,185 25,245 1,00 34,04 C
ATOM 3077 C THR C 91 -32,173 -13,469 24,735 1,00 36,90 C
ATOM 3078 O THR C 91 -31,213 -13,192 25,446 1,00 36,84 O
ATOM 3079 CB THR C 91 -33,869 -11,684 25,414 1,00 38,72 C
ATOM 3080 OG1 THR C 91 -35,226 -11,536 25,849 1,00 37,88 O
ATOM 3081 CG2 THR C 91 -33,604 -10,875 24,124 1,00 33,64 C
ATOM 3082 N ALA C 92 -32,052 -14,080 23,550 1,00 32,89 N
ATOM 3083 CA ALA C 92 -30,754 -14,492 23,003 1,00 32,23 C
ATOM 3084 C ALA C 92 -30,927 -15,108 21,636 1,00 34,59 C
ATOM 3085 O ALA C 92 -32,054 -15,347 21,198 1,00 33,75 O
ATOM 3086 CB ALA C 92 -30,130 -15,565 23,924 1,00 33,21 C

ATOM 3087 N VAL C 93 -29,796 -15,417 20,984 1,00 31,52 N
ATOM 3088 CA VAL C 93 -29,760 -16,228 19,776 1,00 31,04 C
ATOM 3089 C VAL C 93 -29,386 -17,640 20,285 1,00 34,81 C
ATOM 3090 O VAL C 93 -28,436 -17,778 21,065 1,00 34,37 O
ATOM 3091 CB VAL C 93 -28,763 -15,738 18,699 1,00 33,19 C
ATOM 3092 CG1 VAL C 93 -28,569 -16,797 17,611 1,00 32,03 C
ATOM 3093 CG2 VAL C 93 -29,243 -14,426 18,080 1,00 32,68 C
ATOM 3094 N TYR C 94 -30,117 -18,668 19,840 1,00 31,06 N
ATOM 3095 CA TYR C 94 -29,852 -20,054 20,201 1,00 30,70 C
ATOM 3096 C TYR C 94 -29,388 -20,787 18,970 1,00 35,19 C
ATOM 3097 O TYR C 94 -30,042 -20,687 17,936 1,00 34,82 O
ATOM 3098 CB TYR C 94 -31,114 -20,716 20,768 1,00 30,69 C
ATOM 3099 CG TYR C 94 -31,479 -20,138 22,111 1,00 31,16 C
ATOM 3100 CD1 TYR C 94 -32,306 -19,028 22,214 1,00 32,73 C
ATOM 3101 CD2 TYR C 94 -30,902 -20,629 23,276 1,00 31,99 C
ATOM 3102 CE1 TYR C 94 -32,605 -18,460 23,446 1,00 33,76 C
ATOM 3103 CE2 TYR C 94 -31,201 -20,077 24,519 1,00 32,65 C
ATOM 3104 CZ TYR C 94 -32,051 -18,989 24,601 1,00 37,49 C
ATOM 3105 OH TYR C 94 -32,313 -18,424 25,826 1,00 37,85 O
ATOM 3106 N TYR C 95 -28,259 -21,513 19,066 1,00 31,75 N
ATOM 3107 CA TYR C 95 -27,737 -22,291 17,948 1,00 31,12 C
ATOM 3108 C TYR C 95 -27,759 -23,750 18,294 1,00 36,58 C
ATOM 3109 O TYR C 95 -27,510 -24,120 19,447 1,00 35,65 O
ATOM 3110 CB TYR C 95 -26,263 -21,943 17,634 1,00 32,42 C
ATOM 3111 CG TYR C 95 -25,965 -20,480 17,390 1,00 33,70 C
ATOM 3112 CD1 TYR C 95 -26,113 -19,917 16,128 1,00 35,21 C
ATOM 3113 CD2 TYR C 95 -25,446 -19,681 18,402 1,00 34,49 C
ATOM 3114 CE1 TYR C 95 -25,821 -18,576 15,894 1,00 35,70 C
ATOM 3115 CE2 TYR C 95 -25,145 -18,340 18,181 1,00 34,92 C
ATOM 3116 CZ TYR C 95 -25,333 -17,789 16,924 1,00 41,88 C
ATOM 3117 OH TYR C 95 -25,012 -16,475 16,680 1,00 40,68 O
ATOM 3118 N CYS C 96 -27,978 -24,587 17,282 1,00 34,61 N
ATOM 3119 CA CYS C 96 -27,748 -26,015 17,382 1,00 35,50 C
ATOM 3120 C CYS C 96 -26,408 -26,170 16,648 1,00 37,03 C
ATOM 3121 O CYS C 96 -26,126 -25,405 15,716 1,00 35,03 O
ATOM 3122 CB CYS C 96 -28,856 -26,836 16,729 1,00 37,04 C

ATOM 3123 SG CYS C 96 -29,122 -26,492 14,973 1,00 41,53 S
ATOM 3124 N ALA C 97 -25,552 -27,065 17,104 1,00 32,70 N
ATOM 3125 CA ALA C 97 -24,263 -27,275 16,443 1,00 32,65 C
ATOM 3126 C ALA C 97 -23,846 -28,724 16,581 1,00 37,32 C
ATOM 3127 O ALA C 97 -23,861 -29,269 17,689 1,00 36,14 O
ATOM 3128 CB ALA C 97 -23,205 -26,343 17,016 1,00 33,19 C
ATOM 3129 N ARG C 98 -23,501 -29,364 15,455 1,00 35,53 N
ATOM 3130 CA ARG C 98 -23,169 -30,787 15,460 1,00 36,66 C
ATOM 3131 C ARG C 98 -21,906 -31,073 16,237 1,00 40,15 C
ATOM 3132 O ARG C 98 -20,907 -30,397 16,034 1,00 40,12 O
ATOM 3133 CB ARG C 98 -23,005 -31,329 14,026 1,00 35,79 C
ATOM 3134 CG ARG C 98 -22,807 -32,845 13,990 1,00 38,52 C
ATOM 3135 CD ARG C 98 -22,636 -33,404 12,589 1,00 38,54 C
ATOM 3136 NE ARG C 98 -21,245 -33,332 12,126 1,00 38,05 N
ATOM 3137 CZ ARG C 98 -20,738 -34,037 11,116 1,00 49,66 C
ATOM 3138 NH1 ARG C 98 -21,499 -34,887 10,439 1,00 40,39 N
ATOM 3139 NH2 ARG C 98 -19,462 -33,906 10,783 1,00 40,88 N
ATOM 3140 O GLU C 99 -20,182 -34,722 16,824 1,00 39,36 O
ATOM 3141 N GLU C 99 -21,923 -32,123 17,062 1,00 36,01 N
ATOM 3142 CA GLU C 99 -20,726 -32,562 17,752 1,00 36,27 C
ATOM 3143 C GLU C 99 -19,980 -33,514 16,790 1,00 40,48 C
ATOM 3144 CB GLU C 99 -21,078 -33,238 19,099 1,00 37,68 C
ATOM 3145 CG GLU C 99 -19,875 -33,508 19,991 1,00 44,26 C
ATOM 3146 CD GLU C 99 -18,977 -32,335 20,350 1,00 60,17 C
ATOM 3147 OE1 GLU C 99 -19,425 -31,169 20,241 1,00 45,39 O
ATOM 3148 OE2 GLU C 99 -17,841 -32,591 20,811 1,00 51,81 O
ATOM 3149 O GLY C 100 -16,575 -33,913 16,434 1,00 43,26 O
ATOM 3150 N GLY C 100 -19,169 -32,932 15,881 1,00 37,95 N
ATOM 3151 CA GLY C 100 -18,379 -33,664 14,895 1,00 38,68 C
ATOM 3152 C GLY C 100 -16,913 -33,565 15,299 1,00 44,00 C
ATOM 3153 O ASP C 101 -14,521 -30,532 14,281 1,00 43,47 O
ATOM 3154 N ASP C 101 -16,041 -33,121 14,375 1,00 40,89 N
ATOM 3155 CA ASP C 101 -14,621 -32,881 14,665 1,00 41,53 C
ATOM 3156 C ASP C 101 -14,653 -31,430 15,107 1,00 44,27 C
ATOM 3157 CB ASP C 101 -13,746 -33,099 13,413 1,00 44,48 C
ATOM 3158 CG ASP C 101 -13,577 -34,553 13,004 1,00 52,29 C

ATOM 3159 OD1 ASP C 101 -13,902 -35,445 13,821 1,00 51,22 O
ATOM 3160 OD2 ASP C 101 -13,120 -34,801 11,864 1,00 58,70 O
ATOM 3161 O ALA C 102 -17,404 -30,524 16,084 1,00 39,71 O
ATOM 3162 N ALA C 102 -14,970 -31,221 16,409 1,00 40,87 N
ATOM 3163 CA ALA C 102 -15,295 -29,940 17,052 1,00 39,67 C
ATOM 3164 C ALA C 102 -16,752 -29,657 16,664 1,00 41,18 C
ATOM 3165 CB ALA C 102 -14,386 -28,803 16,573 1,00 40,92 C
ATOM 3166 N MET C 103 -17,258 -28,449 16,913 1,00 36,68 N
ATOM 3167 CA MET C 103 -18,620 -28,119 16,494 1,00 34,23 C
ATOM 3168 C MET C 103 -18,497 -27,662 15,044 1,00 38,48 C
ATOM 3169 O MET C 103 -18,429 -26,474 14,750 1,00 37,28 O
ATOM 3170 CB MET C 103 -19,222 -27,086 17,430 1,00 35,01 C
ATOM 3171 CG MET C 103 -19,225 -27,573 18,861 1,00 37,82 C
ATOM 3172 SD MET C 103 -20,069 -26,458 19,960 1,00 39,84 S
ATOM 3173 CE MET C 103 -19,518 -27,119 21,566 1,00 37,25 C
ATOM 3174 N ASP C 104 -18,373 -28,653 14,146 1,00 36,75 N
ATOM 3175 CA ASP C 104 -18,044 -28,445 12,739 1,00 37,51 C
ATOM 3176 C ASP C 104 -19,171 -27,881 11,878 1,00 40,69 C
ATOM 3177 O ASP C 104 -18,870 -27,272 10,866 1,00 41,02 O
ATOM 3178 CB ASP C 104 -17,461 -29,730 12,106 1,00 40,15 C
ATOM 3179 CG ASP C 104 -18,243 -31,015 12,300 1,00 41,59 C
ATOM 3180 OD1 ASP C 104 -19,360 -30,960 12,859 1,00 41,81 O
ATOM 3181 OD2 ASP C 104 -17,732 -32,080 11,909 1,00 45,34 O
ATOM 3182 N TYR C 105 -20,433 -28,066 12,252 1,00 38,20 N
ATOM 3183 CA TYR C 105 -21,558 -27,501 11,506 1,00 37,29 C
ATOM 3184 C TYR C 105 -22,482 -26,830 12,500 1,00 39,73 C
ATOM 3185 O TYR C 105 -22,862 -27,450 13,483 1,00 38,23 O
ATOM 3186 CB TYR C 105 -22,299 -28,582 10,708 1,00 39,27 C
ATOM 3187 CG TYR C 105 -21,439 -29,141 9,606 1,00 43,09 C
ATOM 3188 CD1 TYR C 105 -21,252 -28,441 8,419 1,00 45,85 C
ATOM 3189 CD2 TYR C 105 -20,722 -30,319 9,789 1,00 44,77 C
ATOM 3190 CE1 TYR C 105 -20,408 -28,922 7,420 1,00 48,74 C
ATOM 3191 CE2 TYR C 105 -19,864 -30,802 8,805 1,00 47,26 C
ATOM 3192 CZ TYR C 105 -19,708 -30,101 7,618 1,00 55,46 C
ATOM 3193 OH TYR C 105 -18,870 -30,560 6,624 1,00 57,88 O
ATOM 3194 N TRP C 106 -22,796 -25,554 12,270 1,00 35,79 N

ATOM 3195 CA TRP C 106 -23,669 -24,770 13,131 1,00 34,32 C
ATOM 3196 C TRP C 106 -24,925 -24,425 12,381 1,00 38,63 C
ATOM 3197 O TRP C 106 -24,862 -24,157 11,177 1,00 39,38 O
ATOM 3198 CB TRP C 106 -22,974 -23,459 13,527 1,00 32,65 C
ATOM 3199 CG TRP C 106 -21,848 -23,643 14,486 1,00 33,67 C
ATOM 3200 CD1 TRP C 106 -20,643 -24,225 14,230 1,00 37,22 C
ATOM 3201 CD2 TRP C 106 -21,779 -23,142 15,825 1,00 33,03 C
ATOM 3202 NE1 TRP C 106 -19,856 -24,190 15,354 1,00 36,90 N
ATOM 3203 CE2 TRP C 106 -20,526 -23,526 16,350 1,00 37,50 C
ATOM 3204 CE3 TRP C 106 -22,672 -22,442 16,649 1,00 33,13 C
ATOM 3205 CZ2 TRP C 106 -20,139 -23,224 17,659 1,00 36,59 C
ATOM 3206 CZ3 TRP C 106 -22,293 -22,153 17,952 1,00 34,77 C
ATOM 3207 CH2 TRP C 106 -21,039 -22,540 18,444 1,00 36,16 C
ATOM 3208 N GLY C 107 -26,057 -24,338 13,093 1,00 35,05 N
ATOM 3209 CA GLY C 107 -27,302 -23,858 12,496 1,00 34,89 C
ATOM 3210 C GLY C 107 -27,139 -22,326 12,324 1,00 38,88 C
ATOM 3211 O GLY C 107 -26,186 -21,751 12,863 1,00 37,72 O
ATOM 3212 N GLN C 108 -28,033 -21,674 11,562 1,00 35,72 N
ATOM 3213 CA GLN C 108 -27,940 -20,218 11,349 1,00 34,48 C
ATOM 3214 C GLN C 108 -28,236 -19,417 12,623 1,00 36,52 C
ATOM 3215 O GLN C 108 -27,866 -18,249 12,708 1,00 35,28 O
ATOM 3216 CB GLN C 108 -28,813 -19,748 10,165 1,00 36,25 C
ATOM 3217 CG GLN C 108 -30,320 -19,534 10,427 1,00 37,04 C
ATOM 3218 CD GLN C 108 -31,133 -20,801 10,402 1,00 42,51 C
ATOM 3219 OE1 GLN C 108 -30,613 -21,915 10,552 1,00 40,06 O
ATOM 3220 NE2 GLN C 108 -32,439 -20,672 10,236 1,00 31,88 N
ATOM 3221 N GLY C 109 -28,898 -20,044 13,606 1,00 33,66 N
ATOM 3222 CA GLY C 109 -29,227 -19,415 14,874 1,00 33,01 C
ATOM 3223 C GLY C 109 -30,686 -19,012 14,839 1,00 36,49 C
ATOM 3224 O GLY C 109 -31,227 -18,754 13,761 1,00 36,95 O
ATOM 3225 N THR C 110 -31,333 -19,007 16,003 1,00 32,70 N
ATOM 3226 CA THR C 110 -32,728 -18,594 16,144 1,00 32,46 C
ATOM 3227 C THR C 110 -32,788 -17,523 17,217 1,00 34,68 C
ATOM 3228 O THR C 110 -32,420 -17,797 18,356 1,00 33,77 O
ATOM 3229 CB THR C 110 -33,633 -19,782 16,496 1,00 40,27 C
ATOM 3230 OG1 THR C 110 -33,657 -20,692 15,393 1,00 36,94 O

ATOM 3231 CG2 THR C 110 -35,063 -19,350 16,824 1,00 36,82 C
ATOM 3232 N THR C 111 -33,266 -16,320 16,863 1,00 30,46 N
ATOM 3233 CA THR C 111 -33,426 -15,225 17,830 1,00 30,94 C
ATOM 3234 C THR C 111 -34,693 -15,485 18,616 1,00 34,43 C
ATOM 3235 O THR C 111 -35,740 -15,734 18,022 1,00 35,46 O
ATOM 3236 CB THR C 111 -33,559 -13,850 17,128 1,00 35,59 C
ATOM 3237 OG1 THR C 111 -32,469 -13,673 16,229 1,00 36,40 O
ATOM 3238 CG2 THR C 111 -33,572 -12,686 18,115 1,00 34,29 C
ATOM 3239 N VAL C 112 -34,607 -15,402 19,930 1,00 30,68 N
ATOM 3240 CA VAL C 112 -35,761 -15,543 20,811 1,00 31,81 C
ATOM 3241 C VAL C 112 -35,812 -14,269 21,639 1,00 37,05 C
ATOM 3242 O VAL C 112 -34,865 -13,998 22,371 1,00 37,54 O
ATOM 3243 CB VAL C 112 -35,666 -16,790 21,725 1,00 35,23 C
ATOM 3244 CG1 VAL C 112 -36,822 -16,834 22,728 1,00 35,87 C
ATOM 3245 CG2 VAL C 112 -35,610 -18,081 20,906 1,00 34,03 C
ATOM 3246 N THR C 113 -36,904 -13,497 21,536 1,00 34,53 N
ATOM 3247 CA THR C 113 -37,098 -12,286 22,337 1,00 34,18 C
ATOM 3248 C THR C 113 -38,182 -12,558 23,369 1,00 37,78 C
ATOM 3249 O THR C 113 -39,293 -12,942 22,998 1,00 36,82 O
ATOM 3250 CB THR C 113 -37,485 -11,096 21,457 1,00 37,79 C
ATOM 3251 OG1 THR C 113 -36,453 -10,895 20,497 1,00 34,63 O
ATOM 3252 CG2 THR C 113 -37,681 -9,804 22,269 1,00 36,47 C
ATOM 3253 N VAL C 114 -37,867 -12,345 24,657 1,00 35,36 N
ATOM 3254 CA VAL C 114 -38,836 -12,507 25,743 1,00 36,70 C
ATOM 3255 C VAL C 114 -39,070 -11,115 26,326 1,00 41,49 C
ATOM 3256 O VAL C 114 -38,121 -10,477 26,790 1,00 41,38 O
ATOM 3257 CB VAL C 114 -38,376 -13,514 26,821 1,00 40,57 C
ATOM 3258 CG1 VAL C 114 -39,460 -13,700 27,882 1,00 41,97 C
ATOM 3259 CG2 VAL C 114 -37,999 -14,855 26,189 1,00 39,76 C
ATOM 3260 N SER C 115 -40,323 -10,642 26,289 1,00 37,44 N
ATOM 3261 CA SER C 115 -40,650 -9,318 26,789 1,00 37,71 C
ATOM 3262 C SER C 115 -42,138 -9,137 27,039 1,00 44,81 C
ATOM 3263 O SER C 115 -42,973 -9,742 26,374 1,00 45,12 O
ATOM 3264 CB SER C 115 -40,180 -8,255 25,799 1,00 36,58 C
ATOM 3265 OG SER C 115 -40,711 -6,980 26,119 1,00 45,95 O
ATOM 3266 N SER C 116 -42,453 -8,250 27,971 1,00 43,52 N

ATOM 3267 CA SER C 116 -43,817 -7,862 28,299 1,00 45,24 C
ATOM 3268 C SER C 116 -44,396 -6,913 27,224 1,00 47,63 C
ATOM 3269 O SER C 116 -45,613 -6,738 27,173 1,00 48,53 O
ATOM 3270 CB SER C 116 -43,833 -7,150 29,644 1,00 50,86 C
ATOM 3271 OG SER C 116 -45,164 -6,936 30,077 1,00 71,06 O
ATOM 3272 N ALA C 117 -43,532 -6,272 26,399 1,00 42,07 N
ATOM 3273 CA ALA C 117 -43,971 -5,331 25,359 1,00 41,82 C
ATOM 3274 C ALA C 117 -44,864 -5,969 24,297 1,00 46,42 C
ATOM 3275 O ALA C 117 -44,794 -7,171 24,044 1,00 45,12 O
ATOM 3276 CB ALA C 117 -42,773 -4,679 24,685 1,00 40,90 C
ATOM 3277 N SER C 118 -45,711 -5,140 23,693 1,00 45,26 N
ATOM 3278 CA SER C 118 -46,643 -5,541 22,648 1,00 45,54 C
ATOM 3279 C SER C 118 -46,135 -5,030 21,311 1,00 45,34 C
ATOM 3280 O SER C 118 -45,396 -4,048 21,266 1,00 43,82 O
ATOM 3281 CB SER C 118 -48,030 -4,970 22,931 1,00 51,75 C
ATOM 3282 OG SER C 118 -48,564 -5,534 24,118 1,00 64,79 O
ATOM 3283 N THR C 119 -46,530 -5,706 20,224 1,00 40,43 N
ATOM 3284 CA THR C 119 -46,141 -5,338 18,862 1,00 37,93 C
ATOM 3285 C THR C 119 -46,515 -3,880 18,584 1,00 41,88 C
ATOM 3286 O THR C 119 -47,667 -3,494 18,805 1,00 43,45 O
ATOM 3287 CB THR C 119 -46,814 -6,283 17,848 1,00 41,22 C
ATOM 3288 OG1 THR C 119 -46,490 -7,624 18,206 1,00 40,13 O
ATOM 3289 CG2 THR C 119 -46,390 -6,010 16,401 1,00 34,48 C
ATOM 3290 N LYS C 120 -45,542 -3,074 18,132 1,00 36,14 N
ATOM 3291 CA LYS C 120 -45,779 -1,670 17,809 1,00 36,50 C
ATOM 3292 C LYS C 120 -44,846 -1,208 16,692 1,00 39,05 C
ATOM 3293 O LYS C 120 -43,648 -1,455 16,766 1,00 39,04 O
ATOM 3294 CB LYS C 120 -45,584 -0,780 19,048 1,00 37,54 C
ATOM 3295 CG LYS C 120 -46,175 0,615 18,845 1,00 39,66 C
ATOM 3296 CD LYS C 120 -45,645 1,638 19,823 1,00 35,79 C
ATOM 3297 CE LYS C 120 -45,912 3,051 19,361 1,00 36,99 C
ATOM 3298 NZ LYS C 120 -44,934 3,522 18,337 1,00 42,09 N
ATOM 3299 N GLY C 121 -45,387 -0,522 15,681 1,00 35,36 N
ATOM 3300 CA GLY C 121 -44,591 0,019 14,583 1,00 33,69 C
ATOM 3301 C GLY C 121 -43,882 1,303 15,055 1,00 36,60 C
ATOM 3302 O GLY C 121 -44,329 1,922 16,014 1,00 35,09 O

ATOM 3303 N PRO C 122 -42,780 1,695 14,403 1,00 33,96 N
ATOM 3304 CA PRO C 122 -42,072 2,915 14,815 1,00 33,88 C
ATOM 3305 C PRO C 122 -42,771 4,217 14,414 1,00 39,19 C
ATOM 3306 O PRO C 122 -43,578 4,246 13,489 1,00 38,22 O
ATOM 3307 CB PRO C 122 -40,739 2,828 14,054 1,00 34,32 C
ATOM 3308 CG PRO C 122 -41,064 2,022 12,806 1,00 37,97 C
ATOM 3309 CD PRO C 122 -42,127 1,038 13,243 1,00 34,54 C
ATOM 3310 N SER C 123 -42,409 5,299 15,104 1,00 37,89 N
ATOM 3311 CA SER C 123 -42,766 6,659 14,727 1,00 38,91 C
ATOM 3312 C SER C 123 -41,485 7,111 14,055 1,00 41,92 C
ATOM 3313 O SER C 123 -40,405 6,842 14,589 1,00 42,38 O
ATOM 3314 CB SER C 123 -43,061 7,533 15,943 1,00 44,48 C
ATOM 3315 OG SER C 123 -44,341 7,237 16,473 1,00 55,10 O
ATOM 3316 N VAL C 124 -41,572 7,719 12,866 1,00 37,46 N
ATOM 3317 CA VAL C 124 -40,384 8,138 12,128 1,00 35,79 C
ATOM 3318 C VAL C 124 -40,343 9,655 12,076 1,00 41,49 C
ATOM 3319 O VAL C 124 -41,287 10,282 11,602 1,00 42,53 O
ATOM 3320 CB VAL C 124 -40,322 7,489 10,723 1,00 37,10 C
ATOM 3321 CG1 VAL C 124 -39,030 7,869 10,008 1,00 35,76 C
ATOM 3322 CG2 VAL C 124 -40,433 5,971 10,841 1,00 35,79 C
ATOM 3323 N PHE C 125 -39,252 10,237 12,587 1,00 37,30 N
ATOM 3324 CA PHE C 125 -39,049 11,677 12,649 1,00 36,95 C
ATOM 3325 C PHE C 125 -37,808 12,042 11,840 1,00 40,08 C
ATOM 3326 O PHE C 125 -36,850 11,278 11,837 1,00 37,20 O
ATOM 3327 CB PHE C 125 -38,854 12,103 14,116 1,00 38,71 C
ATOM 3328 CG PHE C 125 -39,985 11,673 15,020 1,00 39,28 C
ATOM 3329 CD1 PHE C 125 -41,274 12,145 14,818 1,00 41,37 C
ATOM 3330 CD2 PHE C 125 -39,759 10,804 16,079 1,00 40,99 C
ATOM 3331 CE1 PHE C 125 -42,325 11,728 15,638 1,00 42,44 C
ATOM 3332 CE2 PHE C 125 -40,804 10,410 16,919 1,00 43,79 C
ATOM 3333 CZ PHE C 125 -42,075 10,895 16,706 1,00 42,60 C
ATOM 3334 N PRO C 126 -37,795 13,212 11,181 1,00 39,92 N
ATOM 3335 CA PRO C 126 -36,608 13,602 10,420 1,00 39,47 C
ATOM 3336 C PRO C 126 -35,514 14,166 11,326 1,00 40,00 C
ATOM 3337 O PRO C 126 -35,806 14,769 12,360 1,00 39,10 O
ATOM 3338 CB PRO C 126 -37,143 14,700 9,484 1,00 42,36 C

ATOM 3339 CG PRO C 126 -38,200 15,362 10,284 1,00 47,50 C
ATOM 3340 CD PRO C 126 -38,833 14,264 11,125 1,00 42,41 C
ATOM 3341 N LEU C 127 -34,255 13,975 10,909 1,00 35,97 N
ATOM 3342 CA LEU C 127 -33,065 14,574 11,516 1,00 35,80 C
ATOM 3343 C LEU C 127 -32,630 15,558 10,413 1,00 41,86 C
ATOM 3344 O LEU C 127 -31,912 15,193 9,476 1,00 39,52 O
ATOM 3345 CB LEU C 127 -31,980 13,532 11,819 1,00 34,86 C
ATOM 3346 CG LEU C 127 -32,335 12,473 12,869 1,00 36,48 C
ATOM 3347 CD1 LEU C 127 -31,303 11,375 12,882 1,00 34,90 C
ATOM 3348 CD2 LEU C 127 -32,428 13,093 14,265 1,00 36,49 C
ATOM 3349 N ALA C 128 -33,200 16,769 10,454 1,00 40,92 N
ATOM 3350 CA ALA C 128 -33,007 17,769 9,396 1,00 42,03 C
ATOM 3351 C ALA C 128 -31,552 18,225 9,221 1,00 46,13 C
ATOM 3352 O ALA C 128 -30,868 18,419 10,221 1,00 45,47 O
ATOM 3353 CB ALA C 128 -33,900 18,974 9,656 1,00 44,04 C
ATOM 3354 N PRO C 129 -31,082 18,428 7,968 1,00 45,18 N
ATOM 3355 CA PRO C 129 -29,709 18,909 7,770 1,00 48,35 C
ATOM 3356 C PRO C 129 -29,532 20,332 8,302 1,00 59,59 C
ATOM 3357 O PRO C 129 -30,449 21,147 8,180 1,00 59,01 O
ATOM 3358 CB PRO C 129 -29,510 18,845 6,249 1,00 49,63 C
ATOM 3359 CG PRO C 129 -30,860 18,885 5,688 1,00 52,25 C
ATOM 3360 CD PRO C 129 -31,770 18,234 6,677 1,00 46,36 C
ATOM 3361 N SER C 130 -28,365 20,618 8,906 1,00 63,13 N
ATOM 3362 CA SER C 130 -28,063 21,940 9,470 1,00 67,28 C
ATOM 3363 C SER C 130 -27,376 22,840 8,440 1,00 76,61 C
ATOM 3364 O SER C 130 -27,081 22,400 7,323 1,00 76,81 O
ATOM 3365 CB SER C 130 -27,193 21,805 10,722 1,00 73,73 C
ATOM 3366 OG SER C 130 -25,802 21,860 10,440 1,00 87,12 O
ATOM 3367 N SER C 131 -27,117 24,106 8,834 1,00 76,52 N
ATOM 3368 CA SER C 131 -26,457 25,118 7,999 1,00 78,64 C
ATOM 3369 C SER C 131 -25,328 25,793 8,782 1,00 84,72 C
ATOM 3370 O SER C 131 -24,161 25,684 8,404 1,00 85,42 O
ATOM 3371 CB SER C 131 -27,469 26,164 7,540 1,00 82,74 C
ATOM 3372 OG SER C 131 -28,231 26,661 8,629 1,00 92,26 O
ATOM 3373 N GLY C 137 -19,451 22,330 3,155 1,00 70,36 N
ATOM 3374 CA GLY C 137 -19,227 21,411 2,042 1,00 69,22 C

ATOM 3375 C GLY C 137 -20,110 20,163 2,136 1,00 68,93 C
ATOM 3376 O GLY C 137 -20,907 19,916 1,232 1,00 67,73 O
ATOM 3377 N THR C 138 -19,989 19,395 3,235 1,00 62,57 N
ATOM 3378 CA THR C 138 -20,756 18,156 3,435 1,00 59,19 C
ATOM 3379 C THR C 138 -21,771 18,336 4,580 1,00 59,81 C
ATOM 3380 O THR C 138 -21,435 18,897 5,623 1,00 60,22 O
ATOM 3381 CB THR C 138 -19,820 16,922 3,591 1,00 67,18 C
ATOM 3382 OG1 THR C 138 -20,572 15,804 4,071 1,00 70,05 O
ATOM 3383 CG2 THR C 138 -18,647 17,165 4,519 1,00 66,68 C
ATOM 3384 N ALA C 139 -23,018 17,870 4,366 1,00 53,15 N
ATOM 3385 CA ALA C 139 -24,111 17,970 5,337 1,00 50,79 C
ATOM 3386 C ALA C 139 -24,601 16,590 5,758 1,00 49,65 C
ATOM 3387 O ALA C 139 -24,678 15,695 4,925 1,00 48,16 O
ATOM 3388 CB ALA C 139 -25,268 18,746 4,731 1,00 51,34 C
ATOM 3389 N ALA C 140 -24,965 16,430 7,036 1,00 43,44 N
ATOM 3390 CA ALA C 140 -25,513 15,172 7,548 1,00 41,09 C
ATOM 3391 C ALA C 140 -27,009 15,332 7,759 1,00 42,87 C
ATOM 3392 O ALA C 140 -27,457 16,384 8,185 1,00 42,46 O
ATOM 3393 CB ALA C 140 -24,853 14,796 8,864 1,00 41,79 C
ATOM 3394 N LEU C 141 -27,779 14,302 7,445 1,00 39,12 N
ATOM 3395 CA LEU C 141 -29,219 14,285 7,670 1,00 38,24 C
ATOM 3396 C LEU C 141 -29,595 12,854 8,031 1,00 42,42 C
ATOM 3397 O LEU C 141 -28,747 11,963 7,947 1,00 43,71 O
ATOM 3398 CB LEU C 141 -29,999 14,805 6,443 1,00 38,37 C
ATOM 3399 CG LEU C 141 -29,873 13,998 5,131 1,00 42,64 C
ATOM 3400 CD1 LEU C 141 -31,098 13,129 4,892 1,00 41,82 C
ATOM 3401 CD2 LEU C 141 -29,684 14,920 3,933 1,00 45,29 C
ATOM 3402 N GLY C 142 -30,826 12,623 8,454 1,00 36,49 N
ATOM 3403 CA GLY C 142 -31,201 11,272 8,819 1,00 35,92 C
ATOM 3404 C GLY C 142 -32,652 11,143 9,235 1,00 39,79 C
ATOM 3405 O GLY C 142 -33,435 12,077 9,071 1,00 39,99 O
ATOM 3406 N CYS C 143 -32,994 9,984 9,771 1,00 36,21 N
ATOM 3407 CA CYS C 143 -34,328 9,680 10,278 1,00 37,37 C
ATOM 3408 C CYS C 143 -34,159 9,019 11,632 1,00 39,29 C
ATOM 3409 O CYS C 143 -33,326 8,126 11,753 1,00 38,92 O
ATOM 3410 CB CYS C 143 -35,079 8,759 9,321 1,00 38,59 C

ATOM 3411 SG CYS C 143 -35,870 9,604 7,927 1,00 44,04 S
ATOM 3412 N LEU C 144 -34,954 9,430 12,629 1,00 34,45 N
ATOM 3413 CA LEU C 144 -34,971 8,825 13,957 1,00 33,07 C
ATOM 3414 C LEU C 144 -36,175 7,882 13,945 1,00 35,80 C
ATOM 3415 O LEU C 144 -37,301 8,337 13,732 1,00 34,17 O
ATOM 3416 CB LEU C 144 -35,105 9,907 15,056 1,00 33,74 C
ATOM 3417 CG LEU C 144 -35,398 9,423 16,496 1,00 36,68 C
ATOM 3418 CD1 LEU C 144 -34,327 8,469 16,995 1,00 36,40 C
ATOM 3419 CD2 LEU C 144 -35,520 10,608 17,456 1,00 37,03 C
ATOM 3420 N VAL C 145 -35,922 6,567 14,098 1,00 32,86 N
ATOM 3421 CA VAL C 145 -36,933 5,503 14,089 1,00 31,94 C
ATOM 3422 C VAL C 145 -37,173 5,126 15,550 1,00 36,81 C
ATOM 3423 O VAL C 145 -36,453 4,301 16,116 1,00 34,76 O
ATOM 3424 CB VAL C 145 -36,439 4,301 13,245 1,00 34,65 C
ATOM 3425 CG1 VAL C 145 -37,533 3,249 13,121 1,00 33,48 C
ATOM 3426 CG2 VAL C 145 -35,974 4,769 11,858 1,00 34,52 C
ATOM 3427 N LYS C 146 -38,204 5,715 16,147 1,00 35,25 N
ATOM 3428 CA LYS C 146 -38,459 5,611 17,573 1,00 35,58 C
ATOM 3429 C LYS C 146 -39,548 4,640 18,025 1,00 38,97 C
ATOM 3430 O LYS C 146 -40,602 4,553 17,402 1,00 40,05 O
ATOM 3431 CB LYS C 146 -38,803 7,023 18,114 1,00 39,35 C
ATOM 3432 CG LYS C 146 -37,801 7,567 19,131 1,00 48,41 C
ATOM 3433 CD LYS C 146 -38,452 8,299 20,251 1,00 54,56 C
ATOM 3434 CE LYS C 146 -37,530 8,445 21,435 1,00 54,44 C
ATOM 3435 NZ LYS C 146 -37,415 7,195 22,225 1,00 59,15 N
ATOM 3436 N ASP C 147 -39,309 3,991 19,187 1,00 32,81 N
ATOM 3437 CA ASP C 147 -40,278 3,178 19,926 1,00 32,65 C
ATOM 3438 C ASP C 147 -41,031 2,108 19,118 1,00 36,32 C
ATOM 3439 O ASP C 147 -42,230 2,223 18,885 1,00 38,15 O
ATOM 3440 CB ASP C 147 -41,283 4,133 20,601 1,00 34,77 C
ATOM 3441 CG ASP C 147 -40,648 5,156 21,525 1,00 43,50 C
ATOM 3442 OD1 ASP C 147 -39,502 4,933 21,963 1,00 43,44 O
ATOM 3443 OD2 ASP C 147 -41,301 6,177 21,812 1,00 47,34 O
ATOM 3444 N TYR C 148 -40,340 1,055 18,733 1,00 31,65 N
ATOM 3445 CA TYR C 148 -40,958 -0,058 18,004 1,00 30,87 C
ATOM 3446 C TYR C 148 -40,642 -1,348 18,724 1,00 32,58 C

ATOM 3447 O TYR C 148 -39,721 -1,401 19,531 1,00 31,62 O
ATOM 3448 CB TYR C 148 -40,492 -0,119 16,539 1,00 29,90 C
ATOM 3449 CG TYR C 148 -39,010 -0,366 16,368 1,00 30,49 C
ATOM 3450 CD1 TYR C 148 -38,510 -1,656 16,218 1,00 30,97 C
ATOM 3451 CD2 TYR C 148 -38,109 0,696 16,310 1,00 31,12 C
ATOM 3452 CE1 TYR C 148 -37,146 -1,888 16,060 1,00 30,32 C
ATOM 3453 CE2 TYR C 148 -36,747 0,478 16,120 1,00 30,49 C
ATOM 3454 CZ TYR C 148 -36,264 -0,818 16,031 1,00 36,71 C
ATOM 3455 OH TYR C 148 -34,926 -1,044 15,829 1,00 34,36 O
ATOM 3456 N PHE C 149 -41,430 -2,374 18,451 1,00 29,78 N
ATOM 3457 CA PHE C 149 -41,247 -3,685 19,045 1,00 28,55 C
ATOM 3458 C PHE C 149 -41,977 -4,700 18,158 1,00 34,99 C
ATOM 3459 O PHE C 149 -43,120 -4,441 17,777 1,00 35,21 O
ATOM 3460 CB PHE C 149 -41,803 -3,733 20,500 1,00 30,35 C
ATOM 3461 CG PHE C 149 -41,651 -5,089 21,147 1,00 31,30 C
ATOM 3462 CD1 PHE C 149 -40,484 -5,429 21,822 1,00 32,84 C
ATOM 3463 CD2 PHE C 149 -42,626 -6,068 20,987 1,00 33,45 C
ATOM 3464 CE1 PHE C 149 -40,297 -6,720 22,321 1,00 33,55 C
ATOM 3465 CE2 PHE C 149 -42,440 -7,357 21,492 1,00 35,85 C
ATOM 3466 CZ PHE C 149 -41,283 -7,672 22,165 1,00 33,11 C
ATOM 3467 N PRO C 150 -41,363 -5,862 17,868 1,00 32,34 N
ATOM 3468 CA PRO C 150 -40,010 -6,326 18,211 1,00 31,46 C
ATOM 3469 C PRO C 150 -39,048 -5,869 17,117 1,00 35,48 C
ATOM 3470 O PRO C 150 -39,430 -5,138 16,194 1,00 33,77 O
ATOM 3471 CB PRO C 150 -40,172 -7,858 18,192 1,00 33,13 C
ATOM 3472 CG PRO C 150 -41,212 -8,076 17,132 1,00 37,85 C
ATOM 3473 CD PRO C 150 -42,195 -6,972 17,374 1,00 34,21 C
ATOM 3474 N GLU C 151 -37,819 -6,366 17,172 1,00 31,95 N
ATOM 3475 CA GLU C 151 -36,885 -6,169 16,081 1,00 30,85 C
ATOM 3476 C GLU C 151 -37,346 -7,111 14,938 1,00 33,62 C
ATOM 3477 O GLU C 151 -38,072 -8,065 15,207 1,00 32,36 O
ATOM 3478 CB GLU C 151 -35,468 -6,521 16,529 1,00 31,57 C
ATOM 3479 CG GLU C 151 -34,927 -5,542 17,553 1,00 36,89 C
ATOM 3480 CD GLU C 151 -33,419 -5,433 17,528 1,00 55,05 C
ATOM 3481 OE1 GLU C 151 -32,899 -4,717 16,642 1,00 43,17 O
ATOM 3482 OE2 GLU C 151 -32,757 -6,131 18,330 1,00 50,96 O

ATOM 3483 N PRO C 152 -36,952 -6,860 13,681 1,00 30,67 N
ATOM 3484 CA PRO C 152 -36,103 -5,778 13,207 1,00 29,57 C
ATOM 3485 C PRO C 152 -36,886 -4,715 12,473 1,00 34,73 C
ATOM 3486 O PRO C 152 -38,026 -4,931 12,058 1,00 34,13 O
ATOM 3487 CB PRO C 152 -35,162 -6,500 12,240 1,00 31,06 C
ATOM 3488 CG PRO C 152 -36,071 -7,528 11,577 1,00 35,02 C
ATOM 3489 CD PRO C 152 -37,055 -7,943 12,667 1,00 31,45 C
ATOM 3490 N VAL C 153 -36,230 -3,581 12,284 1,00 33,27 N
ATOM 3491 CA VAL C 153 -36,676 -2,464 11,466 1,00 34,10 C
ATOM 3492 C VAL C 153 -35,628 -2,419 10,355 1,00 36,23 C
ATOM 3493 O VAL C 153 -34,461 -2,727 10,615 1,00 36,00 O
ATOM 3494 CB VAL C 153 -36,749 -1,137 12,293 1,00 39,53 C
ATOM 3495 CG1 VAL C 153 -35,885 -0,021 11,708 1,00 40,72 C
ATOM 3496 CG2 VAL C 153 -38,186 -0,652 12,433 1,00 39,76 C
ATOM 3497 N THR C 154 -36,017 -2,040 9,142 1,00 32,69 N
ATOM 3498 CA THR C 154 -35,055 -1,852 8,055 1,00 32,45 C
ATOM 3499 C THR C 154 -35,212 -0,447 7,522 1,00 34,76 C
ATOM 3500 O THR C 154 -36,319 0,091 7,526 1,00 34,11 O
ATOM 3501 CB THR C 154 -35,229 -2,890 6,938 1,00 37,98 C
ATOM 3502 OG1 THR C 154 -36,540 -2,768 6,405 1,00 35,51 O
ATOM 3503 CG2 THR C 154 -34,983 -4,304 7,412 1,00 36,93 C
ATOM 3504 N VAL C 155 -34,112 0,147 7,055 1,00 31,22 N
ATOM 3505 CA VAL C 155 -34,135 1,494 6,488 1,00 31,26 C
ATOM 3506 C VAL C 155 -33,399 1,498 5,170 1,00 35,98 C
ATOM 3507 O VAL C 155 -32,309 0,939 5,073 1,00 38,41 O
ATOM 3508 CB VAL C 155 -33,529 2,578 7,419 1,00 34,20 C
ATOM 3509 CG1 VAL C 155 -33,774 3,986 6,850 1,00 34,32 C
ATOM 3510 CG2 VAL C 155 -34,081 2,462 8,831 1,00 33,57 C
ATOM 3511 N SER C 156 -33,981 2,136 4,168 1,00 31,85 N
ATOM 3512 CA SER C 156 -33,329 2,390 2,889 1,00 31,67 C
ATOM 3513 C SER C 156 -33,532 3,890 2,648 1,00 35,07 C
ATOM 3514 O SER C 156 -34,326 4,511 3,358 1,00 32,90 O
ATOM 3515 CB SER C 156 -33,909 1,527 1,763 1,00 33,56 C
ATOM 3516 OG SER C 156 -35,139 1,994 1,233 1,00 38,04 O
ATOM 3517 N TRP C 157 -32,798 4,469 1,696 1,00 33,68 N
ATOM 3518 CA TRP C 157 -32,892 5,887 1,354 1,00 34,59 C

ATOM 3519 C TRP C 157 -33,226 6,021 -0,124 1,00 40,18 C
ATOM 3520 O TRP C 157 -32,605 5,344 -0,956 1,00 40,14 O
ATOM 3521 CB TRP C 157 -31,588 6,599 1,694 1,00 33,76 C
ATOM 3522 CG TRP C 157 -31,442 6,848 3,163 1,00 34,18 C
ATOM 3523 CD1 TRP C 157 -30,921 6,004 4,099 1,00 36,15 C
ATOM 3524 CD2 TRP C 157 -31,921 7,992 3,872 1,00 33,96 C
ATOM 3525 NE1 TRP C 157 -31,019 6,568 5,350 1,00 35,46 N
ATOM 3526 CE2 TRP C 157 -31,641 7,786 5,239 1,00 37,15 C
ATOM 3527 CE3 TRP C 157 -32,553 9,186 3,478 1,00 35,25 C
ATOM 3528 CZ2 TRP C 157 -31,972 8,725 6,215 1,00 35,97 C
ATOM 3529 CZ3 TRP C 157 -32,889 10,111 4,452 1,00 36,69 C
ATOM 3530 CH2 TRP C 157 -32,567 9,891 5,796 1,00 36,63 C
ATOM 3531 N ASN C 158 -34,244 6,845 -0,448 1,00 37,21 N
ATOM 3532 CA ASN C 158 -34,702 7,060 -1,831 1,00 38,69 C
ATOM 3533 C ASN C 158 -35,024 5,740 -2,555 1,00 42,14 C
ATOM 3534 O ASN C 158 -34,682 5,562 -3,729 1,00 42,39 O
ATOM 3535 CB ASN C 158 -33,682 7,917 -2,604 1,00 40,22 C
ATOM 3536 CG ASN C 158 -33,522 9,295 -2,008 1,00 46,21 C
ATOM 3537 OD1 ASN C 158 -34,342 9,733 -1,212 1,00 40,14 O
ATOM 3538 ND2 ASN C 158 -32,487 10,024 -2,400 1,00 38,65 N
ATOM 3539 N SER C 159 -35,668 4,807 -1,818 1,00 37,79 N
ATOM 3540 CA SER C 159 -36,079 3,491 -2,301 1,00 38,40 C
ATOM 3541 C SER C 159 -34,904 2,654 -2,844 1,00 41,77 C
ATOM 3542 O SER C 159 -35,106 1,830 -3,724 1,00 41,19 O
ATOM 3543 CB SER C 159 -37,190 3,635 -3,343 1,00 41,54 C
ATOM 3544 OG SER C 159 -38,272 4,392 -2,822 1,00 47,75 O
ATOM 3545 N GLY C 160 -33,693 2,846 -2,281 1,00 38,65 N
ATOM 3546 CA GLY C 160 -32,482 2,137 -2,689 1,00 39,01 C
ATOM 3547 C GLY C 160 -31,542 2,951 -3,596 1,00 43,01 C
ATOM 3548 O GLY C 160 -30,411 2,527 -3,788 1,00 43,49 O
ATOM 3549 N ALA C 161 -31,981 4,093 -4,154 1,00 41,35 N
ATOM 3550 CA ALA C 161 -31,123 4,921 -5,027 1,00 42,93 C
ATOM 3551 C ALA C 161 -29,924 5,544 -4,287 1,00 46,99 C
ATOM 3552 O ALA C 161 -28,918 5,833 -4,928 1,00 48,13 O
ATOM 3553 CB ALA C 161 -31,942 6,031 -5,687 1,00 44,18 C
ATOM 3554 N LEU C 162 -30,031 5,766 -2,957 1,00 41,98 N

ATOM 3555 CA LEU C 162 -28,964 6,368 -2,158 1,00 40,66 C
ATOM 3556 C LEU C 162 -28,381 5,330 -1,195 1,00 43,86 C
ATOM 3557 O LEU C 162 -29,060 4,889 -0,271 1,00 41,50 O
ATOM 3558 CB LEU C 162 -29,533 7,567 -1,389 1,00 39,63 C
ATOM 3559 CG LEU C 162 -28,580 8,332 -0,469 1,00 42,63 C
ATOM 3560 CD1 LEU C 162 -27,376 8,842 -1,225 1,00 43,36 C
ATOM 3561 CD2 LEU C 162 -29,306 9,486 0,193 1,00 43,56 C
ATOM 3562 N THR C 163 -27,135 4,922 -1,438 1,00 42,81 N
ATOM 3563 CA THR C 163 -26,435 3,914 -0,627 1,00 42,79 C
ATOM 3564 C THR C 163 -25,122 4,420 -0,023 1,00 48,11 C
ATOM 3565 O THR C 163 -24,741 3,965 1,055 1,00 49,40 O
ATOM 3566 CB THR C 163 -26,143 2,677 -1,500 1,00 51,93 C
ATOM 3567 OG1 THR C 163 -25,384 3,079 -2,650 1,00 54,16 O
ATOM 3568 CG2 THR C 163 -27,414 1,975 -1,952 1,00 49,57 C
ATOM 3569 N SER C 164 -24,402 5,295 -0,741 1,00 45,94 N
ATOM 3570 CA SER C 164 -23,113 5,830 -0,316 1,00 47,16 C
ATOM 3571 C SER C 164 -23,266 6,742 0,914 1,00 51,49 C
ATOM 3572 O SER C 164 -24,199 7,546 0,974 1,00 50,70 O
ATOM 3573 CB SER C 164 -22,465 6,596 -1,470 1,00 52,38 C
ATOM 3574 OG SER C 164 -21,112 6,917 -1,197 1,00 64,54 O
ATOM 3575 N GLY C 165 -22,380 6,570 1,910 1,00 48,80 N
ATOM 3576 CA GLY C 165 -22,378 7,373 3,132 1,00 48,55 C
ATOM 3577 C GLY C 165 -23,538 7,086 4,100 1,00 49,65 C
ATOM 3578 O GLY C 165 -23,696 7,844 5,054 1,00 50,49 O
ATOM 3579 N VAL C 166 -24,329 6,016 3,883 1,00 42,72 N
ATOM 3580 CA VAL C 166 -25,470 5,686 4,745 1,00 40,16 C
ATOM 3581 C VAL C 166 -25,000 4,874 5,958 1,00 43,26 C
ATOM 3582 O VAL C 166 -24,337 3,861 5,769 1,00 43,80 O
ATOM 3583 CB VAL C 166 -26,566 4,900 3,966 1,00 42,30 C
ATOM 3584 CG1 VAL C 166 -27,690 4,421 4,901 1,00 40,35 C
ATOM 3585 CG2 VAL C 166 -27,133 5,731 2,819 1,00 41,87 C
ATOM 3586 N HIS C 167 -25,385 5,284 7,184 1,00 38,32 N
ATOM 3587 CA HIS C 167 -25,079 4,544 8,404 1,00 37,74 C
ATOM 3588 C HIS C 167 -26,377 4,320 9,154 1,00 40,29 C
ATOM 3589 O HIS C 167 -26,933 5,278 9,681 1,00 40,72 O
ATOM 3590 CB HIS C 167 -24,093 5,295 9,316 1,00 40,12 C

ATOM 3591 CG HIS C 167 -22,748 5,542 8,714 1,00 45,66 C
ATOM 3592 ND1 HIS C 167 -21,895 4,506 8,392 1,00 47,59 N
ATOM 3593 CD2 HIS C 167 -22,144 6,712 8,410 1,00 49,56 C
ATOM 3594 CE1 HIS C 167 -20,807 5,065 7,902 1,00 48,72 C
ATOM 3595 NE2 HIS C 167 -20,907 6,398 7,901 1,00 50,53 N
ATOM 3596 N THR C 168 -26,874 3,077 9,191 1,00 35,88 N
ATOM 3597 CA THR C 168 -28,071 2,714 9,963 1,00 35,19 C
ATOM 3598 C THR C 168 -27,558 2,063 11,235 1,00 39,47 C
ATOM 3599 O THR C 168 -26,951 0,993 11,177 1,00 39,80 O
ATOM 3600 CB THR C 168 -29,014 1,829 9,147 1,00 36,19 C
ATOM 3601 OG1 THR C 168 -29,437 2,596 8,022 1,00 34,80 O
ATOM 3602 CG2 THR C 168 -30,242 1,387 9,939 1,00 31,62 C
ATOM 3603 N PHE C 169 -27,768 2,727 12,376 1,00 33,66 N
ATOM 3604 CA PHE C 169 -27,248 2,281 13,652 1,00 33,21 C
ATOM 3605 C PHE C 169 -27,932 1,027 14,179 1,00 38,49 C
ATOM 3606 O PHE C 169 -29,115 0,826 13,902 1,00 36,76 O
ATOM 3607 CB PHE C 169 -27,371 3,405 14,708 1,00 34,82 C
ATOM 3608 CG PHE C 169 -26,378 4,504 14,457 1,00 37,02 C
ATOM 3609 CD1 PHE C 169 -26,692 5,572 13,621 1,00 39,48 C
ATOM 3610 CD2 PHE C 169 -25,085 4,406 14,934 1,00 38,66 C
ATOM 3611 CE1 PHE C 169 -25,753 6,563 13,347 1,00 41,07 C
ATOM 3612 CE2 PHE C 169 -24,145 5,376 14,635 1,00 42,25 C
ATOM 3613 CZ PHE C 169 -24,477 6,447 13,835 1,00 40,95 C
ATOM 3614 N PRO C 170 -27,220 0,226 15,014 1,00 37,64 N
ATOM 3615 CA PRO C 170 -27,876 -0,919 15,637 1,00 36,91 C
ATOM 3616 C PRO C 170 -28,952 -0,416 16,590 1,00 39,98 C
ATOM 3617 O PRO C 170 -28,785 0,647 17,194 1,00 38,00 O
ATOM 3618 CB PRO C 170 -26,741 -1,620 16,398 1,00 39,13 C
ATOM 3619 CG PRO C 170 -25,528 -1,261 15,681 1,00 44,32 C
ATOM 3620 CD PRO C 170 -25,748 0,119 15,129 1,00 40,17 C
ATOM 3621 N ALA C 171 -30,048 -1,172 16,732 1,00 37,84 N
ATOM 3622 CA ALA C 171 -31,127 -0,797 17,652 1,00 37,38 C
ATOM 3623 C ALA C 171 -30,666 -0,839 19,100 1,00 40,61 C
ATOM 3624 O ALA C 171 -29,804 -1,637 19,458 1,00 40,78 O
ATOM 3625 CB ALA C 171 -32,308 -1,735 17,483 1,00 37,47 C
ATOM 3626 N VAL C 172 -31,237 0,026 19,933 1,00 37,47 N

ATOM 3627 CA VAL C 172 -30,945 0,044 21,358 1,00 37,51 C
ATOM 3628 C VAL C 172 -32,266 -0,167 22,054 1,00 40,36 C
ATOM 3629 O VAL C 172 -33,243 0,510 21,730 1,00 40,15 O
ATOM 3630 CB VAL C 172 -30,243 1,343 21,822 1,00 42,01 C
ATOM 3631 CG1 VAL C 172 -30,056 1,348 23,337 1,00 43,19 C
ATOM 3632 CG2 VAL C 172 -28,893 1,497 21,135 1,00 41,67 C
ATOM 3633 N LEU C 173 -32,294 -1,100 23,010 1,00 36,43 N
ATOM 3634 CA LEU C 173 -33,475 -1,382 23,802 1,00 36,35 C
ATOM 3635 C LEU C 173 -33,518 -0,339 24,929 1,00 44,13 C
ATOM 3636 O LEU C 173 -32,555 -0,209 25,697 1,00 44,92 O
ATOM 3637 CB LEU C 173 -33,394 -2,817 24,373 1,00 35,69 C
ATOM 3638 CG LEU C 173 -34,542 -3,260 25,278 1,00 40,30 C
ATOM 3639 CD1 LEU C 173 -35,871 -3,230 24,534 1,00 38,92 C
ATOM 3640 CD2 LEU C 173 -34,275 -4,664 25,852 1,00 43,69 C
ATOM 3641 N GLN C 174 -34,630 0,404 25,020 1,00 41,93 N
ATOM 3642 CA GLN C 174 -34,832 1,442 26,034 1,00 42,66 C
ATOM 3643 C GLN C 174 -35,531 0,826 27,250 1,00 46,20 C
ATOM 3644 O GLN C 174 -36,099 -0,265 27,133 1,00 42,26 O
ATOM 3645 CB GLN C 174 -35,660 2,594 25,433 1,00 44,53 C
ATOM 3646 CG GLN C 174 -34,969 3,287 24,229 1,00 51,59 C
ATOM 3647 CD GLN C 174 -35,915 3,885 23,210 1,00 62,45 C
ATOM 3648 OE1 GLN C 174 -35,838 5,076 22,881 1,00 58,44 O
ATOM 3649 NE2 GLN C 174 -36,730 3,052 22,581 1,00 43,24 N
ATOM 3650 N SER C 175 -35,503 1,524 28,416 1,00 46,90 N
ATOM 3651 CA SER C 175 -36,145 1,046 29,654 1,00 49,01 C
ATOM 3652 C SER C 175 -37,661 0,848 29,493 1,00 53,54 C
ATOM 3653 O SER C 175 -38,252 0,084 30,256 1,00 54,70 O
ATOM 3654 CB SER C 175 -35,850 1,977 30,833 1,00 56,29 C
ATOM 3655 OG SER C 175 -35,934 3,339 30,447 1,00 68,49 O
ATOM 3656 N SER C 176 -38,276 1,506 28,488 1,00 48,91 N
ATOM 3657 CA SER C 176 -39,689 1,336 28,135 1,00 48,23 C
ATOM 3658 C SER C 176 -40,004 -0,069 27,584 1,00 49,92 C
ATOM 3659 O SER C 176 -41,181 -0,423 27,482 1,00 49,96 O
ATOM 3660 CB SER C 176 -40,079 2,345 27,057 1,00 49,39 C
ATOM 3661 OG SER C 176 -39,322 2,146 25,871 1,00 50,49 O
ATOM 3662 N GLY C 177 -38,975 -0,823 27,143 1,00 44,04 N

ATOM 3663 CA GLY C 177 -39,147 -2,140 26,541 1,00 41,89 C
ATOM 3664 C GLY C 177 -39,260 -2,024 25,012 1,00 42,93 C
ATOM 3665 O GLY C 177 -39,486 -3,036 24,357 1,00 42,28 O
ATOM 3666 N LEU C 178 -39,110 -0,809 24,439 1,00 38,86 N
ATOM 3667 CA LEU C 178 -39,198 -0,606 22,994 1,00 38,16 C
ATOM 3668 C LEU C 178 -37,835 -0,262 22,465 1,00 39,69 C
ATOM 3669 O LEU C 178 -37,031 0,363 23,169 1,00 39,65 O
ATOM 3670 CB LEU C 178 -40,165 0,529 22,629 1,00 39,12 C
ATOM 3671 CG LEU C 178 -41,553 0,412 23,243 1,00 47,25 C
ATOM 3672 CD1 LEU C 178 -42,316 1,689 23,084 1,00 49,72 C
ATOM 3673 CD2 LEU C 178 -42,333 -0,750 22,645 1,00 48,05 C
ATOM 3674 N TYR C 179 -37,606 -0,595 21,197 1,00 32,89 N
ATOM 3675 CA TYR C 179 -36,354 -0,311 20,517 1,00 31,68 C
ATOM 3676 C TYR C 179 -36,410 1,029 19,789 1,00 34,45 C
ATOM 3677 O TYR C 179 -37,491 1,508 19,423 1,00 32,55 O
ATOM 3678 CB TYR C 179 -36,048 -1,407 19,493 1,00 31,24 C
ATOM 3679 CG TYR C 179 -35,866 -2,771 20,114 1,00 33,01 C
ATOM 3680 CD1 TYR C 179 -34,622 -3,194 20,562 1,00 34,09 C
ATOM 3681 CD2 TYR C 179 -36,938 -3,651 20,237 1,00 33,66 C
ATOM 3682 CE1 TYR C 179 -34,446 -4,459 21,119 1,00 34,49 C
ATOM 3683 CE2 TYR C 179 -36,780 -4,908 20,816 1,00 34,17 C
ATOM 3684 CZ TYR C 179 -35,532 -5,309 21,256 1,00 39,19 C
ATOM 3685 OH TYR C 179 -35,390 -6,551 21,817 1,00 39,50 O
ATOM 3686 N SER C 180 -35,224 1,597 19,531 1,00 31,13 N
ATOM 3687 CA SER C 180 -35,072 2,814 18,741 1,00 31,06 C
ATOM 3688 C SER C 180 -33,736 2,809 18,041 1,00 35,97 C
ATOM 3689 O SER C 180 -32,766 2,228 18,541 1,00 35,27 O
ATOM 3690 CB SER C 180 -35,166 4,068 19,607 1,00 35,60 C
ATOM 3691 OG SER C 180 -36,493 4,283 20,050 1,00 46,10 O
ATOM 3692 N LEU C 181 -33,683 3,480 16,897 1,00 33,23 N
ATOM 3693 CA LEU C 181 -32,450 3,666 16,146 1,00 33,56 C
ATOM 3694 C LEU C 181 -32,552 4,860 15,246 1,00 37,99 C
ATOM 3695 O LEU C 181 -33,648 5,366 15,003 1,00 38,13 O
ATOM 3696 CB LEU C 181 -32,047 2,415 15,341 1,00 32,57 C
ATOM 3697 CG LEU C 181 -32,981 1,912 14,235 1,00 36,26 C
ATOM 3698 CD1 LEU C 181 -32,790 2,686 12,914 1,00 37,15 C

ATOM 3699 CD2 LEU C 181 -32,694 0,435 13,923 1,00 39,02 C
ATOM 3700 N SER C 182 -31,407 5,290 14,719 1,00 35,19 N
ATOM 3701 CA SER C 182 -31,337 6,361 13,736 1,00 34,28 C
ATOM 3702 C SER C 182 -30,638 5,814 12,503 1,00 35,76 C
ATOM 3703 O SER C 182 -29,878 4,852 12,590 1,00 33,49 O
ATOM 3704 CB SER C 182 -30,569 7,561 14,283 1,00 36,84 C
ATOM 3705 OG SER C 182 -31,440 8,441 14,970 1,00 44,76 O
ATOM 3706 N SER C 183 -30,940 6,407 11,354 1,00 33,35 N
ATOM 3707 CA SER C 183 -30,297 6,110 10,075 1,00 31,96 C
ATOM 3708 C SER C 183 -29,869 7,446 9,541 1,00 35,95 C
ATOM 3709 O SER C 183 -30,696 8,351 9,455 1,00 35,40 O
ATOM 3710 CB SER C 183 -31,249 5,422 9,107 1,00 32,59 C
ATOM 3711 OG SER C 183 -30,574 5,155 7,889 1,00 36,23 O
ATOM 3712 N VAL C 184 -28,577 7,612 9,276 1,00 33,92 N
ATOM 3713 CA VAL C 184 -28,038 8,886 8,819 1,00 35,09 C
ATOM 3714 C VAL C 184 -27,325 8,724 7,483 1,00 40,08 C
ATOM 3715 O VAL C 184 -26,886 7,628 7,144 1,00 39,18 O
ATOM 3716 CB VAL C 184 -27,109 9,531 9,880 1,00 39,70 C
ATOM 3717 CG1 VAL C 184 -27,849 9,751 11,197 1,00 38,39 C
ATOM 3718 CG2 VAL C 184 -25,839 8,705 10,098 1,00 40,03 C
ATOM 3719 N VAL C 185 -27,187 9,833 6,758 1,00 37,40 N
ATOM 3720 CA VAL C 185 -26,466 9,896 5,494 1,00 38,30 C
ATOM 3721 C VAL C 185 -25,799 11,270 5,358 1,00 43,11 C
ATOM 3722 O VAL C 185 -26,386 12,281 5,759 1,00 41,97 O
ATOM 3723 CB VAL C 185 -27,370 9,548 4,274 1,00 41,49 C
ATOM 3724 CG1 VAL C 185 -28,521 10,541 4,113 1,00 41,26 C
ATOM 3725 CG2 VAL C 185 -26,551 9,450 2,986 1,00 41,92 C
ATOM 3726 N THR C 186 -24,559 11,297 4,829 1,00 41,34 N
ATOM 3727 CA THR C 186 -23,822 12,538 4,579 1,00 42,71 C
ATOM 3728 C THR C 186 -23,867 12,806 3,084 1,00 47,23 C
ATOM 3729 O THR C 186 -23,590 11,909 2,287 1,00 46,50 O
ATOM 3730 CB THR C 186 -22,407 12,478 5,138 1,00 48,72 C
ATOM 3731 OG1 THR C 186 -21,753 11,301 4,669 1,00 48,98 O
ATOM 3732 CG2 THR C 186 -22,399 12,500 6,651 1,00 46,29 C
ATOM 3733 N VAL C 187 -24,253 14,017 2,703 1,00 45,84 N
ATOM 3734 CA VAL C 187 -24,396 14,406 1,298 1,00 46,95 C

ATOM 3735 C VAL C 187 -23,729 15,761 1,077 1,00 53,16 C
ATOM 3736 O VAL C 187 -23,512 16,485 2,057 1,00 52,77 O
ATOM 3737 CB VAL C 187 -25,905 14,433 0,906 1,00 49,45 C
ATOM 3738 CG1 VAL C 187 -26,569 13,094 1,232 1,00 47,20 C
ATOM 3739 CG2 VAL C 187 -26,659 15,583 1,597 1,00 49,08 C
ATOM 3740 N PRO C 188 -23,439 16,140 -0,191 1,00 50,85 N
ATOM 3741 CA PRO C 188 -22,881 17,477 -0,416 1,00 52,31 C
ATOM 3742 C PRO C 188 -23,950 18,504 -0,032 1,00 55,32 C
ATOM 3743 O PRO C 188 -25,117 18,319 -0,372 1,00 53,37 O
ATOM 3744 CB PRO C 188 -22,565 17,501 -1,922 1,00 55,35 C
ATOM 3745 CG PRO C 188 -22,518 16,080 -2,331 1,00 58,18 C
ATOM 3746 CD PRO C 188 -23,491 15,369 -1,450 1,00 51,79 C
ATOM 3747 N SER C 189 -23,578 19,540 0,712 1,00 53,46 N
ATOM 3748 CA SER C 189 -24,528 20,567 1,139 1,00 53,84 C
ATOM 3749 C SER C 189 -25,212 21,269 -0,064 1,00 58,42 C
ATOM 3750 O SER C 189 -26,388 21,622 0,036 1,00 56,23 O
ATOM 3751 CB SER C 189 -23,849 21,570 2,071 1,00 58,51 C
ATOM 3752 OG SER C 189 -22,635 22,048 1,520 1,00 73,56 O
ATOM 3753 N SER C 190 -24,515 21,383 -1,217 1,00 57,74 N
ATOM 3754 CA SER C 190 -25,083 21,977 -2,441 1,00 59,38 C
ATOM 3755 C SER C 190 -26,289 21,165 -2,994 1,00 61,93 C
ATOM 3756 O SER C 190 -27,193 21,747 -3,589 1,00 61,60 O
ATOM 3757 CB SER C 190 -24,008 22,111 -3,518 1,00 64,69 C
ATOM 3758 OG SER C 190 -23,314 20,885 -3,690 1,00 73,17 O
ATOM 3759 N SER C 191 -26,326 19,843 -2,750 1,00 57,00 N
ATOM 3760 CA SER C 191 -27,443 18,992 -3,188 1,00 54,73 C
ATOM 3761 C SER C 191 -28,734 19,180 -2,345 1,00 56,38 C
ATOM 3762 O SER C 191 -29,772 18,649 -2,732 1,00 54,22 O
ATOM 3763 CB SER C 191 -27,034 17,519 -3,181 1,00 56,06 C
ATOM 3764 OG SER C 191 -27,060 16,965 -1,874 1,00 59,55 O
ATOM 3765 N LEU C 192 -28,691 19,927 -1,220 1,00 53,23 N
ATOM 3766 CA LEU C 192 -29,883 20,138 -0,392 1,00 51,91 C
ATOM 3767 C LEU C 192 -30,963 20,981 -1,091 1,00 55,14 C
ATOM 3768 O LEU C 192 -32,144 20,791 -0,813 1,00 52,70 O
ATOM 3769 CB LEU C 192 -29,505 20,763 0,961 1,00 52,37 C
ATOM 3770 CG LEU C 192 -28,583 19,926 1,865 1,00 55,88 C

ATOM 3771 CD1 LEU C 192 -28,270 20,674 3,142 1,00 56,85 C
ATOM 3772 CD2 LEU C 192 -29,177 18,563 2,166 1,00 54,65 C
ATOM 3773 N GLY C 193 -30,574 21,877 -2,011 1,00 54,57 N
ATOM 3774 CA GLY C 193 -31,528 22,694 -2,755 1,00 55,72 C
ATOM 3775 C GLY C 193 -32,011 22,031 -4,060 1,00 61,36 C
ATOM 3776 O GLY C 193 -32,898 22,589 -4,709 1,00 62,19 O
ATOM 3777 N THR C 194 -31,407 20,891 -4,473 1,00 58,05 N
ATOM 3778 CA THR C 194 -31,758 20,205 -5,733 1,00 57,84 C
ATOM 3779 C THR C 194 -32,144 18,715 -5,611 1,00 60,18 C
ATOM 3780 O THR C 194 -32,796 18,203 -6,521 1,00 60,53 O
ATOM 3781 CB THR C 194 -30,600 20,337 -6,733 1,00 59,06 C
ATOM 3782 OG1 THR C 194 -29,519 19,488 -6,339 1,00 57,56 O
ATOM 3783 CG2 THR C 194 -30,124 21,771 -6,902 1,00 54,99 C
ATOM 3784 N GLN C 195 -31,705 18,009 -4,554 1,00 54,49 N
ATOM 3785 CA GLN C 195 -31,974 16,581 -4,374 1,00 52,91 C
ATOM 3786 C GLN C 195 -32,915 16,368 -3,192 1,00 54,66 C
ATOM 3787 O GLN C 195 -32,746 17,002 -2,155 1,00 53,86 O
ATOM 3788 CB GLN C 195 -30,643 15,829 -4,136 1,00 54,19 C
ATOM 3789 CG GLN C 195 -30,754 14,304 -4,008 1,00 72,46 C
ATOM 3790 CD GLN C 195 -31,323 13,648 -5,239 1,00 86,87 C
ATOM 3791 OE1 GLN C 195 -30,937 13,967 -6,364 1,00 91,30 O
ATOM 3792 NE2 GLN C 195 -32,240 12,709 -5,068 1,00 71,05 N
ATOM 3793 N THR C 196 -33,898 15,476 -3,352 1,00 50,65 N
ATOM 3794 CA THR C 196 -34,850 15,126 -2,297 1,00 49,27 C
ATOM 3795 C THR C 196 -34,312 13,884 -1,558 1,00 49,76 C
ATOM 3796 O THR C 196 -33,700 13,017 -2,190 1,00 47,34 O
ATOM 3797 CB THR C 196 -36,247 14,899 -2,901 1,00 61,55 C
ATOM 3798 OG1 THR C 196 -36,673 16,111 -3,521 1,00 62,45 O
ATOM 3799 CG2 THR C 196 -37,274 14,494 -1,863 1,00 61,37 C
ATOM 3800 N TYR C 197 -34,528 13,825 -0,217 1,00 44,93 N
ATOM 3801 CA TYR C 197 -34,078 12,725 0,651 1,00 42,40 C
ATOM 3802 C TYR C 197 -35,245 12,150 1,432 1,00 45,32 C
ATOM 3803 O TYR C 197 -35,835 12,854 2,249 1,00 44,98 O
ATOM 3804 CB TYR C 197 -32,975 13,207 1,605 1,00 42,62 C
ATOM 3805 CG TYR C 197 -31,729 13,597 0,847 1,00 43,63 C
ATOM 3806 CD1 TYR C 197 -30,946 12,634 0,221 1,00 45,06 C

ATOM 3807 CD2 TYR C 197 -31,410 14,936 0,632 1,00 44,12 C
ATOM 3808 CE1 TYR C 197 -29,886 12,989 -0,609 1,00 47,00 C
ATOM 3809 CE2 TYR C 197 -30,313 15,303 -0,147 1,00 45,53 C
ATOM 3810 CZ TYR C 197 -29,556 14,324 -0,774 1,00 50,78 C
ATOM 3811 OH TYR C 197 -28,449 14,638 -1,528 1,00 47,61 O
ATOM 3812 N ILE C 198 -35,606 10,885 1,147 1,00 41,27 N
ATOM 3813 CA ILE C 198 -36,717 10,190 1,796 1,00 40,27 C
ATOM 3814 C ILE C 198 -36,176 8,897 2,394 1,00 42,85 C
ATOM 3815 O ILE C 198 -35,609 8,100 1,658 1,00 43,61 O
ATOM 3816 CB ILE C 198 -37,849 9,880 0,759 1,00 43,87 C
ATOM 3817 CG1 ILE C 198 -38,453 11,182 0,162 1,00 45,20 C
ATOM 3818 CG2 ILE C 198 -38,966 9,018 1,390 1,00 42,53 C
ATOM 3819 CD1 ILE C 198 -39,164 10,993 -1,177 1,00 47,15 C
ATOM 3820 N CYS C 199 -36,385 8,655 3,694 1,00 38,95 N
ATOM 3821 CA CYS C 199 -35,992 7,381 4,304 1,00 37,58 C
ATOM 3822 C CYS C 199 -37,198 6,464 4,219 1,00 37,49 C
ATOM 3823 O CYS C 199 -38,322 6,921 4,408 1,00 36,74 O
ATOM 3824 CB CYS C 199 -35,504 7,552 5,744 1,00 38,53 C
ATOM 3825 SG CYS C 199 -36,774 8,077 6,929 1,00 43,26 S
ATOM 3826 N ASN C 200 -36,978 5,195 3,891 1,00 33,95 N
ATOM 3827 CA ASN C 200 -38,060 4,216 3,760 1,00 34,51 C
ATOM 3828 C ASN C 200 -37,888 3,245 4,910 1,00 36,82 C
ATOM 3829 O ASN C 200 -36,941 2,470 4,916 1,00 36,20 O
ATOM 3830 CB ASN C 200 -38,011 3,500 2,405 1,00 37,20 C
ATOM 3831 CG ASN C 200 -37,611 4,407 1,280 1,00 44,47 C
ATOM 3832 OD1 ASN C 200 -36,480 4,369 0,806 1,00 38,46 O
ATOM 3833 ND2 ASN C 200 -38,482 5,318 0,910 1,00 34,99 N
ATOM 3834 N VAL C 201 -38,753 3,340 5,912 1,00 33,44 N
ATOM 3835 CA VAL C 201 -38,680 2,509 7,115 1,00 32,43 C
ATOM 3836 C VAL C 201 -39,695 1,366 7,027 1,00 36,27 C
ATOM 3837 O VAL C 201 -40,873 1,619 6,803 1,00 36,91 O
ATOM 3838 CB VAL C 201 -38,907 3,383 8,367 1,00 34,96 C
ATOM 3839 CG1 VAL C 201 -38,753 2,562 9,656 1,00 34,55 C
ATOM 3840 CG2 VAL C 201 -37,945 4,568 8,366 1,00 34,28 C
ATOM 3841 N ASN C 202 -39,250 0,122 7,210 1,00 32,13 N
ATOM 3842 CA ASN C 202 -40,152 -1,027 7,170 1,00 32,50 C

ATOM 3843 C ASN C 202 -40,048 -1,791 8,481 1,00 35,35 C
ATOM 3844 O ASN C 202 -38,947 -2,073 8,959 1,00 34,29 O
ATOM 3845 CB ASN C 202 -39,827 -1,952 5,985 1,00 35,75 C
ATOM 3846 CG ASN C 202 -40,905 -2,964 5,659 1,00 69,46 C
ATOM 3847 OD1 ASN C 202 -42,031 -2,909 6,159 1,00 68,86 O
ATOM 3848 ND2 ASN C 202 -40,578 -3,943 4,838 1,00 63,99 N
ATOM 3849 N HIS C 203 -41,192 -2,111 9,068 1,00 32,54 N
ATOM 3850 CA HIS C 203 -41,253 -2,904 10,295 1,00 31,61 C
ATOM 3851 C HIS C 203 -42,271 -4,017 10,026 1,00 36,97 C
ATOM 3852 O HIS C 203 -43,465 -3,845 10,254 1,00 38,03 O
ATOM 3853 CB HIS C 203 -41,617 -2,018 11,491 1,00 32,05 C
ATOM 3854 CG HIS C 203 -41,663 -2,748 12,799 1,00 34,54 C
ATOM 3855 ND1 HIS C 203 -42,846 -2,909 13,479 1,00 36,65 N
ATOM 3856 CD2 HIS C 203 -40,673 -3,351 13,497 1,00 34,43 C
ATOM 3857 CE1 HIS C 203 -42,550 -3,592 14,571 1,00 35,40 C
ATOM 3858 NE2 HIS C 203 -41,253 -3,884 14,621 1,00 34,84 N
ATOM 3859 N LYS C 204 -41,786 -5,134 9,453 1,00 33,51 N
ATOM 3860 CA LYS C 204 -42,628 -6,274 9,090 1,00 35,51 C
ATOM 3861 C LYS C 204 -43,444 -6,849 10,260 1,00 39,45 C
ATOM 3862 O LYS C 204 -44,613 -7,156 10,033 1,00 39,43 O
ATOM 3863 CB LYS C 204 -41,808 -7,392 8,411 1,00 37,95 C
ATOM 3864 CG LYS C 204 -41,383 -7,055 6,983 1,00 59,99 C
ATOM 3865 CD LYS C 204 -40,254 -7,979 6,488 1,00 75,65 C
ATOM 3866 CE LYS C 204 -40,468 -8,523 5,093 1,00 89,72 C
ATOM 3867 NZ LYS C 204 -40,459 -7,456 4,063 1,00 98,79 N
ATOM 3868 N PRO C 205 -42,889 -6,924 11,511 1,00 34,46 N
ATOM 3869 CA PRO C 205 -43,669 -7,486 12,626 1,00 34,26 C
ATOM 3870 C PRO C 205 -45,016 -6,787 12,912 1,00 40,22 C
ATOM 3871 O PRO C 205 -45,938 -7,472 13,350 1,00 42,16 O
ATOM 3872 CB PRO C 205 -42,698 -7,408 13,801 1,00 34,66 C
ATOM 3873 CG PRO C 205 -41,356 -7,530 13,172 1,00 37,43 C
ATOM 3874 CD PRO C 205 -41,487 -6,694 11,929 1,00 33,27 C
ATOM 3875 N SER C 206 -45,151 -5,471 12,609 1,00 36,17 N
ATOM 3876 CA SER C 206 -46,398 -4,713 12,784 1,00 37,09 C
ATOM 3877 C SER C 206 -47,056 -4,313 11,446 1,00 45,52 C
ATOM 3878 O SER C 206 -48,057 -3,587 11,460 1,00 46,22 O

ATOM 3879 CB SER C 206 -46,133 -3,451 13,600 1,00 37,24 C
ATOM 3880 OG SER C 206 -45,481 -2,468 12,815 1,00 39,38 O
ATOM 3881 N ASN C 207 -46,501 -4,765 10,305 1,00 44,74 N
ATOM 3882 CA ASN C 207 -46,968 -4,420 8,959 1,00 46,37 C
ATOM 3883 C ASN C 207 -46,954 -2,893 8,750 1,00 51,08 C
ATOM 3884 O ASN C 207 -47,877 -2,330 8,164 1,00 52,75 O
ATOM 3885 CB ASN C 207 -48,348 -5,039 8,668 1,00 51,57 C
ATOM 3886 CG ASN C 207 -48,734 -5,047 7,199 1,00 84,75 C
ATOM 3887 OD1 ASN C 207 -47,888 -5,160 6,298 1,00 80,06 O
ATOM 3888 ND2 ASN C 207 -50,024 -4,920 6,913 1,00 79,89 N
ATOM 3889 N THR C 208 -45,895 -2,229 9,243 1,00 46,28 N
ATOM 3890 CA THR C 208 -45,734 -0,776 9,148 1,00 45,98 C
ATOM 3891 C THR C 208 -44,659 -0,441 8,109 1,00 49,44 C
ATOM 3892 O THR C 208 -43,551 -0,980 8,176 1,00 48,86 O
ATOM 3893 CB THR C 208 -45,379 -0,203 10,537 1,00 51,02 C
ATOM 3894 OG1 THR C 208 -46,494 -0,374 11,410 1,00 50,03 O
ATOM 3895 CG2 THR C 208 -44,994 1,271 10,495 1,00 52,32 C
ATOM 3896 N LYS C 209 -45,007 0,417 7,140 1,00 45,59 N
ATOM 3897 CA LYS C 209 -44,097 0,942 6,119 1,00 44,94 C
ATOM 3898 C LYS C 209 -44,286 2,450 6,160 1,00 48,08 C
ATOM 3899 O LYS C 209 -45,421 2,906 6,027 1,00 49,70 O
ATOM 3900 CB LYS C 209 -44,415 0,401 4,708 1,00 47,52 C
ATOM 3901 CG LYS C 209 -43,607 -0,845 4,335 1,00 60,67 C
ATOM 3902 CD LYS C 209 -43,547 -1,105 2,822 1,00 68,70 C
ATOM 3903 CE LYS C 209 -44,819 -1,659 2,229 1,00 79,44 C
ATOM 3904 NZ LYS C 209 -44,942 -3,128 2,426 1,00 90,37 N
ATOM 3905 N VAL C 210 -43,209 3,214 6,404 1,00 42,04 N
ATOM 3906 CA VAL C 210 -43,271 4,679 6,496 1,00 41,81 C
ATOM 3907 C VAL C 210 -42,211 5,272 5,578 1,00 45,20 C
ATOM 3908 O VAL C 210 -41,067 4,830 5,608 1,00 44,94 O
ATOM 3909 CB VAL C 210 -43,045 5,153 7,961 1,00 45,14 C
ATOM 3910 CG1 VAL C 210 -43,168 6,675 8,080 1,00 45,33 C
ATOM 3911 CG2 VAL C 210 -44,010 4,459 8,922 1,00 45,25 C
ATOM 3912 N ASP C 211 -42,588 6,271 4,778 1,00 42,34 N
ATOM 3913 CA ASP C 211 -41,678 7,018 3,919 1,00 41,90 C
ATOM 3914 C ASP C 211 -41,670 8,429 4,488 1,00 47,72 C

ATOM 3915 O ASP C 211 -42,726 9,066 4,503 1,00 50,20 O
ATOM 3916 CB ASP C 211 -42,175 7,056 2,465 1,00 43,60 C
ATOM 3917 CG ASP C 211 -42,166 5,711 1,779 1,00 52,70 C
ATOM 3918 OD1 ASP C 211 -41,161 4,981 1,914 1,00 51,11 O
ATOM 3919 OD2 ASP C 211 -43,156 5,390 1,096 1,00 63,38 O
ATOM 3920 N LYS C 212 -40,526 8,908 4,996 1,00 41,79 N
ATOM 3921 CA LYS C 212 -40,451 10,257 5,554 1,00 41,69 C
ATOM 3922 C LYS C 212 -39,464 11,107 4,774 1,00 44,76 C
ATOM 3923 O LYS C 212 -38,279 10,792 4,736 1,00 43,28 O
ATOM 3924 CB LYS C 212 -40,092 10,237 7,053 1,00 42,89 C
ATOM 3925 CG LYS C 212 -40,062 11,641 7,694 1,00 52,40 C
ATOM 3926 CD LYS C 212 -41,179 11,885 8,695 1,00 64,22 C
ATOM 3927 CE LYS C 212 -42,575 11,953 8,125 1,00 78,55 C
ATOM 3928 NZ LYS C 212 -43,444 10,866 8,657 1,00 90,01 N
ATOM 3929 N LYS C 213 -39,953 12,210 4,195 1,00 43,38 N
ATOM 3930 CA LYS C 213 -39,131 13,173 3,463 1,00 44,27 C
ATOM 3931 C LYS C 213 -38,375 14,004 4,506 1,00 47,22 C
ATOM 3932 O LYS C 213 -38,991 14,502 5,444 1,00 47,71 O
ATOM 3933 CB LYS C 213 -40,033 14,070 2,588 1,00 48,79 C
ATOM 3934 CG LYS C 213 -39,311 14,910 1,543 1,00 67,33 C
ATOM 3935 CD LYS C 213 -40,324 15,788 0,808 1,00 83,39 C
ATOM 3936 CE LYS C 213 -39,715 16,704 -0,225 1,00 99,34 C
ATOM 3937 NZ LYS C 213 -40,684 17,733 -0,697 1,00109,18 N
ATOM 3938 N VAL C 214 -37,040 14,082 4,391 1,00 43,34 N
ATOM 3939 CA VAL C 214 -36,184 14,827 5,318 1,00 42,97 C
ATOM 3940 C VAL C 214 -35,825 16,116 4,604 1,00 52,25 C
ATOM 3941 O VAL C 214 -35,042 16,086 3,660 1,00 52,40 O
ATOM 3942 CB VAL C 214 -34,937 14,003 5,716 1,00 44,58 C
ATOM 3943 CG1 VAL C 214 -34,052 14,771 6,695 1,00 43,89 C
ATOM 3944 CG2 VAL C 214 -35,356 12,662 6,314 1,00 43,24 C
ATOM 3945 N GLU C 215 -36,417 17,238 5,034 1,00 53,37 N
ATOM 3946 CA GLU C 215 -36,239 18,544 4,391 1,00 55,97 C
ATOM 3947 C GLU C 215 -35,388 19,506 5,228 1,00 62,07 C
ATOM 3948 O GLU C 215 -35,449 19,455 6,456 1,00 59,01 O
ATOM 3949 CB GLU C 215 -37,621 19,180 4,165 1,00 57,99 C
ATOM 3950 CG GLU C 215 -38,511 18,370 3,237 1,00 69,95 C

ATOM 3951 CD GLU C 215 -39,907 18,931 3,064 1,00 99,06 C
ATOM 3952 OE1 GLU C 215 -40,554 19,249 4,088 1,00 96,25 O
ATOM 3953 OE2 GLU C 215 -40,369 19,021 1,904 1,00 100,10 O
ATOM 3954 N PRO C 216 -34,630 20,421 4,570 1,00 64,54 N
ATOM 3955 CA PRO C 216 -33,890 21,440 5,317 1,00 67,05 C
ATOM 3956 C PRO C 216 -34,951 22,418 5,830 1,00 73,58 C
ATOM 3957 O PRO C 216 -35,415 23,272 5,075 1,00 75,08 O
ATOM 3958 CB PRO C 216 -32,955 22,057 4,267 1,00 69,95 C
ATOM 3959 CG PRO C 216 -33,618 21,819 2,976 1,00 73,76 C
ATOM 3960 CD PRO C 216 -34,516 20,629 3,111 1,00 67,15 C
ATOM 3961 N LYS C 217 -35,421 22,196 7,062 1,00 71,52 N
ATOM 3962 CA LYS C 217 -36,490 22,981 7,683 1,00 73,15 C
ATOM 3963 C LYS C 217 -35,916 24,214 8,389 1,00 77,06 C
ATOM 3964 O LYS C 217 -35,811 25,276 7,778 1,00 76,66 O
ATOM 3965 CB LYS C 217 -37,283 22,094 8,671 1,00 76,19 C
ATOM 3966 CG LYS C 217 -38,705 22,587 8,990 1,00 97,50 C
ATOM 3967 CD LYS C 217 -38,758 23,599 10,147 1,00 107,97 C
ATOM 3968 CE LYS C 217 -40,162 23,851 10,650 1,00 117,10 C
ATOM 3969 NZ LYS C 217 -40,963 24,677 9,709 1,00 125,01 N
ATOM 3970 CD CD C9901 -22,410 2,405 7,030 0,70 74,10 CD
ATOM 3971 CD CD C9902 -42,496 -21,639 17,273 0,70 68,69 CD
ATOM 3972 OW WAT W 1 -43,686 6,507 20,633 1,00 37,64 O
ATOM 3973 OW WAT W 2 -7,515 -55,973 40,942 1,00 34,99 O
ATOM 3974 OW WAT W 3 -16,190 -32,676 18,735 1,00 49,40 O
ATOM 3975 OW WAT W 4 -17,557 -57,264 27,490 1,00 49,31 O
ATOM 3976 OW WAT W 5 -6,453 -52,025 23,346 1,00 34,24 O
ATOM 3977 OW WAT W 6 -4,793 -51,902 29,479 1,00 34,78 O
ATOM 3978 OW WAT W 7 1,021 -54,897 36,399 1,00 30,59 O
ATOM 3979 OW WAT W 8 -22,290 -23,802 30,481 1,00 54,43 O
ATOM 3980 OW WAT W 9 -29,894 19,889 12,291 1,00 45,45 O
ATOM 3981 OW WAT W 10 -4,843 -65,658 37,110 1,00 52,73 O
ATOM 3982 OW WAT W 11 -13,185 -6,989 13,786 1,00 52,53 O
ATOM 3983 OW WAT W 12 -29,240 0,950 5,923 1,00 42,90 O
ATOM 3984 OW WAT W 13 -7,340 -61,094 23,749 1,00 48,50 O
ATOM 3985 OW WAT W 14 -43,809 -9,689 23,593 1,00 40,85 O
ATOM 3986 OW WAT W 15 -36,983 6,868 25,062 1,00 43,15 O

043052

ATOM 3987 OW WAT W 16 -19,890 -39,199 26,687 1,00 59,47 O
ATOM 3988 OW WAT W 17 -47,034 -12,817 30,547 1,00 68,03 O
ATOM 3989 OW WAT W 18 -8,001 1,396 20,051 1,00 52,96 O
ATOM 3990 OW WAT W 19 -38,870 4,456 24,555 1,00 38,93 O
ATOM 3991 OW WAT W 20 -22,038 -2,265 17,233 1,00 64,74 O
ATOM 3992 OW WAT W 21 -4,829 -23,889 19,435 1,00 55,04 O
ATOM 3993 OW WAT W 22 -13,553 -58,794 35,421 1,00 47,74 O
ATOM 3994 OW WAT W 23 3,472 -56,247 37,587 1,00 37,92 O
ATOM 3995 OW WAT W 24 -9,774 -61,094 20,609 1,00 55,83 O
ATOM 3996 OW WAT W 25 -1,424 -58,706 31,053 1,00 34,00 O
ATOM 3997 OW WAT W 26 -14,822 -20,200 29,926 1,00 51,09 O
ATOM 3998 OW WAT W 27 -48,117 -0,157 15,298 1,00 50,50 O
ATOM 3999 OW WAT W 28 -18,464 -54,748 39,058 1,00 49,62 O
ATOM 4000 OW WAT W 29 -16,944 14,679 26,129 1,00 61,00 O
ATOM 4001 OW WAT W 30 -38,364 16,745 35,129 1,00 41,91 O
ATOM 4002 OW WAT W 31 -15,959 -35,971 25,563 1,00 59,27 O
ATOM 4003 OW WAT W 32 -12,962 -32,423 10,242 1,00 47,37 O
ATOM 4004 OW WAT W 33 -17,151 -34,677 22,424 1,00 41,49 O
ATOM 4005 OW WAT W 34 -39,535 2,389 -1,048 1,00 52,38 O
ATOM 4006 OW WAT W 35 -16,188 -53,762 40,168 1,00 36,04 O
ATOM 4007 OW WAT W 36 -15,801 -27,934 32,197 1,00 51,21 O
ATOM 4008 OW WAT W 37 -42,619 12,844 4,552 1,00 48,29 O
ATOM 4009 OW WAT W 38 -40,075 -7,299 29,641 1,00 45,60 O
ATOM 4010 OW WAT W 39 -25,307 -43,940 25,007 1,00 46,30 O
ATOM 4011 OW WAT W 40 -13,473 -59,058 32,594 1,00 39,53 O
ATOM 4012 OW WAT W 41 -13,787 -45,903 30,958 1,00 41,44 O
ATOM 4013 OW WAT W 42 -1,167 -62,434 35,598 1,00 45,52 O
ATOM 4014 OW WAT W 43 -8,824 13,349 11,279 1,00 60,80 O
ATOM 4015 OW WAT W 44 -9,014 -54,295 21,103 1,00 48,13 O
ATOM 4016 OW WAT W 45 -33,709 -17,937 9,821 1,00 47,87 O
ATOM 4017 OW WAT W 46 -42,571 23,661 29,793 1,00 53,44 O
ATOM 4018 OW WAT W 47 -23,013 -36,129 28,963 1,00 57,82 O
ATOM 4019 OW WAT W 48 -39,976 -30,578 24,711 1,00 49,01 O
ATOM 4020 OW WAT W 49 -12,230 -37,480 14,745 1,00 52,37 O
ATOM 4021 OW WAT W 50 -40,880 -7,265 1,223 1,00 46,91 O
ATOM 4022 OW WAT W 51 -36,217 -8,573 26,196 1,00 45,73 O

043052

ATOM 4023 OW WAT W 52 -27,369 -42,522 26,037 1,00 50,82 O
ATOM 4024 OW WAT W 53 -30,085 -1,525 26,270 1,00 46,62 O
ATOM 4025 OW WAT W 54 -21,459 -42,917 23,254 1,00 56,77 O
ATOM 4026 OW WAT W 55 -48,128 -9,341 16,581 1,00 52,04 O
ATOM 4027 OW WAT W 56 -41,161 2,175 3,473 1,00 53,80 O
ATOM 4028 OW WAT W 57 -32,959 -33,970 6,634 1,00 57,70 O
ATOM 4029 OW WAT W 58 -22,679 -27,983 34,019 1,00 57,71 O
ATOM 4030 OW WAT W 59 -35,865 -35,113 26,946 1,00 52,15 O
ATOM 4031 OW WAT W 60 -38,088 17,218 7,521 1,00 43,82 O
ATOM 4032 OW WAT W 61 -17,695 -4,736 10,101 1,00 59,45 O
ATOM 4033 OW WAT W 62 -29,006 23,048 5,525 1,00 54,53 O
ATOM 4034 OW WAT W 63 -2,632 -61,249 33,270 1,00 49,17 O
ATOM 4035 OW WAT W 64 -30,677 9,217 -4,428 1,00 46,60 O
ATOM 4036 OW WAT W 65 -2,089 -24,886 12,106 1,00 63,36 O
ATOM 4037 OW WAT W 66 -46,157 -15,581 24,252 1,00 46,20 O
ATOM 4038 OW WAT W 67 -40,525 -32,892 20,549 1,00 55,06 O
ATOM 4039 OW WAT W 68 -41,514 -13,927 14,806 1,00 62,38 O
ATOM 4040 OW WAT W 69 -22,302 -40,343 25,447 1,00 53,17 O
ATOM 4041 OW WAT W 70 -22,643 -30,586 32,221 1,00 47,03 O
ATOM 4042 OW WAT W 71 -41,750 -11,218 15,132 1,00 42,49 O
ATOM 4043 OW WAT W 72 -16,498 -38,238 11,084 1,00 59,10 O
ATOM 4044 OW WAT W 73 -32,508 6,114 19,320 1,00 50,45 O
ATOM 4045 OW WAT W 74 -47,798 -8,546 21,176 1,00 54,03 O
ATOM 4046 OW WAT W 75 5,501 -62,333 33,875 1,00 40,22 O
ATOM 4047 OW WAT W 76 -0,630 -56,746 51,323 1,00 58,43 O
ATOM 4048 OW WAT W 77 -14,253 -16,896 30,328 1,00 64,63 O
ATOM 4049 OW WAT W 78 -16,129 -44,953 29,427 1,00 44,23 O
ATOM 4050 OW WAT W 79 -44,049 14,182 28,247 1,00 40,45 O
ATOM 4051 OW WAT W 80 -30,357 -0,086 -3,432 1,00 43,64 O
ATOM 4052 OW WAT W 81 -17,609 -55,150 36,210 1,00 47,81 O
ATOM 4053 OW WAT W 82 -5,620 -0,309 7,737 1,00 64,98 O
ATOM 4054 OW WAT W 83 -35,333 -36,792 24,625 1,00 55,50 O
ATOM 4055 OW WAT W 84 -3,864 -28,110 9,290 1,00 58,03 O
ATOM 4056 OW WAT W 85 -22,868 -47,176 23,771 1,00 57,37 O
ATOM 4057 OW WAT W 86 0,090 -50,852 36,108 1,00 45,20 O
ATOM 4058 OW WAT W 87 -8,183 -1,151 21,020 1,00 62,51 O

043052

ATOM 4059 OW WAT W 88 -33,018 -7,725 22,304 1,00 45,47 O
ATOM 4060 OW WAT W 89 -31,655 -1,393 7,537 1,00 42,27 O
ATOM 4061 OW WAT W 90 -32,662 17,636 2,924 1,00 46,29 O
ATOM 4062 OW WAT W 91 -17,465 -38,109 26,276 1,00 56,12 O
ATOM 4063 OW WAT W 92 -6,887 -60,668 45,840 1,00 56,69 O
ATOM 4064 OW WAT W 93 -39,318 -11,867 32,764 1,00 53,22 O
ATOM 4065 OW WAT W 94 -8,364 -47,344 15,912 1,00 52,70 O
ATOM 4066 OW WAT W 95 -13,110 -2,409 20,213 1,00 59,42 O
ATOM 4067 OW WAT W 96 -30,405 -3,733 15,635 1,00 43,90 O
ATOM 4068 OW WAT W 97 2,111 -65,266 36,755 1,00 50,54 O
ATOM 4069 OW WAT W 98 -12,718 -10,231 25,834 1,00 56,71 O
ATOM 4070 OW WAT W 99 -20,180 -52,382 20,505 1,00 56,19 O
ATOM 4071 OW WAT W 100 -13,218 -54,275 21,382 1,00 65,09 O
ATOM 4072 OW WAT W 101 -0,687 -48,919 38,318 1,00 48,28 O
ATOM 4073 OW WAT W 102 -3,838 -62,253 43,700 1,00 49,16 O
ATOM 4074 OW WAT W 103 -39,718 4,768 29,789 1,00 49,94 O
ATOM 4075 OW WAT W 104 -31,944 -3,089 12,979 1,00 46,48 O
ATOM 4076 OW WAT W 105 -33,765 -18,248 12,740 1,00 32,36 O
ATOM 4077 OW WAT W 106 -37,214 -0,117 4,446 1,00 29,24 O
ATOM 4078 OW WAT W 107 -19,351 -15,874 11,194 1,00 36,71 O
ATOM 4079 OW WAT W 108 -21,775 -21,417 10,614 1,00 39,48 O
ATOM 4080 OW WAT W 109 -26,619 -35,038 14,715 1,00 32,72 O
ATOM 4081 OW WAT W 110 -35,620 13,559 15,135 1,00 36,10 O
ATOM 4082 OW WAT W 111 -36,996 -10,846 16,382 1,00 44,68 O
ATOM 4083 OW WAT W 112 -36,912 -6,950 24,030 1,00 33,68 O
ATOM 4084 OW WAT W 113 -33,516 14,817 16,865 1,00 35,25 O
ATOM 4085 OW WAT W 114 -29,783 -1,424 12,325 1,00 39,43 O
ATOM 4086 OW WAT W 115 -18,166 -16,800 25,381 1,00 43,01 O
ATOM 4087 OW WAT W 116 -24,077 10,140 -0,068 1,00 45,52 O
ATOM 4088 OW WAT W 117 -24,361 -0,261 19,500 1,00 42,65 O
ATOM 4089 OW WAT W 118 -37,730 14,775 30,946 1,00 36,06 O
ATOM 4090 OW WAT W 119 -20,173 -22,700 28,237 1,00 47,60 O
ATOM 4091 OW WAT W 120 -24,540 20,221 13,439 1,00 39,18 O
ATOM 4092 OW WAT W 121 -17,942 4,938 9,763 1,00 42,28 O
ATOM 4093 OW WAT W 122 -38,874 -5,521 9,526 1,00 31,42 O
ATOM 4094 OW WAT W 123 -16,780 -29,944 20,969 1,00 38,26 O

043052

ATOM 4095 OW WAT W 124 -24,266 -15,743 26,088 1,00 44,60 O
ATOM 4096 OW WAT W 125 -29,109 5,403 16,817 1,00 36,92 O
ATOM 4097 OW WAT W 126 -26,521 -36,987 26,430 1,00 48,99 O
ATOM 4098 OW WAT W 127 -33,883 -9,961 20,793 1,00 33,74 O
ATOM 4099 OW WAT W 128 -32,376 -31,327 21,059 1,00 37,71 O
ATOM 4100 OW WAT W 129 -38,219 -21,030 16,400 1,00 32,53 O
ATOM 4101 OW WAT W 130 -38,266 7,048 -1,804 1,00 26,87 O
ATOM 4102 OW WAT W 131 -40,459 8,361 23,021 1,00 36,24 O
ATOM 4103 OW WAT W 132 -21,073 -36,674 18,501 1,00 36,84 O
ATOM 4104 OW WAT W 133 -36,873 -8,310 19,156 1,00 44,97 O
ATOM 4105 OW WAT W 134 -31,678 -18,920 28,463 1,00 36,27 O
ATOM 4106 OW WAT W 135 -21,806 -18,434 9,776 1,00 43,63 O
ATOM 4107 OW WAT W 136 -46,153 -9,807 14,720 1,00 51,20 O
ATOM 4108 OW WAT W 137 -24,475 -44,424 16,285 1,00 47,32 O
ATOM 4109 OW WAT W 138 -37,829 -30,269 23,129 1,00 40,12 O
ATOM 4110 OW WAT W 139 -29,743 3,061 18,200 1,00 39,38 O
ATOM 4111 OW WAT W 140 -26,353 -16,935 10,862 1,00 38,95 O
ATOM 4112 OW WAT W 141 -27,059 12,054 29,756 1,00 51,89 O
ATOM 4113 OW WAT W 142 -25,585 6,342 -3,334 1,00 43,68 O
ATOM 4114 OW WAT W 143 -29,744 -2,526 23,600 1,00 38,01 O
ATOM 4115 OW WAT W 144 -28,349 6,767 20,043 1,00 31,75 O
ATOM 4116 OW WAT W 145 -10,172 -29,271 24,638 1,00 50,15 O
ATOM 4117 OW WAT W 146 -21,497 -32,672 22,980 1,00 43,68 O
ATOM 4118 OW WAT W 147 -45,840 -1,515 22,524 1,00 38,43 O
ATOM 4119 OW WAT W 148 -30,947 7,489 17,609 1,00 35,91 O
ATOM 4120 OW WAT W 149 -35,715 16,046 1,011 1,00 43,17 O
ATOM 4121 OW WAT W 150 -34,097 6,759 21,605 1,00 32,44 O
ATOM 4122 OW WAT W 151 -31,153 -29,424 6,931 1,00 52,76 O
ATOM 4123 OW WAT W 152 -17,488 -27,746 8,560 1,00 51,05 O
ATOM 4124 OW WAT W 153 -13,184 -8,413 8,214 1,00 52,08 O
ATOM 4125 OW WAT W 154 -9,649 -15,709 6,299 1,00 50,09 O
ATOM 4126 OW WAT W 155 -30,314 4,934 20,366 1,00 39,36 O
ATOM 4127 OW WAT W 156 -32,747 18,271 0,227 1,00 42,14 O
ATOM 4128 OW WAT W 157 -24,802 -10,885 20,391 1,00 46,19 O
ATOM 4129 OW WAT W 158 -18,677 -24,593 10,969 1,00 35,79 O
ATOM 4130 OW WAT W 159 -25,286 -39,676 26,160 1,00 44,70 O

043052

ATOM 4131 OW WAT W 160 -25,878 23,640 27,286 1,00 51,31 O
ATOM 4132 OW WAT W 161 -40,111 -30,248 12,723 1,00 46,12 O
ATOM 4133 OW WAT W 162 -48,933 11,765 22,678 1,00 39,67 O
ATOM 4134 OW WAT W 163 -43,012 -16,049 18,180 1,00 46,36 O
ATOM 4135 OW WAT W 164 -24,923 -25,595 8,909 1,00 38,70 O
ATOM 4136 OW WAT W 165 -35,301 -33,872 29,546 1,00 51,23 O
ATOM 4137 OW WAT W 166 -23,108 -1,358 11,523 1,00 49,25 O
ATOM 4138 OW WAT W 167 -21,256 20,978 -1,257 1,00 50,39 O
ATOM 4139 OW WAT W 168 -20,045 -30,634 4,149 1,00 58,57 O
ATOM 4140 OW WAT W 169 -18,550 -10,595 15,754 1,00 61,81 O
ATOM 4141 OW WAT W 170 -18,747 12,952 7,864 1,00 42,13 O
ATOM 4142 OW WAT W 171 -24,751 11,499 -2,308 1,00 45,78 O
ATOM 4143 OW WAT W 172 -22,547 -39,523 8,065 1,00 46,22 O
ATOM 4144 OW WAT W 173 -30,806 2,957 0,490 1,00 40,34 O
ATOM 4145 OW WAT W 174 -15,757 -32,291 9,949 1,00 47,94 O
ATOM 4146 OW WAT W 175 -44,573 16,854 28,331 1,00 52,33 O
ATOM 4147 OW WAT W 176 -7,977 -15,083 21,992 1,00 53,44 O
ATOM 4148 OW WAT W 177 -25,074 9,003 -3,979 1,00 50,70 O
ATOM 4149 OW WAT W 178 -10,590 0,899 18,154 1,00 47,60 O
ATOM 4150 OW WAT W 179 -7,736 -52,251 45,643 1,00 45,32 O
ATOM 4151 OW WAT W 180 -44,390 -9,173 18,853 1,00 43,31 O
ATOM 4152 OW WAT W 181 -36,893 -15,564 11,325 1,00 40,98 O
ATOM 4153 OW WAT W 182 -18,668 -1,614 16,801 1,00 53,28 O
ATOM 4154 OW WAT W 183 -36,728 -37,278 22,169 1,00 51,45 O
ATOM 4155 OW WAT W 184 -4,056 -59,087 45,469 1,00 47,73 O
ATOM 4156 OW WAT W 185 -34,977 17,331 12,959 1,00 50,25 O
ATOM 4157 OW WAT W 186 -15,254 -15,990 6,954 1,00 53,33 O
ATOM 4158 OW WAT W 187 -25,008 -19,043 9,149 1,00 50,15 O
ATOM 4159 OW WAT W 188 -12,479 -14,878 6,876 1,00 58,96 O
ATOM 4160 OW WAT W 189 -21,761 -15,537 27,605 1,00 53,73 O
ATOM 4161 OW WAT W 190 -13,699 -32,590 19,546 1,00 46,79 O
ATOM 4162 OW WAT W 191 -1,653 -67,263 38,821 1,00 49,26 O
ATOM 4163 OW WAT W 192 -16,337 -34,412 32,445 1,00 55,13 O
ATOM 4164 OW WAT W 193 -40,988 10,137 21,044 1,00 38,32 O
ATOM 4165 OW WAT W 194 -8,330 -30,065 33,366 1,00 51,30 O
ATOM 4166 OW WAT W 195 -35,850 -26,313 11,313 1,00 45,94 O

ATOM 4167 OW WAT W 196 -44,254 -21,966 29,984 1,00 48,92 O
ATOM 4168 OW WAT W 197 -14,556 -52,288 19,703 1,00 47,54 O
ATOM 4169 OW WAT W 198 -45,543 6,721 4,393 1,00 56,24 O
ATOM 4170 OW WAT W 199 -1,510 -52,502 46,012 1,00 49,88 O
ATOM 4171 OW WAT W 200 -37,221 -8,769 3,755 1,00 48,71 O
ATOM 4172 OW WAT W 201 -15,008 -9,692 6,521 1,00 54,03 O
ATOM 4173 OW WAT W 202 -9,154 -10,150 2,409 1,00 64,21 O
ATOM 4174 OW WAT W 203 -39,318 -31,340 8,710 1,00 57,51 O
ATOM 4175 OW WAT W 204 -45,582 -10,139 21,126 1,00 51,87 O
ATOM 4176 OW WAT W 205 -44,026 -10,354 16,431 1,00 43,73 O
ATOM 4177 OW WAT W 206 -36,210 7,117 -5,687 1,00 45,43 O
ATOM 4178 OW WAT W 207 -37,799 14,409 16,431 1,00 36,95 O
ATOM 4179 OW WAT W 208 -34,076 -3,333 14,608 1,00 39,15 O
ATOM 4180 OW WAT W 209 -21,963 20,042 12,700 1,00 49,97 O
ATOM 4181 OW WAT W 210 -38,664 -5,379 25,427 1,00 34,19 O
ATOM 4182 OW WAT W 211 -27,013 -1,595 20,048 1,00 59,63 O
ATOM 4183 OW WAT W 212 -34,179 -15,986 14,105 1,00 32,00 O
ATOM 4184 OW WAT W 213 -24,410 -21,562 10,160 1,00 36,16 O
ATOM 4185 OW WAT W 214 -39,138 -10,516 14,813 1,00 47,91 O
ATOM 4186 OW WAT W 215 -38,147 -4,980 6,998 1,00 40,50 O
ATOM 4187 OW WAT W 216 -21,263 -24,053 10,299 1,00 37,28 O
ATOM 4188 OW WAT W 217 -18,371 5,558 23,186 1,00 61,33 O
ATOM 4189 OW WAT W 218 -36,916 -12,555 18,483 1,00 34,96 O
ATOM 4190 OW WAT W 219 -38,067 -30,490 11,033 1,00 53,39 O
ATOM 4191 OW WAT W 220 -27,273 -1,669 22,879 1,00 60,24 O
ATOM 4192 OW WAT W 221 -11,236 -0,446 20,423 1,00 57,47 O
ATOM 4193 OW WAT W 222 -38,966 -27,165 28,768 1,00 48,50 O
ATOM 4194 OW WAT W 223 -27,052 12,746 -2,875 1,00 54,30 O
ATOM 4195 OW WAT W 224 -30,772 -4,221 20,144 1,00 59,60 O
ATOM 4196 OW WAT W 225 -35,463 18,522 -0,106 1,00 60,87 O
ATOM 4197 OW WAT W 226 -15,335 -26,347 9,375 1,00 44,12 O
ATOM 4198 OW WAT W 227 2,572 -63,931 34,456 1,00 55,50 O
ATOM 4199 OW WAT W 228 -16,786 -3,932 14,055 1,00 56,34 O
ATOM 4200 OW WAT W 229 -9,872 -43,050 35,117 1,00 60,32 O
ATOM 4201 OW WAT W 230 -37,011 -39,791 17,769 1,00 49,70 O
ATOM 4202 OW WAT W 231 -22,797 24,445 17,168 1,00 56,75 O

043052

ATOM 4203 OW WAT W 232 0,236 -53,672 47,725 1,00 56,69 O
ATOM 4204 OW WAT W 233 -26,383 1,765 2,046 1,00 49,47 O
ATOM 4205 OW WAT W 234 -37,667 -27,913 10,243 1,00 48,69 O
ATOM 4206 OW WAT W 235 -20,876 9,097 5,925 1,00 38,12 O
ATOM 4207 OW WAT W 236 -15,798 -51,507 16,541 1,00 52,77 O
ATOM 4208 OW WAT W 237 -32,462 -42,802 17,632 1,00 63,08 O
ATOM 4209 OW WAT W 238 -41,086 16,561 32,871 1,00 51,80 O
ATOM 4210 OW WAT W 239 -48,040 1,597 7,571 1,00 61,28 O
ATOM 4211 OW WAT W 240 -36,279 11,284 -3,308 1,00 51,42 O
ATOM 4212 OW WAT W 241 0,800 -54,597 50,511 1,00 56,31 O
ATOM 4213 OW WAT W 242 -5,692 -65,042 32,265 1,00 50,05 O
ATOM 4214 OW WAT W 243 -26,785 27,800 17,578 1,00 44,32 O
ATOM 4215 OW WAT W 244 -32,984 -23,778 34,134 1,00 63,27 O
ATOM 4216 OW WAT W 245 -4,702 -50,027 23,969 1,00 61,44 O
ATOM 4217 OW WAT W 246 -20,411 -37,034 8,519 1,00 52,44 O
ATOM 4218 OW WAT W 247 -28,495 -35,410 8,773 1,00 54,57 O
ATOM 4219 OW WAT W 248 -29,060 14,857 34,292 1,00 62,48 O
ATOM 4220 OW WAT W 249 -45,852 -2,251 25,140 1,00 52,91 O
ATOM 4221 OW WAT W 250 -29,476 27,814 17,211 1,00 47,88 O
ATOM 4222 OW WAT W 251 -13,400 11,724 9,810 1,00 67,92 O
ATOM 4223 OW WAT W 252 -24,572 12,847 29,078 1,00 55,98 O
ATOM 4224 OW WAT W 253 -33,478 -13,068 13,678 1,00 51,91 O
ATOM 4225 OW WAT W 254 -21,816 -47,789 18,087 1,00 56,15 O
ATOM 4226 OW WAT W 255 -24,270 -47,301 16,995 1,00 51,11 O
ATOM 4227 OW WAT W 256 -43,497 -1,869 26,469 1,00 43,86 O
ATOM 4228 OW WAT W 257 -29,905 -39,279 8,951 1,00 65,07 O
ATOM 4229 OW WAT W 258 -44,193 7,821 11,648 1,00 54,88 O
ATOM 4230 OW WAT W 259 -20,151 8,692 25,972 1,00 62,13 O
ATOM 4231 OW WAT W 260 -7,665 -55,864 29,627 1,00 32,10 O
ATOM 4232 OW WAT W 261 -5,906 -54,231 28,345 1,00 36,88 O
ATOM 4233 OW WAT W 262 4,919 -62,040 41,051 1,00 36,45 O
ATOM 4234 OW WAT W 263 -0,849 -56,077 31,823 1,00 33,23 O
ATOM 4235 OW WAT W 264 -19,126 2,342 10,361 1,00 47,44 O
ATOM 4236 OW WAT W 265 -20,601 -0,660 9,523 1,00 55,13 O
ATOM 4237 OW WAT W 266 -25,961 1,094 7,475 1,00 51,67 O
ATOM 4238 OW WAT W 267 -42,861 -22,137 19,876 1,00 43,74 O

043052

ATOM 4239 OW WAT W 268 -27,314 -12,468 20,423 1,00 42,25 O
ATOM 4240 OW WAT W 269 -31,904 -11,852 21,052 1,00 36,97 O
ATOM 4241 OW WAT W 270 -29,659 -11,156 19,733 1,00 42,01 O
ATOM 4242 OW WAT W 271 -30,753 -11,559 16,905 1,00 44,60 O
ATOM 4243 OW WAT W 272 -44,416 -3,925 6,661 1,00 56,55 O
ATOM 4244 OW WAT W 273 -23,508 1,254 8,908 1,00 38,10 O
ATOM 4245 OW WAT W 274 -30,753 -6,646 21,311 1,00 49,58 O
ATOM 4246 OW WAT W 275 -30,261 -7,376 17,204 1,00 53,52 O
ATOM 4247 OW WAT W 276 -32,174 -7,535 24,895 1,00 48,16 O
ATOM 4248 OW WAT W 277 -43,043 8,906 19,447 1,00 43,35 O
ATOM 4249 OW WAT W 278 -37,512 4,508 27,820 1,00 61,81 O
ATOM 4250 OW WAT W 279 -36,941 0,000 0,000 0,50 55,93 O
ATOM 4251 OW WAT W 280 -23,733 -24,004 33,240 1,00 62,39 O
ATOM 4252 OW WAT W 281 -8,167 -30,315 8,553 1,00 68,84 O
ATOM 4253 OW WAT W 282 -28,958 1,148 1,356 1,00 55,08 O
ATOM 4254 OW WAT W 283 12,591 -61,771 32,569 1,00 46,20 O
ATOM 4255 OW WAT W 284 -1,581 -49,613 41,371 1,00 58,06 O
ATOM 4256 OW WAT W 285 -26,246 -48,282 18,626 1,00 59,66 O
ATOM 4257 OW WAT W 286 2,540 -50,918 39,971 1,00 45,68 O
ATOM 4258 OW WAT W 287 -3,856 -43,098 21,755 1,00 61,68 O
ATOM 4259 OW WAT W 288 -36,642 23,118 18,736 1,00 62,84 O

Список последовательностей

<110> МЕРК ШАРП И ДОУМ КОРП.
 Мерк Шарп и Доум Б.В.
 <120> АНТИ-CD27 АНТИТЕЛА
 <130> 23413
 <140>
 <141>
 <150> 62,546,214
 <151> 2017-08-16
 <150> 62/399,837
 <151> 2016-09-26
 <160> 78
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 5
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 Синтетический пептид"
 <220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (4)..(4)
 <223> /замена="V" или "L" или "I" или "G" или "A" или "S" или "T"
 <220>
 <221> ПРОЧИЙ ПРИЗНАК
 <222> (1)..(5)
 <223> /примечание="остатки варианта, приведенные в
 последовательности, не
 являются предпочтительными относительно остатков в аннотациях
 для положений варианта"
 <400> 1
 Asn Tyr Gly Met Asn
 1. 5
 <210> 2
 <211> 17
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

```

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический пептид"

<220>
<221> МОД_ОСТ
<222> (3)..(6)
<223> Любая аминокислота, кроме М или С

<400> 2
Trp Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe Lys
1. 5 10 15

Gly

<210> 3
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический пептид"

<220>
<221> МОД_ОСТ
<222> (5)..(5)
<223> Любая аминокислота, кроме С

<400> 3
Glu Gly Asp Ala Xaa Asp Tyr
1. 5

<210> 4
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический пептид"

<220>
<221> ВАРИАНТ

```

```

<222> (9) ..(9)
<223> /замена="V" или "L" или "I" или "G" или "A" или "S" или "T"

<220>
<221> ПРОЧИЙ ПРИЗНАК
<222> (1) ..(10)
<223> /примечание="остатки варианта, приведенные в
последовательности, не
являются предпочтительными относительно остатков в аннотациях
для положений варианта"

<400> 4
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His
1. 5 10

<210> 5
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический
пептид"

<220>
<221> МОД_ОСТ
<222> (1) ..(2)
<223> Любая аминокислота, кроме М или С

<400> 5
Xaa Xaa Ser Lys Leu Ala Ser
1. 5

<210> 6
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический
пептид"

<220>
<221> МОД_ОСТ
<222> (3) ..(3)
<223> Любая аминокислота, кроме М или С

<220>
<221> МОД_ОСТ

```

<222> (4)..(5)
 <223> Любая аминокислота, кроме М, С или Р

 <400> 6
 Gln Gln Xaa Xaa Xaa Tyr Pro Phe Thr
 1. 5

 <210> 7
 <211> 116
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 Синтетический полипептид"

 <400> 7
 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
 1. 5 10 15

 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45

 Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
 50 55 60

 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

 Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95

 Ala Arg Glu Gly Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
 100 105 110

 Thr Val Ser Ser
 115

 <210> 8
 <211> 106
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

043052

```
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический
    полипептид"

<400> 8
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1. 5                      10                      15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
                20                      25                      30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
                35                      40                      45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
                50                      55                      60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65                      70                      75                      80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Ser Tyr Pro Phe Thr
                85                      90                      95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
                100                      105

<210> 9
<211> 116
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический
    полипептид"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (20)..(20)
<223> /замена="I"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (34)..(34)
<223> /замена="V" или "L" или "I" или "G" или "A" или "S" или "T"
```

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (38) .. (38)
<223> /замена="R"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (48) .. (48)
<223> /замена="V" или "L" или "I"

<220>
<221> МОД_ОСТ
<222> (50) .. (50)
<223> Любая аминокислота, кроме М или С

<220>
<221> МОД_ОСТ
<222> (52) .. (55)
<223> Любая аминокислота, кроме М или С

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (73) .. (73)
<223> /замена="E"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (76) .. (76)
<223> /замена="A"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (77) .. (77)
<223> /замена="T"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (81) .. (81)
<223> /замена="L" или "V" или "I"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (83) .. (83)
<223> /замена="I"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (88) .. (88)
<223> /замена="N"

<220>
<221> МОД_ОСТ
<222> (101) .. (102)
<223> Любая аминокислота, кроме М или С

<220>
<221> МОД_ОСТ

```

<222> (103)..(103)
<223> Любая аминокислота, кроме C

<220>
<221> ПРОЧИЙ_ПРИЗНАК
<222> (1)..(116)
<223> /примечание="остатки варианта, приведенные в
последовательности, не
являются предпочтительными относительно остатков в аннотациях
для положений варианта"

<400> 9
Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1. 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Phe Thr Leu Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Xaa Xaa Xaa Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 10
<211> 116
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический
полипептид"

<400> 10
Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

```

043052

```

1. 5              10              15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
    20              25              30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
    35              40              45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
    50              55              60

Lys Gly Arg Phe Thr Phe Thr Leu Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
    65              70              75              80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
    85              90              95

Ala Arg Glu Gly Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
    100             105             110

Thr Val Ser Ser
    115

```

```

<210> 11
<211> 116
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

```

```

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический полипептид"

```

```

<400> 11
Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1. 5              10              15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
    20              25              30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
    35              40              45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
    50              55              60

```

Lys Gly Arg Phe Thr Phe Thr Leu Asp Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Glu Ile Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 12
 <211> 116
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 Синтетический полипептид"

<400> 12
 Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1. 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Phe Thr Leu Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Asn Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 13
<211> 116
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический полипептид"

<400> 13
Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1. 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Phe Thr Leu Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 14
<211> 106
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический полипептид"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (1) .. (1)
<223> /замена="D"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (3) .. (3)
<223> /замена="Q"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (9) .. (9)
<223> /замена="S"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (13) .. (13)
<223> /замена="A"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (15) .. (15)
<223> /замена="V"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (17) .. (17)
<223> /замена="D"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (19) .. (19)
<223> /замена="V"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (21) .. (21)
<223> /замена="I"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (22) .. (22)
<223> /замена="T"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (32) .. (32)
<223> /замена="V" или "L" или "I" или "G" или "A" или "S" или "T"

<220>
<221> ВАРИАНТ

```

<222> (41)..(41)
<223> /замена="K"

<220>
<221> МОД_ОСТ
<222> (46)..(46)
<223> Любая аминокислота, кроме М или С

<220>
<221> МОД_ОСТ
<222> (49)..(50)
<223> Любая аминокислота, кроме М или С

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (69)..(69)
<223> /замена="S"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (71)..(71)
<223> /замена="T"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (77)..(77)
<223> /замена="M" или "V" или "I"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (78)..(78)
<223> /замена="Q"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (82)..(82)
<223> /замена="V" или "L" или "I" или "T"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (84)..(84)
<223> /замена="T"

<220>
<221> МОД_ОСТ
<222> (90)..(90)
<223> Любая аминокислота, кроме М или С

<220>
<221> МОД_ОСТ
<222> (91)..(92)
<223> Любая аминокислота, кроме М, С или Р

<220>
<221> ПРОЧИЙ ПРИЗНАК
<222> (1)..(106)

```

<223> /примечание="остатки варианта, приведенные в последовательности, не являются предпочтительными относительно остатков в аннотациях для положений варианта"

<400> 14

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1. 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Arg Xaa Ile Tyr
35 40 45

Xaa Xaa Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Xaa Xaa Xaa Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 15

<211> 106

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический полипептид"

<400> 15

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1. 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

043052

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Ser Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 16

<211> 106

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический полипептид"

<400> 16

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1. 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Ser Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

```

<210> 1 /
<211> 106
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический
    полипептид"

<400> 17
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1. 5              10              15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
                20              25              30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
          35              40              45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
          50              55              60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Pro Glu
65              70              75              80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Ser Tyr Pro Phe Thr
          85              90              95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
          100              105

<210> 18
<211> 106
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический
    полипептид"

<400> 18
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1. 5              10              15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

```

20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45
 Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 65 70 75 80
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Ser Tyr Pro Phe Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 19
 <211> 240
 <212> БЕЖОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 19
 Thr Pro Ala Pro Lys Ser Cys Pro Glu Arg His Tyr Trp Ala Gln Gly
 1. 5 10 15
 Lys Leu Cys Cys Gln Met Cys Glu Pro Gly Thr Phe Leu Val Lys Asp
 20 25 30
 Cys Asp Gln His Arg Lys Ala Ala Gln Cys Asp Pro Cys Ile Pro Gly
 35 40 45
 Val Ser Phe Ser Pro Asp His His Thr Arg Pro His Cys Glu Ser Cys
 50 55 60
 Arg His Cys Asn Ser Gly Leu Leu Val Arg Asn Cys Thr Ile Thr Ala
 65 70 75 80
 Asn Ala Glu Cys Ala Cys Arg Asn Gly Trp Gln Cys Arg Asp Lys Glu
 85 90 95
 Cys Thr Glu Cys Asp Pro Leu Pro Asn Pro Ser Leu Thr Ala Arg Ser
 100 105 110

Ser Gln Ala Leu Ser Pro His Pro Gln Pro Thr His Leu Pro Tyr Val
 115 120 125

Ser Glu Met Leu Glu Ala Arg Thr Ala Gly His Met Gln Thr Leu Ala
 130 135 140

Asp Phe Arg Gln Leu Pro Ala Arg Thr Leu Ser Thr His Trp Pro Pro
 145 150 155 160

Gln Arg Ser Leu Cys Ser Ser Asp Phe Ile Arg Ile Leu Val Ile Phe
 165 170 175

Ser Gly Met Phe Leu Val Phe Thr Leu Ala Gly Ala Leu Phe Leu His
 180 185 190

Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu Ser Pro Val Glu Pro
 195 200 205

Ala Glu Pro Cys Arg Tyr Ser Cys Pro Arg Glu Glu Glu Gly Ser Thr
 210 215 220

Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro Glu Pro Ala Cys Ser Pro
 225 230 235 240

<210> 20
 <211> 240
 <212> BEJOK
 <213> Homo sapiens

<400> 20
 Thr Pro Ala Pro Lys Ser Cys Pro Glu Arg His Tyr Trp Ala Gln Gly
 1. 5 10 15

Lys Leu Cys Cys Gln Met Cys Glu Pro Gly Thr Phe Leu Val Lys Asp
 20 25 30

Cys Asp Gln His Arg Lys Thr Ala Gln Cys Asp Pro Cys Ile Pro Gly
 35 40 45

Val Ser Phe Ser Pro Asp His His Thr Arg Pro His Cys Glu Ser Cys
 50 55 60

Arg His Cys Asn Ser Gly Leu Leu Val Arg Asn Cys Thr Ile Thr Ala
 65 70 75 80

043052

Asn Ala Glu Cys Ala Cys Arg Asn Gly Trp Gln Cys Arg Asp Lys Glu
85 90 95

Cys Thr Glu Cys Asp Pro Leu Pro Asn Pro Ser Leu Thr Ala Arg Ser
100 105 110

Ser Gln Ala Leu Ser Pro His Pro Gln Pro Thr His Leu Pro Tyr Val
115 120 125

Ser Glu Met Leu Glu Ala Arg Thr Ala Gly His Met Gln Thr Leu Ala
130 135 140

Asp Phe Arg Gln Leu Pro Ala Arg Thr Leu Ser Thr His Trp Pro Pro
145 150 155 160

Gln Arg Ser Leu Cys Ser Ser Asp Phe Ile Arg Ile Leu Val Ile Phe
165 170 175

Ser Gly Met Phe Leu Val Phe Thr Leu Ala Gly Ala Leu Phe Leu His
180 185 190

Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu Ser Pro Val Glu Pro
195 200 205

Ala Glu Pro Cys Arg Tyr Ser Cys Pro Arg Glu Glu Glu Gly Ser Thr
210 215 220

Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro Glu Pro Ala Cys Ser Pro
225 230 235 240

<210> 21
<211> 240
<212> BEJOK
<213> Macaca mulatta

<400> 21
Thr Pro Ala Pro Lys Ser Cys Pro Glu Arg His Tyr Trp Ala Gln Gly
1. 5 10 15

Lys Leu Cys Cys Gln Met Cys Glu Pro Gly Thr Phe Leu Val Lys Asp
20 25 30

Cys Asp Gln His Arg Lys Ala Ala Gln Cys His Pro Cys Ile Pro Gly
35 40 45

043052

Val Ser Phe Ser Pro Asp His His Thr Arg Pro His Cys Glu Ser Cys
50 55 60

Arg His Cys Asn Ser Gly Leu Leu Ile Arg Asn Cys Thr Ile Thr Ala
65 70 75 80

Asn Ala Val Cys Ala Cys Arg Asn Gly Trp Gln Cys Arg Asp Lys Glu
85 90 95

Cys Thr Glu Cys Asp Pro Pro Pro Asn Pro Ser Leu Thr Thr Trp Pro
100 105 110

Ser Gln Ala Leu Gly Pro His Pro Gln Pro Thr His Leu Pro Tyr Val
115 120 125

Asn Glu Met Leu Glu Ala Arg Thr Ala Gly His Met Gln Thr Leu Ala
130 135 140

Asp Phe Arg His Leu Pro Ala Arg Thr Leu Ser Thr His Trp Pro Pro
145 150 155 160

Gln Arg Ser Leu Cys Ser Ser Asp Phe Ile Arg Ile Leu Val Ile Phe
165 170 175

Ser Gly Met Phe Leu Val Phe Thr Leu Ala Gly Thr Leu Phe Leu His
180 185 190

Gln Gln Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu Ser Pro Met Glu Pro
195 200 205

Ala Glu Pro Cys Pro Tyr Ser Cys Pro Arg Glu Glu Glu Gly Ser Thr
210 215 220

Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Pro
225 230 235 240

<210> 22
<211> 443
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический полипептид"

<400> 22

Glu Val Arg Leu Gln Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
1. 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ile Ile Lys Ala Thr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Glu Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Val Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Ala Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

043052

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

435

440

<210> 23
 <211> 213
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 Синтетический полипептид"

 <400> 23
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1. 5 10 15

 Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
 20 25 30

 Leu Ala Trp Tyr His Gln Lys Gln Gly Arg Ser Pro Gln Leu Leu Val
 35 40 45

 Tyr His Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

 Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ala
 65 70 75 80

 Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Tyr Gly Ser Pro Leu
 85 90 95

 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Val Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 24
 <211> 443
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 Синтетический полипептид"

<400> 24
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1. 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ile Ile Lys Ala Thr
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Glu Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
 50 55 60

Gln Val Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Tyr Ala Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

043052

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

043052

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

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

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 25
<211> 214
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический полипептид"

<400> 25
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1. 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Thr Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Tyr Gly Ser Pro Leu

043052

	85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala	100	105	110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly	115	120	125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala	130	135	140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln	145	150	155
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser	165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr	180	185	190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser	195	200	205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys	210		
<210> 26			
<211> 19			
<212> БЕЛОК			
<213> Искусственная последовательность			
<220>			
<221> источник			
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:			
Синтетический			
пептид"			
<400> 26			
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly	1. 5	10	15
Val His Ser			
<210> 27			
<211> 20			

<212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 Синтетический пептид"

 <400> 27
 Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Trp Leu Thr
 1. 5 10 15

 Asp Ala Arg Cys
 20

 <210> 28
 <211> 327
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 Синтетический полипептид"

 <400> 28
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1. 5 10 15

 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80

 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

043052

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

043052

<210> 29
 <211> 107
 <212> BEJOK
 <213> Homo sapiens

<400> 29
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 1. 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 30
 <211> 330
 <212> BEJOK
 <213> Homo sapiens

<400> 30
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1. 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

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

043052

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 31
 <211> 326
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 Синтетический полипептид"

<400> 31
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1. 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140

043052

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 32
<211> 116
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический полипептид"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (1) .. (1)
<223> /замена="Q"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (9) .. (9)
<223> /замена="P"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (11) .. (11)
<223> /замена="L"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (16) .. (16)
<223> /замена="E"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (17) .. (17)
<223> /замена="T"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (20) .. (20)
<223> /замена="I"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (34) .. (34)
<223> /замена="V" или "L" или "I" или "G" или "A" или "S" или "T"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (38) .. (38)
<223> /замена="R"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (43) .. (43)
<223> /замена="K"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (48) .. (48)
<223> /замена="V" или "L" или "I"

<220>
<221> МОД_ОСТ

```

<222> (50)..(50)
<223> Любая аминокислота, кроме М или С

<220>
<221> МОД_ОСТ
<222> (52)..(55)
<223> Любая аминокислота, кроме М или С

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (69)..(69)
<223> /замена="Т"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (71)..(71)
<223> /замена="S"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (73)..(73)
<223> /замена="Е"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (76)..(76)
<223> /замена="А"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (77)..(77)
<223> /замена="Т"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (81)..(81)
<223> /замена="L" или "V" или "I"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (83)..(83)
<223> /замена="I"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (88)..(88)
<223> /замена="N"

<220>
<221> МОД_ОСТ
<222> (101)..(102)
<223> Любая аминокислота, кроме М или С

<220>
<221> МОД_ОСТ
<222> (103)..(103)
<223> Любая аминокислота, кроме С

```

```

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (111)..(111)
<223> /замена="S"

<220>
<221> ПРОЧИЙ_ПРИЗНАК
<222> (1) ..(116)
<223> /примечание="остатки варианта, приведенные в
последовательности, не
являются предпочтительными относительно остатков в аннотациях
для положений варианта"

<400> 32
Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1. 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Thr Leu Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Xaa Xaa Xaa Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 33
<211> 106
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический
полипептид"

```

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (1) .. (1)
<223> /замена="D" или "Q"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (3) .. (3)
<223> /замена="Q"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (9) .. (9)
<223> /замена="S"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (10) .. (10)
<223> /замена="I"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (11) .. (11)
<223> /замена="M"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (13) .. (13)
<223> /замена="A"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (15) .. (15)
<223> /замена="V"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (17) .. (17)
<223> /замена="D"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (18) .. (18)
<223> /замена="R"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (19) .. (19)
<223> /замена="V"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (21) .. (21)
<223> /замена="I" или "M"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (22) .. (22)
 <223> /замена="Т"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (32) .. (32)
 <223> /замена="V" или "L" или "I" или "G" или "A" или "S" или "T"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (39) .. (39)
 <223> /замена="S"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (41) .. (41)
 <223> /замена="K" или "T"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (42) .. (42)
 <223> /замена="S"

<220>
 <221> МОД_ОСТ
 <222> (46) .. (46)
 <223> Любая аминокислота, кроме М или С

<220>
 <221> МОД_ОСТ
 <222> (49) .. (50)
 <223> Любая аминокислота, кроме М или С

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (69) .. (69)
 <223> /замена="S"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (71) .. (71)
 <223> /замена="Т"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (77) .. (77)
 <223> /замена="М" или "V" или "I"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (78) .. (78)
 <223> /замена="Q"

<220>
 <221> ВАРИАНТ

```

<222> (79)..(79)
<223> /замена="P"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (82)..(82)
<223> /замена="V" или "L" или "I" или "T" или "A"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (84)..(84)
<223> /замена="T"

<220>
<221> МОД_ОСТ
<222> (90)..(90)
<223> Любая аминокислота, кроме M или C

<220>
<221> МОД_ОСТ
<222> (91)..(92)
<223> Любая аминокислота, кроме M, C или P

<220>
<221> ПРОЧИЙ_ПРИЗНАК
<222> (1)..(106)
<223> /примечание="остатки варианта, приведенные в
последовательности, не
являются предпочтительными относительно остатков в аннотациях
для положений варианта"

<400> 33
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1. 5 10 15

Glu Lys Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Arg Xaa Ile Tyr
35 40 45

Xaa Xaa Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Xaa Xaa Xaa Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

```

<210> 34
 <211> 116
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 Синтетический полипептид"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (1) .. (1)
 <223> /замена="Q"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (9) .. (9)
 <223> /замена="P"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (11) .. (11)
 <223> /замена="L"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (16) .. (16)
 <223> /замена="E"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (17) .. (17)
 <223> /замена="T"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (20) .. (20)
 <223> /замена="I"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (34) .. (34)
 <223> /замена="V" или "L" или "I" или "G" или "A" или "S" или "T"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (38) .. (38)
 <223> /замена="R"

<220>
 <221> ВАРИАНТ

<222> (43) .. (43)
 <223> /замена="К"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (46) .. (46)
 <223> /замена="Е"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (48) .. (48)
 <223> /замена="У" или "L" или "I"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (50) .. (50)
 <223> /замена="Г" или "У"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (52) .. (52)
 <223> /замена="Q"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (54) .. (54)
 <223> /замена="Q"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (69) .. (69)
 <223> /замена="Т"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (71) .. (71)
 <223> /замена="S"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (73) .. (73)
 <223> /замена="Е"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (76) .. (76)
 <223> /замена="A"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (77) .. (77)
 <223> /замена="Г"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (81) .. (81)
 <223> /замена="L" или "У" или "I"

```

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (83)..(83)
<223> /замена="I"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (88)..(88)
<223> /замена="N"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (103)..(103)
<223> /замена="L" или "V" или "I"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (111)..(111)
<223> /замена="S"

<220>
<221> ПРОЧИЙ ПРИЗНАК
<222> (1)..(116)
<223> /примечание="остатки варианта, приведенные в
последовательности, не
являются предпочтительными относительно остатков в аннотациях
для положений варианта"

<400> 34
Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1. 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Thr Leu Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

```

Thr Val Ser Ser
115

<210> 35
<211> 106
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности
Синтетический полипептид"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (1) .. (1)
<223> /замена="D" или "Q"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (3) .. (3)
<223> /замена="Q"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (9) .. (9)
<223> /замена="S"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (10) .. (10)
<223> /замена="I"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (11) .. (11)
<223> /замена="M"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (13) .. (13)
<223> /замена="A"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (15) .. (15)
<223> /замена="V"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (17) .. (17)
<223> /замена="D"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (18) .. (18)
 <223> /замена="R"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (19) .. (19)
 <223> /замена="V"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (21) .. (21)
 <223> /замена="I" или "M"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (22) .. (22)
 <223> /замена="T"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (32) .. (32)
 <223> /замена="V" или "L" или "I" или "G" или "A" или "S" или "T"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (39) .. (39)
 <223> /замена="S"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (41) .. (41)
 <223> /замена="K" или "T"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (42) .. (42)
 <223> /замена="S"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (45) .. (45)
 <223> /замена="L"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (46) .. (46)
 <223> /замена="L"

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (69) .. (69)
 <223> /замена="S"

<220>
 <221> ВАРИАНТ

```

<222> (71)..(71)
<223> /замена="T"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (77)..(77)
<223> /замена="M" или "V" или "I"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (78)..(78)
<223> /замена="Q"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (79)..(79)
<223> /замена="P"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (82)..(82)
<223> /замена="V" или "L" или "I" или "T" или "A"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (84)..(84)
<223> /замена="T"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (90)..(90)
<223> /замена="F" или "Y"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (91)..(91)
<223> /замена="Q"

<220>
<221> ПРОЧИЙ ПРИЗНАК
<222> (1)..(106)
<223> /примечание="остатки варианта, приведенные в
последовательности, не
являются предпочтительными относительно остатков в аннотациях
для положений варианта"

<400> 35
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1. 5 10 15

Glu Lys Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

```

043052

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Ser Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 36
<211> 213
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический полипептид"

<400> 36
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1. 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Ser Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

043052

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 37
<211> 446
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический полипептид"

<400> 37
Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1. 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
50 55 60

043052

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

043052

```

290                295                300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                310                315                320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325                330                335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340                345                350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355                360                365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370                375                380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                390                395                400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405                410                415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420                425                430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435                440                445

<210> 38
<211> 442
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический полипептид"

<400> 38
Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1. 5                10                15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20                25                30

```

043052

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

043052

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
260 265 270

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
275 280 285

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
290 295 300

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
305 310 315 320

Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
325 330 335

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
340 345 350

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
355 360 365

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

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
385 390 395 400

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
420 425 430

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 39
<211> 116
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический полипептид"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (20) .. (20)
<223> /замена="I"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (38) .. (38)
<223> /замена="R"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (76) .. (76)
<223> /замена="A"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (77) .. (77)
<223> /замена="T"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (81) .. (81)
<223> /замена="L"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (83) .. (83)
<223> /замена="I"

<220>
<221> ПРОЧИЙ ПРИЗНАК
<222> (1) .. (116)
<223> /примечание="остатки варианта, приведенные в
последовательности, не
являются предпочтительными относительно остатков в аннотациях
для положений варианта"

<400> 39
Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1. 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe

043052

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Phe Thr Leu Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 40
<211> 106
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический полипептид"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (1) .. (1)
<223> /замена="D"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (3) .. (3)
<223> /замена="Q"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (9) .. (9)
<223> /замена="S"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (13) .. (13)
<223> /замена="A"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (15) .. (15)
<223> /замена="V"

<220>

```

<221> ВАРИАНТ
<222> (17) .. (17)
<223> /замена="D"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (19) .. (19)
<223> /замена="V"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (21) .. (21)
<223> /замена="I"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (22) .. (22)
<223> /замена="T"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (41) .. (41)
<223> /замена="K"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (69) .. (69)
<223> /замена="S"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (71) .. (71)
<223> /замена="T"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (77) .. (77)
<223> /замена="M"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (78) .. (78)
<223> /замена="Q"

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (84) .. (84)
<223> /замена="T"

<220>
<221> ПРОЧИЙ ПРИЗНАК
<222> (1) .. (106)
<223> /примечание="остатки варианта, приведенные в
последовательности, не
являются предпочтительными относительно остатков в аннотациях
для положений варианта"

```

043052

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

<210> 41
 <211> 443
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 Синтетический полипептид"

<400> 41
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1. 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ile Ile Lys Ala Thr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Glu Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
 50 55 60

043052

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

043052

290	295	300
Leu His Gln Asp Trp	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser	
305	310	315 320
Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys		
	325	330 335
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu		
	340	345 350
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe		
	355	360 365
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu		
	370	375 380
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe		
385	390	395 400
Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly		
	405	410 415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr		
	420	425 430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
	435	440
<210> 42		
<211> 214		
<212> БЕЛОК		
<213> Искусственная последовательность		
<220>		
<221> источник		
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:		
Синтетический		
полипептид"		
<400> 42		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1. 5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe		
	20	25 30

043052

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

<210> 43
 <211> 164
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический полипептид"

<400> 43

Thr Pro Ala Pro Lys Ser Cys Pro Glu Arg His Tyr Trp Ala Gln Gly
1. 5 10 15

Lys Leu Cys Cys Gln Met Cys Glu Pro Gly Thr Phe Leu Val Lys Asp
20 25 30

Cys Asp Gln His Arg Lys Ala Ala Gln Cys Asp Pro Cys Ile Pro Gly
35 40 45

Val Ser Phe Ser Pro Asp His His Thr Arg Pro His Cys Glu Ser Cys
50 55 60

Arg His Cys Asn Ser Gly Leu Leu Val Arg Asn Cys Thr Ile Thr Ala
65 70 75 80

Asn Ala Glu Cys Ala Cys Arg Asn Gly Trp Gln Cys Arg Asp Lys Glu
85 90 95

Cys Thr Glu Cys Asp Pro Leu Pro Asn Pro Ser Leu Thr Ala Arg Ser
100 105 110

Ser Gln Ala Leu Ser Pro His Pro Gln Pro Thr His Leu Pro Tyr Val
115 120 125

Ser Glu Met Leu Glu Ala Arg Thr Ala Gly His Met Gln Thr Leu Ala
130 135 140

Asp Phe Arg Gln Leu Pro Ala Arg Thr Leu Ser Thr His His His His
145 150 155 160

His His His His

<210> 44

<211> 224

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический полипептид"

```

<400> 44
Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1. 5                      10                      15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
                20                      25                      30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
                35                      40                      45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
                50                      55                      60

Lys Gly Arg Phe Thr Phe Thr Leu Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                      70                      75                      80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                      90                      95

Ala Arg Glu Gly Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
                100                      105                      110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
                115                      120                      125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
                130                      135                      140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                      150                      155                      160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                      170                      175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
                180                      185                      190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195                      200                      205

```

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220

<210> 45
 <211> 213
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 Синтетический полипептид"

<400> 45
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1. 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
 65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Ser Tyr Pro Phe Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

	165		170		175
	Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala				
	180		185		190
	Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe				
	195		200		205
	Asn Arg Gly Glu Cys				
	210				
	<210> 46				
	<211> 708				
	<212> ДНК				
	<213> Искусственная последовательность				
	<220>				
	<221> источник				
	<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:				
Синтетический	полинуклеотид"				
	<400> 46				
60	atggacatgc ggggtgccagc tcagctgctg gccctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc				
120	agatgcgaga tcgtgctgac ccagtcctcc gccaccctgt ctctgagccc tggcgagaga				
180	gccaccctga gctgctccgc ctctcctcc gtgtcctaca tgcactggta tcagcagaag				
240	cccgccagg cccccaagcg gtggatctac gacacctcca agctggcctc cggcgtgccc				
300	gccagattct ccggctctgg ctctggcacc gactactccc tgaccatctc cagcctggaa				
360	cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagtggaaact cctaccctt caccttcggc				
420	cagggcacca agctggaaat caagcgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg				
480	ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc				
540	tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc				
600	caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg				

660 acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag
 708 ggcctgagct cgccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgttga

<210> 47
 <211> 1398
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 Синтетический полинуклеотид"

<400> 47
 60 atgggctcca cggccatcct gggactgctg ctggctgtgc tgcagggcgt gtgcgccgag
 120 atccagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaagggtgcc
 180 tgcaaggcct ccggctacac cttcaccaac tacggcatga actgggtgaa acagggccca
 240 ggccagggcc tgaagtggat gggctggatc aacaccaaca ccggcgagcc cacctacgcc
 300 gaagagttca agggccggtt caccctcacc ctggacacct ccatctccac cgcctacatg
 360 gaactgtcct cctgcgggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg agagggcgac
 420 gccatggact attggggcca gggcacaacc gtgaccgtgt cctccgctag caccaagggc
 480 ccatcgggtct tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctggggggcac agcggccctg
 540 ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc
 600 ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccgcc gtcctacagt cctcaggact ctactccctc
 660 agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg
 720 aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaagggtg agcccaaata ttgtgacaaa
 780 actcacacat gccaccgtg ccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc

840 ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg
 900 gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg
 960 gagggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg
 1020 gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag
 1080 gtctccaaca aagccctccc agcccccac gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag
 1140 ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg acgagctgac caagaaccag
 1200 gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag
 1260 agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc
 1320 tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc
 1380 ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gacgtctccc
 1398 ctgtctccgg gtaaatga

<210> 48
 <211> 218
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 Синтетический полипептид"

<400> 48
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1. 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
 20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

043052

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

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

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 49

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

Синтетический

пептид"

<400> 49
 Asn Tyr Tyr Met Tyr
 1. 5

<210> 50
 <211> 17
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 Синтетический пептид"

<400> 50
 Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys
 1. 5 10 15

Asn

<210> 51
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 Синтетический пептид"

<400> 51
 Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr
 1. 5 10

<210> 52
 <211> 120
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 Синтетический полипептид"

<400> 52
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1. 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 53
 <211> 447
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 Синтетический полипептид"

<400> 53
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1. 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr

043052

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

043052

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 54
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический пептид"

<400> 54
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1. 5 10

<210> 55
<211> 7
<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 Синтетический пептид"
 <400> 55
 Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
 1. 5

 <210> 56
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 Синтетический пептид"
 <400> 56
 Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg Thr
 1. 5

 <210> 57
 <211> 107
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 Синтетический полипептид"
 <400> 57
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1. 5 10 15

 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30

 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 58

<211> 214

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический полипептид"

<400> 58

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1. 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

043052

130		135		140
Lys Val Gln Trp	Lys Val Asp Asn Ala Leu	Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
145	150	155	160	
Glu Ser Val Thr	Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser	Leu Ser		
	165	170	175	
Ser Thr Leu Thr	Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr			
	180	185	190	
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser				
	195	200	205	
Phe Asn Arg Gly Glu Cys				
210				

<210> 59
 <211> 5
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 Синтетический пептид"

<400> 59
 Asn Ser Gly Met His
 1. 5

<210> 60
 <211> 17
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 Синтетический пептид"

<400> 60
 Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1. 5 10 15

Gly

```

<210> 61
<211> 4
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический
        пептид"

<400> 61
Asn Asp Asp Tyr
1

<210> 62
<211> 113
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический
        полипептид"

<400> 62
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1. 5              10              15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
      20              25              30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
      35              40              45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
      50              55              60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65              70              75              80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85              90              95

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
      100             105             110

```

Ser

<210> 63

<211> 440

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический полипептид"

<400> 63

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1. 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
115 120 125

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145 150 155 160

043052

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
180 185 190

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
195 200 205

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
210 215 220

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225 230 235 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
245 250 255

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
260 265 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
275 280 285

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
290 295 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
305 310 315 320

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
325 330 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
340 345 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
355 360 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
370 375 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

385 390 395 400

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 64
<211> 76
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический полипептид"

<400> 64
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1. 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Trp Val
20 25 30

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Val Thr Met
35 40 45

Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu
50 55 60

Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
65 70 75

<210> 65
<211> 76
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический полипептид"

043052

<400> 65

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1. 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Trp Val
20 25 30

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Val Thr Met
35 40 45

Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu
50 55 60

Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
65 70 75

<210> 66

<211> 70

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

Синтетический

полипептид"

<400> 66

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
50 55 60

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 67

<211> 70

<212> БЕЛОК

```

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический
    полипептид"

<400> 67
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1. 5                      10                      15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
                20                      25                      30

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly
          35                      40                      45

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp
          50                      55                      60

Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
65                      70

<210> 68
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический
    пептид"

<400> 68
Val Val Val Pro Pro
1. 5

<210> 69
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический
    пептид"

<400> 69

```

His His His His His His His His His Gly
 1. 5 10

<210> 70
 <211> 83
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 Синтетический полипептид"

<400> 70
 Ser Cys Pro Glu Arg His Tyr Trp Ala Gln Gly Lys Leu Cys Cys Gln
 1. 5 10 15

Met Cys Glu Pro Gly Thr Phe Leu Val Lys Asp Cys Asp Gln His Arg
 20 25 30

Lys Ala Ala Gln Cys Asp Pro Cys Ile Pro Gly Val Ser Phe Ser Pro
 35 40 45

Asp His His Thr Arg Pro His Cys Glu Ser Cys Arg His Cys Asn Ser
 50 55 60

Gly Leu Leu Val Arg Asn Cys Thr Ile Thr Ala Asn Ala Glu Cys Ala
 65 70 75 80

Cys Arg Asn

<210> 71
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 Синтетический пептид"

<400> 71
 Asp Lys Glu Cys Thr Glu Cys
 1. 5

<210> 72

<211> 212
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 Синтетический полипептид"

 <400> 72
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1. 5 10 15

 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45

 Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

 Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
 65 70 75 80

 Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Ser Tyr Pro Phe Thr
 85 90 95

 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110

 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 115 120 125

 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140

 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160

 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175

 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205

Asn Arg Gly Glu
 210

<210> 73
 <211> 131
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 Синтетический полипептид"

<400> 73
 Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1. 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Phe Thr Leu Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

Pro Ser Ser
 130

043052

```

<210> 74
<211> 81
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический
      полипептид"

<400> 74
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
1. 5              10              15

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
      20              25              30

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
      35              40              45

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
      50              55              60

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
      65              70              75              80

Lys

<210> 75
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический
      пептид"

<400> 75
Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His
1. 5              10              15

<210> 76
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

```

```

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический
    пептид"

<400> 76
Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser
1. 5

<210> 77
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический
    пептид"

<400> 77
Gln His Ser Arg Asp Leu Pro Leu Thr
1. 5

<210> 78
<211> 111
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
Синтетический
    полипептид"

<400> 78
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1. 5          10          15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
          20          25          30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35          40          45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50          55          60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65          70          75          80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
          85          90          95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100          105          110

```

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с CD27 человека, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую:

a) CDR1 переменной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где $X_1=M$;

b) CDR2 переменной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, где $X_1=N$, $X_2=T$, $X_3=N$ и $X_4=T$;

c) CDR3 переменной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, где $X_1=M$;

и варибельную область легкой цепи, содержащую:

d) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, где $X_1=M$;

e) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, где $X_1=D$ и $X_2=T$; и

f) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, где $X_1=W$, $X_2=N$ и $X_3=S$.

2. Антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по п.1, выбранное из группы, состоящей из:

антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего варибельную область тяжелой цепи, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 10-13, и варибельную область легкой цепи, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 15-18;

антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15.

3. Антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с CD27 человека, которое содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15.

4. Антитело изотипа IgG1 человека, которое связывается с CD27 человека, которое содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15.

5. Антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по любому из пп.1-3, которое представляет собой гуманизированное антитело, содержащее две тяжелые цепи и две легкие цепи, и представляет собой IgG.

6. Антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по любому из пп.1-3, которое представляет собой антитело изотипа IgG1 человека.

7. Антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по любому из пп.1-6, где антитело содержит константный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30.

8. Антитело, которое связывается с CD27 человека, состоящее из двух легких цепей и двух тяжелых цепей, где каждая легкая цепь состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 36 и каждая тяжелая цепь состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 37.

9. Антитело, которое связывается с CD27 человека, состоящее из двух легких цепей и двух тяжелых цепей, где каждая легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36 и каждая тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37.

10. Антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по любому из пп.1-9, которое экспрессируется клеткой яичника китайского хомячка (CHO).

11. Антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по любому из пп.1-9, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент включает паттерн гликозилирования, характерный для экспрессии в клетке яичника китайского хомячка (CHO).

12. Полинуклеотид, кодирующий любое из антител, или их антигенсвязывающих фрагментов, по пп.1-9.

13. Полинуклеотид для кодирования антитела по п.9, где полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 46, который кодирует легкую цепь антитела, и SEQ ID NO: 47, который кодирует тяжелую цепь антитела.

14. Вектор экспрессии, содержащий полинуклеотид по п.12 или 13.

15. Клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид по любому из пп.12 или 13 или экспрессионный вектор по п.14.

16. Клетка-хозяин по п.15, представляющая собой клетку яичника китайского хомяка.

17. Способ получения антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, включающий:

a) культивирование клетки-хозяина, содержащей полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь и легкую цепь любого из антител, или их антигенсвязывающих фрагментов, по пп.1-9, в условиях, благоприятных для экспрессии полинуклеотида; и

b) извлечение антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, из клетки-хозяина и/или культуральной среды.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по любому из пп.1-11 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

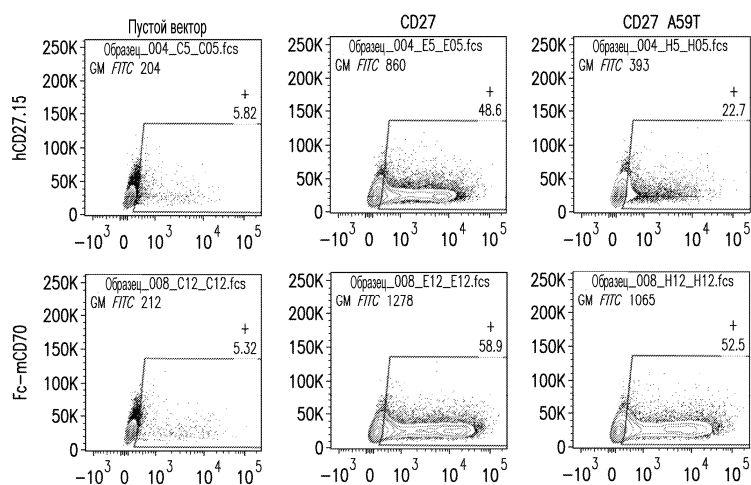
19. Применение антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, по любому из пп.1-11 или композиции по п.18 для производства лекарственного препарата, предназначенного для лечения злокачественного новообразования.

20. Применение по п.19, где лекарственный препарат адаптирован для введения в сочетании с пембролизумабом.

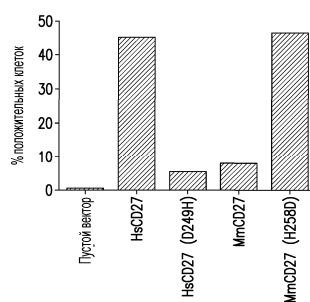
21. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по п.8 и пембролизумаб.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по п.9 и пембролизумаб.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по любому из пп.3-7 и пембролизумаб.
 24. Композиция по п.23, отличающаяся тем, что антитело имеет изотип IgG1 человека.
 25. Применение композиции по любому из пп.21-24 для производства лекарственного препарата, предназначенного для лечения злокачественного новообразования.



Фиг. 1



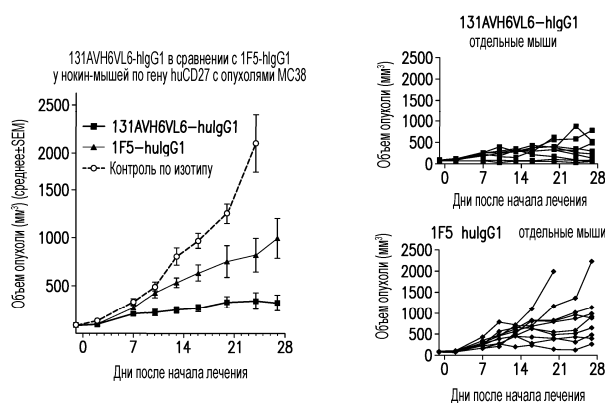
Фиг. 2

5		1	50
	131AVH6	(1) E IQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF	TNYGMNWKQAPGGGLKMMGW
	131AVH7	(1) E IQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTF	TNYGMNWKQAPGGGLKMMGW
	родительская VH	(1) Q IQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTF	TNYGMNWKQAPGGGLKMMGW
10	131AVH8	(1) E IQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF	TNYGMNWKQAPGGGLKMMGW
	131AVH9	(1) E IQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF	TNYGMNWKQAPGGGLKMMGW
	VH1-102	(1) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF	-----WVRQAPGGGLEWMC-
	VH1-146	(1) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF	-----WVRQAPGGGLEWMC-
15		51	100
	131AVH6	(51) INTNTGEPTYAEEFKGRFTFLDTSISTAYMELSSLRSED	TAVYYCAREG
	131AVH7	(51) INTNTGEPTYAEEFKGRFTFLDTSATTAYLEISSLRSED	TAVYYCAREG
	родительская VH	(51) INTNTGEPTYAEEFKGRFASLETSATTAYLQINLNKED	TATYFCAREG
	131AVH8	(51) INTNTGEPTYAEEFKGRFTFLDTSISTAYMELSSLRNED	TAVYYCAREG
20	131AVH9	(51) INTNTGEPTYAEEFKGRFTFLDTSASTAYMELSSLRSED	TAVYYCAREG
	VH1-102	(45) -----RVTMTRODTSISTAYMELSLRSDDTAVYYCAR	---
	VH1-146	(45) -----RVTMTRODTSISTAYMELSSLRSED	TAVYYCAR---
25		101	116
	131AVH6	(101) DAMDYWGQGTITVTVSS	
	131AVH7	(101) DAMDYWGQGTITVTVSS	
	родительская VH	(101) DAMDYWGQGTITVTVSS	
	131AVH8	(101) DAMDYWGQGTITVTVSS	
	131AVH9	(101) DAMDYWGQGTITVTVSS	
30	VH1-102	(77) -----	
	VH1-146	(77) -----	
35		1	50
	131AVL6	(1) E IVLTSQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMH	WYQKPGQAPKRWIYDT
	131AVL7	(1) E IVLTSQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMH	WYQKPGQAPKRWIYDT
	131AVL8	(1) E IVLTSQSPATLSASPGERVTLSCSASSSVSYMH	WYQKPGQAPKRWIYDT
	131AVL9	(1) D IQLTSQSPSTLSASVGDRTITCSASSSVSYMH	WYQKPGKAPKRWIYDT
	VK1-02	(1) D IQLTSQSPSTLSASVGDRTITC-----	WYQKPGKAPKLLIY--
	родительская VL	(1) Q IVLTSQSPATLSASPGERVTLSCSASSSVSYMH	WYQKSGTSPKRWIYDT
40	VK3-L6	(1) E IVLTSQSPATLSLSPGERATLSC-----	WYQKPGQAPRLIY--
45		51	100
	131AVL6	(51) SKLASGVPARFSGSGSDTDSLTISSLEPEDF	AVYYCQMNISYPFTFGQG
	131AVL7	(51) SKLASGVPARFSGSGSDTSYSLTISSLEPEDF	ATYYCQMNISYPFTFGQG
	131AVL8	(51) SKLASGVPARFSGSGSDTDSLTISSMEPEDF	AVYYCQMNISYPFTFGQG
	131AVL9	(51) SKLASGVPARFSGSGSDTDLTISSLPEDF	ATYYCQMNISYPFTFGQG
	VK1-02	(39) -----GVPSRFSGSGSDTDLTISSLPEDF	ATYYC-----
	родительская VL	(51) SKLASGVPARFSGSGSDTSYSLTISSMEADAATYYCQMNISYPFTFGSG	
	VK3-L6	(39) -----GIPARFSGSGSDTDLTISSLEPEDF	AVYYC-----
50			

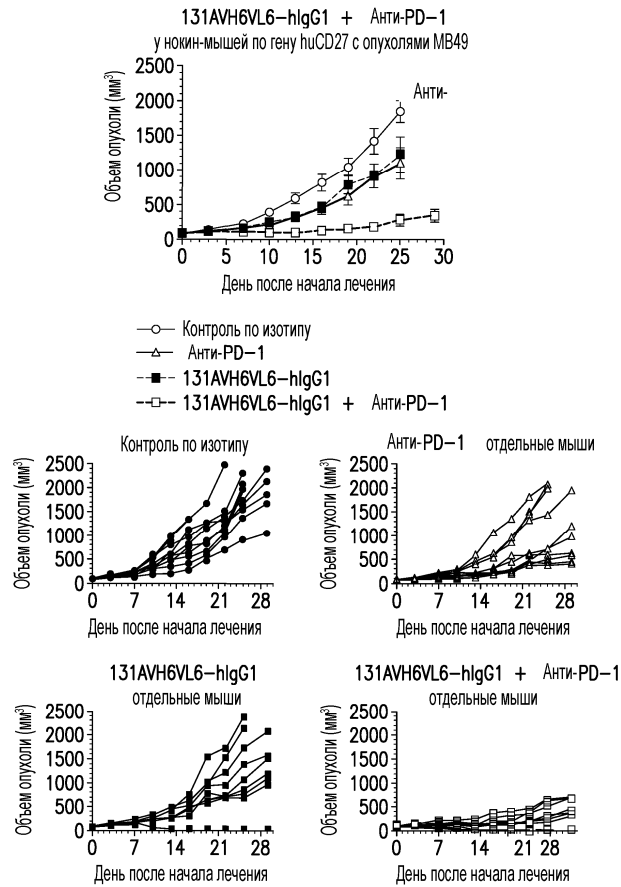
Фиг. 3А

		101
	131AVL6	(101) TKLEIK
	131AVL7	(101) TKLEIK
	131AVL8	(101) TKLEIK
55	131AVL9	(101) TKLEIK
	VK1-02	(71) -----
	родительская VL	(101) TKLEIK
	VK3-L6	(71) -----

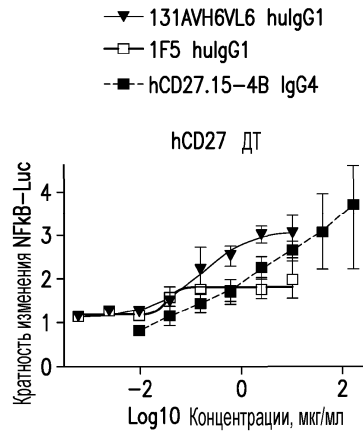
Фиг. 3В



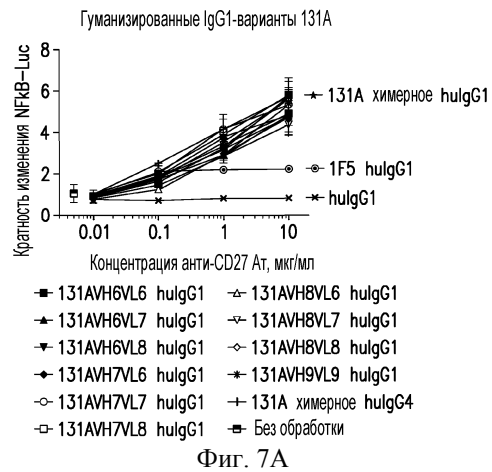
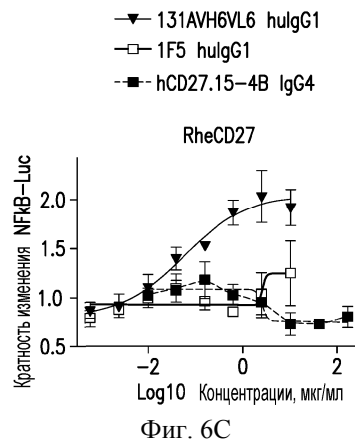
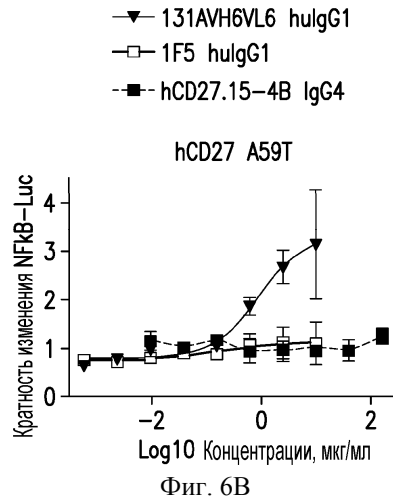
Фиг. 4

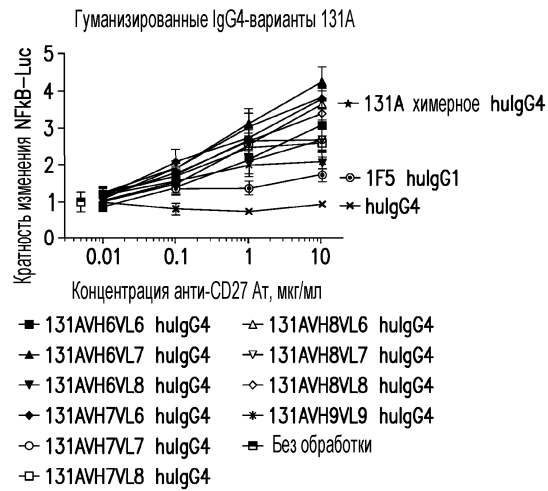


Фиг. 5

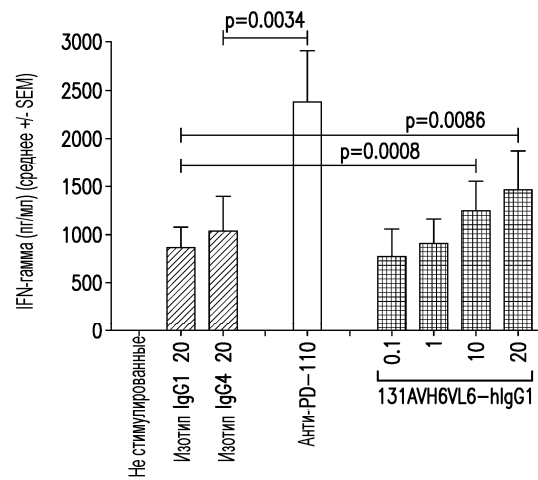


Фиг. 6А

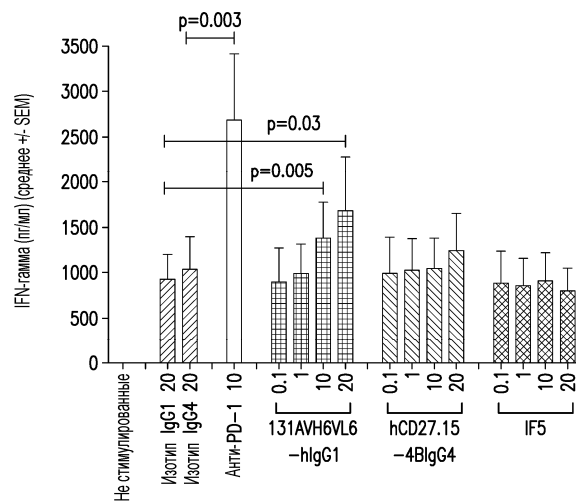




Фиг. 7В



Фиг. 8



Фиг. 9

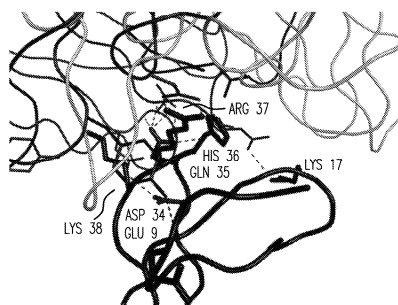
связывание
 потеря связывания

Мутант CD27	Мышиное hCD27.131A		гуманизированное hCD27.15	1A4 (мышиное IgG1)		9F4 (мышиное IgG2a)		1F5IgG1	
Пустой вектор	35.7	7.6	30.3	31.7	6.5	32.3	6.5	30.8	4.6
ДТ hCD27	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
P8A	44.9	15.9	63.0	84.5	79.1	68.5	62.2	82.5	73.1
E9A	96.7	132.4	58.5	98.2	121.6	96.6	108.9	95.4	119.5
R10A	102.6	108.1	58.9	106.6	113.4	104.3	99.0	104.9	113.0
W13A	86.0	88.6	71.4	89.1	93.4	90.7	86.5	89.5	82.8
Q15A	99.6	135.7	98.6	32.0	7.6	107.3	118.1	99.0	126.6
G16A	94.8	107.9	140.8	90.8	97.3	94.7	101.7	96.0	101.0
K17A	103.4	126.4	119.6	32.4	6.8	98.0	106.2	95.1	111.8
F28A	106.5	57.1	59.4	112.7	60.0	114.8	58.2	112.7	46.2
V30A	170.2	94.0	82.6	160.8	101.8	166.1	95.6	170.6	88.9
K31A	202.9	134.0	30.3	193.7	137.7	206.7	132.8	204.9	120.4
D32A	113.1	62.1	50.6	43.7	8.7	118.5	66.3	114.7	59.6
H36A	54.1	10.8	122.0	110.6	85.2	88.5	66.5	115.7	80.0
R37A	50.3	9.6	105.7	114.9	87.0	35.0	6.2	108.8	88.0
K38A	48.2	11.8	97.6	104.1	97.7	44.7	31.6	96.5	94.2
Q41A	108.2	80.5	33.9	106.5	76.1	112.8	71.3	103.9	66.3
D43A	193.7	96.2	31.0	194.8	93.4	200.9	92.5	202.0	86.1
P44A	158.4	91.0	68.7	145.5	90.5	159.1	91.7	150.0	83.7
I46A	132.2	75.0	81.9	129.1	82.7	137.0	82.7	127.5	69.7
V49A	146.6	99.8	69.0	144.4	97.0	151.0	92.1	143.1	92.8
H60A	178.0	129.0	82.6	166.7	120.2	184.7	125.8	175.5	109.9
S63A	162.3	140.7	104.1	158.5	163.0	153.3	149.1	144.1	121.4
R87A	153.1	110.7	114.1	143.2	108.0	153.3	98.8	40.8	7.8
N88A	162.3	123.6	131.5	153.8	116.1	153.3	104.2	152.9	119.4
G89A	113.1	82.9	97.4	100.2	81.8	116.1	77.5	102.9	68.5
W90A	125.5	102.4	93.8	123.2	96.4	130.1	85.7	42.5	10.0
Q91A	147.9	136.2	135.8	145.5	120.2	148.7	111.4	155.9	115.2
R93A	125.3	90.0	130.8	119.7	91.1	122.0	91.1	119.6	85.5

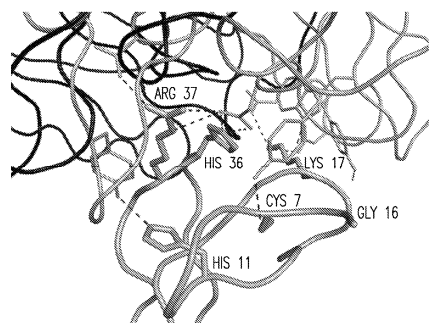
Фиг. 10



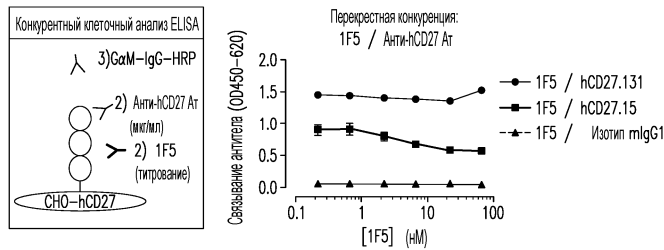
Фиг. 11



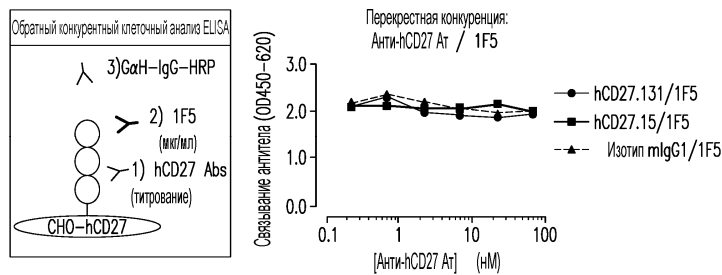
Фиг. 12А



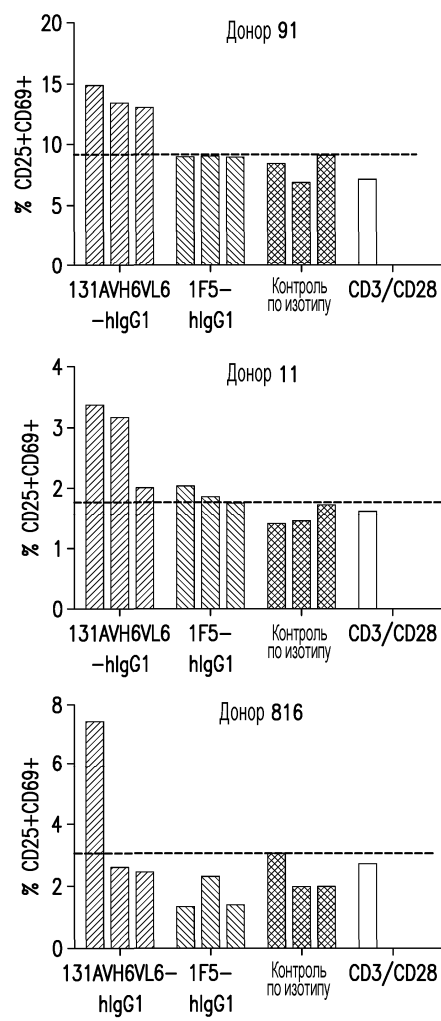
Фиг. 12В



Фиг. 13А



Фиг. 13В



Фиг. 14

